

Preventivní účinky kyseliny listové

doc. MUDr. Miroslav Stránský

3. LF UK, Ústav výživy, Praha

Zdravotně sociální fakulta, Katedra klinických oborů, České Budějovice

Kyselina listová patří do skupiny vitaminů rozpustných ve vodě. Tento vitamin hraje důležitou roli v látkové výměně aminokyselin, nukleových kyselin a fosfolipidů a tvorbě krve, ovlivňuje metabolismus homocysteinu. Podílí se na normálním vývinu neurální trubice během embryonálního vývoje, snižuje rovněž incidenci i jiných vrozených vad a poruch. Diskutuje se preventivní účinek na kardiovaskulární choroby, některá nádorová onemocnění a zlepšení kognitivních funkcí. Saturace obyvatelstva kyselinou listovou je deficitní, zlepšení lze docílit zvýšením konzumu potravin bohatých na folát, obohacováním potravin a suplementací ve formě mono- nebo polyvitaminových preparátů.

Klíčová slova: kyselina listová, metabolismus, zdroje, prevence onemocnění.

Preventive effects of folic acid

Folic acid is one of water soluble vitamins. It plays an important role in metabolism of aminoacids, nucleic acids, phospholipids and in blood production; it has influence on homocysteine metabolism too. It is important for normal development of the neural tube in embryos and it reduces the incidence of other inborn defects. Possibilities of its preventive effect on cardiovascular disease, some cancers and possibly on improvement of cognitive functioning, are being considered. Folic acid saturation of population is deficient. Improvement is possible by means of increased consumption of folic acid rich foods and supplementation in the form of mono or multi-vitamin preparations.

Key words: folic acid, metabolism, sources, prevention of disease.

Interní Med. 2011; 13(4): 159–162

Úvod

Historie kyseliny listové začíná v r. 1931, kdy L. Wills izoloval v játrech antianemický faktor, kterým bylo možné léčit chudokrevnost v těhotenství. V r. 1940 izolovali Američané E. Snell a W. H. Peterson z jater a kvasnic faktor esenciální pro růst *Lactobacillus casei*, o rok později izoloval Mitchell z USA z kvasnic růstový faktor pro *Streptococcus lactis*, který byl velmi podobný růstovému faktoru pro *Streptococcus casei*, a nazval jej kyselinou listovou. V r. 1942 poznal F. G. Hopkins (USA) chemický význam pteridinů a jejich podobnost s puriny nukleových kyselin a domníval se, že tato látka je pro savce esenciální. Další rok uveřejnil E. L. R. Stockstad, rovněž z USA, že faktor izolovaný z jater je podstatně aktivnější než faktor z kvasnic, a domníval se, že se jedná o více sloučenin. Konečně v r. 1946 izoloval R. B. Angier a spolupracovníci pteroylmonoglutamát a podařilo se jim tuto látku syntetizovat.

Chemie, vlastnosti

Kyselina listová je jedním z vitaminů skupiny B, bývá též ve francouzské literatuře označována jako vitamin B₉. Jméno se odvozuje z latinského „folium“ (list), protože byla tato látka poprvé v r. 1940 izolována ze špenátu (1). Pod pojmem folát je zahrnuto více než 100 vitaminových derivátů pteroylmonoglutamové kyseliny. V důsledku toho se v anglosaské literatuře používá pro všechny tyto sloučeniny označení

folát, jako kyselina listová se označuje pteroylmonoglutamová kyselina. Foláty mají heterocyklickou strukturu, která se skládá z jednoho pteridinového a p-aminobenzoového kruhu, na jehož karboxylovém konci se váže až 8 zbytků glutamové kyseliny. Podle počtu glutamových zbytků se rozlišuje mezi pteroylmonoglutamem a pteroylpolyglutamátem.

V rostlinných a živočišných tkáních a v potravinách převažují polyglutamáty, které mohou syntetizovat pouze rostliny a některé bakterie. Od těchto folátů se liší synteticky vyráběná kyselina listová (pteroylmonoglutamová kyselina nebo PGA). Při obohacování potravin a nápojů, v suplementech a v lécích se používá výhradně tato syntetická forma (2).

Vzhledem k různé využitelnosti mono- a polyglutamátů byl zaveden pojem ekvivalent kyseliny listové (3): 1 µg ekvivalentu folátu = 1 µg folátu v potravině = 0,5 µg syntetické kyseliny listové (PGA). Při výpočtu příjmu ekvivalentu folátu z obohacených potravin resp. z potravinových doplňků je používán následující vzorec: µg ekvivalentu folátu = µg folátu v potravině + (1,7 × µg syntetické kyseliny listové) (3, 4).

Kyselina listová je žluto-oranžový krystalický prášek, bez chuti a zápachu, nerozpustný v alkoholu a jiných organických rozpustidlech, dobře rozpustný ve vodě, je termolabilní a citlivý na světlo. Synergicky působí biotin, pantotenová kyselina, niacin, vitaminy B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, E, estradiol a testosteron (2). Během skladování potravin

a jejich zpracování je nutno počítat se ztrátami, u monoglutamátu až do 70%, u polyglutamátů okolo 50%. Celkové ztráty z potravin se pohybují v rozmezí 10–70% v průměru okolo 35% (2, 5).

Zdroje

Kyselina listová se nachází v potravinách rostlinného i živočišného původu, podle největších analýz v cca 50% v konjugované formě a v 50% ve volné formě (2). Dobrymi zdroji jsou zelená zelenina (salát, špenát) a další druhy zeleniny (rajčata, růžičková kapusta, kapusta, zelí, zelený hrášek, okurky, dýně, červená řepa, květák, brokolice, chřest, mrkev), ovoce (pomeranče, mango, avokádo, banány, třešně, višně, jahody), luštěniny, obilné klíčky, celozrnné obiloviny, ořechy a kvasnice (tabulka 1). Dobrým zdrojem jsou i vnitřnosti a vejce, obsah v mase, rybách, mléku a mléčných výrobcích je relativně nízký (6).

Vstřebávání

Kyselina listová se vstřebává v závislosti na pH v horní části tenkého střeva. Zatímco se monoglutamáty vstřebávají téměř kompletně (> 90%), jsou polyglutamáty využitelné jen asi z 50% a musí být před absorpcí štěpeny intestinální konjugázou na monoglutamáty (7). Průměrná absorpce ze smíšené stravy se pohybuje okolo 50%, folát živočišného původu se vstřebává lépe než folát z rostlinných zdrojů (8). Využitelnost může ovlivnit řada léků a alkohol: dlouhodobé podávání antikonvulziv, antiepileptik nebo

Tabulka 1. Obsah folátu v zelenině a ovoci ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) (2, 6)

Potravina	Folát celkem $\mu\text{g}/100\text{ g}$	% mono-glutamátu z celkového folátu
kapusta	212	47
růžová kapusta	179	44
zelený hrášek	159	32
petržel	149	13
polníček	145	13
špenát	145	23
květák	125	27
brokolice	111	52
endivie	109	54
chřest	108	20
pórek	103	7
červená řepa	83	44
višně	80	30
celer, kořen	76	9
čínské zelí	75	47
hlávkový salát	75	28
kedlubny	70	39
zahradní jahody	65	63
červená paprika	60	12
mrkev	55	23
třešně	52	41
čekanka	50	72
rajčata	50	20
hroznové víno	43	79
pomeranče	42	67
kyselé zelí	31	97
maliny	30	73
okurky	27	29
zelená paprika	26	72
broskve	23	69
nektarinky	21	62
brambory	20	55
angrešt	19	82
banány	17	65
černý rybíz	16	89
švestky	13	54
červený rybíz	11	62
meruňky	11	41
jablka (Elstar)	10	12

antimalarik blokuje enzym konjugázu (2) a snižuje tak resorpci folátu. Negativní vliv orálních kontraceptiv na využití folátů v organizmu není v důsledku nízkých koncentrací estrogenů v novějších preparátech prokazatelný.

Funkce, projevy deficitu

Kyselina listová hraje významnou roli v látkové výměně bílkovin, je nezbytná pro růst buněk, jejich dělení a optimální diferenciaci. Je součástí enzymů, které se podílejí na syntéze purinů, pyrimidinu, ami-

nokselin, na syntéze DNA a RNA a enzymů, které regulují dělení buněk (2). Folát je ve své funkci úzce spojen s železem a vitamínem B_{12} . To je nutné mít na zřeteli při interpretaci výsledků biochemických vyšetření a při substituci deficitu.

Nedostatek folátu se manifestuje na buněčných systémech s velmi rychlým dělením buněk (červených a bílých krvinek, sliznice střeva, urogenitálního traktu aj.). Hlavním symptomem deficitu folátu je megaloblastická anemie. Změny epitelu vedou k zánětu sliznice jazyka a buklální sliznice a k malabsorpci. Výrazný nedostatek v gonádách způsobuje sterilitu u obou pohlaví. Zvláště u starších osob dochází k neuropsychickým poruchám (deprese, degenerace míchy, polyneuropatie). U těhotných může vést k různým vrozeným vadám, zvláště zvyšuje riziko vzniku defektů neurální trubice. Deficit kyseliny listové je velmi rozšířený a je častější příčinou anemie než nedostatek vitamínu B_{12} . Hlavním důvodem pro deficit folátu jsou nedostatečný přísun, zvýšená potřeba (těhotenství), vysoký konzum alkoholu (snižovaná utilizace), malabsorpce (sprue, celiakie) a dlouhodobý konzum některých léků. Protože kyselina listová hraje důležitou roli při dělení a diferenciaci buněk, může vést její nedostatek v raném stadiu těhotenství k defektům syntézy DNA, zpomalenému růstu buněk a omezené replikaci buněk s následnými defekty tvorby různých orgánů. Důsledkem jsou potraty, vrozené vady a poruchy vývoje. K rizikovým patří především mladé matky, jejichž zásoby folátu jsou po zrychleném pubertálním vývoji nedostatečně naplněny, a předchozí porody dvojčat nebo trojčat. Také při rychle sobě jdoucích těhotenstvích není dostatečný přísun na doplnění vyprázdněných rezerv (9–11).

Biochemickými metodami lze prokázat už suboptimální zásobením. Koncentrace kyseliny listové v plazmě nebo séru není spolehlivým ukazatelem saturace organizmu, neboť obráží pouze okamžitou situaci v příjmu tohoto vitamínu. Spolehlivým parametrem je jeho koncentrace v erytrocytech, která je poměrně stabilní a obráží saturaci v posledních třech měsících. Některé laboratoře doplňují vyšetření o segmentaci neutrofilních granulocytů, která je první morfologickou změnou při nedostatečném přísunu folátu potravou. Také koncentrace homocysteinu v plazmě platí jako ukazatel pro saturaci folátem a vitaminy B_6 a B_{12} (2).

Potřeba, doporučený přísun

Savci nemohou folát syntetizovat a jsou odkázáni na adekvátní příjem potravou. Z šetření různými metodami vyplývá, že 50–100 μg kyseliny listové (ve formě syntetické pteroylmonoglu-

tamové kyseliny) může zabránit symptomům z nedostatku. Pokud se použije koncentrace homocysteinu v krvi jako časný indikátor nedostatečné saturace folátem, ukazují různá šetření, že teprve při pravidelném příjmu okolo 400 μg ekvivalentu folátu v potravě dochází k výraznému snížení koncentrace homocysteinu. Při ještě vyšším příjmu folátu potravou je koncentrace homocysteinu ovlivněna jen nepodstatně (12).

Česká společnost pro výživu se po mnoha konzultacích s odborníky rozhodla převzít doporučení pro přísun živin, a tedy i folátu, německé, rakouské a švýcarské společnosti pro výživu (12). Tyto referenční hodnoty berou na zřetel i koncentraci homocysteinu v krvi jako časný indikátor nedostatečného přísunu folátu. Pro dospělé osoby se doporučuje 400 μg ekvivalentu folátu denně, pro těhotné se navyšuje denní příjem o 200 μg (tabulka 2).

Ani při dlouhodobém denním příjmu 4 mg folátu nebyly zjištěny žádné vedlejší účinky. Při vyšších dávkách (15 mg/d po dobu jednoho měsíce) může dojít k poruchám zažívacího traktu nebo k poruchám spánku. U epileptiků se může zvýšit frekvence záchvatů. Přísunem folátu potravinami nejsou žádné vedlejší účinky známy; přesto se doporučuje omezit denní příjem na 1 mg, aby nedošlo k překrytí možného deficitu vitamínu B_{12} (11). Při současné megaloblastické anemii musí být před zahájením léčby vyloučen deficit vitamínu B_{12} , v opačném případě hrozí ireverzibilní poškození nervového systému (13). Vegani a senioři, kteří mají zvýšené riziko nedostatku vitamínu B_{12} , by se měli vysokým dávkám folátu vyhýbat (2).

Řada studií v různých evropských zemích ukázala, že saturace obyvatelstva folátem není optimální. Šetření v Německu ukázala, že přísun folátu je pod doporučenými hodnotami 400 $\mu\text{g}/\text{den}$ (10): ukázalo se, že jak u žen, tak i mužů se naplnily denní doporučené dávky pouze z poloviny a jen 16 % mužů a 10 % žen dosáhlo optimálního příjmu. Výrazný deficit příjmu byl zjištěn zvláště u mužů nad 51 let, u mladých žen pod 19 let a u žen nad 65 let. Podobná nízká saturace byla zjištěna i v Rakousku – jak u dívek, tak i u chlapců ve věku 7–15 let nedosahoval průměrný příjem 50 % doporučených dávek, situace se oproti dřívějším šetřením ještě zhoršila. Srovnatelná saturace byla zjištěna i u mladších dospělých a u seniorů obou pohlaví (14).

Prevence vzniku defektů neurální trubice

Folátu se připisuje řada pozitivních účinků v prevenci chorob, zejména defektů neurální trubice a dalších vrozených vad. Již v r. 1964

Tabulka 2. Referenční hodnoty pro přísun folátu (12)

Věk		µg ekvivalentů folátu/den	µg/MJ (nutriční hustota)	
			M	Ž
kojenci	1–3 měsíce	60	30	32
	4–12 měsíců	80	27	28
děti	1–3 roky	200	43	45
	4–6 let	300	47	52
	7–9 let	300	38	42
	10–12 let	400	43	47
	13–14 let	400	36	43
dospívající a dospělí	15–18 let	400	38	47
	19–24 let	400	38	49
	25–50 let	400	39	51
	51–64 let	400	43	54
	≥ 65 let	400	48	58
těhotné od 4. měsíce		600		65
kojící		600		56

byly tyto defekty dávány do souvislosti s nedostatečnou saturací folátem, dnes je na základě řady epidemiologických studií tento vztah dobře dokumentován (14). Rozsah a následky jsou závislé na lokalizaci a rozsahu defektu. Při defektu v oblasti páteře (spina bifida aperta, 55 % všech neurálních defektů) dosáhne cca 60 % postižených 2. rok života, jsou ale i při optimálním přísunu folátu v důsledku neurologické symptomatiky po celý život postiženi.

Incidence defektů neurální trubice se pohybuje dle šetření v různých zemích okolo 1–2 %, při dalších porodech, zvláště po sobě bezprostředně následujících, se incidence zvyšuje (10, 15). V jedné irské studii u těhotných se riziko pro defekty neurální trubice zvýšilo při koncentraci folátu v erythrocytech 150 µg/l ve srovnání s koncentrací 400 µg/l na osminásobek. Při koncentracích 150–199 µg/l bylo riziko čtyřnásobné, mezi 200–299 µg/l trojnásobné a mezi 300–399 µg/l dvojnásobné (16). Na základě této studie se odhaduje, že je v Německu pouze 13 % žen v produktivním věku optimálně chráněno proti defektům neurální trubice, u 22 % nutno počítat s dvojnásobným, u 48 % s trojnásobným, 14 % se čtyřnásobným a 3 % více než osminásobným rizikem (10).

V různých studiích typu případ/kontrola i ve studiích prospektivních se podařilo prekonceptní suplementací kyselinou listovou (monoglutamátem) snížit riziko pro defekty neurální trubice až o 70 % (17). K primární prevenci těchto defektů se doporučuje ženám, které chtějí nebo mohou otěhotnět, včasná suplementace 400 µg kyseliny listové denně. Protože se neurální trubice zavírá již mezi 26. a 28. dnem po koncepci, je

možné zabránit defektům neurální trubice pouze před otěhotněním. Pro dosažení optimální hladiny kyseliny listové v erythrocytech musí být suplementace zahájena nejpozději měsíc před začátkem těhotenství a trvat do konce 2. trimestru. Tím lze předejít i dalším vrozeným vadám, které souvisejí s deficitem folátu. Suplementací kyselinou listovou se docílí i snížení homocysteinu, jehož zvýšená hladina je nezávislým rizikovým faktorem pro těhotenské komplikace, k jejichž léčbě se doporučuje suplementace folátem (11). V sekundární prevenci defektů neurální trubice, tedy u žen, které již jednou porodily dítě s tímto defektem, se zvyšuje suplementace na 3–4 mg kyseliny listové denně (12).

Některé studie poukazují na možný účinek kyseliny listové v prevenci dalších vrozených vad (rozštěpu rtů, dásní, patra, vrozených vad srdce, močových cest a končetin) (17–19). Další studie však musí ukázat, v jakém rozsahu chrání perikonceptní přísun kyseliny listové před těmito vrozenými vadami.

Prevence dalších chorob

Epidemiologické studie prokázaly, že plazmatická koncentrace homocysteinu je nepřímo úměrná koncentraci folátu v krvi; zvýšená koncentrace homocysteinu byla považována za rizikový faktor pro kardiovaskulární choroby a cévní mozkové příhody (18). Z těchto studií vyplývalo, že snížení plazmatické koncentrace homocysteinu vede ke snížení rizika pro tyto choroby (20). Intervenční studie k sekundární prevenci vaskulárních chorob suplementací kyselinou listovou nebo její kombinací s vitamínem B₁₂ a vitamínem B₆ došly k závěru, že užívání těchto

vitaminů nemá na snížení rizika opakovaných kardiovaskulárních příhod žádný klinický efekt (10, 21). Ani metaanalýza intervenčních studií nemohla prokázat žádné signifikantní snížení rizika pro koronární chorobu suplementací kyselinou listovou (22). Diskutuje se souvislost mezi rizikem pro cévní mozkové příhody, kyselinou listovou a homocysteinem (19, 23). Novější metaanalýza poukazuje na signifikantní snížení rizika cévních mozkových příhod suplementací kyselinou listovou v primární prevenci této choroby (24). V jednom komentáři k této metaanalýze se požaduje provedení dalších studií, než může být preventivní účinek kyseliny listové prokázán a suplementace doporučena (22).

Systematické vyhodnocení výsledků studií o demenci a Alzheimerově chorobě ukázalo, že suplementace kyselinou listovou snižuje sice hladinu homocysteinu, ale nezabrání ani snižování kognitivních funkcí (25), ani nezlepšuje depresivní stavy (26). I nadále se spekuluje, že nízká hladina folátu (a zvýšený homocystein) v krvi jsou spíše následkem než příčinou zhoršených kognitivních funkcí (27). Neočekávané byly výsledky jedné studie, ve které byl zjištěn silný pokles kognitivních funkcí při dobrém přísunu kyseliny listové jak potravinami, tak i suplementací 400 µg/den (28). V této studii však chybí biochemické údaje o saturaci folátem a vitamínem B₁₂, takže nejsou možné závěry o ev. nedostatku vitamínu B₁₂ sledovaného kolektivu. Dosud chybějí intervenční studie o vlivu suplementace kyselinou listovou na kognitivní funkce. Studie, které jsou k dispozici, byly omezeny na krátký časový úsek nebo měly malý počet respondentů, a je proto obtížné z nich vyvozovat závěry. Lze se ale domnívat, že je možná souvislost mezi nízkou saturací folátem a sníženou kognitivní funkcí (27). Bude však nutné provést v tomto směru další studie, které přinesou vědecky podložené výsledky.

Řada studií se zabývala vztahem mezi přísunem folátu a nádorovými onemocněními. Většina těchto studií sledovala souvislosti s rakovinou prsu a tlustého střeva, vztah k ostatním orgánům včetně lymfomu byl sledován spíše výjimečně. Výsledky všech studií byly však nejednotné, takže nemohou být formulována žádná preventivní doporučení (14).

Strategie ke zlepšení přísunu

Zvýšený konzum potravin bohatých na folát

Epidemiologické studie na velkých populacích ukázaly, že příjem folátu není

optimální (10, 14). Pro zlepšení saturace obyvatelstva se nabízejí různá opatření. Na prvním místě stojí zvýšený konzum potravin bohatých na folát. Protože jsou folátové sloučeniny citlivé na světlo, termolabilní a ve vodě rozpustné, je nutno dbát na krátké skladování a správnou technologii přípravy stravy. Pro optimální příjem folátu se doporučuje 5x denně zelenina a ovoce (400 g zeleniny, z toho alespoň 100 g ve formě salátu, a 200 g ovoce), denně celozrnné obiloviny (200–300 g celozrnného chleba nebo pečiva, ev. ovesné vločky), denně mléko a mléčné výrobky se sníženou tučností, občas játra. Vzorové jídelníčky ukázaly, že při cíleném výběru potravin bohatých na folát lze dosáhnout referenčních hodnot pro příjem kyseliny listové s výjimkou osob nad 65 let (10). Těhotné a kojící nemohou pokrýt zvýšené nároky na folát potravou. Také u dětí se zdá být obtížné dosáhnout doporučených hodnot pro příjem stravou bohatou na folát.

Obohacování potravin

Dalším opatřením pro zlepšení saturace folátem je obohacování potravin. Toto opatření je účelné a žádoucí za předpokladu, že budou splněny následující podmínky (10):

- příjem folátu je u většiny obyvatelstva pod doporučenými dávkami
- potravina, která má být obohacena, musí být konzumována většinou obyvatelstva v množství, které zaručuje relevantní přínos k saturaci
- folát je v suplementované potravíně při optimálním skladování a zpracování potravin stabilní
- folát je z obohacené potravině dobře využitelný
- excesivní přísun spojený s rizikem nežádoucích účinků je vyloučen

Z těchto kritérií vyplývá, že k obohacení jsou vhodné pouze základní potraviny denního konzumu. Ze zkušeností z USA, Kanady a Německa vyplývá, že vhodným nosičem je mouka, resp. výrobky z obilovin. Syntetická kyselina listová se ze suplementů velmi dobře resorbují: šetření s obohaceným chlebem, těstovinami a rýží prokázaly využitelnost kyseliny listové až z 85 % (29).

Potravní doplňky, vitaminové preparáty

Z nutričního hlediska není účelné doporučovat zdravým osobám potravní doplňky, protože pestrou a plnohodnotnou stravou lze zajistit

dostatečný příjem prakticky všech živin. Výjimku činí cílená suplementace rizikových skupin (těhotné, kojící, starší osoby) a speciální indikace. Osvětové akce pro suplementaci kyselinou listovou měly pouze malý účinek, spolupráce byla závislá především na socio-ekonomickém postavení adresáta. Lze se tedy právem domnívat, že doporučení pro suplementaci kyselinou listovou nepovede k žádnému zlepšení saturace zvláště u sociálně slabých vrstev obyvatelstva.

Závěr

Přísun folátu a saturace obyvatelstva tímto vitamínem není v řadě zemí optimální. Příliš nízký příjem zvyšuje riziko pro defekty neurální trubice, diskutuje se riziko pro kardiovaskulární choroby, nádorová onemocnění, ovlivnění kognitivních funkcí a další poruchy. Zlepšení saturace lze docílit jednak zvýšeným přísunem potravin bohatých na folát, jednak suplementací obilovin. Spolu s perikonceptní suplementací lze tak podstatně snížit incidenci neurálních defektů. Další snížení incidence lze očekávat zlepšením přísunu vitamínu B₁₂, proto by se měla dávat přednost suplementaci multivitaminovými preparáty. Rovněž by se mělo zvážit obohacování mouky nejen kyselinou listovou, ale i vitamínem B₁₂.

Literatura

1. Carmel R. Folic acid. In: Shils ME, et al. (Hrsg.) Modern Nutrition in Health and Disease. 10. Aufl., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2006; 470–481.
2. Elmadfa I, Leitzmann C. Ernährung des Menschen. 4. korrigierte und aktualisierte Auflage. Verlag Eugen Ulmer Stuttgart 2004; 380–390 s.
3. Food and Nutrition Board/Institute of Medicine Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin and Choline. National Academy Press, Washington D.C. 1998; 8–38 s.
4. Pietrzik K, Brachmann S. Folat-Äquivalente – neue Definitionen sorgen für Verwirrung. Ernährungs-Umschau 2001; 48: 113.
5. Bognár A. Vitaminverluste bei der Lagerung und Zubereitung von Lebensmitteln. Ernährung/Nutrition 1995; 19: 411–416, 478–483, 551–554.
6. Souci-Fachmann-Kraut: Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwerttabellen. 6. revidierte und ergänzte Auflage. Medpharm Scientific Publishers Stuttgart 2000. 1–850 s.
7. Müller H. Neubestimmungen und Neubewertung der Folatgehalte von ausgewählten Lebensmitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft. Ernährungs-Umschau 1995; 42: 170–174.
8. Wel MM, Balley LB, Toth JP, Gregory JF. Bioavailability for humans of deuteriumlabeled monoglutamyl and polyglutamyl folates is affected by selected foods. J. Nutr. 1996; 126: 3100–3108.
9. Balk EM. Vitamin B₆, B₁₂, and folic acid supplementation and cognitive function; a systematic review of randomized trials. Arch. Intern Med. 2007; 167: 21–30.
10. Kravinkel M, Brönstrup A, Berchtold A, et al. Strategien zur Verbesserung der Folatversorgung in Deutschland –

Nutzen und Risiken. Ernährungs-Umschau 2006; 53: 424–429, 468–479.

11. Stahl A, Hesseker H. Folat. Ernährungs-Umschau 2007; 54: 336–343.
12. DGE, ÖGE, SGE (DACH) Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, 3., vollständig durchgesehener und korrigierter Nachdruck 2008. Neuer Umschau Buchverlag, Neustadt an der Weinstrasse 2008; 117–121: 220–222.
13. IOM (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin and choline. National Academy Press, Washington D.C., 2000; 196–305 s.
14. Elmadfa I. (Hrsg.) Österreichischer Ernährungsbericht 2008. Bundesministerium für Gesundheit Wien 2009; 13–36 s.
15. Baerlocher K. Folsäure angereichertes Mehl und Vitamin B₁₂ zur Prophylaxe des Neuralrohrdefektes. Hospitalis 2008; 78: 49–52.
16. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, et al. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. JAMA 1995; 274: 1698–1702.
17. Lumley J, Watson M, Bower C, et al. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 3: CD 001056.
18. Selhub J. The Many Facets of Hyperhomocysteinemia. Studies from the Framingham Cohorts. J. Nutr. 2006; 136: 1726–1730.
19. Yang Q, Lorenzo D, Botto MD, et al. Improvement in Stroke Mortality in Canada and the United States. Circulation 2006; 113: 1335–1343.
20. Wald DS, Morris JK, Law M, et al. Folic acid, homocysteine and cardiovascular disease. BMJ 2006; 333: 1114–1117.
21. Weissenborn A, Burger M, Mensink GMB, et al. (Hrsg.) Folsäureversorgung der deutschen Bevölkerung. Abschlussbericht zum Forschungsvorhaben. BfR- Wissenschaft 01/2005, URL: http://www.bfr.bund.de/cm/238/Folsäurevorsorge_der_deutschen_Bevölkerung.pdf.
22. Bazzano L, Reynolds K, Holder K, et al. Effect of Folic Acid Supplementation on Risk of Cardiovascular Diseases; a metaanalysis of randomized controlled trials. JAMA 2006; 296: 2720–2726.
23. Weickert C, Dierkes J, Hoffmann K, et al. B Vitamin Plasma Levels and the Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack in German Cohort. Stroke 2007; 38: 2912–2918.
24. Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. Lancet 2007; 369: 1876–1882.
25. Taylor MJ. Folate for depressive disorders. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; 5: CD 003390.
26. Mooijart SP, Gussekloo J, Frölich M, et al. Homocysteine, vitamin B₁₂, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age. Am. J. Clin. Nutr. 2005; 82: 866–871.
27. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary folate and vitamin B₁₂ intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. Arch. Neurol. 2005; 62: 641–645.
28. Tönz O. Die präventiv-medizinische Bedeutung der Folsäure. Hospitalis 2002; 72: 443–448.
29. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al. Impact of folic acid fortification of the US food suppl. on the occurrence of neural tube defects. J. Am. Med. Ass. 2001; 285: 2981–2986.

Článek přijat redakcí: 24. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 21. 2. 2011

doc. MUDr. Miroslav Stránský

3. LF UK, Ústav výživy
Ruská 87, 100 00 Praha 10
m.stransky@bluewin.ch