

DEPRESSIONE E FOLATI

A cura del Dott. Raffaele Gaetano

Da quasi cinquanta anni, numerosi studi hanno correlato la depressione a bassi livelli plasmatici di folati (vitamina B9 o acido folico e vitamina B12) (1,2). Negli anni, è stato ipotizzato che la supplementazione con folati, in augmentation al trattamento antidepressivo standard, potesse essere efficace per prevenire le ricadute depressive (3). L'associazione tra depressione maggiore e deficit di folati sembrerebbe correlata all'interazione di questi ultimi con il metabolismo della serotonina (4). Inoltre, la bassa folatemia, è stata correlata ad una scarsa risposta al trattamento con antidepressivi. Si suggerisce infatti, di dosare i livelli plasmatici di folati, nei pazienti con scarsa risposta al trattamento (5). Tuttavia la correlazione tra bassi livelli di folati, vitamina B12 e depressione è stata ipotizzata sulla base di studi osservazionali di basso valore predittivo, che frequentemente non escludevano potenziali bias, quali età dei pazienti e comorbidità con declino cognitivo senile. Attualmente è presente in letteratura una metanalisi che ha valutato l'associazione tra bassi livelli di folati e depressione e soprattutto l'esito, in termini di miglioramento dei sintomi depressivi, in pazienti trattati con supplementazione orale (6). ***Dalla meta-analisi, è emersa una scarsa efficacia dei folati e/o vitamina B12 (con o senza vitamina B6), a breve termine sui sintomi depressivi.***

TABELLA. CARATTERISTICHE DEGLI STUDI RANDOMIZZATI CONTROLLATI INCLUSI NELLA META-ANALISI

AUTORE	N.PARTECIPANTI	TRATTAMENTO	DURATA	STRUMENTO DI VALUTAZIONE DEI SINTOMI DEPRESSIVI
Almeida et al., 2010 ⁽⁶⁾	203	acido folico: 2mg B12: 0.5mg B6: 25mg	7 anni	DSM-IV-TR
Almeida et al., 2014 ⁽⁷⁾	153	acido folico: 2mg B12: 0.5mg B6: 25mg (più SSRI)	52 settimane	DSM-IV-TR MADRS
Coppen and Bailey 2000 ⁽⁸⁾	109	acido folico: 0.5 mg (più SSRI)	10 settimane	HDRS
Coppen et al., 1986 ⁽⁹⁾	102	acido folico: 0.2mg	52 settimane	BDI
Ford et al., 2008 ⁽¹⁰⁾	299	acido folico: 2mg B12: 0.5mg B6: 25mg	104 settimane	BDI
Godfrey et al., 1990 ⁽¹¹⁾	24	metilfolato: 15mg	26 settimane	HDRS, BDI, CGI
Hvas et al., 2004 ⁽¹²⁾	140	B12: 1mg/settimana	4 settimane	MDI

Loria-Kohen et al., 2013 ⁽¹³⁾	24	acido folico: 5mg	26 settimane	BDI
Papakostas et al., 2012 ⁽¹⁾ (14)	148	metilfolato: 7.5mg (più SSRI)	30 giorni	HDRS
Papakostas et al., 2012 ⁽²⁾ (14)	75	metilfolato: 15mg (più SSRI)	30 giorni	HDRS
Resler et al., 2008 ⁽¹⁵⁾	27	acido folico: 10mg (più SSRI)	6 settimane	HDRS
Walker et al., 2012 ⁽¹⁶⁾	900	acido folico: 0.4mg B12: 0.1 mg	104 settimane	PHQ-9

ACRONIMI MADRS:Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale ; HDRS Hamilton Depression Rating Scale ; BDI: Beck Depression Inventory ; CGI: Clinical Global Impressions ; MDI: Major Depression Inventory; PHQ9: Patient Health Questionnaire.

CONCLUSIONI

Ad oggi, non ci sono evidenze robuste sull'associazione tra depressione e livelli plasmatici di folati, e sulla loro efficacia in termini di ricadute e gravità. Tuttavia l'uso prolungato di acido folico (0,2-2mg/die), vitamina B12 (0,5-1mg/settimana) e vitamina B6 (25mg/settimana) in associazione ai trattamenti antidepressivi standard, sembra migliorarne leggermente l'efficacia e ridurne, anche se non in maniera altamente significativa, il rischio di ricaduta soprattutto nei pazienti in età geriatrica.

KEY POINTS

La buona pratica clinica suggerisce il dosaggio plasmatico di folati e/o vitamina B12 nelle forme di depressione resistente al trattamento convenzionale

- *Le evidenze attuali suggeriscono una maggiore efficacia dei folati nel trattamento a lungo termine rispetto al breve termine*
- *Sembra che la somministrazione di folati riduca il rischio di ricadute depressive soprattutto nelle popolazioni geriatriche*
- *Sono necessari ulteriori trials clinici randomizzati per valutare tale associazione*

BIBLIOGRAFIA

1. Carney M. W. (1967). Serum folate values in 423 psychiatric patients. *British Medical Journal*, 4, 512-516.
2. Reynolds E. H. et al. (1970). Folate deficiency in depressive illness. *British Journal of Psychiatry*, 117, 287–292.
3. Taylor M. J. et al. (2004). Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*, 18, 251–256.
4. Botez MI. Acido folico deficiency and depression (1982). *Psychosomatics*;23:63-4.
5. Fava M et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997; 154:426-8.
6. Almeida OP et al., *Int Psychogeriatr*. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression 2015;27:727-37.
7. Almeida O. P. et al., (2010). B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial. *Annals of Neurology*, 68, 503–510.
8. Almeida, O. P. et al. (2014). B-vitamins to enhance treatment response to antidepressants in mid and late life: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 205, 450–457.
9. Coppen, A. and Bailey, J. (2000). Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by acido folico: a randomised, placebo controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 60, 121–130.
10. Coppen A. et al., (1986). Acido folico enhances lithium prophylaxis. *Journal of Affective Disorders*, 10, 9–13.
11. Ford A. et al., (2008). Vitamins B12, B6, and acido folico for onset of depressive symptoms in older men: results from a 2-year placebo-controlled randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1203–1209.
12. Godfrey P. S. et al. (1990). Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet*, 336, 392–395.
13. Hvas A. et al., (2004). No effect of vitamin B-12 treatment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 81, 269–273.
14. Loria-Kohen V. et al., (2013). A pilot study of acido folico supplementation for improving homocysteine levels, cognitive and depressive status in eating disorders. *Nutricion Hospitalaria*, 28, 807–815.
15. Papakostas, G. I. et al. (2012). L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *American Journal of Psychiatry*, 169, 1267–1274.
16. Resler, G. et al. (2008). Effect of acido folico combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes. *Neuroimmunomodulation*, 15, 145–152.
17. Walker, J. G. et al. (2012). Oral acido folico and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms—the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 95, 194–203.