Acido folico, folati ed autismo

Data 05 maggio 2013
Categoria psichiatria_psicologia

I disordini dello spettro autistico (ASDs) sono un gruppo di disturbi dello sviluppo neurologico caratterizzati da danno significativo della interazione sociale e della comunicazione e da pattern di comportamento ripetitivi, restrittivi e stereotipati. La condizione più grave delle ASDs è il disturbo autistico, perché ha maggiori probabilità di verificarsi insieme a disabilità intellettiva e ad un range di complicanze mediche, comportamentali e psichiatriche. La prevalenza di ASD è stimata intorno all'1% dei bambini. Per il trend temporale in aumento della prevalenza di autismo e le modificazioni cliniche comportamentali della condizione, i fattori di rischio sottostanti, la determinazione di potenziali cause e la prevenzione, nonché la valutazione di opzioni di trattamento sono priorità alte per i ricercatori, i parenti, gli avvocati, i clinici e gli educatori. Sebbene le ASDs siano ereditarie, la presentazione clinica può variare ampiamente tra membri della stessa famiglia e tra individui affetti. Fattori genetici (ad es., la sindrome della X fragile, le duplicazioni 15q11-13, ed altre varanti genetiche) sono i più studiati dei fattori di rischio per ASDs e sono stati identificati. Inoltre, alcune esposizioni a fattori prenatali, ostetrici, e ambientali (ad es., età paterna, esposizione prenatale a farmaci, e infezioni) sono state associate ad aumentato rischio di ASDs. I dati di evidenza suggeriscono che le ASDs sono associate ad una combinazione di fattori di rischio multipli genetici e ambientali che portano a varie presentazioni cliniche. Tale eterogeneità è il maggiore ostacolo per i ricercatori. Fattori di rischio identificati sono stati implicati solo in una minoranza di casi di ASD, e la eziologia resta ampiamente sconosciuta.
Dato l'interesse per i fattori di rischio prenatali, alcuni ricercatori hanno ipotizzato che esposizioni prenatali, quali l'assunzione di acido folico potrebbero incrementare il rischio di autismo. L'acido folico e i folati sono fonti di unità di 1-carbonio essenziali per i processi cellulari, comprese la replicazione del DNA e la metilazione delle proteine del DNA e dell'RNA. Pertanto, è biologicamente plausibile che l'assunzione di acido folico possa influenzare positivamente o negativamente secondo il tempo di assunzione e le dosi.
Precedenti trials clinici randomizzati hanno trovato che la supplementazione di acido folico periconcezionale riduce il rischio di difetti del tubo neurale alla nascita di più del 70% ed hanno condotto alla raccomandazione che tutte le donne in età fertile consumino 400 g/die di acido folico. (1)

Per esaminare l'associazione tra uso materno di supplementi di acido folico prenatale e successivo rischio di disturbi dello spettro autistico (ASDs) (disturbo autistico, sindrome di Asperger, disturbo pervasivo dello sviluppo–non altrimenti specificato) nei bambini, gli autori di questo studio osservazionale hanno utilizzato il campione di 85.176 bambini derivato dallo studio basato su popolazione, detto Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). I bambini erano nati tra il 2002 e il 2008; alla fine del follow-up, il 31 marzo 2012, l'età media era dai 3,3 ai 10,2 anni (media 6,4 anni). La esposizione di interesse primario era l'uso di acido folico da 4 settimane prima a 8 settimane dopo l'inizio della gravidanza, definita come il primo giorno dell'ultimo periodo mestruale prima del concepimento. I rischi relativi di ASDs sono stati stimati dalle odds ratios con il 95% IC in un'analisi di regressione logistica. Le analisi sono state aggiustate per livello di educazione materna, anno di nascita e parità. La diagnosi di ASDs è stata confermata da specialisti.
Risultati. Alla fine del follow-up, 270 bambini nel campione in studio hanno ricevuto diagnosi di ASDs: 114 di disturbo autistico, 56 di sindrome di Asperger, e 100 di PDD-NOS. Nei bambini le cui madri avevano assunto acido folico, lo 0.10% (64/61.042) avevano disturbo autistico, rispetto allo 0.21% (50/24 134)in quelli non esposti all'acido folico. La OR aggiustata per disturbo autistico in bambini con madri utilizzatrici di acido folico era 0.61 (95% IC, 0.41-0.90). Non è stata trovata nessuna associazione con la sindrome di Asperger o con la PDD-NOS, ma il potere statistico era limitato. Analisi simili per i supplementi di oli di pesce prenatali non avevano mostrato associazione con il disturbo autistico.
Gli autori concludono che l'uso di supplementi prenatali di acido folico intorno al tempo del concepimento è associato ad un rischio più basso di disturbo autistico nella coorte MoBa. Sebbene questi risultati non possano stabilire una causalità, supportano la supplementazione prenatale di acido folico.
Limitazioni ammesse dagli autori
La principale limitazione è stata l'incompleto accertamento dei casi di ASD nella coorte. La prevalenza della ASD diagnosticata era più bassa di quella riportata in UK e in USA, sebbene tale discrepanza non è da attribuire semplicemente all'accertamento, perché la prevalenza di ASD a livello nazionale, in Norvegia, è inferiore (0,8% nei ragazzi di 12 anni, non molto differente dallo 0,66% osservata nei bambini nati nel 2002/3 nella coorte MoBa)

Commento di Patrizia Iaccarino

Nell'editoriale di accompagnamento (1) al presente lavoro, Berry sottolinea la possibilità di bias di selezione, di confondenti non misurati , e di bias di accertamento nel lavoro di Sure. Trai confondenti, ad es., vengono citate le differenze nelle caratteristiche o nei comportamenti di salute tra le donne che avevano scelto di assumere acido folico prima e durante la gravidanza e quelle che non l'avevano assunto per scelta o per mancanza di conoscenza.
In studi futuri, Berry sostiene, l'autismo in bambini con condizioni di comorbilità (anomalie congenite, disturbi genetici) dovrebbe essere esplorato in analisi stratificate. Anche se l'uso di supplementi di acido folico potrebbe essere protettivo per il disturbo autistico, questi risultati non possono essere generalizzati ad altri esiti di sviluppo neurologico o ad altre popolazioni. Ad es., Tamura non ha trovato associazione tra stato materno di folati e sviluppo mentale e psicomotorio nei bambini in una popolazione a basso tenore socio economico in USA. In tutti gli studi nutrizionali, sono fondamentali

da esaminare il tempo, le dosi e l'assunzione di altre vitamine incluse nei multivitaminici. Studi futuri dovrebbero includere popolazioni con diete differenti, raccomandazioni per la supplementazione di acido folico, e programmi volontari e obbligatori di assunzione di cereali e grano fortificati.
E' rassicurante che lo studio di Sure non abbia trovato associazione tra supplementazione di acido folico ed aumentato rischio di autismo e di ASDs. Il che ci assicura che si può continuare la supplementazione con acido folico per la prevenzione dei difetti del tubo neurale. Il potenziale per un supplemento nutrizionale con acido folico per prevenire l'autismo ci sembra provocatorio e deve essere confermato in altre popolazioni.
Non possiamo che convenire.

Fonti:

1) Periconceptional Folic Acid and Risk of Autism Spectrum Disorders. Robert J. Berry. JAMA, , 2013; 309 (6): 611-613

2) Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children . Pål Surén. JAMA. 2013;309(6):570-577