

Zafferano il "nuovo iperico"



La depressione rappresenta una delle patologie più frequenti, tra le cinque più diffuse, arrivando a coprire il 15% di morbilità. È un disturbo ricorrente e cronico, infatti chi soffre di depressione è soggetto a ricadute più volte nell'arco della vita. Questa problematica è molto invalidante e colpisce non solo l'umore, ma anche il pensiero, la volontà e compromette tutte le attività della vita quotidiana dell'individuo.

LAURA AGNOLUCCI* E ROBERTA ZOCCHI**

*Biologa, Divisione Scientifica Bios Line SpA

**CTF, consulente Tecnico-Scientifico

Senza un adeguato trattamento, la depressione può durare mesi e anche anni, ma una terapia appropriata può riportare a una condizione vivibile per oltre l'80% dei soggetti. I sintomi più comuni possono essere: il profondo senso di tristezza, il pessimismo, la perdita di speranza, la convinzione di non poter essere aiutato, talora l'irritabilità e l'ansia, la perdita di interessi, il senso di distacco dalle persone care, il sentimento di colpa, di inadeguatezza, di incapacità, il rallentamento psicomotorio o l'agitazione psicomotoria, l'affaticamento, la difficoltà a concentrarsi, l'insonnia, la perdita o l'aumento di peso e la riduzione del desiderio e del piacere sessuale.

Le cause: diverse e sfaccettate

Ormai gli studi hanno chiarito che le cause sono legate sia a fattori biologici che psicologici. Entrambi questi fattori interagiscono tra loro e non necessariamente

VANTAGGI DELL'USO DELLO ZAFFERANO

I vantaggi dell'estratto di Zafferano nelle depressioni lievi e moderate sono diversi:

- efficacia dimostrata da diversi studi scientifici
- sicurezza d'uso, riconosciuta anche dal Ministero della Salute che non pone limiti di dose né impone di osservare avvertenze particolari
- alta tollerabilità, per l'assenza di fastidiosi effetti collaterali a oggi conosciuti
- non dà fotosensibilità cutanea

portano allo sviluppo del disturbo, che si manifesta solo in seguito a un elemento scatenante: un evento stressante o di forte tensione che turba la serenità e che viene valutato come insuperabile e inaccettabile (un lutto, la perdita del lavoro, il matrimonio o la nascita di un figlio, che pur essendo circostanze felici, possono venire percepite come "limitanti la libertà"). Nella depressione si osservano diverse alterazioni biochimiche cerebrali, fra le quali un'alterazione della regolazione di alcuni neuromodulatori, quali la serotonina, la noradrenalina, la dopamina, l'acetilcolina e il sistema dell'acido gamma-aminobutirrico.

Oltre ai farmaci ottenuti per vie sintetiche non si possono considerare alcuni derivati vegetali che hanno una buona attività sul tono dell'umore, se assunti alle dosi efficaci, e che spesso vengono utilizzati nelle depressioni lievi o per evitare l'insorgenza delle recidive, tra questi i più importanti sono certamente l'estratto di sommità fiorite di Iperico e l'estratto di stigmi di Zafferano.

Iperico: attività e cronistoria "legislativa"

Nei casi di depressione lieve o moderata, o tra una fase acuta e l'altra, le terapie naturali basate sull'utilizzo di estratti vegetali vengono spesso predilette rispetto ai trattamenti farmacologici, che danno più effetti collaterali.

Quello di Iperico è l'estratto più utilizzato tradizionalmente a questo scopo e certamente di efficacia più documentata, ma purtroppo nel corso degli anni è stata ridotta la sua possibilità di utilizzo come integratore alimentare, mentre rimangono in commercio alcune specialità medicinali a base di Iperico contenenti 300 mg di estratto secco di *Hypericum perforatum* L., soggette a prescrizione medica ripetibile e per le quali viene indicata normalmente una posologia di 600-900 mg di estratto/die.

Come prodotto erboristico, l'estratto di Iperico era ammesso in Italia senza limitazioni d'uso fino alla pubblicazione della Circolare Ministeriale 18 luglio 2002 n.3, che riporta la riduzione dell'apporto di ipericina che non deve superare i 21 mcg/die, tenore che corrisponde a 7 mg di Iperico con un titolo dello 0,3% di tale sostanza. Il predetto limite di 7 mg vale anche in caso di impiego di Iperico a tenore ridotto di ipericina. Più recentemente, nel luglio 2012, è stato pubblicato il Decreto Ministeriale DM 9 luglio 2012 che riporta anche le avvertenze supplementari da scrivere obbligatoriamente in etichetta di integratori contenenti Iperico: "Se si assumono dei farmaci, prima di utilizzare il prodotto chiedere

il parere del medico perché l'estratto di Iperico può interferire sul loro metabolismo inibendone anche l'attività. L'estratto di Iperico è controindicato in età pediatrica e nell'adolescenza".

Dal 2000 alcuni studi scientifici hanno dimostrato che l'Iperico aumenta l'attività dell'enzima del citocromo P450 3A4 (CYP3A4 che è l'enzima maggiormente coinvolto nella degradazione dei farmaci e nelle interazioni farmacologiche), determinando una più rapida metabolizzazione e quindi una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di molti altri farmaci, riducendone l'attività.

Zafferano nelle depressioni lievi-moderate

La drastica riduzione di dosaggio dell'estratto di Iperico utilizzabile negli integratori alimentari, purtroppo ha reso la sua attività poco significativa anche nel trattamento delle depressioni lievi. Questo ha fatto nascere l'esigenza di nuovi prodotti di derivazione vegetale, che potessero avere effetto nel trattamento della depressione lieve o moderata. In un'analisi sistematica che ha preso in esame nove studi relativi all'uso di diversi estratti vegetali, alternativi all'Iperico, è emerso che l'estratto di stigmi di Zafferano (*Crocus sativus* L.) ha le giuste caratteristiche di efficacia e sicurezza utili a questo scopo. In realtà è un estratto i cui benefici nella depressione sono noti da diversi anni, così come la sua sicurezza d'uso, infatti il Ministero della Salute italiano già da prima del 2005 lo aveva incluso nell'elenco degli estratti vegetali



AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO DALLE AZIENDE

utilizzabili negli integratori alimentari e dal DM 9 luglio 2001 (All.1 - "Linee guida ministeriali di riferimento per gli effetti fisiologici") riporta il claim:

CROCUS SATIVUS L. stigmata: Funzione digestiva. Normale tono dell'umore. Contrasto dei disturbi del ciclo mestruale.

È evidente quindi che il Ministero della Salute dal luglio 2012 al marzo 2014 (data dell'ultimo aggiornamento dell'elenco delle erbe ammesse) abbia esaminato lo Zafferano e ne abbia avallato l'uso e le indicazioni, senza limitarne le dosi o definirne le avvertenze d'impiego, ritenendolo tuttora efficace e sicuro. Si considera degno di nota anche il fatto che lo Zafferano sia già incluso nella lista Belfrit, l'elenco di erbe ammesse frutto dell'armonizzazione delle normative di tre Paesi europei - Belgio, Francia e Italia - che segna il primo passo per l'armonizzazione totale degli elenchi di tutti i Paesi dell'Unione.

Zafferano e re-uptake della serotonina

Lo Zafferano è usato fin dall'antichità sia come spezia che come pianta benefica. Ne è una dimostrazione l'affresco risalente a 3600 anni fa rinvenuto ad Akrotiri, in Grecia, che descrive con chiarezza che gli stimmi dello Zafferano venivano utilizzati già allora a scopo medicamentoso. La sua coltivazione ha origine in Medio Oriente e il suo uso per migliorare l'umore e indurre serenità risale alla medicina tradizionale cinese, ma nel 1862 le sue proprietà vengono rese note anche in Europa, attraverso gli studi e gli scritti dell'erborista inglese Christopher Catton.

Tra le sostanze presenti negli stigmi di Zafferano rivestono particolarmente importanza:

- la picrocrocina, il glicoside responsabile del sapore amaro degli stigmi freschi
- il safranale, l'aglicone della picrocrocina, una sostanza volatile responsabile del caratteristico aroma dello zafferano
- la crocina, il più importante glicoside carotenoide che

conferisce il caratteristico colore arancione

- la crocetina, l'aglicone della crocina, un carotenoide con funzione di provitamina.

Sei studi pubblicati dal 2004 al 2007, in cui viene confrontata la sua attività sia verso un placebo che verso farmaci come fluoxetina e imipramina, evidenziano un'ottima efficacia. Alla dose di 30 mg, l'estratto di Zafferano ha dimostrato di avere un effetto nettamente superiore rispetto a quello del placebo, ma soprattutto paragonabile a quello della fluoxetina e dell'imipramina, oltre che una tollerabilità significativamente migliore rispetto all'imipramina.

Alcuni di questi studi hanno preso in esame l'estratto di stigmi e altri l'estratto di petali ed è stata dimostrata l'efficacia di entrambi, ma sicuramente gli stigmi risultano più concentrati in principi attivi e l'efficacia dell'estratto di stigmi è sicuramente superiore. Questo aspetto è stato riconosciuto anche dal Ministero della Salute, che ha incluso nell'elenco degli ingredienti vegetali utilizzabili negli integratori alimentari solo questa parte del fiore.

Studi successivi, nei quali è stato utilizzato un estratto di stigmi, hanno evidenziato un effetto antidepressivo, attribuito al safranale e alla crocina che agirebbero sull'inibizione del re-uptake della dopamina, della noradrenalina e della serotonina.

Vale la pena di menzionare anche uno studio del 2007 nel quale si riporta l'efficacia dello Zafferano verso un placebo nella sindrome premestruale (PMS). Si deduce quindi un'applicazione dello Zafferano in diversi disturbi che possono coinvolgere un calo di umore, indipendenti dal disturbo depressivo.

Dosaggio efficace di Zafferano

In diversi studi clinici condotti fino al 2015 si è visto che 30-60 mg al giorno (divisi in due somministrazioni) di estratto di Zafferano sono efficaci al pari di 40 mg al giorno di fluoxetina e 300 mg al giorno di imipramina sulla depressione debole o moderata, senza effetti collaterali. Un aspetto importante che emerge da questi lavori è che non compaiono conseguenze dovute a effetti anticolinergici, tipici di molti farmaci antidepressivi e in parte anche dell'Iperico (secchezza delle fauci, impotenza, ritenzione urinaria, e disturbi gastrointestinali).

A oggi il Ministero della Salute ha deciso di non limitare l'uso dell'estratto di Zafferano nelle dosi per gli integratori alimentari, né ha imposto di riportare in



etichetta particolari avvertenze che invece per l'Ipe-rico sono d'obbligo.

Zafferano e Acido Folico

Alcuni studi hanno rilevato una correlazione tra l'insorgenza di malattie depressive e la carenza di Acido Folico nel plasma: minori concentrazioni di folati sono associati a una maggiore gravità della patologia. Si è visto che la supplementazione con adeguati dosaggi di Acido Folico aumenta l'effetto dei farmaci antidepressivi, soprattutto nelle donne. È probabile un mecca-

nismo legato alla serotonina: si è osservato che in molti casi la carenza di Acido Folico è associata a bassi livelli di acido 5-idrossi-indolacetico, un metabolita della 5-HT (precursore della serotonina), e che l'integrazione di questa vitamina li riporta alla normalità. I folati sono anche coinvolti nel ciclo dell'omocisteina e una loro carenza fa aumentare i livelli plasmatici di questa sostanza nei soggetti depressi.

Per migliorare l'effetto dello Zafferano nel trattamento delle depressioni lievi o moderate può rendersi utile l'associazione con Acido Folico.

■
© RIPRODUZIONE RISERVATA

Bibliografia

- Hoban CL, Byard RW, Musgrave IF, A comparison of patterns o spontaneous adverse drug reaction reporting with St. John's Wort and fluoxetine during the period 2000-2013. *Clin Exp Pharmacol. Physiol.* 2015, Jul; 42(7):747-51.
- Fava M, Alpert J, Nierenberg AA, et al., A Double-blind, randomized trial of St. John's Wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 2015 Oct; 25(5): 441-7.
- Brattstrom A, Long-term of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) treatment: a 1-year safety study in mild to moderate depression. *Phytomedicine*, 2009 Apr; 16(4):277-83.
- Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ, Pharmacokinetic interactions of drugs with St. John's Wort. *J Psychopharmacol*, 2004 Jun; 18(2):262-76.
- Butterweck V, Mechanism of action of St. John's Wort in depression: what is known? *CNS Drugs*, 2003; 17(8): 539-62.
- Karioti A, Bilia AR, Hypericins a Potential Leads for New Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.*, 2010; 11, 562-594.
- Dwyer AW, Whitten DL, Hawrelak JA, Herbal Medicines, other than St. John's Wort, in the treatment of Depression: A Systematic Review. *Alternative Medicine Review*, 2011; Vol. 16, No. 1.
- Davidson JRT, Effect of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in Major Depressive Disorder. *JAMA*, 2002; 14:1807-14.
- Shelton RC, et al., Effectiveness of St John's wort in major depression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 285:1978-86.
- Khazdair MR, Boskabady MH, Hosseini M, Rezaee R, Tsatsakis AM, The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: A review. *Avicenna Journal of Phytomedicine* 2015, Sept-Oct; Vol. 5 No. 5
- Chistodoulou E, Kadoglou NPE, Kostomitsopoulos N, Valsami G, Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2015; 67, 1634-1649.
- Hausenblas HA, Saha D, Dubyak PJ, Anton SD, Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med*, 2013 Nov; 11(6): 377-383.
- Hausenblas HA, Heekin K, Mutchie HL, Anton S, A systematic review of randomized controlled trials examining the effectiveness of saffron (*Crocus sativus* L.) on psychological and behavioral outcomes. *Journal of Integrative Medicine*, 2015 Jul; Vol. 13, No. 4.
- Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi AH, Kallighi-Cigaroudi F, Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot-double-blind randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2004 Sep; 4:12.
- Noorbala AA, Akhondzadeh, Thamacebi-Pour N, Jamshidi AH, Hydro-alcoholic extract do *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology*, 2004 Nov; 281-284.
- Lautenschlager M, Sendker J, Huwel S, et al, Intestinal formation of trans-crocetin from saffron extract (*Crocus sativus* L.) and in vitro permeation through intestinal and blood brain barrier. *Phytomedicine*, 2015 Jan; 22(1): 36-44.
- De Monte C, Carradori S, Chimenti P, New insights into the biological properties of *Crocus sativus* L.: chemical modifications, human monoamine oxidases inhibition and molecular modeling studies. *Eur J Med Chem*, 2014 Jul; 82:164-71.
- Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *BJOG*. 2008 Mar; 115(4):515-9.
- Abou-Saleh MT, Coppin A, Folic Acid and the treatment of depression. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 285-287.
- Young SN, Folate and depression – a neglected problem. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32 (2): 80-2.
- Reynolds EH, Benefits and risks of folic acid to the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 567-571.
- Folic acid: a supplementary question. *Lancet* 2007; 369: 208–16.