



Zafferano: un'antica risorsa per la mente.

Dott. Tiziano Cantamessa

Erborista, master in fitoterapia clinica

Zafferano

- **Divisione:** Magnoliophyta
- **Classe:** Liliopsida
- **Ordine:** Asparagales
- **Famiglia:** Iridaceae
- **Sottofamiglia:** Crocoideae
- **Genere:** *Crocus*
- **Specie:** *Crocus sativus* L.

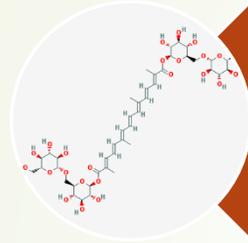
Principali produttori

Iran:	47.000 ha / 160 t di stigmi all'anno
India:	2.500 ha / 10 t di stigmi all'anno
Grecia:	860 ha / 6.000 Kg di stigmi all'anno
Spagna:	200 ha / 500 Kg di stigmi all'anno
Italia:	55 ha / 450 Kg di stigmi all'anno

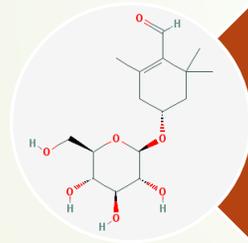


La Droga

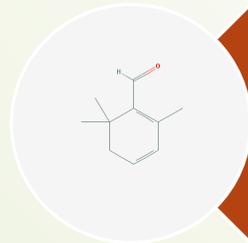
Gli stigmi, in numero di 3 per fiore, rappresentano la droga. I principi attivi di interesse sono:



Crocine: carotenoidi. La principale è l' α -crocina, formata da una molecola di crocetina e due di β -D-gentiobiosio. Costituisce il 10% della droga secca, responsabile del colore.



Picrocrocina: monoterpene glicosidico. Si origina per degradazione della zeoxantina. Costituisce il 4% della droga secca, responsabile del sapore amarognolo.



Safranale: aldeide terpenica. Si forma durante l'essiccazione per idrolisi della picrocrocina. Rappresenta il 70% dell'olio essenziale, responsabile dell'aroma.

Possibile droga alternativa: i tepali: kampferolo, quercetina, naringenina, petunidina e delphinidina.

Un po' di storia...

Spezia preziosa già nell'antica Grecia, dove veniva utilizzata principalmente come polvere tintoria.

In Egitto era impiegato in medicina e nella colorazione delle bende per l'imbalsamazione



Dopo la caduta dell'Impero Romano d'occidente l'utilizzo dello zafferano in Europa andò quasi a scomparire. Riaffiorò in Spagna grazie alle invasioni arabe del 700 d.c.

La Spagna reputava il commercio dello zafferano di estrema importanza. La pena per chi ne esportava i bulbi poteva arrivare fino alla morte.

Dobbiamo l'arrivo dello Zafferano in Italia al padre domenicano Santucci, che prestò servizio presso il tribunale dell'inquisizione spagnola nel XIV secolo. Appassionato di agricoltura studiò la pianta e la sua coltivazione.

Prima del suo rientro in Italia riuscì a trafugarne alcuni bulbi e a trapiantarli successivamente in Abruzzo.

La depressione

Disturbo che comporta la perdita di flessibilità dell'umore, questo si fissa verso il basso e gli eventi esterni non sono in grado di influenzarlo positivamente.

Sintomi

- Profonda tristezza
- Perdita di autostima
- Senso di inutilità
- Impossibilità di provare stimoli o sensazioni di gioia
- Perdita di interesse per le normali attività
- Perdita del desiderio sessuale
- Disturbi alimentari
- Calo della concentrazione e delle capacità intellettive
- Ecc..

Diffusione ed epidemiologia

- 121 milioni di individui a livello globale
- Terza causa di malattia a livello globale
- Fasce più colpite tra i 25 e i 40 anni e gli over 65
- Donne colpite in misura doppia rispetto agli uomini

Cause

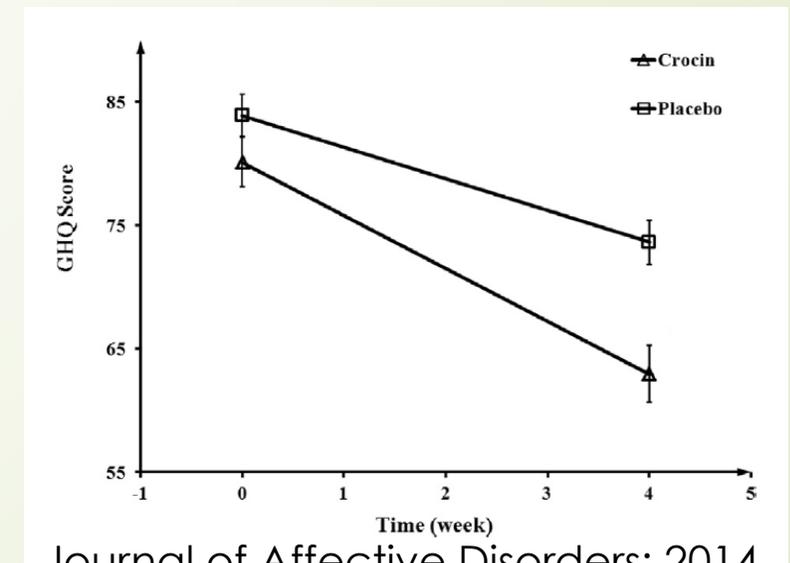
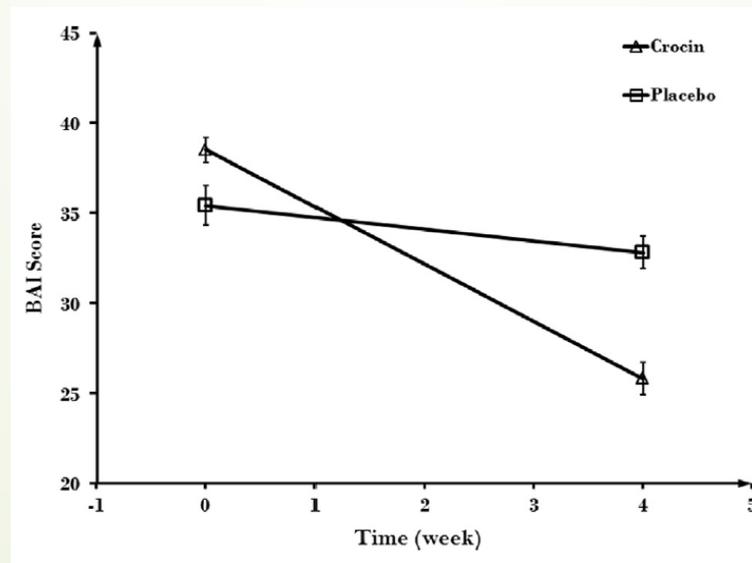
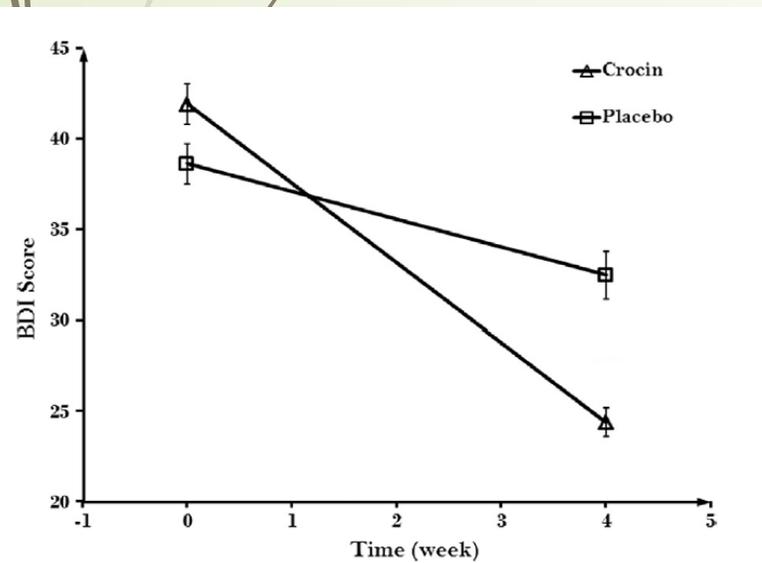
- Fattori genetici ed ereditari
- Fattori biologici: squilibrio neurotrasmettitori e iperattivazione asse ipotalamo-ipofisi-surrene
- Fattori ambientali: stress, situazione familiare e o lavorativa, abusi, fattori scatenanti, ecc...

Studi sullo zafferano e depressione

Study	Duration	Study design	Participants	Completion rate	Depression measures	Intervention	Control	Main results
Akhondzadeh <i>et al.</i> (2005)	6 weeks	Randomised, double-blind, placebo control	<i>n</i> = 40 Baseline HAM-D = 2318 women and 22 men	<i>n</i> = 35 No difference in dropout rate between groups.	Diagnosis: SCID-IV Outcome: HAM-D	15 mg saffron (stigma), BD Standardised extract: not specified	Placebo	Greater reduction in HAM-D – 17 for saffron group compared with placebo. Changes at endpoint compared with baseline were -12.20 ± 4.67 (mean \pm SD) and -5.10 ± 4.71 for saffron and placebo, respectively Cohen's <i>d</i> effect size 1.51
Moshiri <i>et al.</i> (2006)	6 weeks	Randomised, double-blind, placebo control	<i>n</i> = 40 Baseline HAM-D = 2217 women and 23 men	<i>n</i> = 36 No difference in dropout rate between groups.	Diagnosis: SCID-IV Outcome: HAM-D	15 mg saffron (petal), BD Standardised extract: not specified	Placebo	Statistically significant reduction in depression HAM-D-17 compared with placebo. Changes at endpoint compared with baseline were -14.01 ± 5.53 (mean \pm SD) and -5.05 ± 4.63 for saffron and placebo, respectively Cohen's <i>d</i> effect size 1.76
Akhondzadeh <i>et al.</i> (2004)	6 weeks	Randomised, double-blind, antidepressant control	<i>n</i> = 30 Baseline HAM-D = 1917 women and 13 men	All completed trial	Diagnosis: SCID-IV Outcome: HAM-D	10 mg saffron (stigma), TDS Standardised extract: not specified	Imipramine 100mg/day (TDS).	Significant reduction in HAM-D-17 for both groups. No significant differences between groups.
Noorbala <i>et al.</i> (2005)	6 weeks	Randomised, double-blind, antidepressant control	<i>n</i> = 40 Baseline HAM-D = 2320 women and 20 men	<i>n</i> = 38 No difference in dropout rate between groups.	Diagnosis: SCID-IV Outcome: HAM-D	15 mg saffron (stigma), BD Standardised extract: 0.30–0.35 mg safranal/capsule	Fluoxetine 10mg BD	Significant reduction in HAM-D-17 for both groups. No significant differences between groups. Changes at endpoint compared with baseline were -12.20 ± 4.67 (mean \pm SD) and -15.00 ± 5.88 for saffron and fluoxetine, respectively
Akhondzadeh Basti <i>et al.</i> (2007)	8 weeks	Randomised, double-blind, antidepressant control	<i>n</i> = 40 Baseline HAM-D = 2221 women and 19 men	<i>n</i> = 38 No difference in dropout rate between groups.	Diagnosis: SCID-IV Outcome: HAM-D	15 mg saffron (petal), BD Standardised extract: 0.30–0.35 mg safranal/capsule	Fluoxetine 10mg BD.	Significant reduction in HAM-D-17 for both groups. No significant differences between groups. Changes at endpoint compared to baseline were -12.00 ± 4.10 (mean \pm SD) and -13.50 ± 4.91 for saffron and fluoxetine, respectively
Shahmansouri <i>et al.</i> (2014)	6 weeks	Randomised, double-blind, antidepressant control	<i>n</i> = 40 All patients undergone PCI in the last 6 months Baseline HAM-D = 1725 women and 15 men	All completed trial	Diagnosis: SCID-IV Outcome: HAM-D	15 mg saffron (stigma), BD Week 1: one capsule, QD every 2 nd day. Week 2: one capsule, QD. Weeks 3–6: one capsule, BD Standardised extract: 0.13–0.15 mg of safranal and 1.65–1.75 mg crocin/capsule	20mg fluoxetine, BD Same regimen as saffron	Significant reduction in HAM-D-17 for both groups. No significant differences between groups. Changes at endpoint compared with baseline were -11.65 ± 4.39 (mean \pm SD) and -12.30 ± 3.94 for saffron and fluoxetine, respectively

I-Integrazione Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e Zafferano

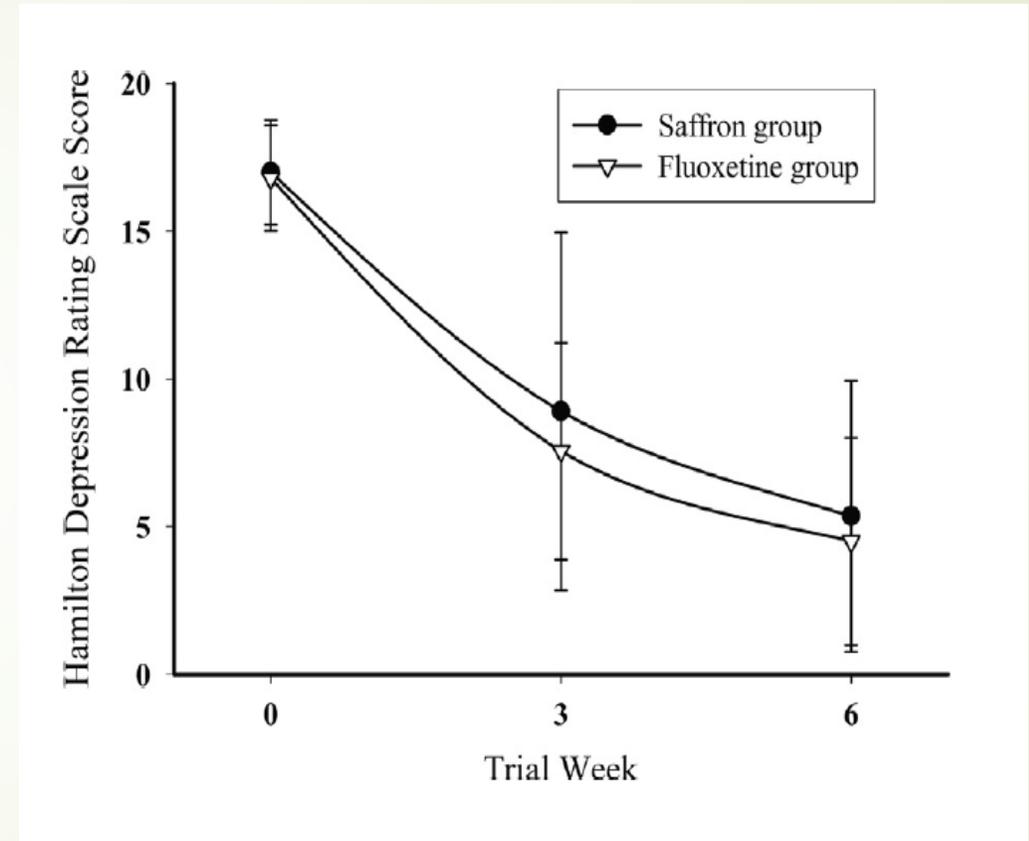
- **46 pazienti già in trattamento con SSRI.** 23 al gruppo crocina e 23 al gruppo controllo
- Gruppo crocina trattato con SSRI (fluoxetina 20mg/die, sertralina 50mg/die o citalopram 20mg/die) + 15mg di crocina 2 volte al giorno
- Gruppo controllo trattato con SSRI (fluoxetina 20mg/die, sertralina 50mg/die o citalopram 20mg/die) + una cpr di placebo due volte al giorno
- **Durata 4 settimane**
- Scale di valutazione BDI (Beck Depression Inventory), GHQ (General Health Questionnaire), BAI (Beck Anxiety Inventory)
- **Miglioramento in tutti i parametri, differenze statisticamente significative ($p < 0,001$)**



II-Depressione indotta da malattie

(correlazione tra depressione, malattia e intervento)

- ▶ **40 pazienti affetti da depressione da lieve a moderata** sottoposti a **intervento coronarico percutaneo (PCI) negli ultimi 6 mesi**
- ▶ **20 trattati con capsule da 15mg di e.s di zafferano** (1 cps a gg alterni la prima settimana, 1 cps/die nella seconda settimana, 2 cps/die per il resto dello studio) **30mg di e.s. in totale**
- ▶ **20 trattati con capsule da 20 mg di fluoxetina** (stessa modalità di somministrazione). **40 mg di fluoxetina** in totale.
- ▶ Criterio di valutazione: scala Hamilton. Valutazione avvenuta ad inizio, metà e fine trattamento
- ▶ **Durata 6 settimane**
- ▶ **Diminuzione dei punteggi in entrambi i gruppi con differenze non statisticamente significative** in ogni fase dello studio (P=0,72/0,45/0,62)



III-Studio sul meccanismo d'azione

- È stata valutata l'attività inibitoria della crocina e del safranale sulla monoammino ossidasi.
- **La crocina inibisce l'enzima tramite un meccanismo non competitivo**, legandosi al sito allosterico posto sulla superficie. **Inibizione debole.**
- **Il safranale non ha dimostrato attività inibitoria sulla monoammino ossidasi.**
- **Lo studio è stato condotto sui principi attivi isolati e non sul fitocomplesso.** I numerosi composti presenti nella droga **potrebbero agire in sinergia come antiossidanti e antinfiammatori**
- **Durante la depressione si assiste ad un forte stress ossidativo** a livello delle cellule nervose, ad una diminuzione degli enzimi antiossidanti (superossido dismutasi e glutatione perossidasi) **e ad un innalzamento di alcuni markers tipici dello stress ossidativo** (ad esempio la malondialdeide). **Vi è inoltre un aumento di interleuchine**, sintomo di uno stato infiammatorio.
- **L'attività antinfiammatoria e antiossidante dello zafferano è confermata da diversi studi** che dimostrano la sua azione sulle citochine pro-infiammatorie e sulla riduzione dei markers dell'ossidazione

La malattia di Alzheimer

Tra i principali disturbi neurocognitivi, è la forma più comune di demenza degenerativa progressivamente invalidante. Esordio intorno ai 65 anni di età. È caratterizzata da un progressivo deterioramento delle facoltà intellettive e delle funzioni sociali.

- Perdita dei neuroni.
- Atrofia dei neuroni residui.
- Aumento delle cellule gliali.
- Presenza di placche senili (o placche amiloidi)
- Formazione di ammassi neurofibrillari
- Diminuzione di acetilcolina
- Aumento di acido quinolinico con conseguente accumulo di glutammato

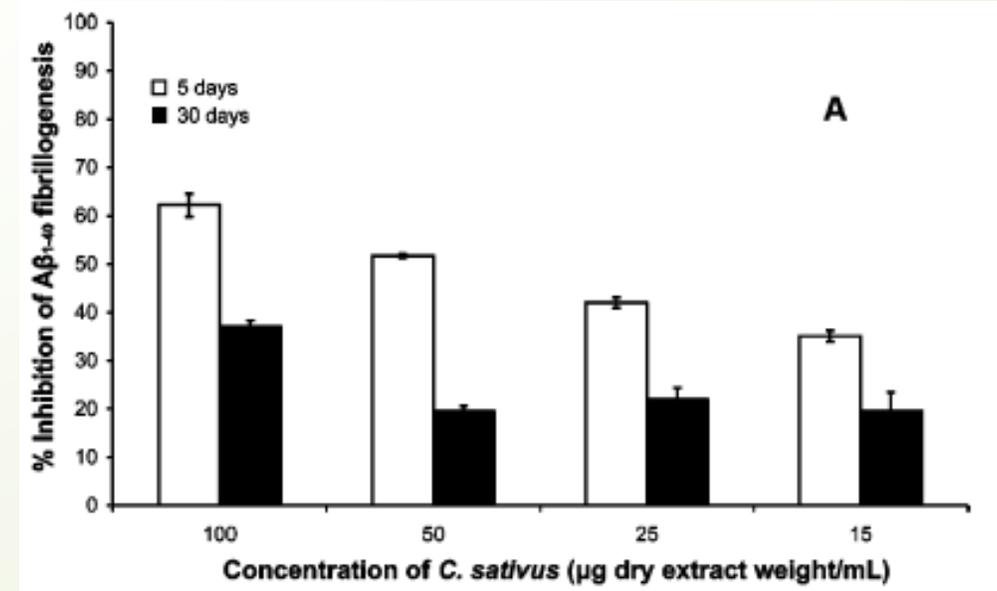
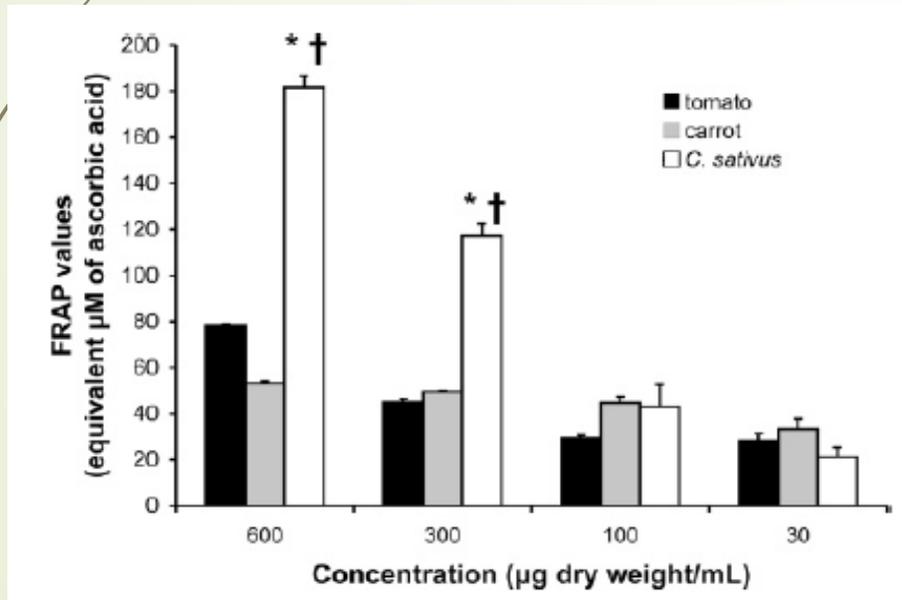
Fasi della malattia

- **Fase pre-demenza:** Sintomi lievi spesso attribuiti ad altre cause. Apatia, difficoltà a ricordare fatti recenti o ad apprendere nuove informazioni
- **Fase iniziale:** Riduzione capacità di coordinazione, impoverimento vocabolario e perdita della memoria semantica
- **Fase intermedia:** Limitate capacità di coordinazione, confusione dei termini, compromissione della memoria a lungo termine
- **Fase finale:** Perdita del linguaggio, mobilità ridotta al minimo, eccessi d'ira, apatia e stanchezza. Decesso per altre cause.

Studi sullo zafferano e malattia di Alzheimer

I-Attività antiossidante e inibizione placche amiloidi

- ▶ Test condotti in vitro
- ▶ A concentrazioni più alte **lo zafferano dimostra un'attività antiossidante doppia** rispetto a pomodoro e carota ($p < 0,05$)
- ▶ **L'estratto secco di zafferano ha dimostrato di interferire con l'accumulo di proteina β -amiloide** e quindi con la formazione delle placche senili ($p < 0,05$)

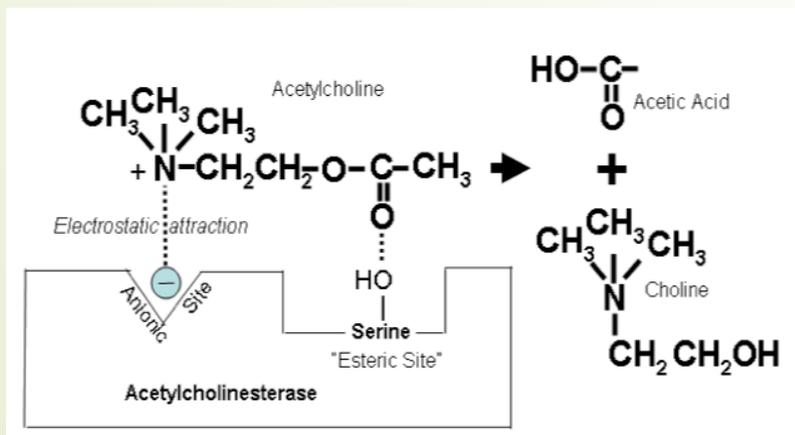


II- Inibizione dell'acetilcolinesterasi

Studio condotto in vitro e silico per valutare attività inibitoria dello zafferano sull'acetilcolinesterasi (AChE). Indagati la crocina, la crocetina e il safranale.

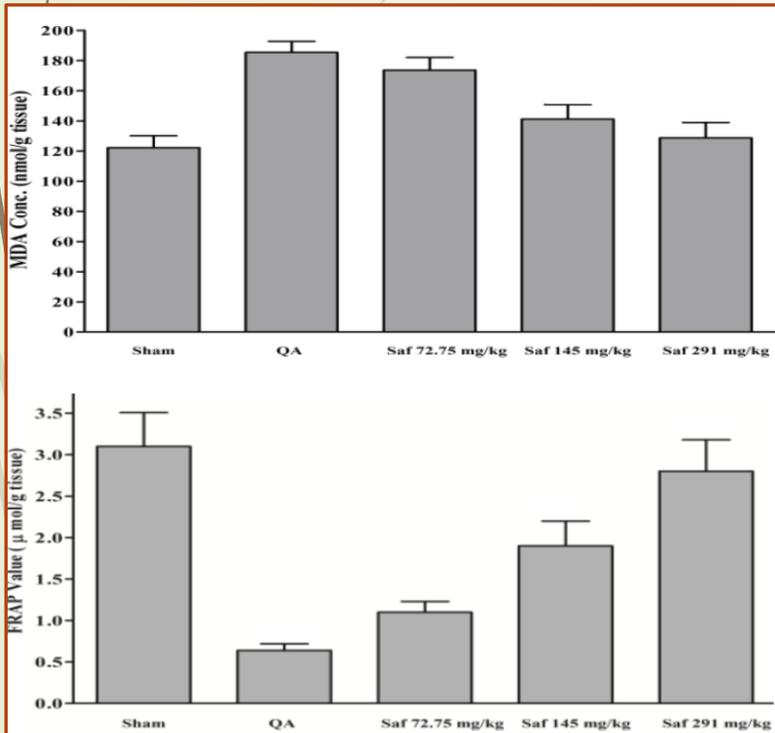
Tutte e tre le componenti interagiscono con l'enzima, ma in modi differenti:

- ▶ La **crocina** ha una leggera **azione inibente dose dipendente**, si lega simultaneamente al **sito catalitico** e a quello **anionico periferico** dell'AChE.
- ▶ La **crocetina**, a causa della sua struttura più ingombrante dovuta alle unità glicosidiche, non riesce ad arrivare al sito attivo dell'enzima ma **si lega ai siti più esterni della molecola**.
- ▶ Il **safranale** svolge un'attività maggiore, si addentra nella struttura dell'AChE **interagendo con il sito di legame**.
- ▶ Lo studio dimostra come **l'attività d'inibizione** sull'acetilcolinesterasi sia **mista e dovuta a diversi meccanismi d'azione** ad opera delle componenti principali dell'estratto di *C. sativus*



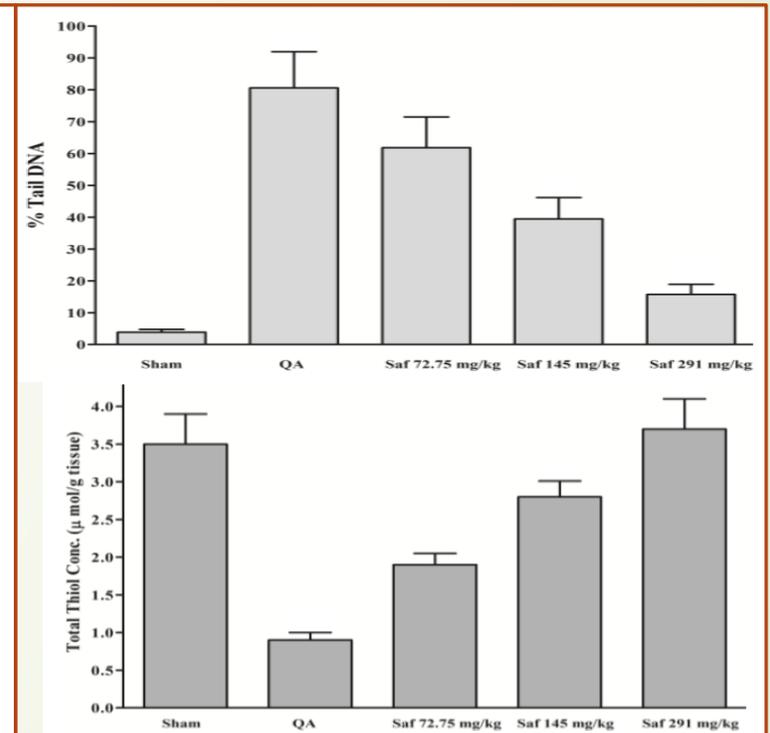
III-Effetti protettivi del safranale nei confronti del danno cerebrale da acido quinolinico (QA)

- ▶ Studio in vivo
- ▶ Valutati diversi marker del danno ossidativo: perossidazione lipidica (livelli di malondialdeide, MDA), ossidazione (FRAP), contenuto di tiolo (concentrazione di SH) e danno sul DNA.



Ad ogni gruppo sono state effettuate due microiniezioni nella regione dell'ippocampo, intervallate da 30 min.

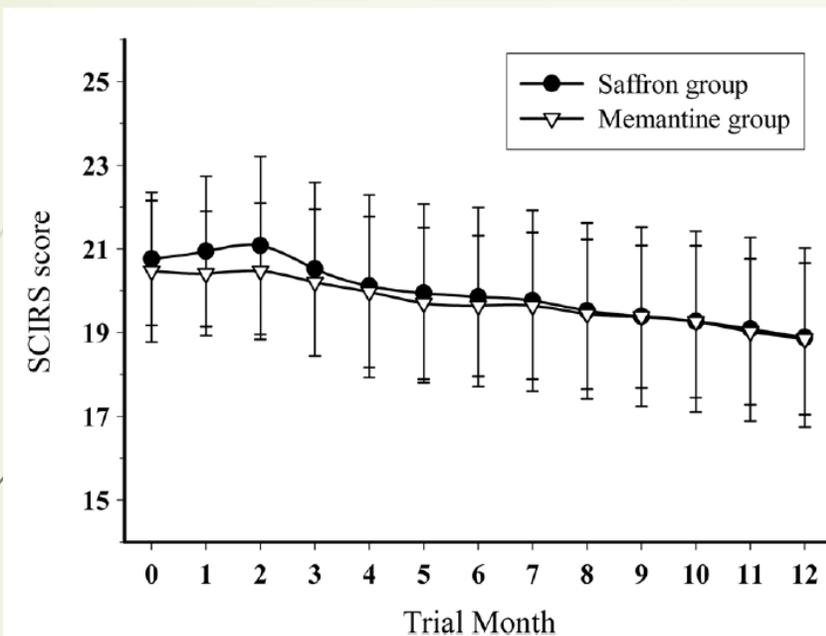
- ▶ Gruppo controllo (Sham): entrambe le iniezioni di soluzione fisiologica
- ▶ Gruppo QA: 1° di soluzione fisiologica, 2° di QA (300 nmol/1 μl/rat)
- ▶ Gruppi safranale: 1° di safranale (72,75 mg/Kg; 145,5 mg/Kg e 291 mg/Kg) e 2° di QA (300 nmol/1 μl/rat)



- ▶ Il **pretrattamento con safranale ha dimostrato un miglioramento** dose dipendente dei valori, rispetto al gruppo QA, **in tutti i tipi di test** ($P < 0,001$)

IV-Zafferano vs memantina nel deterioramento cognitivo in pazienti affetti da AD

- ▶ 68 persone, sia uomini che donne, con età superiore ai 60 anni e affetti da AD.



Divisi in due gruppi

- ▶ Al primo gruppo somministrata una cps da 10 mg del farmaco per un mese e due per il resto dello studio (20 mg di memantina)
- ▶ Al secondo gruppo somministrata una cps da 15 mg di e.s. di zafferano per un mese e due per il resto dello studio (30 mg di e.s. di zafferano tit. all'11% in crocina).

- ▶ Durata 12 mesi
- ▶ Ogni mese valutazione con Severe Cognitive Impairment Rating Scale (SCIRS), per valutare la memoria, il linguaggio, l'orientamento, le funzioni visive e percettive
- ▶ Dai risultati **non sono emerse differenze statisticamente significative** ($p=0,46$). **L'e.s. di zafferano è stato ritenuto paragonabile alla memantina per limitare il declino cognitivo nei pazienti affetti da AD.**

Conclusioni

- Risultati promettenti
- I principi attivi hanno dimostrato di migliorare gli effetti del farmaco o di dare risultati simili
- Miglior tollerabilità rispetto alle terapie farmacologiche
- Meno effetti collaterali e di minore entità
- Fitocomplesso agisce su più fronti (ossidazione, infiammazione, ecc...)
- Possibilità di accompagnare altre terapie farmacologiche per minor interazione e sinergia della terapia (depressione da malattia, intervento o ricovero ospedaliero)

- Alto costo della droga
- Studi preliminari
- Necessari studi su campioni più ampi
- Necessari studi con trattamenti più prolungati nel tempo

Grazie per l'attenzione

