

2. Febbraio

## La carnitina è un utile integratore alla terapia cognitivo-comportamentale nella depressione maggiore?

*La depressione non equivale al dolore;  
il vero depresso ringrazierebbe il cielo se riuscisse a provare dolore.  
La depressione è l'incapacità di provare emozioni.  
La depressione è la sensazione di essere morti mentre il corpo è ancora in vita.  
Non equivale affatto alla pena e al dolore, con i quali anzi non ha niente in comune.  
Il depresso è incapace di provare gioia, così come è incapace di provare dolore.  
La depressione è l'assenza di ogni tipo di emozione,  
è un senso di morte che per il depresso è assolutamente insostenibile.  
È proprio l'incapacità a provare emozioni che rende la depressione così pesante da sopportare.*  
Erich Fromm

Il **disturbo depressivo maggiore** ha un'ampia prevalenza (> 350 milioni di persone in tutto il mondo) e un carico di malattia elevato. Viene diagnosticato quando un individuo ha un umore persistentemente basso o depresso, anedonia o ridotto interesse per attività piacevoli, sentimenti di colpa o inutilità, mancanza di energia, scarsa concentrazione, cambiamenti dell'appetito, ritardo psicomotorio o agitazione, disturbi del sonno o pensieri suicidi

[N. Bains et al. Major Depressive Disorder . Treasure Island \(FL\), StatPearls Publishing \(2023\)](#)

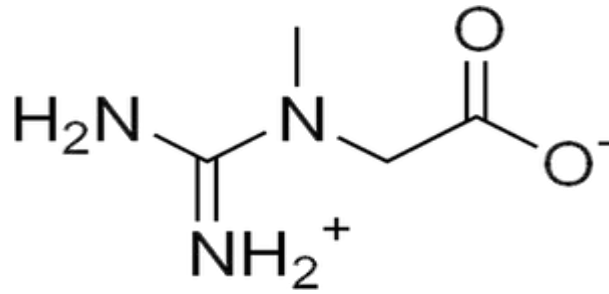


La psicoterapia e la farmacoterapia sono entrambe e similmente (rischio relativo = 0,99, intervallo di confidenza al 95% = da 0,92 a 1,08) efficaci nel trattamento dei disturbi depressivi. Tuttavia, tra un terzo e un quarto dei pazienti non risponde a nessuna strategia antidepressiva o abbandona qualsiasi trattamento a causa di inefficacia o eventi avversi come insonnia, ansia, affaticamento, disfunzione sessuale e aumento di peso

[Astrid Chevance, et al. Important adverse events to be evaluated in antidepressant trials and meta-analyses in depression: a large international preference study including patients and healthcare professionals](#)

[Evid. Based Ment. Health, 25 \(2022\), pp. e41-e48,](#)

Pertanto, nuove tecniche di aumento che siano accessibili, convenienti e in grado di aumentare l'efficacia del trattamento possono essere utili complementi ai trattamenti basati sull'evidenza per la depressione.



La **creatina monoidrato (creatina)** è un nutraceutico sicuro ed economico (vale a dire un sottoinsieme di alimenti come gli integratori alimentari) che può raggiungere il sistema nervoso centrale. Oltre a essere naturalmente presente negli alimenti (latte, carne, pesce), la creatina endogena viene sintetizzata nel fegato e nel cervello, dove normalmente viene immagazzinata in alte concentrazioni e svolge importanti funzioni per il suo metabolismo energetico

*M. Wyss, et. Al. Creatine and creatinine metabolism Physiol. Rev., 80 (3) (2000), p. 1107-*

Una regolazione alterata delle riserve di energia del cervello, soprattutto sotto forma di bassi livelli di creatina, è stata associata sia a sintomi depressivi che a resistenza a trattamenti farmacologici o comportamentali negli animali e negli esseri umani

*F.L. Pazini et al. The possible beneficial effects of creatine for the management of depression Prog. uropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 89 (2019), pp. 193-206,*

Inoltre, la creatina è un agente neuroprotettivo (anti-apoptotico, anti-ossidativo, anti-nitrosativo) e modula i neurorecettori (serotonina, noradrenalina, dopamina, adenosina, N-metil-d-aspartato [NMDA]) implicati nella depressione, interagendo anche con i farmaci antidepressivi consolidati. Su queste basi meccanicistiche, è stato ipotizzato che le attività pleiotropiche dell'integrazione di creatina possano contribuire a una maggiore risposta alle strategie antidepressive convenzionali.

Numerose revisioni hanno riassunto i dati provenienti da studi preclinici e clinici che supportano il suo utilizzo per migliorare il trattamento dei disturbi depressivi

*H. Roschel et al. Creatine supplementation and brain health Nutrients, 13 (2) (2021), pp. 1-10,*

La creatina produce in modo affidabile effetti simili a quelli antidepressivi nei modelli animali di depressione, in particolare negli esemplari femminili

Allo stesso modo, prove preliminari da diversi studi clinici suggeriscono che la creatina, somministrata in aggiunta ai farmaci antidepressivi convenzionali, può ridurre i punteggi depressivi con dimensioni dell'effetto da moderate a grandi, migliorando al contempo la cognizione nei pazienti con depressione unipolare o bipolare. La maggior parte di questi studi, tuttavia, non includeva un braccio placebo.

Il più grande studio randomizzato controllato (RCT) fino ad oggi ha utilizzato la creatina in aggiunta agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI); ha incluso solo 52 partecipanti, esclusivamente donne, e ha mostrato una riduzione nei punteggi di depressione, nonché abbandoni comparabili e segnalazioni di eventi avversi nell'arco di due mesi

*I.K. Lyoo et al. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral creatine monohydrate augmentation for enhanced response to a selective serotonin reuptake inhibitor in women with major depressive disorder Am. J. Psychiatry, 169 (9) (2012), pp. 937-945,*

Altri due RCT su pazienti con depressione bipolare hanno suggerito un possibile effetto della creatina sulle misure cognitive e sui tassi di remissione sebbene siano stati identificati due casi di passaggio a ipomania/mania nel gruppo della creatina. Tra i vari approcci per trattare la depressione, **la terapia cognitivo-comportamentale (CBT)** mostra costantemente risultati positivi in diversi formati, gruppi di pazienti e contesti, ma i tassi di risposta lenti e insoddisfacenti rimangono un problema

*P. Cuijpers et al A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression World Psychiatry, 19 (1) (2020), pp. 92-107,*

In questo contesto, la creatina potrebbe potenziare gli effetti della CBT promuovendo il funzionamento cognitivo e comportamentale, esprimendo anche un'azione antidepressiva diretta, ma per ora questo non è stato testato in un contesto di sperimentazione clinica



Medical Sciences Division

Dipartimento di Psichiatria, Università di Oxford,

**Warneford Hospital** ha recentemente pubblicato il report

*Sherpa NN et al.*

**Efficacy and safety profile of oral creatine monohydrate in add-on to cognitive-behavioural therapy in depression:  
An 8-week pilot, double-blind, randomised, placebo-controlled feasibility and exploratory trial in an under-resourced area.**

*Eur Neuropsychopharmacol. 2025 Jan;90:28-35.*

In questo studio pilota di fattibilità ed esplorativo, sono stati esaminati gli effetti di 8 settimane della creatina in aggiunta alla *terapia cognitivo-comportamentale (CBT)* rispetto al placebo più CBT nella depressione.

Per l'esito di efficacia primaria del cambiamento nel punteggio di depressione del Patient Health Questionnaire-9 all'endpoint dello studio, abbiamo utilizzato l'analisi di misure ripetute a modello misto della covarianza.

Sono state impiegate regressioni logistiche per valutare l'accettabilità (abbandoni per qualsiasi causa), la tollerabilità (abbandoni per eventi avversi) e la sicurezza (pazienti che hanno sperimentato uno o più eventi avversi).

Sono state calcolate le dimensioni dell'effetto aggiustate per età, sesso e punteggio di depressione basale.

Cento partecipanti (50 donne, età media =  $30,4 \pm 7,4$  anni) con depressione (PHQ-9 medio =  $17,6 \pm 6,3$ ) sono stati randomizzati a creatina+CBT ( $N = 50$ ) o placebo+CBT ( $N = 50$ ).

A 8 settimane, i punteggi PHQ-9 erano più bassi in entrambi i bracci dello studio, ma significativamente di più nei partecipanti che assumevano creatina (differenza media = -5,12). Le

interruzioni del trattamento dovute a qualsiasi causa e a eventi avversi e la percentuale di partecipanti con almeno un evento avverso erano comparabili tra i bracci dello studio.

Questo studio è un formidabile generatore di ipotesi, suggerisce che la creatina potrebbe essere un supplemento utile e sicuro alla CBT per la depressione. Sono necessari e indispensabili studi clinici più lunghi e più ampi.