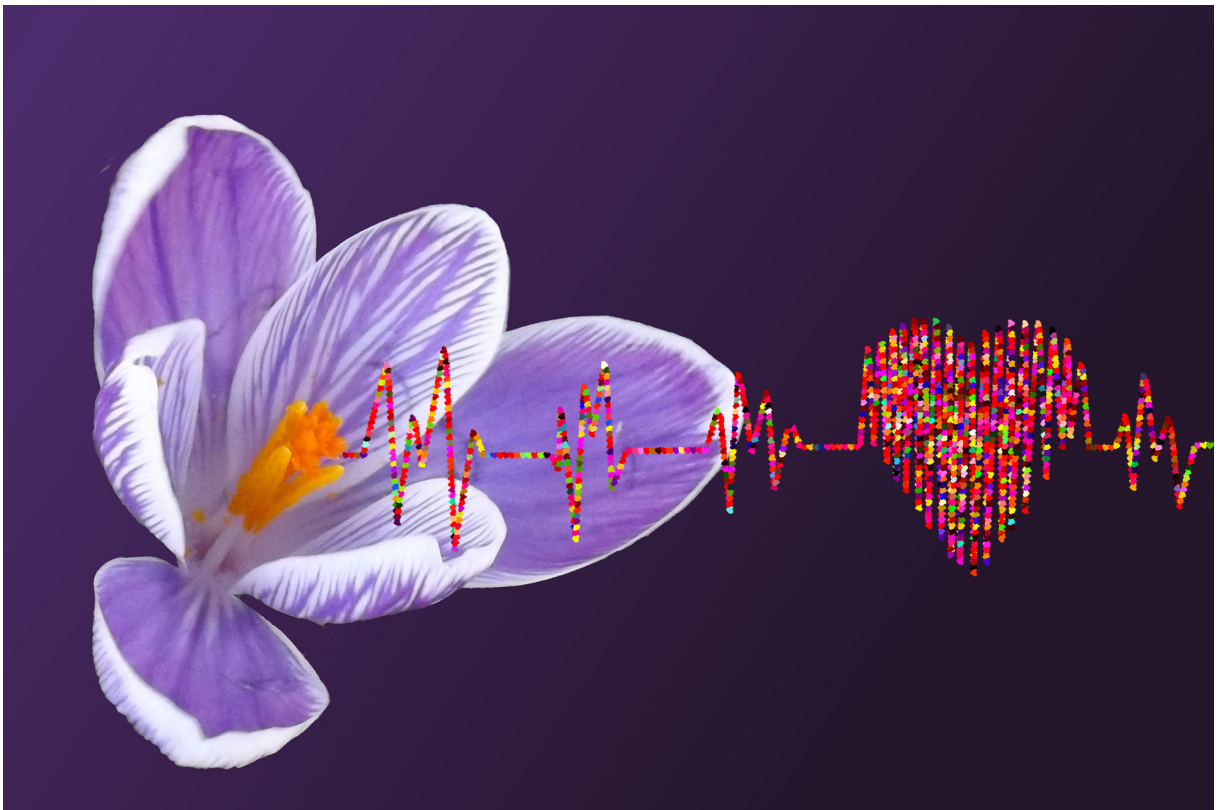




Cátedra de
Gastronomía
de Andalucía

Efectos positivos del azafrán sobre la salud

Positive effects of saffron on health



Rafael Moreno Rojas, Rocío Romero Carmona y Alicia Moreno Ortega

13/04/2021

Contenido

INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	2
MATERIAL Y MÉTODOS	2
RESULTADO Y DISCUSIÓN	3
DESCRIPCIÓN BIBLIOMÉTRICA	3
EFECTOS SOBRE LA SALUD RELACIONADOS CON EL AZAFRÁN	8
<i>Coronavirus</i>	8
<i>Cáncer</i>	9
<i>Enfermedades cerebrales</i>	10
<i>Enfermedades cardiovasculares</i>	11
<i>Propiedades hipotensivas e hipolipidémicas</i>	13
<i>Obesidad</i>	13
<i>Diabetes</i>	14
<i>Síndrome metabólico</i>	15
<i>Enfermedades oculares</i>	16
<i>Mejor pronóstico en el parto</i>	18
<i>Trastornos de la piel</i>	18
<i>Trastornos de sueño</i>	18
<i>Enfermedades producidas por efectos tóxicos</i>	19
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	20

INTRODUCCIÓN

La presente revisión bibliográfica ha sido desarrollada por la Cátedra de Gastronomía de Andalucía como parte del trabajo de fin de Grado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos, por parte de Rocío Romero Carmona, tutelada por Alicia Moreno Ortega y Rafael Moreno Rojas.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica actualizada sobre las propiedades que el azafrán tiene sobre la salud y como, mediante tratamientos a base de azafrán, o alguno de sus componentes, se pueden prevenir o tratar diversas patologías.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una estrategia de búsqueda en "WorldOfScience" (WoS), que facilita información en línea de publicaciones científicas, suministrado por Clarivate Analytics (antes Thomson Reuters), que se integra en "WoK (ISI Web Of Knowledge)" a la que se accede a través de la biblioteca electrónica de la Universidad de Córdoba, mediante la licencia facilitada por la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología.

En primer lugar, se definió una estrategia de búsqueda, partiendo del nombre científico y común en inglés del azafrán: "*Crocus sativus*" y "saffron". Ambas palabras clave se cruzaron con la palabra "healthy" (TS=(*Crocus sativus*) OR TS=(saffron)) AND TS=(healthy)). A partir de estas combinaciones iniciales, se ha realizado una búsqueda en la que se sustituye la palabra "healthy" por patologías concretas y/o compuestos de interés bioactivo y nutrientes.

La búsqueda se ha realizado desde 1900 a 2021, pero se ha centrado sobre todo en los artículos de los 5 últimos años.

Las palabras claves que se han utilizado en la búsqueda han sido "*Crocus sativus*", "saffron", "health", "healthy" y "nutrition".

RESULTADO Y DISCUSIÓN

Descripción bibliométrica

En primer lugar, se va a realizar una breve descripción bibliométrica de los resultados encontrados. La estrategia de búsqueda (*Crocus sativus* OR *saffron*) AND *healthy*, produjo un total de 75 citas distribuidas entre los años 2001 y 2020 (como se puede apreciar en la figura 1, en el que se observa que a partir del 2011 se incrementa el número de publicaciones por año, que con cadencia anual ha ido aumentando hasta 14 registradas en el año 2020 (Figura 1).

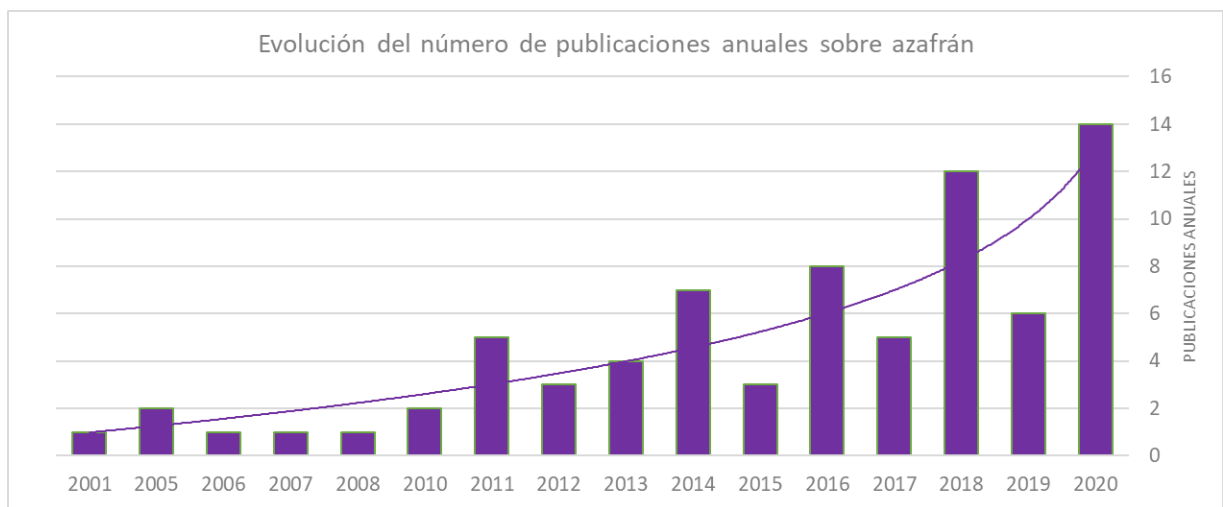


Figura 1. Evolución del número de publicaciones anuales sobre azafrán. (WOS 2001-2020)

Como se puede apreciar en la figura 2, aunque existen 25 áreas de conocimiento en las que se clasifican las publicaciones sobre los efectos saludables del azafrán, del total de publicaciones un 22% corresponden a la categoría “farmacología/farmacía”, con un 10% “medicina química” y “medicina complementaria integrativa”, 8% para “bromatología y tecnología de los alimentos”, 5% “nutrición y dietética”, estando el resto por debajo de este porcentaje.

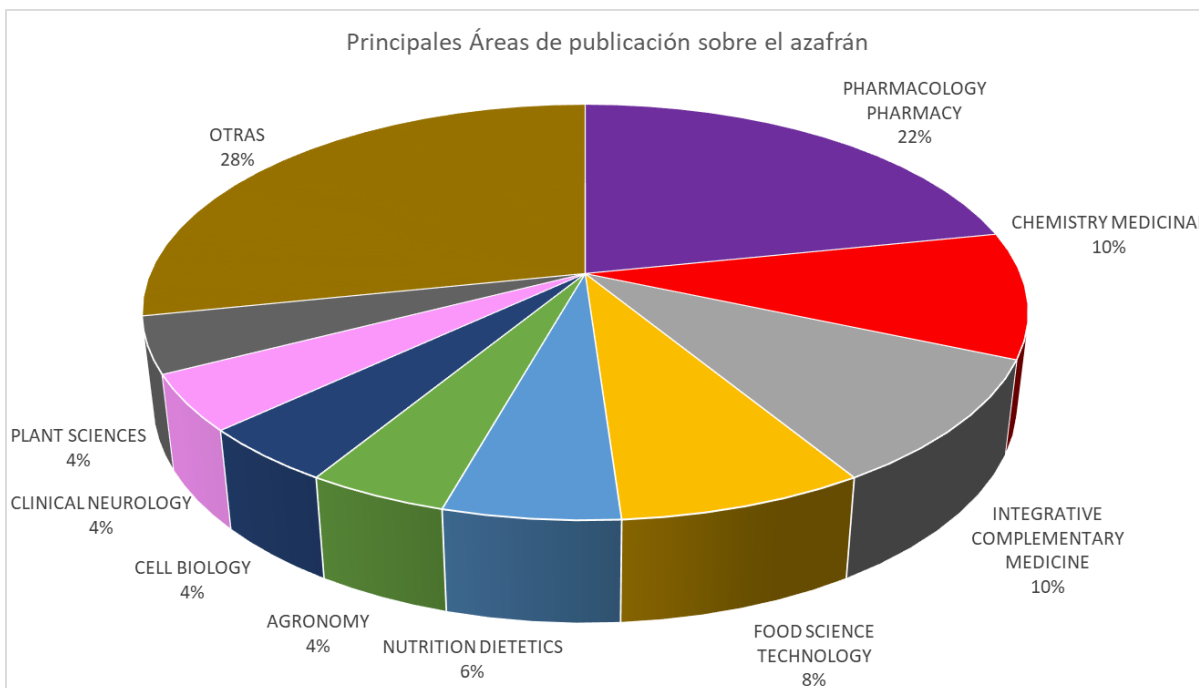


Figura 2. Principales áreas de conocimiento en las que se publica sobre el azafrán. (WOS 2001-2020)

En la figura 3 se muestran los 4 tipos de documentos que han sido publicados. Como se puede apreciar en la figura 4 la mayor parte de las publicaciones sobre las propiedades saludables del azafrán se han realizado por medio de artículos científicos, seguidos de revisiones, procedimientos y, por último, y con tan sólo una publicación, encontramos capítulos de libros.

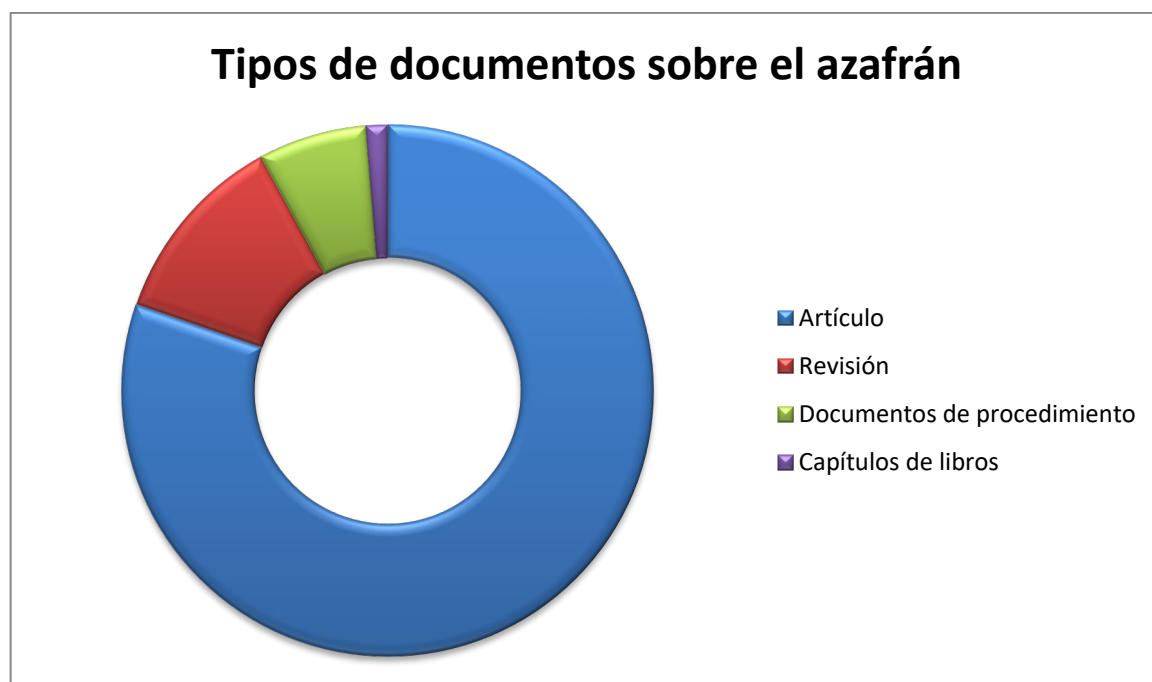


Figura 3. Tipos de documentos publicados sobre el azafrán-(WOS 2001-2020).

En la figura 4 se muestran los diferentes autores que han publicado sobre el azafrán en el rango de años que hemos seleccionado. Se comprueba que destacan, aunque sin gran diferencia sobre los demás, dos autores con tres publicaciones cada uno: Bathaie SZ. y Hosseinzadeh H, les siguen varios autores que han realizado dos aportaciones para terminar con algunos como Abato C. o Abderrahnnan Abque sólo han intervenido una vez en este período de tiempo.

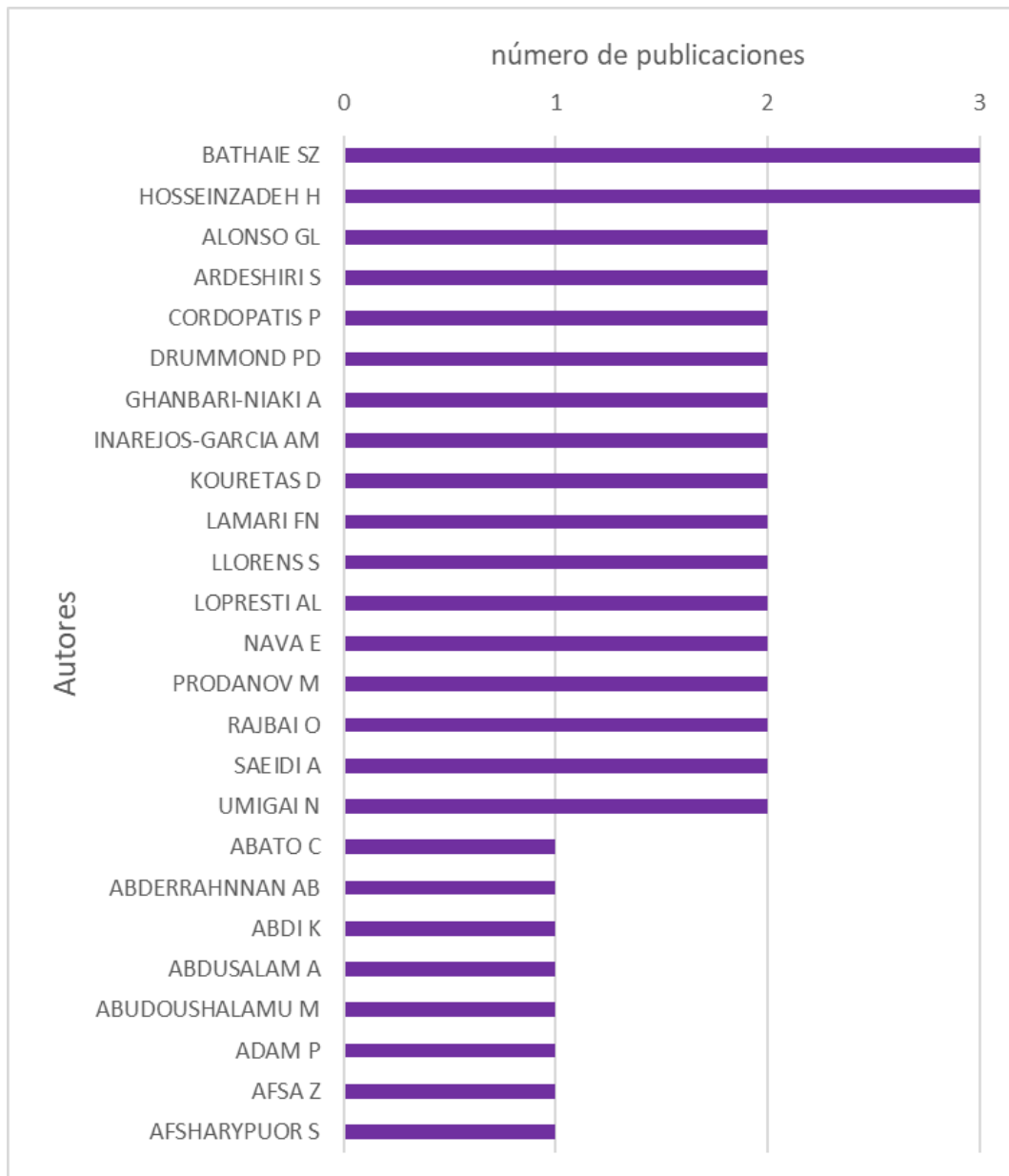


Figura 4. Autores que han escrito sobre el azafrán entre los años 2001 y 2020. (WOS).

En la figura 5 se muestran los títulos de las fuentes donde se han encontrado información sobre el azafrán, donde ninguno de ellos tiene una aportación abundante sobre los demás. Como se puede comprobar la fuente que más veces ha publicado sobre el azafrán ha sido *Acta Horticulture* con 3 publicaciones, seguida de *Avicena Journal Of Phytomedicine*,

Bmc Complementary And Alternative Medicine, Complementary Therapies In Medicine, Evidence Based Complementary And Alternative, IV International Symposium On Saffron, Journal Of Functional Foods, Molecular Cellular Biochemistry, Phytomedicine, Phytotherapy Research y Trends In Food Science Technology con dos publicaciones, finalmente se agrupan con una publicación un conjunto de 14 fuentes.

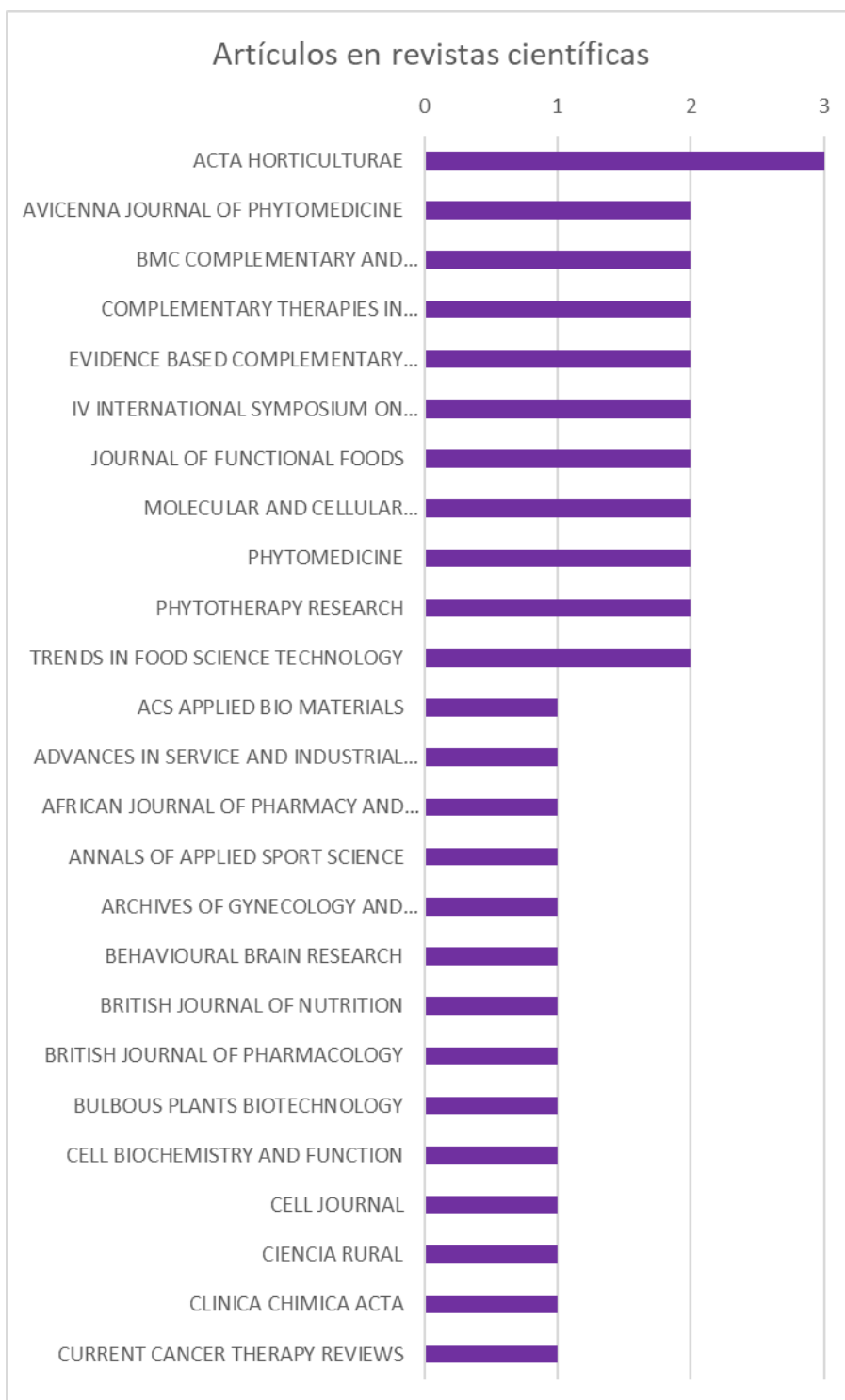


Figura 5. Fuentes que han publicado sobre el azafrán entre los años 2001 y 2020. (WOS).

Por último, en la figura 6 se muestran los diferentes países donde se han realizado publicaciones acerca del azafrán. Irán destaca de manera sorprendente sobre los demás países, tampoco es raro que sea así, ya que es el principal productor de azafrán en el mundo. Después de Irán, los países más centrados en el estudio del azafrán han sido Australia, Francia, Grecia, India y España con 6 publicaciones cada uno. En los últimos puestos encontramos países como Azerbaiyán, Brasil, Canadá, Colombia, Irlanda, Islas Filipinas, Túnez y Singapur con sólo una aportación por país en este período de años.

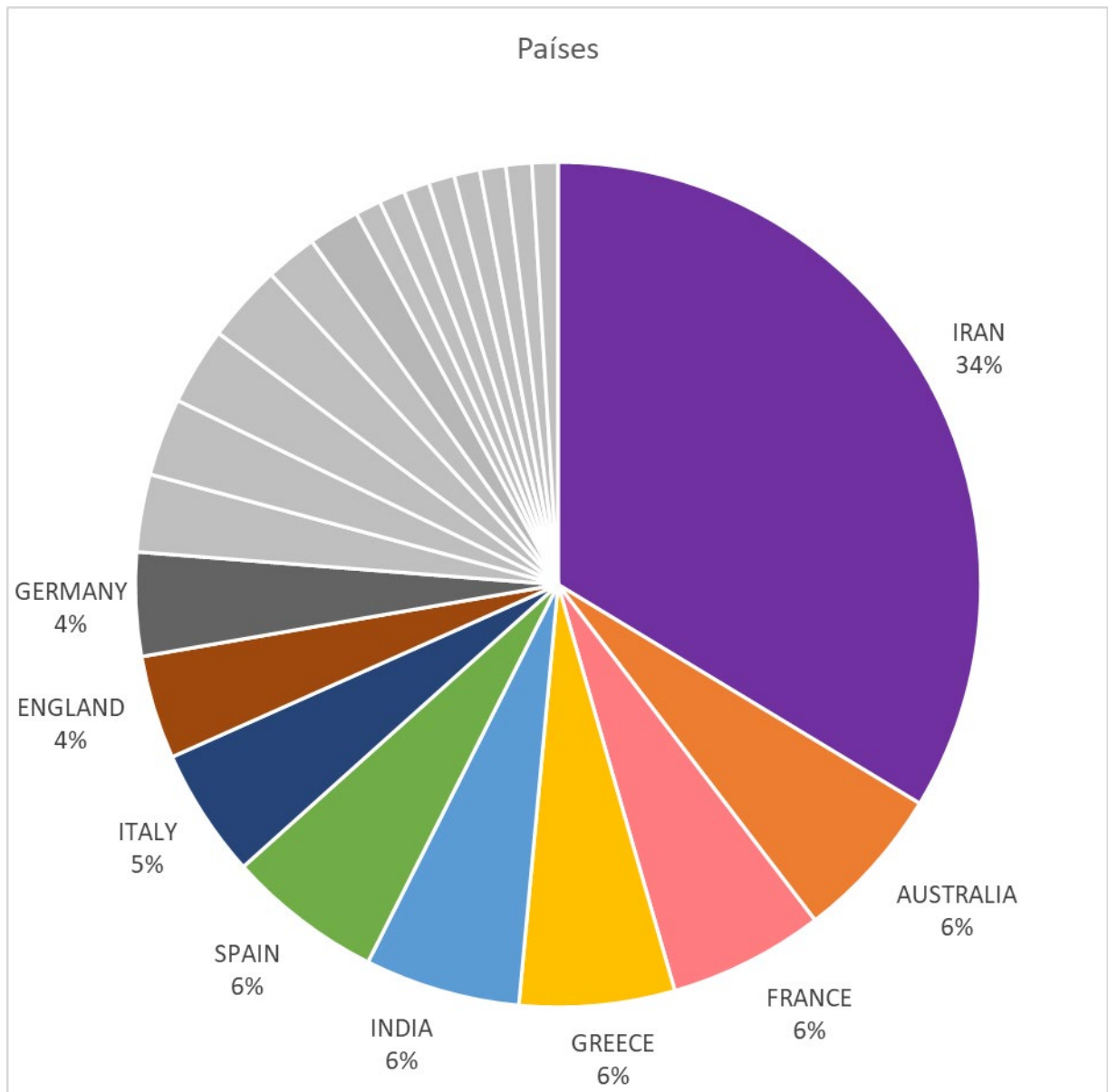


Figura 6. Países que han publicado sobre el azafrán entre los años 2001 y 2020. (WOS).

Efectos sobre la salud relacionados con el azafrán

Para este apartado se han agrupado los artículos en diferentes categorías, así se ha podido relacionar las diferentes patologías con las evidencias científicas que demuestran las propiedades del azafrán en su tratamiento o prevención. Son muchos los estudios que se han realizado a lo largo de los años para demostrar estas propiedades, y numerosas preguntas que aún quedan por resolver. Sin embargo, a día de hoy existen ya muchas evidencias que correlacionan el azafrán con efectos beneficiosos para la salud, por esta razón, cada vez es más popular su uso en medicina a la vez que aumenta el interés por su estudio. A continuación, se desarrollan las principales patologías donde han sido demostrados los efectos beneficiosos del azafrán.

Coronavirus

En el último año la enfermedad más estudiada y comentada en el mundo entero ha sido sin duda el nuevo SARS-CoV-2 surgido en Wuhan y que cambió por completo la vida como se conocía hasta ahora. A día de hoy se sabe que los órganos más afectados por este virus son los pulmones, el corazón y los riñones. Se ha visto que, el azafrán actúa protegiendo estos órganos al tratarse de un tónico renal, cardiotónico y por sus actividades tónicas pulmonares por lo que se han realizado varios estudios para comprobar su potencia antiviral (H. Shahrajabian y col., 2020).

Bahramsoltani y col. realizaron en 2020 un estudio para valorar la actuación de la crocina y pirocrocina como antivirales frente al VIH-1, ya que tiene mecanismos de acción similares a la COVID 19, y se llegó a la conclusión de que ambos carotenoides muestran actividad antiviral muy potente. Incluso en administración de dosis bajas se mostró un gran potencial para aliviar el daño pulmonar y la inflamación tisular, además de aliviar los efectos de las lesiones pulmonares agudas. Estos descubrimientos, sumados a las grandes capacidades del azafrán como cardioprotector y a su efecto desintoxicante frente al daño renal, podría concluirse que se podría utilizar esta especia como un tratamiento complementario para el virus que ha parado el mundo (Bahramsoltani y col., 2020).

Cáncer

El cáncer es una de las enfermedades que afecta a más población en el mundo, y a su vez, es de las patologías que más se está logrando combatir de manera más efectiva. A raíz de obtener nuevos conocimientos sobre esta enfermedad, también ha sido cada vez más usual el uso de nuevos medicamentos o tratamientos para paliar el dolor o los síntomas, uno de los nuevos ingredientes que se está haciendo hueco en la lucha contra el cáncer es el azafrán. La especia se utiliza desde hace algunos años, incluso en la detección del cáncer (sobre todo colorrectal y de páncreas) junto con hematoxilina y eosina ya que ayudan a obtener las estructuras tisulares a nivel celular y sirve de orientación para realizar operaciones quirúrgicas (Sarri y col., 2019).

Se han realizado varios estudios a lo largo de los años en xenoinjertos in vivo donde había crecimiento tumoral que al tratarlos con *Crocus sativus* mostraron una reducción de componentes malignos y una elevación de proteínas beneficiosas, ayudando a suprimir la reentrada en el ciclo celular de las células cancerígenas (Lambrianidou y col., 2021).

Los tipos de cáncer que han sido más relacionados con los beneficios del azafrán han sido el glioblastoma, el cáncer colorrectal y el cáncer de próstata. El cáncer de próstata se ha descubierto que es causado por la proliferación de células cancerosas inactivas, las cuales no pueden volver a reactivarse en células cancerígenas activas gracias al safranal- (Jiang y col., 2020). Respecto al cáncer colorrectal, se ha comprobado que el extracto de azafrán en combinación con radiación aumenta la sensibilidad a la radiación y la muerte celular en las células tumorales (Nourbakhsh y col., 2020). Finalmente el glioblastoma es el tumor más común y más maligno que se conoce y el extracto de azafrán un digno ingrediente para combatirlo, en el estudio realizado por Colaprieto y col. en 2020 quedaron reflejadas las propiedades antitumorales de la crocetina en el glioblastoma tanto in vivo como in vitro, ya que trabajando las cuatro líneas de células tumorales observadas (U251, U87, U138 y U373) tratadas con dosis crecientes de crocetina tuvieron una reducción significativa en el número de células viables, cambios profundos en la morfología celular y la modulación de marcadores mesenquimales y neuronales, por lo que se llegó a la conclusión de que el tratamiento con crocetina aumenta las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general.

Tras hablar de los tipos de cáncer donde han sido más estudiadas las propiedades del azafrán hay que destacar también su papel en radioterapia. La radioterapia es una modalidad bien conocida como tratamiento del cáncer, pero debido a los cambios que puede ejercer en la salud por sus efectos secundarios existen agentes moderadores de radiación que pueden proteger a las células contra la radiación y mejorar la eficacia de la radioterapia. Los más valorados en el mercado son los que protegen a las células contra los radicales libres y el

estrés oxidativo como el azafrán, además, se ha corroborado que los antioxidantes dietéticos como el azafrán aumentan la respuesta tumoral a la radioterapia y disminuyen la toxicidad en las células normales (Nourbakhsh y col., 2020).

Enfermedades cerebrales

Los trastornos y afecciones cerebrales son enfermedades crecientes en el paso de los años. La medicina tradicional china utiliza el azafrán para la depresión y otras enfermedades inflamatorias, neuropsiquiátricas y neurodegenerativas ya que los ensayos clínicos y preclínicos realizados demuestran que el azafrán es eficaz y seguro para estos tratamientos. Su efecto neuroprotector es debido a que ejerce un efecto contra el estrés antioxidante, anti-neuroinflamatorio, anti-apoptosis y algunas otras vías relacionadas (Bian y col., 2014).

A día de hoy su efecto ha sido probado principalmente en dos tipos de enfermedades cerebrales, por un lado, están las neurodegenerativas donde destaca el alzheimer y por otro lado las que provocan cambios en los estados de ánimo como la depresión o la ansiedad (figura 7). El alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más conocida y la principal causa de demencia en personas mayores, en ella se pierden neuronas y se produce gliosis provocando disfunción cognitiva y pérdida de memoria. El péptido A β es el responsable principal de esta enfermedad ya que su acumulación forma y activa las placas seniles, el daño oxidativo, la inflamación neuronal, la muerte apoptótica y el deterioro cognitivo. Para tratarla terapéuticamente, se utiliza el azafrán, gracias a su uso, se aprecia la evolución de las capacidades cognitivas y se palia la formación de estos compuestos, así como una posible protección ante el daño en el ADN (Talebi y col., 2020).

En cuanto a las enfermedades leves o graves que provocan trastornos del estado de ánimo destacan la depresión y la ansiedad; el azafrán se utiliza como antidepresivo, porque actúa como inhibidor de la recaptación de monoaminas y antagonista del receptor N-metildaspartato equilibrando el estrés, aunque aún no se ha estudiado como posible fármaco en humanos ya que los estudios se han realizado en animales (Almodóvar y col., 2020). Por último, la ansiedad es un trastorno psiquiátrico crónico severo. Las crocinas se estudian para ser utilizadas en esta enfermedad ya que se ha observado un efecto ansiolítico (Pitsikas y col., 2020).

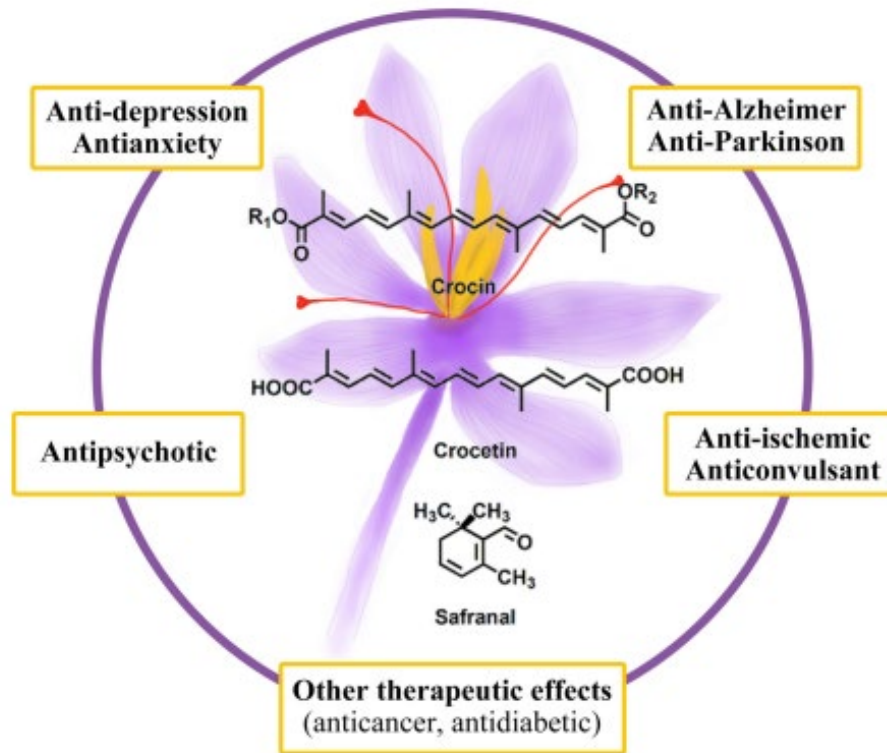


Figura 7. Enfermedades cerebrales donde se estudia el azafrán como posible remedio. (Almodóvar y col., 2020).

Enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca y el accidente cerebrovascular son trastornos que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos (Samad y col., 2019). Los principales compuestos de azafrán utilizados en experimentos para tratar enfermedades cardiovasculares han sido crocina y crocetina del extracto seco de azafrán, aunque estudios recientes han demostrado que también se encuentran estas sustancias en los pétalos de azafrán, los cuales han sido siempre tratados como sustancias de desecho, y que en la actualidad pueden utilizarse también en estos tipos de terapias (Zeka y col., 2020).

Se ha demostrado que la principal causa de las enfermedades cardiovasculares es la aterosclerosis, donde se inflama la capa más interna del corazón y se liberan citocinas, quimiocinas, moléculas inflamatorias y se produce una baja defensa antioxidante en el tejido cardíaco. El azafrán ayuda a minimizar los efectos de la aterosclerosis porque actúa como un potente antioxidante natural y antiinflamatorio, en especial gracias a los carotenoides que lo forman, crocina y crocetina. Asimismo, actúa como cardioprotector gracias a la enzima ciclooxygenasa y la producción de prostaglandina que aumentan el estrés del retículo endoplasmático, bloqueando la producción de citocinas inflamatorias y la expresión de genes

inflamatorios, disminuyendo a su vez la inflamación y lesión vascular separando las células inmunitarias.

Otra causa que influye en numerosas enfermedades cardiovasculares es la apoptosis o muerte celular, se ha demostrado que ésta se activa en los miocitos cardíacos debido al estrés oxidativo y citocinas inflamatorias. Como solución, la crocina reduce las vías de la apoptosis ya que prohíbe la regulación negativa de diversos genes y aumenta la viabilidad celular, el equilibrio del Bax (proteína proapoptótica) y Bcl2 (proteína antiapoptótica) es esencial para la apoptosis y gracias a la crocina se disminuye dicha proporción. También *Crocus sativus* actúa como antiplaquetario porque protege a las plaquetas de la apoptosis inducida por el estrés oxidativo (Samad y col., 2019).

Por otra parte, para prevenir las enfermedades cardiovasculares es importante regular la contractibilidad y señalización de Ca^{+2} en el músculo cardíaco, función que desempeña el extracto seco de azafrán. Esta regulación afecta a la electrofisiología cardíaca porque se produce un cambio en la membrana celular y se abren los canales de calcio para que entre Ca^{+2} extracelular en el citoplasma, el calcio y la troponina inducen al músculo y al sarcómero para producir la contracción miocárdica. Esta liberación de iones calcio en el retículo sarcoplásmico aumenta el calcio diastólico, la arritmia y la lesión celular. De este modo, se mejora la homeostasis, produciendo un efecto cardioprotector y mejorando la función fisiológica normal de los miocitos cardíacos. La crocina se ha demostrado experimentalmente que prohíbe este flujo de calcio, las corrientes y contractibilidad en miocitos cardíacos de ratas, eliminando los canales transitorios de Ca^{+2} , debido a la afluencia de iones de calcio en los miocitos cardíacos y reduciendo la concentración de iones calcio en solutos celulares (Zhao y col., 2020).

Finalmente, se han investigado también los efectos que tiene el azafrán sobre las placas ateroscleróticas. La investigación principal se ha realizado en ratas Winstar, tras 6 semanas administrándoles extractos de azafrán se disecaron la aorta y el corazón para examinarlos. Las ratas se alimentaron con una dieta alta en colesterol y tuvieron lesiones aterogénicas, las que tomaron la suplementación de *Crocus* no tuvieron ninguna lesión (Ghorbani y col., 2018).

Como estudio complementario, se ha estudiado el azafrán frente a los efectos del trióxido de arsénico. El trióxido de arsénico se usa para tratar la leucemia pero tiene graves efectos cardiotóxicos, por ello se investigan terapias alternativas para paliar estos efectos. La crocetina ha sido estudiada en ratas divididas en cuatro grupos (control, con trióxido de arsénico, baja administración de crocina y alta administración de la misma). La cardiotoxicidad se fue midiendo por cambios en los patrones mediante electrocardiográficos, la morfología y

las enzimas marcadoras. Se demostró que la crocetina disminuyó los niveles de malonaldehído y las especies reactivas de oxígeno y reguló los niveles de expresión de los factores proinflamatorios y el regulador de la proteína de transcripción por lo que se deduce que reduce la cardiotoxicidad inducida por el trióxido de arsénico (Zhao y col., 2020).

Propiedades hipotensivas e hipolipidémicas

Numerosos son los estudios que evalúan las propiedades hipotensivas e hipolipidémicas del azafrán para reducir la aterosclerosis y lesiones de miocardio. En cuanto a las propiedades hipotensivas, la crocina reduce la tensión arterial porque impide la absorción de Ca^{+2} en la célula y ayuda a liberar el Ca^{+2} intracelular en el retículo endoplásmico produciendo la relajación de los vasos sanguíneos. Por su parte, las propiedades hipolipidémicas son de gran valor ya que los niveles anormales de colesterol, triglicéridos y colesterol unidos a lipoproteínas de baja densidad (LDL) son un gran riesgo para las enfermedades coronarias. La proteína éster de colesterol (CETP) se encarga de modular los lípidos plasmáticos, la inhibición de esta proteína eleva los niveles de HDL y disminuye LDL, reduciendo la posibilidad de enfermedad coronaria. La crocina tomada cuando se tiene síndrome metabólico disminuye la CETP, aumenta la HDL y las propiedades inhibitorias de la lipasa pancreática, contrarresta la mala absorción de grasas y colesterol, se modula el estrés oxidativo y las lipoproteínas ejerciendo un papel hipolipidémico (Mancini y col., 2014; Samad y col., 2019).

Un estudio realizado por Zekay col. en 2020 intentó corroborar estas propiedades hipolipidémicas en personas que sufrían diabetes. Se administró 15 mg de un suplemento de azafrán durante 3 meses a personas diabéticas y se demostró una subida de lipoproteínas de alta densidad (HDL), una reducción de los niveles de triglicéridos, así como de la glucosa plasmática en ayunas, colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL) (y relación LDL/HDL) (Zeka y col., 2020).

Obesidad

La obesidad es un problema de salud mundial que afecta sobre todo a mujeres. Se ha demostrado el efecto del azafrán sobre dos vertientes que afectan directa e indirectamente a la obesidad. En primer lugar y actuando de manera directa contra la obesidad está la capacidad de la crocetina para reducir la acumulación de lípidos durante la diferenciación de preadipocitos, esto se traduce como una disminución de la grasa intracelular (el estudio de Ortega y col. demostró que la reducción fue concretamente de un 22.6 %) (Ortega y col., 2020).

En segundo lugar y de manera indirecta se ha demostrado también que el azafrán mejora el estado de ánimo y esto desemboca en una pérdida de peso, Gout y col. intentaron demostrar este hecho mediante un estudio con mujeres sanas con sobrepeso leve donde se tenía que demostrar el cambio de peso utilizando Satiereal (fármaco que contiene compuestos de *Crocus sativus* y utilizado en cuadros con baja autoestima) durante 8 semanas y dos veces al día. El resultado fue que efectivamente se produjo un cambio de humor en las pacientes y se redujo el peso en prácticamente la totalidad de ellas (Gout y col., 2010).

La obesidad conlleva a otras enfermedades leves o graves, una de ellas es la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD). Es una retención anormal de triacilgliceroles dentro de la célula hepática producida por un sobrepeso u obesidad y puede provocar enfermedades hepáticas más graves, como esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma de hígado. Tras inducir en ratas obesas la enfermedad del hígado graso no alcohólico por HFD y tratarlas con azafrán se mantuvieron sus hígados en perfecto funcionamiento lo que lleva a pensar que el azafrán puede actuar como un perfecto protector del hígado ante estas patologías (Mashmoul y col., 2016).

Diabetes

La diabetes *mellitus* es un problema de salud grave que puede producir nefropatía, retinopatía, cataratas y daño hepático debido a un descontrol de los niveles de glucosa en el organismo. Se cree que uno de los factores que conducen a la hiperglucemia es el estrés oxidativo por lo que se ha intentado demostrar que el azafrán puede limitar la diabetes gracias a su propiedad antioxidante, aunque aún son pocos los estudios que relacionan estos conceptos, se ha demostrado que el azafrán reduce el estrés oxidativo en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina y mejora la glucólisis gracias a su potencial hipoglucémico (Mohammad y col., 2011; Motamedrad y col., 2019).

Son cuatro estudios independientes los que se van a comentar a continuación, y muestran los efectos beneficiosos del azafrán sobre la diabetes *mellitus*.

El primero es un estudio realizado por Kakouri y col. y que obtiene las mismas conclusiones que Arasteh y col. Este estudio se hizo en peces cebra para investigar el efecto de las crocinas aisladas de *Crocus sativus* L. sobre el control de glucosa y las células β -pancreáticas. Los embriones fueron expuestos a crocinas y se midieron los resultados a las 48 horas. Se demostró que los extractos de azafrán redujeron la glucosa y mejoraron la expresión de la insulina en el embrión de pez cebrá. También se quiso demostrar si las crocinas están implicadas en la vía metabólica de la gluconeogénesis dando aparentemente resultados favorables (Arasteh y col., 2010; Kakouri y col., 2020).

El segundo realizado por Ahmad y col. quiso demostrar que la combinación de azafrán con manzanilla puede ser un tratamiento muy favorable contra la diabetes. Para ello, se tomaron cincuenta ratas macho Sprague-dawley de 200 g más o menos de peso, las cuales recibieron un extracto metanólico de azafrán, uno de manzanilla y un extracto combinado de azafrán y manzanilla durante dos semanas. Los resultados fueron unos considerables efectos antidiabéticos y antihiperlipidémicos, por lo que se concluyó que la combinación de estas hierbas puede suponer un tratamiento rentable con diabetes y trastornos asociados (Ahmad y col., 2020).

Otra investigación muy importante ha sido la de demostrar los efectos beneficiosos del azafrán con respecto a la TNF- α . El factor de necrosis tumoral (TNF) es una proteína encargada de señalar las células, que a su vez está involucrada en la inflamación sistemática que se puede producir en varios procesos. Se comprobó el efecto de azafrán en ratas diabéticas midiendo el TNF- α en tejidos de hígado, riñón y cristalino, (divididas en cuatro grupos: control, control de azafrán, control de diabetes y tratadas con azafrán) al final del tratamiento, se comprobaron los niveles de glucosa en sangre y los niveles de TNF- α y los resultados sorprendentemente fueron que el azafrán redujo la glucosa y más importante aún disminuyó los niveles de TNF- α , por lo tanto el azafrán protege el riñón y el hígado contra la hiperglucemia y además, es capaz de producir efectos antiinflamatorios (Rahbani y col., 2012; Ashrafi y col., 2018).

Por último, se debe mencionar que están saliendo al mercado diferentes fármacos para el tratamiento de la diabetes. Uno de ellos es LKL, una fórmula de medicina china cuyo ingrediente principal es *Crocus sativus* L., este medicamento está diseñado para mejorar la diabetes *mellitus* tipo 2. Tras evaluar la eficacia antidiabética de LKL y por tanto del azafrán y su efecto sobre la microbiota intestinal en ratas diabéticas con obesidad se demostró que se consiguieron mejorar diversos parámetros diabéticos, que se moduló la disponibilidad de la microbiota intestinal y se ayudó a mantener la homeostasis del epitelio intestinal, además, se indicó que el fármaco facilitó la producción de insulina e impidió el metabolismo de ácidos grasos. Finalmente, y de manera novedosa, se concluyó que el azafrán no solo ayuda a mejorar la hiperglucemia, sino que además modula la microbiota intestinal y regula el eje intestino- hígado lo que contribuye a su efecto antidiabético (Mei Li y col., 2020).

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es la combinación de trastornos alimenticios, factores de riesgo, enfermedades cardiovasculares y diabetes. Se ha comprobado que el azafrán puede cambiar algunos parámetros hematológicos y bioquímicos de esta enfermedad. Las personas que se sometieron al estudio de Kermani y col. tenían el síndrome metabólico definido,

obesidad central, un reducido Colesterol HDL, diabetes tipo II previamente diagnosticada o aumento de azúcar en sangre en ayunas, tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada, elevada presión arterial, nivel elevado de triglicéridos tratamiento específico para hipertrigliceridemia. Tras administrarles dosis de crocina durante 6 semanas se midieron los resultados que no fueron nada concluyentes, de hecho, no se obtuvo ningún efecto que resaltar sobre personas que no tomaban crocetina así que el único resultado viable fue la necesidad de realizar más estudios acerca del tema (Kermani y col., 2007).

Enfermedades oculares

La lista de enfermedades oculares existentes es muy amplia y aún no se han estudiado los efectos de *Crocus sativus* en todas ellas, aunque sí han quedado más esclarecidos en cuatro de ellas: retinopatía, cataratas, uveítis y degeneración macular relacionada con la edad.

La retinopatía es una enfermedad relacionada principalmente con las personas que sufren de diabetes ya que se produce por una gran subida incontrolable de la glucosa produciendo una ceguera no hereditaria. Su causa predominante es el estrés oxidativo, produciendo desequilibrio entre mecanismos antioxidantes y especies de oxígeno (ROS). En condiciones metabólicas regulares, los ROS son secuestrados por enzimas, pero la hiperglucemia crónica reduce las enzimas, produciendo un aumento del oxígeno, así se acumula malonaldehído tóxico (MDA) que daña la membrana de la retina. Uno de los estudios más actuales que existen realizado por Georgios y col. realizó un experimento introduciendo diabetes en ratas adultas macho sanas con estreptozotocina, se dividieron en 4 grupos (control, control más azafrán, diabético y diabético más azafrán) y se les midieron los niveles de azúcar cada dos semanas durante diez semanas. Se llegó a la conclusión de que el extracto de *Crocus sativus* sobre la retinopatía en diabéticos actúa de manera protectora en la retina reduciendo las posibilidades de padecer esta enfermedad, además de restaurar las enzimas antioxidantes (Georgios y col., 2020).

Por otro lado, la catarata afecta al cristalino y es una de las causas importantes de la discapacidad y ceguera, sobre todo afecta igual que en el caso anterior a las personas con diabetes. La glicación no enzimática y el daño oxidativo de las proteínas del cristalino son los principales factores que producen las cataratas en personas diabéticas ya que se altera la proteína del cristalino. Esta proteína es importante porque prohíbe la agregación e inactivación de otras proteínas y enzimas del cristalino, manteniendo la transparencia de la lente. Esta proteína tiene una larga vida por lo que puede recibir modificaciones postraduccionales, como la glicación y la oxidación durante el envejecimiento y diabetes. A causa de ello, se ha comprobado que los productos naturales son protectores de la producción de las cataratas, en concreto, el azafrán. Por ello, se ha utilizado la crocina sobre sobre la glicación no

enzimática in vitro y el daño oxidativo del ternero α -cristalina ocular y opacificación del cristalino en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina. Y como conclusión, esta podría ser beneficiosa porque tiene efecto protector porque actúa como antioxidante y antiglicante, disminuye la glicación en proteínas y previene las cataratas (Bahmani y col., 2016).

La uveítis es la enfermedad que produce inflamación en la úvea, parte del ojo situada entre la esclerótica y la retina (figura 8). La úvea es encargada de aportar una gran cantidad de sangre y en ella están situados el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. El azafrán es antioxidante e inmunomodulador, pero no se ha demostrado que pueda ayudar a la inflamación de la úvea. Sin embargo, se ha intentado evaluarlo con conejos pero sin éxito ya que se han producido diversos problemas en el estudio realizado por Talebnejad y col. como la dosificación eficaz del azafrán y el momento de la nucleación. Aun así, hay una gran demanda de estudios para poder llegar a usar el azafrán para manejar la uveítis (Talebnejad y col., 2017).



Figura 8. Uveítis. (Óptica San Antonio).

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) produce ceguera. Se espera que a finales de 2020 casi 59 millones de europeos la desarrollarán. Es una enfermedad crónica que puede progresar, ya sea de manera neovascular o como atrofia geográfica. Hay numerosos tratamientos, pero no funcionan totalmente. Se cree que la degeneración macular se debe al estrés oxidativo y, como está demostrado, el azafrán actúa sobre el estrés oxidativo por lo que el uso de apocarotenoides, como crocina y crocetina, funcionan como terapia a largo plazo para ralentizar la progresión de la degeneración macular (Almodóvar y col., 2020; Camelo y col., 2020).

Mejor pronóstico en el parto

Se ha investigado el efecto de *Crocus sativus* en la maduración cervical y progreso del parto en mujeres primíparas durante muchos años, concretamente, Ali-Akbari-Sichani y col. realizaron un estudio en mujeres iraníes a término. Se realizó a 60 mujeres con 40 semanas o más. Se tuvo en cuenta el embarazo único, la presentación cefálica del feto, la falta de contracciones uterinas, el saco amniótico intacto y el embarazo de bajo riesgo. Los resultados fueron que tras la administración de azafrán había más predisposición al parto, un ablandamiento del cuello cervical y partos más cortos (Ali-Akbari-Sichani y col., 2020).

Trastornos de la piel

Los extractos vegetales tienen antioxidantes para tratar trastornos de la piel. De la planta de *Crocus sativus* se obtienen carotenoides, compuestos fenólicos y flavonoides. Muchos de ellos se usan para cosméticos ya que no provocan dermatitis. Se ha demostrado que el azafrán ayuda a combatir el envejecimiento porque disminuye la melanogénesis al reducir los niveles de tirosinasa. Para comprobar esto, se utilizó extractos de *Crocus sativus* L. y se preparó una crema de esta planta junto con aceite de parafina, etanol y agua destilada. Esta crema tiene una despigmentación significativa y efectos anti-eritema en la piel humana debido a que la planta contiene poca melanina, pero un alto nivel de antioxidantes (Akhtar y col., 2014).

Trastornos de sueño

Los Trastornos del sueño se producen por la dificultad para quedarse dormido o mantener el sueño, afectando al descanso nocturno y provocando angustia además de que afecta a la calidad de vida y al trabajo. Si persiste, puede ocasionar diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, depresión y mortalidad temprana. Para esto, se han recetado medicamentos como las benzodiazepinas y los "medicamentos z" (zolpidem, zopiclone y zaleplon), pero presentan efectos secundarios e incluso pueden crear dependencia. Por ello, el tratamiento con hierbas y productos naturales presentan múltiples ventajas. Una de ellas es IQP-AO-101 (Night Coach, InQpharm), una fórmula con extracto de espárragos, extracto de azafrán, extracto de melisa, vitamina C, vitamina E y zinc, que mejora el sueño y rejuvenece las células, ayudando al rendimiento físico y mental. Este producto fue investigado a través de varios sujetos, los cuales la tomaron durante 4 semanas y el resultado fue una mejora del estado de ánimo y el estrés además de una reducida ansiedad. Por lo tanto, el azafrán es beneficioso para el sueño y el IQP-AO-101 mejora la calidad del sueño, el rendimiento diurno y bienestar (Bongartz y col., 2019).

Enfermedades producidas por efectos tóxicos

Tras muchas investigaciones y estudios se puede afirmar con gran certeza que el azafrán es una especia que no produce efectos tóxicos sobre la salud. Sin embargo, en personas embarazadas sí que ha podido ser el causante de distrofia uterina u aborto espontáneo en mujeres que consumían más de 10 gramos diarios (Samad y col., 2019). Además, la crocetina podría tener efectos inotrópicos y bradicárdicos negativos en algunos grupos de personas, aunque todavía no están definidas las dosis que podrían provocarlos (Zhao y col., 2020).

CONCLUSIONES

Son cientos las publicaciones que hoy en día encontramos sobre los efectos beneficiosos para la salud de las especias, despertando cada vez más interés para diferentes públicos gracias a su potencial de uso y el apoyo en el tratamiento o prevención de diversas enfermedades. El uso del azafrán ha sido de gran importancia a lo largo de los años, sumando cada vez más estudios a medida que transcurre el tiempo, y en campos muy diversos, desde farmacia, cosmética, tecnología de los alimentos o incluso psiquiatría, además de los meramente culinarios.

Hoy en día sigue siendo un reto demostrar los beneficios de los alimentos por medios científicos, especialmente si los comparamos con preparados farmacéuticos, ya que éstos se utilizan purificados y concentrados, mientras que en los alimentos los principios activos se encuentran habitualmente mucho más diluidos e interaccionan con otros componentes del propio alimento o aportados por otros alimentos que se ingieran simultáneamente. En cuanto al azafrán, se puede dar por hecho de que debe convertirse en una pieza fundamental en nuestra cocina y dentro de poco, en nuestro botiquín. Aunque aún queda mucho por saber acerca de este alimento, después de lo que se ha expuesto se puede afirmar que vale su peso en oro.



BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad, S; Khan, A; Batool, Z; Mehmood, MH; Khaliq, S; Tabassum, S; Rajput, SN; Haider, S. (2020). Medicinal effects of saffron and chamomile on diabetes mellitus and associated hyperlipidemia and memory impairment. (Volume 33, Issue 3, Pages: 1191-1198). Pakistan: Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.
- Akhtar, N; Khan, HMS; Ashraf, S; Mohammad, IS; Ali, A. (2014). Skin Depigmentation Activity of *Crocus sativus* Extract Cream. (Volume 13, Issue 11, Pages 1803-1808). Pakistan: Tropical Journal of Pharmaceutical Research.
- Andromachi Lambrianidou, Fani Koutsougianni, Irida Papapostolou, Konstantinos Dimas. (27.12.2020). Recent Advances on the Anticancer Properties of Saffron (*Crocus sativus* L.) and Its Major Constituents. (Molecules 2021, 26, 86). Grecia: Molecules.
- Alessandro Colapietro, Andrea Mancini, Flora Vitale, Stefano Martellucci, Adriano Angelucci, Silvia Llorens, Vincenzo Mattei, Giovanni Luca Gravina, Gonzalo Luis Alonso, Claudio Festuccia. (09.01.2020). Crocetin Extracted from Saffron Shows Antitumor Effects in Models of Human Glioblastoma. (Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 423). Italia: International journal of molecular sciences.
- Alonso, G. L.; Sánchez, A. M. 2007. Libro blanco del azafrán en Europa. Problemas y estrategias para valorizar la calidad y mejorar la competitividad; Nuove Grafiche Puddu: Cerdeña, Italia.
- Arasteh, A; Aliyev, A; Khamnei, S; Delazar, A; Mesgari, M; Mehmannaavaz, Y. (2010). Effects of hydromethanolic extract of saffron (*Crocus sativus*) on serum glucose, insulin and cholesterol levels in healthy male rats. (Volume 4, Issue 5, Pages 397-402). Brasil: Journal of Medicinal Plants Research.
- Ashrafi, M; Afsa, Z; Erjaee, H; Nazifi, S. (2018). The Effects of Saffron (*Crocus sativus*) Aqueous Extract on TNF-alpha Levels in Liver, Kidney, and Lens Tissues of Diabetic Rats. (Volume 22, Issue 4, Pages 17-224). Turquía: Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.
- Bahareh Ali-Akbari-Sichani, Tayebah Darooneh, Farzaneh Rashidi Fakari, Fariborz Moattar, Malihe Nasiri, Samireh Delpak-Yeganeh, Somayeh Esmaeili, Giti Ozgoli. (12.07.2020). Effect of *Crocus sativus* (Saffron) on Cervical Ripening and Progress of Labor in Primiparous Term Women: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. (Int J Pediatr, Vol.8, N.9, Serial No.810, Sept.2020). Iran: International journal of pediatrics.
- Bahmani, F; Bathaie, SZ; Aldavood, SJ; Ghahghaei, A. (2016). Inhibitory Effect of Crocin(s) on Lens alpha-Crystallin Glycation and Aggregation, Results in the Decrease of the Risk of Diabetic Cataract. (Volume 21, Issue 2, Page 142). Irán: Molecules.
- Bongartz, U; Tan, BK; Seibt, S; Bothe, G; Uebelhack, R; Chong, PW; Wszelaki, N. (2019). Sleep Promoting Effects of IQP-AO-101: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Exploratory Trial. (9178218). Alemania: Evidence-based complementary and alternative medicine.
- Eleni Kakouri, Adamantia Agalou, Charalabos Kanakis, Dimitris Beis, Petros A. Tarantilis. (10.11.2020). Crocins from *Crocus sativus* L. in the Management of Hyperglycemia. In Vivo Evidence from Zebrafish. (Molecules 2020, 25, 5223). Grecia: Molecules.
- Ghorbani, A; Shirzadpour, E; Kaffashian, MR; Mohamadpour, S; Seifinejad, Y; Amraei, M. (2018). Anti-Atherosclerotic Effects of the Hydroalcoholic Extract of *Crocus sativus* L. (saffron) Petals on

- Hypercholesterolemic Rats. (Volume 8, Issue 6; Pages 99-104). Irán: International journal of pharmaceutical and phytopharmacological research.
- González Castañón, M. L. 2011. La biotecnología en la mejora del azafrán (*Crocus sativus* L.). Unidad de Tecnología en Producción Vegetal. Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria (CITA).
- Gout, B; Bourges, C; Paineau-Dubreuil, S. (2010). Satiereal, a *Crocus sativus* L extract, reduces snacking and increases satiety in a randomized placebo-controlled study of mildly overweight, healthy women. (Volume 30, Issue 5, Pages 305-313). Nutrition research.
- Hassnain, F. M. 1998. In Saffron cultivation in Kashmir. Surinder Singh Sethi, Rima Publishing House: Nueva Delhi, India.
- Jiménez-Ortega, Elena, Braza-Boïls, Aitana, Miguel Burgos, Natalia Moratalla-López, Manuel Vicente, Gonzalo L. Alonso, Eduardo Nava, Sílvia Llorens. (12.11.2020). Crocetin Isolated from the Natural Food Colorant Saffron Reduces Intracellular Fat in 3T3-L1 Adipocytes. (Foods 2020, 9, 1648). Madrid: Foods.
- Jose Antonio Fernandez Pérez, Julio Escribano Martinez. 2001. Biotecnología del azafrán. (9788484270904). España: Universidad de Castilla-La Mancha.
- Keti Zeka, Pasquale Marrazzo, Matteo Micucci, Ketan C. Ruparelia, Randolph R. J. Arroo, Guido Macchiarelli, Stefania Annarita Nottola, Maria Adelaide Continenza, Alberto Chiarini, Cristina Angeloni, Silvana Hrelia, Roberta Budriesi. (9.11.2020). Activity of Antioxidants from *Crocus sativus* L. Petals: Potential Preventive Effects towards Cardiovascular System. (Antioxidants 2020, 9, 1102). Italia: Antioxidants.
- Kermani, T; Kazemi, T; Molki, S; Ilkhani, K; Sharifzadeh, G; Rajabi, O. (2017). The Efficacy of Crocin of Saffron (*Crocus sativus* L.) on the Components of Metabolic Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. (Volume 6, Issue 4, Pages 228-232). Irán: Journal of research in pharmacy practice.
- Lopresti, AL; Drummond, PD. (2014). Saffron (*Crocus sativus*) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of action. (Volume 29, Issue 4, Pages 517-527). Australia: Human psychopharmacology-clinical and experimental.
- Mahnaz Nourbakhsh, Amin Hosseinzade, Jamshidkhan Chamani, Ameneh Sazgarnia, Roham Salek. (09.12.2020). Study of Synergistic and Protective Effects of Three Different Polar Saffron Extracts and Photon Radiation on Human Colorectal Cancer Cells (HT-29) and Normal Human Fibroblasts. (Int J Cancer Manag. 2020 December; 13(12):e106845). Iran: International journal of cancer management.
- Mancini, A; Serrano-Diaz, J; Nava, E; D'Alessandro, AM; Alonso, GL; Carmona, M; Llorens, S. (2014). Crocetin, a Carotenoid Derived from Saffron (*Crocus sativus* L.), Improves Acetylcholine-Induced Vascular Relaxation in Hypertension. (Volume 51, Issue 5, Pages 393-404). España: Journal of vascular research.
- Maria Anna Maggi, Silvia Bisti, Cristiana Picco. (29.11.2020). Saffron: Chemical Composition and Neuroprotective Activity. (Molecules 2020, 25, 5618). Italia: Molecules.

- Marjan Talebi, Mohsen Talebi, Saeed Samarghandian. (17.06.2020). Association of *Crocus sativus* with Cognitive Dysfunctions and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. (Volume 11, Issue 1, 2021, 7468 – 7492). USA: Platinum Open Access Journal.
- Maria Luisa González Castañón. La biotecnología en la mejora del azafrán (*Crocus sativus*). Zaragoza, centro de investigación y tecnología agroalimentaria.
- Mashmoul, M; Azlan, A; Mohtarrudin, N; Yusof, BNM; Khaza'ai, H; Khoo, HE; Farzadnia, M; Boroushaki, MT. (2016). Protective effects of saffron extract and crocin supplementation on fatty liver tissue of high-fat diet-induced obese rats. (Volume 16). Malasia: BMC Complementary and alternative medicine.
- Mei Li, Lei Ding, Yu-Li Hu, Ling-Ling Qin, You Wu, Wei Liu, Li-Li Wu, Tong-Hua Liu. (25.10.2020). Herbal formula LLKL ameliorate shyperglycaemia, modulates the gutmicrobiota and regulates the gut-liver axis in Zucker diabetic fat tyrats. (J Cell Mol Med. 2021;25:367–382). China: Wiley.
- Mohamad H. Shahrajabian, Wenli Sun, Ali Soleymani, Qi Cheng. (13.09.2020). Traditional herbal medicines to overcome stress, anxiety and improve mental health in outbreaks of human coronaviruses. (Phytotherapy Research. 2020;1–11). China: Wiley.
- Mohammad, R; Daryoush, M; Ali, R; Yousef, D; Mehrdad, N. (2011). Attenuation of oxidative stress of hepatic tissue by ethanolic extract of saffron (dried stigmas of *Crocus sativus* L.) in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. (Volume 5, Issue 19, Pages 2166-2173). África: African journal of pharmacy and pharmacology.
- Motamedrad, M; Shokouhifar, A; Hemmati, M; Moossavi, M. (2019). The regulatory effect of saffron stigma on the gene expression of the glucose metabolism key enzymes and stress proteins in streptozotocin-induced diabetic rats. (Volume 14, Issue 3, Pages 255-26). India: Research in pharmaceutical sciences.
- Nikolaos Pitsikas, Petros A. Tarantilis. (20.01.2021). Crocins, the Bioactive Components of *Crocus sativus* L., Counteract the Disrupting Effects of Anesthetic Ketamine on Memory in Rats. (Molecules 2021, 26, 528). Suiza: Molecules.
- Paula Almodóvar, David Briskey, Amanda Rao, Marín Prodanov, Antonio M. Inarejos-García. (31.01.2020). Bioaccessibility and Pharmacokinetics of a Commercial Saffron (*Crocus sativus* L.) Extract. (Volume 2020, Article ID 1575730). Madrid: Hindawi.
- Pedro M. Pérez Juan, M^a Gracia Roldán Luchena, Rafael Moreno Rojas. 2019. El azafrán de la Mancha en la cocina tradicional. (9788409088058). España.
- Raducán, Luciana. 2019. "Estudio comparativo de las características del azafrán (*Crocus sativus* L.) cultivado en distintas zonas de España e Irán". España.
- Rahbani, M; Mohajeri, D; Rezaie, A; Nazeri, M. (2012). Protective Effect of Ethanolic Extract of Saffron (Dried Stigmas of *Crocus sativus* L.) on Hepatic Tissue Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. (Volume 11, Issue 12). Irán: Journal of animal and veterinary advances.
- Rajina Shakya, Mahesh R. Nepal, Mi Jeong Kang, Tae Cheon Jeong. (26.10.2020). Effects of Intestinal Microbiota on Pharmacokinetics of Crocin and Crocetin in Male Sprague-Dawley Rats. (Metabolites 2020, 10, 424). Corea: Metabolites.
- Roodabeh Bahramsoltani, Roja Rahimi. (25.11.2020). An Evaluation of Traditional Persian Medicine for the Management of SARS-CoV-2. (Volumen 11). Iran: Frontiers in pharmacology.

- Samad Ghaffari, Neda Roshanravan. (2019). Saffron; An update dreview on biological properties with special focus on cardiovascular effects. (Biomedicine & Pharmacotherapy 109 (2019) 21–27). Irán: Biomedicine and pharmacotherapy.
- Sarri, B; Canongel, R; Audier, X; Simon, E; Wojak, J; Caillol, F; Cador, C; MargueV, D; Poizat, F; Giovannini, M; Rigneault, H. (2019). Fast stimulated Raman and second harmonic generation imaging for intraoperative gastro-intestinal cancer detection. Francia: SCIENTIFIC REPORTS.
- Serge Camelo , Mathilde Latil , Stanislas Veillet , Pierre J. Dilda, René Lafont. (08.12.2020). Beyond AREDS Formulations, What Is Next for Intermediate Age Related Macular Degeneration (iAMD) Treatment? Potential Benefits of Antioxidant and Anti-inflammatory Apocarotenoids as Neuroprotectors. (Volume 2020, Article ID 4984927, 11 pages). Francia: Hindawi.
- Skourtis Georgios, Krontira Anthi, Ntaoula Stavroula, Ferlemi Anastasia Varvara, Zeliou Konstantina, Georgakopoulos Constantinos, Margarity Georgios Marigouli, Lamari Nikolaos Fotini, Pharmakakis Nikolaos. (Octubre-Diciembre 2020). Protective antioxidant effects of saffron extracton retinas of streptozotocin-induced diabetic rats. (Volume 64, Issue 4). Grecia: Romanian Journal of Ophthalmology.
- Suparmi Suparmi, Laura de Haan, Albertus Spenkelink, Jochem Louise, Karsten Beekmann, Ivonne M. C. M. Rietjens. (2020). Combining In Vitro Data and Physiologically Based Kinetic Modeling Facilitates Reverse Dosimetry to Define In Vivo Dose–Response Curves forBixin- and Crocetin-Induced Activation of PPAR γ in Humans. (Mol. Nutr. Food Res. 2020, 64, 1900880). Países bajos: Molecular nutrition food research.
- Talebnejad, MR; Soltanzadeh, K; Masomeh, E; Yasemi, M; Khalili, MR; Maryam, S. (2017). Effect of Intraperitoneal Injection of Saffron on the Treatment of Experimental Endotoxin Induced Uveitis in the Rabbit. (Volume 11, Issue 3). Irán: JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH.
- Xue Jiang, Yang Li, Ji-ling Feng, Wan Najbah Nik Nabil, Rong Wu, Yue Lu, Hua Liu, Zhi-chao Xi, Hong-xi Xu. (16.12.2020). Safranal Prevents Prostate Cancer Recurrence by Blocking the Re-activation of Quiescent Cancer Cells via Down regulation of S-Phase Kinase-Associated Protein 2. (Volumen 8, Artículo 598620). Australia: Frontiers in cell and developmental biology.
- Yaqi Bian, Chen Zhao, Simon Ming-Yuen Lee. (06.10.2020). Neuroprotective Potency of Saffron Against Neuropsychiatric Diseases, Neurodegenerative Diseases, and Other Brain Disorders: From Bench to Bedside. (Volumen 11, artículo 579052). Estados Unidos: Frontiers in pharmacology.
- Ze Wang, Juan Ren, Nengzhi Jin, Xingyi Liu, Xiaofei Li. (2.11.2020). Is Crocin a Potential Anti-tumor Candidate Targeting Microtubules? Computational Insights From Molecular Docking and Dynamics Simulations. (Volumen 7, Artículo 586970). China: Frontiers in molecular biosciences.
- Zhifeng Zhao, Bin Zheng, Jinghan Li, Ziheng Wei, Sijie Chu, Xue Han, Li Chu, Hongfang Wang, Xi Chu. (18.06.2020). Influence of Crocetin, a Natural Carotenoid Dicarboxylic Acid in Saffron, on L-Type Ca²⁺ Current, Intracellular Ca²⁺ Handling and Contraction of Isolated Rat Cardiomyocytes. (Biol. Pharm. Bull. 43, 1367–1374). China: The Pharmaceutical Society of Japan.
- Zhifeng Zhao, Jinghan Li, Bin Zheng, Yingran Liang, Jing SHI, Jianping Zhang, Xue HA , LI Chu, XI Yonggang GA. (20.08.2020). Ameliorative effects and mechanism of crocetin in arsenic trioxide-induced cardiotoxicity in rats. (22: 5271-5281, 2020). China: Molecular medicine reports.