

Szafran – naturalny sposób na poprawę zdrowia

Przegląd badań

Saffron – a natural way to improve health. A review of research



mgr farm. Beata Rychlewska-Kłaput

specjalista farmacji szpitalnej

ORCID: 0009-0008-5877-1920

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202402.04 © P

Abstract

Saffron is a natural product derived from the *Crocus sativus* flower, which has gained a lot of interest recently due to its potential therapeutic applications. This review focuses on the preliminary findings of studies that explore the possible benefits of saffron in treating depression, premenstrual syndrome (PMS), asthma, and ocular diseases. A meta-analysis of numerous double-blind, placebo-controlled trials of saffron for depression found it to be more effective than placebo and comparable to antidepressant medications. Saffron may ease symptoms of PMS including changes in mood, behaviour and physical symptoms. As an adjunctive therapy, saffron could help to reduce inflammation and oxidative stress, leading to a decrease in the frequency and severity of asthma attacks. Early research also suggests a potential role in slowing the progression of glaucoma, diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. However, data regarding long-term safety and optimal dosage remains limited. Further research needs to be conducted in broader geographical areas, with larger patient cohorts, and extended observation periods.

Keywords: saffron, crocin, natural medicine, depressive disorders, PMS, asthma, glaucoma, diabetic maculopathy, age-related macular degeneration, AMD, supplementation in ocular diseases.

Streszczenie

Szafran, pochodzący z kwiatów szafranu uprawnego (*Crocus sativus*), cieszy się ostatnio dużym zainteresowaniem ze względu na swoje potencjalne zastosowania terapeutyczne. Niniejszy przegląd skupia się na wstępnych wynikach badań nad możliwością zastosowania szafranu w leczeniu depresji, zespołu napięcia przedmiesiączkowego (PMS), astmy i chorób oczu. Metaanaliza licznych podwójnie zaślepionych badań z grupą kontrolną stosującą placebo wykazały, że szafran w leczeniu depresji jest bardziej skuteczny niż placebo i porównywalny do leków przeciwdepresyjnych. Szafran może łagodzić objawy PMS, takie jak wahania nastroju, zmiany zachowania i dolegliwości somatyczne. Stosowany jako terapia wspomagająca może pomóc w zmniejszeniu stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego, prowadząc do rzadszych i łagodniejszych ataków astmy. Wczesne badania sugerują również jego potencjalną rolę w spowalnianiu postępu jaskry, retinopatii cukrzycowej i zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem. Dane dotyczące bezpieczeństwa w terapii długoterminowej i optymalnego dawkowania szafranu są nadal ograniczone. Konieczne są dalsze badania prowadzone na szerszym obszarze geograficznym, z udziałem większej liczby pacjentów i dłuższym czasem obserwacji.

Słowa kluczowe: szafran, krocyna, medycyna naturalna, zaburzenia depresyjne, zespół napięcia przedmiesiączkowego, PMS, astma, jaskra, makulopatia cukrzycowa, zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem, AMD, suplementacja w chorobach oczu.

Wprowadzenie

Szafran uprawny, znany również jako krokus uprawny lub szafran siewny (łac. *Crocus sativus* L.), to roślina należąca do rodziny kosańcowatych (łac. Iridaceae). Kwitnie jesienią, a na jednej bulwie może wyrosnąć od 4 do 12 kwiatów. Każdy kwiat posiada 3 żółte pręciki i 3 czerwonopomarańczowe znamiona (stygmaty) o intensywnym zapachu. To właśnie te wysuszone znamiona stanowią szafran, najdroższą przyprawę świata. Oprócz zastosowania kulinarnego od dawna wykorzystywany jest jako roślina lecznicza w medycynie azjatyckiej, szczególnie w tradycyjnej medycynie arabskiej [1]. Uprawiany jest w wielu regionach, ale Iran odpowiada za ok. 90% światowej produkcji tej przyprawy [2] i prowadzi większość badań nad jej potencjalnymi zastosowaniami medycznymi.

Właściwości szafranu i jego najważniejszych składników: krocyny, safranal, krocetyny i pikrokrocyny badano na modelach zwierzęcych. Wykazano, że posiada on m.in. działanie przeciwzapalne, immunomodulujące, przeciwnowotworowe, przeciwplytkowe i przeciwbólowe [3]. Istnieje również wiele badań klinicznych wskazujących na pozytywne działanie szafranu w chorobach neurologicznych, sercowo-naczyniowych, okulistycznych, metabolicznych i zapalnych. Najbardziej obiecujące wyniki dotyczą wykorzystania szafranu w monoterapii lub leczeniu wspomagającym w przypadku zaburzeń depresyjnych, zespołu napięcia przedmiesiączkowego, neurodegeneracyjnych chorób oczu oraz astmy [4].

Zaburzenia depresyjne

Depresja stanowi coraz większy problem zdrowotny i społeczny. Na całym świecie z depresją zmagają się ok. 280 mln ludzi, co stanowi ok. 3,8% populacji. Kobiety statystycznie są bardziej narażone na tę chorobę – dotyczy ona ok. 50% więcej kobiet niż mężczyzn. Ponad 10% kobiet w ciąży oraz tuż po urodzeniu dziecka doświadcza depresji [5]. Szacuje się, że w Polsce na depresję choruje ok. 1,2 mln osób, najczęściej w wieku 55–64

lat, ale niepokojący jest wzrost liczby zachorowań w ostatnich latach wśród dzieci i młodzieży [6].

Depresja to nie tylko smutek, ale choroba o wielu obliczach, która dotyka wszystkich aspektów życia. Oprócz długotrwałe obniżonego nastroju pacjenci doświadczają często utraty pasji i motywacji. Mogą występować zaburzenia snu, niepokój, utrata poczucia własnej wartości, a nawet sensu istnienia. Choroba upośledza funkcjonowanie w pracy, życiu społecznym i rodzinnym oraz może być przyczyną samobójstwa, szczególnie osób w wieku 15–29 lat [5,7].

Kampanie społeczne przynoszą efekty – świadomość na temat depresji rośnie, a choroba ta coraz częściej postrzegana jest jako problem wymagający leczenia. Wzrost sprzedaży leków antydepresyjnych i większa chęć korzystania z pomocy psychiatry czy psychologa to wyraźne sygnały zmiany. Niestety, dostęp do tych specjalistów wciąż jest utrudniony w wielu regionach [6,8].

Część pacjentów szuka alternatywnych metod leczenia zaburzeń depresyjnych, takich jak ziołolecznictwo, wierząc w ich skuteczność i większe bezpieczeństwo [9]. Chociaż w wielu przypadkach nie ma naukowych dowodów na potwierdzenie tej tezy, badania nad skutecznością szafranu w depresji są obiecujące, a ich liczba rośnie.

Pierwszą metaanalizę obejmującą 5 randomizowanych badań wysokiej jakości przeprowadzono w 2013 r. Wykazano w niej, że suplementacja szafranu skutecznie łagodzi objawy depresji w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Nie stwierdzono również istotnej różnicy w skuteczności pomiędzy szafranem a lekami przeciwdepresyjnymi – imipraminą i fluoksetyną w krótkoterminowej terapii (6–8 tygodni) [10].

Kolejna metaanaliza z 2018 r. objęła dodatkowo 7 nowych badań randomizowanych, łącznie ponad 500 pacjentów. Większość uwzględnionych badań trwała 6 tygodni, a ich jakość została określona jako akceptowalna. Wyniki tej analizy jednoznacznie wykazały statystycznie istotną przewagę

szafranu nad placebo w leczeniu łagodnej i umiarkowanej depresji oraz jego porównywalną skuteczność w stosunku do leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (fluoksetyna, citalopram; SSRI). Autorzy podsumowali, że szafran zmniejsza nasilenie depresji na podstawie wyników w skali depresji Hamiltona (HAM-D) i inwentarza depresji Becka (BDI), ale jego optymalna dawka i czas trwania leczenia pozostają niejasne [11]. Podobne wnioski wyciągnęli autorzy kolejnych dwóch metaanaliz [12,13].

Najnowsze kliniczne wytyczne leczenia zaburzeń psychicznych nutraceutykami z 2022 r. z ramienia World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) oraz Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) wskazują, że szafran w dawce ok. 30 mg suszonych pręcików lub standaryzowany na zawartość safranalu albo izomerów krocyny (przyjmowany raz do trzech razy dziennie w zależności od ekstraktu) jest tymczasowo rekomendowany jako monoterapia lub leczenie wspomagające w łagodnej i umiarkowanej depresji [14].

Zespół napięcia przedmiesiączkowego

Zespół napięcia przedmiesiączkowego (ang. *premenstrual syndrome*, PMS) jest zaburzeniem obejmującym nasilone objawy emocjonalne, behawioralne i somatyczne, które znacznie obniżają jakość życia oraz ograniczają codzienną aktywność. Objawy pojawiają się cyklicznie w fazie lutealnej i ustępują samoistnie w ciągu pierwszych dni krwawienia. Szacuje się, że 20–40% kobiet w wieku rozrodczym doświadcza objawów PMS. U niektórych dolegliwości są tak nasilone, że uniemożliwiają codzienne funkcjonowanie. Ciężka postać zespołu napięcia przedmiesiączkowego określana jest mianem przedmiesiączkowego zaburzenia dysforycznego (ang. *premenstrual dysphoric disorder*, PMDD) i została uznana za zaburzenie psychiczne w piątej edycji Diagnostycznego i Statystycznego Podręcznika Zaburzeń

Psychicznych (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5).

Przyczyny PMS/PMDD są złożone i wciąż stanowią przedmiot badań. Chociaż dokładny mechanizm ich powstawania nie został jeszcze w pełni wyjaśniony, coraz więcej dowodów sugeruje, że kluczową rolę mogą odgrywać zaburzenia w układzie serotonergicznym. Tezę tę potwierdza pozytywny efekt terapeutyczny inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny u kobiet cierpiących na PMS/PMDD oraz podobieństwo objawów PMS/PMDD do objawów zespołów depresyjnych, w patogenezie których kluczową rolę odgrywają zaburzenia w układzie serotonergicznym [15,16].

Badanie nad skutecznością szafranu w łagodzeniu objawów zespołu napięcia przedmiesiączkowego przyniosło obiecujące wyniki. Kobiety doświadczające PMS na co najmniej 6 miesięcy zostały losowo przydzielone do grupy otrzymującej kapsułki z szafranem lub placebo. Kobiety przyjmujące szafran doświadczyły znacznej redukcji objawów PMS już w pierwszym cyklu miesiączkowym. Za osobę reagującą na leczenie uznano kobietę, u której zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów o połowę. W grupie przyjmującej szafran takich kobiet było 15 (60%), natomiast w grupie placebo tylko 1 (4%). Poprawa dotyczyła zarówno sfery emocjonalnej (zmniejszenie lęku, drażliwości, depresji, napięcia nerwowego, wahań nastroju i poczucia braku kontroli); sfery behawioralnej (poprawa koordynacji, zmniejszenie problemów z zasypianiem, zmniejszenie dezorientacji, bólu głowy, płaczu i zmęczenia); sfery fizycznej (zmniejszenie bólów, skurczów, bolesności piersi, a także łaknienia i obrzęków). Zastosowana dawka szafranu wynosiła 15 mg ekstraktu 2 razy dziennie, podobnie jak w większości badań dotyczących zaburzeń depresyjnych. Nie zaobserwowano różnic w częstości występowania działań niepożądanych między kobietami przyjmującymi szafran i placebo. Badanie to wskazuje na potencjał szafranu jako naturalnego środka łagodzącego dolegliwości związane z PMS [17].

Astma

Astma to przewlekła choroba płuc dotykająca ludzi w każdym wieku. Jej objawy, takie jak kaszel, świsty, duszność i uczucie ściskania w klatce piersiowej, są spowodowane stanem zapalnym i skurczem mięśni dróg oddechowych, powodujących ograniczenie przepływu powietrza. Globalna liczba chorych na astmę jest szacowana na blisko 300 mln i wykazuje tendencję wzrostową [18]. W Polsce na astmę cierpi ok. 2 mln osób, co stanowi ok. 5% populacji [19].

W związku z kluczowym znaczeniem stanu zapalnego w rozwoju astmy i nasilenia jej objawów przeciwzapalne właściwości szafranu skłoniły naukowców do zbadania jego potencjału terapeutycznego w leczeniu tej choroby. Dotychczas przeprowadzono trzy randomizowane próby kliniczne z udziałem pacjentów z łagodną lub umiarkowaną, alergiczną postacią choroby. Opierały się one na tym samym protokole terapeutycznym, który obejmował przyjmowanie 50 mg szafranu lub placebo dwa razy dziennie przez 8 tygodni.

W wyniku suplementacji szafranu znacząco poprawiły się parametry oddechowe w teście spirometrycznym (wzrosły wskaźniki natężonej wydechowej objętości sekundowej FEV1, natężonej pojemności życiowej FVC oraz stosunek FEV1 do FVC) [20]. Zmniejszyło się także nasilenie objawów, co odzwierciedlały takie wskaźniki jak: duszność w ciągu dnia i nocy, liczba wybudzeń nocnych spowodowana objawami z układu oddechowego, konieczność zastosowania inhalatora z salbutamolem czy ograniczenie aktywności fizycznej [21]. Wykazano również, że szafran może zmniejszać stan zapalny w przebiegu astmy poprzez aktywację czynników przeciwzapalnych (interleukin IL-10 i IL-35) oraz redukcję stresu oksydacyjnego [22].

Choroby oczu

Głównymi przyczynami zaburzeń widzenia i utraty wzroku, poza wadami refrakcji i zaćmą, są choroby neurodegeneracyjne, takie jak zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem (ang.

age-related macular degeneration, AMD), jaskra oraz makulopatia cukrzycowa (cukrzycowy obrzęk plamki) [23]. Obecne leczenie farmakologiczne spowalnia postęp tych schorzeń, nie prowadząc jednak do ich całkowitego wyleczenia.

Z uwagi na swoje działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, neuroprotektoryjne i antyapoptyczne [24] szafran staje się coraz częstszym przedmiotem badań w kontekście leczenia chorób neurodegeneracyjnych układu wzroku.

Jaskra z otwartym kątem przesączania

W pilotażowym badaniu z randomizacją z 2014 r. oceniono wpływ wodnego ekstraktu szafranu jako dodatkowej terapii do standardowego leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta przesączania. Porównano ciśnienie śródgłowe grupy pacjentów otrzymującej przez miesiąc 30 mg dziennie ekstraktu z grupą pacjentów otrzymujących placebo. Pomiar ciśnienia wykonywane były co tydzień i po miesiącu od zakończenia interwencji. Wyniki wykazały, że wodny ekstrakt szafranu znacząco obniżył ciśnienie śródgłowe u pacjentów po 3. i 4. tygodniu, a ciśnienie powróciło do wartości wyjściowej po okresie wycofania [25].

Inne badanie z 2024 r. (randomizowane, potrójnie zaślepienie) wykazało, że suplementacja 15 mg krocyny w terapii wspomagającej znacząco obniża ciśnienie śródgłowe u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną jaskrą w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Interwencja w tym badaniu trwała 4 miesiące, a okres „wypłukiwania” 2 miesiące. Obniżenie ciśnienia utrzymywało się również po odstawieniu suplementacji [26].

Makulopatia cukrzycowa

Mimo alarmującego wzrostu zachorowalności na cukrzycę typu 2, zidentyfikowano tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją u pacjentów z oporną na leczenie postacią retinopatii cukrzycowej. Celem badania była ocena przeciwzapalnego wpływu doustnej suplementacji krocyny w dwóch dawkach: 5 mg i 15 mg dziennie. Wszyscy pacjenci otrzymy-

wali równolegle bewacizumab, a część z nich także leki przeciw cukrzycowe. Badanie wykazało istotne zmniejszenie grubości plamki centralnej oraz poprawę ostrości wzroku (wskaźnik BCVA) w grupie otrzymującej wyższą dawkę kroczyny w terapii wspomagającej w porównaniu z placebo [27].

Zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem

Opublikowano kilka randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ doustnej suplementacji szafranu na parametry widzenia u pacjentów ze zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem. Wyniki wykazały, że zarówno subiektywne, jak i obiektywne pomiary ostrości wzroku poprawiły się po zastosowaniu wszystkich badanych dawek szafranu (zakres dzienny 20–50 mg). Poszczególne badania różnią się jednak rodzajem interwencji, czasem jej trwania, ocenianymi parametrami końcowymi, postacią AMD czy równoległym stosowaniem innych terapii, więc ich bezpośrednie porównanie jest niemożliwe. Większość badań dotyczyła łagodnej postaci choroby, na jej wczesnym etapie, a suplementacja była krótkoterminowa (3–6 miesięcy) [28,29,30,31]. Dotychczasowe badania oceniające parametry widzenia po dłuższym okresie stosowania szafranu nie są randomizowane [32,33].

Podsumowanie

Szafran to naturalny produkt, który może być stosowany w leczeniu różnych schorzeń. Dotychczasowe wyniki badań są obiecujące, szczególnie w zakresie terapii depresji, łagodzenia objawów związanych z napięciem przedmiesiączkowym, a także w terapii wspomagającej leczenie astmy alergicznej i chorób neurodegeneracyjnych oczu. Wciąż nie ma danych do określenia optymalnego dawkowania w poszczególnych schorzeniach oraz potwierdzenia bezpieczeństwa w terapii długoterminowej. Potrzebne są dalsze badania prowadzone również poza Iranem, trwające dłużej i obejmujące większą liczbę pacjentów.

Nadesłano: 15-03-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

- Javadi B., *et al.* A survey on saffron in major Islamic traditional medicine books. *Iran J Basic Med Sci* 2013 sty;16(1):1–11.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. Globally Important Agricultural Heritage Systems. Dostęp: 11 marzec 2024. [Online]. Dostępne na: <https://www.fao.org/giahs/giahsaroundtheworld/designated-sites/asia-and-the-pacific/qanat-based-saffron-farming-system-in-gonabad/detailed-information/en/>.
- Khan A., *et al.* Potential Nutraceutical Benefits of In Vivo Grown Saffron (*Crocus sativus* L.) As Analgesic, Anti-inflammatory, Anticoagulant, and Antidepressant in Mice. *Plants (Basel)* 2020 paź;9(11):1414. doi: 10.3390/plants9111414.
- Omidkhoda S. F., *et al.* Saffron and its active ingredients against human disorders: A literature review on existing clinical evidence. *Iran J Basic Med Sci* 2022 sie.;25:8:913–933. doi: 10.22038/IJBMS.2022.63378.13985.
- World Health Organisation. Depressive disorder (depression). Dostęp: 11 marzec 2024. [Online]. Dostępne na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Depresja. Dostęp: 11 marzec 2024. [Online]. Dostępne na: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja>.
- UpToDate. DSM-5-TR criteria for a major depressive episode – UpToDate. Dostęp: 11 marzec 2024. [Online]. <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH/89994>.
- Fundacja Twarze Depresji. Twarze Depresji. Dostęp: 11 marzec 2024. [Online]. Dostępne na: <https://twarzedepresji.pl/>.
- Ashraf H., *et al.* Use of Complementary Alternative Medicine and the Associated Factors among Patients with Depression. *Evid Based Complement Alternat Med* 2021 mar.;26: 6626394. doi: 10.1155/2021/6626394.
- Hausenblas H. A., *et al.* Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med*. 2013 lis.;11(6):377–383. doi: 10.3736/jintegmed2013056.
- Tóth B., *et al.* The Efficacy of Saffron in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Meta-analysis. *Planta Med*. 2019 sty.;85(01):24–31. doi: 10.1055/a-0660-9565.
- Marx W., *et al.* Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*, 2019 sie.;77(8):557–571. doi: 10.1093/nutrit/nuz023.
- Dai L., *et al.* Safety and Efficacy of Saffron (*Crocus sativus* L.) for Treating Mild to Moderate Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Nerv Ment Dis* 2020 kwi.;208(4):269–276. doi: 10.1097/NMD.0000000000001118.
- Sarris J., *et al.* Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2022 lip.;23(6):424–455. doi: 10.1080/15622975.2021.2013041.
- Gudipally P. R., *et al.* Premenstrual Syndrome w StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Dostęp: 29 luty 2024. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560698/>.
- Sundström-Poromaa I., *et al.* New Pharmacological Approaches to the Management of Premenstrual Dysphoric Disorder *CNS Drugs* 2023;37(5):371. doi: 10.1007/s40263-023-01004-9.
- Agha-Hosseini M., *et al.* *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG* 2008 mar.;115(4): 515–519. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01652.x.
- World Health Organisation. Asthma. Dostęp: 11 marzec 2024. [Online]. Dostępne na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
- Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Astma. Dostęp: 11 marzec 2024. [Online]. Dostępne na: <https://ezdrowie.gov.pl/5678>.
- Hosseini S. A., *et al.* An evaluation of the effect of saffron supplementation on the antibody titer to heat-shock protein (HSP) 70, hsCRP and spirometry test in patients with mild and moderate persistent allergic asthma: A triple-blind, randomized placebo-controlled trial. *Respir Med*. 2018 grudz.;145:28–34. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.016.
- Zilae M., *et al.* An evaluation of the effects of saffron supplementation on the asthma clinical symptoms and asthma severity in patients with mild and moderate persistent allergic asthma: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Respir Res* 2019 luty;20(1):39. doi: 10.1186/s12931-019-0998-x.

22. Bahraini M., *et al.* Effect of Saffron on Anti-Inflammatory and Oxidative Stress in Asthma. *International Journal of Pharmaceutical And Phytopharmacological Research* 2020;10(5–2020).
23. World Health Organisation. Vision impairment and blindness. Dostęp: 12 marzec 2024. [Online]. Dostępne na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>.
24. José Bagur M., *et al.* Saffron: An Old Medicinal Plant and a Potential Novel Functional Food. *Molecules* 2018 sty.;23(1): Art. nr 1. doi: 10.3390/molecules23010030.
25. Jabbarpoor Bonyadi M. H., *et al.* The ocular hypotensive effect of saffron extract in primary open angle glaucoma: a pilot study. *BMC Complement Altern Med.* 2014 paź.;4:399, doi: 10.1186/1472-6882-14-399.
26. Mahdiani S., *et al.* Crocin supplementation in primary open angle glaucoma: A randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Medicine in Drug Discovery* 2024 luty.;21:100169. doi: 10.1016/j.medidd.2023.100169.
27. Sepahi S., *et al.* Effects of Crocin on Diabetic Maculopathy: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 2018 cze.;190:89–98. doi: 10.1016/j.ajo.2018.03.007.
28. Falsini B., *et al.* Influence of saffron supplementation on retinal flicker sensitivity in early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 grudz.;51(12):6118–6124. doi: 10.1167/iovs.09-4995.
29. Lashay A., *et al.* Short-term Outcomes of Saffron Supplementation in Patients with Age-related Macular Degeneration: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Trial. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2016;5(1):32–38.
30. Riaz A., *et al.* The impact of saffron (*Crocus sativus*) supplementation on visual function in patients with dry age-related macular degeneration. *Italian Journal of Medicine* 2017;11(2):Art. nr 2. doi: 10.4081/itjm.2016.758.
31. Broadhead G. K., *et al.* Saffron therapy for the treatment of mild/moderate age-related macular degeneration: a randomised clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019 sty.;257(1):31–40. doi: 10.1007/s00417-018-4163-x.
32. Piccardi M., *et al.* A longitudinal follow-up study of saffron supplementation in early age-related macular degeneration: sustained benefits to central retinal function. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:429124. doi: 10.1155/2012/429124.
33. Marangoni D., *et al.* Functional effect of Saffron supplementation and risk genotypes in early age-related macular degeneration: a preliminary report. *J Transl Med* 2013 wrz.;11:228. doi: 10.1186/1479-5876-11-228.