



■ Fitoterapia

■ Cristiano Meggiato, Gabriella Calderini

Occupava un posto importante nell'ambito delle piante medicinali e ora studi clinici confermano le sue molteplici qualità

Zafferano: tante proprietà salutistiche in un unico fiore

"*Vale oro quanto pesa*" un detto che si addice perfettamente a questa preziosa spezia di origine persiana considerata da sempre "*l'oro rosso dell'oriente*" Utilizzato in Medio Oriente a scopo rituale, aromatico e medicale fin dagli albori della civiltà, con l'espansione dei Parsi prima e dei Mori poi, lo zafferano si è diffuso da una parte verso India, Tibet e Cina, dall'altra in tutto il bacino del Mediterraneo.

Apprezzato fin dall'antichità per la sua capacità di insaporire le vivande, è stato utilizzato per secoli dai maestri tintori per colorare di giallo le stoffe più preziose. Ha trovato inoltre un ampio impiego anche nella medicina tradizionale che lo utilizzava soprattutto per le sue proprietà stimolanti, afrodisiache, antidepressive, emmenagoghe e antispasmodiche.

Già usato nella Medicina Ayurvedica, lo zafferano ancor oggi occupa un posto importante nell'ambito della fitoterapia ufficiale; tra le monografie delle piante medicinali pubblicate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è presente infatti anche la monografia "Stigma Croci", che descrive le caratteristiche, le proprietà biologiche e gli usi medicamentosi dello zafferano.

L'alto valore economico dello zafferano è dettato dalle modalità operative con cui si effettua la sua produzione. La spezia infatti è ottenuta dagli stimmi del fiore di *Crocus sativus*, una piccola pianta perenne della famiglia delle Iridacee incapace di generare semi fertili.

Tutte le operazioni colturali che riguardano la produzione dello zafferano vengono ancora oggi eseguite rigorosamente a mano, dalla messa a dimora dei bulbi, alla raccol-

ta dei fiori, alla separazione degli stammi. Quest'ultima fase è la più delicata perché i filamenti non presentano una colorazione omogenea; sono infatti di colore rosso solo nella parte che fuoriesce dal calice del fiore, che è quindi la più preziosa perché più ricca di sostanze funzionali, mentre nel resto della loro lunghezza sono bianchi nella porzione inserita nello stilo e gialli nella parte intermedia. La presenza o meno di queste parti poco funzionali nel raccolto determina la purezza e le proprietà della spezia.

Una volta raccolti, gli stammi vengono sottoposti a un processo di essiccazione che ne garantisce la conservabilità; vengono poi confezionati e immessi sul mercato o come tali o sotto forma di polvere vermiglia. Per ricavare un chilo di zafferano bisogna raccogliere più di 150.000 fiori.

Usi tradizionali

In tempi antichi lo zafferano era considerato una vera panacea ed era impiegato nelle più svariate situazioni.⁴ I disturbi che venivano trattati con più frequenza sono: mestruazioni dolorose, lombalgia, dispepsia, spasmi bronchiali, asma, tosse, depressione ed eccitazione nervosa. Era molto considerato anche come afrodisiaco maschile mentre nelle donne, per la sua spiccata capacità di attivare la motilità uterina, veniva frequentemente utilizzato ad alte dosi come abortivo. Proprio per queste sue proprietà oggi se ne sconsiglia l'uso in gravidanza

Tra le applicazioni più curiose e interessanti viene ricordato l'uso in odontoiatria; lo zafferano infatti veniva impiegato come analgesico e sedativo in caso di problemi alle gengive e ai denti. Preparazioni a base di zafferano venivano anche utilizzate per frizionare le gengive dei bambini nel periodo della dentizione.

Mentre molti degli usi tradizionali sono oggi caduti in disuso, alcune delle attività biologiche svolte dallo zafferano hanno invece trovato conferma in vari studi scientifici, sperimentali e clinici, svolti negli ultimi anni.

Composizione chimica

Gli elementi chimici che conferiscono allo zafferano le sue specifiche qualità organolettiche sono: crocetina, crocina, picrocrocina e safranale.

Queste quattro molecole derivano tutte da un unico precursore, il carotenoide zeaxantina (**figura 1**), dal quale derivano per degradazione enzimatica, a opera di una diossigenasi specifica.

La crocetina è un carotenoide abbastanza inusuale, caratterizzato da una catena di 20 atomi di carbonio e dalla presenza di due gruppi carbossilici, posizionati uno a ogni capo della catena.

Questi gruppi possono andare incontro a reazioni di esterificazione che nello zafferano coinvolgono in via preferenziale una particolare struttura zuccherina, il diglucoside p-D-genziobiosio; la reazione dà origine alla crocina, forma glicosilata idrosolubile della crocetina che determina il colore intenso tipico dello zafferano.

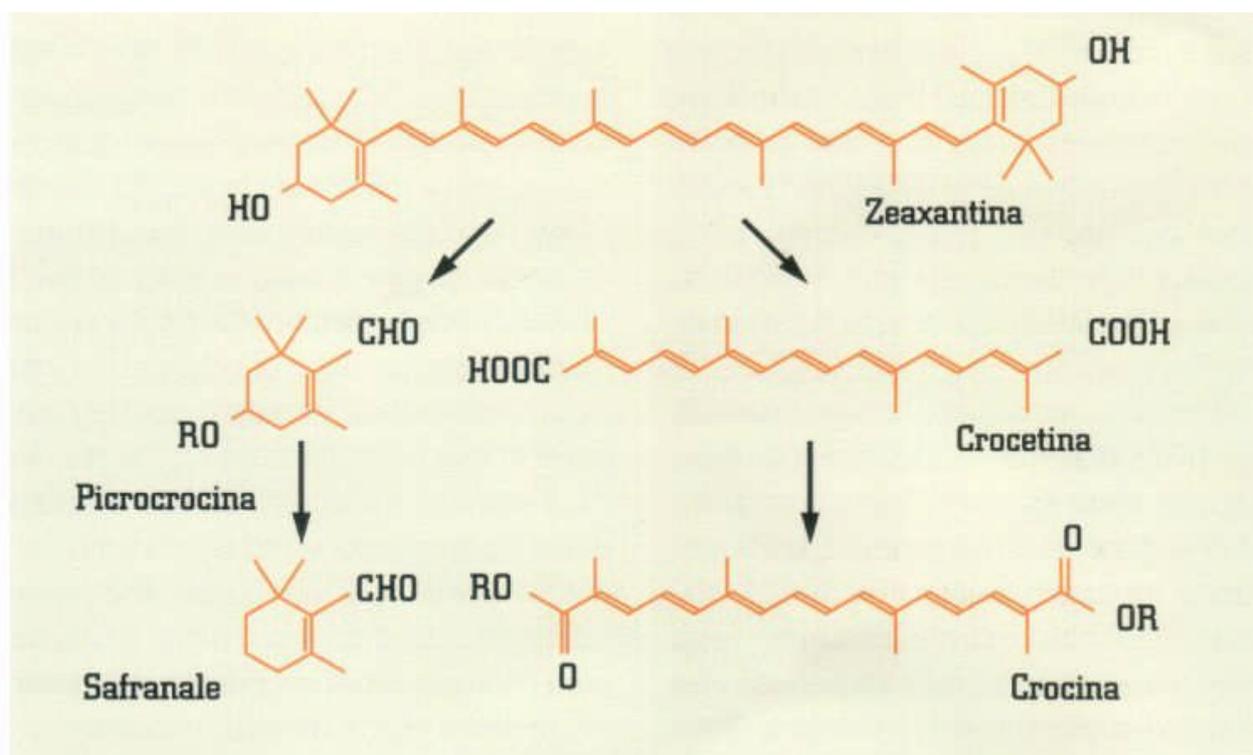
Concorrono a determinare il colore della spezia anche altri carotenoidi presenti negli stammi del fiore come la 3-crocetina (monometilcrocetina), la y-crocetina (dimetilcrocetina),

l'a-carotene, il 3-carotene, il licopene e le stesse crocetina e zeaxantina.

Responsabile dell'odore caratteristico dello zafferano è invece il safranale, componente principale dell'olio essenziale, mentre il sapore amaro è dovuto alla presenza di picrocrocina, forma gliconica del safranale.

Nella spezia sono però presenti anche altri elementi chimici tra cui, alcaloidi, saponine e fitosteroli.⁸ Si ritrovano inoltre zuccheri, minerali, vitamine del gruppo B, in particolare vitamina B₁ e B₂, nonché composti volatili come α e 13-pinene ed eucaliptolo.

Uno zafferano di buona qualità dovrebbe contenere circa il 30% di crocina, tra il 5 e il 15% di picrocrocina e un 2,5% di composti volatili incluso il safranale.



◆ Figura 1 - Componenti dello zafferano

Attività antiradicalica di crocetina e safranale	
	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
Safranale	95 ± 1
Crocetina	$17,8 \pm 1$
Trolox	$5,2 \pm 1$
BHT	$5,3 \pm 1$

I risultati sono la media di tre diverse misurazioni.

Da: Kanakis C.D. et al (2007) modificato¹¹

Potenza antiradicalica del safranale e della crocetina, espressa come la concentrazione capace di inibire del 50% in vitro la formazione del radicale DPPH (IC_{50}), paragonata a quella fatta registrare, nelle stesse condizioni sperimentali, dai potenti antiossidanti Trolox e BHT.

Proprietà biologiche degli stimmi

La letteratura scientifica è ricca di lavori sperimentali dedicati allo studio delle proprietà



biologiche dello zafferano e dei principi attivi che lo caratterizzano, tutti dotati di un profilo di attività piuttosto ampio.

Particolarmente ben documentati risultano essere gli effetti protettivi contro i danni indotti dai radicali liberi come pure le attività esercitate dallo zafferano a livello del Sistema nervoso centrale, in particolare gli effetti sul tono dell'umore.

Azione antiradicalica e citoprotettiva contro lo stress ossidativo

La presenza nello zafferano di una grande quantità di carotenoidi dota la spezia di notevoli attività antiossidanti e antiradicaliche, proprietà documentata sperimentalmente sia *in vitro* che *in vivo*.

In vitro, sia l'estratto totale di zafferano che i suoi costituenti crocina, crocetina, dimetilcrocetina e safranale sono risultati in grado di neutralizzare il radicale DPPH.

L'attività antiradicalica dello zafferano e dei suoi costituenti è stata valutata *in vitro* anche come effetto citoprotettivo contro lo stress ossidativo, utilizzando per lo studio colture di cellule PC12 sottoposte a ipossia. La presenza di crocina nel mezzo di coltura proteggeva le cellule dal danno indotto dai radicali liberi che, se non controllati, possono anche provocare la morte cellulare."

L'attività antiradicalica e citoprotettiva dello zafferano, della crocina e del safranale è stata confermata anche *in vivo* determinando in adeguati modelli sperimentali il livello di protezione contro il danno ossidativo indotto da ischemia o da sostanze genotossiche.

In base ai risultati ottenuti nelle varie sperimentazioni, si ritiene che gli effetti protettivi osservati siano dovuti alla capacità dello zafferano e dei suoi costituenti di preservare le difese antiossidanti, enzimatiche e non enzimatiche, naturalmente presenti nelle cellule.

Effetti sul Sistema nervoso centrale

Nella medicina tradizionale molte droghe naturali sono state utilizzate empiricamente per alleviare disturbi risultati poi dipendere da una disfunzione nell'attività del Sistema nervoso centrale.

Le proprietà antispasmodiche e sedative riconosciute da sempre agli stimmi di *Crocus sativus* hanno suscitato l'interesse dei ricercatori che hanno studiato a fondo il possibile meccanismo d'azione dei suoi costituenti.

I risultati ottenuti negli studi sperimentali indicano che i componenti dello zafferano

agiscono sulle cellule cerebrali almeno a due livelli:

- proteggono le cellule neuronali con un meccanismo di tipo antiradicalico;
- agiscono sulla funzionalità dei neuro-trasmittitori con un meccanismo specifico.

Questa duplice attività giustifica i molteplici effetti positivi riscontrati nei modelli sperimentali a livello delle funzioni cerebrali, tra cui:

- mantenimento della plasticità neuronale
- capacità di sostenere memoria e apprendimento
- protezione dalle convulsioni indotte con farmaci

Per quanto riguarda l'attività sui neurotrasmettitori si ritiene che la crocina agisca prevalentemente sul sistema dopaminergico e noradrenergico, mentre il safranale sembrerebbe influenzare il sistema serotoninergico e il complesso recettoriale GABA_A-benzodiazepine.

All'azione sui neurotrasmettitori sono certamente dovuti anche i benefici effetti esercitati dallo zafferano sul tono dell'umore, effetti conosciuti fin nell'antichità e riportati anche negli antichi trattati persiani di fitoterapia. Tra i potenziali effetti salutistici dello zafferano, l'azione positiva esercitata nei soggetti affetti da depressione è l'unica che ha già trovato un solido riscontro clinico.

Effetti sul tono dell'umore negli stati depressivi

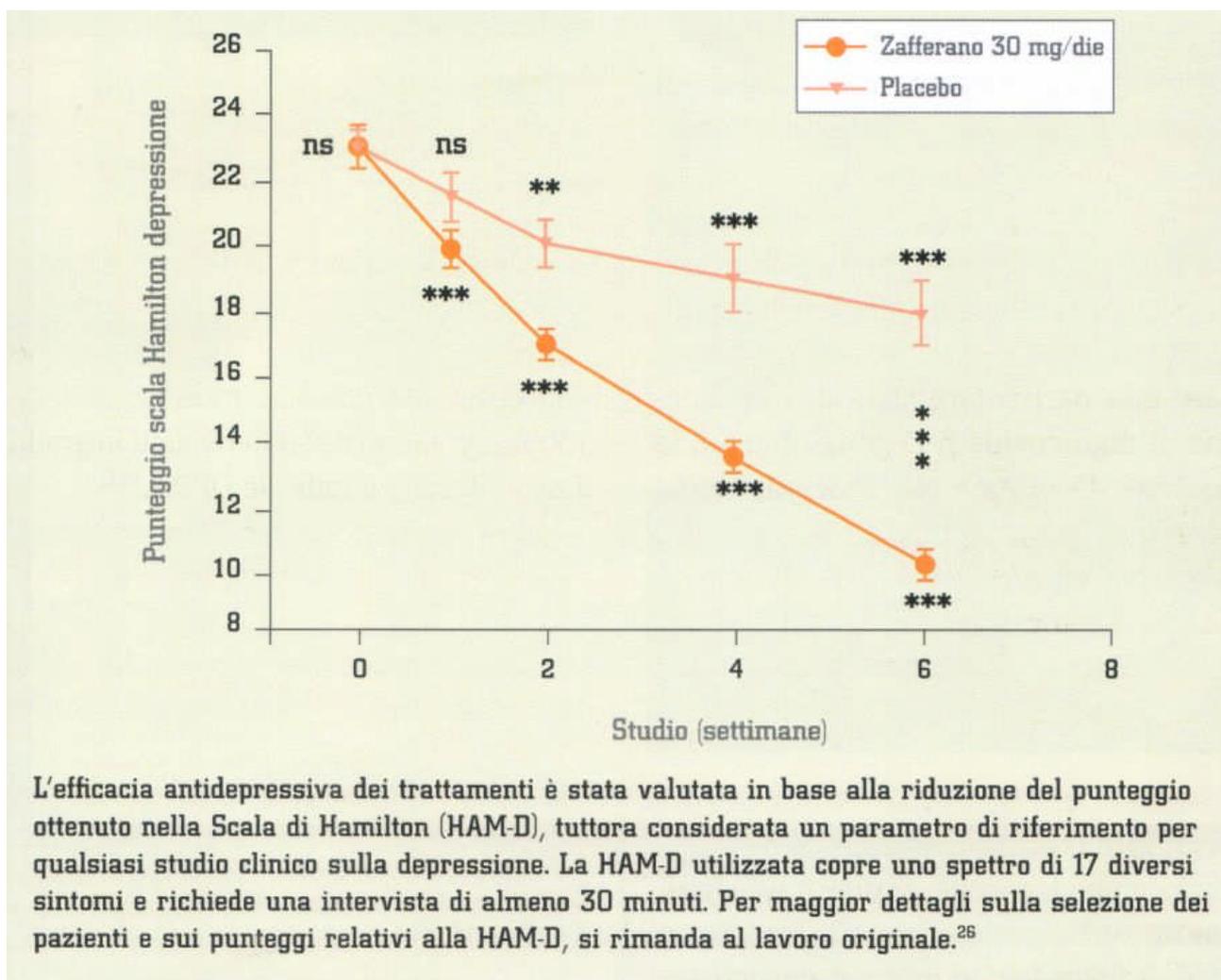
La maggior parte delle persone affette da depressione presenta forme cliniche lievi o moderate e sono perciò piuttosto riluttanti a intraprendere trattamenti farmacologici di lunga durata, non scevri di effetti collaterali. Alternative terapeutiche più naturali, purché capaci di migliorare il tono dell'umore, possono offrire modalità di trattamento accettati anche dai pazienti più riluttanti.

Nell'uomo, l'attività antidepressiva dello zafferano è stata oggetto di studi clinici comparativi che ne hanno confermato l'efficacia, in pazienti affetti da depressione lieve o moderata, a dosaggi piuttosto bassi, nell'ordine di 30 mg/die per os.

Tale attività è stata riscontrata utilizzando sia estratti idroalcolici di stimmi che di petali; tuttavia la legislazione relativa all'uso salutistico del fiore di *Crocus sativus* permette solo l'impiego degli stimmi, tal quali o sotto forma di estratto. I risultati ottenuti negli studi clinici, eseguiti applicando protocolli sperimentali molto rigorosi, hanno dimostrato che un trattamento di 6 settimane con estratto di zafferano, alla dose di 30 mg/die, è in grado di esercitare un effetto positivo sovrapponibile a quello esercitato dai farmaci antidepressivi Imipramina, somministrata alla dose di 100 mg/die, e Fluoxetina alla dose di 20 mg/die.

Contrariamente a questi farmaci però, il trattamento con zafferano presenta un migliore profilo di tollerabilità, sia per numero degli effetti indesiderati che per intensità. Rispetto al trattamento con Imipramina per esempio, il gruppo trattato con zafferano non presentava casi di sedazione ed era molto ridotta anche l'incidenza di effetti come "bocca secca" e "aumento di appetito".²¹ Inoltre, gli effetti positivi dello zafferano sono risultati molto marcati anche rispetto ad un trattamento con il solo placebo, a sostegno di una oggettiva attività dell'estratto di zafferano sulle funzioni che, nell'uomo, modulano il tono dell'umore e la motivazione (**figura 2**).

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione dell'estratto di zafferano, sulla base del profilo di attività riscontrato sia negli studi clinici che in quelli sperimentali, alcuni autori ritengono che l'effetto antidepressivo sia dovuto a un'azione inibitoria sul re-uptake di dopamina e noradrenalina da parte della crocina e sul re-uptake della serotonina da parte del safranale.²⁷



◆ **Figura 2 - Zafferano: valutazione dell'efficacia antidepressiva**

Oltre la medicina tradizionale

L'uso empirico delle piante medicinali, basato sull'esperienza e sulla tradizione, è risultato essere in molte occasioni una buona base di partenza per sofisticate ricerche scientifiche, rivelatesi poi fonte di preziose informazioni e di importanti sviluppi applicativi. Anche gli studi eseguiti sullo zafferano sono stati una fonte feconda di risultati, di nuovi spunti di ricerca e di interessanti indirizzi salutistici. Dalla mole di risultati scientifici disponibili emerge con chiarezza l'attività modulatrice dello zafferano sulle funzioni cerebrali al cui livello sono stati riscontrati effetti complessi che coinvolgono diversi aspetti funzionali. Particolarmente rilevanti ci sembrano gli effetti positivi esercitati dall'estratto di zafferano sugli stati depressivi di lieve e moderata entità, situazioni di malessere che possono affliggere le persone anche quando devono fronteggiare forti avversità, affrontare situazioni di stress o decidere profondi cambiamenti esistenziali.

Prodotti a base di zafferano potrebbero perciò essere considerati come un utile supporto in caso di disagio psichico dovuto a situazioni contingenti, evitando così di dover ricorrere necessariamente all'assunzione, non sempre gradita, di farmaci di sintesi.

Bibliografia

1. IORI S., BIANCHI A.: Lo zafferano: miti, aspetti botanici, storia della coltivazione. *Natural* 1 (2008), marzo: 56-71.
2. WHO monographs on selected medicinal plants: *Stigma Croci*, Volume 3 (2007): 126-135
3. FERRARA L., MONTESANO D., NAVIGLIO D.: Estrazione ed attività biologica di indaco e zafferano. *Ingredienti alimentari-Anno 3* (2004), n.15 Luglio/Agosto:14-18.
4. RIOS J.L., RECIO M.C., GINER R.M., MANEZ S.: An update review of saffron and its active constituents. *Phytotherapy Research* (1996), vol 10: 189-193.
5. CAMPANINI E.: Dizionario di fitoterapia e piante medicinali. (2004), pag. 153-155. Tecniche Nuove -Milano.
6. SCHMIDT M., BETTI G., HENSEL A.: Saffron in phytotherapy: pharmacology and clinical uses. *Wien Med. Wochenschr* (2007), 157/13-14: 315-319.
7. BOUVIER F., SUIRE C., MUTTERER J., CAMARA B.: Oxidative remodelling of chromoplast carotenoids: identification of the carotenoid dioxygenase CsCCD and CsZCD genes involved in *Crocus* secondary metabolite biogenesis. *The Plant Cell* (2003), 15: 47-62.
8. HOSSEINZADEH H., YOUNESI H.M.: Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacology* (2002), 2: 7-14.
9. ABDULLAEV F.I., ESPINOSA-AGUIRRE J.J.: Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. *Cancer Detection and Prevention* (2004), 28: 426-432.
10. ASSIMOPOULOU A.N., SINAKOS Z., PAPA-GEORGIOU V.P.: Radical scavenging activity of *Crocus sativus* L. extract and its bioactive constituents. *Phytotherapy Research* (2005), 19: 997-1000.
11. KANAKIS C.D., TARANTILIS P.A., TAJMIRIAHI H.A., POLISSIOU M.G.: Crocetin, dimethylcrocetin, and safranal bind human serum albumin: stability and antioxidative properties. *J. Agric. Food Chem.* (2007), 55: 970-977.
12. OCHIAI T., SHIMENO H., MISHIMA K., IWASAKI K., FUJIWARA M., TANAKA H., SHOYAMA Y., TODA A., EYANAGI R., SOEDA S.: Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. *BBA* (2007), 1770: 578-584.
13. HOSSEINZADEH H., SADEGHNIA H.R.: Safranal, a constituent of *Crocus sativus* (saffron), attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus. *J. Pharm. Pharmacol. Sci.* (2005), 8 (3):394-399.
14. PREMKUMAR K., ABRAHAM S.K., SANTHIYA S.T., RAMESH A.: Protective effects of saffron (*Crocus sativus* Linn.) on genotoxins-induced oxidative stress in swiss albino mice. *Phytotherapy Research* (2003), 17: 614-617.
15. SUGIURA M., SHOYAMA Y., SAITO H., ABE K.: Crocin (crocetin di-gentiobiose ester) prevents the inhibitory effect of ethanol on long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1994), 271 (2): 703-707.
16. SUGIURA M., SAITO H., ABE K., SHOYAMA Y.: Ethanol extract of *Crocus sativus* L. antagonizes the inhibitory action of ethanol on hippocampal long-term potentiation in vivo. *Phytotherapy Research* (1995), 9 (2): 100-104
17. ABE K., SUGIURA M., YAMAGUCHI S., SHOYAMA Y., SAITO H.: Saffron extract prevents acetaldehyde-induced inhibition of long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vivo. *Brain Research* (1999), 851: 287-289.
18. ZHANG Y., SHOYAMA Y., SUGIURA M., SAITO H.: Effects of *Crocus sativus* L. on the ethanol-induced impairment of passive avoidance performances in mice. *Bio. Pharm. Bull.* (1994), 17 (2): 217-221.
19. ABE K., SAITO H.: Effects of saffron extract and its constituent Crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytotherapy Research* (2000), 14: 149-152.
20. PITSIKAS N., SAKELLARIDIS N.: *Crocus sativus* L. extracts antagonize memory impairments in different behavioural task in the rat. *Behav. Brain Res.* (2006), 173: 112-115.
21. PITSIKAS N., ZISOPOULOU S., TARANTILIS P.A., KANAKIS C.D., POLISSIOU M.G., SAKELLARIDIS N.: Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins on recognition and spatial rats' memory. *Behav. Brain Res.* (2007), 183: 141-146.
22. HOSSEINZADEH H., TALEBZADEH F.: Anticonvulsant evaluation of safranal and crocin from *Crocus sativus* in mice. *Fitoterapia* (2005), 76: 722-724.
23. HOSSEINZADEH H., SADEGHNIA H.R.: Protective effect of safranal on pentylenetetrazol-induced seizures in therat: involvement of GABAergic and opioid system. *Phytomedicine* (2007), 14: 256-262.
24. AKHONDZADEH S., FALLAH-POUR H., AFKHAM K., JAMSHIDI A.H., KHALIGHI-CIGAROUFI F.: Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial (ISRCTN45683816). *BMC Complementary and Alternative Medicine* (2004), 4: 12-16.
25. NOORBALA A.A., AKHONDZADEH S., TAHMACEBI-POUR N., JAMSHIDI A.H.: Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J. Ethnopharmacol.* (2005), 97: 281-284.
26. AKHONDZADEH S., TAHMACEBI-POUR N., NOORBALA A.A., AMINI H., FALLAH-POUR H., JAMSHIDI A.H., KHANI M.: *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research* (2005), 19: 148-151.
27. HOSSEINZADEH H., KARIMI G., NIAPOOR M.: Antidepressant effect of *Crocus sativus* L. stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in mice. *Proceedings of the First International Symposium on Saffron Biology and Biotechnology. ISHS Acta Horticulturae 650* (2004).