

LA GRANADA CULTIVADA EN ESPAÑA

Punicalagina, antioxidante del zumo de granada y el extracto de granada, en la alimentación funcional del futuro.

*Ing. Ángel Calín Sánchez
Dr. Ángel A. Carbonell Barrachina*

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ, Departamento Tecnología Agroalimentaria



1. Introducción

- 1.1. Origen del granado
- 1.2. Importancia económica en España
- 1.3. La granada Mollar de Elche

2.0 Productos funcionales derivados de la granada y su aprovechamiento integral

- 2.1. Composición química de la granada
- 2.2. Compuestos fenólicos
 - 2.2.1. Compuestos fenólicos de bajo peso molecular
 - 2.2.2. Compuesto fenólicos de alto peso molecular
- 2.3. La granada como alimento funcional
- 2.4. Oxidación Vs Antioxidación

3. Granada y salud

- 3.1. Propiedades anticancerígenas y antitumorales
- 3.2. Prevención de enfermedades cardiovasculares
- 3.3. Propiedades anti-inflamatorias
- 3.4. La granada y sus propiedades contra la diabetes
- 3.5. Prevención del deterioro oxidativo
- 3.6. Prevención sobre daños en la piel
- 3.7. Propiedades antimicrobianas de la granada y sus productos derivados
- 3.8. Efectos de la granada sobre la salud bucodental
- 3.9. Otras propiedades de la granada sobre la salud
 - 3.9.1. La granada y sus efectos contra la diarrea
 - 3.9.2. La granada y sus efectos sobre la calidad del esperma y la disfunción eréctil
 - 3.9.3. Efecto de la granada sobre la obesidad

4. Bibliografía

El grupo de calidad y seguridad alimentaria y la granada

El grupo de investigación “Calidad y Seguridad Alimentaria, CSA” del Departamento de Tecnología Agroalimentaria de la Universidad Miguel Hernández de Elche ha realizado diversos estudios sobre la calidad organoléptica y las propiedades funcionales del zumo de granada así como productos derivados de la granada (extracto de piel, granada deshidratada, etc.).

Uno de los proyectos de investigación abordados fue financiado por parte de la empresa Antioxidantes Naturales del Mediterráneo S.L. y la investigación se centró en comparar las propiedades funcionales y la aceptación por parte de los consumidores españoles de zumos comerciales de granada disponibles en el mercado nacional. Además, el grupo de investigación de CSA juntamente con la Universidad Estatal de Kansas (USA) ha realizado un estudio sobre la aceptación de distintos tipos de zumo de granada a escala mundial. Dentro de este estudio, el zumo Granatum Plus fue seleccionado como modelo de zumo 100 % natural.



Estudios y análisis realizados

Los resultados obtenidos tras el análisis de zumos de granada comercializados en España demuestran que los productos de la marca Granatum Plus tienen el mayor contenido en polifenoles, antioxidantes naturales de la granada, que el resto de productos analizados.

Un análisis realizado de los precios de los diferentes productos de granada del mercado establece también que los productos Granatum Plus presentan la mejor relación “calidad/precio” del grupo de productos analizados.

Los zumos de Granatum Plus han obtenido las puntuaciones más bajas en los atributos indeseables y elevados valores en atributos tales como dulzor, aroma a granada y color.

Cultivado
en
España

Se considera muy recomendable la indicación en el etiquetado de los productos del origen geográfico de las granadas. Destacamos que en la lista de los productos nacionales analizados, Granatum Plus es la única marca comercial que informa a sus consumidores del origen geográfico del cultivo de la granada “España”.

Este mismo estudio ha demostrado que las cápsulas “Granatum Plus” poseen en torno a un 30 % de punicalaginas y un porcentaje total de polifenoles cercano al 50 %.

El producto contiene además alrededor de un 80 % de extracto de granada. La ingesta de una cápsula “Granatum Plus” equivaldría a beber unos 250 ml de zumo exprimido a partir de arilos de esta misma variedad. Esta investigación, unida a otras ya realizadas en los últimos años por prestigiosas universidades de todo el mundo, viene a reflejar que la capacidad antioxidante de la piel de granada es 10 veces superior a la de su parte comestible.

1. Introducción

En la gran mayoría de las ocasiones para caminar hacia nuestro futuro es necesario mirar primero hacia nuestro pasado. Un ejemplo claro es la granada, uno de los primeros cultivos que domesticó el hombre y que su presencia en la cultura e historia españolas se hace patente incluso en escudos heráldicos como el del Reino de Granada en la época de los reyes católicos. Otro ejemplo que pone de manifiesto la relación entre la granada, España y la investigación es el escudo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), donde un granado forma parte del mismo (**Figura 1**).



Figura 1. Granado en producción y escudo del Centro Superior de Investigaciones Científicas.

Mediante el presente dossier, se pretende dar a conocer la gran importancia de este cultivo en España debido a su importante producción, además de las bondades que este fruto y sus productos derivados aportan sobre la nutrición humana.

1.1. Origen del granado

El granado (*Punica granatum* L.) es un frutal cuyo cultivo se conoce desde la antigüedad. Se trata de uno de los frutales bíblicos, como la vid, el olivo o la palmera. Según Nikolai Vavilov, el granado pertenece al Centro IV: Centro de Oriente Próximo (Asia Menor, la Transcaucásica, Irán y las tierras altas de Turkmenistán).

Su clasificación sistemática es la siguiente:

División: Fanerógamas.
Clase: Dicotiledóneas.
Subclase: Arquiclamídeas.
Orden: Myrtales.
Familia: Punicaceae.
Género: *Punica*.
Especie: *Granatum*.

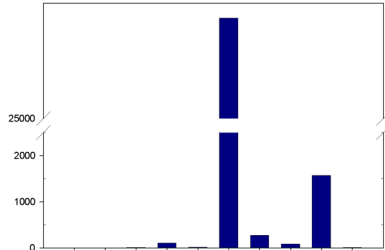


El granado (*Punica granatum* L.) es un árbol caduco de pequeñas dimensiones que puede alcanzar como máximo 8 metros de altura en estado salvaje. Es un frutal muy interesante para muchas zonas del mundo, especialmente aquellas áridas y semiáridas, ya que, aunque menos importante que otros frutales, es capaz de adaptarse a distintas zonas en las que muchos, actualmente más importantes, serían incapaces de dar una producción rentable (Melgarejo y Salazar, 2003).

1.2. Importancia económica del granado

Actualmente su cultivo se extiende por países como España, Estados Unidos, Irán, Turquía, India, Israel, China y países de la costa norte de África, entre otros. España se sitúa como el productor más importante de Europa, cuya producción se centra en la Comunidad Valenciana, Andalucía y Región de Murcia (**Gráfica 1**).

La producción española, 22.311 t (MMARM, 2010) se concentra fundamentalmente en la provincia de Alicante (90 %). En Alicante a su vez este cultivo se concentra principalmente en tres municipios, Elche, Albuera y Crevillente, por orden de importancia. Esta elevada concentración pone claramente de manifiesto la enorme importancia socio-económica de la granada para estos tres municipios y su entorno.



Gráfica 1. Comunidades españolas productoras de granadas.

1.3. La granada Mollar de Elche

La granada ha sido tradicionalmente un fruto valorado y admirado en numerosas civilizaciones. Los granados, junto con las palmeras, son los árboles más característicos del Campo de Elche. Además, se conocen desde tiempo inmemorial. En España, la granada Mollar de Elche (**Figura 2**) es la más popular, destacando por encima del resto de variedades y siendo sin duda alguna la más cultivada en España.

Las características más importantes de las granadas Mollar de Elche son las siguientes:

- Frutos de tamaño grande o muy grande.
- Árbol muy vigoroso, de rápido desarrollo.
- Fruto de tamaño grande.
- Grano grueso, rojo oscuro y semilla muy reducida y blanda.
- Madura entre octubre y noviembre.
- Es de mayor calidad, de mayor calibre y más productiva que las del grupo de las Valencianas, que ocupan el segundo lugar en la producción española.

2. Productos funcionales derivados de la granada y su aprovechamiento integral.

El estudio de los componentes bio-activos de la granada y sus efectos sobre la mejora de la salud humana es un campo de investigación de gran actualidad y del máximo interés. Se ha comprobado mediante numerosos estudios científicos que tanto la granada como sus productos derivados contienen numerosos componentes que pueden servir para la prevención de enfermedades y para el mantenimiento de la salud (Larrosa et al., 2006; Sartippour et al., 2008; Koyama et al., 2010).

La granada, se consume generalmente en fresco. Sin embargo, existe una gran parte de la cosecha que no posee suficiente calidad visual como para ser destinada al consumo en fresco, ya que su aceptación por parte del consumidor sería muy baja. Sin embargo, la calidad de la parte comestible o arilos es similar que la de aquellos ejemplares con buena aceptación para el consumo en fresco. Para esta porción de la cosecha que no es aprovechable para el consumo en fresco, es necesario buscar una alternativa comercial en forma de uso industrial.

Los productos industrializados de la granada de mayor importancia son:



- Zumos de granada: ampliamente comercializados en USA y con un gran potencial en España.
- Arilos en IV gama.
- Mermeladas
- Vinos, vinagres y licores.
- Arilos deshidratados.
- Productos nutraceuticos elaborados a partir de extracto de corteza.
- Condimento alimentario.
- Cosméticos: cremas, aceites, geles...

2.1. Composición química de la granada

La granada posee numerosos compuestos químicos de alto valor biológico en sus diferentes partes: corteza, membranas carpelares, arilos y semillas (**Figura 3**). El producto más importante derivado de la granada es el zumo, sin duda el producto más estudiado con multitud de referencias en la literatura científica tanto española como internacional.



Figura 3. La granada y sus diferentes partes.

Alrededor del 50 % del peso total de la granada corresponde a la corteza y a las membranas carpelares, que son una fuente importantísima de compuestos bio-activos como polifenoles, flavonoides, elagitaninos, proantocianidinas y minerales principalmente potasio, nitrógeno, calcio, fósforo, magnesio y sodio. Por lo que, los productos nutraceuticos y condimentos alimentarios elaborados a partir de extractos de corteza y

La parte comestible de la granada representa alrededor del 50 % del peso total de una granada y a su vez consiste en un 80 % de arilo (parte carnosa) y un 20 % de semilla (parte leñosa).

La composición de los granos de granada es la siguiente: agua (85 %); azúcares (10 %), principalmente fructosa y glucosa; ácidos orgánicos (1,5 %), principalmente ácido ascórbico, cítrico y málico; compuestos bio-activos tales como polifenoles y flavonoides (principalmente antocianinas).

Los granos de granada son una fuente importante de lípidos, ya que las semillas contienen una cantidad de ácidos grasos que oscilan entre el 12 y el 20 % de su peso total (peso seco).

El perfil de ácidos grasos se caracteriza por un alto contenido en ácidos grasos insaturados tales como ácido linolénico, linoleico, púnico, oleico, esteárico y palmítico.



Tabla 1. Composición nutricional de la parte comestible (USDA, 2007).

Nutriente	Unidad	Valor por 100 g
PRINCIPIOS INMEDIATOS		
Agua	g	80,97
Energía	kcal	68
Proteína	g	0,95
Grasa	g	0,30
Carbohidratos	g	17,17
Fibra dietética	g	0,6
Azúcares totales	g	16,57
VITAMINAS		
Vitamina C (ácido ascórbico)	mg	6,1
Vitamina A	UI	108
Vitamina E (α-tocoferol)	mg	0,60
Vitamina K (filoquinona)	μ g	4,6
OTROS		
Fitoesteroles	mg	17
Colesterol	mg	0
α-Caroteno	μ g	50
β-Caroteno	μ g	40

Tabla 2. Contenido en elementos minerales de la parte comestible (USDA, 2007) y en zumo de granada con pulpa (Andreu-Sevilla et al., 2008).

Mineral	Zumo clarificado	Pulpa	TOTAL	USDA
	(mg/L)		(mg/kg)	
Calcio	4,6	18014	74,7	30
Magnesio	65,8	57	65,7	30
Potasio	933	3093	940	2590
Sodio	25,9	0	25,8	30
Hierro	3,0	1499	8,8	3,0
Cobre	2,1	661	4,7	0,7
Manganeso	1,9	47	2,1	-
Zinc	4,4	0	4,4	1,2

En la actualidad está ampliamente aceptado el efecto beneficioso de las frutas y verduras debido a su alto contenido en compuestos bio-activos. La presencia de los compuestos detallados anteriormente (**Tabla 2**) garantiza el importante valor nutricional de la granada.

2.2. Compuestos fenólicos

2.2.1. Compuestos fenólicos de bajo peso molecular

Los compuestos fenólicos se pueden dividir en moléculas simples y polímeros de éstas de mayor peso molecular. Entre los primeros cabe destacar a los flavonoides como los compuestos más importantes de este subgrupo; siendo los antocianos los compuestos más representativos y responsables del color característico de la granada. Dentro de los compuestos fenólicos de bajo peso molecular destacan los ácidos fenólicos y dentro de ellos el ácido gálico y el ácido elágico (**Figura 4**).

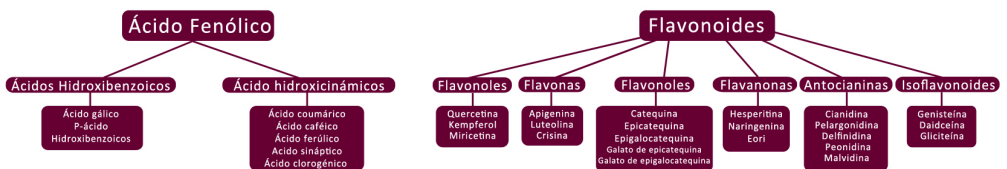


Figura 4. Compuestos fenólicos de bajo peso molecular

2.2.2. Compuestos fenólicos de alto peso molecular

Los taninos son los polifenoles más característicos de alto peso molecular. La piel de granada es rica en taninos hidrolizables, principalmente punicalina, pedunculagina y punicalagina (**Figura 5**).

2.2.2. Compuestos fenólicos de alto peso molecular

Los taninos son los polifenoles más característicos de alto peso molecular. La piel de granada es rica en taninos hidrolizables, principalmente punicalina, pedunculagina y punicalagina (**Figura 5**)

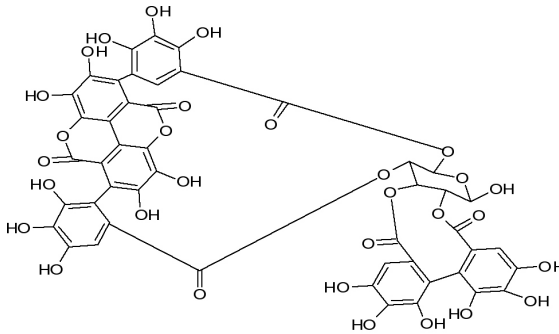


Figura 5. Estructura molecular de la punicalagina

2.3. La granada como alimento funcional

El concepto de alimento funcional es complejo y puede referirse tanto a si sus componentes son o no nutrientes, si afectan o no de manera positiva sobre el organismo, o si promueven un efecto fisiológico o psicológico más allá del meramente nutricional (Viuda-Martos et al., 2011a).

Entre los alimentos funcionales destacan: (i) los que contienen determinados minerales, vitaminas, ácidos grasos o fibra alimentaria, (ii) los alimentos a los que se han añadido sustancias biológicamente activas, como fitoquímicos u otros antioxidantes, y (iii) los probióticos que contienen cultivos vivos de microorganismos beneficiosos.

Según lo expuesto y los diversos estudios realizados sobre la composición química de la granada y más recientemente acerca de sus efectos sobre la salud, podemos considerar a la granada como un alimento funcional (Melgarejo, 2010).

Los antocianos son los compuestos considerados responsables del color rojo de las granadas; la importancia de estos compuestos fenólicos radica en su acción antioxidante que protege frente a los radicales libres y retrasa el proceso de envejecimiento de las células. La actividad captadora de radicales libres de estos flavonoides ha sido demostrada en distintos estudios, por ejemplo el de Espín et al. (2000). Se estima que un 10 % de la capacidad antioxidante del zumo de granada se debe a la presencia de estos polifenoles, los antocianos (Gil et al., 2000).

La capacidad antioxidante del zumo de granada es tres veces superior a la del vino tinto y a la del té verde (Gil et al., 2000)

Resulta de gran importancia la composición en ácidos grasos esenciales (linoléico, linolénico y araquidónico) y especialmente por su contenido en ácidos grasos poli-insaturados. Los ácidos grasos poli-insaturados juegan un papel muy importante como compuestos preventivos de enfermedades cardiovasculares y de algunos otros problemas de corazón, debido a que este tipo de ácidos grasos reducen considerablemente los niveles de HDL-colesterol (colesterol malo).

El ácido púnicico tiene efectos anti-aterogénicos. Los elagitaninos pueden ser transformados en urolatinas; la urolatina A podría ser el compuesto anti-inflamatorio más activo relacionado con de la ingesta de granada. En el colon los procesos anti-inflamatorios podrían deberse a la fracción no metabolizada de los elagitaninos (Larrosa et al., 2010). La punicalagina es el polifenol de mayor peso molecular conocido, que se hidroliza en ácido elágico y se metaboliza en el tracto intestinal generándose urolitinas. Las punicalaginas son los compuestos que presentan mayor capacidad antioxidante o captadora de radicales libres y son responsables de aproximadamente el 50 % de esta actividad en el zumo de granada, seguida de otros taninos hidrolizables (33 % de la actividad total), y en menor medida del ácido elágico (3 %) (Gil et al., 2000; García-Viguera et al., 2004).

Las principales propiedades funcionales de las punicalaginas son (Sánchez, 2009):



- Poderoso efecto antioxidante.
- Actividad anticancerígena.
- Efecto protector del sistema cardiovascular.

2.4. Oxidación Vs Antioxidación

Los organismos vivos necesitan energía y esta la obtienen de los principios inmediatos (carbohidratos, lípidos y proteínas). Esta energía se puede conseguir con reacciones químicas que impliquen el oxígeno o no.

Distinguiamos pues, metabolismo anaerobio del aerobio.

Es cierto que la obtención de energía por parte de la célula es mayor si la base de su metabolismo es el oxígeno. Con el oxígeno la célula puede conseguir más ATP desde los principios nutritivos (hidratos de carbono, lípidos y proteínas). Sin el oxígeno se consigue un 20 % menos de ATP (energía).



Estas reacciones oxidativas tiene lugar en las mitocondrias, estructuras presentes en el citoplasma de las células donde la molécula de glucosa (6 átomos de carbono), partida ya en dos de Acido pirúvico (3 de átomos de carbono), se va oxidando y liberando electrones y protones que aceptará finalmente el oxígeno convirtiéndose en agua, dióxido de carbono y almacenando energía en forma de enlaces tri-fosfato (ATP).



Las moléculas provenientes de la oxidación de la glucosa, continúan oxidándose y el oxígeno va reduciéndose pues va absorbiendo los electrones y protones; cada molécula de oxígeno acepta cuatro electrones y cuatro protones, formando así 2 moléculas de agua. Es lo que se llama una tetrarreducción del oxígeno.

Pero no siempre ocurre así de exacto y se calcula que un cinco por cien acontecen mono y bi-reducciones, generándose, no agua y CO₂, fácilmente eliminables por las vías naturales de los emuntorios (riñón, pulmón, piel.); sino que se generan especies reactivas nocivos derivados del oxígeno (EROs ó ROS) que son perjudiciales para la salud pues perpetúan la oxidación de nuestros tejidos sanos causando patología.



Digamos que este 5 % es como el “hollín” de las “chimenea metabólica”, que si no lo eliminamos, o neutralizamos, con el tiempo enfermaremos o envejeceremos más deprisa. Los sistemas más atacados son el aparato circulatorio, nervioso o del sistema defensivo o inmune.

Las especies reactivas derivadas del oxígeno que se producen en las células incluyen el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el radical oxhidrilo (-OH) y el radical superóxido (O₂•-). Con la aparición del oxígeno en la tierra desaparecieron especies que no estaban preparadas para la oxidación. Los que soportaron el impacto del oxígeno sobrevivieron, pues consiguieron desarrollar un sistema que les protegiera, el sistema antioxidante.

La oxidación se define como el “robo” de electrones de las últimas capas electrónicas de átomos o moléculas convirtiéndolas en iones con carga. Las sustancias que sustraen estos electrones se llaman oxidantes y al oxidar, se reducen. Estos iones “oxidados” convertidos en los llamados radicales libres si no son neutralizados por otro elemento (reductor) que le ofrezca sus propios electrones o protones (H⁺), continuarán vagando por el organismo hasta conseguir robárselo a otros sustratos que oxidarán; los más afectados son las membranas que conforman las células. La oxidación “descontrolada” acontecida en los tejidos de nuestro organismo implica envejecimiento, degeneración y, como no, enfermedad. Se debe luchar contra ella si queremos sobrevivir.

El control del exceso de RL o EROS generados por nuestro propio organismo corresponde al normal funcionamiento de nuestro sistema enzimático antioxidante celular:

- Superóxido dismutasa (SOD)
- Catalasa (CAT)
- Glutación peroxidasa (GPx)...y otros

Estas tres enzimas forman la mayor defensa anti-radical en las células. Debemos tener en cuenta que, un exceso de radicales libre (oxidantes) o un fallo en nuestra defensa enzimática, incapaz de oponerse al exceso de RL, trae como consecuencia el desarrollo de múltiples procesos patológicos, fundamentalmente las enfermedades de carácter degenerativo: Alzheimer, Parkinson, Artrosis, etc.

El envejecimiento no es más que un desbalance a favor de los mecanismos de oxidación debido a que los sistemas antioxidantes de defensa están débiles o ineficientes.

Al ritmo que vivimos hoy en día, debemos de sumar muchos más ataques “oxidativos” provenientes de nuestro entorno, que sobrecargan la defensa antioxidativa innata anteriormente citada (enzimática). Nos referimos a que la contaminación, el tabaco, las radiaciones, los innumerables conservantes de nuestra alimentación etc..., pero podemos proveernos de sustancias que pueden apoyar la lucha antioxidativa. Nos referimos a ciertas vitaminas hidrosolubles (Vitaminas B1, B6, B12, C,) y liposolubles (Vitamina E, A), biocarotenoides, polifenoles.

En las plantas, las especies reactivas del oxígeno también se producen durante la fotosíntesis (obtención de energía a partir de la luz solar).

$CO_2 + NH_3 + luz \implies \text{Hidratos de carbono}$

Digamos que también las plantas deben de defenderse, como nosotros, para poder soportar las condiciones de alta intensidad lumínica que provoca oxidaciones. Para tal función están los carotenoides, bioflavonoides y otras sustancias que protegen a los vegetales de las oxidaciones generadas. Todo el mundo sabe que si el tomate, el brócoli, la naranja o la manzana no contuvieran sustancias antioxidantes, no se mantendrían, sencillamente se desnaturalizarían. Pues bien si dichos nutrientes los incorporamos en nuestra dieta potenciarán nuestro sistema antioxidante reduciendo el llamado “stress” oxidativo.

La ayuda antioxidativa es siempre necesaria, en especial cuando nuestro organismo está atravesando una etapa comprometida con el metabolismo como pueda ser un sobreesfuerzo físico (embarazo, crecimiento, competiciones etc.) o tenga que superar una infección, un postoperatorio o simplemente esté entrando en cierta “etapa” involutiva (meno o andropausia).



Es quizás, por ello, que la búsqueda de nutrientes antioxidativos provenientes de frutas y hortalizas que más resisten el impacto de la energía lumínica proveniente del sol, sean los que más nos interesan. Cuanta mayor concentración de antioxidantes ofrezca una fruta u hortaliza en su madurez, será cuando debamos de consumirla. Los colores atractivos son el gran referente de la alta concentración de sustancias con poder antioxidantes como son carotenos, polifenoles, resveratroles etc. Debemos de hacer especial mención a la granada, pues posee más antioxidantes que otras frutas que presumen de ser muy antioxidantes, como son los cítricos, los arándanos, incluso más que el té verde o el vino tinto.

Dr. José Faus Vitoria (Nº de Col: 9582-Valencia)

Experto en Ozonoterapia, Homeopatía y Medicina Manual

<http://www.doctorfaus.com>

Republica Argentina, 52, 2º, 3ª. 46700-Gandia

3. Granada y salud



La granada (*Punica granatum L.*), fruto antiguo, místico y distintivo, fue alabado en la antigüedad en diferentes escritos tales como la Biblia, el Torá judío y el Talmud de Babilonia como una fruta sagrada con poderes sobre la fertilidad, la abundancia y la buena suerte. También destaca en ciertas ceremonias, arte y mitología de los egipcios y los griegos y fue el emblema personal del emperador romano Máximo.

Además de estos usos históricos, la granada se utiliza en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades en distintos tipos de medicina. La medicina Ayurveda (medicina hindú) considera la granada como un fármaco adecuado para el tratamiento de parásitos, diarrea, úlceras y considera que tiene carácter depurativo. La granada sirve también como remedio para la diabetes en la medicina Unani que se practica en la

India. El enorme interés que existe en la actualidad sobre las bondades medicinales y nutricionales de la granada comenzó en el año 2000 y desde ese momento se han generado más de 200 referencias en las que se describen los efectos beneficiosos sobre la salud de la granada y sus productos derivados. Sin embargo, en el periodo desde 1950 a 1999 sólo se generaron unas 25 publicaciones científicas sobre esta temática.

Las propiedades potencialmente terapéuticas de la granada son muy amplias e incluyen tratamientos y prevención contra el cáncer, enfermedades cardiovasculares, Alzheimer, enfermedades inflamatorias, enfermedades bucales y de la piel, obesidad, disfunción eréctil o diarrea.

A continuación se muestra de manera detallada los principales resultados de una revisión bibliográfica de la literatura científica existente hasta el año 2011 en la cual se describen las diversas aplicaciones terapéuticas de la granada enumeradas con anterioridad.

3.1. Propiedades anticancerígenas y antitumorales



Son numerosos los estudios llevados a cabo para evaluar la eficacia de la granada y sus productos derivados, dotados con una gran actividad antioxidante, como agente antiproliferativo, antiinvasivo y pro-apoptótico en células enfermas y modelos animales (Lansky y Newman 2007; Syed et al., 2007; Hong et al., 2008; Hamad y Al-Momene 2009).

Un extracto de granada aplicado como un pretratamiento tópico redujo la incidencia de un tumor en ratones desde el 100 % al 30 %, incrementando además la latencia en el desarrollo del tumor desde 9 a 14 semanas (Afaq et al., 2005). Albretch et al. (2004) estudiaron el efecto del aceite de granada, de los polifenoles de la corteza y las membranas y de los polifenoles del zumo fermentado sobre el cáncer de próstata. Todos estos agentes por separado inhibieron la proliferación in vitro de células cancerígenas en células humanas de LNCaP, PC-3 y DU 145; demostrando de este modo una evidente actividad antitumoral de los productos derivados de la granada sobre el cáncer de próstata.

Hong et al. (2008) demostraron que el zumo y los extractos procedentes de la granada son potentes inhibidores del crecimiento celular, siendo incluso más potentes que algunos polifenoles considerados de modo aislado; sugiriendo un efecto sinérgico con los fitoquímicos presentes en la granada y sus extractos.



Kohno et al. (2004) demostraron que la administración de aceite procedente de la semilla de la granada en la dieta inhibió la incidencia y la multiplicación de los adenocarcinomas de colón en ratas. La inhibición de tumores de colón mediante el aceite de la semilla se asocia al incremento de ácidos linolénicos conjugados en la mucosa del colón y en el hígado.

Hay evidencias científicas que demuestran que el zumo de granada suprime la expresión COX-2 inducida por TNF- α , la vía NF- κ B y la activación de Akt. Puede que ciertos componentes bioactivos presentes en el zumo de granada, tales como antocianinas y flavonolas, puedan ser las responsables del aumento de la actividad antiproliferativa de las células cancerígenas (Adams et al., 2006).

Seeram et al. (2005b) describieron la gran actividad antiproliferativa del zumo de granada sobre diversas líneas celulares tumorales con una gran inhibición del orden del 30 hasta el 100 %. El zumo de granada, el ácido elálgico y la punicalagina indujeron la apoptosis (forma de muerte celular que está regulada genéticamente) de las células HT-29 del colón; sin embargo, en las células HCT116 del colón únicamente contribuyeron a la apoptosis el ácido elálgico y las punicalaginas y no el zumo de granada (Seeram et al., 2005b).



Por lo tanto, los extractos de piel de granada ricos en estos compuestos (ácido elálgico y punicalaginas) parecen ser un tratamiento de futuro para el tratamiento del cáncer de colón.

Lansky et al. (2005b) afirmaron que ciertos componentes presentes en la granada inhibieron de manera significativa la invasión de células cancerígenas de la próstata in vitro (células PC-3).

Es importante señalar, que en todos los casos estudiados se habla de prevención y tratamiento, en ningún momento se habla de una cura del cáncer o de los tumores. La granada y sus productos derivados, debido a su composición fitoquímica, son productos muy recomendables para la prevención y el tratamiento del cáncer.

Por último y a modo de resumen se describen las principales acciones o efectos antitumorales de la granada y sus productos sobre diferentes enfermedades cancerígenas (mama, colón, próstata, etc.).

Tabla 4. Principales efectos antitumorales de la granada.

- **Antiproliferativo: Detención crecimiento tumoral.**
- **Induce apoptosis: Muerte celular inducida (suicidio).**
- **Inhíbe factor nuclear κ B (NF- κ B): Regula expresión de más de 200 genes (sistema inmune, proliferación celular, invasión tumoral, metástasis).**
- **Anti-angiogénesis: Formación nuevos vasos sanguíneos.**
- **Inhíbe invasión tumoral (metaloproteinasas).**

Fuente: Dr. Gilberto E. Chéchile Toniolo (2011). II Symposium Internacional sobre el Granado, Madrid, España.

3.2. Prevención de enfermedades cardiovasculares



Uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades coronarias es la dislipidemia, que está caracterizada por niveles elevados del colesterol de baja densidad (LDL) y/o niveles bajos del colesterol de alta densidad (HDL) (Esmailzadeh y Azadbakht 2008). El colesterol se divide en dos tipos: el colesterol de baja densidad (LDL, o colesterol malo) y las lipoproteínas de densidad alta (HDL, o colesterol bueno). Al colesterol bueno (HDL) se le llama así porque se cree que ayuda a reducir el nivel de colesterol en la sangre; el colesterol de alta densidad lo produce de forma natural el propio organismo y elimina el colesterol de las paredes de las arterias y lo devuelve al hígado.

El colesterol malo se acumula en las paredes de las arterias, formando una placa que dificulta la circulación de la sangre que llega al corazón. Por eso si se tiene demasiado alto el colesterol LDL aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Se cree que la oxidación del LDL contribuye a la aterosclerosis y a enfermedades cardiovasculares (Heinecke 2006). Se han llevado a cabo diversos estudios in vitro, con animales y con humanos con varios productos relacionados con la granada y su composición sobre la prevención y atenuación de la aterosclerosis y la oxidación del LDL (Aviram et al., 2000; Sezer et al., 2007; Basu y Penugonda 2009; Davidson et al., 2009; Fuhrman et al., 2010). Aviram et al. (2000) analizaron el efecto del consumo de zumo de granada en varones sanos sobre la oxidación del LDL y determinó que el LDL descendió e incrementó la actividad del HDL en un orden del 20 %. Seezer et al. (2007) compararon el contenido total de polifenoles y la actividad antioxidante de vinos de granada y vino tinto. Tanto el contenido en polifenoles como la actividad antioxidante fueron mayores en vinos de granada que en vinos tintos.

Ambos vinos produjeron un descenso del LDL; sin embargo y atribuible a su mayor capacidad antioxidante, la reducción producida por el vino de granada fue mayor que la causada por el vino tinto, en concreto de un 24 % para el vino de granada y del 14 % para el vino tinto.

Esmailzadeh et al. (2006) administraron 40 gramos de zumo concentrado de granada a pacientes diabéticos e hiperlipidémicos (colesterol y triglicéridos en niveles elevados) durante 8 semanas. Al final del estudio, los niveles de triglicéridos y HDL no cambiaron. Sin embargo, sí que se redujeron el nivel de colesterol total (5,43 %), el LDL (9,24 %), el cociente colesterol total/HDL (7,27 %) y el cociente LDL/HDL (11,76 %).

Basu y Penugonda (2009) sugirieron que el principal mecanismo del zumo de granada como antiaterogénico queda resumido en las siguientes afirmaciones:



- Incrementa la actividad antioxidante del suero sanguíneo, reduciendo los lípidos del plasma y la peroxidación lipídica.
- Reduce la oxidación del LDL.
- Reduce las áreas con lesiones de aterosclerosis.
- Reduce la presión sanguínea sistólica.

De ese modo, existe un efecto favorable de la ingesta de zumo de granada sobre la progresión de la aterosclerosis y consecuentemente sobre el desarrollo de enfermedades coronarias.

El Doctor Aviram ha llevado a cabo numerosos experimentos con pacientes sanos e hipertensos a los que se les han suministrado zumo de granada durante diferentes periodos de tiempo. Como resultado de estos estudios, se llega a la conclusión de que la presión sanguínea se ha visto reducida en hasta un 36 % después de dos semanas de tratamiento con zumo de granada. Esta reducción se ha atribuido al elevado poder antioxidante de los polifenoles de la granada (Aviram y Dornfeld, 2001; Aviram et al., 2004).

3.3. Propiedades antiinflamatorias



La inflamación, la primera defensa fisiológica en el cuerpo humano, puede protegernos de lesiones causadas por heridas y envenenamientos. Este sistema de defensa puede acabar por microorganismos infecciosos, eliminar irritaciones y mantener las funciones fisiológicas con toda normalidad. Sin embargo, una sobreexposición a esas inflamaciones puede causar disfunciones fisiológicas tales como asma y artritis (Lee et al., 2010). Existen numerosas evidencias científicas que ponen de manifiesto el carácter antiinflamatorio de la granada y sus productos derivados (Lansky y Newman, 2007; Shukla et al., 2008; Larrosa et al., 2010; Lee et al., 2010).

Algunos extractos de granada, particularmente el de las semillas prensadas en frío, inhiben la acción de las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa *in vitro*.

La ciclooxigenasa es un enzima muy importante en la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas, unos importantes mediadores de la inflamación, que queda, por tanto, inhibida significativamente por la ingesta de extractos de la granada. La lipooxigenasa media en la transformación del araquidónico en leucotrienos, otros mediadores de la inflamación que también es inhibida por los extractos de semillas de granada (Tomás-Barberán, 2010).

Boussetta et al. (2009) demostraron que el ácido púnicico, ácido graso conjugado presente en el aceite de semilla de granada, tiene un efecto antiinflamatorio demostrado *in vivo* y, por tanto, limita la peroxidación lipídica.



Lee et al. (2010) analizaron cuatro taninos hidrolizables, entre los que se encontraban la punicalagina y la punicalina, todos ellos aislados de la granada. Cada uno de estos compuestos en distintas dosis produjo una inhibición significativa de la producción de monóxido de nitrógeno (NO) en estudios *in vitro* lo cual tuvo un efecto antiinflamatorio.

De Nigris et al. (2007) demostraron que la administración de zumo de granada y extractos de granada a ratas obesas redujo de una manera significativa la expresión de ciertos marcadores genéticos con influencia sobre la inflamación cardiovascular. Posteriormente, Romier-Crouzet (2009) obtuvieron resultados similares con zumo de granada y extractos de granada y observaron una prevención inflamatoria como consecuencia del elevado contenido de ácido elálgico.

Por último, Larrosa et al. (2010) observaron que la administración de extractos de granada redujo los niveles de prostaglandinas en la mucosa del colon debido de nuevo a los altos niveles de ácido elálgico de la granada.

3.4. La granada y sus propiedades contra la diabetes

La diabetes es la enfermedad metabólica más común en el mundo y afecta a millones de personas. Según la Federación Internacional de la Diabetes, la estimación para el año 2025 es que esta enfermedad afecte a unos 333 millones de personas. Después de las enfermedades cardiovasculares y oncológicas, la diabetes ocupa el tercer lugar en importancia.

Aquí es donde la fruta de la granada y sus productos derivados pueden jugar un papel fundamental ya que son numerosas las evidencias científicas acerca de las propiedades antidiabéticas de esta fruta (Huang et al., 2005; Li et al., 2005; Katz et al., 2007; Parmar y Kar, 2007; Li et al., 2008; Bagri et al., 2009).

La diabetes se asocia a un elevado estrés oxidativo y al desarrollo de la aterosclerosis; parece evidente que los compuestos con capacidad antioxidante de la granada pueden ejercer una influencia significativa sobre la diabetes.

Por ejemplo, Katz et al. (2007) demostraron la actividad hipoglucémica de flores, semillas y zumos de granada. Los mecanismos por lo que la granada y sus productos derivados ejercen este efecto es aún desconocido. Sin embargo y aunque las hipótesis del mecanismo son numerosas, todas ellas parecen sugerir la inhibición de ciertos marcadores genéticos y ciertos compuestos que inducen al estrés oxidativo.

Por ejemplo, Li et al. (2005), sugirieron la inhibición del enzima α -glucosidasa como mecanismo para la reducción de la diabetes por parte de extractos de flores de granada. Pamar y Kar (2007) demostraron que la administración de extracto de piel de granada normalizó los efectos adversos de un compuesto que induce la diabetes en ratones.

Mcfarlin et al. (2009) estudiaron el efecto del aceite de semilla de granada sobre la acumulación de grasa en ratones y observaron una mejoría en la sensibilidad a la insulina. Todas estas evidencias más aquellas referidas a las enfermedades cardiovasculares, sugieren un efecto beneficioso de la granada y sus productos derivados sobre la diabetes, así como numerosas enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos ya que también se ha comprobado su efecto sobre enfermedades coronarias.

Los principales componentes que presentan propiedades antidiabéticas son los polifenoles; estos compuestos afectan a la glucemia a través de numerosos mecanismos entre los que se incluye la inhibición de la absorción de la glucosa a través del intestino o a través de los tejidos periféricos. El mecanismo más probable es la inhibición de la enzima α -glucosidasa como el mecanismo más probable en la reducción de la diabetes. Otros mecanismos sugieren la inhibición de la glucemia debido a una absorción en los tejidos periféricos y no a través del intestino (Scalbert et al., 2005).

3.5. Prevención del deterioro oxidativo

El deterioro oxidativo es un tema de la máxima actualidad y un claro ejemplo de esta afirmación es que la actividad de las frutas y hortalizas en el deterioro oxidativo (elevado contenido de compuestos antioxidantes) es una de las propiedades o características más valoradas por los consumidores. Generalmente, un antioxidante se puede definir como aquella sustancia natural o artificial con capacidad para neutralizar y proteger a un sistema biológico frente a radicales libres, tales como los radicales del oxígeno, los de nitrógeno y los radicales lipídicos (Cano y Arnao, 2004).

Estas propiedades antioxidantes les confieren a las frutas y hortalizas propiedades beneficiosas para la salud, protegiendo o disminuyendo el riesgo de padecer ciertas enfermedades degenerativas (Brandt et al., 2004; Chen et al., 2007). Por lo tanto en los últimos años el contenido en antioxidantes se está convirtiendo en un parámetro muy importante en relación con la calidad de frutas y hortalizas. Entre los compuestos con propiedades antioxidantes destacan las antocianinas y otros fenoles (Espín et al., 2007; Dorais et al., 2008), carotenoides (Perera y Yen, 2007) y las vitaminas A, C y E (Hoursoome et al., 2008).

Los compuestos responsables del gran poder antioxidante de la granada y sus productos derivados han sido estudiados por numerosos autores tanto en modelos in vitro como en modelos in vivo.



La actividad antioxidante in vitro de la granada y sus productos derivados ha sido evaluada por varios autores (Naveena et al., 2008; Cam et al., 2009; Mousavinejad et al., 2009; Tezcan et al., 2009). Tzulker et al. (2007) determinaron que la elevada capacidad antioxidante de la granada y sus productos derivados es debida a la presencia de las punicalaginas en su composición y no de las antocianinas como se pensaba anteriormente.

Los mecanismos de la actividad antioxidante in vivo no están claros, aunque es conocido que estos mecanismos actúan sobre las matrices biológicas de una manera muy compleja. Madrigal-Carballo et al. (2009) sugirieron que los compuestos fenólicos de la granada experimentan una reacción redox ya que los grupos hidroxilos de las moléculas fenólicas donan un hidrógeno a los agentes reductores. Otros autores (Amarrowicz et al., 2004) describen que la actividad antioxidante de los compuestos fenólicos es debido a su habilidad para atrapar los radicales libre y los cationes metálicos quelantes.

3.6. Prevención sobre daños en la piel

El proceso de fotoenvejecimiento incluye daños moleculares y estructurales en la piel, como inflamación, disminución en la síntesis de colágeno, engrosamiento o proliferación de la epidermis (parte superficial de la piel), degradación incompleta de fragmentos de colágeno y oxidación de proteínas.

Todas estas modificaciones se traducen clínicamente en una piel delgada, arrugas, cambios en la coloración con un aspecto amarillento, en manchas blancas ovales o redondas o manchas oscuras irregulares y telangiectasias (vasos sanguíneos evidentes), entre otros. También se acompañan de la aparición de lesiones benignas como queratosis seborreicas o léntigos (elevaciones o manchas de color café), hiperplasias sebáceas y lesiones premalignas como queratosis actínicas.

El daño en la piel sucede como consecuencia del envejecimiento natural, sin embargo, las exposiciones de la piel al sol induce a la aparición de daños mayores en la piel. La exposición prolongada a los rayos ultravioletas puede causar numerosas adversidades como puede ser el cáncer de piel.

Estudios llevados a cabo con diferentes extractos de granada (Aslam et al., 2006) sugieren que los extractos procedentes de la piel de la granada promueven la regeneración de la dermis, mientras que los extractos procedentes de aceite de las semillas regeneran la epidermis.

Pacheco-Palencia et al. (2008) describieron las propiedades protectoras de los extractos de granada contra las radiaciones UVA y UVB debido a la reducción de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Afaq et al. (2009) sugirieron que el daño inducido por las radiaciones UVB en la piel puede ser reducido mediante la ingesta de productos derivados de la piel y la semilla de la granada.

Todas estas evidencias científicas, demuestran las excelentes propiedades para la protección de la piel de los extractos obtenidos a partir de la piel y de las semillas de las granadas.

3.7. Propiedades antimicrobianas de la granada y sus productos

Muchas tecnologías de conservación de alimentos, algunas en uso desde hace mucho tiempo, protegen a los alimentos de la alteración por microorganismos. Así tenemos que los microorganismos pueden ser inhibidos por refrigeración, reducción de la actividad de agua, acidificación, modificación de la atmósfera del envase, por tratamientos no térmicos o bien por adición de compuestos antimicrobianos.

Los productos antimicrobianos de uso alimentario son compuestos químicos añadidos o presentes en los alimentos que retardan el crecimiento o causan la muerte de los microorganismos, aumentando así la resistencia a la alteración de la calidad o seguridad.



Los blancos principales de los agentes antimicrobianos son los microorganismos productores de intoxicaciones alimentarias (agentes infecciosos y productores de toxinas) y los que alteran los alimentos, cuyos productos metabólicos finales (catabolitos) o enzimas causan malos olores, sabores desagradables, problemas de textura, cambios de coloración y/o riesgo sanitario. (Davidson y Zivanovic, 2003).

El uso de agentes químicos y sintéticos con una considerable actividad antimicrobiológica, como inhibidor del crecimiento microbiano, es una de las técnicas más antiguas para el control del crecimiento microbiano y, por lo tanto, una técnica adecuada de conservación (Viuda-Martos et al., 2008).

En la actualidad existe una tendencia a la sustitución de estos agentes químicos, por posibles tratamientos naturales mediante la aplicación de agentes presentes en frutas, verduras y hierbas aromáticas. Los principales agentes naturales antimicrobianos son los aceites esenciales de las hierbas aromáticas y especias.

Los aceites esenciales derivados de plantas son conocidos por su elevada actividad antimicrobiana contra un amplio rango de bacterias y hongos, además de potenciar la actividad antioxidante de los propios productos tratados (Ayala-Zavala et al., 2005). La actividad antimicrobiana de la granada y sus productos derivados ha sido demostrada en numerosos estudios en los que se ha comprobando la inhibición de la actividad de numerosos microorganismos (Reddy et al., 2007; McCarrell, 2008; Al-Zoreky 2009; Choio et al., 2009; Gould et al., 2009).

Pseudomonas aeruginosa, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *S. aureus*.. Al-Zoreky (2009) demostró que los extractos de la piel de granada son un potente inhibidor del crecimiento de *Listeria monocytogenes*, *S. aureus*, *E. coli* y *Yersinia enterocolitica*. Choi et al. (2009) investigaron el efecto in vivo e in vitro de la aplicación diferentes concentraciones de extractos de piel de granada para inhibir el crecimiento de *Salmonella*, comprobando que la dosis mínima era de 62,5 mg/L.

En general, el elevado potencial inhibidor de la granada y sus productos derivados se atribuye a la elevada concentración de compuestos tales como polifenoles, taninos y antocianinas. Estudios muy recientes han comprobado que el uso de productos derivados y subproductos, como condimento alimentario, además de mejorar su capacidad antioxidante asegura una total inocuidad debido a la gran capacidad de la granada y sus extractos en la inhibición de la actividad de los microorganismos que causan el deterioro de los alimentos (Navarro et al., 2011; Viuda-Martos et al., 2011b).

3.8. Efectos de la granada sobre la salud bucodental

Mantener una salud óptima dental no es solamente importante para preservar la apariencia y la función de los dientes, sino también para protegernos contra enfermedades cardiovasculares. En la actualidad, la ciencia reconoce que la enfermedad periodontal inflamatoria crónica está estrechamente relacionada con el empeoramiento de las enfermedades cardiovasculares (Dumitrescu, 2005).

Di Silvestro et al. (2009) demostraron que un enjuague bucal a base extractos de granada reducía de manera efectiva la cantidad de microorganismos de la placa dental. Esta bondad, se atribuye principalmente a la clara influencia que tienen los compuestos polifenólicos y flavonoides sobre el desarrollo de la gingivitis. La gingivitis es una enfermedad bucal bacteriana que provoca la inflamación y el sangrado de las encías, causados por los restos de alimentos que quedan atrapados entre los dientes.

Menezes et al. (2006) estudiaron el efecto producido por un extracto de granada sobre los microorganismos de la placa dental. Dichos autores determinaron una elevada efectividad ya que el número de microorganismos experimentó una reducción del 84 %. Sastravaha et al. (2005) demostraron la efectividad de un gel que contenía extractos de granada como tratamiento adicional para complementar las terapias periodontales habituales. Badria y Zidan (2004) demostraron que los flavonoides de la granada poseen una acción antibacteriana in vitro contra los microorganismos responsables de la gingivitis. Las referencias sobre el efecto de la granada y sus productos derivados sobre las enfermedades bucodentales son más escasas si se compara con enfermedades como el cáncer, o enfermedades cardiovasculares. Los casos mostrados anteriormente son los ejemplos más recientes sobre la investigación realizada en este sentido. El consumo de la granada, ya sea como un producto fresco o como un alimento derivado o incluso de sus extractos es además de placentero, debido a su sabor delicioso, un perfecto remedio para una adecuada salud bucodental.

En la **Tabla 5A** se resumen algunos de los estudios más relevantes.

Modelo de estudio	Estado clínico	Parte de la planta	Dosis	Tiempo (días)	Efecto	Referencia
In vivo	Diabéticos	Flores	250 mg/(kg d)	21	Reducción del colesterol total, triglicéridos, LDL-colesterol y aumento del HDL-colesterol	Bagri et al. (2009)
In vivo	Diabéticos	Piel	20 mg/(kg d)	28	Incremento de la actividad de enzimas involucradas en la diabetes, en el hígado y riñones	Alyhunibat et al. (2010)
In vivo	Saludables	Piel	50 mg/(kg d)	28	Protección antioxidante de numerosos enzimas	Murthy et al. (2002)
In vivo	Saludables	Zumo	-	28	Protección antioxidante de numerosos enzimas	Faria et al. (2007)
In vivo	Saludables	Ácido elágico	60 mg/(kg d)	45	Reducción del colesterol, ácidos grasos libre, triglicéridos y fostenolipidos	Devipriya et al. (2008)
Humanos	Saludables	Zumo	250 mL/d	28	Reducción de la oxidación lipídica y del LDL-colesterol	Guo et al. (2008)
Humanos	Saludables	Fruta	100 g	10	Aumento de la capacidad antioxidante del plasma	Hajmahmoodi et al. (2009)

Tabla 5B. Estudios in vivo realizados para evaluar los efectos beneficiosos de la granada sobre la salud de animales de laboratorio y humanos.

Modelo de estudio	Estado clínico	Parte de la planta	Dosis	Tiempo (días)	Efecto	Referencia
In vivo	Saludables	Piel	500 mg/kg	36 h	Poder antiinflamatorio contra edemas y granulomas	Al Yahya (2005)
Humanos	Saludables	Extracto ác. Elágico	100 mg/día	28	Poder inhibitorio de radiaciones ultravioletas de pieles claras	Kasai et al., (2006)
Humanos	Saludables	Todas las partes	-	-	Inhibición de la desgranulación de reacciones alérgicas	Park et al., (2008)
In vivo	Diabéticos	Flores	400 mg/kg	45	Reducción de la oxidación lipídica y el nivel de glucosa	Manoharan et al., (2009)
In vivo	Cáncer	Fruto	-	240	Reducción de tumores cancerígenos de pulmón	Khan et al., (2007)
In vivo y humanos	Cáncer	Fruto	50-150 µg/ml	3	Inhibición del crecimiento de tumores de pulmón	Khan et al., (2006)
Humanos	Diabéticos	Zumo	40 g	56	Reducción del LDL-colesterol	Esmailzadeh et al., (2006)

Modelo de estudio	Estado clínico	Parte de la planta	Dosis	Tiempo (días)	Efecto	Referencia
In vivo	Cáncer	Ácido púnicico	40 µM	-	Inhibición de la proliferación de células cancerígenas en un 92-96%.	Grossmann <i>et al.</i> , (2010)
Humanos	Niveles elevados de PSA	Zumo	8 onzas	519	Reducción del 12% de la proliferación y una apoptosis 17% mayor.	Pantuck <i>et al.</i> , (2006)
In vivo y humanos	Saludables	Zumo	3 ml	1 h	Inhibición del metabolismo intestinal de tolbutamida	Nagata <i>et al.</i> , (2007)
In vivo	Obesos	Piel	-	-	Capacidad antioxidativa e inhibición de la oxidación lipídica	Hossin (2009)
In vivo	Diabéticos	Piel	0.43 mg	28	Descenso de la presión sanguínea y del peso corporal	Khalil (2004)
In vivo	Saludables	Piel	50-100 mg/kg	10	Mayor velocidad de cicatrización de heridas	Adiga <i>et al.</i> , (2010)
In vivo	Diabéticos	Piel	200 mg/kg	-	Efectos anti-diabéticos y antioxidativos	Parmar <i>et al.</i> , (2007)

Modelo de estudio	Estado clínico	Parte de la planta	Dosis	Tiempo (días)	Efecto	Referencia
In vivo	Saludables	Piel y hojas	20 mg/ml	16	Mayor velocidad de cicatrización de heridas	Soni <i>et al.</i> , (2011)
In vivo	Cáncer	Zumo fermentado	-	-	Ralentización de la metástasis de células mamarias	Khan <i>et al.</i> , (2007)
In vivo	Saludables	Zumo	-	45	Efectos inhibitorios en los daños de células renales y del estrés oxidativo	Ilbey <i>et al.</i> , (2009)
In vivo	Diarrea	Piel	100-400 mg/kg	-	Reducción de la gastroenteritis	Qnais <i>et al.</i> , (2007)
Humanos	Saludables	Fruta	-	1	Actividad antibacteriana contra microorganismos de la placa dental	Menezes <i>et al.</i> , (2006)
In vivo	Aterosclerosis	Zumo	-	60	Gran actividad antiaterosclerosis	Kaplan <i>et al.</i> , (2001)
Humanos	Saludables	Zumo	-	2	Presencia de urolitinas en la orina de humanos	Seeram <i>et al.</i> , (2006)

Modelo de estudio	Estado clínico	Parte de la planta	Dosis	Tiempo (días)	Efecto	Referencia
In vivo	Diabéticos	Aceite de semilla	-	-	Pérdida de peso y reducción de diabetes tipo 2	McFarlin <i>et al.</i> , (2008)
Humanos	Saludables	Zumo	300 ml/d	14	Descenso de la presión sistólica	Carpenter <i>et al.</i> , (2009)
Humanos	Síndrome metabólico	Zumo	240 ml	30	Mejora de la función de endotelial	Hashemi <i>et al.</i> , (2010)
In vivo	Diabéticos	Flores	500 mg/kg	42	Disminución de la fibrosis cardiaca	Huang <i>et al.</i> , (2005)
In vivo	Cáncer	Aceite de semilla y zumo fermentado	-	-	Mayor potencial del aceite de semilla frente al zumo fermentado para el cáncer de mama	Mehta <i>et al.</i> , (2004)
In vivo	Cáncer	Fruta	50-150 mg/ml	3	Inhibición de los marcadores de células cancerígenas	Khan <i>et al.</i> , (2007)
In vivo	Cirrosis	Piel	50 mg/kg	28	Prevención de la cirrosis, poder antioxidativo y reducción del daño biliar	Toklu <i>et al.</i> , (2007)

Modelo de estudio	Estado clínico	Parte de la planta	Dosis	Tiempo (días)	Efecto	Referencia
In vivo	Diabéticos	Piel	600 mg/kg	1	Efectos beneficiosos contra la diabetes	Najafzadeh <i>et al.</i> , (2011)
In vivo	Cáncer	Extracto de piel y arilos	0.8 mg	1	Prevención del desarrollo multifocal y de la supervivencia de las células cancerígenas de próstata	Sartippour <i>et al.</i> , (2008)
In vivo	Gripe	Extracto de semilla	175 mg/KG	28	Reducción considerable de del título infectivo del virus de la gripe	Figueroa <i>et al.</i> , (2006)
In vivo y humanos	Enfermedad cardiovascular	Zumo	-	-	Inhibición del desarrollo de lesiones ateroscleróticas debido a la del LDL contra la oxidación	Aviram <i>et al.</i> , (2002)
In vivo y humanos	Saludables	Zumo	-	98	Efectos antiaterogénicos en humanos y antiateroscleróticos en ratones	Aviram <i>et al.</i> , (2000)
Humanos	Hipertensos	Zumo	50 ml/día	14	Inhibición del efecto sobre el estrés oxidativo	Aviram <i>et al.</i> , (2001)
In vivo	Diabéticos	Extracto de piel y semilla	200 mg/kg/día	14	Gran acción anti diabética	Das <i>et al.</i> , (2009)

Modelo de estudio	Estado clínico	Parte de la planta	Dosis	Tiempo (días)	Efecto	Referencia
Humanos	Estenosis de la arteria carótida	Zumo	-	3 años	Descenso de la presión sanguínea sistólica	Aviram <i>et al.</i> , (2004)
In vivo	Saludables	Piel	100-1000 mg/kg/día	35	Inhibición de la proliferación de melanocitos y melanina	Yoshimura <i>et al.</i> , (2005)
In vivo	Saludables	Flores	50 mg/kg	1 h	Gran efecto analgésico	Guno, C (2008)
In vitro e In vivo	Salmonella	Piel	3,9-2000 mg/ml	4	Gran poder antibacteriano de extractos etanólicos	Choi <i>et al.</i> , (2011)
Humanos	Saludables	Ác. Eláigico	100-200 mg/día	28	La administración oral clareó la piel afectada por radiaciones UV	Kasai <i>et al.</i> , (2006)
In vivo	Saludables	Piel	50 mg/kg/día	20	Gran efecto protector contra la radioterapia	Toklu <i>et al.</i> , (2009)
In vivo	Saludables	Flores	50-100 mg/kg/día	-	Gran actividad antiestamínica y papel potencial contra el asma	Barwal <i>et al.</i> , (2009)

Modelo de estudio	Estado clínico	Parte de la planta	Dosis	Tiempo (días)	Efecto	Referencia
In vivo	Diarrea	Piel	10-400 mg/kg/día	4 horas	Efecto anti diarreico y gran actividad citotóxica	Hasan <i>et al.</i> , (2009)
In vivo	Cáncer	Aceite de semilla	5%	140	Efectivo agente anticancerígeno de piel	Hora <i>et al.</i> , (2004)
Humanos	Cáncer	Extracto	-	-	Inducción de la apoptosis con la combinación de genisteina	Lous Jeune <i>et al.</i> , (2005)
Humanos	Cáncer	Zumo	-	28	Prevención de la activación procancerígena	Faria <i>et al.</i> , (2007)
Humanos	Cáncer	Piel	25-300 µg/ml	3	Reducción de la proliferación de células con cáncer de mama	Dikmen <i>et al.</i> , (2011)
Humanos	Disfunción eréctil	Zumo	-	28	Sugiere que un mayor tiempo de tratamiento será eficaz	Forest <i>et al.</i> , (2007)
In vivo	Obesos	Extracto de hojas	800 mg/kg	35	Inhibición del desarrollo de la obesidad	Lei <i>et al.</i> , (2007)

3.9. Otras propiedades de la granada sobre la salud

3.9.1. La granada y sus efectos contra la diarrea

Existen únicamente dos estudios recientes en los que se ha puesto de manifiesto el efecto de los extractos de piel de granada sobre la prevención de la diarrea. Ambos experimentos fueron realizados en ratas de laboratorio y en ellos y tras la aplicación de un extracto elaborado a base de piel/corteza de granada se redujo tanto el número de defecaciones como la masa de las mismas. Los estudios se llevaron a cabo por Qnais et al. (2007) y Olapour et al. (2009). Las dosis propuesta por estos últimos para el tratamiento de esta enfermedad fue de 400 mg/kg de peso corporal.

3.9.2. La granada y sus efectos sobre la calidad del esperma y la disfunción eréctil

El objetivo del semen es básicamente la reproducción, pues actúa como un “vehículo” para transportar los espermatozoides al tracto reproductor femenino. Aunque la eyaculación de semen acompaña al orgasmo y al placer sexual, la erección y el orgasmo son controlados por mecanismos independientes, por lo que la emisión de semen no es esencial para el disfrute del sexo. El consumo del zumo de granada produjo un incremento de la concentración de esperma en el epididimo, mayor movilidad y mayor densidad de células espermatogénicas; además, se redujo la cantidad de esperma de mala calidad en comparación con el grupo referencia o control (Türk et al., 2008).

En un estudio más reciente, este mismo grupo de investigadores sugirió que el ácido elálgico tiene un efecto protector tanto para los testículos como para los espermatozoides. Este efecto puede estar relacionado con la elevada acción del ácido elálgico frente al estrés oxidativo (Türk et al., 2010).

En cuanto a la disfunción eréctil o impotencia erigendi, que es la incapacidad repetida de lograr o mantener una erección lo suficientemente firme como para tener una relación sexual satisfactoria, en un estudio llevado a cabo por Forest et al. (2007) se determinó que tras cuatro semanas de consumo de zumo de granada los pacientes mostraban una mejor actividad eréctil que otros pacientes a los que se les había suministrado un placebo.

3.9.3. Efecto de la granada sobre la obesidad

La obesidad es la enfermedad crónica de origen multifactorial que se caracteriza por acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo. Es decir, podemos hablar de obesidad cuando la reserva natural de energía de los humanos y otros mamíferos, almacenada en forma de grasa corporal, se incrementa hasta un punto donde está asociada con numerosas complicaciones como ciertas condiciones de salud o enfermedades y un incremento de la mortalidad.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) define como obesidad cuando el IMC o índice de masa corporal (cálculo entre la estatura y el peso del individuo) es igual o superior a 30 kg/m². También se considera signo de obesidad un perímetro abdominal mayor o igual a 102 cm en hombres y a 88 cm en mujeres. La obesidad forma parte del síndrome metabólico siendo un factor de riesgo conocido, es decir, predispone para varias enfermedades, particularmente enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, apnea del sueño, ictus, osteoartritis, así como a algunas formas de cáncer, padecimientos dermatológicos y gastrointestinales.

Aunque la obesidad es una condición clínica individual se ha convertido en un serio problema de salud pública que va en aumento y la OMS considera que “la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y cada año mueren, como mínimo, 2,6 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso.

Aunque anteriormente se consideraba un problema confinado a los países de altos ingresos, en la actualidad la obesidad también es prevalente en los países de ingresos bajos y medianos”.

Tabla 6. Estudios para evaluar el efecto in vivo de la granada o sus extractos sobre la obesidad.

Estudios in vivo	Parte de la planta	Tiempo (días)	Efecto	Referencia
Ratas	20 % Extracto de granada (6 % punicalagina)	37	Pérdida de peso al comienzo del estudio	Cerdá <i>et al.</i> (2003)
Ratones	Hojas	-	En una dieta grasa, el extracto de hoja redujo el desarrollo de la obesidad	Lei <i>et al.</i> (2007)

4. Bibliografía

- Adams LS, Seeram NP, Aggarwal BB, Takada Y, Sand D y Heber D. 2006. Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins and punicalagin suppress inflammatory cell signalling in colon cancer cells. *J Agric Food Chem* 54: 980–985.
- Adiga S, Tomar P y Rajput RR. 2010. Effect of punica granatum peel aqueous extract on normal and dexamethasone suppressed wound healing in wistar rats. *Int J Pharma Sci Rev Res* 5(2): 34-37.
- Afaq F, Saleem M, Krueger CG, Reed JD y Mukhtar H. 2005. Anthocyanin and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappa B pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer* 113: 423–433.
- Afaq F, Zaid MA, Khan N, Dreher M y Mukhtar H. 2009. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Exp Dermatol* 18(6): 553–561.
- Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, Lansky EP, Gommersall LM, Patel A, Mansel RE, Neeman I, Geldof AA y Campbell MJ. 2004. Pomegranate extracts potentially suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. *J Med Food* 7(3): 274–283.
- Althunibat OY, Al-Mustafa AH, Tarawneh K, Khleifat KM, Ridzwan BH y Qaralleh HN. 2010. Protective role of Punica granatum L. peel extract against oxidative damage in experimental diabetic rats. *Process Biochem* 45(4): 581–585.
- Al-Yahya MA. 2005. Preliminary phytochemical and pharmacological studies on the rind of pomegranate (*Punica granatum* L.) *Paki J Biol Sci* 8(3): 479-481.
- Al-Zoreky NS. 2009. Antimicrobial activity of pomegranate (*Punica Granatum* L.) fruit peels. *Int J Food Microbiol* 134: 244–248.
- Amarowicz R, Pegg RB, Rahimi-Moghaddam P, Bari B y Weil JA. 2004. Free-radical scavenging capacity and antioxidant activity of selected plant species from the Canadian prairies. *Food Chem* 84:551–62.
- Andreu-Sevilla AJ, Signes-Pastor AJ, Carbonell-Barrachina AA. 2008. La granada y su zumo. Producción, composición y propiedades beneficiosas para la salud. *Al Eq. Tec* 234: 36-39.
- Aslam MN, Lansky EP y Varani J. 2006. Pomegranate as a cosmeceutical source: Pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *J Ethnopharmacol* 103: 311–318.
- Aviram M y Dornfeld L. 2001. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis* 158(1): 195-198.
- Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, Hayek T, Presser D y Fuhrman B. 2000. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Clin Nutr* 71: 1062–1076.
- Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, Volkova N, Presser D, Attias J, Liker H y Hayek T. 2004. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clini Nutr* 23(3): 423-433.
- Aviram M, Dornfeld L, Kaplan M, Coleman R, Gaitini D, Nitecki S, Hofman A, Rosenblat M, Volkova N, Presser D, Attias J, Hayek T y Fuhrman B. 2002. Pomegranate juice flavonoids inhibit low-density lipoprotein oxidation and cardiovascular diseases: studies in atherosclerotic mice and in humans. *Drugs Und Exp Clinic Res* 28(2-3): 49-62.
- Ayala-Zavala JF, Wang SY, Wang CY y González-Aguilar GA. 2005. Methyl jasmonate in conjunction with ethanol treatment increases antioxidant capacity, volatile compounds and postharvest life of strawberry fruit. *Eur Food Res Tech* 221: 731-738.
- Badria FA y Zidan OA. 2004. Natural products for dental caries prevention. *J Med Food* 7: 381–384.
- Bagri P, Ali M, Aeri V, Bhowmik M y Sultana S. 2009. Antidiabetic effect of Punica granatum flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells, lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Food Chem Toxicol* 47: 50–54.
- Barwal SB, Sunil AN, Dhasade VV, Patil MJ, Pal SC y Subhash CM. 2009. Antihistaminic effect of various extracts of *Punica granatum* Linn. flower buds. *Pharmacognosy* 1(4): 322-325.
- Basu A y Penugonda K. 2009. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutr Rev* 67(1): 49–56.

- Boussetta T, Raad H, Letteron P, Gougerot-Pocidallo MA, Marie JC, Driss F y El-Benna J. 2009. Punicic acid, a conjugated linolenic acid, inhibits TNF- α -induced neutrophil hyperactivation and protects from experimental colon inflammation in rats. *PLoS One* 4(7):6458. Available from: www.plosone.org
- Brandt K, Christensen LP, Hansen-Møller J, Hansen SL, Haraldsdóttir J, Jespersen L, Purup S, Kharazmi A, Barkholt V, Frøkiær H y Kobaek-Larsen M. 2004. Health promoting compounds in vegetables and fruits: A systematic approach for identifying plant components with impact on human health. *Trends Food Sci Technol* 15: 384-393.
- Cam M, Hisil Y y Durmaz G. 2009. Classification of eight pomegranate juices based on antioxidant capacity measured by four methods. *Food Chem* 112: 721-726.
- Cano A y Arnao MB. 2005. Hydrophilic and lipophilic antioxidant activity in different leaves of three lettuce varieties. *Int J Food Prop* 8: 521-528.
- Carpenter LA, Conway CJ y Pipkin FB. 2010. Pomegranates (*Punica granatum*) and their effect on blood pressure: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Proc Nutr Soc* 69.
- Cerdá B, Ceron JJ, Tomás-Barberán FA y Espín JC. 2003. Repeated oral administration of high doses of pomegranate ellagitannin punicalagin to rats for 37 days is not toxic. *J Agric Food Chem* 51: 3493-3501.
- Chéchile Toniolo GE. 2011. Utilidad de la Granada en el cáncer de próstata. En: *II Symposium Internacional sobre el Granada*, Madrid, España.
- Chen L, Vigneault C, Raghavan GSV y Kubow S. 2007. Importance of the phytochemical content of fruits and vegetables to human health. *Stewart Postharvest Rev* 3: 20-32.
- Choi JG, Kang OH, Lee YS, Chae HS, Oh YC, Brice OO, Kim MS, Sohn DH, Kim HS, Park H, Shin DW, Rho JR y Kwon DY. 2009. In vitro and in vivo antibacterial activity of *Punica granatum* peels ethanol extract against salmonella. *Evid Based Compl Alter Med* 17: 1-8.
- Choi JG, Kang OH, Lee YS, Chae HS, Oh YC, Brice OO, Kim MS, Sohn DH, Kim HS, Park H, Shin DW, Rho JR y Kwon DY. 2011. In Vitro and In Vivo Antibacterial Activity of *Punica granatum* Peel Ethanol Extract against Salmonella. *Evid-Based Complem Alter Med Article ID 690518*, 8 pages doi:10.1093/ecam/nep105.
- Das S y Sama G. 2009. Antidiabetic Action of Ethanolic Extracts of *Punica granatum* Linn. in Alloxan-induced Diabetic Albino Rats. *Stam J Pharma Sci*. 2(1): 14-21.
- Davidson MH, Maki KC, Dicklin MR, Feinstein SB, Witchger MS, Bell M, McGuire DK, Provos JC, Liker H y Aviram M. 2009. Effects of consumption of pomegranate juice on carotid intima-media thickness in men and women at moderate risk for coronary heart disease. *Amer J Cardiol* 104(7): 936-942.
- Davidson y Zivanovic. 2003. Food antimicrobials. In: Davidson, P. M., Sofos, J. N. and Brannen. A. L. *Antimicrobials in foods*: CRC press USA.
- De Nigris F, Balestrieri ML, Williams-Ignarro S, D'Armiendo FP, Fiorito C, Ignarro LJ y Napoli C. 2007. The influence of pomegranate fruit extract in comparison to regular pomegranate juice and seed oil on nitric oxide and arterial function in obese Zucker rats. *Nitric Oxide* 17: 50-54.
- Devipriya N, Sudheer AR, Vishwanathan P y Menon VP. 2008. Modulatory potential of ellagic acid, a natural plant polyphenol on altered lipid profile and lipid peroxidation status during alcohol-induced toxicity: A pathohistological study. *J Biochem Mol Toxicol* 22(2): 101-112.
- Di Silvestro RA, Di Silvestro DJ y Di Silvestro DJ. 2009. Pomegranate extract mouth rinsing effects on saliva measures relevant to gingivitis risk. *Phytother Res* 23: 1123-1127.
- Dikmen M, Ozturk N y Ozturk Y. 2011. The Antioxidant Potency of *Punica granatum* L. Fruit Peel Reduces Cell Proliferation and Induces Apoptosis on Breast Cancer. *J Med Food* 14(12): 1638-1646.
- Dorais M, Ehret DL y Papadopoulos AP. 2008. Tomato (*Solanum lycopersicum*) health components: from the seed to the consumer. *Phytochem Rev* 7: 231-250.
- Dumitrescu AL. 2005. Influence of periodontal disease on cardiovascular diseases. *Rom J Inern Med* 43(1-2): 9-21.
- Esmailzadeh A y Azadbakht L. 2008. Food intake patterns may explain the high prevalence of cardiovascular risk factors among Iranian women. *J Nutr* 138(8): 1469-1475.
- Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H y Azadbakht L. 2006. Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Int J Vit Nutr Res* 76(3): 147-151.
- Espín JC, García-Conesa MT y Tomás-Barberán FA. 2007. Nutraceuticals. Facts and ficton. *Phytochemistry* 68: 2986-3008.
- Espín JC, Soler-Rivas C, Wichers HJ y García-Viguera C. 2000. Anthocyanin-based natural colorants: A new source of antiradical activity for foodstuffs. *J Agric Food Chem* 48: 1588-1592.
- Faria A, Monteiro R, Azevedo I y Calhau C. 2007. Pomegranate Juice Effects on Cytochrome P450s Expression: In Vivo Studies. *J Med Food* 10(4):643-649.
- Faria A, Monteiro R, Mateus N, Azevedo S y Calhau C. 2007. Effect of pomegranate (*Punica granatum*) juice intake on hepatic oxidative stress. *Eur J Nutr* 46(5): 271-278.
- Figueroa JM, Peña Nuñez BR y Oropesa S. 2006. Actividad antiviral del extracto de *Punica granatum* L. (BLBu) en el modelo experimental de gripe en ratones de la línea Balb/c. *Rev CENIC Cien Biol* 37(2): 105-109.
- Fjaeraa C y Nanberg E. 2009. Effect of ellagic acid on proliferation, cell adhesion and apoptosis in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Biomed Pharmacother* 63: 254-261.
- Forest CP, Padma-Nathan H y Liker HR. 2007. Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dysfunction: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Int J Impo Res* 19: 564-567.
- Fuhrman B, Volkova N y Aviram M. 2010. Pomegranate juice polyphenols increase recombinant paraoxonase-1 binding to high-density lipoprotein: studies in vitro and in diabetic patients. *Nutr* 26(4): 359-366.
- García-Viguera C y Pérez-Vicente A. 2004. La granada. Alimento rico en polifenoles antioxidantes y bajo en calorías. *Alim Nutr Salud* 11(4): 113-120.
- Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM y Kader AA. 2000. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem* 48: 4581-4589.
- González-Sarrías A, Espín JC, Tomás-Barberán FA y García-Conesa MT. 2009. Gene expression, cell cycle arrest and MAPK signaling regulation in Caco-2 cells exposed to ellagic acid and its metabolites, urolithins. *Mol Nutr Food Res* 53(6): 686-698.
- Gould SWJ, Fielder MD, Kelly AF y Naughton DP. 2009. Anti-microbial activities of pomegranate rind extracts: enhanced by cupric sulphate against clinical isolates of *S. aureus*, *MRSA* and *PVL* positive *CA-MSSA*. *BMC Comple Alter Med* 9: 23-29.
- Grossmann ME, Mizuno NK y Schuster T. 2010. Punicic acid is an ω -5 fatty acid capable of inhibiting breast cancer proliferation. *Int J Onco* 36(2): 421-426.
- Guno C. 2008. Analgesic activity of various extracts of *Punica granatum* (Linn) flowers. *Int J Green Pharm* 2(3): 145-146.

- Guo C, Wei J, Yang JJ, Xu J, Pang W y Jiang YG. 2008. Pomegranate juice is potentially better than apple juice in improving antioxidant function in elderly subjects. *Nutr Res* 28: 72–77.
- Hajimahmoodi M, Oveisli MR, Sadeghi N, Jannat B y Nateghi M. 2009. Antioxidant capacity of plasma after pomegranate intake in human volunteers. *Acta Med Iran* 47(2): 125–132.
- Hamad AW y Al-Momene W. 2009. Separation and purification of crude ellagic acid from white flesh of pomegranate fruits as a potent anti-carcinogenic. *New Biotechnol* 25(1): 286.
- Hasan R, Hossain M, Akter R, Jamila M, Mazumder MEH, Islam I, Faruque A, Ghani A y Rahman F. 2009. Antioxidant, Antidiarrhoeal and Cytotoxic Properties of Punica granatum Linn. *Latin Amer J Pharma* 28(5): 783-788.
- Hashemi M, Kelishadi R, Hashemipour M, Zakerameli A et al. 2010. Acute and long-term effects of grape and pomegranate juice consumption on vascular reactivity in pediatric metabolic syndrome. *Card In Young* 20: 73-77.
- Heinecke JW. 2006. Lipoprotein oxidation in cardiovascular disease: chief culprit or innocent bystander? *J Exp Med* 203(4): 813–816.
- Hong MY, Seeram NP y Heber D. 2008. Pomegranate polyphenols down-regulate expression of androgen-synthesizing genes in human prostate cancer cells over-expressing the androgen receptor. *J Nut Biochem* 19: 848–855.
- Hora JJ, Maydew ER, Lansky EP y Dwivedi C. 2004. Chemopreventive Effects of Pomegranate Seed Oil on Skin Tumor Development in CD1 Mice. *J Med Food* 6(3): 157-161.
- Hossin FLA. 2009. Effect of pomegranate (Punica granatum) peels and its extract on obese hypercholesterolemic rats. *Pak J Nutr* 8(8): 1251-1257.
- Hounsone N, Hounsone B, Tomos D y Edward-Jones G. 2008. Plant metabolites and nutritional quality of vegetables. *J Food Sci* 73: 48-65.
- Huang T, Yang Q, Harada M, George Q, Yamahara J, Roufogalis B y Li Y. 2005. Pomegranate Flower Extract Diminishes Cardiac Fibrosis in Zucker Diabetic Fatty Rats: Modulation of Cardiac Endothelin-1 and Nuclear Factor-kappaB Pathways. *J Card Pharm* 46(6): 856-862.
- Huang THW, Peng G, Kota BP, Li GQ, Yamahara J, Roufogalis BD y Li Y. 2005. Anti-diabetic action of Punica granatum flower extract: activation of PPAR-g and identification of an active component. *Toxicol App Pharmacol* 207: 160–169.
- Ilbey YO, Ozbek E, Simsek A, Cekmen M, Somay Y y Tasci AI. 2009. Effects of Pomegranate Juice on Hyperoxaluria-Induced Oxidative Stress in the Rat Kidneys. *Renal Fail* 31(6): 522-531.
- Kaplan M, Hayek T, Raz A, Coleman R, Dornfeld L, Vaya J y Aviram M. 2001. Pomegranate Juice Supplementation to Atherosclerotic Mice Reduces Macrophage Lipid Peroxidation, Cellular Cholesterol Accumulation and Development of Atherosclerosis. *J Nutr* 131: 2082-2089.
- Kasai K, Yoshimura M, Koga T, Arai M, Kawasaki S. 2007. Effects of oral administration of ellagic acid-rich pomegranate (Punica granatum) extract on ultraviolet-induced pigmentation in the human skin. *J Nutr Sci Vitamin* 52(5): 383-388.
- Katz SR, Newman RA y Lansky EP. 2007. Punica granatum: heuristic treatment for diabetes mellitus. *J Med Food* 10(2): 213–217.
- Khalil EAM. 2004. Antidiabetic effect of an aqueous extract of Pomegranate (Punica granatum L.) peels in normal and alloxan diabetic rats. *Egypt J Hosp Med* 6: 92-99.
- Khan GN, Gorin MA, Rosenthal D, Pan Q, Wei Bao L et al. 2007. Pomegranate Fruit Extract Impairs Invasion and Motility in Human Breast Cancer. *Integ Cancer Thera* 8(3): 242-253.
- Khan N, Afaf F, Kweon MH, Kim KM y Mukhtar H. 2006. Pomegranate fruit extract inhibits pro-survival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice. *Carcinogenesis* 28(1): 163-173.
- Koyama S, Cobb LJ, Mehta HH, Seeram NP, Heber D, Pantuck AJ y Cohen P. 2010. Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cells by modulation of the IGF-IGFBP axis. *Gro Horm IGF Res* 20: 55-62.
- Lansky EP y Newman RA. 2007. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 109: 177–206.
- Kumar S, Maheshwari KK y Singh V. 2009. Protective Effects of Punica Granatum Seeds Extract Against Aging and Scopalamine Induced Cognitive Impairments in Mice. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 6(1): 49-56.
- Lansky EP, Harrison G, Froom P y Jiang WG. 2005b. Pomegranate (Punica granatum) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across MatrigelTM. *Invest New Drugs* 23: 121–122.
- Larrosa M, González-Sarriás A, Yáñez-Gascón MJ, Selma MV, Azorín-Ortuño M, Toti S, Tomás-Barberán F, Dolara P y Espín JC. 2010. Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin-A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism. *J Nut Biochem* 21(8): 717–725.
- Larrosa M, Tomás-Barberán FA y Espín JC. 2006. The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway. *J Nutr Biochem* 17: 611-625.
- Lee CJ, Chen LG, Liang WL y Wang CC. 2010. Anti-inflammatory effects of Punica granatum Linne in vitro and in vivo. *Food Chem* 118: 315–322.
- Lei F, Zhang XN, Wang W, Xing DM, Xie WD, Su H y Du LJ. 2007. Evidence of anti-obesity effects of the pomegranate leaf extract in high-fat diet induced obese mice. *Int J Ob* 31: 1023-1029.
- Li Y, Qi Y, Huang THW, Yamahara J y Roufogalis BD. 2008. Pomegranate flower: a unique traditional antidiabetic medicine with dual PPAR- α -/y activator properties. *Diab Obes Meta* 10(1): 10–17.
- Li Y, Wen S, Kota BP, Peng G, Li GQ, Yamahara J y Roufogalis BD. 2005. Punica granatum flower extract, a potent alpha-glucosidase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats. *J Ethnopharmacol* 99: 239–244.
- Louis Jeune MA, Kumi-Diaka J y Brown J. 2005. Anticancer Activities of Pomegranate Extracts and Genistein in Human Breast Cancer Cells. *J Med Food* 8(4): 469-475.
- Madrigal-Carballo S, Rodriguez G, Krueger CG, Dreher M y Reed JD. 2009. Pomegranate (Punica granatum L.) supplements: authenticity, antioxidant and polyphenol composition. *J Funct Foods* 1: 324–329.
- Manoharan S, Kumar RA, Mary AL, Singh RB, Balakrishnan S y Silvan S. 2009. Effects of Punica granatum Flowers on Carbohydrate Metabolizing Enzymes, Lipid Peroxidation and Antioxidants Status in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Open Nutr J* 2: 113-117.
- MARM. 2010. Ministerio de Medio Ambiente y Medio Rural y Marino, Anuario de Estadística 2010.
- McCarrell EM, Gould SWJ, Fielder MD, Kelly AF, El-Sankary W y Naughton DP. 2008. Antimicrobial activities of pomegranate rind extracts: enhancement by addition of metal salts and vitamin C. *BMC Comple Alter Med* 8: 64-71.
- McFarlin BK, Strohacker KA y Kueht ML. 2008. Pomegranate seed oil consumption during a period of high-fat feeding reduces weight gain and reduces type 2 diabetes risk in CD-1 mice. *Brith J Nutr* 102: 54-59.
- Mehta R, Lansky, EP. 2004. Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (Punica granatum) fruit extracts in a mouse mammary organ culture. *Eur J Cancer Prev* 13(4): 345-348.

- Melgarejo P y Salazar DM. 2003. Tratado de Fruticultura para zonas áridas y semiáridas, (Mundi-Prensa, Madrid).
- Melgarejo P. 2010. El granado, su problemática y usos. En: I Jornadas nacionales sobre el granado, 7-27 Octubre 2010, Elche, España (CD-ROM).
- Menezes SM, Cordeiro LN y Viana GS. 2006. Punica granatum (pomegranate) extract is active against dental plaque. *J Herb Pharmacother* 6(2): 79-92.
- Mohan M, Patankar P, Ghadi P y Kasture S. 2010. Cardioprotective potential of Punica granatum extract in isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats. *J Pharmacol Pharmacother*. 11(1): 32-37.
- Mori-Okamoto J, Otawara-Hamamoto Y, Yamato Y y Yoshimura H. 2004. Pomegranate extract improves a depressive state and bone properties in menopausal syndrome model ovariectomized mice. *J Ethnopharm* 92(1): 93-101.
- Murthy KNC, Jayaprakasha GK y Singh RP. 2002. Studies on antioxidant activity of pomegranate (Punica granatum) peel extract using in vivo models. *J Agric Food Chem* 50(17): 4791-4795.
- Nagata M, Hidaka M, Sekiya H, Kawano Y, Yamasaki K, Okumura M y Arimori K. 2007. Effects of Pomegranate Juice on Human Cytochrome P450 2C9 and Tolbutamide Pharmacokinetics in Rats. *Drug Metab Dispos* 2: 302-305.
- Najafzadeh H, Aghel N, Hemmati AA y Oulapour S. 2011. Effect of Hydro Alcoholic extract of peel of Punica granatum on experimental diabetes mellitus by streptozotocin in rats. *Pharmac Sci* 16(4): 239-248.
- Navarro P, Nicolas TS, Gabaldon JA, Mercader-Ros MT, Calin-Sánchez Á, Carbonell-Barrachina, AA y Pérez-López AJ. 2011. Effects of Cyclodextrin Type on Vitamin C, Antioxidant Activity, and Sensory Attributes of a Mandarin Juice Enriched with Pomegranate and Goji Berries. *J Food Sci* 76(5): 319-324.
- Perera CO y Yen GM. 2007. Functional properties of carotenoids in human health. *Int J Food Prop* 10: 201-230.
- Qnais EY, Elokda AS, Abu-Ghalyun YY y Abdulla FA. 2007. Antidiarrheal activity of the aqueous extract of Punica granatum (pomegranate) peels. *Pharma Biol* 45(9): 715-720.
- Reddy MK, Gupta SK, Jacob MR, Khan SI y Ferreira D. 2007. Antioxidant, antimalarial and antimicrobial activities of tannin-rich fractions, ellagitannins and phenolic acids from Punica granatum L. *Planta Med* 73: 461-467.
- Romier-Crouzet B, Walle JV, During A, Joly A, Rousseau C, Henry O, Larondelle Y y Schneider YJ. 2009. Inhibition of inflammatory mediators by polyphenolic plant extracts in human intestinal Caco-2 cells. *Food Chem Toxicol* 47: 1221-1230.
- Sánchez, F. 2009. Granado: Perspectivas y Oportunidades de un Negocio Emergente: Alternativas agroindustriales del granado. Fundación Chile. Santiago de Chile.
- Sartippour MR, Seeram NP, Rao JY, Moro A, Harris DM, Henning SM, Firouzi A, Rettig MB, Aronson WJ, Pantuck AJ y Heber D. 2008. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 32: 475-480.
- Sastravaha G, Gassmann G, Sangtherapitkul P y Grimm WD. 2005. Adjuvant periodontal treatment with Centella asiatica and Punica Granatum extracts in supportive periodontal therapy. *J Int Acad Periodontol* 7: 70-79.
- Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C y Jiménez L. 2005. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nut* 45: 287-306.
- Seeram NP, Adams LS, Henning SM, Niu Y, Zhang Y, Nair MG y Heber D. 2005. In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nut Biochem* 16: 360-367.
- Sezer ED, Akcay YD, Ilanbey B, Yildirim HK y Sözmén EY. 2007. Pomegranate wine has greater protection capacity than red wine on low-density lipoprotein oxidation. *J Med Food* 10(2): 371-374.
- Shukla M, Gupta K, Rasheed Z, Khan KA y Haqqi TM. 2008. Consumption of hydrolyzable tannins-rich pomegranate extract suppresses inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis. *Nutr* 24: 733-743.
- Soni H, Nayak G, Patel SS, Mishra K, Singhai AK, Swarnkar P y Pathak AK. 2011. Synergistic effect of polyherbal suspension of punica granatum and coleus aromaticus in evaluation of wound healing activity. *J Herb Med Toxicol* 5(1): 111-115.
- Summer MD, Elliot-Eller M, Weidner G, Daubenmier JJ, Chew MH, Marlin R, Raisin CJ y Ornish D. 2005. Effects of Pomegranate Juice Consumption on Myocardial Perfusion in Patients With Coronary Heart Disease. *Am J Cardio* 96(6): 810-814.
- Syed DN, Afaq F y Mukhtar H. 2007. Pomegranate derived products for cancer chemoprevention. *Sem Cancer Biol* 17: 377-385.
- Tezcan F, Gültekin-Özgülven M, Diken T, Özçelik B y Erim FB. 2009. Antioxidant activity and total phenolic, organic acid and sugar content in commercial pomegranate juices. *Food Chem* 115: 873-877.
- Toklu HZ, Şehirli O, Sener G, Dumlü MU, Ercan F, Gedik N y Gökmen V. 2007. Pomegranate peel extract prevents liver fibrosis in biliary-obstructed rats. *J Pharm Pharmacol* 59(9): 1287-1295.
- Toklu HZ, Şehirli O, Özyurt H, Mayadagli, Çetinel S, Şahin S, Yegen BC, Ulusoylu dumlü M, Gökmen V y Sener G. 2009. Punica Granatum Peel Extract Protects Against Ionizing Radiation-Induced Enteritis And Leukocyte Apoptosis In Rats. *J Rad Res* 50(4): 345-353.
- Tomás-Barberán FA. 2010. Granada y salud: Aspectos farmacológicos y terapéuticos de la granada. En: I Jornadas nacionales sobre el granado, 7-27 Octubre 2010, Elche, España (CD-ROM).
- Türk G, Sönmez M, Aydın M, Yüce A, Gür S, Yüksel M, Aksu EH y Aksoy H. 2008. Effects of pomegranate juice consumption on sperm quality, spermatogenic cell density, antioxidant activity and testosterone level in male rats. *Clin Nut* 27(2): 289-296.
- Türk G, Sönmez M, Ceribasi AO, Yüce A y Atesşahin A. 2010. Attenuation of cyclosporine A-induced testicular and spermatozoal damages associated with oxidative stress by ellagic acid. *Int Immunopharmacol* 10(2): 177-182.
- Tzulker R, Glazer I, Bar-Ilan I, Holland D, Aviram M y Amir R. 2007. Antioxidant activity, polyphenol content, and related compounds in different fruit juices and homogenates prepared from 29 different pomegranate accessions. *J Agric Food Chem* 55: 9559-9570.
- USDA (United States Department of Agriculture). 2007. Nutrient data laboratory. <http://www.nal.usda.gov>
- Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J y Pérez-Álvarez JA. 2011a. Spices as functional foods: a review. *Crit Rev Food Sci Nut* 51(1): 13-28.
- Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J y Pérez-Álvarez JA. 2008. Antifungal activity of lemon (Citrus lemon L.), mandarin (Citrus reticulata L.), grapefruit (Citrus paradisi L.) and orange (Citrus sinensis L.) essential oils. *Food Control* 19: 1130-1138.
- Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Sendra E, Sayas-Barberá, E y Pérez-Álvarez JA. 2011b. Antioxidant properties of pomegranate (Punica granatum L.) bagasses obtained as co-product in the juice extraction. *Food Res Int* 44: 1217-1223.
- West T, Atzeva M y Holtzman DM. 2007. Pomegranate polyphenols and resveratrol protect the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Dev Neurosci* 29(4-5): 363-372.

Hay muchos mundos
dentro de mí



conocerlos depende
de ti