HOCHSCHULE FÜR ANGEWANDTE WISSENSCHAFTEN

HAMBURG

FAKULTÄT LIFE SCIENCES

Studiengang Ökotrophologie

Der Granatapfel und seine Schutzwirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

DIPLOMARBEIT

vorgelegt am 28.02.2011

von

Nilgün Aktas

Referent: Prof. Dr. Michael Hamm

Korreferent: Dipl. Ing. Frank Simon

INHALTSVERZEICHNIS

1.	**Einleitung**		**4**
2.	**Der Granatapfel**		**5**
	2.1	Herkunft und Geschichte des Granatapfels	**5**
	2.2	Verbreitung	**6**
	2.3	Botanik	**7**
	2.4	Verwendung	**9**
3.	**Inhaltsstoffe des Granatapfels**		**10**
	3.1.	Die Biochemischen Bestandteile	**10**
	3.2	Nährwertangaben	**13**
	3.3	Absorption und biologische Verfügbarkeit	**14**
	3.4	Wirkungsmechanismen des Granatapfels	**19**
4.	**Beschreibung und Auswertung der Studien**		**20**
	4.1	Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure	**22**
	4.2	Effects of Consumption of Pomegranate Juice on Carotid Intima- Media Thickness in Men and Women at Moderate Risk for Coronary Heart Disease	**25**
	4.3	Pomegranate juice polyphenols increase recombinant paraoxanase-1 binding to high-density lipoprotein: Studies in vitro and in diabetic patients	**29**
	4.4	Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modify-cations to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice	**33**
	4.5	The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications	**46**
	4.6	Zusammenfassung der Studienergebnisse und Fazit	**56**

ZUSAMMENFASSUNG **58**

ABSTRACT **60**

ABBILDUNGSVERZEICHNIS **62**

TABELLENVERZEICHNIS **64**

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS **65**

LITERATURVERZEICHNIS **66**

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG **71**

ANHANG **72**

1. Einleitung

Der Granatapfel (lat. Punica granatum), der altdeutsch als auch Paradiesapfel bekannt ist, wird seit mehr als 3000 Jahren vom Menschen kultiviert.

Durch die Erforschung des Granatapfels sind Wissenschaftler auf den hohen Gehalt der Antioxidantien aufmerksam geworden. Seit Beginn des Jahres 2000 wurden mehr als 250 wissenschaftliche Studien zum Granatapfel in anerkannten Fachzeitschriften veröffentlicht.

Somit gewinnt diese Frucht immer mehr an Bedeutung und Verbreitung. Granatapfelsäfte, Granatapfelsaftkonzentrate, Granatapfelkapseln sind mittlerweile in vielen Reformhäusern, Apotheken und Drogeriemärkten erhältlich.

Auch die Kosmetikindustrie hat die Wirkstoffe des Granatapfels für sich entdeckt und bietet den Verbrauchern u.a. Gesichtscremes, Körperöle und Haarfärbemittel mit den Wirkstoffen des Granatapfels an.

Dem Verbraucher wird nahegelegt, dass die Ergebnisse der Studien eindeutig belegen, dass der Konsum des Granatapfels positive Wirkungen auf den menschlichen Organismus haben würde, z.B. Prävention von Krebserkrankungen, positive Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System, sowie unterstützende Therapiemaßnahmen für Diabetes mellitus.
In der vorliegenden Arbeit sollen daher die folgenden zwei Fragen durch eine Analyse von Studien beantwortet werden:

- Werden die Wirkstoffe im Granatapfel vom menschlichen Organismus absorbiert?
- Welche Schutzwirkungen hat der Konsum von Granatapfel auf das Herz-Kreislauf-System des menschlichen Körpers?

Die Beantwortung der ersten Frage soll als Grundlage dienen, um später die eigentliche Hauptaufgabe dieser Arbeit in der Analyse des Granatapfels auf den Effekt des Herz-Kreislauf- Systems zu erforschen.

2. Der Granatapfel

2.1. Herkunft und Geschichte des Granatapfels

Der Granatapfel oder Grenadine wird seit mehr als 3000 Jahren vom Menschen kultiviert. Die Heimat des Granatapfelbaumes erstreckt sich von der Türkei über den Kaukasus (Armenien, Aserbeidschan, Georgien, Dagestan) sowie Tadschikistan, Turkmenistan, östlich bis nach Iran, Afghanistan und Pakistan.

Der Granatapfel ist als symbolische Frucht in vielen Religionen vertreten. Im Alten Testament der Bibel zufolge soll der Granatapfel 613 Kerne haben, genauso viel wie das Alte Testament 613 Gesetze enthält.

Auch im Islam wird der Granatapfel mehrfach im Koran erwähnt und war sogar Überlieferungen zufolge die Lieblingsfrucht des Propheten Mohammed Friede sei mit ihm (s.a.v.).

Für die Griechen war er ein Symbol der Fruchtbarkeit und im Buddhismus zählt die Frucht zu den heiligen Früchten. Auch in China ist der Granatapfel aufgrund seiner vielen Kerne ein Symbol für Fruchtbarkeit und Kinderreichtum.

In Ägypten wurde der Granatapfel den Toten in das Totenreich mit ins Grab gelegt. So wurden Granatäpfel in Grabkammern eines hohen ägyptischen Beamten aus der Zeit Ramses dem IV gefunden.

Die Bezeichnung des Granatapfels ist in vielen Sprachen auf das lateinische Wort für Kerne oder Körner zurückzuführen (lat. granatus = körnig, kernreich). Die lateinische Bezeichnung *Punica* erhielt er von den Römern. Sie lernten ihn von den Phönizern (auch Punier genannt) und nannten ihn deshalb punischen Apfel (Malum granatum).

Der Name der spanischen Stadt Granada, wie auch im 16. Jahrhundert einer italienischen Erfindung, der Granate, und dem Halbedelstein Granat, hat der Granatapfel seinen Namen gegeben. Auf dem Stadtwappen von Granada ist ein Granatapfel abgebildet und heute ist die umliegende Provinz von Granada noch ein wichtiges Anbaugebiet für Granatäpfel.
Die Bezeichnung *Granate* ist auf die vielen Samenkerne im Inneren der Frucht zurückzuführen, denn die Granate enthält viele kleine Teilchen, die beim Aufprallen zerplatzen.

Im Mittelalter taucht der Granatapfel in vielen Tafelgemälden als Symbol des Priesterstandes auf, weil er in seiner harten Schale (= Askese des Priesterstandes) reiche Frucht trägt.
In dieser Zeit wurde der Granatapfel auch auf Fliesen, Speisetellern und Tafelgemälden abgebildet. Auch Vasen aus Ton, die die Form eines Granatapfels haben, wurden von Künstlern im Mittelalter hergestellt.

2.2 Verbreitung

Das Verbreitungs- und Anbaugebiet des Granatapfels erstreckt sich ursprünglich vom Himalaya bis in den Mittelmeerraum . Von Persien aus gelangte diese Frucht mit Karawanen bis Indien und von da nach Südostasien. Nicht zuletzt wegen der langen Haltbarkeit des Granatapfels, nahm man sie damals als Proviant mit. (Kanz B., S. 219, 1981)

Mittlerweile wird der Granatapfel in allen tropischen und subtropischen Ländern der Erde angebaut, wie z.B. auf den kanarischen Inseln und Madeira, Kalifornien, und nördliches Südamerika.

Die besten Qualitäten liefert er in den Gegenden mit kühlen Wintern und trocken-heißen Sommern, wie z.B. in Afghanistan und dem Iran.
Hauptproduzenten sind: Spanien, Marokko, Ägypten, Israel und die Türkei.
(Liebster und Levin, S. 121, 1999)

Granatapfel

Granatapfel (*Punica granatum*)

Abbildung 1: Blüte und Frucht eines Granatapfels.
(Quelle: wikipedia)

2.3 Botanik

Der Granatapfel gehört zu der monotypischen Familie der Granatapfelgewächse (Punicaceae). Monotypisch bedeutet, dass innerhalb einer Gruppe in der biologischen Systematik nur eine einzige Art vorkommt. Zugleich wird der Granatapfelbaum auch der Familie der Weiderich-gewächse (Lythraceae) zugerechnet (www.wikipedia.org./wiki/Granatapfel).
Die gelbbraune, orangerote bis scharlachrote Frucht wird als Scheinbeere angesehen.
Der Granatapfelbaum oder –Strauch kann eine Höhe bis zu 8m erreichen, jedoch wird er meist auf 2-3m gehalten. Der Granatapfel wächst als sommergrüner Baum, der bis 3m breit und einige hundert Jahre alt werden kann. Der langsam wachsende Baum braucht keine besondere Pflege. Er liebt viel Wärme und gedeiht vorzugsweise bis zum 35. Breitengrad. Er ist frostempfindlich und überwintert vorzugsweise kühl bei 5 º C. In der Winterzeit braucht er nur wenig Wasser.

Der Baum trägt grüne glänzende lederige Blätter, die lanzettförmig (schmal und lang) sind und etwa 10 cm lang werden können. Im Frühjahr und Sommer (Juni-September) bekommt er an den Zweigenden große trichterförmige, achtzählige, zumeist orangerote Blüten, gefolgt von den apfelähnlichen, anfangs grünen und später orangeroten Früchten. Er wird zwischen September und Dezember reif für die Ernte.

Die Früchte sehen aus wie rotbäckige oder gelbe Äpfel, die leicht kantig sind und sechs harte auffällige Kelchzipfel besitzen. Die Granatäpfel können einen Durchmesser bis zu 12 cm erreichen und sind in der Regel 200-500g schwer. Er besitzt eine etwa 5 mm dicke, glatte, lederige Schale, die das Fruchtinnere schützt. Im Inneren befinden sich drei untere und 5-7 obere Fächer, in denen zahlreiche (granatus = körnig, samenkernreich), kantige Samen sind. Diese Samen sind von einem blassrosa bis tiefroten Fruchtfleisch umhüllt. Die Samenkerne, die den Hauptbestandteil der Frucht ausmachen, können bis zu 7mm lang und 2-3 mm breit werden. Sie schmecken süß-säuerlich aromatisch.

Durch die dicke, lederige Schale lässt sich die Frucht gut transportieren und lagern. Bei Zimmertemperatur kann man intakte Früchte 2-3 Wochen aufbewahren, wobei die Schale schrumpfen kann und dadurch härter und fester wird. Das Fruchtinnere jedoch hält sich frisch. Bei 5 º C und 90-95% relativer Luftfeuchtigkeit ist eine bessere Lagerung möglich. Eine Langzeitlagerung ist bei 10 º C zu empfehlen, um Kälteschäden zu vermeiden.
(Liebster und Levin, S. 122, 1999)

2.4 Verwendung

Der essbare Teil der des Granatapfels ist das helle- bis dunkelrote Fleisch der Samenhüllen. Die Samenkerne können mitgegessen oder ausgespuckt werden. Der Anteil des Saftes an der Frucht beträgt 35-45%. Das ist ziemlich hoch und der Saft wird vor allem im Orient als beliebtes Fruchtgetränk getrunken.
Mit Zucker gekochter Saft ergibt Granatapfelsirup, die sogenannte „Grenadine“, ein Bestandteil vieler Cocktails und Longdrinks. Die roten Samen werden zur Dekoration von Fruchtsalaten, Speiseeis und Puddings verwendet. Der eignet sich auch gut als Marinade für Wild, Geflügel und Lamm. (Liebster und Levin, S.123, 1999)

Traditionell wird die Blüte, die Schale und der Saft des Granatapfels in Asien seit Jahrhunderten als Färbemittel für Orientteppiche genutzt. (Döll, S.16, 2009)

In der Volksmedizin hat der Granatapfel eine besondere Stellung. In Griechenland, Indien und Ägypten wurde die Wurzel sowie die gekochte Schale des Granatapfels als Wurm- und Bandwurmmittel eingesetzt. Die Wurzelrinde soll zusammenziehend wirken und soll daher gegen Diarrhö verordnet worden sein. Die Blätter und Wurzeln bekamen Frauen bei unregelmäßiger Periode. Außerdem soll der Wurzelsaft Augenentzündungen lindern.
(Kanz B., S. 220, 1981)

Abbildung 2: Ein Granatapfel mit Blüten am Baum.(Quelle: wikipedia)

3. Inhaltsstoffe des Granatapfels

3.1 Die Biochemischen Bestandteile

Im letzten Jahrzehnt wurde der Granatapfel und seine Bestandteile intensiv erforscht. Extrakte aus allen Bestandteilen der Frucht scheinen therapeutische Eigenschaften zu besitzen (Lansky et al., 2007). Einige Studien berichten sogar, dass Rinde, Wurzeln, Blüten und Blätter des Baumes ebenso medizinische Vorteile bringen (Naqvi SA et al., 1991).
Die nachfolgende Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Hauptwirkstoffe des Baums und der Frucht des Punica granatum.

Tabelle 1: Fruchtteile des Granatapfels und seine Wirkstoffe (Tabelle ergänzt aus Jurenka , S. 129, 2008)

Pflanzenbestandteil	**Wirkstoffe**
Granatapfelsaft	Ellagsäure, Protocatechensäure, p-Cumarsäure, Chlorogensäure Neochlorogensäure, Borsäure, Oxalsäure Ascorbinsäure, zahlreiche freie Aminosäuren, 5-11% Glucose; 8-20% Invertzucker (Hänsel et al., S.327, 1994) Anthocyanine (DU CT et al., 1975), Gallussäure, Kaffeesäure (Amakura et al.,2000) Catechin (Flavenol), EGCG (Epigallocatechingallat, Flavol) (Artik N., 1998) Zahlreiche Mineralien, Spuren von Eisen (Waheed S. et al., 2004)
Samenöl des Granatapfels	Zu 95% Punicinsäure (Schubert SY et al., 1999) Mono- Di-, und Triacylglycerole, freie Fettsäuren, Sterole, Sterolester, Phospholipide, Cerebroside, Ellagsäure (Hänsel et al., S.327, 1994)
Fruchtwand des Granatapfels (Schale, Rinde)	Tannine, 25-28% Gerbstoffe wie Punicalin, Punicalagin und Gallagsäure,

	HHDP= Hexahydroxydiphenol (Hänsel et al., S.326, 1994) Gallussäure (Amakura et al., 2000), Quertecin, Rutin (Artik N, 1998)
Blätter des Granatapfelbaumes	Tannine, Punicalin und Punicafolin, Flavone, Glykoside wie Luteolin und Apigenin (Nawwar et al., 1994)
Blüte des Granatapfelbaumes	Gallussäure, Urolsäure (Huang et al., 2005) Sitosterol, Ellagsäure (Hänsel et al., S.327, 1994)
Wurzeln des Granatapfelbaumes	Punicalin und Punicalagin (Tanaka et al.,1986) Piperidinalkaloide (Neuhofer et al., 1993)

Zu den sekundären Pflanzenstoffen gehören die organischen Säuren, vor allem die Ascorbinsäure und die Polyphenole der Polyphenolcarbonsäuren, Ellagsäure, Gallussäure, Citronensäure, Quertecin, Rutin und Anthocyane. In der Frucht sowie im Saft liegen die Polyphenole überwiegend an Zuckermolekülen gebunden vor.

Die im Granatapfel häufig gefundene Ellagsäure hat antikanzerogene (Falsaperla et al, 2005) und antioxidative Eigenschaften (Hassoun et al, 2004) und wurde so zum Mittelpunkt der Granatapfelforschung. Von dieser Erkenntnis enthalten viele käufliche Granatapfelextrakte 40% oder mehr Ellagsäure.

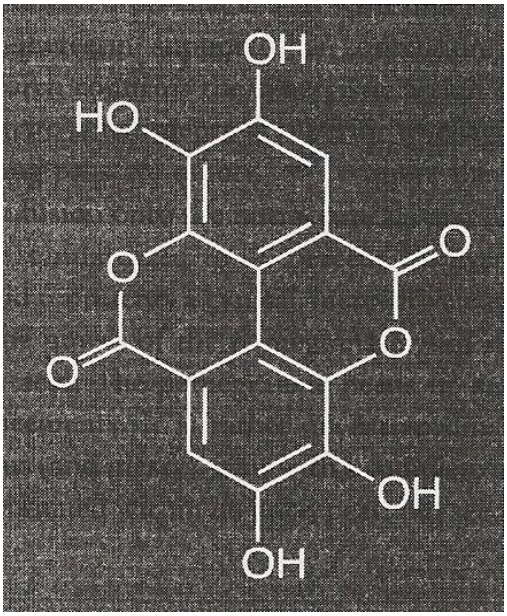


Abbildung 3: Struktur Ellagsäure.
(Jurenka, 2008)

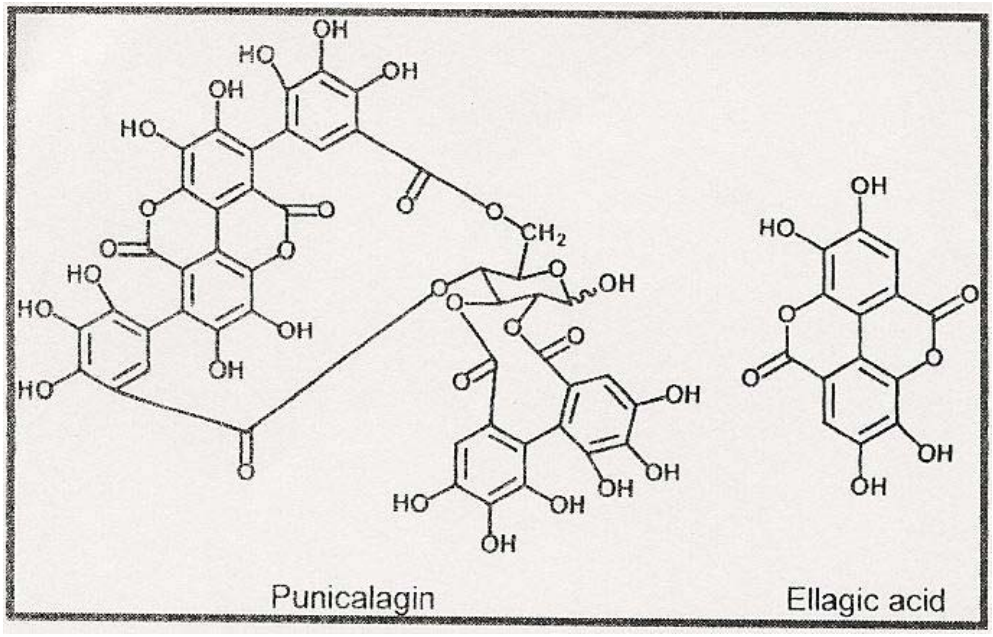


Abbildung 4: Chemische Struktur von Punicalagin.
(Jurenka, 2008)

3.2 Nährwertangaben

Die folgenden Nährwertangaben beziehen sich auf 100g auf den rohen, verzehrbaren Anteil des Granatapfels:

Energie

74 kcal = 311kj

Hauptnährstoffe

Protein	: 0,7g
Fett Gesamt	: 0,6g
Kohlenhydrate (verwertbar)	: 16,7g
Kohlenhydrate (Nicht verwertbar, Ballaststoffe)	: 2,2g

Wasser

79,0 g

Cholesterin

0 mg

Mineralstoffe

Natrium	: 2mg
Kalium	: 238mg
Calcium	: 8mg
Phosphor	: 17mg
Magnesium	: 3mg
Eisen	: 0,5mg

Vitamine

Vitamin A	: 7µg
Vitamin B1	: 0,05mg
Vitamin B2	: 0,02mg
Vitamin C	: 7 mg
Niacin	: 7 mg

(Elmadfa, Aign et al., S. 16-17, 2005)

3.3 Absorption und biologische Verfügbarkeit

Nachfolgend wird anhand einer Interventionsstudie von Mertens-Talcott et al. (2006) analysiert inwiefern die Wirkstoffe des Granatapfels vom menschlichen Körper absorbiert und verstoffwechselt werden.

Das Ziel dieser Studie war es die Aufnahme, Absorption und die antioxidative Wirkung eines standardisierten Granatapfelextraktes auf gesunde Probanden nach der Aufnahme von 800mg des Extraktes zu untersuchen.

Methodik

Insgesamt elf gesunde Männer und Frauen nahmen an der Studie teil. Die Frauen waren nicht schwanger und nicht stillend. Der Durchschnitts- BMI (Body Mass Index) von allen teilnehmenden Personen war von 32,6 +/- 0,98 und das Durchschnittsalter lag bei 37,6 +/- 3,6 Jahren. Alle wurden auf eine dreitätige polyphenol- und antioxidansfreie Diät gesetzt. Die Testpersonen bekamen hierfür eine ausführliche Liste von Lebensmitteln wie etwa Tee, Wein, und Beerenfrüchte , die sie zu meiden haben. Außerdem wurde darauf hingewiesen keine großen Mengen an Alkohol und keine antioxidative Präparate zu sich zu nehmen, nicht exzessiv Sport zu treiben und in der Nacht vor der Studie mindestens 6-8 Stunden zu schlafen.

Am Tag der Studie bekamen die 11 Testpersonen zwei Kapseln je mit 400 mg Granatapfelextrakt mit ca. 180 ml Wasser. Die Tagesdosis enthielt 330,4 mg Punicalagin und 21,6 mg Ellagsäure.

Den Testpersonen wurde vor Behandlungsbeginn Blut abgenommen. Die darauffolgenden Blutentnahmen erfolgten nach 30 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden, 4 Stunden, 6 Stunden, 8 Stunden und 24 Stunden nach Einnahme der Kapseln.
Zwei bis drei Stunden nach der Einnahme erhielten die Testpersonen zwei bis drei Kekse und 240 ml Wasser. Nach vier bis fünf Stunden bekamen sie ein polyphenolfreies, tiefgekühltes Pastagericht , welches sie sich mit nach Hause nehmen konnten.

Die Plasmaproben wurden mit entsprechenden Methoden analysiert, um an die relevanten Ergebnisse zu kommen. Die Untersuchungsparameter waren:

1. Die Hochleistungsflüssigchromatograghie mit Massenspektometrie-Kopplung (HPLC-MS Analyse)
2. Pharmakokinetische Analyse
3. Antioxidative Kapazität, Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC-Verfahren)
4. Generierung Reaktiver Sauerstoffspezies
5. Interleukin-6 Ergebnisse der Plasmaproben

Ergebnisse

Nach der Einnahme von Granatapfelextrakt wurden Ellagsäure und Stoffwechselprodukte (Urolithin A, Urolithin B, Hydroxyl-Urolithin, Urolithin A-Glucuronid) im Plasma nachgewiesen bei interindividueller Variabilität zwischen den Testpersonen.

HPLC-MS-Analyse der Plasmaproben:
Elf gesunde Testpersonen nahmen jeweils zwei Kapseln ein (entspricht 330,4 mg Punicalagin-Isomer und 21,6mg Ellagsäure. Ellagsäure und seine in vivo generierten Stoffwechselprodukte wurden durch die entsprechende Methode gemessen. Außerdem wurde ex-vivo die antioxidative Aktivität des Plasmas mit dem ORAC-Verfahren bestimmt. Punicalagine wurden nicht im Blut nachgewiesen.

Bei der Pharmakokinetischen Analyse der Plasmaproben wurde eine hohe interindividuelle Variabilität beobachtet. Für mehrere Testpersonen war kein kompletter Datensatz verfügbar, da die Konzentrationen teilweise unter der Bestimmungsgrenze von 1,6 ng/ml lagen.
Aus diesem Grund wurden die pharmakokinetischen Parameter anhand des Mittelwertes aus allen Testpersonen errechnet.

Drei der Testpersonen wiesen nach 24 Stunden außergewöhnlich hohe Konzentrationen von Ellagsäure im Plasma auf. Diese Werte wurden aus der Studie gelöscht, da man als Grund Nichteinhaltung der Regeln vermutete.. Die Mittelwerte c max und t max für Ellagsäure im Plasma waren 33,8 +/- 12,7 ng/ml (c max und 1 Stunde t max). Somit wurde nachgewiesen, dass Ellagsäure vom menschlichen Organismus absorbiert wird.

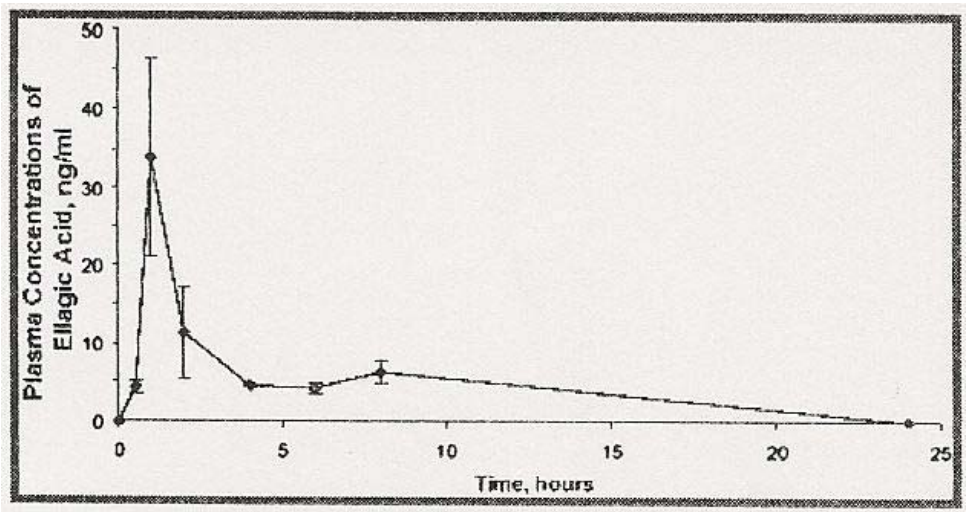


Abbildung 5: Plasmakonzentration von Ellagsäure nach der Einnahme von 800mg Granatapfelextrakt (n=11).
(Mertens-Talcott et al., 2006)

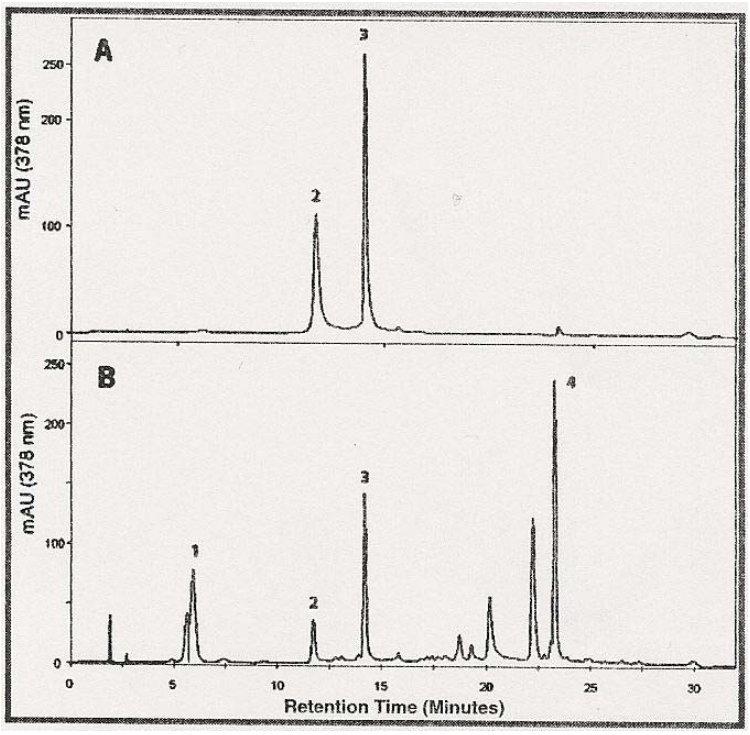


Abbildung 6: HPLC- Analyse von standardisiertem Punicalagin (A) und Granatapfelextrakt mit standardisiertem Punicalagin-Gehalt (B), gallussäurehaltig (1), punicalagin α-haltig (2), punicalagin β-haltig (3) und ellagsäurehaltig (4).
(Mertens-Talcott et al., 2006)

Antioxidative Kapazität (ORAC- Verfahren):

Nach der Einnahme des Granatapfelextraktes stieg die antioxidative Kapazität des Plasmas nach einer halben Stunde signifikant an (31,8%).(Ergebnisse nicht dargestellt)

Der interindividuelle Anstieg an antioxidativer Kapazität betrug nach einer halben Stunde das maximal 2,55 fache , nach einer Stunde das 1,62-fache und nach zwei Stunden das 1,43 fache. Ein zweiter Höchstwert antioxidativer Kapazität war nach sechs Stunden zu beobachten (31,7%). Hierzu muss man erwähnen, dass die Testpersonen nach der Blutabnahme nach vier Stunden etwas essen durften. Aus diesem Grund ist der zweite Anstieg an antioxidativer Kapazität höchstwahrscheinlich von der Nahrungsaufnahme beeinflusst oder möglicherweise von langsamer aufgenommenen antioxidativen Verbindungen des Granatapfelextraktes.

Generierung reaktiver Sauerstoffspezies (DCF-DA= Dichlorofluorescein -Diazetat-Untersuchung):

Die Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies wurde nach einer Stunde Inkubationszeit in PBMC (peripheral blood mononuclear cell) untersucht. In dieser Studie wurde keine Veränderung in der Generierung reaktiver Sauerstoffspezies festgestellt. Ursache kann sein, dass die Konzentration von Polyphenolen im Plasma nicht hoch genug war, um einen nennenswerten Einfluss auf die Generierung von reaktiven Sauerstoffspezies zu haben.

Die Werte von Interleukin-6 wurden vier Stunden nach der Einnahme des Granatapfelextraktes bestimmt. Interleukin-6 oder kurz IL-6 gehört zu den Interleukinen, welche die Entzündungsreaktion des Organismus regulieren. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Konzentration im Plasma nach vier Stunden nicht angestiegen ist. Jedoch wies die Konzentration von Interleukin-6 nach sechs und acht Stunden einen deutlichen Anstieg auf, um das jeweils 3,36-, 6,5-6,92- fache. Da nach vier Stunden Nahrung aufgenommen wurde, kann der Anstieg nicht auf das Granatapfelextrakt zurückgeführt werden.

Diskussion

Ellagsäure wurde im Plasma der Probanden nachgewiesen, das bedeutet, dass dieser für den Menschen bioverfügbar ist. Ellagsäure wurde also vom menschlichen Organismus absorbiert und gelangte ins Blutkreislaufsystem. Möglicherweise verursachte dieser einen Anstieg antioxidativen Potentials im Plasma, gekoppelt durch eine hohe interindividuelle Variabilität. Diese Studie jedoch mit nur 11 Teilnehmern kann nur ein Anreiz dafür sein eine umfassendere Studie mit größerer Teilnehmerzahl durchzuführen. Außerdem wäre es sinnvoll eine Placebogruppe mit einzuplanen, um die antioxidative Wirkung des Granatapfelextraktes zu bestätigen.

3.4 Wirkungsmechanismen des Granatapfels

Granatapfelsaft und seine Samenextrakte haben eine zwei bis dreimal höhere antioxidative Kapazität wie ein Glas Rotwein oder grüner Tee (Gil MI et al., 2000)
Granatapfelextrakte befreien von freien Radikalen und erhöhen die antioxidative Kapazität im Plasma älterer Menschen (Guo C et al., 2008; aus Jurenka, S. 131, 2008).

Der Granatapfel hat auch antikanzerogene Eigenschaften. In einer open-label- Studie mit 46 Männern, die an wiederkehrendem Prostatakrebs litten, zeigten 35% der Patienten eine signifikante Abnahme von prostataspezifischen Antigenen im Serum. Diese Patienten tranken täglich 250g Granatapfelsaft (Pantuck et al., 2006).

Verschiedene Extrakte des Granatapfels (Saft, Samenöl, Schale) können potentiell die Metastase und Wucherung von Tumorzellen hemmen, in dem sie den Zellzyklus unterbrechen, Apoptose (Zelltod) verursachen und das Tumorwachstum hemmen. Außerdem kamen die Wissenschaftler zu der Erkenntnis, dass eine Kombination aus Granatapfelextrakten aus verschiedenen Pflanzenteilen effektiver sein soll, als jeder einzelne Extrakt (Lansky et al., 2005) (Albrecht et al., 2004).

Kaltgepresstes Granatapfelsamenöl soll Cyclogenase- als auch Lipooxygenase- Enzyme hemmen. Cyclogenase ist ein Schlüsselenzym für den Abbau von Arachidonsäure zu Prostaglandinen (wichtige Entzündungsvermittler). Lipogenase katalysiert die Umsetzung von Arachidonsäure zu Leukotrienen. Diese spielen ebenfalls eine Schlüsselrolle bei der Übermittlung von Entzündungen und wurden durch ein CPSO (Kupfersulfat) Extrakt zu 75% gehemmt. Außerdem hat eine in vitro Studie untersucht, dass Fruchtextrakte des Granatapfelsaftes Menschen, die an Arthrose leiden, helfen kann die Symptome zu lindern, denn in PFE enthaltene Granatapfelwirkstoffe sollen den Kollagenabbau hemmen.(Ahmed S. et al., 2005).

4. Beschreibung und Auswertung der Studien

Nachdem der Granatapfel immer mehr an Bedeutung hinsichtlich seiner Polyphenole bekam, wurde er intensiver erforscht und wurde Bestandteil vieler wissenschaftlicher Studien, wobei die meisten Studien ab dem Jahr 2000 angelegt wurden. Nachdem durch Erforschungen bestätigt wurde, dass der Granatapfel reich an Antioxidantien ist, fingen die ersten Studien damit an die Inhaltsstoffe des Granatapfels auf breitere Untersuchungsparameter auszuweiten. Relevante Erforschungsgebiete des Granatapfels und seiner Inhaltsstoffe waren hauptsächlich in der Erforschung von Krebs-, Herzkreislauf-, und Entzündungskrankheiten.
Im nächsten Abschnitt werden einige Studien zum Granatapfel und seine Wirkungen auf das Herzkreislaufsystem beschrieben.

AVIRAM und DORNFELD et al. untersuchten den Effekt des Konsums des Granatapfels und seiner Inhaltsstoffe auf die Wirkung von Blutdruck und das Angiotensin- konvertierendes Enzym (ACE) im Serum bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck. Die Teilnehmer bestanden aus sieben Männern und drei Frauen.

Diese im Jahr 2001 veröffentlichte Studie zeigt, dass der Konsum von Granatapfelsaft die ACE- Aktivität im Serum signifikant nach zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum um 36 % senkte. Der Konsum von Granatapfelsaft auf den Blutdruck zeigte eine geringe (5%) Verringerung des systolischen Blutdrucks.

DAVIDSON et al. veröffentlichten im Jahr 2009 die zufallsverteilte, doppelblinde Parallel-studie, die aus 289 Probanden bestand, um herauszukriegen welchen Einfluss Granatapfelsaftkonsum auf die Entwicklung der Intima-Media-Dicke der vorderen und hinteren Carotiswand (CIMT) bei Personen mit mittlerem Risiko für koronare Herzkrankheiten hat.

Nach 18 monatigem Konsum von Granatapfelsaft wurde kein signifikanter Unterschied in der Gesamtentwicklung der CIMT zwischen den Personen mit Granatapfelsaft und der Kontrollgruppe gefunden, jedoch waren die Ergebnisse der Blutfettwerte der Studiengruppe besser als die Kontrollgruppe.

FUHRMANN et al. untersuchten im Jahr 2009 sechs männliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, um deren Paraoxonase-1(PON1)-Aktivität zu analysieren. Diabetiker weisen ein geringeres Verhältnis von HDL-PON1 zu freier PON1, als gesunde Menschen auf. Dies kann zu Arteriosklerose und anderen Herzkreislauferkrankungen führen. Die sechs Probanden konsumierten vier Wochen lang 50 ml Granatapfelsaft und die Ergebnisse zeigen, dass Granatapfelsaft und seine Polyphenole Punicalagin, Gallussäure oder Ellagsäure zu einem Anstieg an rekombinante Paraoxonase1 (rePON1)- Bindungen an nicht- oxidiertes HDL (High density lipoprotein) führen.

AVIRAM et al. erforschten in vitro und in vivo Effekte von Granatapfelsaft auf arteriosklerotische Veränderungen des LDL (Low densitiy lipoprotein), in Bezug auf seine Speicherung, Oxidation und Ansammlung beim Menschen und arteriosklerotischen Mäusen mit einem Defizit des Apolipoproteins (E°) .

Die im Jahr 2000 veröffentlichte Studie zeigt u.a., dass die Einnahme von Granatapfelsaft die Anfälligkeit des LDL sich anzusammeln und gespeichert zu werden senkt. Zudem erhöhte der Konsum von Granatapfelsaft die Aktivität der Paraoxonase im Serum beim Menschen.
Schließlich haben u.a. die Ergebnisse bei E°-Mäusen gezeigt, dass die Zugabe von Granatapfelsaft signifikant und langfristig die Entwicklung von arteriosklerotischen Läsionen bei E°-Mäusen (Mäuse mit einem Defizit des Apolipoproteins) um 44% gehemmt hat.

FENERCIOGLU et al. zeigen, die im Jahr 2010 veröffentlichte Studie den Effekt des Konsums von Granatapfelsaft, Grünem Tee und Vitamin C in Kombination mit einer energiereduzierten Kost und sportlicher Aktivität. Relevante Blutwerte bei 144 Diabetes mellitus Patienten ohne Komplikationen wurden analysiert. Die Verteilung der Teilnehmer wurde zufällig und doppelblind auf zwei Gruppen zugeordnet. Die Dauer der Studie betrug drei Monate.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Zugabe von Granatapfelextrakt, Grünem Tee-Extrakt und Vitamin C zusätzlich zu Diät und regelmäßiger sportlicher Tätigkeit in der Studiengruppe zu einer Erhöhung des Gesamt-Glutathion (GSH) und der antioxidativen Kapazität (AOC) im Blut im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Nahrungsergänzung führte. Ebenso führte die Nahrungsergänzung zu einer Abnahme des Malondialdehyd (MDA) im Plasma und zu verbesserten Cholesterinwerten in der Studiengruppe.

4.1 Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure

(Aviram, Dornfeld et al., 2001, 195-198)

Hintergrund dieser Studie war, dass von Tanninen angenommen wurde, dass sie eine antiarteriosklerotische Wirkung haben könnten aufgrund ihrer antioxidativen Eigenschaften. Somit war die Zielsetzung dieser Studie zu untersuchen welchen Effekt der Konsum von Granatapfelsaft auf Blutdruck und das Angiotensin- konvertierendes Enzym (ACE) im Serum bei Patienten mit erhöhten Blutdruck hat.

Methodik

Sieben Männer und drei Frauen mit erhöhtem Blutdruck zwischen 155 ± 7 / 88 ± 7 mmHg wurden aufgefordert zwei Wochen lang täglich 50 ml Granatapfelsaft mit einem Gesamtphenol von 1,5 mmol zu konsumieren. Die Teilnehmer waren zwischen 62- 77 Jahre alt und alle waren Nichtraucher. Zwei der Teilnehmer waren Diabetiker (Glucose im Serum >126 mg/dl) und zwei Patienten waren hyperlipidämisch (Cholesterin im Serum >240 mg/ dl).
Acht der Teilnehmer bekamen eine ACE- Inhibitorentherapie und zwei wurden mit Calciumkanalblockern behandelt. Die Aktivität des Angiotensin- konvertierendes Enzyms im Serum wurde bei den Teilnehmern mit erhöhtem Blutdruck vor und nach zweiwöchiger Einnahme von Granatapfelsaft im Serum bestimmt.

Die Patienten sollten Protokoll führen über die Polyphenol-Einnahme. Die Einhaltung des Protokolls durch die Patienten wurde durch eine Gesamtpolyphenol-Analyse des Serums überprüft (Narr Ben C et al., 1996).

Zudem wurde in vitro der Effekt von Granatapfelsaft auf die ACE- Aktivität des Serums untersucht. Die ACE-Aktivität im Serum wurde mit Hilfe eines käuflichen Sets (Sigma Co. Ltd, St. Louis, Mo) bestimmt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen, dass bei sieben der zehn untersuchten Teilnehmern mit erhöhtem Blutdruck die ACE- Aktivität im Serum signifikant nach zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum um 36 % abgesenkt wurde (Abbildung 7A).

Der Konsum von Granatapfelsaft auf den Blutdruck zeigte eine geringe (5%) aber signifikante ($p < 0.05$) Verringerung des systolischen Blutdrucks (Tabelle 2).

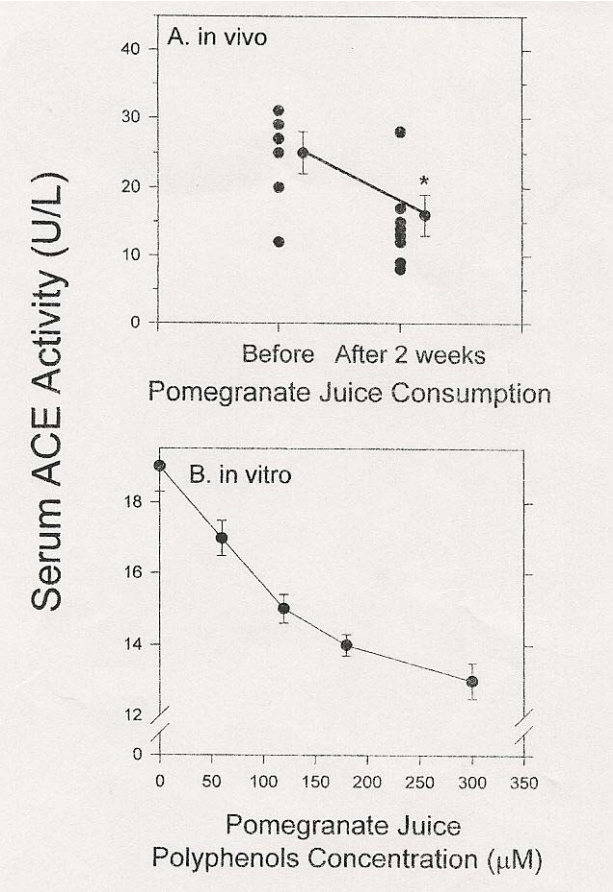
Tabelle 2: Der Effekt von Granatapfelsaft-Verzehr auf den Blutdruck von hypertensiven Patienten (Aviram, Dornfeld et al., 2001)

Patient	Blutdruck (mmHg)	
	Vorher (Zeitpunkt 0)	Nach Konsum von Granatapfelsaft (2 Wochen)
1	161/73	153/80
2	162/83	163/80
3	168/75	160/80
4	157/92	143/87
5	150/80	153/85
6	146/80	141/80
7	140/92	140/90
8	153/70	130/70
9	158/90	130/82
10	160/90	150/85
Mittelwert ± Standardabweichung	155±7/83±7	147±10/82±5

Es wurde angenommen, dass der hemmende Effekt von Granatapfelsaft auf die ACE-Aktivität im Serum (Abildung 7A) eine Folge der antioxidativen Eigenschaften des Granatapfels sein könnte, oder es könnte mit einem direkten Effekt von aktiven Wirkstoffen des Saftes auf die ACE- Aktivität im Serum verbunden sein. Aus dieser Annahme heraus wurde in vitro ansteigende Konzentrationen von Granatapfelsaft zum menschlichen Serum (in vitro) hinzugefügt und 15 Minuten lang bei 37º C inkubiert, um einen möglichen direkten Effekt von Granatapfelsaft auf die ACE-Aktivität im Serum zu beurteilen.

Es wurde beobachtet, dass von der Konzentration des Granatapfelsaftes abhängiger hemmender Effekt um bis zu 31 % auf die ACE-Aktivität im Serum bestand (Abbildung 7 B).

Es wurde angenommen, dass dieser Effekt eine Folge der Antioxidantien des Granatapfelsaftes ist, die die ACE- Aktivität hemmen.



(Aviram, Dornfeld et al., 2001)

Abbildung 7A: Der Effekt des Konsums von Granatapfelsaft für 2 Wochen auf die ACE-Aktivität.

Abbildung 7B: Der Effekt von verschieden konzentriertem Granatapfelsaft in vitro auf die Aktivität des Angiotensin II- konvertierendes Enzyms im Serum.

Diskussion

Die Studie zeigt, dass der hemmende Effekt durch den Granatapfelsaftkonsum auf die ACE-Aktivität bis zu einem gewissen Grad an einer Absenkung des Blutdrucks liegen könnte.
Ebenso zeigen die Ergebnisse , dass die Reduzierung der ACE-Aktivität wahrscheinlich nicht der Hauptgrund für die Blutdrucksenkung ist.
Allerdings ist zu erwähnen, dass eine erhöhte ACE- Aktivität im Serum eine erhöhte Empfindlichkeit für Lipidperoxidation mit sich bringt (Keidar S et al., 1994) und so kann der hemmende Effekt von Granatapfelsaft einen Beitrag dazu leisten die antioxidative Kapazität zu erhöhen und so das Risiko für Arteriosklerose zu mindern.
Empfehlenswert wäre eine Fortsetzung der Studie mit längerer Dauer, größerer Teilnehmerzahl und einer Kontrollgruppe , um aussagefähiger auswerten zu können.

4.2 Effects of Consumption of Pomegranate Juice on Carotid Intima- Media Thickness in Men and Women at Moderate Risk for Coronary Heart Disease. (Davidson et al., 2009, 936-942)

Ziel dieser zufallsverteilten, doppelblinden Parallelstudie war es den Einfluss von Granatapfelsaftkonsum auf die Entwicklung der Intima-Media-Dicke der vorderen und hinteren Carotiswand (CIMT) bei Personen mit mittlerem Risiko für koronare Herzkrankheiten zu untersuchen.

Die teilnehmenden Personen waren Männer (45-74 Jahre alt) und Frauen (55-74 Jahre alt) mit einem Risikofaktor für koronare Herzkrankheiten und einer anfänglichen Wanddicke der hinteren CIMT zwischen 0.7mm und 2.0mm ohne signifikante Stenosen.

Methoden

Diese Studie wurde in zwei klinischen Laboren in den Vereinigten Staaten durchgeführt (Radiant Research, Chicago, Illinois University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas). Das Versuchsprotokoll wurde von der Ethikkommission (Quorum Review, Inc., Seattle, Washington) genehmigt und alle Versuchspersonen haben schriftlich zugestimmt. Die Teilnehmer wurden nach bestimmten Kriterien für die Studie ausgewählt. Die Altersgrenze lag bei Männern zwischen 45-74 Jahren und bei Frauen zwischen 55 und 74 Jahren. Die teilnehmenden Männer und Frauen mussten mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen:

- Low- Densitiy- Lipoprotein- Cholesterin: 130-180 mg/dl
- High-Density- Lipoprotein- Cholestrin: < 40 mg/dl
- Blutdruck: > 140/90 mmHg
- Medikamenteneinnahme gegen Bluthochdruck
- Oder momentaner Zigarettenkonsum.

Zudem sollten die Teilnehmer eine hintere Wanddicke der CIMT zwischen 0.7mm und 2.00mm auf mindestens einer Seite (links oder rechts) aufweisen.
Versuchspersonen, die eine Halsschlagaderstenose von 50% hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Teilnehmer, die eine koronare Herzkrankheit hatten, wurden nicht rekrutiert.

Zudem wurden Versuchspersonen mit einem Body-Mass-Index >40 kg/ m², mit Leberkrankheiten , Krebs innerhalb der letzten zwei Jahre, HIV, Hepatitis B oder C, unbehandelter oder instabiler Schilddrüsenunterfunktion von der Studie ausgeschlossen.
Insgesamt wurden 289 Testpersonen für die Studie rekrutiert. Die Versuchspersonen konsumierten täglich 240 ml Granatapfelsaft (n = 146) oder ein Kontrollgetränk (n = 143) für einen Zeitraum von 18 Monaten. Die Einteilung der Probanden in die entsprechenden Gruppen erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Die Gruppe mit dem Granatapfelsaft bekam einen Saft mit 140 kcal, 0 g Fett, 1 g Protein und 35 g Gesamtkohlenhydraten. Das Kontrollgetränk für die Kontrollgruppe bekam ein Getränk mit ähnlicher Farbe und Inhalt . Die Getränke waren in Flaschen, die jeweils die Tagesration enthielten abgepackt und so aufgemacht, dass weder die Teilnehmer noch das Personal davon den Inhalt ablesen konnten.

Den Testpersonen wurde mitgeteilt, dass das Produkt eine Mahlzeit oder ein Getränk mit einer ähnlicher Kalorienzahl aus dem bisherigen Speiseplan ersetzen sollte. Die Einhaltung des täglichen Konsums des Granatapfelsaftes wurde durch ein Tagebuch der Testpersonen überprüft.

Ultraschallmessungen der Halsschlagader wurden zu Beginn der Studie, nach 12 Monaten und zum Ende der Forschung gemessen. Alle Messungen wurden während der Untersuchung in derselben Arterienregion durchgeführt. Die CIMT- Werte wurden aus 70-100 Einzelaufnahmen ermittelt, die entlang eines 1 cm langen Stückes der Karotis aufgenommen worden sind.

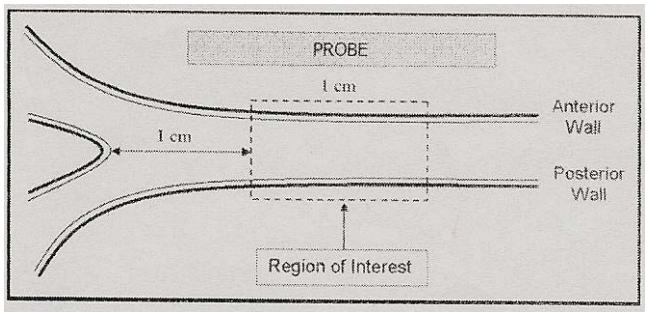


Abbildung 8: Schematische Darstellung der untersuchten Region der Intima-Media- Dicke in einer gewöhnlichen Halsschlagaderarterie. Eingezeichnet sind außerdem die hintere und vordere Gefäßwand. (Davidson et al., 2009)

Des Weiteren wurde eine Analyse der Lipide (nüchtern), der Serumchemie, der Hämatologie sowie der Urinwerte zu Beginn der Studie, nach 13 Wochen, nach 12 Monaten und am Ende der Studie durch ein Labor durchgeführt.

Zudem wurden gefrorene Blutproben zu einem Lipidforschungszentrum geschickt um unter anderem das Apolipoprotein- A1 und das Apolipoprotein- B 100 zu messen.

Ergebnisse

Nach 18 monatigem Konsum von Granatapfelsaft wurde kein signifikanter Unterschied in der Gesamtentwicklung der CIMT zwischen den Personen mit Granatapfelsaft und der Kontrollgruppe gefunden. Jedoch ist nach Analyse der Blutergebnisse zu erwähnen, dass bei jenen Personen mit Werten im schlechtesten Drittel bezogen auf die anfänglichen Lipidperoxide im Serum, Triglyceride (TG), High- Dendity- Lipoprotein (HDL), Cholesterin, Verhältnis von TG zu HDL, Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL und das Apolipoprotein B 100 sowie die Wanddicke der vorderen CIMT sich bei den Personen mit Granatapfelsaftbehandlung signifikant weniger erhöht hat, als bei der Kontrollgruppe.

Tabelle 3: Wanddicke der Intima- Media der Halsschlagader. (Davidson et al., 2009)

Variable	Granatapfelsaft	Kontrolle	p-Wert
Vordere Wand*			
Personen	69	82	
Grundwert (mm)	0.84 ±0.02	0.85 ± 0.02	0.591
12 Monate (mm)	0.82 ± 0.02	0.84 ± 0.02	0.204
Ende der Behandlung (mm)	0.80 ± 0.02	0.83 ± 0.02	0.222
Entwicklung bis zum Ende der Behandlung (mm/Jahr)	-0.022 ± 0.014	-0.011 ± 0.012	0.570
Hintere Wand			
Personen	146	143	
Grundwert (mm)	0.77 ± 0.0	0.77 ± 0.01	0.888
12 Monate (mm)	0.78 ± 0.01	0.79 ± 0.01	0.128
Ende der Behandlung (mm)	0.79 ± 0.01	0.78 ± 0.01	0.945
Entwicklung bis zum Ende der Behandlung (mm/Jahr)	0.013 ± 0.003	0.009 ± 0.003	0.587
Insgesamt			
Personen	146	143	
Grundwert (mm)	0.78± 0.01	0.79± 0.01	0.336
12 Monate (mm)	0.79 ±0.01	0.81± 0.01	0.022
Ende der Behandlung (mm)	0.79 ±0.01	0.80 ±0.01	0.168
Entwicklung bis zum Ende der Behandlung (mm/Jahr)	0.005 ±0.004	0.005 ± 0.004	0.654

Werte geben die Anzahl der Personen oder die Mittelwerte ± Standardabweichung an
* die vordere Wand konnte nur bei den Versuchspersonen gemessen werden, die vorher dem Einsatz eines intravenösen Kontrastmittels zugestimmt haben.

Diskussion

Die Ergebnisse belegen, dass der Konsum von Granatapfelsaft keinen Effekt auf die Entwicklung der CIMT hat, jedoch zeigt die Studie trotzdem, dass täglicher Konsum von Granatapfelsaft sich positiv auf die Blutfettwerte auswirkt. Somit kann der Granatapfel einen insgesamt gesundheitlich positiven Beitrag für das Herz-Kreislaufsystem leisten.

In der Studie wird der Granatapfelsaft, außer auf seine Nährwertangaben, nicht näher beschrieben. Vielleicht wäre es sinnvoller einen Granatapfelsaft mehr mit Hinblick auf seine Polyphenolmenge für eine Untersuchung auszuwählen, denn Wissenschaftler
kamen auf die Erkenntnis, dass eine Kombination aus Granatapfelextrakten aus verschiedenen Pflanzenteilen effektiver sein sollen, als jeder einzelne Extrakt (Lansky et al., 2005) und (Albrecht et al., 2004). Empfehlenswert wäre es daher eine Fortsetzung dieser Studie durchzuführen mit Berücksichtigung der Auswahl des Granatapfelsaftes. In einem 100%‘tigen Vollfruchtsaft eines Granatapfels sind mehr Inhaltsstoffe enthalten, als in einem Granatapfelsaft, wo der Saft nur aus den Samenhüllen besteht.

4.3 Pomegranate juice polyphenols increase recombinant paraoxanase-1 binding to high-density lipoprotein: Studies in vitro and in diabetic patients.

(Fuhrmann et al., 2009, 1-8)

Im Gegensatz zu gesunden Menschen weisen Diabetiker ein geringeres Verhältnis von HDL-PON1 zu freier PON1 auf. Das Gen mit der Kurzbezeichnung PON1 ist ein antioxidativ wirkendes Enzym, das sich in den HDL-Partikeln befindet. Dieses Enzym besitzt die Eigenschaft oxidative Radikale zu beseitigen und dem steht in diesem Zusammenhang eine protektive Wirkung bezüglich der Arteriosklerose zu (www.moldiag.de). Dadurch, dass die PON1-Aktivität bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus vermindert ist, sind diese dazu prädestiniert an den Herzkranzgefäßen zu erkranken (Lakshman MR et al., 2006).

Diabetes wird mit erhöhtem oxidativen Stress in Verbindung gebracht. Die Wissenschaftler, die diese Studie angelegt haben, hatten das Ziel gehabt unter bestimmten experimentellen Bedingungen PON1 an das HDL zu binden. Die Methoden waren u.a. in vitro unter Oxidation, Hinzufügung von Polyphenolen und in vivo Dosierung mit Polyphenolen des Granatapfels bei Diabetes- Patienten.

Methoden

Für diese Studie wurden sechs männliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Folgende Daten wurden erfasst:

Alter:	59 Jahre +/- 2 Jahre
Serumglukosespiegel:	199 +/- 33 mg/ dl
Hämoglobin A_{1c}- Spiegel:	7,5- 11,3 %
BMI (Body-Mass- Index):	30 +/- 3 kg/ m^2

Die Teilnehmer konsumierten für einen Zeitraum von vier Wochen 50 ml Granatapfelsaft, der 2600 ppm GAE (Gallussäureäquivalent) enthielt. Den teilnehmenden Patienten wurde nach 12- stündigem Fasten vor und nach Einnahme des Granatapfelsaftes Blut entnommen. Die Plasmaproben wurden 20 Minuten nach der Blutentnahme durch Zentrifugierung separiert und vier Wochen bei 4° C aufbewahrt, bis zur zweiten Plasmaprobe nach Einnahme des Granatapfelsaftes. Danach wurden die HDL-Fraktionen aus allen Plasmaproben separiert und

sofort auf die Bindung von FITC- markierten (Fluoreszeinisothiocyanat) rePON1 analysiert. Eine HDL- Fraktion wurde vor Studienbeginn aus dem Plasma separiert und nach vier Wochen Aufbewahrung bei 4° C. Dies diente zur internen Kontrolle. Beide HDL-Fraktionen wiesen ähnliche Kapazitäten auf , PON1 zu binden, was zeigt, dass die Aufbewahrung zu keinen nachweisbaren Veränderungen innerhalb der Versuchsfehler der Methode führte.

Die Teilnehmer wurden durch sich selbst kontrolliert, da die Forscher alle Daten, die nach dem Verzehr des Granatapfelsaftes erfasst hatten und mit denen vor dem Verzehr des Saftes verglichen. Alle Patienten waren Nichtraucher und wurden für mindestens zwei Wochen vor Studienbeginn mit Statinen behandelt. Drei gesunde Testpersonen dienten als Kontrolle.

In vitro wurde die Bindung markierter PON1 an HDL unter verschiedenen oxidativen Bedingungen untersucht, indem durch Polyacrylamid- Gelektrophorese freie markierte rePON1 von HDL- gebundenen markierten rePON1 getrennt wurden.

Ergebnisse

Je höher die HDL- Oxidation, umso geringer wurde das Verhältnis von HDL- rePON1 zu freier rePON1. Die Antioxidantien im Granatapfelsaft hemmten die Neuverteilung von rePON1. Granatapfelsaft und seine Polyphenole Punicalagin, Gallussäure oder Ellagsäure führten zu einem Anstieg an rePON1- Bindungen an nicht- oxidiertes HDL.

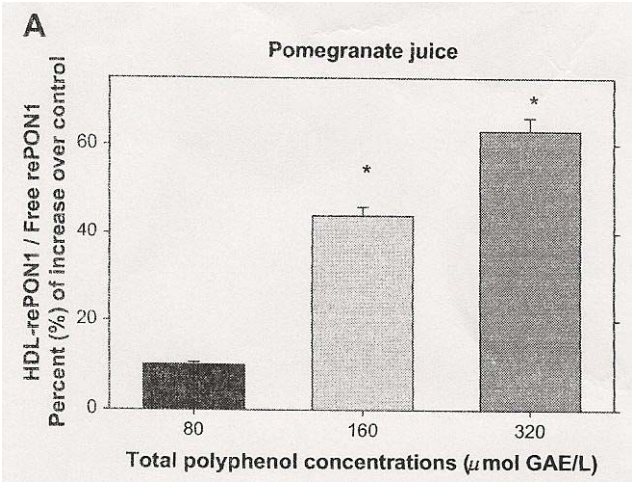


Abbildung 9: HDL-rePON1/ freie rePON1 Prozent (%) des Anstiegs gegenüber der Kontrolle. (Fuhrmann et al., 2009)

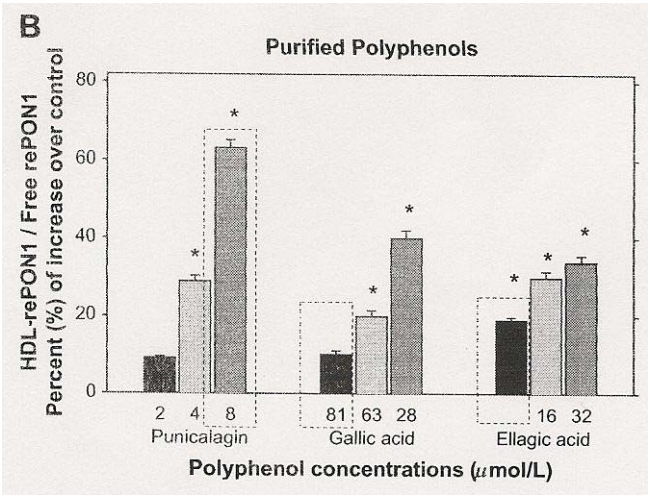


Abbildung 10: Gereinigte Polyphenole.
(Fuhrmann et al., 2009)

Um die Resultate der in vitro- Versuche auf physiologische Relevanz in vivo auszuweiten, wurde die Bindung von rePON1 an HDL untersucht , das sechs Diabetikern vor und nach dem Verzehr von Granatapfelsaft entnommen wurde. Drei gesunde Testpersonen dienten als Kontrolle. Charakteristisch für Diabetiker ist erhöhter oxidativer Stress (Giugliano et al.,1996), und ihre HDL- Oxidation ist höher als bei gesunden Testpersonen (Sanguinetti et al., 2001).

Die HDLs wurden für eine Stunde bei 37° C mit FITC- rePON1 inkubiert. Das Verhältnis von HDL- rePON1 zu freier rePON1 bei den gesunden Testpersonen war 10,3 +/- 1,4 (Mittelwert +/- Standardabweichung), während bei den Diabetikern vor Verzehr des Granatapfelsaftes das Verhältnis von HDL- rePON1 zu freier rePON1 signifikant ($P < 0,05$) abgefallen war auf 8,3 +/- 2,1 (Mittelwert +/- Standardabweichung), was auf eine geringere Fähigkeit des HDL bei Diabetikern, rePON1 zu binden, schließen lässt.

Wenn hingegen HDL von Diabetikern verwendet wurden, die nach der Einnahme von Granatapfelsaft entnommen wurden, stieg das Verhältnis von HDL- rePON1/ freier rePON1 auf 11,6 +/- 2,9 (Mittelwert +/- Standardabweichung) an.

Abbildung 11 zeigt das HDL- rePON1/ freier rePON1 Verhältnis für jeden der diabetischen Patienten für vor und nach dem Granatapfelsaftverzehr entnommenes HDL. Die Ergebnisse zeigen, dass Granatapfelsaft zu einem Anstieg der rePON1- Bindefähigkeit des HDL nicht nur in vitro, sondern auch in vivo führte.

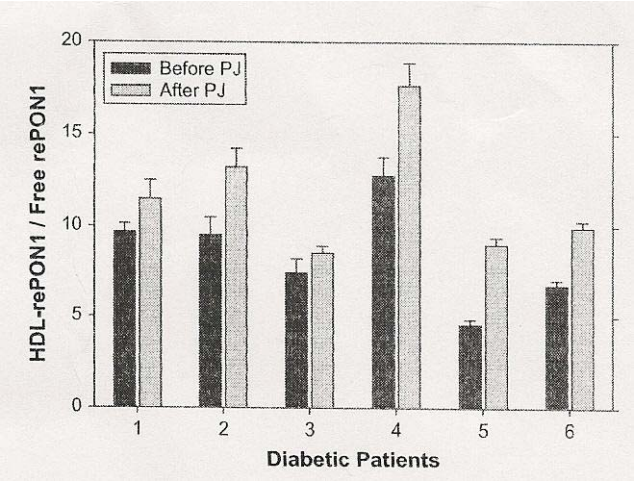


Abbildung 11: HDL rePON1/ freie rePON1 vor und nach Granatapfelsaftverzehr bei sechs diabetischen Patienten. (Fuhrmann et al., 2009)

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass nach Einnahme des Granatapfelsaftes sich ein günstigeres Verhältnis von HDL- rePON1 zu freier rePON1 bei den Diabetikern einstellt.
Da Diabetiker geneigt sind an Mikro- und Makroangiopathien zu erkranken, kann der regelmäßige Konsum von Granatapfelsaft dazu beitragen das Risiko an Arteriosklerose zu erkranken, mindern.
Jedoch ist die Zahl der Studienteilnehmer zu gering, als das man von den Ergebnissen Empfehlungen ableiten kann.
Dennoch stützen die Ergebnisse die positiven Wirkungen des Granatapfels auf das Herz-Kreislauf-System.
Die Studie sollte daher mit einer großen Patientengruppe wiederholt werden, um allgemeine Empfehlungen ableiten zu können.

4.4 Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifycations to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice.

(Aviram et al., 2000, 1062-76)

Granatäpfel sind reich an Antioxidantien. Dieser Nährstoff wird mit einer Hemmung von atherogenen Änderungen durch LDL, Zellformationen von Schaum-Makrophagen auf Arteriosklerose in Verbindung gebracht. Das Hauptanliegen dieser Studie war es in vitro und in vivo Effekte von Granatapfelsaft auf arteriosklerotische Veränderungen des LDL, in Bezug auf seine Speicherung, Oxidation und Ansammlung beim Menschen sowie bei arteriosklerotischen Mäusen mit einem Defizit des Apolipoproteins (E°) zu erforschen.

Testobjekte und Methoden

Versuche mit Menschen:

Der antioxidative Effekt vom Granatapfel wurde ex vivo in zwei Studien mit Menschen erforscht. In der ersten Studie wurden 13 gesunden, nichtrauchenden Männern im Alter von 20-35 Jahren, die keine Medikamente nahmen, zwei Wochen lang 50 ml Granatapfelsaft pro Tag (mit 1.5 mmol Gesamtpolyphenol) gegeben. In der zweiten Studie, die bis zu zehn Wochen dauerte, wurden drei Teilnehmern ansteigende Konzentrationen von Granatapfelsaft (20-80 ml pro Tag, mit 0.54-2.16 mmol Gesamtpolyphenol am Tag) verabreicht. Die Versuchspersonen waren Studenten oder Labormitarbeiter der medizinischen Fakultät. Die Mitarbeit der Teilnehmer bezüglich des Konsums des Granatapfelsaftes wurde durch täglichen Kontakt bestätigt. Der durchschnittliche BMI war 23.0 +/- 1.5 kg/m². Der BMI veränderte sich nicht signifikant während der Dauer der Studie. Plasmaproben wurden 12 Stunden vor Beginn der Studie und nach 1 und 2 Wochen Granatapfelsaftkonsum entnommen.

Versuche mit Mäusen:

30 E°- Mäuse wurden von Rockfeller Universität in New York zur Verfügung gestellt. Die Mäuse wurden einer Genveränderung in embryonalen Stammzellen unterzogen, umso Mäuse mit einem Apolipoprotein-E-Defizit zu bekommen (Plump et al., 1992).

Sechs Wochen alte E°-Mäuse wurden in drei Gruppen mit je zehn Individuen aufgeteilt. Die drei Gruppen bekamen 0, 6.25 oder 12.5 µl Granatapfelsaft (entspricht 0, 0.175 und 0.350 µmol an Gesamtpolyphenolen) mit ihrem Trinkwasser pro Maus und Tag verabreicht.
Plasmaproben wurden im Alter von 6, 9, 12 und 14 Wochen entnommen, um Plasma- und LDL-Analysen durchzuführen. Am Ende der Studie wurden den Mäusen peritoneale Makrophagen und Aorten entnommen. Um den Effekt von Granatapfelsaftkonsum auf die Ausbreitung von Arteriosklerose zu untersuchen, wurde 11 Wochen lang E°-Mäusen 31µl Granatapfelsaft (entspricht 0.875 µmol Gesamtphenol) per Maus und Tag verabreicht, während Kontrollmäuse reines Trinkwasser bekamen. Am Ende der Studie wurde jeder Maus die Hauptschlagader entnommen.

Lipidperoxidation im Plasma:

In den in vitro Studien wurde menschliches Plasma von einem gesunden Freiwilligen entnommen. Das Plasma wurde mit phosphatgepufferter Salzlösung verdünnt und ansteigende Konzentrationen von Granatapfel-Polyphenolen (0-1.5 µmol/l) wurden zum Plasma hinzugefügt.
In den in vivo Studien wurde das Plasma der Teilnehmer vorher und nach zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum entnommen. Bei den E°-Mäusen wurde nach 0, 9 und 14 Wochen Granatapfelsaftkonsum Blut entnommen. In beiden Versuchsreihen wurde das Plasma entweder mit oder ohne der Zugabe von 100 mmol/l einem freien Radikalproduzenten zwei Stunden lang bei 37° C inkubiert. Der Radikalproduzent AAPH (2,2- Azobis-2-Amidinopropan Hydrochlorid) ist eine wasserlösliche Azo-Komponente, die thermisch zersetzt wird und gleichmäßig Peroxyl-Radikale produziert.

In dieser Studie wurde umfangreich mit entsprechenden Methoden bei männlichen Freiwilligen und arteriosklerotischen Mäusen mit einem Defitzit des Apolipoproteins E (E°) der Effekt des Konsums von Granatapfelsaft auf die Oxidation, Ansammlung und Speicherung von Lipoproteinen, auf arteriosklerotische Makrophagen, auf Thrombozytenaggregation und Arteriosklerose untersucht. Die Untersuchungsparamater waren u.a.:

- Paraoxonase im Serum
- Der Gesamt-antioxidative Status im Plasma
- Isolation der Lipoproteine
- Lipoprotein- Oxidation

- LDL Ansammlung und Speicherung
- Peritonealmakrophagen bei Mäusen
- LDL Oxidation durch Makrophagen
- Thrombozytenaggregation
- Arteriosklerotische Läsionen der Aorta

Ergebnisse

Ex vivo Studien bei Menschen und Mäusen: Plasmalipidmuster

Die zweiwöchige Einnahme von Granatapfelsaft hatte keinen signifikanten Effekt auf das Plasmalipidprofil, einschließlich Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triaglycerolkonzentration bei den 13 gesunden Männern gehabt.

Außerdem gab es keinen signifikanten Effekt der steigenden Granatapfelkonzentrationen auf die Blutzusammensetzung, Plasmalipide und Lipoproteine bei drei untersuchten Teilnehmern, außer, dass Plasmaglukose, Cholesterin und die Triaglycerolkonzentration nach einer Woche mit Gabe der höchsten Granatapfelkonzentration (80 ml/ Tag) 10-15% höher waren. Auch wurde kein signifikanter Effekt von Granatapfelsaftkonsum auf die Lipidkonzentration im Plasma bei E°-Mäusen nachgewiesen.

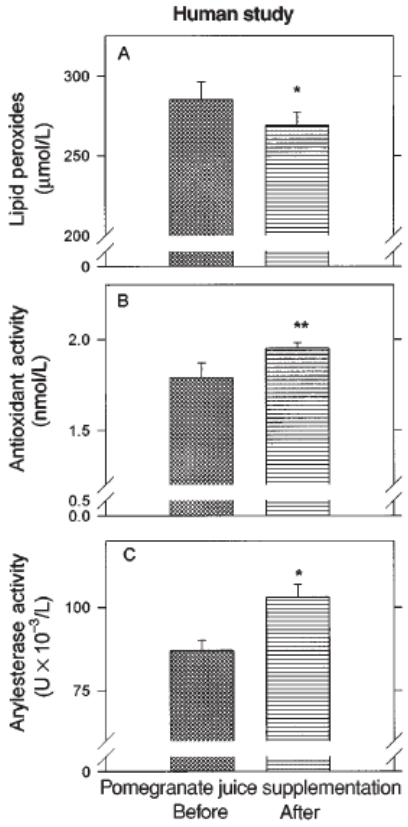
Tabelle 4: Der Effekt von Granatapfelsaft-Gabe auf Plasmalipide und Lipoproteine[1] (Aviram et al., 2000)

	Behandlungszeit		
	0 (vorher)	1 Woche	2 Wochen
	Mmol/l		
Gesamtcholesterin	5.0 ± 0.4	5.2 ± 0.4	5.3 ± 0.3
LDL Cholesterin	3.1 ± 0.3	3.2 ± 0.2	3.5 ± 0.3
VLDL Cholesterin	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1
HDL Cholesterin	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1
Triacylglycerine	1.6 ± 0.2	1.7 ± 0.3	1.7 ± 0.1

[1]Mittelwerte ± Standardabweichung, *n=13*. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messpunkten.

Lipidperoxidation im Plasma:

Die Ergebnisse zeigen, dass menschliches Plasma nach zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum eine kleine aber signifikante um 6% weniger starke Anfälligkeit für AAPH-induzierte Lipidperoxidation im Vergleich zu den Werten im Plasma vor Studienbeginn hatte.



(Aviram et al., 2000)

Abbildung 12 A:
Effekte von zweiwöchiger Gabe von Granatapfelsaft auf die Lipidperoxidation.

Abbildung 12 B:
Effekte von zweiwöchiger Gabe von Granatapfelsaft auf die Aktivität der Antioxidantien.

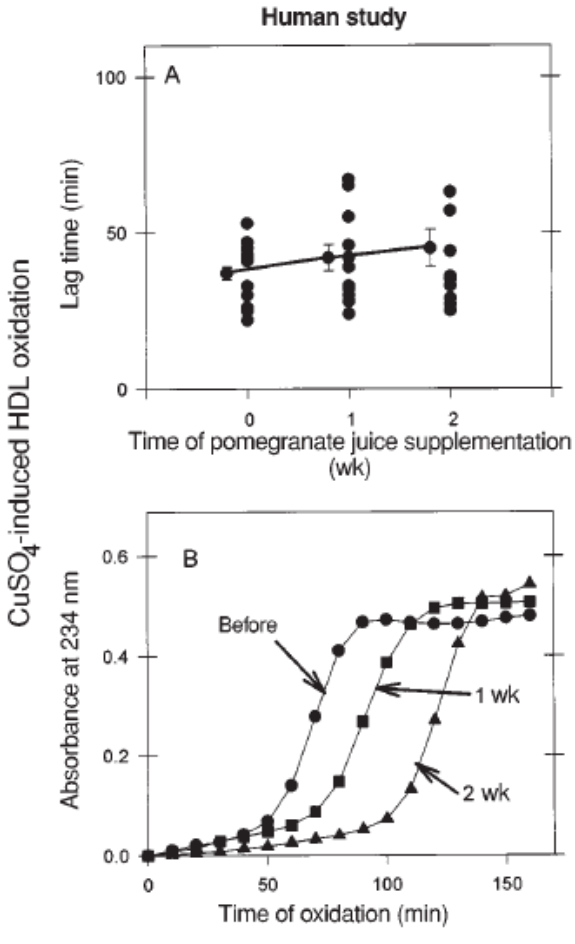
Abbildung 12 C:
Effekte von zweiwöchiger Gabe von Granatapfelsaft auf die Arylesterase-Aktivität.
Abbildung 12 C zeigt, dass eine zweiwöchige Einnahme von Granatapfelsaft zu einer signifikanten 18%‘ igen Erhöhung der Paraoxonase im Serum führte.

Um die Effekte von niedrigen oder hohen Dosierungen von Granatapfelsaft auf die Lipidperoxidation im Plasma zu bestimmen und um zu untersuchen, ob die Effekte auch nach Beendung der Granatapfelsafteinnahme andauerten, haben die Forscher drei Teilnehmer weiterhin untersucht. Der Konsum von 20 ml Granatapfelsaft für eine Woche ergab eine signifikante 11%` ige Abnahme der Lipidperoxidation im Plasma. Die Einnahme von 50 ml Granatapfelsaft für eine weitere Woche ergab eine 21%` ige Abnahme der Lipidperoxidation im Plasma. Doch eine weitere Erhöhung der Dosis auf 80 ml Granatapfelsaft/ Tag für eine weitere Woche zeigte keinen weiteren Effekt auf die Anfälligkeit des Plasmas und die Lipidperoxidation. Der hemmende Effekt durch den Granatapfelsaftkonsum auf die

Lipidperoxidation des Plasmas wurde auch zwei Wochen nach Ende des Granatapfelsaftkonsums nachgewiesen (Ergebnisse nicht dargestellt).

Paraoxonase ist an HDL gebunden. Die Forscher fragten sich, ob die erhöhte Aktivität der Paraoxonase im Serum nach dem Granatapfelsaftkonsum mit einer verringerten Oxidationsanfälligkeit des HDL verbunden ist. Die Ergebnisse zeigen, dass eine zweiwöchige Gabe von Granatapfelsaft signifikant ($P < 0.01$) die Resistenz von HDL gebundener Kupferionen-induzierter Oxidation erhöhte.

In der Nachfolgenden Abbildung ist eine repräsentative kinetische Analyse der Kupferionen-induzierten HDL- Oxidation vor Studienbeginn und nach einer bzw. zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum zu sehen.



(Aviram et al., 2000)

Abbildung 13 A:
Mittlere Zeitspanne +/- Standardabweichung bis zum Beginn der HDL-Oxidation, beobachtet bei 12 gesunden Freiwilligen vor (0) bzw. nach 1 oder 2 Wochen Granatapfelsaftkonsum.

Abbildung 13 B:
Repräsentative Oxidationskurve vor bzw. nach 1 und 2 Wochen Granatapfelsaftkonsum.

Granatapfelsaftkonsum zeigte auch bei den E°-Mäusen antioxidative Effekte. Der Grundwert der Oxidation, gemessen als Lipidperoxide im Plasma von Kontroll-E°-Mäusen, stieg kontinuierlich mit zunehmendem Alter an. Bei Mäusen, die mit Granatapfelsaft gefüttert

wurden, war die Lipidperoxidation wesentlich geringer und dieser Effekt war abhängig von der Konzentration des Granatapfelsaftes.

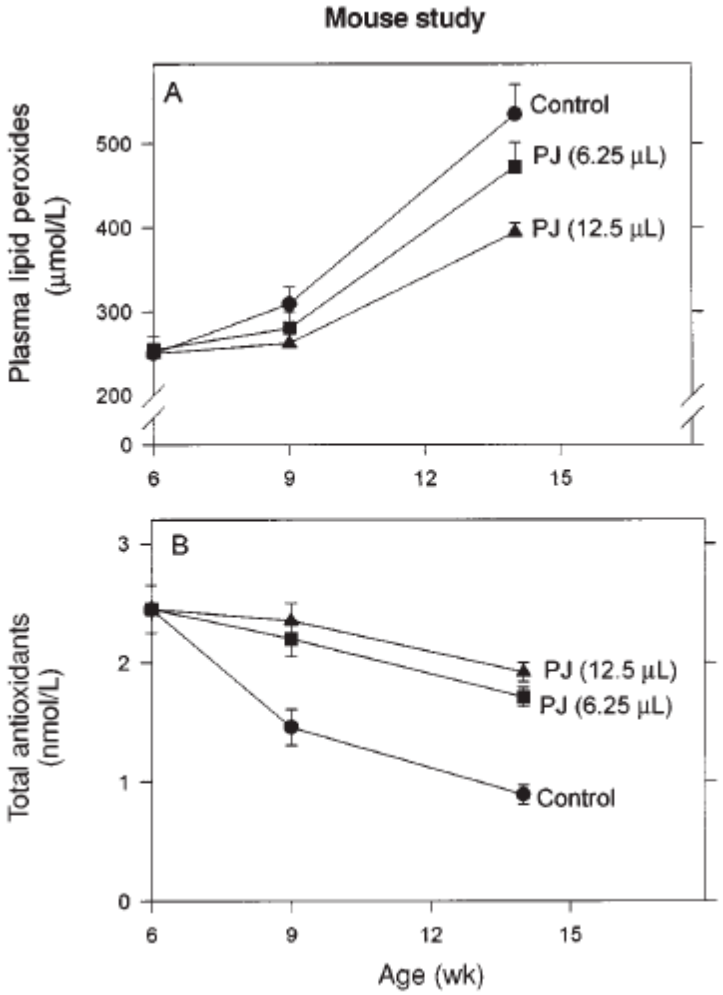


Abbildung 14 A:
Lipidperoxidation im Plasma.

Abbildung 14 B:
Gesamtantioxidantien.

(Aviram et al., 2000)

Die Abbildung 14 B zeigt, dass auch die Antioxidantien bei E°-Mäusen, die Granatapfelsaft bekamen höher waren, als bei den Kontrollmäusen. Dieser Effekt war auch konzentrations-abhängig.

Veränderungen des LDL: Human-Studie

LDL Oxidation:

Hier zeigen die Ergebnisse, dass die Anfälligkeit des LDL auf Kupferioneninduzierte Oxidation kontinuierlich durch die Einnahme von Granatapfelsaft verringert wurde.

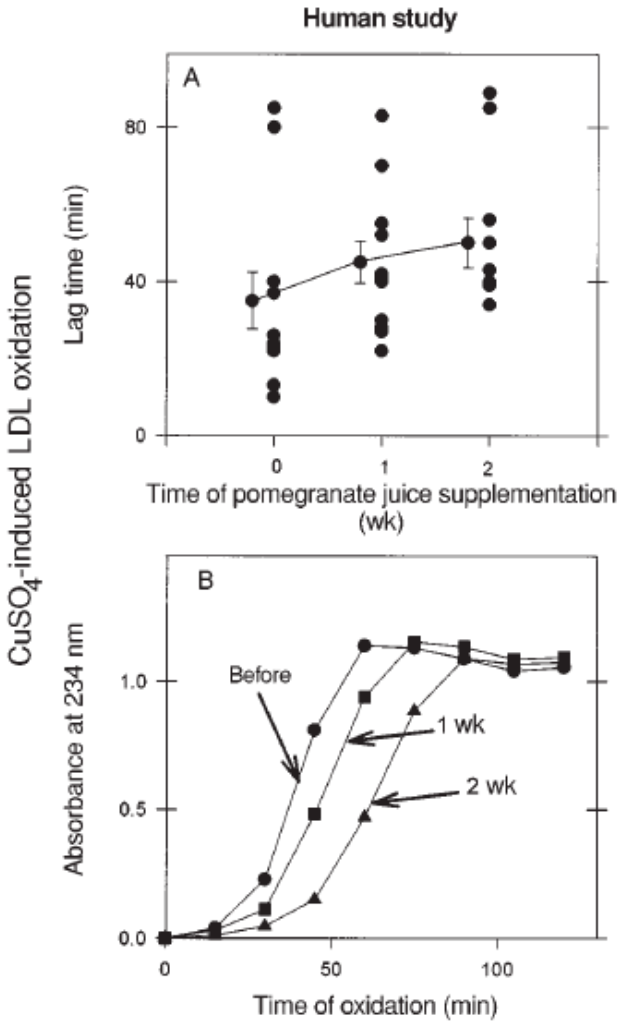


Abbildung 15 A:
Kupfersulfat-Ionen-induzierte LDL-Oxidation.

Abbildung 15 B:
Absorption bei 234 nm nach 50 und 100 min.

(Aviram et al., 2000)

Ebenso zeigen die Ergebnisse bei den E°-Mäusen ähnliche Werte, wie bei der menschlichen Studie. Die Gabe von Granatapfelsaft reduzierte die Anfälligkeit des LDL gegenüber Kupferionen-induzierter Oxidation (Ergebnisse nicht dargestellt).

LDL Aggregation: Human-Studie

Das LDL und seine oxidative Veränderung wie auch seine Ansammlung in den Gefäßen fördern die Arteriosklerose (Suits AG et al., 1989). In dieser Untersuchung zeigen die

Ergebnisse, dass die Zugabe von steigenden Konzentrationen von Granatapfelsaft zu LDL seine Neigung sich anzusammeln, verringerte. Dieser Effekt war abhängig von der zugegebenen Konzentration (Abbildung 16A).

Bei sieben von 13 Personen, die eine oder zwei Wochen lang Granatapfelsaft konsumiert haben, zeigte sich eine Reduktion der LDL-Ansammlung (Abbildung 16 B).

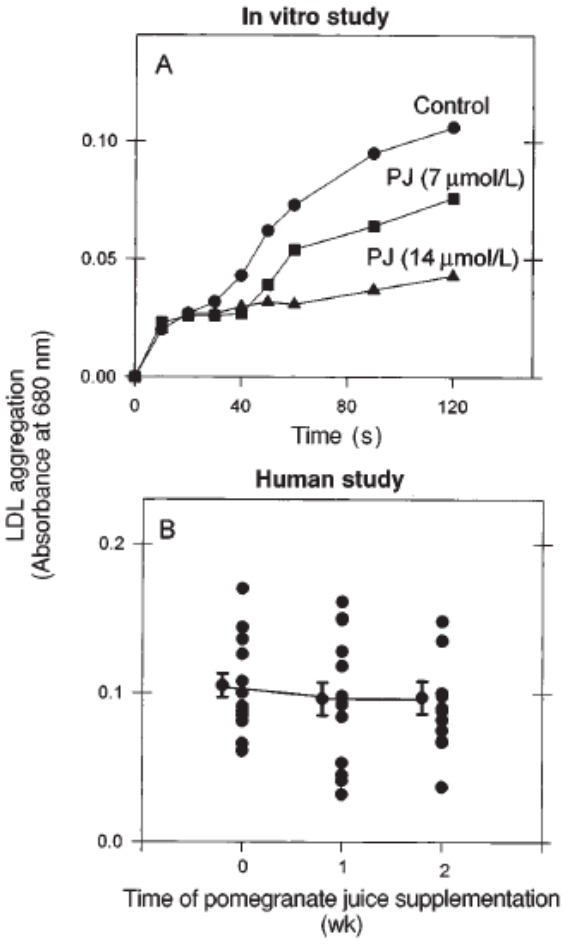


Abbildung 16 A:
LDL-Ansammlung in Abhängigkeit von der Konzentration.

Abbildung 16B:
LDL-Ansammlung bei Human- Studie vor, nach einer und zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum.

(Aviram et al., 2000)

LDL- Bindung: Human-Studie

In vitro wurde untersucht, ob die Zugabe von steigenden Konzentrationen von Granatapfelsaft zu LDL, Chondroitinsulfat zu binden, reduziert. Die Bindung von LDL und Chondroitinsulfat können zum Einbau von LDL in die Arterienwand führen. Dieses Ereignis ist auch als LDL-Bindung bekannt (Williams KJ, Tabas I, 1995).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Zugabe von Granatapfelsaft zu LDL zu einer Reduktion (dosenabhängig) der Fähigkeit von LDL Chondroitinsulfat zu binden, führt.

An Chondroitinsulfat bindendes LDL wurde nach Zugabe von 3.5 µmol Polyphenolen aus Granatapfel um bis zu 75 % reduziert (17A).

Bei den Versuchspersonen, die Granatapfelsaft zwei Wochen konsumiert haben, wurde die LDL- Bindung nur bei einigen Teilnehmern verbessert. Wie Abbildung 17B zeigt, gab es keinen signifikanten Effekt auf den Mittelwert aller Versuchspersonen. Eine Reduktion der Fähigkeit des LDL Chondroitinsulfat zu binden, wurde nach einer Woche Granatapfelsaftkonsum bei 69 % der Teilnehmer und nach 14 Tagen bei 54 % der Studienteilnehmer festgestellt.

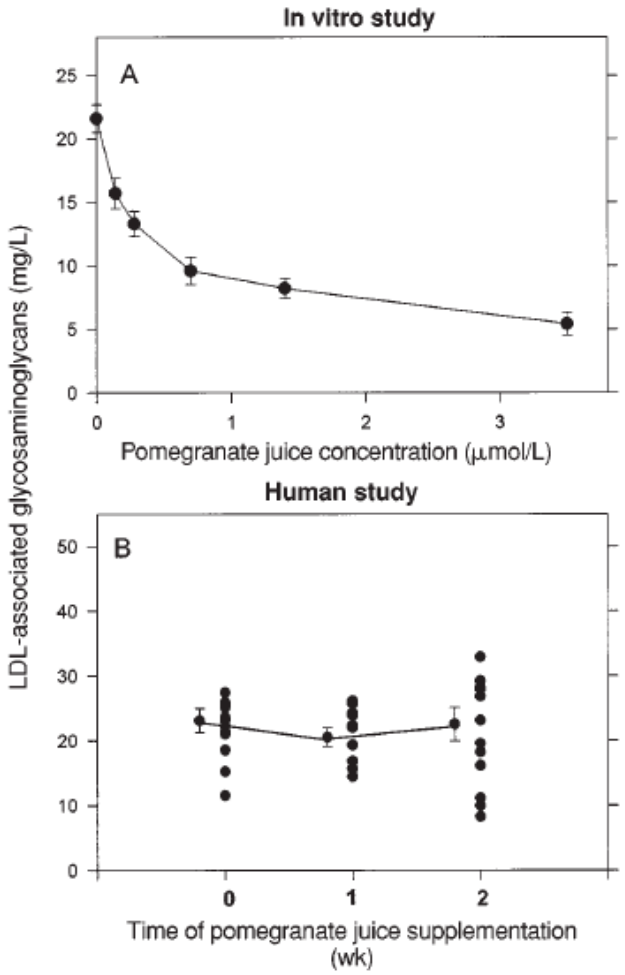


Abbildung 17 A:
LDL-assoziierte Glykosaminoglykane (mg/L) in Abhängigkeit von der zugegebenen Konzentration des Granatapfelsaftes.

Abbildung 17 B:
LDL-assoziierte Glykosaminoglykane (mg/L) vor, nach einer und zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum.

(Aviram et al., 2000)

Versuche mit Mäusen:

In dem Versuch bei dem die Wissenschaftler die Arteriosklerose durch Makrophagen bei E°-Mäusen untersuchten, wurde aus der Bauchhöhle von Kontroll-E°-Mäusen und von E°-Mäusen, die zwei Monate lang 12.5 µmol Granatapfelsaft pro Tag bekamen, die Peritonealmakrophagen entnommen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Lipidoxidation der MPMs (mouse peritonealmakrophagen von Mäusen) bei den E°-Mäusen, die Granatapfelsaft

konsumiert hatten 53% geringer war, als die Lipidoxidation von MPMs bei den Kontrollmäusen (Abbildung 18 A).

Diese Zellen wurden außerdem unter oxidativem Stress mit LDL inkubiert, für einen Zeitraum von 18 Stunden.

Abbildung 18 B zeigt, dass die Aufnahme von Granatapfelsaft zu einer 82%‘ igen Hemmung der Makrophagen vermittelten LDL-Oxidation führte.

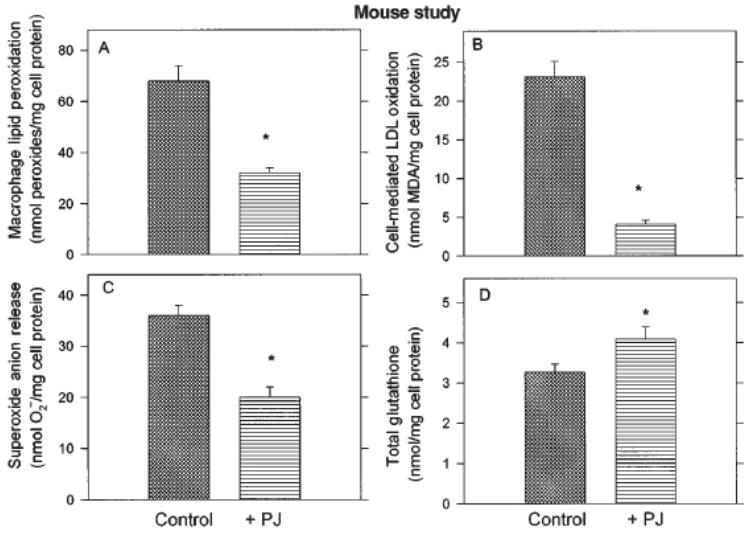


Abbildung 18 A-D: Studie an Mäusen. (Aviram et al., 2000)

Zudem haben die Wissenschaftler die Aorten der Mäuse auf ihre Bildung von arteriosklerotischen Läsionen untersucht. Der Konsum von Granatapfelsaft reduzierte bei E°-Mäusen die Größe ihrer arteriosklerotischen Läsionen um 44% und die Anzahl der Schaumzellen im Vergleich zu E°-Mäusen , die nur Wasser bekamen. In der nächsten Abbildung sind mikroskopische Aufnahmen von E°-Mäusen und derer typischen arteriosklerotischen Läsionen zu sehen.

In Abbildung 19 A ist die Kontrollgruppe zu sehen und in Abbildung 19 B sind jene zu sehen, die Granatapfelsaft konsumiert haben. Es ist nicht zu übersehen, dass die Läsionen bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu der Granatapfelsaftgruppe größer waren und diese bestanden aus mehr lipidreichen makrophagischen Schaumzellen.

Die Läsionsbereiche mit Granatapfelsaft behandelten Mäusen waren um 44% kleiner, als die Bereiche in den Aorten der Kontrollmäuse.

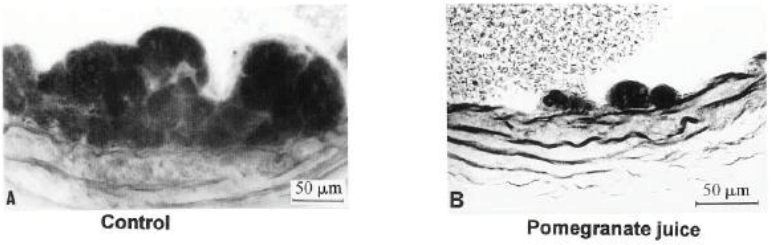


Abbildung 19A und 19B: Arteriosklerotische Läsionen bei E°-Mäusen.

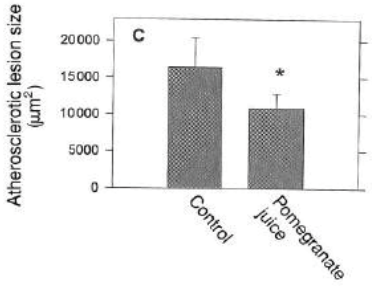


Abbildung 19 C: Größe der arteriosklerotischen Läsionen (µm²) bei der Kontrolle und mit Granatapfelsaft behandelten E°-Mäusen.

(Aviram et al., 2000)

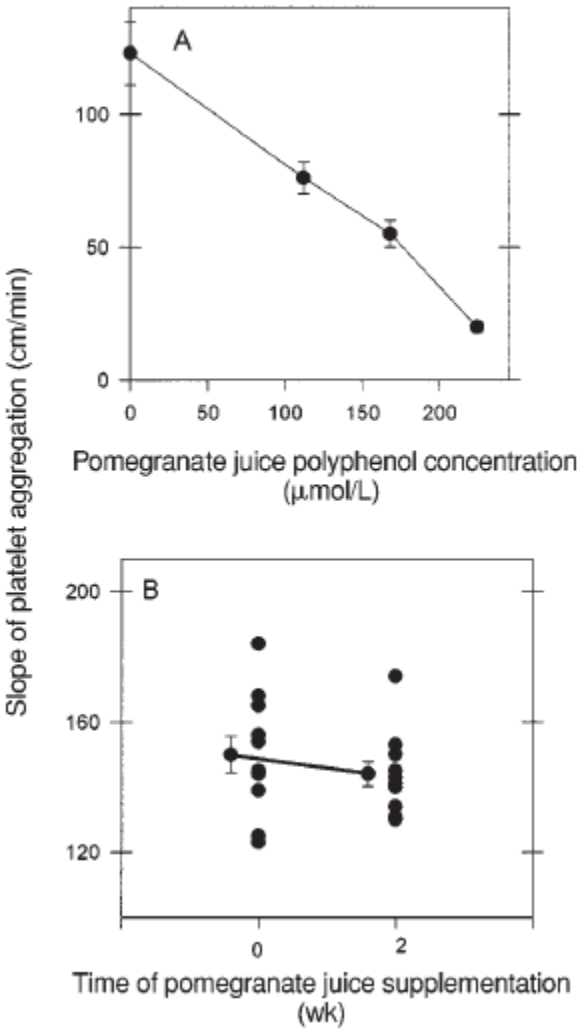
Thrombozytenaggregation: Human-Studie

Zirkulierende menschliche Thrombozyten sind an der Entwicklung von Arteriosklerose beteiligt. Eine erhöhte Thrombozytenaggregation wird mit einem erhöhten Risiko für Arteriosklerose in Verbindung gebracht (Aviram M, 1992) (Aviram M, 1995) (Sinzinger H, 1986).

Die Wissenschaftler untersuchten, ob Granatapfelsaft die Plättchenaggregation absenken kann. In vitro inkubierten die Forscher Thrombozytenreiches Plasma mit steigenden Konzentrationen von Granatapfelsaft. Durch Zugabe von Kollagen wurde eine Aggregation eingeleitet. Thrombozytenreiches Plasma wurde aus 11 gesunden Freiwilligen vor (0) und nach zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum isoliert.

Die Ergebnisse zeigen, dass Granatapfelsaft abhängig von seiner Konzentration Kollagen-ausgelöste Plättchenaggregation um bis zu 90% hemmte.

Auch wurde die Aggregation im Thrombozytenreichen-Plasma ex vivo untersucht. Hier zeigen die Ergebnisse, dass nach zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum die Kollagen-induzierte Plättchenaggregation signifikant um 11% (P> 0.02) im Vergleich zur Plättchen-aggregation vor dem Granatapfelsaftkonsum reduziert war.



(Aviram et al., 2000)

Abbildung 20 A:
Abfall der Plättchenaggregation in Abhängigkeit von der Polyphenolkonzentration.

Abbildung 20 B:
Abfall der Plättchenaggregation nach 2 Wochen Granatapfelsafteinnahme.

Diskussion

Bei Menschen senkte die Einnahme von Granatapfelsaft die Anfälligkeit des LDL sich anzusammeln und gespeichert zu werden (in vitro und teilweise auch in vivo). Zudem erhöhte der Konsum von Granatapfelsaft die Aktivität der Paraoxonase im Serum beim Menschen.

Die Studie zeigt die Verbindung der antiarteriosklerotischen Eigenschaften von Granatapfelsaft mit seinem hemmenden Effekt auf die Lipidperoxidation im Plasma, bei den Lipoproteinen und in den Makrophagen. In den Versuchsreihen hemmte der Konsum von Granatapfelsaft arteriosklerotische Veränderungen des LDL, einschließlich seiner Speicherung, Oxidation und Ansammlung.

Bei E°-Mäusen wurde die Oxidation von LDL durch peritoneale Makrophagen nach dem Konsum von Granatapfelsaft erheblich gesenkt. Die Aufnahme von oxidiertem LDL und natürlichem LDL durch die peritonealen Makrophagen der Mäuse wurde nach der Gabe von Granatapfelsaft reduziert. Schließlich haben die Ergebnisse gezeigt, dass die Zugabe von Granatapfelsaft signifikant und langfristig die Entwicklung von arteriosklerotischen Läsionen bei E°-Mäusen um 44% gehemmt hat.

Der positive Effekt von Granatapfelsaft auf Arteriosklerose ist wahrscheinlich auf seine Fähigkeit zurückzuführen die Thrombozytenaktivierung abzuschwächen. Dieses ist nämlich ein zusätzlicher Risikofaktor für die Bildung von Arteriosklerose.
Die Thrombozytenaggregation wurde durch den Konsum von Granatapfelsaft ebenso verringert.

Die vorliegende Studie zeigt, dass Granatapfelsaft mögliche anti-atherogene Effekte bei gesunden Menschen und arteriosklerotischen Mäusen hat. Diese Fähigkeit des Granatapfels ist sehr wahrscheinlich auf seine antioxidativen Eigenschaften zurückzuführen.

4.5 The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications

(Fenercioglu et al., 2010, 118-124)

Gerade bei Diabetes mellitus Patienten ist durch die Hyperglykämie verursachte oxidative Stress im Organismus von großer Bedeutung. Der oxidative Stress ist Hauptursache für die Entwicklung von kardiovaskulären Komplikationen. Da Antioxidantien kardiovaskuläre Beschwerden bei Diabetes mellitus lindern können, war das Ziel dieser Studie die Effekte des Konsums aus Antioxidantien aus Granatapfelextrakt, Grünem Tee Extrakt und Vitamin C auf oxidativen Stress bei Typ-2-Diabetikern , die regelmäßig trainierten und auf eine Kohlenhydratarme-Diät gesetzt wurden, zu untersuchen. Zudem war das Ziel herauszubekommen, inwiefern die Zufuhr von Antioxidantien sich auf das Herz-Kreislauf-System auswirkt. Außerdem wollten die Forscher die verbesserte Wirkung und die antioxidativen Mechanismen der phenolischen Wirkstoffe zusätzlich zu den anderen Messgrößen (Diät, Training) bei der Kontrolle von oxidativem Stress bei Diabetes und damit zusammenhängende Beschwerden Bei Typ-2-Diabetes Patienten nachweisen.

Methoden

Für die vorliegende Studie wurden 114 männliche und weibliche Patienten rekrutiert. Alle waren im Alter zwischen 40-65 Jahren und der Typ-2-Diabetes mellitus wurde bei ihnen neu diagnostiziert. Jeder der Teilnehmer wurde mit oralen Antidiabetika behandelt. Die Versuchsteilnehmer füllten einen medizinischen Fragebogen zur regelmäßigen Medikamenteneinnahme aus, um ihre Eignung nachzuweisen. Fragen zum Alter, Geschlecht, Rauch-und Trinkgewohnheiten sowie Einhaltung der Diät-und Ernährungspläne wurden ebenso dem Fragebogen entnommen. Die Studienprotokolle wurden durch das Ethikkommite des Yeditepe Universitätskrankenhauses und des Sisli Etfal Education und Research Krankenhaus genehmigt.

Die Studienteilnehmer haben nach Erläuterung aller anstehenden Untersuchungen durch ihre Unterschrift vor Studienbeginn ihre Einwilligung bestätigt.
Raucher, Schwangere, Stillende, Teilnehmer mit Medikamentenallergie, Nahrungsergänzungsmittelkonsumenten oder Personen, die Medikamente mit antioxidativer Wirkung einnahmen, oder kardiovaskuläre-, Nieren-oder Lebererkrankungen hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Zusätzlich wurde vor Studienbeginn eine umfangreiche medizinische Untersuchung vorgenommen. Patienten, bei denen Diabetes-bedingte Erkrankungen (automatische Neuropathie, proliferative Retinopathie, kardiovaskuläre Erkrankungen) diagnostiziert wurden, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Die 114 rekrutierten Teilnehmer wurden mit einer Therapie aus oralen Antidiabetika behandelt und zu Beginn auf eine Standarddiät mit 1500 kcal gesetzt. Diese Diät war reich an Gemüse, enthielt drei Portionen Obst sowie maximal drei Scheiben Brot am Tag. Die Studienteilnehmer sollten zusätzlich 150 Minuten in der Woche nach dem Frühstück an einem Übungsgerät trainieren.

Die Forscher hatten die Absicht mit der Diät und den Übungseinheiten einen Standardwert für den oxidativen Stress bei den 114 Teilnehmern vor Beginn der Studie aufzubauen. Die Versuchspersonen waren neu diagnostizierte Typ-2-Diabetiker ohne diabetische Komplikationen. Alle Patienten bekamen Antidiabetika wie Metformin und/ oder Acarbose. Sulfonylharnstoff und Thiazolidindione wurden nicht verabreicht.

Die 114 Testpersonen wurden zufällig und doppelblind auf zwei Gruppen verteilt. Die Studiengruppe mit 56 Personen bekam täglich drei Monate lang Polyphenole in Form von Kapseln mit 500mg Granatapfelextrakt, 300mg grünem Tee-Extrakt und 60mg Vitamin C. Zusätzlich sollten sie die Diät und die Trainingseinheiten durchführen.
Die Kontrollgruppe aus 58 Personen nahm drei Monate lang jeden Tag Placebokapseln ein, die wie folgt zusammengesetzt war:

5% Polyvinylpyrrolidin (Bindemittel)
3% Natriumstärkeglycolat (Verdünnungsmittel)
1% Magnesiumstärke (Schmierstoff)
91% mikrokristalline Cellulose (Verschnittmittel)

Auch die Placebogruppe musste die Diät-und Trainingseinheiten einhalten.
Die Blutwerte von Glukose, Triglyceriden, Malondialdehyd, Gesamt-Glutathion, Wasserstoffperoxid und die antioxidative Kapazität wurden von allen Teilnehmern zwei Wochen nach Beginn der Ernährungsumstellung und des Trainings ermittelt. Die Plasmawerte wurden in nüchternen Zustand nach achtstündigem Fasten bestimmt.

Nach der Zuordnung der Gruppen und Verabreichung der Kapseln wurden alle Versuchsteilnehmer regelmäßig zu physiologischen Kontrolluntersuchungen berufen.
Bei jeder Untersuchung wurde der Blutdruck, das Gewicht und der Body-Mass-Index der Patienten bestimmt. Zudem wurden physikalische Tests durchgeführt, um die Gesundheit der Teilnehmer zu bestätigen.

Nach drei Monaten Versuchsdauer wurden die oben aufgezählten Plasmawerte im Nüchternen Zustand, wie vor Beginn der Studie bestimmt (Glukose, HbA1c, LDL, HDL, TG, MDA, GSH, H_2O_2- und ACO).

Der statistische Vergleich der Messwerte vor und nach drei Monaten Versuchsdauer wurde erstmal innerhalb jeder Gruppe durchgeführt (Abbildung 21 und 22). Dann wurden die Unterschiede der Messwertveränderungen von Beginn bis Ende der Studie nach drei Monaten statistisch zwischen Studien- und Kontrollgruppe verglichen.

Ergebnisse

114 männliche und weibliche Nichtraucher mit Typ-2-Diabetes mellitus nahmen an der Studie teil. Von diesen wurden 56 zufällig der Studiengruppe zugewiesen, die polyphenolhaltige Kapseln bekamen, wohingegen 58 zufällig der Kontrollgruppe zugewiesen wurden und Placebo-Kapseln zusätzlich zu ihrer Diät, ihren Übungen und ihren Antidiabetika bekamen. In der Studiengruppe waren 22 Männer und 34 Frauen, während in der Kontrollgruppe 21 Männer und 37 Frauen waren. Der Geschlechterunterschied in den beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=0.48$). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf Alter, BMI, systolischen und diastolischen Blutdruck zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe (Tabelle 6). Ebenso zeigten die Stoffwechselparameter zu Beginn wie Nüchternblutzucker (FBG), HbA_{1c}, LDL, HDL und TG keine bedeutsamen Unterschiede zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe zu Beginn der Studie (Tabelle 6).

Abbildung 21A zeigt den Vergleich der LDL-Werte vor und nach drei Monaten Versuchsdauer mit Placebo beziehungsweise Antioxidantien. Während in der Studiengruppe die LDL-Werte nach der Einnahme des Antioxidans signifikant abnahmen ($p<0.001$), erhöhten sich die LDL-Werte bei der Kontrollgruppe, wobei die Veränderung der LDL-Werte in der Kontrollgruppe nicht signifikant waren ($p>0.05$).

Abbildung 21B zeigt den Vergleich der HDL-Werte vor und nach drei Monaten Versuchsdauer mit Placebo beziehungsweise Antioxidantien. Während in der Studiengruppe die HDL-Werte nach der Einnahme des Antioxidans signifikant zunahmen ($p<0.001$), nahmen die HDL-Werte in der Kontrollgruppe signifikant ab ($p<0.01$).

Abbildung 21C zeigt den Vergleich der MDA-Werte im Plasma vor und nach drei Monaten Versuchsdauer mit Placebo beziehungsweise Antioxidantien. Während in der Studiengruppe die MDA-Werte nach der Einnahme des Antioxidans signifikant abnahmen ($p<0.001$), nahmen die MDA-Werte in der Kontrollgruppe signifikant zu ($p<0.001$).

Abbildung 22A zeigt den Vergleich der Gesamt-GSH-Werte vor und nach drei Monaten Versuchsdauer mit Placebo beziehungsweise Antioxidantien.
Gesamt-GSH nahm in beiden Gruppen zu und der Anstieg innerhalb jeder Gruppe war statistisch signifikant ($p<0.001$ sowohl für Studien- als auch für die Kontrollgruppe).

Abbildung 22B zeigt den Vergleich der AOC-Werte vor und nach drei Monaten Versuchsdauer mit Placebo beziehungsweise Antioxidantien.

Während in der Studiengruppe die AOC-Werte nach der Einnahme des Antioxidans signifikant zunahmen ($p<0.001$), gab es in der Kontrollgruppe keine signifikante Veränderung ($p>0.05$).
Abbildung 22C zeigt den Vergleich der Wasserstoffperoxid-Werte vor und nach drei Monaten Versuchsdauer mit Placebo beziehungsweise Antioxidantien. In beiden Gruppen nahmen die Wasserstoffperoxid-Werte ab und die Abnahme innerhalb der beiden Gruppen war jeweils statistisch signifikant ($p<0.001$ für sowohl Studien- als auch Kontrollgruppe).

In Tabelle 5 wird der statistische Vergleich der Werteveränderungen vor und nach der Studie gezeigt. Für den Vergleich der Unterschiede bei den Veränderungen, bestimmten die Forscher zunächst die Veränderungen innerhalb jeder Gruppe und anschließend verglichen sie die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die positiven Effekte des Konsums von Antioxidantien auf die Lipidperoxidation wurde durch einen Anstieg von LDL und einer Abnahme von HDL (Abbildung 21A und 21C) bestätigt. Der Vergleich der Veränderungen bei diesen Parametern zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p<0.001$ sowohl für LDL als auch für HDL) (Tabelle 5). Zusätzlich wurde MDA, als Nebenprodukt der Lipidperoxidation, bei der Studiengruppe durch die Gabe des Antioxidans abgesenkt ($p<0.001$), wohingegen das MDA im Plasma bei der Kontrollgruppe zunahm ($p<0.001$) (Abbildung 21C). Der Vergleich der Veränderungen der MDA-Werte zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant (Tabelle5).
Obwohl die Wasserstoffperoxid-Werte in beiden Gruppen signifikant abnahmen sowohl in der Studien- als auch in der Kontrollgruppe, zeigte ein Vergleich der Veränderungen der H_2O_2-Werte vor und nach den drei Monaten keine signifikanten Unterschiede ($p>0.05$) (Tabelle 5). Andererseits zeigte AOC einen statistisch signifikanten Anstieg in der Studiengruppe ($p<0.001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe, die nur eine kleine Veränderung der AOC-Werte zeigte ($p>0.05$) (Abbildung22B). Der Vergleich der Änderungen der AOC-Werte zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p<0.001$) (Tabelle 5).
Die Gesamt-GSH-Werte im Plasma zeigten in beiden Gruppen signifikante Veränderungen ($p<0.001$ in beiden Gruppen) (Abbildung 22A) und der Vergleich der Unterschiede innerhalb der Gruppen ergab, dass GSH stärker in der Studiengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zunahm, wobei dieser Unterschied statistisch signifikant war ($p<0.001$) (Tabelle 5). Die FGB und die HbA_{1c}-Werte waren beide in der Studien- und der Kontrollgruppe niedriger als zu Beginn, aber die Verringerung der Werte innerhalb der beiden Gruppen war nur minimal und statistisch nicht signifikant. Der Vergleich der Veränderungen bei diesen beiden Parametern zwischen den beiden Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 5).

Tabelle 7 und 8 zeigen eine Spearman-Korrelationsanalyse der Stoffwechsel- und oxidativen Variablen in der Studien- und der Kontrollgruppe. Zwischen den Parametern wurden weder positive noch negative Korrelationen aufgedeckt. Die statistisch bedeutsamen Veränderungen der Parameter waren nur mit der Gabe des Antioxidans korreliert. Ebenso gab es in der Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den Stoffwechsel- und den oxidativen Parametern (Tabelle 8).

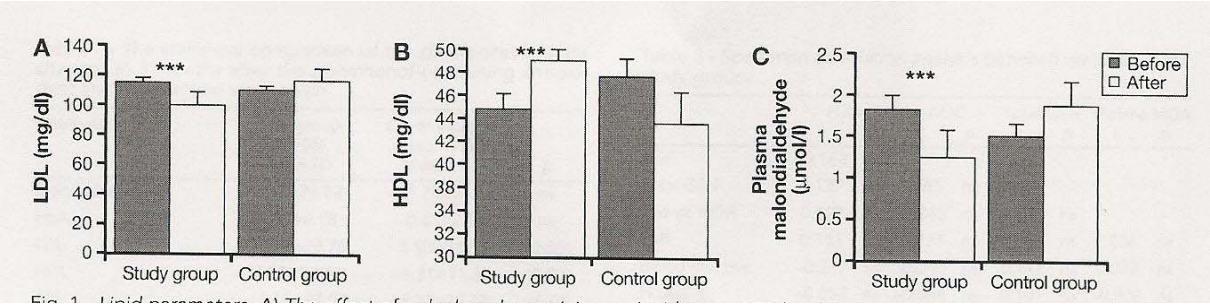


Abbildung 21 A-C: (A) LDL- (mg/dl) und **(B)** HDL-Werte (mg/dl) sowie **(C)** Malondialdehyd im Plasma (µmol/l) der Studiengruppe vorher und nachher sowie der Kontrollgruppe vorher und nachher. (Fenercioglu et al., 2010)

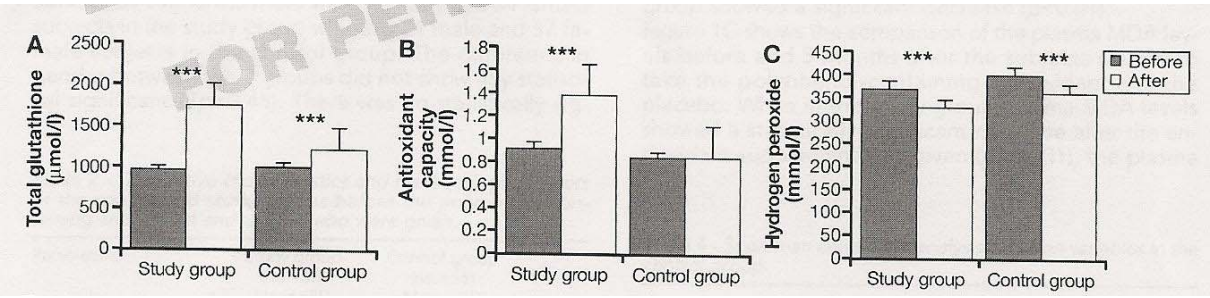


Abbildung 22 A-C: (A) Gesamt-Glutathion (µmol/l), **(B)** Antioxidative Kapazität (mmol/l) und **(C)** Wasserstoffperoxid (mmol/l) der Studiengruppe vorher und nachher sowie der Kontrollgruppe vorher und nachher. (Fenercioglu et al., 2010)

Tabelle 5: Der statistische Vergleich der Datenunterschiede nachdem drei Monate lang Antioxidantien beziehungsweise ein Placebo gegeben wurde. (Fenercioglu et al., 2010)

Parameter	Studiengruppe (n=56) Mittelwert ± SD	Kontrollgruppe (n=58) Mittelwert ± SD	P
Glukose im Blut	-9.87±28.82	-13.75±54.50	Nicht signifikant
HbA_{1c}	-0.32±0.98	-0.61±2.13	Nicht signifikant
LDL	-15.74±29.76	5.93±34.93	<0.001
HDL	4.51±9.16	-4.31±11.30	<0.001
TG	-15.69±37.07	8.39±75.28	<0.05
H_2O_2	-42.21±21.36	-38.71±57.82	Nicht signifikant
AOC	0.45±0.62	-0.09±0.28	<0.001
Total GSH	761.86±652.71	202.11±390.76	<0.001
Plasma MDA	-0.57±0.55	0.37±0.48	<0.001

Tabelle 6: Allgemeine und auf den Stoffwechsel bezogene Parameter der Kontroll- und Studiengruppe bevor die Antioxidantien beziehungsweise das Placebo verabreicht wurde. (Fenercioglu et al., 2010)

Parameter	Studiengruppe (n=56) Mittelwert ± SD	Kontrollgruppe (n=58) Mittelwert ± SD	p
Alter	53.51±6.82	53.91±7.16	nicht signifikant
Systolischer Blutdruck	126.57±14.23	123.33±13.67	nicht signifikant
Diastolischer Blutdruck	80.45±9.36	80.09±8.87	nicht signifikant
BMI	31.37±4.98	30.29±6.28	nicht signifikant
Glukose im Blut	162.02±48.11	155.35±58.51	nicht signifikant
LDL	115.18±31.14	109.95±30.49	nicht signifikant
HDL	40.05±10.89	47.08±11.40	nicht signifikant
TG	156.42±68.76	171.93±88.00	nicht signifikant
HbA_{1c}	7.36±1.78	7.71±2.33	nicht signifikant

BMI: Body-Mass-Index; TG: Triglyceride; HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin, SD: Standardabweichung

Tabelle 7: Spearmann-Korrelation zwischen verschiedenen Variablen in der Studiengruppe. (Fenercioglu et al., 2010)

	H_2O_2		AOC		Gesamt GSH		Plasma MDA	
	r	p	r	p	R	p	r	p
AOC	-0.162	ns						
Gesamt GSH	0.127	ns	0.085	ns				
Plasma MDA	0.209	ns	-0.045	ns	0.083	ns		
BMI	0.151	ns	0.171	ns	-0.087	ns	0.036	ns
Blutzucker	-0.217	ns	0.040	ns	0.147	ns	0.092	ns
HbA_{1c}	-0.052	ns	-0.044	ns	0.101	ns	-0.203	ns
LDL	-0.010	ns	0.179	ns	0.014	ns	0.030	ns

H_2O_2: Wasserstoffperoxid; AOC: antioxidative Kapazität; GSH: Glutathion; MDA: Malondialdehyd; BMI: Body-Mass-Index; HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin; ns: nicht signifikant.

Tabelle 8: Spearmann-Korrelation zwischen verschiedenen Variablen in der Kontrollgruppe. (Fenercioglu et al., 2010)

	H_2O_2		AOC		Gesamt GSH		Plasma MDA	
	r	p	r	p	R	p	r	p
AOC	0.117	ns						
Gesamt GSH	0.248	ns	0.131	ns				
Plasma MDA	-0.040	ns	-0.209	ns	-0.163	ns		
BMI	-0.023	ns	0.127	ns	0.045	ns	-0.114	ns
Blutzucker	-0.002	ns	-0.184	ns	-0.049	ns	0.117	ns
HbA_{1c}	-0.178	ns	-0.228	ns	-0.072	ns	-0.014	ns
LDL	-0.207	ns	-0.108	ns	-0.198	ns	-0.120	ns

H_2O_2: Wasserstoffperoxid; AOC: antioxidative Kapazität; GSH: Glutathion; MDA: Malondialdehyd; BMI: Body-Mass-Index; HbA_{1c}: glykosyliertes Hämoglobin; ns: nicht signifikant.

Diskussion

In der vorliegenden Studie zeigen die Ergebnisse, dass die Zugabe von Granatapfelextrakt, Grünem Tee-Extrakt und Vitamin C zusätzlich zu Diät und regelmäßiger sportlicher Tätigkeit in der Studiengruppe zu einer Erhöhung des Gesamt-GSH und des AOC im Blut im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne Nahrungsergänzung führte. Ebenso führte die Nahrungsergänzung zu einer Abnahme des MDA im Plasma und zu verbesserten Cholesterinwerten in der Studiengruppe.
Die polyphenolreiche Nahrungsergänzung aus Granatapfel, Grünem Tee und Vitamin C zeigen in dieser Studie, dass diese Bestandteile der Oxidation von LDL-Cholesterin vorbeugt und GSH als auch die antioxidative Kapazität bei Typ-2-Diabetes-Patienten ohne Komplikation erhöht.
Somit kann die Supplementierung von den genannten Phenolen positive Effekte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes haben. Diese Nahrungsergänzungsmittel können somit helfen Arteriosklerose und Herzkrankheiten bei Typ-2-Patienten, ohne Komplikationen, vorzubeugen.
Jedoch muss man erwähnen, dass die positiven Ergebnisse auch aufgrund der sportlichen Tätigkeit und der Diät resultieren können. Deshalb sollten die Polyphenole hier nicht alleine als Hauptfaktor in den Vordergrund gestellt werden.
Außerdem könnte man eine neue Gruppe mit Diabetes-Patienten mit Komplikationen untersuchen, um herauszufinden, ob man dann ähnliche positive Ergebnisse erlangt.

4.6 Zusammenfassung der Studienergebnisse und Fazit

Die in der Einleitung gestellten Fragen konnten durch die Analyse der vorgestellten Studien und deren Ergebnisse beantwortet werden.
Die Aufnahme von jeweils zwei Kapseln Granatapfelextrakt (entspricht 330,4 mg Punicalagin-Isomer und 21,6mg Ellagsäure führte dazu, dass Ellagsäure und seine Stoffwechselprodukte im Plasma nachgewiesen wurden bei interindividueller Variabilität zwischen den Testpersonen. Somit wurde bewiesen, dass Granatapfelinhaltsstoffe vom menschlichen Organismus absorbiert und verstoffwechselt werden.

Bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck zwischen 155 ± 7 / 88 ± 7 mmHg hat die Einnahme von 50 ml Granatapfelsaft für zwei Wochen zu einer 5%‘ igen Absenkung des systolischen Blutdruckes geführt.

Außerdem wurde gezeigt, dass die ACE- Aktivität im Serum signifikant nach zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum um 36 % abgesenkt wurde.

Bei Personen mit mittlerem Risiko für koronare Herzkrankheiten, die täglich 240 ml Granatapfelsaft konsumierten, wurde kein signifikanter Unterschied in der Gesamtentwicklung der CIMT zwischen den Personen mit Granatapfelsaft und der Kontrollgruppe gefunden. Jedoch waren die Ergebnisse der Blutfettwerte der Studiengruppe besser als die Kontrollgruppe.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die für einen Zeitraum von vier Wochen 50 ml Granatapfelsaft konsumierten, verbesserte sich das Verhältnis von HDL- rePON1 zu freier rePON1. Dies kann zu einem Schutz zur Vorbeugung von Arteriosklerose und anderen Herzkreislauferkrankungen sein.

Bei Menschen senkte der Konsum von Granatapfelsaft die Anfälligkeit des LDL sich anzusammeln und gespeichert zu werden und erhöhte zudem die Aktivität der Paraoxonase im Serum um 20%. Auch bei E°-Mäusen wurde nach Zugabe von Granatapfelsaft signifikant langfristig die Entwicklung von arteriosklerotischen Läsionen um 44% gehemmt.

Der Konsum von Granatapfelsaft-, Grünem Tee- und Vitamin C Extrakt über drei Monate in Kombination mit einer energiereduzierten Kost und sportlicher Aktivität hat bei Diabetes mellitus Patienten gezeigt, dass sich relevante Blutwerte, wie Gesamt-GSH, AOC, MDA und Cholesterinwerte sich signifikant zum positiven entwickelten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien deuten darauf hin, dass der Konsum von Granatapfelsaft, Granatapfelsaftextrakten, oder Granatapfelantioxidantien in Kombination mit anderen Antioxidantien sich positiv auf das Herz-Kreislauf-System auswirken kann sowohl bei gesunden Menschen als auch bei Patienten mit bestehenden Krankheiten, wie Diabetes mellitus.
In der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder als Begleittherapie bei bestehenden Erkrankungen der Herzkranzgefäße kann die Einnahme von Granatapfelsaft also sinnvoll sein.
Gerade bei Diabetes mellitus Patienten, die geneigt sind an Mikro-und Makroangiopathien zu erkranken, ist der Konsum von Granatapfelantioxidantien auch eine sinnvolle Prävention und Begleittherapie.

Unter Berücksichtigung der Evidenzbasierten Medizin sind den Studien Aviram et al. 2000, Davidson et al. 2009 und Fenercioglu et al. 2010 u.a. aufgrund der hohen Teilnehmerzahl, der placebo-kontrollierten und doppelblinden-parallelen Anlegung eine hohe Evidenz zuzuordnen.
Die Studien von Aviram et al. 2001 und Fuhrmann et al. 2009 haben aufgrund ihrer niedrigen Teilnehmerzahl sowie keiner placebo-kontrollierten Anlegung eine niedrige Evidenz.

Weitere Studien- mit möglichst hoher Evidenz- sind notwendig, um mit einer großen Teilnehmerzahl alle möglichen Effekte des Konsums von Granatapfelsaft auf das Herz-Kreislauf-System zu erforschen.

Für Verbraucher, die Granatapfelsaft konsumieren möchten ist es ratsam, einen 100%‘tigen Vollfrucht-Saft zu kaufen. Dieser enthält nämlich die Inhaltsstoffe von der ganzen Frucht. Dementsprechend sind auch die Antioxidantien der Kerne und der Schale darin enthalten. Dabei werden alle zum Verzehr geeigneten Fruchtbestandteile wie Schale, Fruchtfleisch, Saft und Kerne gesamtheitlich schonend vermahlen. Beispiel für den Granatapfel:
(Donath-älteste deutsche Saft-Kelterei- Vollfrucht Granatapfel ungesüßt (Bio)).

Natürlich sind auch 100%‘ tige Direktsäfte oder Granatapfelpräparate in Kapselform in Apotheken eine Alternative.

Im Anhang dieser Arbeit wird eine Auswahl von Granatapfelprodukten vorgestellt.

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Granatapfel gewinnt bei den Verbrauchern immer mehr an Beliebtheit und Zuspruch, nicht zuletzt auch wegen der intensiveren Forschungen auf seine hohe antioxidative Wirkung, welche von Wissenschaftlern weltweit durch Studien bestätigt wurde. Durch seine hohe antioxidative Kapazität soll der Konsum von Granatapfelsaft sich positiv auf das Herz-Kreislauf-System auswirken. Diese Darstellungen sollen in der vorliegenden Arbeit überprüft werden.

Methoden: Die Datenbanken Medline und PubMed wurden nach geeigneten wissenschaftlichen Studien recherchiert. Aus einer Vielzahl von Studien wurden nur jene ausgewählt, die das zu untersuchende Thema beinhalteten. Auf Grund der Tatsache, dass die meisten Studien ab dem Jahr 2000 angelegt wurden, ist keine der Studien älter als das Jahr 2000.

Ergebnisse: Die Aufnahme von Granatapfelextrakt führte dazu, dass Ellagsäure und seine Stoffwechselprodukte im Plasma nachgewiesen wurden bei interindividueller Variabilität zwischen den Testpersonen. Somit wurde bewiesen, dass Granatapfelinhaltsstoffe vom menschlichen Organismus absorbiert und verstoffwechselt werden.

Bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck hat die Einnahme von Granatapfelsaft für zwei Wochen zu einer 5%‘igen Absenkung des systolischen Blutdruckes geführt. Außerdem wurde gezeigt, dass die ACE- Aktivität im Serum signifikant nach zwei Wochen Granatapfelsaftkonsum um 36 % abgesenkt wurde.

Bei Personen mit mittlerem Risiko für koronare Herzkrankheiten wurde kein signifikanter Unterschied in der Gesamtentwicklung der CIMT zwischen den Personen mit Granatapfelsaft und der Kontrollgruppe gefunden. Jedoch waren die Ergebnisse der Blutfettwerte der Studiengruppe besser als die Kontrollgruppe.

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die Granatapfelsaft konsumierten, verbesserte sich das Verhältnis von HDL- rePON1 zu freier rePON1. Dies kann zu einem Schutz zur Vorbeugung von Arteriosklerose und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen sein.

Bei Menschen senkte der Konsum von Granatapfelsaft die Anfälligkeit des LDL sich anzusammeln und gespeichert zu werden und erhöhte zudem die Aktivität der Paraoxonase im

Serum um 20%. Auch bei E°-Mäusen wurde nach Zugabe von Granatapfelsaft signifikant und langfristig die Entwicklung von arteriosklerotischen Läsionen um 44% gehemmt.

Der Konsum von Granatapfelsaft-, Grünem Tee- und Vitamin C Extrakt in Kombination mit einer energiereduzierten Kost und sportlicher Aktivität hat bei Diabetes mellitus-Patienten gezeigt, dass sich relevante Blutwerte, wie Gesamt-GSH, AOC, MDA und Cholesterinwerte sich signifikant zum positiven entwickelten.

Schlussfolgerungen: Der Konsum von Granatapfelsaft, Granatapfelsaftextrakten, oder Granatapfelantioxidantien können sich positiv auf das Herz-Kreislauf-System auswirken sowohl bei gesunden Menschen als auch bei Patienten mit bestehenden Krankheiten. In der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder als Begleittherapie bei bestehenden Erkrankungen des Herzkranzgefäßes kann die Einnahme von Granatapfelsaft also sinnvoll sein. Es werden weitere Studien- mit möglichst hoher Evidenz- benötigt, um mit einer großen Teilnehmerzahl alle möglichen Effekte des Konsums von Granatapfelsaft auf das Herz-Kreislauf-System zu erforschen. Auch müsste in zukünftigen Forschungsreihen die Frage beantwortet werden welche Menge an Polyphenolen des Granatapfelsaftes ausreichen würde, um die positiven Effekte auf das Herzkreislaufsystem zu erlangen.

Abstract

Background: The pomegranate has gained in popularity and encouragement not least because of the intensive research considering his antioxidant effects, which were confirmed by scientists all over the world. Due to his high antioxidant capacity the consumption of pomegranate juice has a positive effect on the cardiovascular system. This hypothesis will be verified in this thesis.

Methods: The databases Medline and PubMed were checked for suitable scientific studies. Only thematic appropriate studies were chosen from a plurality of papers. Because of the fact that the most studies were conducted after the year 2000 no examined study was published before 2000.

Results: The ingestion of pomegranate extract resulted in the detection of ellagic acid and its metabolic products in the plasma including an interindividual variability. This was the proof that ingredients of the pomegranate are taken up and absorbed by the human organism.

In patients with high blood pressure the ingestion of pomegranate juice for two weeks led to a lowered systolic blood pressure. Furthermore, after a two-week ingestion of pomegranate juice the ACE-activity in serum was decreased by 36%.

Regarding persons with a medium risk for coronary heart diseases there was no significant difference relating the overall development of the CIMT between patients consuming pomegranate juice and the control group. However, the blood lipid levels of the study group were much better than the values of the control group.

Patients with diabetes mellitus type 2 consuming pomegranate juice showed an improved ratio of HDL-rePON1 to free rePON1. This can prevent and defend from arteriosclerosis and other cardiovascular diseases.

Studies also proved that the consumption of pomegranate juice reduces the susceptibility of human LDL to be accumulated and stored. Moreover the activity of paraoxonase in serum was improved by 20%. Also E°-mice showed after consumption of pomegranate juice a significant and long-termed decrease of lesions of 44%.

The consumption of pomegranate juice-, green tea- and vitamin C-extract in combination with dietetic food and sports activities showed an significant enhancement of relevant blood values like total-GSH, AOC, MDA and cholesterol in patients with diabetes mellitus type 2.

Conclusion: The consumption of pomegranate juice, pomegranate juice extracts or pomegranate-antioxidants can have positive effects on the cardiovascular system whether in healthy patients or in patients with diseases. Therefore the uptake of pomegranate juice can be used to prevent cardiovascular diseases or as concomitant therapy for existing diseases. Further studies – with a high obviousness – are needed to explore all possible effects of the consumption of pomegranate juice on the cardiovascular system. Furthermore forthcoming studies should answer the question which amount of polyphenols contained in the pomegranate juice would be sufficient to reach the positive effects on the cardiovascular system.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Blüte und Frucht eines Granatapfels	**7**
Abb. 2:	Ein Granatapfel mit Blüten am Baum	9
Abb. 3:	Struktur Ellagsäure	12
Abb.4:	Chemische Struktur von Punicalagin	12
Abb. 5:	Plasmakonzentration von Ellagsäure	16
Abb. 6:	HPLC- Analyse von standardisiertem Punicalagin (A) und Granatapfelextrakt mit standartisiertem Punicalagin-Gehalt (B), gallussäurehaltig (1), punicalagin α-haltig (2), punicalagin β-haltig (3) und ellagsäurehaltig (4).	16
Abb. 7A:	Der Effekt des Konsums von Granatapfelsaft für 2 Wochen auf die ACE-Aktivität	24
Abb. 7B:	Der Effekt von verschieden konzentriertem Granatapfelsaft in vitro auf die Aktivität des Angiotensin II-konvertierendes Enzyms im Serum	24
Abb. 8:	Schematische Darstellung der untersuchten Region der Intima-Media- Dicke in einer gewöhnlichen Halsschlagaderarterie	26
Abb. 9:	HDL-rePON1/ freie rePON1 Prozent (%) des Anstiegs gegenüber der Kontrolle	
Abb. 10:	Gereinigte Polyphenole	31
Abb. 11:	HDL rePON1/ freie rePON1 vor und nach Granatapfelsaftverzehr bei sechs diabetischen Patienten	32
Abb. 12 A:	Effekte von zweiwöchiger Gabe von Granatapfelsaft auf die Lipidperoxidation	36
Abb. 12 B:	Effekte von zweiwöchiger Gabe von Granatapfelsaft auf die Aktivität der Antioxidantien	36
Abb. 12 C:	Effekte von zweiwöchiger Gabe von Granatapfelsaft auf die Arylesterase-Aktivität	36
Abb. 13 A:	Mittlere Zeitspanne +/- Standardabweichung bis zum Beginn der HDL-Oxidation, beobachtet bei 12 gesunden Freiwilligen vor (0) bzw. nach 1 oder 2 Wochen Granatapfelsaftkonsum	37
Abb. 13 B:	Repräsentative Oxidationskurve vor bzw. nach 1 und 2 Wochen Granatapfelsaftkonsum	37

Abb. 14 A:	Lipidperoxidation im Plasma	38
Abb. 14 B:	Gesamtantioxidantien	38
Abb. 15 A:	Kupfersulfat-Ionen-induzierte LDL-Oxidation	39
Abb. 15 B:	Absorption bei 234nm nach 50 und 100 min	39
Abb. 16 A:	LDL-Ansammlung in Abhängigkeit von der Konzentration	40
Abb. 16 B:	LDL-Ansammlung bei Human- Studie vor, nach 1 und 2 Wochen Granatapfelsaftkonsum	40
Abb. 17 A:	LDL-assoziierte Glykosaminoglykane (mg/L) in Abhängigkeit von der zugegebenen Konzentration des Granatapfelsaftes	41
Abb. 17 B:	LDL-assoziierte Glykosaminoglykane (mg/L) vor, nach 1 und 2 Wochen Granatapfelsaftkonsum	41
Abb. 18 A-D:	Studie an Mäusen	42
Abb. 19A, 19B:	Arteriosklerotische Läsionen bei E°-Mäusen	43
Abb. 19 C:	Größe der arteriosklerotischen Läsionen (µm²) bei der Kontrolle und mit Granatapfelsaft behandelten E°-Mäusen	43
Abb. 20 A:	Abfall der Plättchenaggregation in Abhängigkeit von der Polyphenolkonzentration	44
Abb. 20 B:	Abfall der Plättchenaggregation nach 2 Wochen Granatapfelsafteinnahme	44
Abb. 21 A-C:	**(A)** LDL-(mg/dl) und **(B)** HDL-Werte (mg/dl) sowie **(C)** Malondialdehyd im Plasma (µmol/l) der Studiengruppe vorher und nachher sowie der Kontrollgruppe vorher und nachher	51
Abb. 22 A-C:	**(A)** Gesamt-Glutathion (µmol/l), **(B)** Antioxidative Kapazität (mmol/l) und **(C)** Wasserstoffperoxid (mmol/l) der Studiengruppe vorher und nachher sowie der Kontrollgruppe vorher und nachher	51

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Fruchtteile des Granatapfels und seine Wirkstoffe	10
Tab. 2:	Der Effekt von Granatapfelsaft-Verzehr auf den Blutdruck von hypertensiven Patienten	23
Tab. 3:	Wanddicke der Intima- Media der Halsschlagader	27
Tab. 4:	Der Effekt von Granatapfelsaft-Gabe auf Plasmalipide und Lipoproteine	35
Tab. 5:	Der statistische Vergleich der Datenunterschiede nachdem drei Monate lang Antioxidantien beziehungsweise ein Placebo gegeben wurde	52
Tab. 6:	Allgemeine und auf den Stoffwechsel bezogene Parameter der Kontroll- und Studiengruppe bevor das Antioxidans beziehungsweise das Placebo verabreicht wurde	53
Tab. 7:	Spearmann-Korrelation zwischen verschiedenen Variablen in der Studiengruppe	54
Tab. 8:	Spearmann-Korrelation zwischen verschiedenen Variablen in der Kontrollgruppe	54

Abkürzungsverzeichnis

AAPH:	2,2- Azobis-2-Amidinopropan Hydrochlorid
ACE:	Angiotensin- konvertierendes Enzym
AOC:	antioxidative Kapazität
BMI:	Body Mass Index
CIMT:	Carotid intima-media-thickness (Intima-Media-Dicke der Carotis)
CPSO :	Kupfersulfat
DCF-DA:	Dichlorofluorescein –Diazetat
E°-Mäuse:	arteriosklerotische Mäuse mit einem Defizit des Apolipoproteins
FBG:	Fastin blood glucose (Nüchternblutzucker)
FITC:	Fluoreszeinisothiocyanat
GAE:	Gallussäureäquivalent
GSH:	Gesamt-Glutathion
HbA_{1c}:	glykolisiertes Hämoglobin
HDL:	High density lipoprotein
HPLC-MS:	Hochleistungsflüssigchromatograghie mit Massenspektometrie-Kopplung
H_2O_2 :	Wasserstoffperoxid
LDL:	Low density lipoprotein
MDA:	Malondialdehyd
MPMs:	mouse peritonealmakrophagen von Mäusen
ORAC:	Oxygen Radical Absorbance Capacity
PBMC:	peripheral blood mononuclear cell
PON1:	Paraoxonase-1
rePON1:	rekombinante Paraoxonase1
s.a.v.:	Friede sei mit ihm
TG:	Triglyceride

Literaturverzeichnis

Fachbücher

Döll, M.: Heilfrucht Granatapfel, München (Herbig Verlagsbuchhandlung GmBH) 2008

ELMADFA, AIGN et al.: Die große GU Nährwert Kalorien Tabelle, München (Gräfe und Unzer Verlag GmbH) 2003

HÄNSEL, R., KELLER, K., RIMPLER, H.: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis (Drogen P-Z), Berlin Heidelberg (Springer-Verlag) 1994

KANZ, B.: Das große Buch der Früchte. Exotische und einheimische Arten, München (Südwest Verlag) 1981

LIEBEREI, R.: Nutzpflanzenkunde, Stuttgart (Georg Thieme Verlag) 2007

LIEBSTER, G., LEVIN, HG.: Warenkunde Obst und Gemüse (Band -1 Obst), Weil der Stadt (Walter Hädecke Verlag) 1999

Zeitschriften/Journale

AHMED S, WANG N, HAFEEZ BB, et al.: Punica granatum L. extracts inhibits IL-1 Beta-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF- kappaB in human chondrocytes in vitro, in: Journ Nutr; 135: 2096-2102; (2005)

ALBRECHT M, JIANG W, KUMI-DIAKA J, et al.: Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells, in: Journal Med Food; 7: 274-283; (2004)

AMAKURA Y, OKADA M, TSUJI S, TONOGAI Y.: Determination of phenolic acids in fruit juices by isocratic column liquid chromatography, in: Journal of Chromatography; 891: 183-188; (2000)

ARTIC N.: Determination of phenolic compounds in pomegranate juice by using HPLC, in: Fruit Processing; 8: 492-499; (1998)

AVIRAM M, DORNFELD L, ROSENBLAT M et al.: Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and plated aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice, in: Am J Clin Nutr; 71: 1062-76; (2000)

AVIRAM M: Platelets and arterial wall lesion In: Coetze GA, vn der Westhuyzen DR, eds. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. Curr Opin Lipidol; 3: 344-8; (1992)

AVIRAM M: LDL-platelet interaction under oxidative stress induces macrophage foam cell formation, in: Thromb Haemost; 74: 560-4; (1995)

BIANCA FUHRMANN et al.: Pomegranate juice polyphenols increase recombinant paraoxonase-1 binding to high-density lipoprotein: Studies in vitro and in diabetic patients, in: Nutrition; 1-8; (2009)

DU CT, WANG PL, FRANCIS FJ.: Anthocyanins of pomegranate, Punica granatum, in : Journal of Food Science; 40: 417-418; (1975)

FALSAPERLA M, MORGIA G, TARTARONE A, et al.: Support ellagic acid therapy in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) on standard chemotherapy using vinorelbine and estramustine phosphate, in: Eur Urol; 47: 449-454; (2005)

FENERCIOGLU et al.: The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications, in J Endocrinol. Invest.; 33: 118-124; (2010)

GIL MI , TOMAS- BARBERAN FA, HESS- PIERCE B, et al.: Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing, in: Journal Agric Food Chem; 48: 4581-4589; (2000)

GIUGLIANO D, CERIELLO A, PAOLISSO G: Oxidative stress and diabetic vascular complications , in: Diabetes Care; 19: 257-67; (1996)

GUO C, WEI J, YANG J, et al.: Pomegranate juice is potentially better than apple juice in improving antioxidant function in elderly subjects, in: Nutr Res; 28: 72-77; (2008)

HASSOUN EA, VODHANEL J, ABUSHABAN A.: The modulatory effects of ellagic acid and vitamin E succinate on TCDD- induced oxidative stress in different brain regions of rats after subchronic exposure, in: Journal Biochem Mol Toxicol; 18: 196-203; (2004)

HUANG TH, YANG Q, HARADA M, et al.: Pomegranate flower extract diminishes cardiac fibrosis in Zucker diabetic fatty rats: modulation of cardiac endothelin -1 and nuclear factor-kappaB pathways, in: Journal Cardiovasc Pharmacol; 46: 856-862; (2005)

JULIE JURENKA, MT (ASCP): Therapeutic Applications of Pomegranate (Punica granatum L.): A Review, in: Alternative Medicine Review ;13, Number 2, 128-144; (2008)

KEIDAR S, KAPLAN M, SHAPIRA H, et al.: Low density lipoprotein isolated from patients with essential hypertension exhibits increased propensity for oxidation and enhanced uptake by macrophages: a possible role for angiotensin II, in: Atherosclerosis; 107: 71-84; (1994)

LANSKY EP, NEWMAN RA . : Punica granatum (pomegranate) and ist potential for prevention and treatment of inflammation and cancer, in: Journal Ethnopharmacol; 109: 177-206; (2007)

LAKSHAM MR, GOTTIPATI CS, NARASIMHAN SJ et al.: Inverse correlation of serum paraoxonase and homocysteine thiolactonase activities and antioxidant capacity of high-density lipoprotein with the severity of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus, in: Metabolism; 55: 1201-6; (2006)

LANSKY EP, JIANG W, MO H, et al.: Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions, in: Invest New Drugs; 23: 11-20; (2005)

MICHAEL AVIRAM, LESLIE DORNFELD: Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure, in: Atherosclerosis; 158: 195-198; (2001)

MICHAEL H. DAVIDSON, MD, KEVIN C, MAKI et al.: Effects of consumption of Pomegranate Juice on Carotid Intima-Media Thickness in Men and Women at Moderate Risk for Coronary Heart Disease, in: Am J Cardiol; 104: 936-942; (2009)

NAQVI SA; KHAN MS, VOHORA SB.: Antibacterial, antifungal, and antihelminthic investigations on Indian medicinal plants, in: Fitoterapia; 62: 221-228; (1991)

NARR BEN C, AYED N, METCHE M: Quantitative determination of the polyphenolic content of pomegranate peel, in: Z Unters Forsch; 203: 374-8; (1996)

NAWWAR MA, HUSSEIN SA, MERFORT I.: NMR spectral analysis of polyphenols from Punica granatum, in: Phytochemistry; 36: 793-798; (1994)

NEUHOFER H, WITTE L, GORUNOVIC M, et al.: Alkaloids in the bark of Punica granatum L. from Yugoslavia, in: Pharmazie; 48: 389-391; (1993)

PLUMP AS, SMITH JD, HAYEK T et al.: Severve hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologus recombination in ES cells, in : Cell ; 71 : 343-353 ; (1992)

PUNTUCK AJ, LEPPERT JT, ZOMORODIAN N, et al.: Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer, in: Clin Cancer Res; 12: 4018-4026; (2006)

SAGUINETTI SM, BRITES FD, FASULO V et al.: HDL oxidability and its protective effects against LDL oxidation in type 2 diabetic patients, in: Diabetic Nutr Metab; 14: 27-36; (2001)

SCHUBERT SY, LANSKY EP, NEEMAN I.: Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition Ethnopharmacol; 66: 11-17; (1999)

SINZINGER H: Role of platelets in atherosclerosis, in Semin Thromb Hemost; 12: 124-33; (1986)

SUITS AG, AVIRAM M, HEINECKE JW: Phagocytosis of aggregated lipoprotein receptor-dependent foam-cell formation, in: Pro Natl. Acad Sci USA; 86: 2713-7; (1989)

SUSANNE U. MERTENS-TALCOTT, PETRA JS, JOLIAN R, et al.: Absorption, Metabolism, and Antioxidant Effects of Pomegranate (Punica granatum L.) Polyphenols after Ingestion of a Standardized Extract in Healthy Human Volunteers, in: J. Agric. Food Chem.; 54: 8956-8961; (2006)

TANAKA T, NONAKA G, NISHIOKA I.: Tannins and related compounds. XL.: Revision of the structures of punicalin and punicalagin, and isolation and characterization of 2 -O-galloylpunicalin from the bark of Punica granatum L, in: Chem Pharm Bull; 34: 650-655; (1986)

WAHEED S, SIDDIQUE N, RAHMAN A, et al.: INNA for dietary assessment of essential and other trace elements in 14 fruits harvested and consumed in Pakistan, in: Journal Radioanalytical Nucl Chem; 260: 523-531; (2004)

WILLIAMS KJ, TABAS I: The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis, in: Arterioscle Throb Vasc Biol; 15: 551-61; (1995)

Internetquellen

www.wikipedia.org./wiki/Granatapfel

www.moldiag.de/de/gen/168820.html

Eidesstaatliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter der Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, 28.02.2011

Nilgün Aktas

Anhang

Anhang A1	Produktbeispiel Granatapfelsaft
Anhang A2	Produktbeispiel Granatapfelsaftkonzentrat
Anhang A3	Produktbeispiel Granatapfel- Extrakt- Kapseln
Anhang A4	Produktbeispiel Granatapfel Körpercreme
Anhang A5	Produktbeispiel Granatapfel-Regenerations-Öl

Anhang A1: Produktbeispiel Granatapfelsaft

100% BIO-Granatapfel-Direksaft

12 x 500 ml Saft (9,15€/Liter) zertifiziert nach DE-ÖKO-006

BIO-Granatapfeldirektsaft der Spitzenklasse.

zertifiziert nach EU-Öko-Verordnung: DE-ÖKO-006

Alle Produkte, die das neue EU-Bio-Logo tragen, sind gemäß der EU-Verordnung zum ökologischen Landbau hergestellt worden, und garantieren die kontrollierte Herkunft und Qualität der Nahrungsmittel und Getränke.

Bestellhinweis: Der Saft befindet sich in der Phase der Abfüllung.

Wir informieren Sie regelmäßig über den Stand der Liefervorbereitungen.

frühester Liefertermin: voraussichtlich Ende Februar

1 St bedeutet 1 Paket mit 12 Flaschen 100% BIO-Granatapfeldireksaft für 54,90 €.

www.granatsaft.de/granatapfelsaefte/bio-granatapfelsaft.php

A2 Produktbeispiel Granatapfelsaftkonzentrat

Granatapfel 4-fach Konzentrat 360ml

21,10 EUR

Der Verzehr von Granatapfel verbessert die Durchblutungsleistung der Herzkranzgefäße.

Art.Nr.: 425-058

Granatapfel enthält starke Antioxidantien, insbesondere Ellagsäure. Reich an Antioxidantien sind die Granatäpfel damit wichtig zur Erhaltung und Funktion der Zellen. Viele wissenschaftliche Studien zeigen, dass der Granatapfel eine positive Wirkung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs und Arthritis haben könnte.
Jarrow Formulas PomeGreat Granatapfelsaft Konzentrat wird aus kalifornischen Granatapfelfrüchten hergestellt.Es sind 4-mal mehr Antioxidantien als in normalem Granatapfelsaft konzentriert. Granatapfel übertrifft alle anderen konventionellen Früchte, einschließlich Heidelbeeren und Erdbeeren, in seinem ORAC (Oxygen Radical Absorption Capacity)-Wert, Granatapfel gilt als eines der stärksten Antioxidantien Früchte.

Inhaltsstoffe pro Tagesdosis	**Menge**	**Tagesbedarf**
Kalorien	36	---
Kohlenhydrate total	9g	3%
Ballaststoffe	5g	6%
Zucker	7g	---
Eisen	0,4mg	2%
Kalium	136mg	4%
Granatapfelsaft Konzentrat (Punica granatum, 65 Brix)	15ml	---
Polyphenole total	165mg	

Verzehrempfehlung:
täglich 1 Esslöffel
www.vitaminbest.com/Antioxidanzien/Granatapfel-4-fach-Konzentrat-360ml:307.html

Anhang A3 Produktbeispiel Granatapfel- Extrakt- Kapseln

Granatapfel Extrakt Kapseln 110 x 400mg

Unsere vegetarischen Granatapfel-Extrakt Kapseln sind eine wertvolle Nahrungsergänzung mit 160mg natürlicher Ellagsäure pro Kapsel - wissenschaftlich geprüft.

Wissenswertes:

Der Granatapfel ist eine hervorragende Quelle von Kalium, Vitamin C und vor allem großen Mengen sekundärer Pflanzenstoffe, wie Polyphenole (Flavonoide, Tanine). Für Ernährungs-Experten von besonderer Bedeutung ist das Polyphenol Ellagsäure. Ellagsäure kommt in verschiedenen Beeren-Früchten in Walnüssen und vor allem in Granatäpfeln in besonderer Konzentration vor.

Im Hinoki® Granatapfel-Extrakt befinden sich 40 % Ellagsäure. Der Extrakt ist auf diesem Wert standardisiert.

Verzehrempfehlung: 2 Zellulosekapseln täglich.

Granatapfel-Kapseln mit 160 mg Ellagsäure pro Kapsel.

www.nlv.de/front_content.php?idart=335

Anhang A4 Produktbeispiel Granatapfel Körpercreme

Lara Bellucci Granatapfel Körpercreme

Erhältlich in:

Produkttyp: Lara Bellucci Hautpflegeprodukte

Neuester Testbericht: ... natürliche Inhaltsstoffe wie Shea Butter, Vitamin E und Granatapfelextrakt. Sie schenkt Ihrer Haut Glätte, Geschmeidigkeit und Schutz... mehr

www.dooyoo.de/hautpflege/lara-belucci-granatapfel-koerpercreme/1380180/

Anhang A5 Produktbeispiel Granatapfel-Regenerations-Öl

Wähle Aktion

Weleda Granatapfel-Regenerations-Öl

13 Angebote von **EUR 1,39** bis **EUR 17,45**

Erfahrungsbericht schreiben | Frage stellen |

Günstigstes Angebot

juvalis

€ 1,39*

Händler kann Preis erhöht haben
Versandkosten: 3.95 Eur / ab 75 Eur frei

WELEDA GRANATAPFEL REG OEL - WELEDA AG

Verfügbarkeit: 2 bis 3 Tage

juvalis

11 Bewertungen

www.ciao.de/Weleda_Granatapfel_Regenerations_Ol_8904076