

El consumo de granada roja: una forma de combatir el estrés oxidativo y la inflamación en enfermedades cardiometabólicas

Angélica Saraí **Jiménez-Osorio**
José **Arias Rico**
Diego **Estrada-Luna**

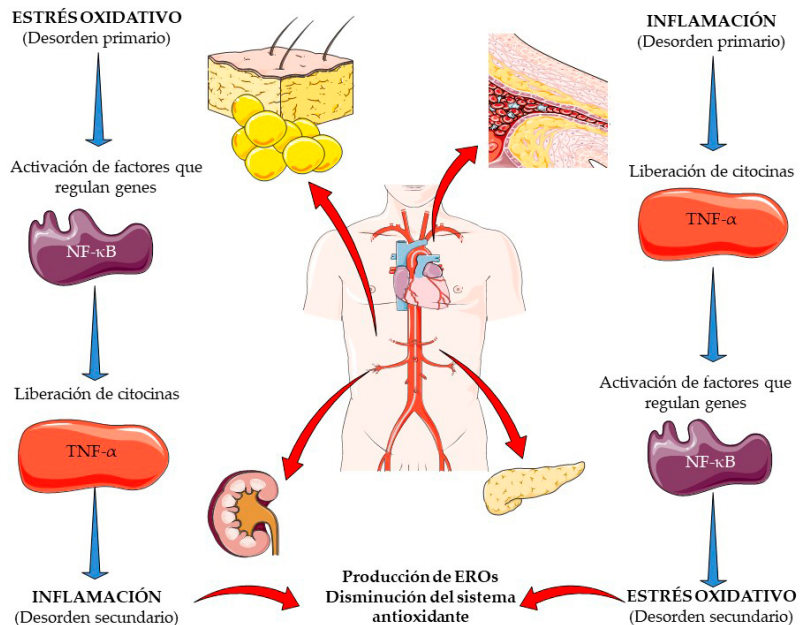
La granada (*Punica granatum L.*) es una frutiscencia que pertenece a la familia de las punicáceas, que comprende dos especies: *Punica granatum* (proveniente de gran parte del Mediterráneo) y *Punica protopunica* (endógena de las islas Socotra en la Península Arábiga).

Su cultivo y amplio consumo ocurre en parte de Asia y de Europa y se remonta hasta el año 3,000 a. n. e., época en que era símbolo de fertilidad y abundancia. Las partes comestibles de la granada son consumidas en fresco o usadas para la preparación de jugo, aunque también ha sido utilizada como medicina tradicional en diversas culturas a través de los siglos.

Su composición nutricional abarca desde ácidos orgánicos, componentes bioactivos como polifenoles, antocianinas, elagitaninos, flavonoides y vitamina C, entre otros.

La granada roja puede ser considerada un alimento funcional por el valor nutricional y bioquímico que tiene cada uno de sus componentes y que han mostrado tener efectos terapéuticos y funcionales como antitumorales,

Figura 1. Relación del estrés oxidativo y la inflamación en el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas. El estrés oxidativo o la inflamación como desórdenes primarios tienen un aumento de la expresión y liberación de citocinas y quimiocinas, así como de algunos factores de transcripción (factores que regulan genes), que participan en el desarrollo o atenuación de síntomas de enfermedades como la diabetes, síndrome metabólico, aterosclerosis, infarto agudo al miocardio y enfermedades renales; también desencadenan la desregulación del metabolismo de lípidos, incrementando los niveles séricos de triglicéridos, colesterol, colesterol LDL y disminuyendo el colesterol HDL y otros factores de riesgo de desarrollar enfermedades concomitantes.



antiinflamatorios, antidiabéticos, antivirales, antihepatotóxicos y cardioprotectores (Wu y Tian, 2017).

USO DE LA GRANADA ROJA EN LA MEDICINA TRADICIONAL

En las últimas décadas se ha incrementado el interés por parte de la comunidad científica internacional en estudiar el fruto de la granada roja como un alimento funcional; es decir, que sea capaz de proveer un efecto benéfico a la salud humana. Sin embargo, su consumo ya era utilizado como una alternativa terapéutica desde los tiempos de la cultura persa, cuando el consumo de jugo de granada (JG) era la primera opción para curar a las personas que padecían hemorroides, diarrea, dolor de garganta, parasitosis y disenterías; con el paso del tiempo, algunas sociedades la adoptaron para tratar padecimientos como diabetes, epistaxis, comezón vaginal y como tónico para el corazón.

También han sido utilizadas otras partes del fruto, específicamente la corteza, como vermífugo y desinflamatorio en afecciones dentales (gingivitis) e infecciones de la garganta. En la actualidad, su consumo y estudio se ha enfocado en condiciones como la obesidad, la diabetes, enfermedades

cardiovasculares, condiciones renales y síndrome metabólico (Figura 1); estas enfermedades tienen como común denominador la presencia de procesos inflamatorios y el estrés oxidativo (EO) como factores etiopatológicos (Rosenblat *et al.*, 2016; Banihaní *et al.*, 2020; Barati Boldaji *et al.*, 2020).

ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDAD

El estudio de la granada se ha enfocado en las propiedades de sus componentes, como son el jugo fresco, los arilos, la corteza y las semillas; así como de sus diferentes elementos con actividad antioxidante, como flavonoides, taninos hidrolizables, elagitaninos, ácido elágico y ácidos grasos poliinsaturados como el ácido púnicico; se ha resalado que su capacidad antioxidante es tres veces más alta que las del vino tinto, el zumo de uva, el arándano, la toronja, la naranja y el té verde (Wu y Tian, 2017).

Diversos procesos fisiológicos que se ejecutan a diario, como la respiración, la digestión de alimentos, la radiación, el metabolismo de fármacos y alcohol o la inhalación del humo de tabaco, etc., producen moléculas altamente reactivas denominadas especies reactivas de oxígeno (ERO), dentro de las que se encuentran los radicales libres (RL),

los cuales son neutralizados por compuestos denominados antioxidantes.

Muchos procesos a nivel celular producen ERO y RL, por ejemplo, la obtención de energía celular en las mitocondrias, el mantenimiento de la membrana celular, los mecanismos inmunológicos de eliminación de patógenos, funciones vasculares y las vías de señalización para la regulación del crecimiento de la célula y su muerte programada (apoptosis).

Sin embargo, se ha observado que, bajo condiciones patológicas, se favorece la producción de ERO, disminuye la capacidad de los antioxidantes para neutralizarlas, o por acción de ambas situaciones, se origina un estado de estrés oxidativo, tal como lo definió el científico Helmut Sies: “es el desbalance entre el sistema antioxidante y agentes oxidantes cuando el organismo está expuesto a estímulos adversos” (Sies, 2020).

Debido a la importancia que tiene la presencia de EO, se ha considerado que su conceptualización pueda separarse en dos términos: eustrés oxidativo o, como se le conoce, “estrés bueno”, una condición no tan extrema y que resulta ser benéfica para el organismo, en la que intervienen los mecanismos fisiológicos de las especies reactivas, principalmente por reacciones de descomposición del peróxido de hidrógeno (H_2O_2); mientras que el distrés oxidativo o “estrés negativo”, es el relacionado con un daño oxidativo hacia biomoléculas como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y carbohidratos, lo que puede causar el desarrollo de diversas enfermedades (Sies, 2020).

En la actualidad, las enfermedades que ocupan los primeros lugares de morbilidad y mortalidad en México, están caracterizadas por presentar un nivel de estrés oxidativo y un desbalance redox intracelular que son causados principalmente por la persistencia de condiciones inflamatorias crónicas; dentro de estas enfermedades están la diabetes, la obesidad, las dislipidemias, la resistencia a la glucosa, la aterosclerosis, el cáncer y la hipertensión. Se trata de enfermedades causadas por la conjugación de múltiples factores entre los que destacan la alimentación, el estilo de vida, la

exposición a partículas tóxicas del ambiente y los factores genéticos.

INFLAMACIÓN

La inflamación es uno de los procesos fundamentales de protección con los que cuenta nuestro organismo; en ella, las células del sistema inmune participan activamente. Aunque los mecanismos fisiológicos son amplios y complejos, en la clínica se identifica con un abanico de signos como el rubor, el calor, el dolor y la hinchazón, y aunque es raro que se tome en cuenta, también el cambio en el equilibrio ácido-base por la presencia de hipoxia (baja accesibilidad al oxígeno), se considera también como uno de los signos característicos de un proceso inflamatorio.

Los principales elementos mediadores de la inflamación son las citocinas, quimiocinas, entre otros; se trata de proteínas de bajo peso molecular con la capacidad de generar reacciones inflamatorias locales y que llegan a actuar en el sistema nervioso, el cardiovascular y el endocrino, entre otros. Las citocinas proinflamatorias pueden ser generadas por diversas vías dentro de la célula que son iniciadas por receptores que se encuentran en la superficie de las membranas celulares, en el interior por algunos orgánulos, así como en respuesta a elementos de la microbiota intestinal, presencia de daño tisular y el EO (Michaud *et al.*, 2013).

Por lo anterior, muchos procesos patológicos tienen como base molecular la presencia de EO y el desarrollo de la inflamación. Es importante aclarar que estos factores no son enteramente causales de las patologías *per se*, ya que la utilización de un fármaco con actividad únicamente antioxidante o antiinflamatoria no es capaz de reparar el daño celular, dada la naturaleza multifactorial de diferentes enfermedades.

Sin embargo, los compuestos con actividad antioxidante y antiinflamatoria, entre otras propiedades, son capaces de conferir protección ante diferentes estados patológicos.

EVIDENCIAS CLÍNICAS DE LAS PROPIEDADES CARDIOPROTECTORAS DE LA GRANADA

Aunque hacen falta muchos ensayos clínicos y pre-clínicos, la evidencia científica con la que se cuenta en la actualidad, sienta una base sólida para considerar a la granada roja como coadyuvante en diversas patologías, principalmente en las enfermedades cardiometabólicas, en las que el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios son factores de riesgo para el desarrollo de comorbilidades.

En un estudio con 26 pacientes con niveles altos de triglicéridos y colesterol total, se evaluó el efecto del consumo de JG concentrado (40 ml/día) durante ocho semanas.

Aunque no se observaron cambios en los triglicéridos en suero, sí disminuyeron los niveles de colesterol total y colesterol de baja densidad (LDL, un marcador de riesgo cardiovascular y considerado como “colesterol malo”) (Esmailzadeh *et al.*, 2004).

Subsecuentemente, se observó disminución y regulación de la presión arterial diastólica y de los niveles de LDL en pacientes adultos (40-60 años) con sobrepeso y dislipidemia, quienes consumieron 300 ml de JG durante dos semanas (Kojadinovic *et al.*, 2020).

Se ha considerado que el ácido punícico, un tipo de ácido graso constituyente del aceite de semilla de granada, posee efectos antiaterogénicos, (es decir, que impediría la obstrucción de las arterias por placas de aterosclerosis).

En un ensayo en 51 sujetos hiperlipidémicos que recibieron 800 mg/día de aceite de semilla de granada durante cuatro semanas, se observó disminución del colesterol de alta densidad (HDL o “colesterol bueno”), en relación con los niveles de triglicéridos, los cuales también disminuyeron (Mirmiran *et al.*, 2010).

Se ha estudiado también el efecto del consumo de JG en enfermedades cardiometabólicas como la diabetes tipo 2 (DT2).

En pacientes con obesidad, la administración de JG (120 ml) durante un mes no modificó la secreción y sensibilidad a la insulina; sin embargo, detuvo la evolución natural hacia el aumento de peso y la adiposidad.

En estudios a corto plazo (tres horas), el consumo de JG fresco no alteró los niveles de glucosa en ayuno en pacientes con DT2, quienes fueron suplementados con JG (1.5 ml/kg de peso); sin embargo, sí se observó incremento de la función de las células beta pancreáticas debido a la disminución de liberación de cortisol, una hormona que incrementa los niveles de glucosa en el organismo (Banihaní *et al.*, 2020).

En estudios a largo plazo (tres meses), el consumo de JG ayudó a la disminución de la cantidad de lípidos oxidados y aumentó las concentraciones de glutatión, un antioxidante endógeno (Rosenblat *et al.*, 2016).

En un estudio más reciente, el consumo de polvo de semilla de granada (5 g) durante ocho semanas, en 60 pacientes con DT2, redujo los niveles de glucosa en ayunas y la hemoglobina glucosilada (Seyed-Hashemi *et al.*, 2020).

Finalmente, en pacientes con diálisis peritoneal que consumieron JG (100 ml) durante ocho semanas, se observó disminución en los niveles de triglicéridos, en la presión arterial, en los marcadores de estrés oxidativo en lípidos (malondialdehído) y en los parámetros de inflamación (IL⁻⁶, IL⁻⁸ E IL^{-1β}). Además, se observó mejoría en los niveles de HDL y en la capacidad antioxidante total (Barati Boldaji *et al.*, 2020).

CONCLUSIONES

El consumo de granada puede ser de utilidad clínica para coadyuvar al tratamiento de enfermedades cardiometabólicas; sin embargo, la evidencia científica se debe utilizar con cautela, ya que la presentación del producto (jugo concentrado, polvo o semilla de granada), afecta los resultados. La comunidad científica debe continuar los estudios analíticos para establecer concentraciones recomendadas diarias.



© Emilio Salceda. *Xinacates*. San Nicolás de los Ranchos, Puebla, 2017.

REFERENCIAS

- Banihaní SA, Makahleh SM, El-Akawi ZJ (2020). Short-term Effect of Fresh Pomegranate Juice on Serum Cortisol and Thyroxine in Patients with type 2 Diabetes. *Current Molecular Medicine* 20(5): 355-360.
- Barati Boldaji R, Akhlaghi M, Sagheb MM, Esmailinezhad Z (2020). Pomegranate juice improves cardiometabolic risk factors, biomarkers of oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 100(2):846-854.
- Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L (2004). Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *Journal of Medicinal Food* 7(3):305-308.
- Kojadinovic M, Glibetic M, Vucic V, Popovic M, Vidovic N, Debeljak-Martacic J, Arsic A (2021). Short-Term Consumption of Pomegranate Juice Alleviates Some Metabolic Disturbances in Overweight Patients with Dyslipidemia. *Journal of Medicinal Food* 24(9):925-933.
- Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, Cesari M, Nourhashemi F (2013). Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. *Journal of the American Medical Directors Association* 14(12):877-882.
- Mirmiran P, Fazeli MR, Asghari G, Shafiee A, Azizi F (2010). Effect of pomegranate seed oil on hyperlipidaemic subjects: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *The British Journal of Nutrition* 104(3):402-406.
- Rosenblat M, Hayek T, Aviram M (2006). Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* 187(2):363–371.
- Seyed-Hashemi M, Namiranian N, Tavahen H, Dehghanpour A, Rad MH, Jam-Ashkezari S, Emtiaz M and Hashempur MH (2021). Efficacy of Pomegranate Seed Powder on Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled *Clinical Trial*. *Complement Med Res* 28(3):226-233.
- Sies H (2020). *Oxidative Stress: Eustress and Distress*. London, UK: Academic Press.
- Wu S, Tian L (2017). Diverse Phytochemicals and Bioactivities in the Ancient Fruit and Modern Functional Food Pomegranate (*Punica granatum*). *Molecules* (Basel, Switzerland) 22(10):1606.

José Arias Rico
Diego Estrada-Luna
Área Académica de Enfermería
Instituto de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
destrada_luna@uaeh.edu.mx

Angélica Sará Jiménez-Osorio
Área Académica de Enfermería
Instituto de Ciencias de la Salud
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Coordinación de Enseñanza e Investigación
Hospital del Niño DIF Hidalgo



© Emilio Salceda. *Xinacates*. San Nicolás de los Ranchos, Puebla, 2017.