

# Gefermenteerd Granaatappelsap

---

**GEVAAR**



**ILLEGAAL  
FOTOKOPIËREN  
DOODT BOEKEN**

Er hoort een beetje uitleg bij dit pictogram. De bedoeling ervan is de lezer te wijzen op het gevaar dat de enorme toename van het ILLEGAAL FOTOKOPIËREN inhoudt voor de toekomst van geschreven werken, vooral technische en universitaire uitgaven.

We herinneren onze lezers eraan dat de Wet betreffende het auteursrecht en de naburige rechten van 30 juni 1994 fotokopiëren voor gemeenschappelijk gebruik zonder toelating van de rechthouders wel degelijk uitdrukkelijk verbiedt. Toch is deze praktijk schering en inslag geworden in instellingen van het hoger onderwijs, waardoor de verkoop van boeken en tijdschriften gekelderd is, in die mate zelfs dat de mogelijkheden voor auteurs om nieuwe werken te schrijven of die behoorlijk te laten uitgeven vandaag de dag bedreigd zijn.

Wij herinneren er dan ook aan dat elke vorm van reproductie van deze publicatie, geheel of gedeeltelijk, verboden is zonder toelating van Reprobel (Koninklijke Prinsstraat 87 B-1050 Brussel).

Geen enkele reproductie, aanpassing, weergave of vertaling van het onderhavige werk, zelfs gedeeltelijk, weze het onder de vorm van gedrukte tekst, microfilm, fotografie, fotokopie of op welke andere chemische, geïnformatiseerde, elektronische of mechanische manier dan ook, mag tot stand worden gebracht zonder de schriftelijke toelating van de uitgever.

Alle rechten voorbehouden voor alle landen, ook de staten van de voormalige USSR en China.

© marco pietteur, uitgever  
ISBN 978-2-87211-105-3  
Wettelijk depot 2012/5053/D'

Avenue du Centenaire 39 — B-4053 Embourg (België)  
Tél.: + 32 (0) 4 349 03 03 – Fax: + 32 (0) 4 341 29 21  
E-mail : [infos@mpeditions.be](mailto:infos@mpeditions.be)

Dokter Jean-Paul Curtay

# Gefermenteerd Granaatappelsap

---

Volwaardig voedingsmiddel!

Werkzame gezondheidsvrucht  
voor hart, hersenen, prostaat  
en algemene celgezondheid

**MedicatriX**

Vertaling van teksten uit de «Gids» van Dr Jacob's medical:  
marco pietteur





## VOORWOORD

### ○ Gefermenteerd Granaatappelsap om verder goed te kunnen leven

De twee hoofdoorzaken van erectiestoornissen bij de man zijn verkalking van de slagaderen op latere leeftijd, overgewicht, tabak, diabetes, de andere cardiovasculaire risicofactoren en de prostaatoperaties; met de 71 600 nieuwe gevallen die in 2009 in Frankrijk werden geregistreerd, is **prostaatkanker** de meest voorkomende kanker, ver voor borstkanker (52 600).

Afvallen, lichamelijke oefening, een voeding rijk aan plantaardige stoffen (vooral voedingsvezels) en aan vooral vette vissen (omega-3-zuur), elementen die men in het Middellandse model en in het Okinawa model terugvindt, blijken een indrukwekkend preventief effect op die twee problemen te hebben.

Hetzij om de cardiovasculaire gezondheid te optimaliseren of om de risico's op kanker te verminderen, we beschikken vandaag over zeer talrijke studies die bewijzen

dat men de kansen op een lang leven in goede gezondheid geweldig kan verhogen met «voedingsmiddelen plus», voedingsmiddelen die genoeg actieve stoffen inhouden om farmacologische effecten op korte termijn te hebben. Het is het geval voor knoflook, een bloedverdunner, voor kurkuma die kerrie zijn gele kleur geeft en die talrijke kankers in alle stadia tegenwerkt, voor groene thee vooral in poeder (matcha) en voor bepaalde vruchtensappen. **Maar de meest bestudeerde vrucht is onbetwistbaar de granaatappel waarover talrijke wetenschappelijke en medische publicaties zijn verschenen.**

Men kent hem vooral voor de preventie en zelfs de versterking van de behandelingen van prostaatkanker. De Israëliische onderzoeker Ephraim Lansky heeft bewezen dat granaatappelsap de proliferatie van prostaatkancercellen met 50 tot 90 % kan remmen. In een klinische studie met 48 patiënten met een prostaattumor heeft granaatappelsap (570 mg polyfenolen = 2 soeplepels = 20 ml gefermenteerd Granaatappel Elixir) de PSA- verdubbelingstijd (specifiek prostaatantigen) verlengd van 15, 4 tot 60 maanden; dat betekent een indrukwekkende vermindering van 44, 6 maanden van de tumorontwikkeling. Een team uit Wisconsin heeft zelfs kunnen bewijzen dat een gelyofiliseerd granaatappelconcentraat met al die polyfenolen een positieve werking heeft wanneer alle traditionele behandelingen niet meer efficiënt zijn. Het is des te belangrijker omdat de meeste deskundigen het erover eens zijn dat een chirurgische operatie in de meeste gevallen meer nadelen dan voordelen heeft, met in de eerste plaats het verlies van de erectiefunctie.

Naast studies die zijn werking op borstkanker (Kim et al., 2002), prostaatkanker (Albrecht et al., 2004; Lansky et al., 2005 a en b) of leukemie (Kawaai en Lansky, 2004) bewijzen, zijn er ook in de laatste jaren veel op cardiovasculair niveau heel positieve studies geweest: verbetering

van het vetprofiel, antioxidatieve effecten (vooral op LDL cholesterol) ontstekingsremmende, bloeddrukverlagende, bloedplaatjesagregatieremmende effecten.

Laboratoriumtests tonen aan dat de consumptie van granaatappelsap **een vermindering van de oxidatie van LDL cholesterol met 96 % veroorzaakt**, dat is veel beter dan met een sinaasappel-wortelsap (8 %). Een door de universiteit van Californie geleide studie die in het *Journal of Cardiology* werd gepubliceerd, toont aan dat de irrigatie van de hartspier met 17 % verbeterde en dat **het aantal hartbeklemmingen met 50 % is gedaald** bij mensen met een chronische ziekte van de kransvaten die gedurende 3 maanden dagelijks 50 ml geconcentreerd granaatappelsap hebben genomen. In de controlegroep die dat elixir niet had gekregen, werd die irrigatie 18 % slechter en men heeft geen verbetering van de hartbeklemmingen genoteerd.

Een andere gerandomiseerde, door Aviram geleide studie waarin 19 vrijwilligers met vernauwing van de slagader gedurende 3 jaar regelmatig 50 ml granaatappelconcentraat (= 20 ml Granaatappel Elixir) hebben genomen, heeft vanaf het eerste jaar **een plaatjesagregatieremmend effect en een vermindering met 35 % van de afleggingen op de de slagaderwand** aangetoond bij mensen die gefermenteerd Granaatappel Elixir namen. De controlegroep die een placebo had gekregen, heeft echter een verhoging van de plaatjesagregatie en een vernauwing van de slagader gekend. **De cardiovasculaire bescherming door granaatappelsap is ook bij diabetespatiënten bevestigd.** Die beschermende effecten bevorderen de vascularisatie en dus ook de peniserectie.

Louis Ignarro, professor aan UCLA, die in 1998 de Nobelprijs voor geneeskunde heeft gekregen voor zijn werken over stikstofmonoxide, een van de hoofdfac-

toren van vaatverwijdering, heeft de bereiding van viagra mogelijk gemaakt. **Maar als men niet van chemie wil afhangen en de tamelijk agressieve werking van Viagra niet wil ondergaan**, heeft Ignarro met zijn team van de Universiteit van Californie in Los Angeles eerst aangetoond dat 3 mmol granaatappelsap, 1/6 verdund, hetzelfde antioxidatieve effect heeft als 300 mmol niet-verdund bosbessensap of 1000 mmol niet-verdund druivensap. Hij is tot de **conclusie** gekomen dat **granaatappelsap het krachtigste natuurlijke geteste product was** om het vaat verwijderende stikstofmonoxide te beschermen en om zijn effecten te potentieren om bij erectie te helpen.

Dr. Azadzi van de Boston University heeft appelsienen-, veenbessen-, bosbessensappen, groene thee, rode wijn en granaatappelsap met elkaar vergeleken. **Granaatappelsap had de hoogste antioxidatieve capaciteit, en kon het zwellichaam van de penis dilateren zodat de bloedaandring er groter wordt. Dat vergemakkelijkt de erectie.** Het is het "NATUURLIJKE VIAGRA".

In het Journal international de Recherches sur l'impuissance heeft Dr. Forest (The Male Clinic, University of Southern California, Beverly Hills) een dubbelblinde studie geleid met 53 mannen met **erectiestoornissen**. Een maand lang hebben ze ofwel een placebo gekregen ofwel granaatappelsap, dan niets gedurende 2 weken; dan werden de groepen verwisseld. **Met granaatappelsap hebben 25 onder hen een verbetering van de erectiefunctie genoteerd.** Die studie leidt de auteurs ertoe voor te stellen, dat men bij een langere consumptie van granaatappelsap betere resultaten zal krijgen.

Zoals een hele reeks studies het bewijzen, zijn er grote verschillen in de granaatappelsappen wegens hun vruchtenconcentratie, de behandeling bij hoge of lage temperatuur of wegens het bioactiveren door fermentatie.



De gehalten aan polyfenolen van de granaatappelsappen zijn met elkaar vergeleken. Ze zijn uiterst verschillend. **100 granaatappels worden gebruikt om 1 liter Granaatappel Elixir te vervaardigen, daarom is die drank verreweg het polyfenolenrijkste product op de markt.** Een andere kwaliteitsfactor, de hoge temperatuur, zal de polyfenolen polymeriseren, ze tot grote, met elkaar gebonden moleculen veranderen die niet meer kunnen worden geabsorbeerd zoals looistoffen bv. Daar het gefermenteerde Granaatappel Elixir en de GranaProsan capsules bij lage temperatuur en door lyofilisatie worden vervaardigd, wordt dat proces vermeden. Integendeel, **de fermentatie voorverteert ze, ontbindt ze tot nog kleinere, gemakkelijker absorbeerbare moleculen.** Bovendien metaboliseert de fermentatie sommige polyfenolen, maakt ze bioactief wat ze zonder fermentatie niet zouden zijn.

Samenvattend: dat **Granaatappel Elixir**, gedeeltelijk gefermenteerd granaatappelsap, en de **GranaProsan capsules** (gelyofiliseerd poeder van 100% gefermenteerde granaatappels) **bevatten 23 keer zoveel polyfenolen als het geconcentreerde sap en zijn 36 keer werkzamer dan niet-gefermenteerde sappen.**

#### Meer informatie :

- [www.medicatrix.be](http://www.medicatrix.be)
- 00 32 (0) 4 349 03 03





## INLEIDING

Door Professor Henri Joyeux  
Chirurg en oncoloog aan de Medische  
Faculteit van Montpellier, Frankrijk.

### ● Prostaat- en borstkanker: twee maatschappelijke plagen die men kan bestrijden en voorkomen

In Frankrijk wordt prostaat­kanker, zoals borstkanker bij de vrouw, een echte maatschappelijke plaag. Bijna 50 000 nieuwe gevallen elk jaar en meer dan 10 000 doden. Meer dan 5 % jaarlijkse toename volgens het instituut voor gezondheidstoezicht.

Tijdens onze oncologiespreekuren ontvangen we steeds meer echt­paren die kanker hebben: zij borstkanker, hij prostaat­kanker.

Gewoonlijk wordt ze voor hem getroffen, als ze om de overgangsjaren een hormonale substitutie­behandeling heeft gevolgd en de pil heeft genomen (gemiddeld gedurende 11 jaar). Hij wordt later getroffen wegens zijn slechte eet- en ademhalingsgewoontes.

In de wereld worden elk jaar 700 000 nieuwe gevallen van prostaat­kanker en 200 000 sterfgevallen gere-

gistreerd. Wat borstkanker betreft, zijn de cijfers nog hoger: sinds 2000 worden meer dan 1 miljoen vrouwen per jaar getroffen. Men verwacht 2,4 miljoenen nieuwe gevallen in 2010. In 2002 stierven 400 000 vrouwen in de wereld aan borstkanker!

Die plagen zijn verklaarbaar en kunnen gemakkelijk worden geneutraliseerd als de betroffenen mensen de nodige informatie krijgen. Dat is het doel van dit boekje dat u bovendien een aangenaam preventiemiddel voorstelt.

Al 20 jaar geleden wist men dat die kanker zich vooral bij zeer oude mannen ontwikkelde. Men dacht dat het een vorm van natuurlijke veroudering van de prostaat was. Dat blijft waar, maar die kanker treft nu steeds jongere mannen. Met een van onze collega's hebben we hem bij een 39 jarige man gediagnosticeerd!

Om iets te voorkomen, moet men er de oorzaken van kennen. Het zijn bijna dezelfde als voor borstkanker, afgezien van hormooninname, pillen en hormonale substitutiebehandeling.

Bij de man zijn de meest gekende oorzaken met voeding en ademhaling verbonden.

- Voedingsrisico's: te hoge consumptie van verzadigde vetten door rood vlees en alle vleeswaren, maar ook alle koemelkproducten (boter, melk, yoghurt, kaas, ijsjes) die steeds meer worden geconsumeerd onder invloed van de pseudogezondheidsreclames die men elke dag in de audiovisuele media kan zien. Volgens het door meer dan 20 000 Noord-Amerikaanse dokters geleide onderzoek verhoogt het risico op prostaatkanker met 70 % bij mensen die veel melkproducten consumeren (de 4 richtlijnen van het nationale voedingsplan bij ons). De groeifactoren (IGF, TGF, EGF) die in verschillende

concentraties in al die melkproducten voorhanden zijn, zijn daar gedeeltelijk verantwoordelijk voor want ze worden niet meer zoals vroeger door een meer dan 5 minutenlange kooktijd vernield. Het conserveringsprocedé UHT (UHT = 3 tot 4 seconden bij 130-140°C) moet dus worden herzien.

- Respiratorische risico's: nicotinevergiftiging met cadmium vooral en alle verontreinigende stoffen die voertuigen, vliegtuigen, vervuilende industries, verbrandingsovens uitlaten en die we inademen zonder het te weten.

Al die risicofactoren zullen natuurlijk zoveel mogelijk moeten worden afgeschaft, dat betekent dat we onze voedingsgewoontes absoluut moeten veranderen.

Voor de diagnostiek is de evolutie van de marker van de prostaatcancer, de PSA (Prostatic Specific Antigen) belangrijker dan de moeilijkheid om te urineren. Gewoonlijk ligt zijn waarde voor de meeste laboratoria onder 4. Het verschil tussen 2 waarden na 6 maanden of een jaar moet ons voorzichtig maken en ons ertoe aanzetten een echografie van de prostaat via anus en rectum te maken. Als de waarde in een jaar van 1 tot 3 of van 2 tot 4 stijgt, moet men naar een specialist gaan die een rectaal onderzoek zal maken om naar een min of meer verhard plekje in het prostaatweefsel of een duidelijke asymmetrie tussen de twee kwabben (linker en rechter) te zoeken. Op dat plekje wordt dan onder echografische controle een biopsie gemaakt om vast te stellen of er kankercellen in de prostaat zijn. Met een scanner of een IRM verifieert men of er een invasie is van de prostaatcapsule en of de klieren om de prostaat besmet zijn en een scintigrafie zal ons informatie geven over de toestand van het beendergestel.

Voor de behandeling beschikken we over talrijke middelen. De patiënt moet die kennen om de zwaarste

behandelingen met pijnlijke gevolgen bij het urineren en voor het seksuele leven te vermijden. Men moet voor middelen kiezen die het kankerweefsel in de prostaat zullen neutraliseren en zijn uitbreiding zullen beletten. Men moet de operatie vermijden die heel vaak de zenuwen van de potentie vernielt en in minstens 30 % van de gevallen enkele maanden lang de urine-uitscheiding hindert.

Het klopt niet dat de bestraling bij recidives de wegname van de prostaat belet. Want prostaatchirurgie is niet noodzakelijk. Noch bij het begin wanneer het mogelijk is door radiotherapie alleen te genezen indien men bovendien alle risicofactoren voorgoed elimineert, noch bij recidives. Trouwens, de meeste recidives worden na de chirurgie geregistreerd, maar veel chirurgen verzwijgen dat voor de operatie. De «secundaire» radiotherapie zou dan onvoldoende kunnen zijn. In die gevallen is men gedwongen, om de uitbreiding te beletten, ook anti-hormonale behandelingen te gebruiken die de testissecreties blokkeren en voorgoed impotent maken.

De veilige behandeling die we aanbevelen omdat zijn doeltreffendheid bewezen is, is dus de externe radiotherapie, indien het bestralingsveld volkomen en strikt op de prostaatklier wordt beperkt.

Om te genezen en recidives te voorkomen is een plaatselijke behandeling onvoldoende.

Men moet het afweersysteem van het gehele organisme stimuleren. Hier zijn de voedingssupplementen en vooral het Granaatappel Elixir heel belangrijk. In dit boekje vindt u daar al de huidige wetenschappelijke bewijzen van.

We schrijven vaak Granaatappel Elixir voor en hebben al goede resultaten geregistreerd: stabilisatie van de PSA-waarde en zelfs daling bij de oudste mannen die agressieve behandelingen weigeren.

We hebben geen statistieken maar we kunnen telkens de doeltreffendheid van het volgende voorschrift vaststellen, hoe oud de patiënt ook is: 2 lepels Granaatappel Elixir (10 ml) 3 keer per dag een tot twee maanden lang om de PSA-waarde te stabiliseren, een maand meer om die te reduceren en na die 2 maanden, 1 lepel (10 ml) 2 keer per dag 14 dagen per maand of om de andere dag, als onderhoud.

In geval van recidives, geen paniek ! we hebben middelen om de ziekte te neutraliseren, om ze stil te leggen met anti-hormonale behandelingen en bestraling van de pijnlijke zones vooral in geval van enige of veelvuldige beenmetastasen. Een chemotherapie kan noodzakelijk worden in geval van resistentie tegen de vorige behandelingen maar is nog weinig doeltreffend en moeilijk te verdragen.

### Hoe werkt Granaatappel Elixir ?

Bij mensen berusten de antwoorden op ervaring en op wetenschappelijke bewijzen in gerandomiseerde studies (men deelt de patiënten in twee vergelijkbare groepen bij loting, de ene groep krijgt Elixir en de andere een placebo). Als ik de keuze had, zou ik liever in de Elixir-groep zijn.

De goede resultaten hangen direct af van de in het elixir voorhanden moleculen vooral van de polyfenolen en anthocyaninen die een 20 keer sterkere antioxidatieve capaciteit hebben dan het granaatappelsap van de supermarkten, 60 keer sterker dan goede rode wijn en 80 sterker dan groene thee.

De rol van de antioxidanten bestaat erin de veroudering van de cellen en hun omzetting in kankercellen te bestrijden en zelfs te voorkomen dat ze zich uitbreiden.

Elk organisme bezit antioxidatieve reserves die het beschermen, maar in alle chronische ziektes raken ze uitgeput volgens de ernst en de duur van de ziekte en ook

de agressiviteit van de kankerbehandelingen: radiotherapie, anti-hormoontherapie, chemotherapie en chirurgie wanneer die niet kan worden vermeden ...

Naast de verandering van de eetgewoontes zijn antioxidanten ook een goed middel om de LDL-cholesterolspiegels (slechte cholesterol), te reduceren.

Elke kankercel gedraagt zich als een dief, ze besteeft het organisme van het beste (zijn goede reserves) en het slechtste (alle overvloedige producten).

In vitro zou het Granaatappel Elixir de proliferatie van kankercellen met meer dan 50% reduceren en de kankercellen hun capaciteit teruggeven om hun leven normaal te beëindigen d.w.z. hun apoptose (natuurlijke dood) terug te vinden.

Zo kan het Elixir maar heilzaam zijn voor patiënten met risico op kanker (prostaatkanker, borstkanker of welke kanker ook darm, lever, hersenen, lymfomen, en alle leukemie).

En er is ook de mogelijke bescherming tegen veroudering waar we allen bang voor zijn met Alzheimer en al de auto-immune ziektes die kransvaten, spijsverteringsorganen, klieren, huid, zenuwstelsel en gewrichten aantasten, en de ernstigste ziekte die het immuunsysteem verniet, Aids.

Het woord Granaatappel Elixir was tussen de regels te lezen in de «Biblic Menu» bij het begin der tijden. De moderne geneeskunde keert tot haar wortels terug. Een besparing voor de sociale zekerheid waarvan de budgets zullen kunnen worden verminderd in het voordeel van onderzoek, opvoeding en preventie.

Henri JOYEUX,

Chirurg en oncoloog aan de Medische Faculteit van  
Montpellier, Frankrijk.





## INTRODUCTIE

Zij het als gezonde lekkernij of echte gezondheidsproduct - De granaatappel, waarvan het medische gebruik een duizendjarige traditie heeft, wordt steeds meer gewaardeerd. Hij is de meest gezochte gezondheidsvrucht geworden. En terecht: in de laatste jaren werd in meer dan 250 wetenschappelijke studies aangetoond dat de beschermingsstoffen van de granaatappel tegen oxidatieve stress, hart- en vaatziekten, hoge bloeddruk, krankzinnigheid, virulente ontstekingsreactie en kanker kunnen beschermen.

Het granaatappelsap schijnt niet alleen preventief maar ook medetherapeutisch te werken. Het verbeterde duidelijk de bloedirrigatie van de hartspier bij patiënten met ziekten van de kransvaten en reduceerde de afzettingen en verkalkingen in de aorta. Het kan maagzweren, ontstekingsprocessen en gewrichtspijnen bij artritis bestrijden, veroudering tegengaan, de ontwikkeling van Alzheimer remmen en erectieproblemen op latere leeftijd verminderen. Het artsentijdschrift *Medical Tribune* vatte het in een kop samen: «Granaat beschermt hart en penis».

De zeer positieve resultaten van klinische studies met prostaatpatiënten, die wereldwijd in veel tijdschriften vermeld werden, wekken met recht veel hoop op. De studie wordt ondertussen met de deelneming van het National Cancer Institute van de VS met 250 patiënten voortgezet. Andere studies schrijven de granaatappel een veelbelovende werkzaamheid tegen long-, darm-, huid- en borstkanker toe.

---

Waarom blijkt de granaatappel zo gezond te zijn? De granaatappel bevat heel grote hoeveelheden polyfenolen, krachtig antioxidatieve, ontstekingsremmende, actieve stoffen die bekwaam zijn de hormonale receptoren te moduleren, signalen voor de genen en enzymen die verantwoordelijk zijn voor al de biochemische operaties die het ons mogelijk maken te functioneren. Hij bevat specifieke polyfenolen zoals de punicalagine.

---

Ik stel u dus voor een heel interessante reis te maken door de geschiedenis van de heel lange interesse voor dat nutriënt en door de moderne studies die aantonen waartoe het bekwaam is en de mechanismen onthullen die zijn preventieve en medetherapeutische effecten verklaren.



## DE VOORDELEN VAN GEFERMENTEERD GRANAA- TAPPELSAP BETER BEGRIJPEN

Dat de granaatappel een levens- en liefdeselixir is, is al sinds duizenden jaren gekend, maar is pas in de laatste jaren in het centrum van het wetenschappelijke onderzoek gekomen.

### ● Heilvrucht sinds duizenden jaren

De granaatappel, in het Oudduits ook als «Paradijs-appel» bekend, is één van de oudste cultuur- en heilvruchten van de mensheid. In het Oosten geldt hij al heel lang als symbool van onsterfelijkheid en zinnelijkheid. Oorspronkelijk is hij afkomstig uit de Himalayagebieden en uit Iran, een oud cultuurgebied, waar hij sinds duizenden jaren gekweekt wordt. Bij ons krijgt hij steeds meer succes nadat hij gedurende tientallen jaren in de etalages tussen de exotische vruchten verwaarloosd werd. Zijn exotisch-geurige smaak lokt, maar hij is moeilijk te eten. In de VS geldt het exotische, geurige sap van de granaat onder-tussen als HET gezondheidssap van de laatste tien jaar.

Al in het paradijs zou de granaatappel een belangrijke rol hebben gespeeld. Sommige historici houden die voor de vrucht van de levensboom die in de Bijbelse overlevering Adam de beroemde appel heeft verschaft.

Overall waar de granaat gekweekt werd, gold die als lievelingsmiddel van de traditioneel overgeleverde geneeskunde. In de volksgeneeskunde werden al zijn bestanddelen (vruchten, wortels, schillen en pitten) voor de behandeling van ziekten, infecties, verwondingen en ontstekingen gebruikt. In de Ayurveda wordt de granaatappel voor zijn koelende (= Anti-Pitta = ontstekingen bestrijdende) werkzaamheid gewaardeerd. Zijn sap geldt als verfrissende drank en als bloedtonicum, heeft een samentrekkend koelend effect en bevordert de bloedirrigatie.

De granaatschillen werden door veel volkeren gebruikt tegen diarree, zweren, paradontose, ontstekingen van mondslijmvlies en keelontstekingen. De schors, wortels en gedeeltelijk ook de schillen werden tegen darmparasieten, in het bijzonder tegen lintworm en amoebendysenterie, gebruikt. De bloesems werden in Perzië voor de behandeling van ouderdomsdiabetes gebruikt. De werkzaamheid hiervan is vandaag wetenschappelijk bewezen ook al is de imitatie (schors en wortel zijn giftig) niet altijd aan te bevelen.

## ○ Granaatappel – een geschenk van het Paradijs

Granaatappel, dat woord doet denken aan paradijs en verlokking, oosterse geuren en exotische aroma's. Sommige historici zien in de granaatappelboom de «levensboom» die in het Eden de onsterfelijkheid zou hebben gegeven. De granaatappel speelt in het Oude Testament een belangrijke rol en is daar het symbool van

de natuurovervloed. In het Oosten betekent granaatappel eenvoudig «paradijsvrucht».

Zijn wondermooie bloemen zijn het symbool van liefde, zijn ronde vrucht met het sappige, exotische, rode vruchtvlees belichaamt zinnelijkheid, vruchtbaarheid en levenskracht. Aredivi Sura Anahita, de Iranese godin van water en vruchtbaarheid, wordt met een granaatappelbloem voor de borst voorgesteld. Granaatappels gelden ook voor een van de lievelingsspijzen van de Griekse goden. De godin Aphrodite zou de granaatappel in Cyprus als levensboom hebben geplant. Aphrodite symboliseert niet alleen schoonheid en lente, maar ook liefde. In Rome was de granaatappel in de hand van de godin Juno symbool van het huwelijk. De boom werd wegens zijn vuurrode bloemen als symbool van liefde, huwelijk en vruchtbaarheid beschouwd.

In de beeldtaal van het Hooglied van Salomon wordt het smakelijke rode sap van de granaatappel als de nectar van verliefden voorgesteld, de geur van zijn talrijke bloemen is het symbool van het ontwaken van de lente. Verliefden willen zich in een bos van granaatappelbomen ontmoeten. De granaatappel is het symbool van de goddelijk-mystische liefde.

De granaatappel zou al een rol hebben gespeeld in de Bijbelse overlevering. Voor een paar historici is hij de vrucht van de levensboom van het Paradijs, die beroemde appel die Adam heeft opgegeten.

In het christendom werd de granaatappel het symbool van de kuisheid en maagdelijkheid van Maria. Vanaf de middeleeuwen is hij als rijksappel een symbool van de heerserdeugd en versierde het wapenschild van de artsen-gilden in heel Europa.

In de middeleeuwen gold de granaatappel voor een levensverlengende vrucht. Het roodachtige sap was ook voor de vertegenwoordigers van de Oudchinese alchemie de «geconcentreerde ziel» en bracht levensduur.

## ○ Wat is er dus in de granaatappel?

### ● Bijzondere inhoudsstoffen en biologische beschikbaarheid

Tot de secundaire plantenstoffen van de granaatappel behoren organische zuren (vooral citroenzuur) en een bijzonder hoog gehalte aan suiker-polyfenol-complexen. Tot de polyfenolen van de granaatappel behoren fenol-carbonzuur (ellagzuur, galluszuur, koffiezuur, chlorogenzuur), ellagitanninen (zoals punicalagine) en flavonoïde (zoals catechine, quercetine, rutine, kaempferol, luteoline en zes anthocyanen). In de vrucht en in het sap vindt men die polyfenolen meestal aan suikermoleculen gebonden. Om geresorbeerd te worden en hun werkzaamheid te kunnen ontplooiën, moeten die suikerverbindingen worden gesplitst en de grote moleculen tot kleinere worden ontbonden. De kwantitatief bijzonder belangrijke ellagitanninen (gepolymeriseerde complexe ellagzuur- en glucosemoleculen) moeten eerst enzymatisch afgebroken worden. Het belangrijkste zijn dan de gistingsprocessen door de dikkarmflora. Studies over de biologische beschikbaarheid en klinische studies tonen zeer grote individuele verschillen tussen de mensen. Naar het schijnt kan niet elke mens op dezelfde manier van de heilzame effecten van de granaatappel genieten, want de individuele kwaliteit van de dikkarmflora is verantwoordelijk voor de hoeveelheid aan actieve stoffen die uiteindelijk in de darm door de gisting worden vrijgemaakt en in het bloed opgenomen worden.

De bijzonder heilzame effecten van de granaatappel berusten op het samenspel van zijn inhoudsstoffen, in het bijzonder van de polyfenolen uit het vruchtvlees, in een voldoende concentratie.

## ○ Het belangrijkste: de kwaliteit van granaatappel-producten

Voor de gezondheid zijn de vorm waarin men granaatappel neemt, de biologische beschikbaarheid en het echte gehalte aan polyfenolen zeer belangrijk. Met grenadine kan men aangename cocktails maken, maar die zijn jammer genoeg geen heilzame producten.

Het probleem met granaatappelsappen zijn de vervalsingen (mengsel met andere vruchtensappen): een groot deel van de dranken die volgens het etiket 100 % uit granaatappelsap bestaan, houdt een aanvulling van suiker, kleurstoffen en om economische redenen – want de granaatappel is een van de duurste vruchten op de markt – andere minderwaardige vruchtsappen in. Het spaart productiekosten en verhoogt de winstmarge van de vervaardiger. Ook in de echte sappen zijn de concentraties in actieve stoffen heel verschillend volgens de vervaardigingprocedés. Men moet dus goed opletten bij het kopen van granaatappelsap.

Veel granaatappelsappen hebben een te goede smaak (een zoete smaak): granaatappelsap drinken is strikt genomen niet even aangenaam als een ander sap drinken want zijn wrange smaak zal waarschijnlijk zeer sterk zijn als het een echt 100 % granaatappel is; het is één van de redenen waarom het in de tweede helft van de 20ste eeuw bij ons niet zeer populair is geweest. Als uw granaatappelsap aangenaam zoet is, zou u moeten oppassen...

en een ander merk kopen. Het is ook het geval als de wrangheid werkelijk ondraaglijk is.

Een echt granaatappelsap is vaak troebel, fuchsia-roos, maar zeker niet donkerrood, als het sap niet gefermenteerd heeft, fruitig bitter/wrang en zeker niet zoet; het zal uw dorst niet werkelijk lessen, maar u een droog-tegevoel in de mond geven. Als het sap gefermenteerd heeft, zal het eerder donkerrood/bruin en zeer wrang zijn.

Een ander probleem is dat veel granaatappelsappen weinig actieve stoffen (polyfenolen) bevatten want ze worden met rund- of visgelatine verdund die de wrangheid maar ook het gehalte aan polyfenolen vermindert die met dierlijke eiwitten binden.

---

In zogenaamde volvruchtensappen, die uit fijn gemalen pitten bestaan, ontbreken de wrange polyfenolen die voor de werkzaamheid beslissend zijn. Het andere extreem bestaat uit zeer bittere bijna ondrinkbare sappen omdat de polyfenolen vooral uit de schil afkomstig zijn.

---

Her grootste onderzoek naar producten van de granaatappel werd door Fischer-Zorn en Ara in Duitsland gemaakt (*Granatapfelsaft-Chemische Zusammensetzung und mögliche Verfälschungen, Flüssiges Obst 08: 386-393, 2007*). Het geeft resultaten die een indrukwekkende waarschuwing zijn voor de verbruikers: het gehalte aan actieve stoffen (= polyfenolen) varieert voor verse sappen tussen 904 en 2067 mg/l (gemiddelde 1409 mg/l). De sappen uit concentraat hebben een hoger gehalte aan antioxidans (gemiddelde 2288 mg/l), maar hier ook varieert het gehalte tussen 897 en 4265 mg/l polyfenolen. Het risico, een in actieve stoffen arm sap te kopen, is groot.

Bij in capsules aangeboden producten van de granaatappel, die uit granaatappelextracten bestaan, vindt men



de polyfenolen wegens het heetdrogen dikwijls in hoog gepolymeriseerde, geoxideerde, biologisch weinig beschikbare vorm. Men zou de voorkeur moeten geven aan zachte droogteprocedés (lyofilisatie).

In veel capsules zijn de polyfenolgegevens niet correct en de consumptieaanbevelingen te laag. In op 40% gestandaardiseerde extracten wordt ellagzuur toegevoegd (Lansky, 2006) dat hoofdzakelijk uit Chinese ellagzuur-extracten uit hout komt.

## ○ De levend gefermenteerde granaatappel-polyfenolen zijn biologisch meer beschikbaar en bioactief

Sinds duizenden jaren worden fermentatieprocedés gebruikt om voedingsmiddelen gemakkelijker verteerbaar, houdbaarder en smakelijker te maken. Bovendien komen er buitengewoon heilzame effecten te voorschijn. Voorbeelden daarvan zijn de Kombucha-drink of de rode wijn (= gefermenteerd druifsap), die voor de «french paradox» verantwoordelijk wordt gehouden.

---

Bij de door Dr. L.M. Jacob (Duitse arts) ontwikkelde levenfermentatie werken speciaal gekozen probiotische micro-organismen op de granaatappel-polyfenolen met hun natuurlijke enzylspectrum en maken die vrij van hun gluco-geconjugeerde verbindingen, wat ze kleiner en gemakkelijker absorbeerbaar maakt en ze activeert.

---

Op die manier wordt het natuurlijke proces in de dikke darm buiten het lichaam geïmiteerd en de granaatappel-polyfenolen bijna voorverteerd. Want de probiotische

micro-organismen kunnen de ontbrekende stofwisselingsprestatie van de darmflora gedeeltelijk vervangen, door de moeilijk resorbeerbare granaatappel-polyfenolen af te breken tot biologisch beschikbare, meer bioactieve stoffen. Bovendien breken deze micro-organismen de vruchteigen suiker bijna volledig af – een voordeel voor diabetici. De glucosewaarde van de 100 % gefermenteerde granaatappelconcentraten van Dr. Jacob's® is nul.

Het granaatappelelixer wordt verkregen door de combinatie van geconcentreerd granaatappelsap en vruchtvlies die dankzij een biologisch actief procedé gefermenteerde granaatappel-polyfenolen bevat om een polyfenolrijk gefermenteerd concentraat te verkrijgen. Door dat unieke vervaardigingprocedé heeft een soeplepel (10 ml) granaatappelelixer dezelfde antioxidatieve effecten als 1 liter roodwijn of 0,7 liter groene thee en het gehalte aan antioxidanten (polyfenolen) van ongeveer een glas vers granaatappelsap (+/- 0,25 l).

Het 100 % gefermenteerde granaatappelsap heeft een dergelijke sterke smaak dat enigen het maar moeilijk puur kunnen drinken. Men moet het met water verdunnen of het als ingrediënt voor een cocktail of een dessert gebruiken (zie de door Dr. Rose Razafimbelo voorgestelde recepten). Als het elixer u niet bevalt, zijn de 100 % gefermenteerde granaatappel-polyfenolen ook beschikbaar als gelyofiliseerd poeder in capsules: GranaCor of GranaProsan.

## ○ Verklaring van de in laboratoria gemaakte controleanalyses

De kwaliteit van een granaatappelsap kan op verschillende manieren worden geschat: hieronder vindt u de meest gewaardeerde methodes:

- De analyse van het gehalte aan totale polyfenolen volgens de **Folin-Ciocalteu methode** als galluszuur equivalent (methode die vergelijkbaar is met de in de studies voor de VS sappen gebruikte methode) geeft voor het Granaatappel Elixir van Dr. Jacob's® 23 211 mg/kg of 30 198 mg/l polyfenolen vs 2566 mg/l voor het VS referentiesap. In de meeste klinische studies in de VS heeft men als referentie de dagelijkse inname van een 570 mg polyfenolen bevattend glas granaatappelsap (volgens de Folin- Ciocalteu methode gemeten als galluszuur equivalent) gebruikt.
- De **TEAC** analyse test de antioxidatieve capaciteit: 376 mmol/l/kg of 489 mmol/l vs 6 mmol voor rode wijn en 8 mmol voor groene thee (Gil et al., 2000).
- De **fingerprint anthocyane** is de merker voor toegevoegde kleurende vruchten.
- De analyse van de **aanwezigheid van sorbitol**, de centrale marker om het gebruik van bedorven vruchten of toevoeging van andere vruchten te ontdekken (bv. appel, peer, biet). Voor het Granaatappel Elixir van Dr. Jacob's® worden alleen de beste vruchten gebruikt. Zelfs met de nauwkeurigste methodes kan men geen spoor van sorbitol vinden in het elixir in een hoge concentratie.

Kortom: de analyse van de totale polyfenolen volgens de Folin-Ciocalteu methode als galluszuur equivalent (methode die vergelijkbaar is met die in de grootste tot nu toe gepubliceerde analyse door Fischer-Zorn, Ara, 2007), geeft wat volgt:

- 1 Gemiddelde voor verse granaatappelsappen: 1 409 mg/l (Fischer-Zorn, Ara, 2007).
- 2 Gemiddelde voor granaatappelsappen uit concentraat: 2 288 mg/l (Fischer-Zorn, Ara 2007).

3 Granaatappel Elixir van Dr. Jacob's®: 40 800 mg/l (SGS Instituut Fresenius 08.03.2010).

## ○ Granaatappel kan het verouderingsproces vertragen

Veroudering zelf en de degeneratieve ziektes die met het verouderen vaker voorkomen zijn de gevolgen van een corrosie die door vrije radicalen en afvalproducten van de verbranding van calorieën in contact met zuurstof bij de energieproductie in onze cellen wordt veroorzaakt. Deze beschadigingen tasten de vetstoffen van de celmembranen, de proteïnen en vooral de genen aan die de nodige informatie bevatten voor het goede functioneren en het onderhoud van onze organen. Ze zijn ook de hoofdoorzaak van het ontstaan van arteriosclerose, reuma, diabetes, allergieën, Parkinson, multipele sclerose, Alzheimer, grauwe staar, immuniteitszwakte, bloeddrukverhoging, enzovoort. Vrije radicalen zijn moleculen die een of verschillende ongepaarde elektronen bezitten. Deze ongepaarde elektronen proberen weer in evenwicht te komen door zich van hun overtallige elektron af te doen of door andere moleculen van een elektron te beroven. Dat veroorzaakt een kettingreactie waarbij steeds meer levensbelangrijke lichaamstructuren worden beschadigd. Vrije radicalen ontstaan door sigarettenrook, verontreinigende stoffen (pesticiden, benzopyreen, zware metalen...) en te veel UV-stralen. Maar ze zijn ook onvermijdelijke afvalproducten die tijdens de celademhaling in het lichaam worden gevormd. Stress maakt ze talrijker. Precies als boter door oxidatieprocessen ranzig en ijzer roestig wordt, beschadigen ze onze weefsels en vernielen steeds meer cellen (huid, spieren, beenderen, hersenen...). Ontsteking is ook een andere bron van oxidatieve en corrosieve derivaten. De lichaamseigen afweer werkt ook bij de bestrijding van ziekteverwekkers met zuurstofradi-

calen. Een zuur milieu bevordert hun ontstaan. Psychologische elementen zoals stress en zorgen hebben een belangrijke invloed.

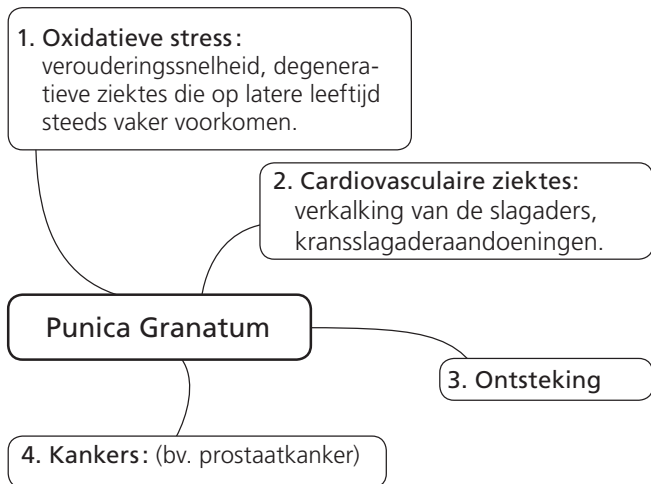
---

Het blijkt dat granaatappelsap veel sterker antioxidatief werkt als rode wijn, groene thee, veenbes-, bosbes, noni – en sinaasappelsap. Het directe antioxidatieve effect van granaatappel-polyfenolen kan verklaard worden omdat ze vrije radicalen vagen en ermee reageren om onschadelijke verbindingen te maken.

---

Dit effect kan in laboratoria met hulp van de zogenaamde TEAC-test worden gecontroleerd. Goede VS-granaatappelsappen beschikken over een 3-4 keer hogere antioxidatieve capaciteit (20 mmol/l in de TEAC-test) dan rode wijn en groene thee (6-8 mmol/l) (Gil et al., 2000). Een bijzonder Granaatappel-Elixir uit in het vacuum zacht geconcentreerd, gedeeltelijk levend gefermenteerd granaatappelsap en vruchtvlees bereikt in zijn antioxidatieve capaciteit (ongeveer 450 mmol/l TEAC-test) zelfs 21 keer hogere waarden dan granaatappelsappen en dus 60 keer hogere dan goede rode wijn of groene thee. 1 liter Elixir houdt ongeveer 30 000 mg antioxidans (polyfenolen) namelijk 21 meer dan verse sappen (gemiddelde 1409 mg/l).

De bijzondere granaatappel-werkstoffen functioneren als celregulators (Jacob, 2008) en activeren op die manier de lichaamseigen antioxidatieve beschermingsystemen. Bij deze lichaamseigen beschermingsystemen gaat het bv. om enzymen als de glutathioperoxidase of parooxonase en om celsignalen en de regulatie van bepaalde genen, die een rol spelen in het ontgiften van de vrije radicalen. Dit indirecte effect bij de mens kan worden gemeten door de totale antioxidans status te bepalen.



Volgens het beroemde vaktijdschrift «*American Journal of Clinical Nutrition*» verhoogt de antioxidatieve bescherming bij mensen met 9% beter (Aviram et al., 2000) nadat ze een week lang 250 ml granaatappelsap hebben genomen.

---

Een andere studie toont een verbetering van de antioxidatieve bescherming in het bloed van 130% (Aviram et al., 2004) na het dagelijkse innemen van een glas granaatappelsap tijdens één jaar.

---

## ○ Antioxidatieve bescherming voor de hersenen en het zenuwstelsel

Naast de in klinische studies bewezen effecten op hart en vaten, bezit de granaatappel een antioxidatief beschermingseffect op de hersenen en het zenuwstelsel.

Uit de gegevens waarover we nu beschikken kunnen we een veelbelovende potentiaal voor het voorkomen van beroertes, morbus Parkinson, morbus Alzheimer en multipale sclerose afleiden.

Een *in vivo* studie van Loren en medewerkers uit het jaar 2005 toont, dat er bij de geboorte over 60 % minder hersenschaden als gevolg van gebrek aan zuurstof waren dan in de controlegroep. Door gebrek aan zuurstof veroorzaakte hersenschaden, die als gevolg van celbeschadiging door vrije radicalen optraden, spelen voor de pasgeborenen en na beroertes een belangrijke rol.

Volgens de actuele gegevens zijn Alzheimer en morbus Parkinson aan de ene kant overgeërfd, aan de andere zijn ze het gevolg van oxidatieve stress en ontstekingsprocessen. Een studie van Hartman (2006) heeft bewezen dat granaatappelsap de afzettingen van de proteïne Beta-Amyloid in de hersenen met de helft reduceerde. Deze speelt een beslissende rol in het ontstaan van de Alzheimer-zwakzinnigheid. Bovendien heeft men ontdekt dat de granaatappel-polyfenolen de productie van TNF-alpha in de ontstekingscellen in de hersenen remt (Jung et al., 2006).

## ○ Bescherming van maag en lever

Natuurlijk kunnen ook andere organen van de oxidatieve beschermingseffecten profiteren: zo werden ook sterke antioxidatieve beschermingseffecten op het maagslijmvlies tegenover alcohol en acetylsalicylzuur (Ajaikumar et al., 2005) en op de lever (Kaur et al., 2006, Toklu et al., 2007) geconstateerd. Deze effecten kunnen de lever tegen de gevolgen van ontstekingen en beschadigingen beschermen, die door alcohol, accumulatie van ijzer en toxisch afval of door een chronische virusinfectie worden veroorzaakt. Dat voert eerst tot een cirrose en later tot kankers.

## ○ Granaatappel: een echt natuurlijk ontstekingsremmend middel

«Ontsteking», zegt Bernhard Bohm, diabetesvorser uit Ulm, «speelt zo'n beslissende rol in ons lichaam dat men die als een soort metabolische wereldformule zou kunnen beschouwen». Acute ontsteking is een levensbelangrijk immuunrespons dat ertoe dient ziekteverwekkers te vernielen en wonden te genezen. Maar wanneer het complexe ontstekingsproces chronisch wordt en ontspoord, kan dat tot hartinfarct, kanker, diabetes, Alzheimer en talrijke auto-immuunziekten leiden.

Oxidatieve stress en ontstekingsprocessen hangen nauw met elkaar samen: elke ontsteking veroorzaakt oxidatieve stress, want de immuunafweer gebruikt celbeschadigende vrije zuurstof- en stikstofradicalen. Op den duur leidt dat tot uitputting van de lichaams-eigen antioxidanten. Deze voor ons belangrijke, natuurlijke reserves worden verbruikt. Die zijn vooral voor de celbescherming en de energiewinst in onze mitochondriën (celcentrales) noodzakelijk.

Al in de Ayurveda, de Oudindische natuurgeneeskunde, werd granaatappel wegens zijn ontstekingsremmende eigenschappen geprezen. **De granaatappel-polyfenolen bestrijden de oxidatieve stress door de versterking van de lichaamseigen beschermingsystemen. Bovendien beïnvloeden ze direct het ontsteken door modulatie van de boodschappenstoffen voor ontstekingen.** Dat gebeurt via de inhibitie van ontstekingsbevorderende enzymen (COX-2) en proteïnen (bv. NF-kappaB, TNF-alpha).



NF-kappaB (nuclear factor kappa-B) is een ontstekingsproteïne die grotendeels verantwoordelijk is voor ontstekingsprocessen, auto-immuunziekten, het ontstaan en de ontwikkeling van kanker. Die wordt bv. door stress, sigarettenrook en vrije radicalen geactiveerd. Die reguleert de vorming van bijna 400 verschillende genen, zoals pro-ontstekingsenzymen (bv. COX-2, 5-LOX en iNOS), cytokine (TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8) en veel andere ontstekingsbevorderende en kankerverwekkende stoffen.

De ontstekingsremmende werkzaamheid van granaatappelsap en levend gefermenteerde granaatappel-polyfenolen wordt aan de ene kant verklaard door de remming van het activeren van NF-kappa-B die in 9 studies bewezen werd (Khan et al., 2007-a en b, Syed et al., 2006; Huang et al., 2005; Ahmed et al., 2005; Afaq et al., 2005a en b; Schubert et al., 1999 en 2002). Aan de andere kant hebben de granaatappel-polyfenolen door verschillende mechanismen een ontstekingsremmend effect op het eicosanoidmetabolisme.

Eicosanoiden worden door de werkzaamheid van verschillende enzymen uit vetzuren gevormd en spelen een beslissende rol in ontstekingsverschijnsels en bij het ontstaan van kankers. Sleutelenzymen zijn in dit geval de cyclooxygenase (COX) en de lipoxygenase (LOX).

De opname van vetzuren met het voedsel beïnvloedt ook het eicosanoidmetabolisme, op die manier ontstaan in het lichaam uit omega-6-vetzuren (bv. distelolie, zonnebloemolie) en vooral arachidonzuur (vlees, dierlijk vet) eicosanoiden, die ontstekingsprocessen bevorderen, terwijl omega-3-vetzuren (linnenolie, koolzaadolie en koudwatervis) ontstekingsremmende reacties veroorzaken.

Zo werd een inhibitie van de COX-2-expressie door gefermenteerde granaatappel-polyfenolen (Schubert et

al., 1999) geconstateerd b.v. in het geval van dikdarmkanker (Adams et al., 2006) en in hormonongevoelige prostaatkankercellen. Traditionele COX-inhibitoren als niet-steroïde-antiflogistika (bv. ASS, Diclofenac, Ibuprofen®) remmen de vorming van het vaatverwijderende hormoon prostacycline. Daarom hebben ze ongewenste bijwerkingen op hart en bloedvaten.

In de vaten van de hoofdslagader bevordert granaatappelsap echter de productie van de beschermende prostacycline (PGI<sub>2</sub>) die er o.a. toe bijdraagt de irrigatie van de hoofdadereën te verbeteren (Polagruto et al., 2003).

De granaatappel-polyfenolen remmen de meeste wegen die tot ontstekingsprocessen leiden.

## ○ Bescherming van de gewrichten

Huidige preklinische onderzoeken tonen, dat granaatappel-polyfenolen de ontstekingsbevorderende degeneratie van het kraakbeenweefsel kunnen bestrijden vooral bij reumatoïde artritis (Ahmed et al., 2005, Shukla et al. 2008a en b).

Bij reumatoïde artritis wordt het kraakbeenweefsel van de gewrichten beschadigd en vernield. Hier heeft men bewezen dat gelyofiliseerde granaatappel-polyfenolen de vorming van ontstekingsproteïnen (bv. COX2, MAP-kinasen, TNF-alpha) en het uitstorten van ontstekingsbevorderende stoffen (interleukin-6, prostaglandine E<sub>2</sub>) remmen en daardoor het kraakbeenweefsel beschermen. **Granaatappel-polyfenolen konden het verwekken en de acuutheid van de ontsteking duidelijk verminderen.** De degeneratie van beenderen en kraakbeenweefsel was kleiner dan in de controlegroep. Bovendien beïnvloeden gelyofiliseerde granaatappelsap-polyfe-

nolen de ontsteking in het kraakbeenweefsel, brandpunt van de artritis, via nog andere mechanismen (Ahmed et al., 2005): de polyfenolen blokkeren metalloproteasen die in grote mate medeverantwoordelijk zijn voor de vernieling van het kraakbeenweefsel. Deze resultaten zouden een winst aan mobiliteit en levenskwaliteit kunnen betekenen voor patiënten met reumaziekten.

Maar op een veel banalere manier maakt het feit dat granaatappel-polyfenolen zich in de gewrichten kunnen concentreren en het ijzer kunnen blokkeren dat ze vernielt, ze onmisbaar voor de preventie en de behandeling van artrose.

## ○ Antimicrobiële effecten

De ontstekingsremmende effecten zijn ook zeer belangrijk bij een griepontsteking. Een actuele studie (Haidari et al., 2009) toont dat granaatappel-polyfenolen niet alleen ontstekingsremmende effecten hebben maar dat ze zelfs Influenza-A-griepvirussen kunnen doden (plaatselijk gebruik in de mond- en keelholteruimte) en hun vermeerdering kunnen remmen; een behandeling met Oseltamivir (Tamiflu®) wordt erdoor ondersteund. Granaatappel-polyfenolen beschikken ook over interessante antimicrobiële effecten tegen HIV-1 virussen (Neurath et al., 2004 en 2005), tegen malariaplasmididae, verschillende bacterien (Reddy et al., 2007) en tegen grampositieve en gramnegatieve bacteriën als corynebacteria, stafylokokken, streptokokken, bacillus subtilis, shigellen, salmonellen, vibrio cholera en escherichia coli (Naz et al., 2007). In het bijzonder zou men ook een effect tegen helicobacter pylori, de wijdverbreide verwekker van B-gastritis en medeveroorzaker van maagkanker verwachten.

## ○ Granaatappel voor hart en vaten

Ziektes van de kransvaten kunnen de levenskwaliteit vroegtijdig duidelijk verminderen en zijn de meest voorkomende doodsoorzaak. Het hart levert op elk ogenblik een enorme prestatie door een kilometerlang leidingnet onophoudelijk onder druk te houden. Vaten zijn elastische buizen waardoor bloed, zuurstof en voedingsmiddelen naar de verschillende organen worden getransporteerd. Elke dag stroomt er 7000 liter vloeistof in het lichaam. Het hart slaat 60-80 keer per minuut, drie miljard keer in de loop van een leven van 70 jaar.

Oorzaak van de vaatziekten is de arteriosclerose (vaatverkalking). Wie eens een door arteriosclerose, veranderd vaatlumen heeft gezien, begrijpt waarom de vaatchirurg van een «koraalrif-hoofdslagader» spreekt. Het lijkt op de toestand van een oude waterleiding waarin kalk en roest het lumen vernauwen en de buis aantasten. Roest is een gevolg van oxidatieprocessen. Deze zijn ook verantwoordelijk voor de afzetting van geoxideerde LDL-cholesterol in de vaatwand.

De coronaire ziekte wordt veroorzaakt door vernauwing van de hartkransvaten, die het hart bloed, zuurstof en voedingsmiddelen bezorgen. Uiteindelijk leidt arteriosclerose tot geheel vaatvernauwing: dat wil zeggen hartinfarct, beroerte of necrose van de lichaamsextremititeiten.

Men moet dus voor een evenwicht tussen de risico- en beschermingsfactoren zorgen. In de preventie en voedingstherapie van de hart- en vaatziekten kan de granaatappel een positieve rol spelen om een goede levenshygiëne te bewaren in het kader van een gezonde voeding.

## ○ Het evenwicht tussen beschermings- en risicofactoren

Beschermingsfactoren	Risicofactoren
Matige training	Gebrek aan lichamelijke oefening, topsport
Magnesium, kalium, normale bloeddruk	Hypertonie <sup>1</sup>
Groente- en vezelrijke voeding, vis	vet- en vleesrijke voeding
Vaatbescherming door plantaardige stoffen uit fruit en groente: granaat, rode wijn, groene thee, OPC, vitamine C, D, E, Q 10, selenium	Vaatbeschadiging door vrije radicalen (hoofdoorzaak: door roken) en chronische ontstekingen >instabiliteit en kwetsbaarheid van de vaatwanden wegens gebrek aan of beschadiging van collageen en elastine
Foliumzuur, vitamine B12 et B6	Homocysteïne <sup>2</sup>
Hoge HDL-cholesterol	Hoge LDL-cholesterol
Omega-3-vetzuren (bv. linolie, koolzaadolie, visolie)	Dierlijke vetten, omega-6-vetzuren

In veel preklinische en klinische studies hebben de actieve stoffen van de granaatappel veelzijdige vaatbeschermende effecten bewezen en getoond hoe die op veel verschillende wegen ziektes van de kransvaten voorkomen en bestrijden.

1. – Musculaire hypertonie: pathologische samentrekking van het agonistische en antiagonistische musculaire paar.

2. – Amino-zuur waarvan de verhoging het gevolg is van een gebrek aan vitamine B12, B6 of foliumzuur; dat kan tot hart- en vaataandoeningen leiden.

Een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde dubbel-blinde studie van de universiteit van Californie, die in 2005 in de beroemde «*Journal of Cardiology*» werd gepubliceerd door Sumner en medewerkers heeft aangetoond **dat de irrigatie van de hartspier met 17 % verbeterde bij mensen met een ziekte van de kransvaten die dagelijks 250 ml granaatappelsap innamen.**

In de controlegroep werd die met 18 % slechter. Het aantal hartbeklemmingaanvallen daalde met de helft.

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie van Aviram en medewerkers (2004) dronken de deelnemers 3 jaar lang dagelijks 50 ml granaatappelsap-concentraat (1 /5 op 250 ml sap verdund = 20 ml Granaatappel Elixir). **Na een jaar verminderden de vernauwende vaatafzettingen van de slagader met 35 % bij de deelnemers. Die vernauwing nam echter in de controlegroep met 9 % toe.**

Men weet dat hoge bloeddruk een hoofdrisicofactor is voor vaatziektes en hun gevolgen als perifere vaatvernauwing, hartinfarct en beroerte.

**Na een jaar daalde de systolische bloeddruk met 12 % (21 mmHg) bij de deelnemers.** Dit voortreffelijke effect berustte op een daling met 36 % van de activiteit van de angiotensine convertend enzym (ACE).

Na een zesmaandelijke inname van granaatappelsap daalde de oxidatie van de LDL-cholesterol –één van de hoofdoorzaken van de ziektes van de kransvaten – in het bloed met 90 %.

**Stikstofmonoxide (NO)** is heel belangrijk voor de gezondheid van de vaten. Dit wordt ook gebruikt bij het bereiden van de belangrijkste geneesmiddelen voor de therapie van de ziektes van de kransvaten. Louis Ignarro,

Nobelprijswinnaar en ontdekker van de eigenschappen van NO schreef in 2006 dat granaatappelsap de biologische beschikbaarheid en de werkduur van het stikstofmonoxide groter maakt door zijn oxiderende mechanismen.

---

Samen met een goede levenshygiëne en een goede voeding kan de granaatappel een centrale rol spelen in het voorkomen en de voedingstherapie van de ziektes van de kransvaten.

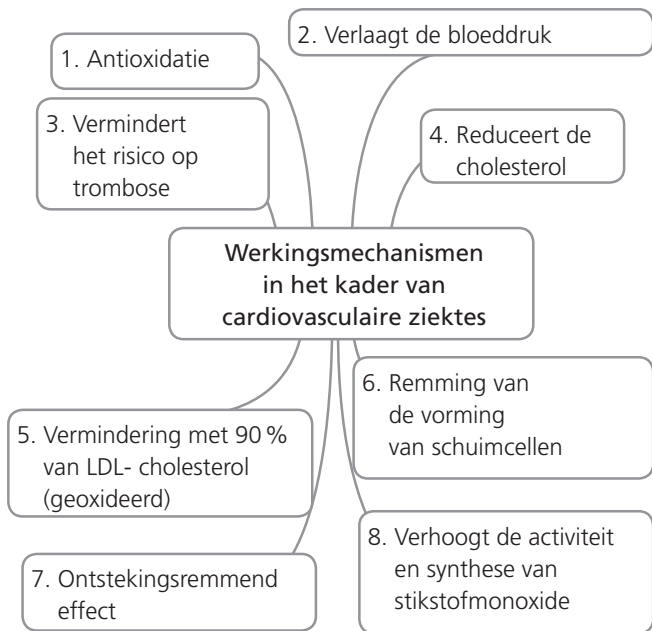
---

## ● Granaatappelsap voor diabetici

Ook al houdt granaatappelsap tamelijk veel koolhydraten in, toch heeft het bij diabetici een gunstig, vaatbeschermend en cholesteroldalend effect, wanneer het matig gebruikt wordt. In de granaatappel zijn de natuurlijke suikermoleculen grotendeels aan antioxidatieve polyfenolen verbonden. In een gecontroleerde studie van Rosenblat en medewerkers uit het jaar 2006 werd aangetoond dat granaatappelsap bij diabetici niet tot een stijging van de bloedsuiker, cholesterol, vetten en vetzuren leidde, maar een heel positief effect had op de bloedwaarden en de oxidatieve stress in de vaten duidelijk verminderde.

Daar de bloedvaten van diabetespatiënten door hun veranderd metabolisme bijzonder bedreigd zijn, is het vaatbeschermende effect van de granaatappelsap-polyfenolen heel gunstig. Patiënten die aan een insuline-onafhankelijke kanker leden dronken 3 maanden lang 50 ml granaatappelconcentraat. Antioxidanten en vaatbeschermende effecten zijn gemeten in het serum en de vreetcellen (macrofagen). Rozenberg en medewerkers (2006) toonden aan, dat het vaatbeschermende effect

van het granaatappelsap toe te schrijven is aan de bijzondere suiker-polyfenolen-verbindingen.



Bovendien schijnt de totaal cholesterolstofwisseling gunstig te worden beïnvloed. 22 diabetespatiënten met vetstofwisselingstoringsen en hoge cholesterolwaarden dronken dagelijks 30 ml granaatappelconcentraat (Esmailzadeh et al., 2006). Na 8 weken werd een opmerkelijke vermindering van het LDL-cholesterol en totaalcholesterol geconstateerd. De triglyceride en HDL-fractie bleef onveranderd.

Natuurlijk kunnen die zwakke cholesteroldalende effecten niet worden vergeleken met die van geneesmiddelen.



Ondanks het bijzondere karakter van het granaatappelsap zou het voor diabetici zinvol kunnen zijn het sap matig (250 ml sap als in de studies) en niet overmatig te gebruiken.

Bij de levenfermentatie van granaatappelsap wordt de vruchteigen suiker bijna geheel ontleed – naast de hogere biologische activiteit een ander voordeel voor diabetici.

Overzicht: werkzaamheid tegen arteriosclerose.

## ○ Granaatappel en potentie

Sinds duizenden jaren bestudeert de geneeskunde levenselixers. Heel vroeg heeft men begrepen dat het niet volstaat het leven te verlengen maar dat men de mensen ook de mogelijkheid moet bieden beter te leven. Toen al symboliseerden elixers vitaliteit en levensenergie. Traditioneel werd de granaatappel aanbevolen voor de verbetering van de bloedirrigatie en vooral in levens-elixers gebruikt. Kort geleden hebben de wetenschappers ontdekt waarom de granaatappel sinds duizenden jaren daartoe gebruikt wordt. Oxidatieve stress bevordert arteriosclerose en vermindert de potentie. Vorsers van de Universiteit van Boston (Azadoi et al., 2005) konden bewijzen dat het regelmatige gebruik van granaatappelsap de bloedirrigatie en het erectievermogen van de penis verbeterde.

In een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde dubbelblinde studie werd de invloed van granaatappelsap op de erectiestoornis van 42 vrijwilligers onderzocht. Men heeft een duidelijke verbetering van de symptomen genoteerd die eigenlijk niet significant was maar het, volgens de auteurs, zou kunnen worden als men het aantal deelnemers zou verhogen en de observatieduur zou verlengen (Forest et al., 2007).

Een Turkse studie (Turk et al., 2008) heeft aangetoond, dat granaatappelsap de kwaliteit en beweeglijkheid van het mannelijke sperma en de verschillende antioxidatieve markers (malondialdehyd, GSH, GSH-peroxidase, katalase) duidelijk verbeterde.

## ○ Granaatappelzaadolie tegen huidveroudering, hormonale problemen en kanker

Uit de zaden van rijpe granaatappels wordt een kostbare olie geperst. Granaatappelzaadolie houdt plantaardige oestrogenen in, die in geval van gebrek aan oestrogenen een zacht oestrogeeneffect ontplooiën. In de volksgeneeskunde werden de zaden gebruikt om de vruchtbaarheid te bevorderen en voor de contraceptie. Voor vrouwen vanaf 30 jaar en tijdens de overgangsjaren (warmteopwellingen) is zaadolie als voedingsmiddel en werkzaam cosmetisch middel aan te bevelen, maar is voor zwangere vrouwen af te raden. Volgens een Japanse studie uit het jaar 2004 (Mori-Okamoto et al.) kan het granaatappelzaad wegens zijn opmerkelijke rijkdom aan plantaardige oestrogenen de typische problemen van vrouwen in de overgangsjaren verzachten (warmteopwellingen, stemmingswisseling, osteoporose).

Naast fytosterolen en tocoferolen bevat de subtiele zaadolie een ongewoonlijk hoog aandeel (60-70 %) aan een bijzonder meervoudig onverzadigd vetzuur, het punicezuur. Dit zuur is chemisch een linolenzuur en heeft de eigenschappen van een SERMS (Selektive Estrogenrezeptor-Modulator). In dit geval schijnt het een voorkeur te hebben voor de zogenaamde oestrogenreceptor bèta, die tegen kanker (prostaat-kanker) en ziektes van de kransvaten zou beschermen. Dat is heel interessant wat

de problemen tijdens de overgangsjaren en het na de overgangsjaren groter wordende risico op ziektes van de kransvaten betreft.

De bijzondere granaatappelzaadolie activeert de stofwisseling, bevordert de vetontleding en beschermt tegen ouderdomsdiabetes (McFarlin en al., 2008). Zijn ontstekingsremmende effect (b. v. inhibitie van COX) verklaart zijn doeltreffendheid in de bescherming van de huid (bewezen bescherming tegen huidkanker, anti-ageing-effect).

Olie en zaad toonden oestrogene en antioestrogene effecten. De oestrogene effecten zijn groter in zaad en olie, de antioestrogene in het sap, vooral in zijn gefermenteerde vorm. Zaadolie is heel effectief tegen huid-, darm-, borst en prostaat kanker (Kim et al., 2002; Metha et al., 2004) Hora et al., 2003; Albrecht et al., 2004; Kohno et al., 2004) en ondersteunt de werkzaamheid van de granaatappel-polyfenolen. Men hoeft er zelfs niet veel van in te nemen.

De kostbare olie wordt snel ranzig en zou daardoor zijn effect kunnen veranderen of verliezen. Een goede, verse olie heeft een tamelijk neutrale, aangename smaak. Ondanks de talrijke interessante resultaten op dieren en kankercellen beschikken we nog niet over studies met mensen, die het mogelijk zouden maken, duidelijke betrouwbare dosissen aan te bevelen.

Preventief wordt de olie goed verdragen. Bij prostaat kanker zou het innemen van hoge dosissen alleen moeten plaatshebben onder controle van de PSA-dynamiek. Ook hier betekent "meer" niet noodzakelijk "beter", te meer omdat het effect verschillend is volgens de tumorbiologie.

## ○ Granaatappel en zijn polyfenolen remmen de proliferatie van de prostaatkankercellen

Sinds tientallen jaren weet men dat de in vruchten en groenten bevatte natuurlijke plantaardige stoffen tegen kanker beschermen. Hier wordt de granaatappel als spitsenkandidaat beschouwd daar hij niet alleen preklinisch maar ook in een klinische studie met prostaatkankerpatiënten zijn positieve werkzaamheid heeft bewezen. Die heilvrucht kan ook andere kankersoorten zoals darm-, huid-, bloed-, long- en borstkanker gunstig beïnvloeden (Jacob, 2007b).

In de massa van de voedingsaanbevelingen en tegenstrijdige studieresultaten voor prostaatkanker is granaatappel het fruit met de meeste door de wetenschap geobjectiveerde resultaten. Naast een groot aantal positieve preklinische studies heeft de prostaatvrucht al zijn waarde getoond bij patiënten die na een primaire therapie (radiotherapie, OP) een kankerrecidive hadden: ze konden hun PSA-waarde veel langer stabiel houden. De PSA-waarde is een belangrijke marker bij prostaatkanker: hoe langzamer de PSA-waarde na een therapie stijgt, des te langer is gewoonlijk de levensverwachting.

In deze studie met 48 patiënten, die aan prostaatkanker leden, verlengde granaatappelsap het tijdperk, waarin de waarde van het prostaatspecifieke antigeen (PSA) verdubbelde, met 39 maanden – dus bijna het vierdubbele (Pantuck et al., 2006). Al de patiënten van de studie hadden geen hormoontherapie ondergaan en hadden ondanks een operatie of radiothe-

rapie opnieuw stijgende PSA-waarden, wat op een verergeren van de ziekte wijst.

Terwijl de gemiddelde PSA-verdubbelingstijd van de patiënten voor de studie ongeveer 15 maanden was, verlengde het dagelijkse gebruik van 240 ml granaatappelsap (uit concentraat, 570 mg polyfenolen per portie = 20 ml Granaatappel Elixir) in de studie de termijn op 54 maanden, deelde de ploeg om Allan Pantuck van de University of California in Los Angeles in 2006 mee in het Journal «Clinical Cancer Research». «Dit is eigenlijk geen genezing, maar het sap heeft klaarblijkelijk een grote invloed op de tumorgroei», onderstreept Pantuck, de studie leider.

**Geen van de deelnemers ontwikkelde een metastasering in de lange studietijd van 33 maanden.** Het in prostaatkankercellen ingespoten serum van de patiënten, reduceerde de celgroei met 12 % en verhoogde de apoptose (geprogrammeerde celdood).

**De drank had een positief effect op meer dan 80 % van de deelnemers.** Een maskeren van de PSA-waarde, dus het feit dat granaatappelbestanddelen het prostaatspecifieke antigeen neutraliseren is onwaarschijnlijk: bij gezonde mannen zonder prostaatkanker heeft granaatappelsap geen invloed op de PSA-waarde gehad.

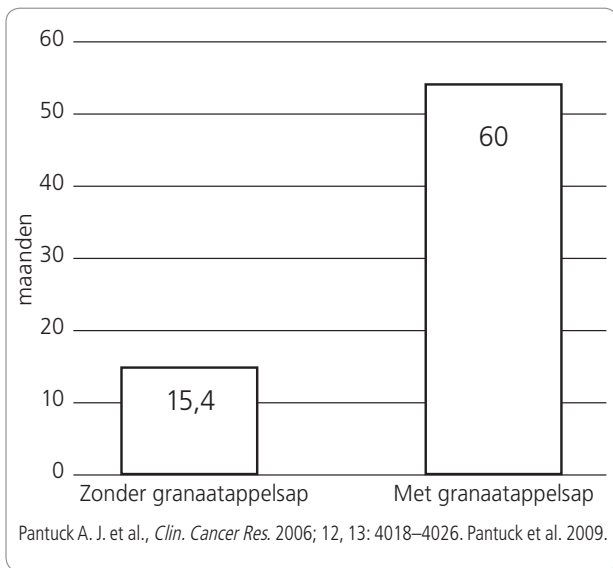
**Heel verheugend: in de gehele zesjarige observatiefase (Pantuck et al., 2009) steeg de PSA-verdubbelingstijd zelfs van 15, 4 maanden op 60 maanden. De gemiddelde PSA- verhoging daalde met 60 %.**

De studie wordt sinds 2006 in een grote, gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde fase III studie voortgezet met medewerking van het National Cancer Instituut.

## ● Fase II studie over prostaatkanker

- 48 patiënten met recidives na operatie of radiotherapie.
- 33 maanden lang 240 ml granaatappelsap.
- Positief antwoord bij 83 % van de patiënten.
- Serum van de patiënten: inhibitie van de groei van kankercellen.
- Fase III studie met deelneming van het National Cancer Institute aan de gang in verschillende centra in de VS, definitieve resultaten: in 2010 verwacht.

## ● PSA-verdubbelingstijd voor patiënten met prostaatkanker



De Israëlische arts en wetenschapper, Dr. Ephraim Lansky, was de eerste vorser die de bijzondere werkzaamheid van de granaatappel bij prostaatkanker erkende. In medewerking met verschillende internationale vorseploege (Albrecht et al., 2004; Lansky et al., 2005a en b) kon hij bewijzen dat gefermenteerde granaatappel-polyfenolen de kankeruitbreiding in prostaatkanker cellen tot met 90 % verminderden.

## ● Granaatappel-polyfenolen en hormonongevoelige prostaatkanker

Het hormoonongevoelige prostaatscarcinoom is een groot therapeutisch probleem en geldt als ongeneeslijk.

---

Heel nieuwe onderzoekresultaten, die oudere studies bevestigen, tonen aan dat de granaatappel de bijzondere overlevingsstrategieën van de agressieve hormonongevoelige prostaatkankercellen bestrijden.

---

Een belangrijk effect van de granaatappel-polyfenolen bij een gevorderde prostaatkanker is ook de remming van de metastasering en van de nieuwvorming van tumorvaten. De preklinische studies tonen aan dat granaatappel-polyfenolen een zinvol complement van de hormoonblokkeringstherapie kunnen zijn en ook in het hormoonongevoelige stadium actief zijn. Geen genezing maar een mogelijke winst aan waardevolle levenstijd.

Granaatappel-polyfenolen kunnen waarschijnlijk ook door specifieke anti-inflammatoire mechanismen (activeringsremming van NF-kappaB) de werkzaamheid van chemo- en radiotherapie verhogen. Tegelijkertijd kunnen de antioxidatieve inhoudsstoffen van de

granaatappel de bijwerkingen van de conventionele therapieën verminderen.

In september 2008 verscheen in de *Deutsche Zeitung für Onkologie* een gedetailleerd artikel van de artsen Dr. med. L.M. Jacob en Prof. K.F. Klippel over de manier waarop granaatappel-polyfenolen tegen het prostaatcarcinoom werken. Het artikel wordt in aanhangsel 1 kort samengevat. Het bevat veel belangrijke medische informatie en studieverwijzingen.

Als eerste arts in Duitsland heeft Dr. L. M. Jacob zich sinds 2003 met het thema granaatappel-polyfenolen beziggehouden en in het kader van zijn dissertatie nieuwe werkzaamheidsmechanismen ontdekt. Hij heeft ook het procedé van de levenfermentatie door geselecteerde probiotische micro-organismen ontwikkeld dat de biologische activiteit van granaatpolyfenolen verhoogt en heeft er een Europees octrooi voor aangevraagd.

## ○ Effect op andere kankersoorten

Een internationaal onderzoekerteam (Kim et al., 2002) heeft ontdekt dat gefermenteerde granaatappel-polyfenolen borstkanker konden voorkomen en de therapie van **borstkanker** konden ondersteunen. Want ze remmen het kankerbevorderende effect en de vorming van lichaamseigen oestrogenen. Bij **(ER+) borstkankercellen** leidden gefermenteerde granaatappelsap-polyfenolen tot een groeiremming van 80 % zonder een negatief effect op normale cellen te hebben. Hierbij waren de gefermenteerde granaatappelsap-polyfenolen 2 keer zo werkzaam als vers sap.

Uit een studie van Lansky en Kawaii (2004) bleek welke opmerkelijke eigenschappen gefermenteerde granaat-



appel-polyfenolen nog bezitten: **leukemiecellen** konden zich met hun hulp opnieuw tot gezonde cellen terugvormen (re-differentiatie) of werden in de geprogrammeerde zelfmoord (apoptose) gedreven. Bovendien verhinderen ze de vorming van nieuwe bloedvaten (**neoangiogenese**) wat de uitbreiding van de tumor moeilijker maakt. Daartegenover waren schilextracten hier niet werkzaam.

Andere studies tonen effecten tegen **darm- en huidkankercellen**. De combinatie met granaatappelzaadolie zou interessante synergie-effecten kunnen hebben.

In twee studies uit het jaar 2007 reduceerde gelyofiliseerd granaatappelsap bij muizen met **longkanker** de tumormassa met 62 % (na 140 dagen) en 66 % (na 240 dagen) bij vergelijking met de controlegroep. Gelijkaardige effecten werden op menselijke longkankercellen vastgesteld, zonder negatieve effecten op gezonde cellen.

**Samenvatting:** de bijzondere polyfenolen van vruchtvlies en sap van de granaatappel remmen de hormonaafhankelijke kankersoorten als borst of prostaat-kanker, maar ook long-, darm- en huidkanker. Granaatappel-polyfenolen schijnen ook geschikt te zijn voor het voorkomen van vooral prostaat- en borstkanker. De biologische activiteit is het hoogst in de levend gefermenteerde vorm.

Volgens de tot nu toe beschikbare studies mag granaatappel niet als een geneesmiddel of een substituut van de traditionele therapieën worden beschouwd. Maar hij kan als zinvol en doeltreffend voedingssupplement worden gebruikt **met wetenschappelijk bewezen positieve effecten op hormoongevoelige kankers, long- en huidkanker**; hij werkt ook beschermend op hart, bloedvaten en al de door NF-kappaB geïnduceerde inflammatoire aandoeningen zoals PAR, MS, SLE.

Indien ze het geschikte gehalte aan polyfenolen hebben, zijn granaatappelproducten in de vorm van hoogwaardige sappen, hoog geconcentreerd elixer of gelyofiliseerd, levend gefermenteerd poeder zeer interessant voor de gezondheid.

Aan te bevelen zijn ongeveer 500 mg granaatappel-polyfenolen dagelijks (gemeten volgens Folin-methode): levend gefermenteerde polyfenolen hebben een hogere bioactiviteit.

## ○ Belangrijke informatie

Het voorschrift van Paracelsus «Je voedingsmiddelen moeten je geneesmiddelen zijn» berust op een diep begrip van de natuur en wordt steeds relevanter in het voedingsonderzoek. Natuurlijke geneesmiddelen bewaren de natuurlijke samenstelling en de synergie van de inhoudsstoffen. Verschillende onderzoekersgroepen hebben bewezen dat het in de granaatappel niet om elke chemische verbinding op zich zelf gaat maar eerder om het samenspel en de wederzijdse versterking (synergisme) van alle delen.

Van een granaatappel genieten is niet gemakkelijk zoals het iedereen kan vaststellen die al eens een vrucht heeft gegeten. Om de verschillende kwaliteiten zelf te kunnen beoordelen, proef eenvoudig een rijpe granaatappel en vergelijk zijn smaak met het gekochte product. Voor de gezondheid is het natuurlijk belangrijk in welke vorm men een granaatappel consumeert. U vindt belangrijke kwaliteitscriteria in: «Het belangrijkste: de kwaliteit van granaatappelproducten» van deze gids. Het heeft weinig zin een granaatappel met ongekend polyfenolgehalte te gebruiken, daar een voldoende concentratie in

polyfenolen een noodzakelijke voorwaarde is voor een betrouwbare werking.

## ● Kwaliteitsverschille

Naast talrijke vervalste granaatappelsappen hebben ook echte granaatappelproducten grote verschillen in kwaliteit en gehalte in werkzame polyfenolen. In het tot nu toe grootste, in een beroemd vaktijdschrift gepubliceerde onderzoek (Fischer-Zorn en Ara, 2007) vindt men resultaten die voor de verbruiker heel belangrijk zijn: zo zwenkt het gehalte in werkzame stoffen (= polyfenolen) in verse sappen tussen 904 en 2067 mg/l (gemiddelde 1409 mg/l). De sappen uit concentraat hebben gemiddeld een hoger gehalte aan antioxidanten (gemiddelde 2288 mg/l), maar ook hier zwenkt het gehalte tussen 897 en 4265 mg/l polyfenolen. Het risico, een sap te kopen dat arm is in actieve stoffen is hoog.

De meeste tegenwoordig verkrijgbare kapselproducten zijn kwalitatief heel verschillend. In veel kapsels zijn de polyfenolengegevens niet correct en de gebruiksaanbevelingen te laag. Bij op 40 % ellagzuur gestandaardiseerde granaatappelextracten wordt ellagzuur toegevoegd (Lansky, 2006) en komt vooral uit Chinese of Canadese ellagzuurextracten uit hout.

Ze bevatten een grote hoeveelheid persoverblijfsels (schillen) en worden door heetdrogen vervaardigd. Hoge temperaturen in de vervaardigingprocedés van het granaatpoeder leiden tot geoxideerde en hoog gepolymeriseerde polyfenolen die moeilijk resorbeerbaar zijn en waarvan de gezondheidswaarde twijfelachtig is. Een bruine kleur van het poeder wijst op kostsparende vervaardigingprocedés. In een laboratorium wordt door het afnemen van een polyfenol- of anthocyan-fingerprint duidelijk geverifieerd

of de inhoudsstoffen van een dergelijk poeder met die van een natuurlijk sap vergelijkbaar zijn.

De in de studies vaak gebruikte echte sapextracten worden door lyofilisatie vervaardigd. Het gaat om een tamelijk duur procedé waarbij het water bij diepe temperaturen en verminderde druk geëlimineerd wordt. In tegenstelling tot heetdrogen waarborgt dat zachte procedé de bewaring van de waardevolle plantenstoffen. Bij de lyofilisatie ontstaat een poeder dat een grote oppervlakte heeft waardoor het vlug oplosbaar is. Dit is voor het resorptieproces een grote hulp want alleen de stoffen die in oplosbare vorm in de verteringssappen aanwezig zijn, worden gemetaboliseerd of geresorbeerd.

## ● Aanbevolen hoeveelheden

Om gezond te blijven, zou een half glas tot een glas granaatappelsap / 10-20 ml Granaatappel Elixir (ongeveer 300-600 mg/l polyfenolen als galluszuur equivalent volgens de Folin-methode) per dag genoeg moeten zijn. In geval van bestaande ziekte zou men, zoals in de studies, minstens een glas/dag (560 mg/l tot 1120 mg/l polyfenolen) moeten drinken: men moet er rekening mee houden dat gefermenteerde polyfenolen biologisch actiever zijn. Het is niet bewezen dat grotere kwantiteiten betere resultaten geven. In de preventie is het niet het geval.

## ● Behandelingsduur

In de preventie van ziektes van de kransvaten en van kankers zoals in de helpende voedingstherapie in het geval van ziektes van de kransvaten is een regelmatig gebruik zinvol. In de helpende voedingstherapie van prostaat-kanker zijn positieve effecten opgetreden in de Pantuck-

studie ook gedurende een meerjarige observatieperiode. Daar de tumorbiologie van het prostaatcarcinoom zich in de loop van de tijd verandert, in het bijzonder ook onder hormonblokkering, kunnen al de gekende actieve stoffen hun kankerremmende werkzaamheid verliezen. Men heeft nog niet onderzocht of een intermitterend toedienen dat kan verhinderen. Indien de PSA-waarde na een paar jaar consumptie van granaatpoeder plotseling vlugger zou stijgen, zou men aan andere maatregelen moeten denken. Als men met granaatappelsap geen effecten krijgt, zijn levend gefermenteerde, bioactiever granaatappel-polyfenolen een tweede optie. Levend gefermenteerde granaatappel-polyfenolen volgens het patent van Dr. L.M. Jacob zijn duidelijk bioactiever dan het sap.

## ○ Moment van de inname

De biologische beschikbaarheid van de polyfenolen is het hoogst wanneer men ze ongeveer op een uur van de hoofdmaaltijden en van melkproducten inneemt (Manach et al., 2004). Polyfenolen reageren met proteïnen en vormen moeilijk resorbeerbare polyfenol-proteïncplexen (precipitaten).

Looistoffen zijn polyfenolen. De wrange indruk in de mond bij de consumptie van dat sap is eraan toe te wijten dat de looistoffen de eiwitten in het speeksel precipiteren zodat het zijn smerend effect verliest. Dat proces bindt polyfenolen en eiwitten in complexe moleculen die dan niet meer oplosbaar zijn. Die fysiologische activiteit is het resultaat van de selectieve bindcapaciteit van looistoffen aan eiwitten vooral aan dikke prolinerijke eiwitten.

## ○ Allergieën

In de literatuur wordt nauwelijks van allergische reacties op granaatappel gesproken. In 50 % van de gevallen

zijn het huidreacties zoals rode vlekken, opzwellingen, jeukende plekken, en eczema. Op ademhalingsniveau is er sprake van verkoudheid en astma. In bepaalde gevallen kan een voedingsallergie het opzwellen van de lippen, van het gehemelte of van de tong veroorzaken met jeuk, koliek, buikpijn, diarree en braking.

## ○ Wisselwerking met geneesmiddelen

Die zeer populaire gezondheidsdrink wordt in de VS in het bijzonder door honderdduizenden mensen met cardiovasculaire ziektes en met geneesmiddelen behandelde hypercholesterolemie geconsumeerd. De wisselwerking met geneesmiddelen moet dus zeer klein zijn. Anders zou men frequente wisselwerkingen bij een dergelijk hoog gebruik hebben gemerkt. Toch kan men wisselwerkingen met geneesmiddelen niet uitsluiten maar die dan de positieve doeltreffendheid zouden versterken zoals met bv. antiarrhythmica, statinen, antistollingsmiddelen, calciumblokker, immuunsuppressiva, proteaseinhibitoren.

Andere informatie daarover: «Aanhangsel 2: Wisselwerking met geneesmiddelen en CYP enzymen».

## ● Samenvatting

Het is in klinische studies gebleken dat de granaatappel de werkzaamste en best onderzochte vrucht is met effecten bij chronische ontstekingsprocessen, cardiovasculaire ziektes en kanker. In de massa van de talrijke voedingsaanbevelingen bij prostaatacarcinoom is de granaatappel de vrucht met de talrijkste wetenschappelijk geobjectiveerde resultaten. De nieuwste onderzoekresultaten tonen interessante perspectieven wat het hormoonrefractaire prostaatacarcinoom betreft. De granaatappel is waarschijnlijk

een zinvol synergetisch complement tot de standaardtherapieën. Natuurlijk maakt de huidige stand van de studie het niet mogelijk, de granaatappel als echt geneesmiddel of ersatz voor de klassieke therapievormen te beschouwen. Toch kan hij deze zinvol en doeltreffend (efficiënt) ondersteunen. Granaatappel-polyfenolen schijnen ook geschikt te zijn voor de preventie van in het bijzonder prostaat- en borstkanker.

De granaatappel kan geen gezonde levenswijze en evenwichtige plantenrijke voeding, de belangrijkste beschermingsfactoren tegen kanker en ziektes van de kransvaten, vervangen, maar wordt met recht sinds duizenden jaren als heilvrucht gewaardeerd.

---

Resultaat: grenadinesiroop is aangenaam in cocktails, maar bevat geen gezonde polyfenolen. Jammer genoeg geldt dat ook voor veel sappen. Vele zijn vervalst maar ook de echte sappen hebben verschillende concentraties in actieve stoffen. Een gezond sap heeft een fruitig- wrang aroma.

Het is aanbevolen dagelijks minstens 500 mg granaatappel-polyfenolen (volgens Folin-methode gemeten) te gebruiken, men mag nooit vergeten dat levend gefermenteerde polyfenolen een hogere biologische activiteit hebben.

Met het geschikte polyfenolgehalte levert de granaat in de vorm van hoogwaardige sappen, hoog geconcentreerd elixer of levend gefermenteerd poeder een belangrijke bijdrage tot de gezondheid.

---







- Aanhangel 1:  
Het onderzoekswerk  
van Dr. L. M. Jacob
- **Granaatappel-polyfenolen zijn actief  
tegen prostaatkanker**

Prostaatkanker is de het vaakst voorkomende kanker van de man en is een langzamerhand groeiend ouderdomscarcinoom. Uit VS-studies is gebleken dat 60 tot 70 % van de oudere mannen met een prostaatcarcinoom, maar alleen 3 % aan een prostaatcarcinoom sterven. Door de urologische vakverenigingen in Europa en in de VS worden conservatieve houdingen als watchful waiting of active surveillance («afwachtend beleid») als zinvol erkend. Terwijl het gebleken is dat een curatieve behandeling (operatie, radiotherapie) bij jongere patiënten succesvol kan zijn, is het gecontroleerde afwachten in het bijzonder voor oudere patiënten (vanaf ongeveer 75 jaar) een interessante therapiemogelijkheid. De tijd tussen de diagnose en het optreden van symptomen is meestal lang

en de 10-jaar-overlevingsduur is met 85% alleen maar een beetje korter dan na het radicale wegnemen van de prostaat door een operatie. Zinnvolle voedingsmaatregelen (granaatappel, groene thee, lycopin uit tomatenpulp, soja, selenium, vitamine E, weinig vlees, veel groenten, vruchten, plantaardige spijsen, vis, beweging, ontspanning) zouden de resultaten van een gecontroleerd afwachten nog kunnen verbeteren. Een huidige studie toont aan dat het ziekteverloop door dergelijke maatregelen met minstens 2 jaar wordt afgeremd (Frattaroli J et al., 2008).

De patiënten die voor de methode van het «afwachtend beleid» kiezen, wegen de bijwerkingen en het nut van een vroegtijdige invasieve therapie (operatie, radiotherapie) tegen elkaar af. Door «afwachtend beleid» onder toezicht van een dokter kunnen curatieve maatregelen nog op tijd genomen worden als deze wegens een verergeren van de ziekte noodzakelijk zouden worden. Patiënten met een «low risk» kanker die voor het «afwachtend beleid» hebben gekozen, zijn vaak vastbesloten hun gezondheidstoestand te verbeteren door hun levensstijl en voedingswijze te veranderen. Hetzelfde geldt ook voor patiënten van wie de PSA-waarde na een primaire therapie weer stijgt.

## ● Invloed op het hormonale evenwicht in geval van kanker

De ontwikkeling van het prostaatcarcinoom hangt van de seksuele hormonen af. De mannelijke seksuele hormonen (androgenen), die de groei van de tumor stimuleren spelen een belangrijke rol. Die androgenen werken via ontvangstmoleculen, de zogenaamde androgeenreceptoren. De vrouwelijke seksuele hormonen, beïnvloeden ook de prostaatweefsels en dit nog sterker

bij oudere mannen. De oestrogenen werken via de oestrogeenreceptoren alpha en bèta die ook in de prostaat aanwezig zijn. Indien de oestrogenen zich aan de oestrogeenreceptor alpha binden, bevorderen ze de groei van de prostaatcancer. Daarentegen remt de oestrogeenreceptor bèta de celgroei en de vorming van de androgeenreceptoren en ondersteunt de weefseldifferentiatie.

Beide receptortypen hebben als het ware een tegenstrijdige werking. Men weet al lang dat hoge oestrogeenspiegels, die bv. in geval van overgewicht of langdurige inname van de pil voorkomen, de abnormale celgroei bevorderen en tot het ontstaan van borstkanker bijdragen. Gelijkaardige effecten zijn voor het prostaatcarcinoom gekend. Antioestrogene stoffen beschermen dus tegen hormoonafhankelijke kankersoorten. Terwijl granaatappelpelzaden en olie een oestrogene werking hebben, zijn in het vruchtvlees de antioestrogene effecten overheersend.

Tegenover oestrogeenreceptor-positieve MCF-7-borstkankercellen leidde gefermenteerd granaatappelsap (50 mg/ml) tot een 80 % groeiremming. Bij vergelijking met vers granaatappelsap heeft gefermenteerd sap een dubbel effect: het heeft de groei van de hormoonafhankelijke en onafhankelijke borstkankercellen geremd (Kim en al., 2002a). De gefermenteerde granaatappel-polyfenolen kunnen ook de aromatase, het sleutelenzym van de oestrogeensynthese, blokkeren en dus de vorming van oestrogenen in het vetweefsel verminderen. Dit effect is ook belangrijk voor het prostaatcarcinoom want hoge oestrogeenwaarden bevorderen ook de ontwikkeling van prostaatcancer.

De polyfenolen, specifieke granaatappelstoffen, worden ook in de dikke darm door darmbacteriën gefermenteerd tot heel doeltreffende metabolieten. Zo weet men dat de urolithines, producten van stofwisselingprocessen van de ellagitannine, een remmend effect hebben bij hormoon-

afhankelijke kankers zoals prostaat- en borstkanker. Deze urolithines binden zich aan de oestrogenreceptor alpha, maar activeren die niet en hebben daarom een antioestrogeen, kankerremmend effect. Het is bewezen dat die urolithines de groei van de prostaatkankercellen heel goed remmen (Seeram et al., 2007). Die anti-oestrogene kankerremmende effecten zijn het duidelijkst in het gefermenteerde sap (Kim et al., 2002a; Lansky et al., 2005a en b, Albrecht et al., 2004).

In het vruchtvlees van de granaatappel komen ook andere zwak werkende phytoestrogenen zoals kaempferol, quercetine, naringenin en luteoline in lage concentratie voor (Kim et al., 2002a). Zoals het oestrogeen binden ze zich ook vast aan de receptoren, maar hun effect is zwakker dan dat van het oestrogeen zelf. Daarom blokkeren ze de oestrogenreceptor zonder enig oestrogeen effect te hebben; zo werken ze de overdreven oestrogene effecten tegen.

De krachtigste endogene activator (de agonist) van de receptor bèta is het product van de ontbinding van het androgeen,  $3\beta$ -adiol. Die stof speelt een beschermende rol tegen prostaatkanker.

De granaatappel-polyfenolen blokkeren niet alleen de kankerbevorderende oestrogenreceptor alpha maar verhogen tegelijkertijd de concentratie in beschermend  $3\beta$ -adiol door er de ontbinding van door enzym CYP7B1 te remmen.

In een aan de universiteit van Uppsala (Zweden) geleide studie heeft Dr. Ludwig Jacob kunnen aantonen dat het door zijn gepatenteerde fermentatieprocedé verkregen extract van gelyofiliseerd granaatappelsap het enzym CYP7B1 remt en de concentratie van  $3\beta$ -adiol in de prostaat kan verhogen (Jacob LM en Kippel KF, 2008).

De verhoging van  $3\beta$ -adiol stimuleert de receptor bèta wat de vorming van de androgeenreceptoren kan verminderen en de groei van de tumoren kan remmen (Pak et al., 2005; Weiha et al., 2002; Dupont et al., 2000; Martin et al., 2004; Omoto et al., 2005).

## ● Hormonongevoelig prostaatcarcinoom en synergie met hormoonblokkering

Gewoonlijk worden prostaatcarcinomen naast operatie, chemo- en radiotherapie door hormoonblokkering behandeld waarbij de kankerbevorderende androgeenspiegels in het bloed drastisch verlaagd worden. Maar die hormoonblokkering maakt gemiddeld na 18 maanden geen effect meer omdat de kankercellen zich aan die zwakke hormoonbloedspiegels aanpassen: aan de ene kant vormen ze nog meer androgeenreceptoren (overexpressie van de androgeenreceptor) om ook op heel kleine hormoonhoeveelheden met tumorgroei te reageren. Aan de andere kant vormen ze hun eigen androgenen uit cholesterol en stimuleren zichzelf, zoals een studie het voor kort heeft aangetoond (Montgomery et al., 2008). In dat hormononafhankelijke stadium geldt de tumor als ongeneesbaar: hij breidt zich zeer vlug uit en vormt metastasen. Volgens huidige onderzoeken kunnen granaatappel-polyfenolen de kankerontwikkeling ook in het hormonongevoelige stadium beïnvloeden:

- granaatappel-polyfenolen remmen de vorming van de in dit stadium vaak overgeëxprimeerde androgeenreceptor (Malik et al., 2005; Hong et al., 2008),
- granaatappel-polyfenolen verminderen de vorming van de enzymen van de androgeensynthese in hormonrefractaire kankercellen (Hong et al., 2008),

- granaatappel-polyfenolen doen de cholesterolspiegel in de cel dalen (Fuhrmann et al., 2005) en daardoor de uitgangsstof van de androgeen-biosynthese,
- gefermenteerde granaatappel-polyfenolen remmen de kankergroei van prostaatcarcinomen in geval van hormonongevoelige PC-3-prostaatcarcinomen in vivo en in geval van PC- en DU145- prostaatkankercellen in vitro (Albrecht et al., 2004),
- granaatappel-polyfenolen remmen het activeren van enzymen en signaalwegen, die in geval van prostaatkanker een centrale rol spelen (proteïnkinasen als Akt, MAPK), (Mikhailova et al., 2008; McCall et al., 2008),
- het ontstekingsremmende effect van de granaatappel-polyfenolen (remming van NFkappaB, COX-2, TNF-alpha en metalloproteasen) is in dit stadium heel belangrijk.

Wetenschappers van de Universiteit van Wisconsin hebben in 2005 al bericht dat een gelyofiliseerd extract van granaatappelsap met al de natuurlijke looïstoffen en anthocyanen van het sap de groei van zeer agressieve, op hormoontherapie niet meer reagerende prostaatkankercellen (PC3-cellen) in het levende organisme remt (Malik et al., 2005).

Bij androgeen-afhankelijke kankercellen werden zowel de expressie van de androgeenreceptor als ook de PSA-productie met 90 % verminderd. Bij muizen werden kankerremmende effecten al bereikt met een voor de mens gewoonlijke dagelijkse consumptiedosis: De PSA-waarde daalde duidelijk, de prostaatcarcinomen groeiden langzamer dan in de controlegroep en de gemiddelde overlevingstijd werd met 50 % langer. Deze resultaten werden door een heel recente studie (Hong et al., 2008) bevestigd: in prostaatkankercellen die de androgeenreceptor overmatig gevormd hadden (LNCaP-AR), konden

de granaatappel-polyfenolen de productie van de androgeenreceptor verminderen. In deze kankercellen en in bijzonder agressieve hormonongevoelige DU-145-prostaatcarcinoomcellen remden granaatappel-polyfenolen de vorming van de sleutelenzymen van de androgeenbiosynthese uit cholesterol. Met deze enzymen kunnen kankercellen onder hormoonblokkering hun overleving verzekeren en hun eigen proliferatie stimuleren (Montgomery et al., 2008). Omdat de granaatappel-polyfenolen geschikt zijn om de vorming van de androgeenreceptor te verminderen, de activering van kankerbevorderende enzymen (proteïnkinasen) te remmen en in de kankercellen de natuurlijke celdood te bevorderen (door de activering van NF-kappaB te remmen), zou een combinatie met de hormoonblokkering zeer interessante synergetische effecten kunnen hebben en de vorming van resistenties verlangsamen.

Al zijn de voorklinische resultaten veelbelovend, toch moeten ze nog hun werkzaamheid in de praktijk bewijzen. De hormonongevoelige prostaatkanker is een ernstige ziekte. Granaatappels kunnen die zeker niet genezen, maar wel mogelijk de overlevingsduur verlengen. Een heel belangrijk effect van granaatappel-polyfenolen bij gevorderde prostaatkanker is de remming van het metastaseren en van de neoangiogenese.

## ● Remming van de tumoruitbreiding of van de tumorinvasie

Granaatappel-polyfenolen remmen de uitbreiding van de tumor en daardoor de vorming van metastasen. Ongeveer 90 % van alle kankerpatiënten sterven niet aan de primaire tumor maar aan zijn metastasen. De eerste stap in die richting is de tumorcelinvasie, d.w.z. het inbreken van de kankercellen in het omliggende milieu.

Daartoe gebruiken kankercellen bijzondere enzymen (metalloproteasen), om het omliggende bindweefsel (extracellulaire matrix) op te lossen en door te breken. Het is gekend dat granaatappelsap deze metalloproteasen remt (Ahmed et al., 2005). In studies (Albrecht et al., 2004; Lansky et al., 2005a en b) hebben gefermenteerde en niet-gefermenteerde granaatappel-polyfenolen evenals zaadolie een duidelijk remmend effect op de invasie van hormongevoelige en ongevoelige prostaat-kankercellen. Het effect van de gefermenteerde polyfenolen was het hoogst.

## ● Remming van de neoangiogenese

Judah Folkman was de eerste die de aandacht vestigde op het belang van de neoangiogenese voor de ontwikkeling van de tumor. Sindsdien zijn de inhibitoren van de neoangiogenese een centraal thema geworden in het oncologieonderzoek. De granaatappelsap- polyfenolen belemmeren de vorming van nieuwe tumorvaten (neoangiogenese), maar de schillextracten zijn niet werkzaam (Toi et al., 2003). Volgens een recente studie (Sartippour et al., 2008) remmen de granaatappel-polyfenolen de neoangiogenese van prostaatcarcinomen in vitro (in het geval van LNCaP cellen).

## ● Invloed op celsignaalwegen en op de genetische informatie

Het kankerremmende effect van de granaatappel is niet op een enkel mechanisme terug te voeren: integendeel, het natuurlijke mengsel van de bestanddelen van de granaatappel communiceert om zo te zeggen subtiel en op verschillende manieren met de cel en de genetische informatie. Zo kunnen de granaatappel-polyfenolen bij



voorbeeld het activeren van kanker- en ontstekingsbevorderende genen remmen of kankerremmende genen bevorderen. Kankercellen en gezonde cellen communiceren door bijzondere signaalwegen. Men weet ook dat granaatappel-polyfenolen kankerbevorderende signaalwegen, hun boodschapstoffen en receptoren remmen. Op die manier stimuleren ze de gecontroleerde celdood (apoptose), remmen de neoangiogenese in tumoren en de tumorgroei.

Het onderzoekerteam uit Wisconsin toonde in 6 studies aan, hoe gelyofiliseerd sapextract kanker in vitro en in vivo remde, door genregulatie, genexpressie en veel kankerremmende signaalwegen te beïnvloeden (Afaq et al., 2005a en b; Syed et al., 2006; Khan et al., 2007a en b; Malik et al., 2005):

- 1 remmen van kankerremmende signaalwegen :
  - door remming van de fosforylisatie van MAP-kinasen, c-met, akt-kinase, fosfatidylinositol- 3-kinasen (PI3K),
  - remming van de activering van mTOR,
  - remming van de merkers van de celproliferatie (bv. Ki-67 en PCNA),
- 2 remmen van de merkers van de neoangiogenese (bv. CD31 en VEGF),
- 3 **stimulatie van de apoptose** door verhoogde activering van de caspases en de tumorsuppressiegenen («Getuigenis 5»),
- 4 regulatie van de celcyclus door :
  - dosisafhankelijke onderbreking van de celcyclus in de G0-G1 fase,

- inductie van de genen WAF1/p21 en KIP1/p27, daardoor remming van cyclineafhankelijke kinasen en bevordering van de celregulatie en de apoptose,
- vermindering van de proteïneexpressie van cycline D1, D2 en E evenals van de cycline-afhankelijke kinasen (cdk2, cdk4, cdk6),

5 door remming van de activering van NF-kappaB.

De hierboven genoemde resultaten komen hoofdzakelijk uit 2 studies van 2007 waarin longadenomen en adenocarcinomen bij muizen werden geïmplanteerd: het gelyofiliseerde granaatappelsap verminderde de tumormassa met 62 % (na 140 dagen) en met 66 % (na 240 dagen) vergeleken met de controlegroep. Gelijkaardige effecten werden op menselijke longkankercellen vastgesteld zonder negatief effect op de gezonde cellen.

## ● **Verbetering van de antioxidatieve beschermingssystemen**

De vrije radicalen stimuleren het optreden en de ontwikkeling van de kanker. De lichaamseigen beschermingssystemen van de moderne mens worden vaak door de hoeveelheid aan vrije radicalen overbelast. De granaatappel-polyfenolen zijn zeer krachtige antioxidanten en kunnen dus het optreden van kanker voorkomen en bestrijden. Belangrijk zijn vooral de indirecte antioxidatieve effecten van de granaatappel door versterking van de lichaamseigen antioxidatieve beschermingssystemen. Granaatappelsap verhoogt duidelijk de concentratie in gereduceerd (d.w.z. niet-geoxideerd) L-Glutathion, het belangrijkste lichaamseigen celantioxidant. Dit is heel belangrijk voor een goede immuunreactie. Louis Ignarro, Nobelprijswinnaar, die het belang van stikstofmonoxide voor het menselijke organisme

ontdekte, heeft in 2006 bewezen dat granaatappelsap de biologische beschikbaarheid en de werkduur van het stikstofmonoxide verhoogt en tegelijkertijd het moleculaire radicaal stabiliseert door zijn oxiderende mechanismen (Ignarro et al., 2006).

## ● Binding van de kankerbevorderende metalen in het bijzonder van koper

Metalen als ijzer, koper, chroom, vanadium, cadmium, arsenicum en nikkel kunnen de ontwikkeling van kanker bevorderen volgens hun concentratie, door vrije radicalen te produceren die mutagene effecten hebben (Valko et al., 2006). De waarden van koper in het serum schijnen in veel kankersoorten verhoogd te zijn en met het risico op kanker, (Wu et al., 2004), het kwaadaardige karakter ervan en de prognose te correleren.

Koperwaarden van patiënten met darm- en prostaat-kanker zijn veel hoger dan die van gezonde mensen (Nayak et al., 2003). Koper is giftig voor lichaamcellen, produceert oxidatieve stress en chronische ontstekingsreacties o.a. via de ontstekingsbevorderende signaalweg NF-kappaB en de signaalboodschapstof TNF-alpha (Kennedy et al.; 1998; Persichini et al., 2006) en stimuleert de vorming van nieuwe tumorvaten (Lowndes en Harries, 2005).

Vanuit een therapeutisch standpunt belemmeren zulke metalen de remming van koperassimilatie en verminderen duidelijk de groei van de prostaatkanker en de vorming van nieuwe vaten in de tumor (Brewer et al., 2000).

De catechine en de polyfenolieke zuren van de granaatappel vormen met koper een koper-polyfenolen-complex. Dat complex werkt pro-oxidatief op kanker-cellen en doodt ze (Azmi et al., 2006; Malik et al., 2003). Daar de koperconcentratie vooral in de kankerweefsels

verhoogd is, zou dat een reden kunnen zijn voor de selectieve kankerremmende werking van het koper-polyfenolen-complex op kankercellen (Hadi et al., 2007). Vooral prostaatcarcinoomcellen tonen een hoge koperconcentratie en kunnen bv. door een complex van koper en een antioxidans (pyrrolidithiocarbamat) worden gedood (Chen et al., 2005).

Punicalagine, de kwantitatief belangrijkste polyfenool, bindt o.a. koper en ijzer, zonder DNA. te binden. Het punicalagine-monomeer, het ellaginezuur, toont een gelijkaardige werking als chelator van koper (Shimogaki et al., 2000) en nikkel (Ahmed et al., 1999). Al kan een hoge koperconcentratie in de carcinomen nuttig zijn voor de therapie, toch is het in de preventie aanbevolen het innemen van koper als mogelijk kankerbevorderend middel via de voeding zo laag mogelijk te houden (bv. waterleiding, tandvulling met hoge koperconcentratie, voedingssupplementen).

## ● Synergie met de traditionele therapieën. Granaatappel tegen stamcellen van de prostaatkanker?

De natuurgeneeskunde kan de officiële geneeskunde bij de behandeling van ernstige ziektes complementair ondersteunen. Daar is de granaatappel een goed voorbeeld van. Zo kunnen granaatappel-polyfenolen waarschijnlijk de werkzaamheid van chemo- en radiotherapie verhogen en er de bijwerkingen van verminderen door de remming van het activeren van de ontstekingsfactor NF-kappaB. Nf-kappaB onderdrukt de geprogrammeerde celdood, de apoptose. Daardoor kunnen bijzonder agressieve kankercellen, de zogenoemde kankerstemcellen, praktisch onsterfelijk worden. Deze dankzij NF-kappaB onsterfelijk geworden cellen kunnen een chemo- of radio-

therapie overleven. De cytotoxische therapie selecteert als het ware alleen de agressieve stamcellen en doodt alleen de «normale» kankercellen. Maar als een kleine hoeveelheid agressieve stamcellen overblijft, kan het altijd tot een recidive leiden. Onderzoeken bij een bijzonder leukemie-soort (acute mergleukemie - AML) hebben aangetoond dat alleen een kleine ondergroep van die cellen bekwaam is, andere organismen met die leukemie te besmetten. In deze agressieve kankerstamcellen was NF-kappaB voortdurend geactiveerd (Griffin, 2001). In een huidige studie (Birnie et al., 2008) was het duidelijkste verschil met gezonde stamcellen de sterke activatie van ontstekingsgenen als interleukin 6 en Nf-kappaB in de prostaatkankerstamcellen.

**De granaatappel-polyfenolen werken dat beschermingsmechanisme van de kankerstamcellen tegen door inhibitie van de activering van NF-kappaB en kunnen waarschijnlijk op die manier de doeltreffendheid van de chemo- en radiotherapie verhogen – het is de these die Dr. L.M. Jacob in zijn proefschrift heeft verdedigd.**

Volgens een studie van Lansky en Kawaili hebben gefermenteerde granaatappelpolyfenolen tot de re-differentiatie van de leukemiecellen HL-60 in gezonde cellen of tot hun dood (apoptose) geleid. De gefermenteerde polyfenolen waren zeer efficiënt, terwijl het re-differentiatie-effect van vers sap heel zwak was. De re-differentiatie is een onbetwistbare bevestiging van de hierboven beschreven verhoudingen volgens welke de normale leukocyten zich alleen door de activering van NF-kappaB-activatie van de leukemiecellen onderscheiden.

Het onderzoek interesseert zich steeds meer voor de inhibitoren van de ontsteking en van NF-kappaB vooral bij de hormonongevoelige prostaatkanker. Nf-kappaB speelt een belangrijke rol in het ontstaan van prostaat-

carcinoom in elk stadium en die rol wordt nog belangrijker naarmate de therapeutische opties verminderen (Nonomura et al., 2008).

Toch mag de combinatie van , een in de chemotherapie gebruikt geneesmiddel, met zeer geconcentreerde granaatappel-polyfenolen alleen onder medisch toezicht worden aanbevolen. De inactivering van Docetaxel gebeurt via enzym CYP3A4 van de cytochroom -P450-familie waarvan de expressie waarschijnlijk door de granaatappel-polyfenolen wordt gereduceerd. Daarom kunnen granaatappel- polyfenolen eventueel Docetaxel efficiënter maken bij ontvankelijke patiënten. De antioxidatieve bestanddelen van de granaatappel kunnen ook de neveneffecten van de traditionele therapieën verminderen: bij een chemo- of radiotherapie komen grote hoeveelheden vrije radicalen vrij. De granaatappel-polyfenolen activeren de lichaamseigen antioxidatieve beschermingsystemen in de gezonde cellen en kunnen ze op die manier tegen de neveneffecten van de radio- en chemotherapie beschermen.

## ● **Het gehele is meer dan de som van zijn delen: Het totum effect**

Al heeft de kennis van de verschillende inhoudstoffen van de granaatappel in de laatste jaren duidelijk toegenomen, toch kan men zich afvragen of het zin heeft elke stof te isoleren om er preparaten mee te bereiden. Want de verschillende stoffen en stofgroepen versterken elkaar in hun werking – de totale werking ontstaat door de synergie van veel inhoudstoffen. Het zijn in het bijzonder:

- **ellagitanninen als punicalagine, hun nedermoleculaire bouwsteen, het ellagzuur en hun stofwisselingsproducten van de dikk darmflora,**

- galluszuur en gallogitanninen evenals fenolzuren (als chloorzuur, koffiezuur, protocatechinezuur),
- flavonoiden: anthocyanen (verantwoordelijk voor de donkerrode kleur): fytoöstrogenen (als quercetine, florizidine, luteoline, camferol), catechine.

Verschillende onderzoekersteams hebben bewezen dat het in de granaatappel niet om geïsoleerde chemische verbindingen (als ellagzuur of punicalagine) gaat, maar veel meer om het samenspel en de wederzijdse versterking (synergie) van de som van de inhoudstoffen.

Al in 2005 werden gelijkaardige synergetische effecten door Lansky en medewerkers bewezen (Lansky et al., 2005a). Daarom raadt Lansky in een publicatie (Lansky 2006) af, op 40 % ellagzuur geconcentreerde preparaten uit zaad en schil te gebruiken. Afgezien daarvan komt ellagzuur in dergelijke producten meestal uit Chinese houtproducten (aspergillus-niger-fermentatie van hout).

In twee andere studies (Seeram et al., 2004; Adams et al., 2006) bleek dat de werking van elk bestanddeel niet zo goed is als die van het gehele sap. Dat werd bewezen voor de ontstekings- en kankerremmende werking. Het team om Seeram heeft vastgesteld dat het sap de groei van darm- en prostaatcarcinoom veel beter kon beletten dan punicalagine, ellagzuur en granaatappel-extracten. Adams en medewerkers hebben vastgesteld dat granaatappel-polyfenolen veel efficiënter waren tegen darmkankercellen dan schil-extracten. Het synergetische aspect van plantaardige stoffen is door de diëtetisten goed gekend: ook bij een gezonde voeding speelt de natuurlijke stofcombinatie, resultaat van een evolutie die miljoenen jaren heeft geduurd, een belangrijke rol (bv. Liu, 2004).

Veel wetenschappers, onder anderen de leidende voedingsonderzoeker John Milner (Milner, 2004 en 2006)

van het National Cancer Institute, gaan ervan uit dat de kankerbeschermende werking van vruchten en groenten minder op de directe antioxidatieve effecten van de plantaardige stoffen berust dan op de invloed van celsignaalwegen, celcommunicatie, geninformatie en genregulatie.

Plantaardige polyfenolen beïnvloeden genschakelaars positief en helpen op die manier kanker voorkomen (Fang et al., 2007). Het natuurlijke samenspel van plantaardige stoffen beïnvloedt de celcommunicatie en signaalwegen op verschillende niveaus en is zachter en evenwichtiger in zijn werking dan bv. een geneesmiddel. Geïsoleerde antioxidanten in doseringen die men in de voeding niet vindt, leiden vaak tot een eenzijdige invloed en kunnen pro-oxidatief werken (bv. Moskaug et al., 2005).

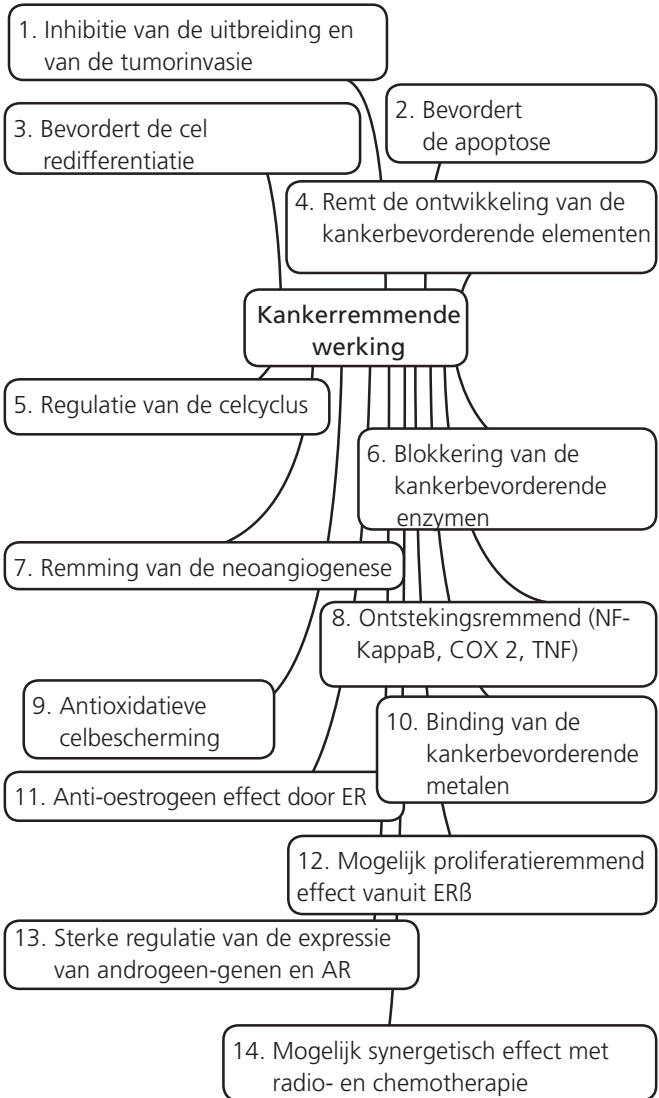
Zowel in de preventie als in de helpende voedingstherapie van de prostaatcarcinoom speelt het evenwicht van de androgeenreceptor, van de oestrogeenreceptoren alpha en bèta, van de fase-1 en fase-2 ontgiftende enzymen een belangrijke rol, als antioxidatieve en vooral ontstekingsremmende beschermingssystemen en genetische factoren.

Op al die gebieden hebben de granaatappel-polyfenolen een gunstig beschermingseffect.

## ● Overzicht van de kankerremmende effecten

- 1 Vermindering van de groei en uitbreiding van tumorcellen.
- 2 Toename van de apoptose van de tumorcellen dankzij kaspasen en mitochondriële signaalwegen.





- 3 **Bevordering van de re-differentiatie van leukemiecellen.**
- 4 **Remming van kankerbevorderende signaalwegen** door fosforylatieremming van de MAP-kinasen, c-met en AKT-kinasen evenals activeringsremming van mTOR.
- 5 **Regulatie van de celcyclus** door onderbreking in de G0-G1 fase, inductie van de genen p21 en p27Kip1, reductie van de proteïneexpressie van cycline D1, D2 en E evenals van de cycline-afhankelijke kinasen.
- 6 **Blokkering van de kankerbevorderende enzymen:** matrix-metalloproteasen, aromatase en 17 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase, ornithinedecarboxylase en CYP-enzymen.
- 7 **Vermindering van de vorming van nieuwe tumoren** (neoangiogenese).
- 8 **Regulatie en remming van ontstekingsbevorderende processen** door remming van COX-2, NF-kappaB, TNF-alpha en proteïnekinasen als MAPK.
- 9 **Celbescherming tegen vrije radicalen** door antioxidatieve werking en duidelijke verhoging van de totale antioxidans status, in het bijzonder GSH.
- 10 **Binding van potentieel kankerbevorderende metalen** en vorming van metaalpolyfenol- complexen met kankerremmende werking.
- 11 **Antioestrogeen effect** op de kankergroeibevorderende oestrogenreceptor alpha; remming van het oestrogenvormende sleutelenzym aromatase en 17 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase; meestal antioestrogeen effect bij borstkankercellen.

- 12 Mogelijke **activering van de groeiremmende oestrogeenreceptor  $\beta$**  door concentratieverhoging van de ER $\beta$ -agonist 3 $\beta$ -adiol door Cyp-7B1-remming (in vitro).
- 13 **Remming van de vorming van androgeenvormende enzymen en van de androgeenreceptor bij prostaatcarcinoom.**
- 14 Waarschijnlijk **gunstige synergetische effecten met chemo- en radiotherapie** door remming van NF-kappaB-activering en opheffing van de apoptose-resistentie van tumorcellen.

...

## ○ Aanhangsel 2: Wisselwerking met geneesmiddelen en CYP enzymen

Een onderzoek over de capaciteit van granaatappelsap om het sleutelenzym cytochrom- P-450 (CYP3A) te remmen, toonde maar zwakke effecten. De remming van het enzym CYP3A werd met afnemende intensiteit gemeten: pompelmoes > braambessen > druiven > granaatappel (Kim et al., 2006). Bij een experiment op tumorstamcellen met ratten werd een inhibitie van de CYP3A vastgesteld die een verandering van de farmacokinetiek van Carbamazepine heeft veroorzaakt (Hidaka et al., 2005). In een studie met mensen werd echter geen remming van CYP3A genoteerd – in tegenstelling tot pompelmoes: de farmacokinetiek van MidazolamR bleef onveranderd (Farkas et al., 2007).

Een verhoogde activiteit en expressie van cytochrom-enzymen (CYP-enzymen) doen de toxiciteit van prokankermiddelen stijgen, verhogen daarmee het risico

op ziektes en verslechteren de prognose. Plantaardige stoffen, die een remmend effect op CYP-450- fase-I-enzym of een activerend effect op ontgiftende fase-II-enzymen hebben, zijn zeer belangrijk in de chemopreventie (Cavalieri et al., 2000; Jefcoate et al., 2000).

In experimenten met muizen daalde het CYP-450-gehalte in de lever van de proefdieren na een 4-weekelijkse inname van granaatappelsap met 43 %. Bovendien werd een remming van de expressie van CYP1A2 en CYP3A4 op mRNA-niveau vastgesteld (Faria et al., 2007).

De invloed op de door Pentobarbital® geïnduceerde slaaptijd was echter niet significant.

In de literatuur wordt over een enkel geval van een mogelijke wisselwerking met een statine bericht. De patiënt die de cholesterolverlagende «Ezetimib®» en «Rosuvastatin®» innam, leed waarschijnlijk al voor de dagelijkse inname van granaatappelsap aan myopathie (duidelijk verhoogde creatinkinasewaarde van 659 U/L). Statinen en Ezetimib® (Ezetrol) kunnen myopathie en rhabdomyolise veroorzaken. Of beide cholesterolverlagende middelen zelf, hun wisselwerking of de wisselwerking met granaatappelsap verantwoordelijk waren voor de rhabdomyolise van de patiënt, kan men uit dit enkele geval niet afleiden (Sokorin et al., 2006). Dit enkele geval wordt daardoor gerelativeerd dat granaatappelsap in de VS al sinds meer dan 5 jaar de populairste gezondheidsdrank is en ook door mensen met cardiovasculaire ziektes en met een medicamenteus behandelde hypercholesterolemie regelmatig wordt geconsumeerd.

**De wisselwerking van granaatappelsap met geneesmiddelen is dus waarschijnlijk heel klein.** In geval van genetische dispositie, geneesmiddelencombinatie en ziekteontwikkeling kunnen wisselwerkingen met

geneesmiddelen bv. antiaritmica, statinen, calciumblokkers, immuunsuppressiva, taxanen of protease-inhibitoren echter niet worden uitgesloten maar dan uitsluitend in de zin van een versterkte werkzaamheid.

...

## ○ Aanhangsel 3: Waarom hebben gefermenteerde polyfenolen een hogere biologische werking?

### ● Grote verschillen in individuele biologische beschikbaarheid

De granaatappel is tegenwoordig de vrucht met de meeste wetenschappelijk geobjectiveerde resultaten. Toch schijnt elk van ons niet op dezelfde manier van die werking te profiteren. Bij voorbeeld: onder de “positieve antwoorden” in de Pantuck studie (zie blz. 46) werden grote verschillen in de uitdrukking van die effecten vastgesteld, de sterke variatiebreedte van 54 tot 102 maanden is er een teken van (Pantuck et al., 2006). Deze grote variatiebreedte van de antwoorden is niet alleen op de individuele natuur van de tumor terug te voeren maar ook op individuele verschillen in de biologische beschikbaarheid. Door een verhoging van de biologische beschikbaarheid bv. door levend fermentatie zou men veel betere resultaten bij de mensen kunnen bereiken, die granaatappel-polyfenolen anders maar matig of niet in het bloed kunnen opnemen.

## ● Biotransformatie van de granaatappel-polyfenolen

De voor de werking belangrijke granaatappel-polyfenolen zijn de flavonoiden en ellagitanninen als bv. punicalagine en ellagzuur. In de vrucht en in het sap zijn ze vooral aan suikermoleculen gebonden. Om geresorbeerd te worden en hun werking te kunnen ontplooiën, moeten die suikerbindingen worden gesplitst en tot kleinere worden ontbonden. De kwantitatief in granaatappel bijzonder belangrijke ellagitanninen (hoogmoleculaire ellagzuurpolymeren) moeten eerst enzymatisch worden afgebroken. Dat gebeurt grotendeels in de dikke darm door de stofwisselingsenzymen van de darmbacteriën. Ellagzuur is moeilijk te resorberen zodat alleen lage bloedniveaus worden bereikt (Seeram et al., 2006). Daarom moet het door de darmflora eerst verder tot de zogenoemde urolithinen worden omgezet. Die bindingen zijn dan veel gemakkelijker te resorberen en nemen aan de kankerremmende werking van de granaatappel deel zoals studies van cellen van de borstkanker- en prostaatcarcinomen hebben aangetoond (Larossa et al., 2006, Seeram et al., 2007). De vorming van deze urolithinen, een belangrijke werkingsvorm van de ellagitanninen is individueel heel verschillend. Dit fenomeen werd vooral op de individuele samenstelling van de darmflora teruggevoerd (Cerdeja et al., 2004; Cerdeja et al., 2005).

## ● Levend fermentatie verbetert de bioactiviteit

De fermentatie brengt buitengewoonlijk heilzame effecten met zich mee. Onder Franse paradox verstaat men het feit dat de Fransen in spijt van of wegens hun regelmatige wijnconsumptie (= gefermenteerd druivensap) ongeveer 3 jaar langer leven dan bv. Duitsers of Amerikanen

en minder ziektes van de kransvaten hebben. In Japan wordt soja, die bij Japanse vrouwen en mannen medeverantwoordelijk zou kunnen zijn voor een duidelijk lager risico op borst- en prostaatkanker dan bij ons, vooral in een gefermenteerde vorm (miso), gegeten, wat de biologische beschikbaarheid van de sojaflavonoiden duidelijk verhoogt. De zuurdesem (gist en melkzuurbacteriën) in het Duitse brood maakt de graangewassen gemakkelijker verteerbaar.

Hoe zwakker de spijsverteringsorganen, de enzymuitrusting en de darmmicrobiote zijn, des te belangrijker is de voorfermentatie van voedingsmiddelen omdat de plantaardige stoffen daardoor *ex vivo* omgezet en biologisch meer beschikbaar gemaakt worden. Niet alleen wat men eet, is belangrijk maar vooral wat uit de darm in het bloed kan worden opgenomen.

Bij de levende fermentatie werken bijzondere probiotische microorganismen met hun natuurlijke enzymenspectrum op de granaatappel-polyfenolen. De probiotische microorganismen kunnen de gebrekkige stofwisseling gedeeltelijk vervangen door de enzymatische transformatie van de moeilijk te resorberen granaatappel-polyfenolen tot biologisch beschikbare en bioactieve stoffen te stimuleren. Bij de fermentatie produceren de microorganismen nieuwe actieve stoffen, enzymen, vitaminen, organische zuren zoals aromatische stoffen. Probiotische microorganismen hebben immunomodulerende effecten zowel in levende als in inactieve vorm.

In een reeks studies kon worden aangetoond dat gefermenteerde granaatappel-polyfenolen inderdaad bijzonder efficiënt zijn: op borstkankercellen is hun remmende effect twee keer zo sterk als dat van niet-gefermenteerde (Kim et al., 2002). Bovendien blokkeerde gefermenteerd granaatappelsap de oestrogeensynthese. Ook op cellen van het prostaatcarcinoom (Albrecht et al., 2004; Lansky

et al., 2005a en b) was het remmende effect van gefermenteerd granaatappelsap op de tumoruitbreiding duidelijk hoger dan dat van niet-gefermenteerd sap. Leukemiecellen werden door gefermenteerde granaatappel-polyfenolen veel efficiënter in de re-differentiatie of in de celdood (apoptose) gedreven (Kawai et al., 2004). Ook de neoangiogenese kon in vivo het best door gefermenteerde granaatappel-polyfenolen worden belet (Toi et al., 2003).

Het is dus bewezen dat gefermenteerde granaatappelpreparaten efficiënter zijn dan niet-gefermenteerde of zijn eventueel efficiënter bij mensen met darmdysbiose of gebrekkige enzymuitrusting. Een andere positieve bijwerking: door de fermentatie worden ook de vrije suikers van het vruchtvlees van de granaatappel ontbonden waardoor het suikergehalte extreem daalt – een plus voor diabetici. Gefermenteerde granaatappelsap-polyfenolen hebben zo'n sterke smaak dat ze het best als gelyofiliseerd poeder in capsules worden ingenomen.

## ● Laatste adviezen

Gebruikers van Granaatappel Elixir hebben vaak over een duidelijk betere algemene gezondheidstoestand en verbeterde bloedwaarden binnen een tamelijk kort tijdperk (ongeveer 3 maanden) gesproken. We willen de aandacht er opnieuw op vestigen dat granaatappelproducten van welke soort ook de therapie van de officiële geneeskunde niet kunnen vervangen maar dat ze er de werkzaamheid van kunnen versterken. Vaak worden granaatappelproducten als hulp bij de standaardtherapieën als bv. hormonblokkering gebruikt. Een versterking van de kwaliteit van de darmflora door de inname van probiotica is vaak nuttig om de kwaliteit van de resorptie te verbeteren.



Kies uw “granaatappel” product zorgvuldig, dat is belangrijk.. Daar die vrucht tegenwoordig “in” is, vindt men op de markt een hele reeks twijfelachtige, met andere sappen vervalste producten. In het vierde deel geven we u middelen en analyses om goed te kunnen kiezen.

...

## ○ Aanhangsel 4 : Granaatappelsap tegen griepvirus

### ● Punicalagine in het centrum van de belangstelling

Dat antioxidatieve polyfenol, dat in granaatappelsap overvloedig voorhanden is, kan het griepvirus inhiberen.

Volgens een studie van het Texas Health Center in Houston heeft het polyfenolextract van de granaatappelboom (*Punica granatum*) antigriep-eigenschappen, «het inhibeert de replicatie van het A griepvirus in de MDCK cellen». Onder de vier bestudeerde polyfenolen is punicalagine het antigriep-bestanddeel, het inhibeert o.a. de replicatie van de ARN van het virus. De studie toont ook aan dat het polyfenolextract van de granaatappelboom, met Oseltamivir gecombineerd, het antigriep-effect van dat geneesmiddel verhoogt. Oseltamivir is een antiviraal geneesmiddel dat voor de behandeling en de preventie van griep A en B wordt gebruikt en onder het merk Tamiflu wordt verdeeld.

Volgens de Société Française van Antioxydants is «de granaatappel één van de antioxidantrijkste plantaardige stoffen (oplosbare polyfenolen, looistoffen, anthocyanen) die de reactieven vernielen en het DNA. tegen

verschillende afbraken helpen beschermen die voor het ontstaan van talrijke ernstige aandoeningen verantwoordelijk zijn zoals cardiovasculaire ziektes en kanker.»

## ● Het polyfenolextract van de granaatappelboom (*Punica granatum*) remt het griepvirus en werkt synergetisch met Oseltamivir

M. Haidari, M. Ali, Samuel Ward Casscells III, M. Madjid.

*Universiteit van Health Science Center in Houston, Texas, Verenigde Staten; Cardiologieinstituut in Texas, 6670, avenue Bertner, 2-225 MC, Houston, TX 77030, Verenigde Staten.*

*De griepepidemieën veroorzaken elk jaar talrijke doden en miljoenen ziekenhuisopnamen. Wegens het verontrustende aan de dag treden van resistenties tegen antigriep-geneesmiddelen is het noodzakelijk nieuwe natuurlijke antivirale moleculen te identificeren. We hebben getest of het extract van granaatappel-polyfenolen (PPE) anti-griep-eigenschappen zou kunnen hebben. Door de PCR<sup>1</sup>, plaatjetest, en de DICT 50 %<sup>2</sup>, indirecte hemagglutinatie, in real time te gebruiken, hebben we aangetoond dat de PPE de replicatie van het A griepvirus in de MDCK<sup>3</sup> cellen opheft. De PPE inhibeert de agglutinatie van rode kipbloedlichaampjes (CCR) door het virus en virusdodende middelen. De ontwikkelingsomstandigheden van een cyclus hebben aangetoond dat het PPE, onafhankelijk van het virus-*

---

1 *Polymerase chain reaction* moleculairbiologische method van DNA amplificatie in vitro.

2 Ontstekingshoeveelheid 50 % in cultuur van gevoelig weefsel.

3 *Madin-Darby Canine Kidney* (epitheel van hondennier).

*dodende effect, ook de ARN virale replicatie inhibeert. Het PPE heeft noch het binnendringen van het ribonucleoproteïen-virus (RNP) in de kern veranderd, noch het transport van het RNP virus vanuit de kern in het cytoplasma van de MDCK cellen. We hebben de vier belangrijkste polyfenolen in de EPP (ellagzuur, koffiezuur, luteoline en punicalagine) geschat en bewezen dat punicalagine het doeltreffende antigriepbestanddeel van de PPE is. Punicalagine heeft de replicatie van de ARN van het virus geblokkeerd, de agglutinatie van kip-RBC<sup>4</sup> door het virus geïnhibeerd en heeft virusdodende effecten gehad. Bovendien verhoogt de combinatie van PPE met Oseltamivir synergetisch de werking van Oseltamivir tegen de griep. Kortom, in vitro inhibeert PPE de replicatie van de menselijke griep A / Hong Kong (H3N2). Men zou het therapeutische en preventieve potentieel van granaat-appel-extracten meer moeten bestuderen vooral met het oog op de griep-epidemieën en pandemieën. PMID: 19586764 [PubMed - zoals geleverd door uitgever].*

Originele tekst:

## ● Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with Oseltamivir

*M. Haidari, M. Ali, Casscells Ward S 3, M. Madjid.*

*University of Texas Health Science Center at Houston, USA; Texas Heart Institute, 6770 Bertner Ave., MC 2-255, Houston, TX 77030, USA.*

*Influenza epidemics cause numerous deaths and millions of hospitalizations each year. Because of the alarming emer-*

*gence of resistance to anti-influenza drugs, there is a need to identify new naturally occurring antiviral molecules. We tested the hypothesis that pomegranate polyphenol extract (PPE) has anti-influenza properties. Using real time PCR, plaque assay, and TCID 50 % hemagglutination assay, we have shown that PPE suppresses replication of influenza A virus in MDCK cells. PPE inhibits agglutination of chicken red blood cells (cRBC) by influenza virus and is virucidal. The single-cycle growth conditions indicated that independent of the virucidal effect PPE also inhibits viral RNA replication. PPE did not alter virus ribonucleoprotein (RNP) entry into nucleus or translocation of virus RNP from nucleus to cytoplasm in MDCK cells. We evaluated four major Polyphenols in PPE (ellagic acid, caffeic acid, luteolin, and punicalagin) and demonstrated that punicalagin is the effective, anti-influenza component of PPE. Punicalagin blocked replication of the virus RNA, inhibited agglutination of chicken RBC's by the virus and had virucidal effects. Furthermore, the combination of PPE and oseltamivir synergistically increased the anti-influenza effect of oseltamivir. In conclusion, PPE inhibited the replication of human influenza A/ Hong Kong (H3N2) in vitro. Pomegranate extracts should be further studied for therapeutic and prophylactic potential especially for influenza epidemics and pandemics. PMID: 19586764 [PubMed - as supplied by publisher].*

## ● Natuurlijke middelen tegen de grieppandemie

### ● Micronutriënten en granaatappel-polyfenolen bestrijden virussen en ontsteking

Volgens de WHO is de griep A/H1N1 de eerste pandemie van de nieuwe eeuw. Begin juni werd de globale epidemie

door de WHO op het hoogste alarmniveau gezet. Zoiets gebeurde voor het laatst in 1968. Enerzijds spreekt men in de media van enorme uitgaven voor de toekomstige vaccins. Anderzijds heeft men tot nu toe alleen goedaardige ziekteprocessen genoteerd. Hoe kan men dat combineren? En wat moet men doen om zich doeltreffend te beschermen?

De nieuwe griep die ook ten onrechte varkensgriep wordt genoemd, wordt door een nieuwe virusstam van het subtype A(H1N1) veroorzaakt. Het virus is een combinatie van twee varkensvirussen, een vogelvirus en een menselijk virus. In 1918 stierven miljoenen mensen aan de Spaanse griep waarvan de ziekte verwekker een voorvader was van het huidige H1N1 virus. Bij het pandemische virus van het griepvirus 2009 gaat het om een nieuw virus: het immuuniteitsysteem van de meeste mensen is nog nooit met dat virus geconfronteerd en biedt geen bescherming tegen de ziekte. Daarom zou een pandemiegolf, volgens het Zwitserse Bondsambt voor Gezondheid, tot 5 keer zoveel zieken veroorzaken als een gewone griep. Bij de meeste zieken veroorzaakt de pandemische griep (H1N1) alleen lichte tot gemiddeld ernstige symptomen. Bij het typische verloop gaat het om een acute luchtwegenaandoening met koorts boven 38°, vaak met keelpijn, droge hoest of niezen, spier-, hoofd- of gewrichtspijn, sterke vermoeidheid of geen eetlust. Nieuw bij de pandemische griep (H1N1) 2009 is dat men vooral bij kinderen bovendien vaak misselijkheid, braking of diarree observeert en dat jongere mensen gevoeliger voor een ontsteking zijn (Jeeninga et al., 2009). In Mexico waren de Gezondheidsautoriteiten op het begin van de epidemie opmerkzaam geworden wegens het grote aantal longontstekingen bij jongere mensen. Mensen tussen 30 en 44 jaar waren duidelijk vaker door ernstige verlopen aangetast dan bij de gewone griep. Er schijnt een verhoogd risico op complicatie te bestaan bij mensen

met chronische (luchtwegen) ziektes, bij zwangere vrouwen en kleine kinderen. Dodelijke gevallen als gevolg van de pandemische griep (H1N1) nemen in Amerika en in Europa toe. De Influenza virussen hebben de eigenschap om gemakkelijk te kunnen muteren. Ook de Spaanse griep begon in de zomer 1918 in een tamelijk goedaardige vorm. In de herfst/winter 1918 kwam dan een golf met een veel gevaarlijker en agressiever verwekker. De grootste angst van de epidemiedeskundigen is dat beide pandemievirussen elkaar ontmoeten (het zeer agressieve vogelgriepvirus H5N1 en het nieuwe infectieuze H1N1-virus) en dat ze zich verbinden. Het resultaat zou de zwakke overdraagbaarheid van de H1N1-verwekker met het hoge sterftecijfer en het ernstige ziekteverloop van H5N1 kunnen combineren.

## ● Cytokinenstorm, het echte gevaar bij griepontsteking

De Spaanse griep werd door een ongewoonlijk virulent derivaat van het griepvirus (subtype A/H1N1) veroorzaakt en heeft 25 tot 50 miljoen mensen gedood. Merkwaardig bij de Spaanse griep is dat vooral 20 tot 40-jarigen eraan zijn gestorven. In het vakjournaal «Viral Immunology» geven wetenschappers een mogelijk antwoord op de vraag waarom het gemuteerde virus van de varkensgriep precies jonge volwassenen met een sterk immuunsysteem aantast. (Woodland, 2009). Volgens hen veroorzaken de in het virus van de vogelgriep bevatte gensegmenten een «cytokinenstorm». Tijdens die hyperreactie van het immuunsysteem komen heel veel cytokinen (boodschapsstoffen voor ontstekingen) vrij, die een massieve ontstekingsreactie met zich meebrengen. Dramatische gevolgen zijn o. a. longoedeem en acute ademnood met in het ergste geval een dodelijke afloop. Heel waarschijnlijk zou die hyperreactie van het immuunsysteem ervoor verantwoor-

delijk zijn dat er onder de slachtoffers van de vogelgriep (bv. de Jong et al., 2006) en van de SARS epidemie veel jonge mensen met een sterk immuunsysteem waren die bijzonder gevoelig zijn voor een «cytokinenstorm».

In veel gevallen zal de griep epidemie tamelijk onschadelijk verlopen maar als een cytokinenstorm (sterke koorts, grote vermoeidheid, sterk gevoel van onbehagen, soms ook ademnood, braking) zou optreden, zou men dringend moeten handelen en een arts raadplegen.

## ● Granaatappel werkt tegen virussen EN cytokinenstorm

Over het algemeen gaat het bij een griepontsteking in eerste linie dus niet om een versterking van de immuniteit, die tot een nog sterkere cytokinenstorm zou kunnen leiden, maar om de neutralisatie van het immuunsysteem en om de strijd tegen het virus. De planten die een antiviraal en ontstekingsremmend effect hebben, zijn bijzonder interessant omdat ze niet alleen helpen de werking van het virus te belemmeren maar ook de bij ontsteking virulente immuunreactie te verzwakken. In dit geval zijn de polyfenolen (bijzondere actieve stoffen van de granaatappel) veelbelovend. Het ontstekingsremmende effect van de granaatappel-polyfenolen zijn sinds duizenden jaren gekend dankzij de Indische Ayurveda (natuurlijke geneeskunde in het Oude Indie). Het sterk ontstekingsremmende effect van de granaatappel en van de gefermenteerde polyfenolen van het sap berust op de inhibitie van de ontstekingsenzymen (cyclooxygenase 2, MAPK-Kinase en matrixmetalloprotease) en van de boodschapsstoffen voor ontsteking als NF-kappaB, TNF-alpha, interleukine 6 en 8 (Shukla et al., 2008 a en b; Rashed et al., 2009; Khan et al., 2007 a en b, Syed et al., 2006; Huang et al. 2005; Ahmed et al., 2005; Afaq et al., 2005 a en b; Schubert

et al., 1999 en 2002). NF-kappaB is een centrale coördinatiemolecule in het immuunsysteem die de expressie van bijna 400 verschillende genen reguleert, in het bijzonder de ontstekingsbevorderende moleculen.

Niet alleen de cytokinenstorm maar ook de vermenigvuldiging van de Influenza virussen hangen veel van de activering van de signaalweg NF-kappaB af (Wurzer et al., 2004). De Influenza virussen hebben die signaalweg voor hun eigen vermenigvuldiging gebruikt. Nf-kappaB verskert zowel de celdood (apoptose) tijdens een ontsteking als ook de verspreiding van het virus. Door de inhibitie van NF-kappaB kan de virusrelicatie in vitro en in vivo worden geremd (Mazur et al., 2007). Dit is een nieuw uitgangspunt voor de antivirale therapie (Ludwig en Planz, 2008).

## ● Ontstekingen, oxidatieve stress en ontstaan van killervirussen

Ontstekingen versterken de oxidatieve stress, de hoofdoorzaak van de virusmutatie van onschadelijke tot agressieve, «killervirussen». De antioxidatieve beschermingsstoffen als selenium bv. werken die mutatie tegen (Nelson et al., 2001). Op dezelfde wijze biedt het hoge antioxidatieve potentieel van de actieve stoffen van de granaatappel hier een belangrijk beschermingsfactor tegen de schadelijke mutagene gevolgen van een zeer acute ontsteking.

Een wekelijkse consumptie van 50 ml geconcentreerd granaatappelsap per dag heeft de totale antioxidans status al met 9% bij mensen verbeterd (Aviram et al., 2000). Na een jaar consumptie is de totale antioxidans status met 130% gestegen (Aviram, 2000). De polyfenolen werken als biokatalysatoren en celregulatoren door



via een receptor in de celsignaalwegen in te grijpen en veranderingen in de expressie van de celgenen te veroorzaken via epigenetische schakelaars. Antioxydatieve genen worden geactiveerd en het activeren van ontstekingsbevorderende genen wordt geïnhibeerd. Het antioxydatieve potentieel van de granaatappel uit zich o.a. in de antioxydatieve bescherming van het hart (bv. Sumner et al. 2005), van de kransvaten (bv. Aviram et al., 2004), van de hersenen en van het zenuwstelsel (bv. Loren et al., 2005; Hartmann et al. 2006), van de lever (Kaur et al., 2006; Toklu et al., 2007), van maagslijmvlies (Ajaikumar et al. 2005) en van de mannelijke potentie (Azadoi et al., 2005; Turk et al., 2008).

De gereduceerde L-glutathion is de belangrijkste intracellulaire antioxydatant en is onmisbaar voor de immuniteitsafweer. In klinische studies werd aangetoond dat granaatappel-polyfenolen de intracellulaire GSH concentratie verhogen bv. in de macrofagen (bv. 71 % GSH verhoging bij diabetici; (Rosenblat et al., 2006) in de aderverkalkingsplaatjes (bv. 250 % GSH verhoging in de hoofdslagader; Aviram, 2004). De combinatie met acetylcysteïne-L is ook zinvol. Die is niet alleen een al lang gekend slijmoplossend middel bij ziektes van de luchtwegen maar die heeft ook een antioxydatief effect en verbetert de GSH status.

Stikstofmonoxide speelt een belangrijke en ambivalente rol bij ontstekingen; enerzijds belet het de vermenigvuldiging van de virussen (bv. Guus et al., 1999), anderzijds kan het door vorming van vrije radicalen de cel beschadigen en het ontstaan van een virale longontsteking bevorderen (Akaike et al., 1996). Granaatappel-polyfenolen stabiliseren stikstofmonoxide en beletten zijn afbraak in gevaarlijke NO radicalen zoals Louis Ignarro (Ignarro et al., 2006), Nobelprijswinnaar en ontdekker van de biologische functies van stikstofmonoxide het heeft ontdekt.

## ● Granaatappel-polyfenolen doden Influenza virussen en verhogen het effect van antigriep-geneesmiddelen

De granaatappel-polyfenolen hebben interessante antivirale en antimicrobiële effecten. De vrucht bevat stoffen die de virussen HIV-1 (Neurath et al., 2004 en 2005), de malariaplasmididae, een groot aantal bacteriën (Reddy et al., 2007) en in het bijzonder de influenza-griepvirussen inhiberen.

Een huidige studie (Haidari et al., 2009) bewijst wat al lang in de etnogeneeskunde gekend is: granaatappel-polyfenolen doden griepvirussen; bovendien inhiberen ze de replicatie van de RNA virussen Influenza-A en de agglutinatie van erythrocyten door het griepvirus. De combinatie met Oseltamivir (Tamiflu) heeft een synergetische verhoging van de doeltreffendheid van het geneesmiddel getoond.

De werkzaamheid van de granaatappel-polyfenolen uit het vruchtvlees is het sterkst als ze gefermenteerd en door probiotische micro-organismen bijna voorverteerd zijn. De bestanddelen van de cel van die micro-organismen moduleren bovendien het immuunsysteem.

Er werd bewezen dat anthocyanen-rijke vlierbessen ook antivirale effecten hebben tegen de meest gevarieerde Influenza-A virusstammen. In klinische studies (Zakay-Rones et al., 1995; Zakay-Rones et al., 2004) heeft men de ziekteduur met 50% kunnen verminderen en de symptomen verlichten.

Het plaatselijke aanbrengen in de keel-farynx-ruimte, de hoofdingangdeur voor griepvirussen, is bijzonder doeltreffend. Daarom zijn druppels (bv. Granaimun van Dr. Jacob's®) de beste voorstellingsvorm daar ze tot een

optimale verdeling van de actieve stoffen en de hoogste plaatselijke concentratie leidt.

## ● Het zongebrek baant de griep een weg: vitamine D als centrale immuniteitsregulator

De griepepidemieën komen het vaakst voor in de maanden na de winterzonnwende en dan is het ziekteproces ook bijzonder ernstig. Daar hebben Cannell en medewerkers (2006) interessante artikelen over geschreven. De concentratie in vitamine D hangt vooral van het zonlicht af. Bij de Spaanse griep in 1918 is die verhouding opgevallen: hoe hoger de UVB-straling, des te minder dodelijke gevallen.

De huidige gegevens bevestigen het centrale belang van vitamine D voor het immuunsysteem en zijn regulatie (Adams en Hewison, 2008) zoals in het bijzonder voor de afweer tegen infectieuze ziektes (Zasloff, 2006). De observaties zijn zo overtuigend geweest dat de uitdrukking «antibiotische vitamine» werd gebruikt (Raloff, 2006). In een, gerandomiseerde en gecontroleerde studie die 3 jaar heeft geduurd heeft de toediening van vitamine D een steeds grotere vermindering van de griep- en verkoudheidsymptomen met zich meegebracht, afhankelijk van de dosering bij vrouwen die in de postovergangsjaren verkeerden. Bij hogere doseringen (2000 UI/dag), liepen ze praktisch geen griepontsteking en geen rinitis meer op; maar met 800 UI komen de aandoeningen al heel zelden voor: er wordt geen seizoenvermenigvuldiging van de ontstekingen meer genoteerd, dat verklaart waarom er in de winter even weinig ontstekingen waren als in de zomer (Aloia et al., 2007).

Het mechanisme schijnt op twee manieren te werken: enerzijds verhoogt vitamine D duidelijk de capaciteit van de epitheliale cellen om zich plaatselijk tegen virussen en bacteriën te beschermen door de productie van lichaams-eigen antimicrobiële peptiden zoals cathelicidine LL-37. Dit is heel belangrijk bij influenza omdat de secundaire bacteriële ontsteking (vooral bij longontsteking) vaak de oorzaak is van ernstiger complicaties en dodelijke gevallen. Anderzijds worden de delen van het immuun-uitsluitend antwoord (bv. cytokinen, interferon en TNF-alpha, interleukine 12), die verantwoordelijk zijn voor hevige ontstekings-symptomen en voor de bij influenza zo gevreesde cytokinenstorm, doelmatig verzwakt (Helfrich et al., 2007).

## ○ Zink en selenium – het werkzame duo in immuunafweer

Naast vitamine C zijn vooral de spoorelementen zink en selenium heel belangrijk voor de immuunafweer. Het grote belang van zink (bv. Mocchegiani et al., 1999) en selenium (bv. Arthur et al., 2003; Bellinger et al., 2003) voor het immuunsysteem is goed bewezen. De combinatie van zink en selenium verbetert o.a. de humorale immuunafweer bij oudere mensen na een inenting tegen de griep (Mocchegiani et al., 2008). Een gebrek aan zink en selenium heeft negatieve gevolgen voor een doeltreffend immuun-uitsluitend antwoord op virale ontstekingen (voor zink: Mocchegiani et al., 1999, voor selenium: Beck et al., 2007). Vooral bij oude mensen komt dat tekort vaak voor (ongeveer 50%), beide spoorelementen zijn heel belangrijk voor het aantal en het functioneren van de natuurlijke dodende cellen die een centrale rol spelen in

de afweer tegen kankercellen en cellen die door virussen zijn besmet (Ravaglia et al., 2000).

Zink is bestanddeel van meer dan 300 enzymen en ondersteunt het humorale en cellulaire immuunsysteem in de strijd tegen virussen en bacteriën. Zink verlicht en verkort duidelijk de verkoudheidspijnen zoals klinische studies (bv. Hulise, 2003; Prasad et al., 2000) het aantonen. Bij verkoudheid- en griepvirussen gaat het om RNA-virussen.

Volgens DGE maakt zink deel uit van de zogenaamde «kritische» actieve stoffen, d.w.z. in de hele wereld en vooral in de geïndustrialiseerde landen lijdt minstens een derde van de bevolking aan een tekort aan zink. Bijzondere risicogroepen, eerst en vooral kinderen, ouden van dagen of zieke mensen en diabetici, lijden vaak aan de gevolgen van zinkgebrek zoals bv. een zwakke immunafweer, vaak voorkomende verkoudheden, uitputting, slechte wondgenezing, huidaandoeningen evenals haar- en nagelproblemen. Op latere leeftijd is er vaak een latent tekort aan zink en een kruipende ontsteking wat de immuniteitsprestatie vermindert en tot meer ontstekingen en auto-immune ziektes leidt. Zink ondersteunt het evenwicht van TH-1 en TH-2 helpercellen en verzwakt een cytokinenstorm bij ontstekingen. Want een matig zinksupplement vermindert het overdreven vrijkomen van cytokinen. In tegenstelling tot de gewoonlijke ontstekingsinhibitoren onderdrukt zink niet het immuunsysteem maar verbetert zijn reactie bij ontstekingsziektes (Kahmann et al., 2008). Zink remt de overdreven activering van NF-kappaB, die bij het ontstaan van diabetes en virusziektes een belangrijke rol speelt (Ho et al., 2001).

Een tekort aan zink leidt dus tot een disfunctie van het humorale en cellulaire immunafweer en verhoogt de gevoeligheid voor ontstekingen. Een zinksupplement vermindert de frequentie van de virale ontstekingen en

de cellulaire beschadiging door oxidatieve stress (Tuerk et al., 2009).

Bij kinderen (boven 12 maanden) vermindert de preventieve inname van zink de frequentie van diarree en van de ziektes van de luchtwegen, hij vermindert de sterfelijkheid en versnelt de groei. Op therapeutisch gebied vermindert hij de frequentie, de duur en de ernst van diarree (Brown et al., 2009). Het is vooral belangrijk bij de «varkensgriep» die bij kinderen vaak met diarree en braking gepaard gaat.

Vooraf in de winter en bij een verhoogd risico op ontstekingen is het zinvol de zinkreserves van het lichaam aan te vullen door elke dag 10 tot 15 mg toe te dienen. Maar een zinksupplement is meestal niet gedurende het hele jaar noodzakelijk en zou niet moeten worden overdreven.

Selenium is een levensnoodzakelijk sporelement, onmisbaar voor het goede functioneren van het immuunsysteem (Arthur et al., 2003). Als deel van het enzym glutathionperoxidase beschermt het bv. neutrofile granulocyten (vreetcellen) tegen de vrije radicalen, die ze zelf produceren om de ziekteverwekkers te doden – alleen op die manier kunnen die immuuncellen blijven functioneren. Selenium ondersteunt de ontgiftiging van schadelijke zware metalen als lood en kwikzilver en heeft afweerstimulerende, virus- en kankerremmende effecten.

Een tekort aan selenium komt vaak voor, vooral bij rokers en beschadigt de immuunafweer. Wegens de laatste ijstijd zijn de landbouwoppervlaktes niet alleen jodium-, maar ook seleniumarm. Daarom zijn de veldvruchten, het graangewas en als gevolg daarvan ook de dierlijke producten in Duitsland weinig geschikt om de behoeftes aan selenium te dekken. Brazilnoten en kokosnoten bv. zijn seleniumrijk. Diëtisten zeggen dat de seleniumreserves in het organisme te zwak, eenvoudig onvoldoende zijn om ons tegen verkoudheid te beschermen want

verkoudheden verhogen de behoefte aan selenium. Bij tekort aan selenium is de gevoeligheid voor ontstekingen groter, het ziekteverloop ernstiger en muteert het virale genoom tot een verhoogde virulentie (Louria, 2007 ; Beck, 2007 ; Jaspers et al., 2007). Het is opvallend dat het zeer agressieve vogelgriepvirus zich vooral in de streken heeft kunnen uitbreiden waar er een tekort aan selenium was. Daaronder vindt men vooral Europa, de VS, Canada, Azië (vooral China) en Zuidoost-Azië. Waarschijnlijk kan selenium zelfs helpen beletten dat een influenza virusstam zijn genoom agressief verandert zoals het voor een pandemie met hogere sterfelijkheid noodzakelijk is. Vrije radicalen kunnen ervoor zorgen dat influenzavirussen en andere RNA-virussen tot gevaarlijker varianten muteren of – de huidige horrorscenario van de epidemiologen – dat het vogelgriepvirus H5N1 en het nieuwe H1N1-virus zich combineren om een nieuw zeer infectieus en hoogagressief virus te vormen. Selenium en andere oxidatief werkzame stoffen zouden dat kunnen bestrijden (Nelson et al., 2001). Een langdurige inname van 200 µg selenium en meer zou alleen bij een gediagnosticeerd tekort moeten plaatshebben. Lagere doseringen worden als ongevaarlijk beschouwd.

Voor de hierboven genoemde actieve stoffen is een plaatselijk aanbrengen aan de hoofddeur van de ontsteking, dus in de hals-neus-farynx-ruimte bijzonder zinvol. Daarom zijn zuigtabletten of druppels de aanbevolen voorstellingsvormen.

Met een combinatie van gefermenteerde granaatappel-polyfenolen, vlierbessen, vitamine D, zink en selenium kan men ontstekingsziektes voorkomen. Als men toch ziek wordt, kan men met een zachter ziekteverloop rekenen. Bovendien doet men iets goeds voor zijn gezondheid. Want de levensstoffen ondersteunen ook de gezondheid van het cardiovasculaire systeem.

In veel gevallen is varkensgriep tamelijk onschadelijk en dankzij de levensstoffen en gezondheidsmaatregelen kan men zijn ontstaan beletten of hem verlichten. Indien een cytokinenstorm (veel koorts, grote vermoeidheid, sterk gevoel van onbehagen, ademnood, misselijkheid) zou optreden, moet u zo snel mogelijk een arts raadplegen.

...





## ○ Getuigenis 1: Watchful waiting

Een 69-jarige man met prostaatkanker (T2b, Gleason score 4) zegt: «In het kader van een preventief onderzoek werd in 2001 vastgesteld dat mijn PSA-waarden verdriedvoudigd waren. Op 21.12.01 vernam ik dat ik een prostaatcarcinoom had. Een beetje later werd ik in het XXX ziekenhuis met HIFU behandeld. Tot mei 2001 moest ik twee andere behandelingen ondergaan. De PSA-waarden varieerden toen tussen 0,01 en 0,06.

Van februari tot november 2006 stegen die PSA-waarden van 0,06 tot 0,25. Mijn uroloog sprak van een PSA-recidive. In een hulpgroep hoorde ik van het Granaatappel Elixir spreken.

Sinds half januari 2007 neem ik 2 keer per dag een lepel Elixir in, nu zijn mijn waarden 0,26 en van maart tot juni stabiel gebleven. Bovendien stel ik vast dat mijn vetstofwisseling beter is geworden.»

	28/11/06	12/04/07	26/06/07
Totale cholesterol	219	231	203
Cholesterol HDL	37	40	35
Cholesterol LDL	137	156	120
Triglyceriden	202	183	167

## ○ Getuigenis 2 : Hormoonblokkering

Een 77-jarige patiënt, bij wie een prostaatkanker in november 2006 werd gediagnosticeerd ten gevolge van een biopsie (3 van de 12 afgenomen monsters waren positief, Gleason-score 6) is vanaf de derde week van februari 2007 dagelijks een soeplepel Elixir begonnen te nemen. Vanaf januari kreeg hij ook Trenantone® injecties.

Hij vertelt: «Begin 2007 was mijn PSA-waarde 10,95. Al had mijn huisarts mij Elixir niet uitdrukkelijk aanbevolen, toch besloot ik het te proberen. Mijn PSA-waarde werd kort geleden opnieuw gemeten. Die is 0,21! Zelfs mijn huisarts kon er niet wijs uit worden. Ik dank de hemel voor de ontdekking van het Elixir.

Ondertussen blijf ik regelmatig Granaatappel Elixir nemen en is mijn PSA-waarde blijven dalen; die is nu 0,007».

## ○ Getuigenis 3 : Vermindering van de PSA-waarde

Na een radiotherapie, verschillende chirurgische operaties en een eenjarige hormonale behandeling (die wegens bijwerkingen moest worden onderbroken) is een 62 jarige man vanaf april 2007 elke dag Granaatappel Elixir begonnen te nemen. Zijn PSAwaarde is onder 0,01 gedaald tot de

laatste controle in de herfst 2008. «Sinds dat moment is de PSA-waarde onder 0,01 gedaald en noch ik noch mijn vrouw hebben een verkoudheid gehad. Ik kan alleen zeggen dat het een wonderproduct is en hoop dat het zo verder zal gaan. En hij schrijft nog: bij vijf van mijn vrienden die ook een prostaatcancer hadden en die Granaatappel Elixir van Dr. Jacob's® nemen. Heeft men een vermindering of een stabilisatie van de PSA-waarde vastgesteld. Na een operatie voor darmkanker en verschillende chemotherapiecyclussen hebben zich de eetlust en het gevoel van welbehagen bij een van hen verbeterd.»

**Oppassen:** het is beter Granaatappel Elixir in te nemen na een evolutie van de PSA-waarde. Een vermindering of een vertraging van de PSA-verdubbelingstijd is een bewijs van de doeltreffendheid van de behandeling. Als er geen verbetering is, kan men voor de 100 % gefermenteerde granaatappel-polyfenolen kiezen die verrijkt met probiotica in capsules verkrijgbaar zijn.

Als er nog steeds geen effect is, heeft het geen zin verder te gaan. Men kan een positief effect verwachten in meer dan 80 % van de gevallen.

## ○ Getuigenis 4: Synergie chemotherapie /granaatappel

De patiënt (in 1938 geboren) lijdt sinds 1996 aan een prostaatcarcinoom met metastasen eerst in het kleine bekken later in het beenmerg. Hij werd behandeld als volgt:

- 1 chemotherapie 08/2005-11/05: 25 mg/m<sup>2</sup> lichamelijke oppervlakte Doxetacel plus Bevacizumat® (5 mg/kg/KG), matige vermindering van de PSA-waarde van 349 tot 235 µg/l,

2 chemotherapie 07/2006-02/2007: 25 mg/m<sup>2</sup> lichamelijke oppervlakte Doxecatel en Bevacizumat® (5 mg/kg/KG) plus 20 ml Granaatappel Elixir (ongeveer 500 mg polyfenolen). Vermindering van de PSA-waarde van 1185 tot 140 µg/l. Daarna onderhoud met Estramustin®/Etoposid®/Cyclophosphamide® en Granaatappel Elixir.

De patiënt heeft de met Granaatappel Elixir gecombineerde chemotherapie goed verdragen.

Einde van de onderhoudschemotherapie op 05/08. Einde van de inname van Elixir in juli 2008.

Daarna duidelijke verhoging van de PSA-waarde van 262 µg/l (juli 2008) tot 2208 µg/l (januari 2009).

Nieuwe chemotherapiecyclus (Doxecatel plus Bevacizumab<sup>R</sup>) en inname van Elixir (10 ml) en gefermenteerd gelyofiliseerd granaatappelsap (4 x 500 mg) vanaf 02/09. Vanaf 02/09 ook, inname van citraatpoeder met het DUO-VITAL (Re-energetik + Ontzurende Formule) (gebruikt voor de stabilisatie van de botdichtheid en de eliminatie van het tumormelkzuur) colostrum en enzymen. Duidelijke verbetering van het subjectieve gevoel van welbehagen.

**Oppassen:** de mogelijke synergie van granaatappel-polyfenolen en van radio- en chemotherapie is zeker een belangrijk gebied voor het wetenschappelijke onderzoek: de granaatappel-polyfenolen zouden aan de ene kant de bijwerkingen op de gezonde cellen kunnen verminderen; aan de andere kant werken ze de resistentie tegen de apoptose van de door de NF-kappaB geactiveerde kankercellen tegen en maken die ongevoelig voor radio- en chemotherapie. Toch zou die combinatie chemotherapiepolyfenolen alleen met toestemming van de huisarts moeten plaatshebben die wel op de hoogte is van het

pro-oxidatieve effect van het gefermenteerde granaatappelpelconcentraat, Granaatappel Elixir, of GranaProsan.

## ○ Getuigenis 5: Gefermenteerd Granaatappelsap en prostaatkanker, daling van de PSA-waarde

Sinds 2005 leef ik (51 jaar oud) met een geopereerde prostaatkanker (score Gleason 9 met perforatie van de kwabben). In 2008 heb ik granaatappelsap genomen, het heeft geen invloed op mijn PSA-waarde gehad. Sinds 6 maanden jog ik om de andere dag en neem daarna koude douches. Dat heeft de PSA- verdubbelingstijd met 20 % vertraagd. Sinds 4 maanden neem ik GranaCor, capsules gefermenteerd en gelyofiliseerd granaatappelsap (verrijkt met selenium en enkele vitamines). Die combinatie heeft goede resultaten gegeven :

- gedurende de eerste maand is de PSA-verdubbelingstijd van 120 tot 600 dagen gestegen,
- tijdens de tweede maand heb ik een verkoudheid opgelopen, de PSA verdubbelingstijd is toen van 120 op 70 dagen gedaald,
- nadat ik weer gezond was, is de PSA- verdubbelingstijd tijdens de derde maand op 300 dagen gestegen,
- tijdens de vierde maand is die tijd op 6200 dagen gestegen (met een minimale verhoging van de PSA waarde van 4,89 op 4,91 ng/ml).

Sinds ik jog, is mijn bloeddruk tamelijk laag gebleven.

## ○ Getuigenis 6: Versterking van de immuniteit bij AIDS

«Sinds november 81 ben ik HIV-positief en de ziekte is in 1998 uitgebroken. Dankzij een goede "compliance" ben ik nog tamelijk gezond. Misschien is het feit dat ik gediplomeerde verpleger ben met een specialisatie in diëtetiek een voordeel geweest.

Sinds 5 jaar schommelen mijn helpende cellen CD4 echter tussen 80 en 270/mml bloed en mijn CD8 waren gestegen op 1800/mml bloed (de normale waarden zijn 600-1000/mml voor de CD4 en 150-400/mml voor de CD8). En ik leed aan een niet bewezen virale last (kleiner dan 50 kopien).

7 weken geleden heb ik een granaatappelkuur begonnen. Ik heb 2 keer per dag een lepel Elixir ingenomen en 2 keer per dag een glas granaatappelsap (verdund 1 : 3) gedronken. Bovendien volg ik een HAART therapie (zeer actieve antiretrovirale therapie). Gisteren heb ik mijn laatste analyseresultaten gekregen: CD4 = 420/mml bloed, CD8 = 1320/mml bloed. Van nu af aan zullen de analyses om de zes weken plaatshebben.

Er werd een significante verbetering van mijn bloedwaarden en van mijn gezondheidstoestand vastgesteld. Dit gevoel is zeker ook zeer subjectief. Toch werden gelijkwaardige verbeteringen in dezelfde periode ook bij een vriend vastgesteld. Ik zal je graag op de hoogte houden van de evolutie.

## ○ Getuigenis 7: Ontstekingsremmend effect bij reuma

Mijn moeder is 52 jaar oud en lijdt sinds 4 jaar aan reuma. Toen de ziekte voor een paar jaar uitbrak, heb ik op Internet naar passende producten en voedingssupplementen gezocht. Op die manier heb ik ontdekt dat het Granaatappel Elixir van Dr. Jacob's® in principe hetzelfde effect had als haar preparaat MTX tegen reumatoïde artritis. Sinds mijn moeder Elixir neemt, heeft ze geen reumacrisis meer gehad. De ziekte sluimert en ze heeft de door de arts voorgeschreven inname van MTX tot een minimum kunnen reduceren.

...







## BIBLIOGRAFIE EN WETENSCHAPPELIJKE REFERENTIES

- 1 ABD EL WAHAB S. M., EL FIKI N. M., MOSTAFA S. F., HASSAN A. E. B., «Characterization of certain steroid hormones in *Punica granatum* L. seeds.» *Bull. Fac. Pharm.* (Cairo University), 1998; 36, 1: 11–15.
- 2 ADAMS L. S., SEERAM N. P., AGGARWAL B. B., TAKADA Y., SAND D., HÉBER D., «Pomegranate juice, total pomegranate ellagitannins, and punicalagin suppress inflammatory cell signaling in colon cancer cells.» *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006; 54: 980–985.
- 3 AFAQ F., MALIK A., SYED D., MAES D., MATSUI M. S., MUKHTAR H., «Pomegranate fruit extract modulates UV-B-mediated phosphorylation of mitogen-activated protein kinases and ac-tivation of nuclear factor kappaB in normal human epidermal keratinocytes paragraph sign.» *Photochemistry and Photobiology*, 2005; 81: 38–45.
- 4 AFAQ F., SALEEM M., KRUEGER C. G., REED J. D., MUKHTAR H., «Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and in-hibits skin tumorigenesis in CD-1 mice.» *International Journal of Cancer*, 2005; 113: 423–433.
- 5 AHMED S., WANG N., HAFEEZ B. B., CHERUVU V. K., HAQVI T. M., «*Punica granatum* L. extract inhib-its IL-1beta-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-kappaB in human chondrocytes *in vitro*.» *Journal of Nutrition*, 2005; 135: 2096–2102.
- 6 ALBRECHT M. et al., «Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells.» *Journal of Medicinal Food*, 2004; 7: 274–283.

- 7 AL-HAJJ M., WICHA M.S., BENITO-HERNANDEZ A., MORRISON S.J., CLARKE M.F., «Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells.», *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2003 Apr. 1;100(7):3983-8.
- 8 AJAIKUMAR K. B., ASHEEF M., BABU B. H., PADIKKALA J., «The inhibition of gastric mucosal injury by *Punica granatum* L. (pomegranate) methanolic extract.», *Journal of Ethnopharmacology*, 2005; 96: 171–176.
- 9 AVIRAM M. et al., «Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice.», *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000; 71: 1062–1076.
- 10 AVIRAM M., «Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation.», *Clinical Nutrition*, 2004; 23: 423–433.
- 11 AZADZOI K. M., SCHULMAN R. N., AVIRAM M., SIROKY M. B., «Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants.», *Journal of Urology*, 2005; 174: 386–393.
- 12 AZMI A. S., BHAT S. H., HANIF S., HADI S. M., «Plant polyphenols mobilize endogenous copper in human peripheral lymphocytes leading to oxidative DNA breakage: a putative mechanism for anticancer properties.», *FEBS Lett.*, 2006; 23, 580(2): 533–538.
- 13 BOUKEF K., SOUISSI H. R., BALANSARD G., «Contribution to the study of plants used in traditional medicine in Tunisia.», *Plant Medicine and Phytotherapy*, 1982; 16: 260–279.
- 14 BREWER G. J. et al., «Treatment of metastatic cancer with tetrathiomolybdate, an anticopper, antiangiogenic agent: Phase I Study.», *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6: 1–10.
- 15 CACERES A., GIRON L. M., ALVARADO S. R., TORRES M. F., «Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for the treatment of dermatomucosal diseases.», *Journal of Ethnopharmacology*, 1987; 20: 223–237.
- 16 CERDA B., CERON J. J., TOMAS-BARBERAN F. A., ESPIN J. C., «Repeated oral administration of high doses of the pomegranate ellagitannin punicalagin to rats for 37 days is not toxic.», *J. Agric. Food Chem.*, 2003; 51, 11: 3493–3501.
- 17 CERDA B., ESPIN J. C., PARRA S., MARTINEZ P., TOMAS-BARBERAN F. A., «The potent *in vitro* antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans.», *European Journal of Nutrition*, 2004; 43: 205–220.



- 18 CERDÁ B., ESPÍN J. C., PARRA S., MARTÍNEZ P., TOMÁS-BARBERÁN F. A., «The potent *in vitro* antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans.», *Eur. J. Nutr.*, 2004 Aug.;43(4):205-20. Epub, 2004 Jan. 6.
- 19 CERDÁ B., PERIAGO P., ESPÍN J. C., TOMÁS-BARBERÁN F. A., «Identification of urolithin a as a metabolite produced by human colon microflora from ellagic acid and related compounds». *J. Agric. Food Chem.*, 2005 Jul. 13;53(14):5571-6.
- 20 CHOI D. W., «Identification of steroid hormones in pomegranate (*Punica granatum*) using HPLC and GC-mass spectrometry.», *Food Chemistry*, 2006; 96, 4: 562–571.
- 21 COATES R. J., WEISS N. S., DALING J. R., RETTMER R. L., WARNICK G. R., «Cancer risk in relation to serum copper levels.», *Cancer Res.*, 1989; 49: 4353–4356.
- 22 CUNNINGHAM K. S., GOTLIEB AI., «The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis.», *Laboratory Investigation*, 2005; 85: 9–23.
- 23 CZYZ J., MADEJA Z., IRMER U., KOROHODA W., HULSER D. F., «Flavonoid apigenin inhibits motility and invasiveness of carcinoma cells *in vitro*.», *International Journal of Cancer*, 2005; 114: 12–18.
- 24 DAI Q., BORENSTEIN A. R., WU Y., JACKSON J. C., LARSON E. B., «Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project.», *Am. J. Med.*, 2006; 119, 9: 751–759.
- 25 DE NIGRIS F. et al., «Effects of a pomegranate fruit extract rich in punicalagin on oxidation-sensitive genes and eNOS activity at sites of perturbed shear stress and atherogenesis.», *Cardiovasc. Res.*, 2007; 73, 2: 414–423.
- 26 DE NIGRIS F. et al., «Beneficial effects of pomegranate juice on oxidation-sensitive genes and endothelial nitric oxide synthase activity at sites of perturbed shear stress.», *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005; 102: 4896–4901.
- 27 DE NIGRIS F., WILLIAMS-IGNARRO S., BOTTI C., SICA V., IGNARRO L. J., NAPOLI C., «Pomegranate juice reduces oxidized low-density lipoprotein downregulation of endothelial nitric oxide synthase in human coronary endothelial cells.», *Nitric Oxide*, 2006; 11.
- 28 ESMAILLZADEH A., TAHBAZ F., GAIENI I., ALAVI-MAJD H., AZADBAKHT L., «Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia.», *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2006; 76, 3: 147–151.

- 29 FANG M., CHEN D., YANG C. S., «Dietary polyphenols may affect DNA methylation.», *J. Nutr.*, 2007; 137(1 Suppl): 2235–2285.
- 30 FARKAS D., «Pomegranate juice does not impair clearance of oral or intravenous mida-zolam, a probe for cytochrome P450-3A activity: comparison with grapefruit juice.», *Pharmacol.*, 2007; 47, 3: 286–294. (*J. Clin.*, 2007).
- 31 FOLKMAN J., «Antiangiogenesis: new concept for therapy of solid tumors.», *Annals of Surgery*, 1972; 175: 409–416.
- 32 FOREST C. P., PADMA-NATHAN H., LIKER H. R., «Efficacy and safety of pomegranate juice on improvement of erectile dysfunction in male patients with mild to moderate erectile dys-function: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study.», *Int. J. Impot. Res.*, 2007; 14: Online-Publikation vor Druck.
- 33 FUHRMAN B., VOLKOVA N., AVIRAM M., «Pomegranate juice inhibits oxidized LDL uptake and cholesterol biosynthesis in macrophages.», *J. Nutr. Biochem.*, 2005; 16, 9:570–576.
- 34 GAIG P., BOTEY J., GUTIERREZ V., PENA M., ESEVERRI J. L., MARIN A., «Allergy to pomegranate (*Punica granatum*).», *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 1992; 2, 4: 216–218.
- 35 GAIG P., BARTOLOME B., LLEONART R., GARCIA-ORTEGA P., PALÁCIOS R., RICHART C., «Allergy to pomegranate (*Punica granatum*).», *Allergy*, 1999; 54: 287–288.
- 36 GIL M. I., TOMAS-BARBERAN F. A., HESS-PIERCE B., HOLCROFT D. M., KADER A. A., «Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing.», *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000; 48: 4581–4589.
- 37 GIROLAMI A., AGOSTINO D., CLIFFTON E. E., «The effect of ellagic acid on coagulation *in vivo*.», *Blood*, 1966; 27, 1: 93–102.
- 38 GRIFFIN J. D., «Leukemia stem cells and constitutive activation of NFkB.», *Blood*, 15 October 2001, Vol. 98, No. 8, pp. 2291-2291.
- 39 GUJRAL M. L., VARMA D. R., SAREEN K. N., «Oral contraceptives. Part 1. Preliminary observations on the antifertility effect of some indigenous drugs.», *Indian Journal of Medical Research*, 1960; 48: 46–51.
- 40 HADI S. M., BHAT S. H., AZMI A. S., HANIF S., SHAMIM U., ULLAH M. F., «Oxidative breakage of cellular DNA by plant polyphenols: A putative mechanism for anticancer properties.», *Semin. Cancer. Biol.*, 2007; 10: Online-Publikation vor Druck.
- 41 HARTMAN R. E. et al., «Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model



- of Alzheimer's disease.», *Neurobiol. Dis.*, 2006; 24, 3: 506–515.
- 42 HIDAKA M. et al., « Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. », *Drug Metab. Dispos.*, 2005; 33, 5: 644–648.
- 43 HOUGHTON J., STOICOV C., NOMURA S., et al., « Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. », *Science*, 2004;306:1568-71.
- 44 HORA J. J., MAYDEW E. R., LANSKY E. P., DWIVEDI C., « Chemopreventive effects of pomegranate seed oil on skin tumor development in CD1 mice. », *Journal of Medicinal Food*, 2003; 6: 157–161.
- 45 HONG S. J., KIM S. I., KWON S. M., LEE J. R., CHUNG B. C., « Comparative study of concentration of isoflavones and lignans in plasma and prostatic tissues of normal control and benign prostatic hyperplasia. », *Yonsei Med. J.*, 2002; 43: 236–241.
- 46 HUANG T. H. et al., « Pomegranate flower improves cardiac lipid metabolism in a diabetic rat model: role of lowering circulating lipids. » *British Journal of Pharmacology*, 2005; 145: 767–774.
- 47 HUANG T.H. et al., « Antidiabetic action of Punica granatum flower extract: activation of PPAR-gamma and identification of an active component. », *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005; 207: 160-169.
- 48 HUANG T. H. et al., « Pomegranate flower extract diminishes cardiac fibrosis in Zucker diabetic fatty rats: modulation of cardiac endothelin-1 and nuclear factor-kappaB pathways. », *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2005; 46: 856-862.
- 49 HUANG Y. T., LEE L. T., LEE P. P., LIN Y. S., LEE M. T., « Targeting of focal adhesion kinase by flavonoids and small-interfering RNAs reduces tumor cell migration ability. », *Anti-cancer Research*, 2005; 25: 2017–2025.
- 50 IGEA J. M. et al., « Adverse reaction to pomegranate ingestion. » *Allergy*, 1991; 46: 472–474.
- 51 IGNARRO L. J., BYRNS R. E., SUMI D., DE NIGRIS F., NAPOLI C., « Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. », *Nitric Oxide*, Epub, 2006 April 18.
- 52 JEAN-PAUL CURTAY, *Okinawa, un programme global pour mieux vivre*, Anne Carrière, [www.lanufritherapie.com](http://www.lanufritherapie.com).
- 53 JOCHLE W., « Biology and pathology of reproduction in Greek mythology. », *Contraception*, 1971; 4, 13.

- 54 JOSHUA D. LAMBERT, SHENGMIN SANG, AND CHUNG S. YANG., «Possible Controversy over Dietary Polyphenols: Benefits vs Risks.», *Chem. Res. Toxicol.*, 20 (4), 583-585, 2007. 10.1021/tx7000515 S0893-228x(70)00051-6 Web Release Date: March 16, 2007.
- 55 JUNG K.H. et al., «Suppressive effect of Punica granatum on the production of tumor necrosis factor (Tnf) in BV2 microglial cells.» *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2006; 29: 1258–1261.
- 56 JUN-LI LUO, HIDEAKI KAMATA, AND MICHAEL KARIN, «IKK/NF- B signaling: balancing life and death — a new approach to cancer therapy.», *The Journal of Clinical Investigation*, <http://www.jci.org>. Volume 115, Number 10, October 2005.
- 57 KAPLAN M. et al., «Pomegranate juice supplementation to atherosclerotic mice reduces macrophage lipid peroxidation, cellular cholesterol accumulation and development of atherosclerosis.» *J. Nutr.*, 2001; 131, 8: 2082–2089.
- 58 KAUR G., JABBAR Z., ATHAR M., ALAM M. S., «Punica granatum (pomegranate) flower extract possesses potent antioxidant activity and abrogates Fe-NTA induced hepatotoxicity in mice.», *Food and Chemical Toxicology*, 2006; Jan 17.
- 59 KAWAII S., LANSKY E. P., «Differentiation-promoting activity of pomegranate (Punica granatum) fruit extracts in HL-60 human promyelocytic leukemia cells.», *Journal of Medicinal Food*, 2004; 7: 13–18.
- 60 KENNEDY T. et al., «Copper-dependent inflammation and nuclear factor-KB activation by particulate air pollution.» *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 1998; 19: 366–378.
- 61 KHAN N., HADI N., AFAQ F., SYED D. N., KWEON M. H., MUKHTAR H., «Pomegranate fruit extract inhibits pro-survival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice.», *Carcinogenesis*, 2007; 28, 1: 163–173.
- 62 KHAN N., AFAQ F., KWEON M. H., KIM K., MUKHTAR H., «Oral consumption of pomegranate fruit extract inhibits growth and progression of primary lung tumors in mice.», *Cancer Res.*, 2007; 67, 7: 3475–3482.
- 63 KIM N.D. et al., «Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (Punica granatum) for human breast cancer.», *Breast Cancer Research and Treatment*, 2002; 71: 203–217.
- 64 KIM H., YOON Y. J., SHON J. H., CHA I. J., SHIN J. G., LIU K. H., «Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity.», *Drug Metab. Dispos.*, 2006; 34, 4: 521–523.

- 65 KIM et al., 2002, ALBRECHT et al., 2004; LANSKY et al., 2005-I et II.
- 66 KOHNO H., SUZUKI R., YASUI Y., HOSOKAWA M., MIYASHITA K., TANAKA T., «Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats.», *Cancer Science*, 2004; 95: 481–486.
- 67 LAD V., FRAWLEY D., «The Yoga of Herbs, Santa Fe, NM.», *Lotus Press*, 1986; 135–136.
- 68 LANSKY E. P. et al., «Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions.», *Investigational New Drugs*, 2005; 23: 11–20.
- 69 LANSKY E. P., HARRISON G., FROOM P., JIANG W. G., «Pomegranate (*Punica granatum*) pure chemicals show possible synergistic inhibition of human PC-3 prostate cancer cell invasion across Matrigel.», *Investigational New Drugs*, 2005; 23: 121–122. (Erratum in: *Investigational New Drugs*, 2005; 23: 379).
- 70 LANSKY E. P., NEWMAN R. A., «*Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer.», *J. Ethnopharmacol*, 2007; 109, 2: 177–206.
- 71 LANSKY E. P., «Beware of pomegranates bearing 40 % ellagic acid.» *J. Med. Food*, 2006; 9, 1: 119–122.
- 72 LARROSA M., TOMAS-BARBERAN F. A., ESPIN J. C., «The dietary hydrolysable tannin punicalagin releases ellagic acid that induces apoptosis in human colon adenocarcinoma Caco-2 cells by using the mitochondrial pathway.» *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2005; Oct 11.
- 73 LARROSA M., GONZALEZ-SARRÍAS A., GARCIA-CONESA M. T., TOMAS-BARBERAN F. A., ESPIN J. C., «Urolithins, ellagic acid-derived metabolites produced by human microflora colon, estrogenic and exhibit antiestrogenic activities.», *J. Agric. Food Chem.*, 2006 Mar. 8, 54 (5): 1611–20.
- 74 LEVIN G. M., «Pomegranate (*Punica granatum*) plant genetic resources in Turkmenistan.» *Plant Genetic Resources Newsletter*, 1994; 97: 31–37.
- 75 LI Y. et al., «*Punica granatum* flower extract, a potent alpha-glucosidase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats.», *J. Ethnopharmacol.*, 2005; 99, 2: 239–244.
- 76 LIU R. H., «Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action.» *J. Nutr.*, 2004; 134 (12 Suppl): 3479S–3485S.
- 77 LOREN D. J., SEERAM N. P., SCHULMAN R. N., HOLTZMAN D. M., «Maternal dietary supplementation with pomegranate juice is neuroprotective in an animal model of neonatal

- hypoxic-ischemic brain injury.», *Pediatric Research*, 2005; 57: 858–864.
- 78 LOWNDES S. A., HARRIS A. L., «The role of copper in tumour angiogenesis.», *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2005; 10, 4: 299–310.
- 79 MALIK A., AFAQ F., SARFARAZ S., ADHAMI V. M., SYED D.N., MUKHTAR H., «Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer.», *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2005; 102: 14813–14818.
- 80 MALIK A., AZAM S., HADI N., HADI S.M., «DNA degradation by water extract of green tea in the presence of copper ions: implications for anticancer properties.», *Phytother. Res.*, 2003; 17, 4: 358–363.
- 81 MANACH C., WILLIAMSON G., MORAND C., SCALBERT A., RÉMÉSY C., «Bioavailability and bioefficiency of polyphenols in humans, I, Review of 97 bioavailability studies.», *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81 (1 Suppl): 230S–242S.
- 82 MANACH C., SCALBERT A., MORAND C., RÉMÉSY C., JIMÉNEZ L., «Polyphenols: food sources and bioavailability.», *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004; 79, 5: 727–747.
- 83 MAUBACH J. et al., «Quantitation of soy-derived phytoestrogens in human breast tissue and biological fluids by high-performance liquid chromatography.», *J. Chromatogr. B. Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 2003; 784: 137–144.
- 84 MEHTA R., LANSKY E. P., «Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (*Punica granatum*) fruit extracts in a mouse mammary organ culture.», *European Journal of Cancer Prevention*, 2004; 13: 345–348.
- 85 Milner J. A., «Nutrition and Gene Regulation, Molecular Targets for Bioactive Food Components.», *The Journal of Nutrition*, 2004; (S. 2492S-2498S).
- 86 Milner J. A., «Diet and Cancer: Facts and Controversies.», *Nutrition and Cancer*, 2006; 56, 2: 216–224.
- 87 MONICA L. GUZMAN, SARAH J. NEERING, DONNA UPCHURCH, BARRY GRIMES, DIANNA S. HOWARD, DAVID A. RIZZIERI, SELINA M. LUGER, AND CRAIG T. JORDAN, «Nuclear factor- $\kappa$ B is constitutively activated in primitive human acute myelogenous leukemia cells.» *Blood*, 15 October 2001, Vol. 98, No. 8, pp. 2301-2307.
- 88 MOSKAUG J. O., CARLSEN H., MYHRSTAD M. C., BLOMHOFF R., «Polyphenols and glutathione synthesis regulation.», *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005; 81(1 Suppl): 277S–283S.
- 89 MORI-OKAMOTO J., OTAWARA-HAMAMOTO Y., YAMATO H., YOSHIMURA H., «Pomegranate extract





- improves a depressive state and bone properties in menopausal syndrome model ova-riectomized mice. », *Journal of Ethnopharmacology*, 2004; 92: 93–101.
- 90 NAGARAJU N., RAO K.N., « A survey of plant crude drugs of Rayalaseema, Andhra Pradesh, India. », *Journal of Ethnopharmacology*, 1990; 29: 137–158.
- 91 NAGHMA KHAN, NAGHMA HADI, FARRUKH AFAQ, DEEBA N. SYED, MEE-HYANG KWEON, AND HASAN MUKHTAR, «Pomegranate fruit extract inhibits prosurvival pathways in human A549 lung carcinoma cells and tumor growth in athymic nude mice.», *Carcinogenesis*. 2007; 28: 163-173; doi:10.1093/carcin/bgl145).
- 92 NAYAK SHIVANANDA B., BHAT VINUTHA R., UPADHYAY DINESH, UDUPA SARASWATI L., «Copper and ceruloplasmin status in serum of prostate and colon cancer patients.», *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2003; 47, 1: 108–110.
- 93 NEURATH A. R., STRICK N., LI Y. Y., DEBNATH A. K., «Punica granatum (Pomegranate) juice pro-vides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide.», *BMC Infect. Dis.*, Oct. 2004; 4:41.
- 94 NEURATH A. R., STRICK N., LI Y. Y., DEBNATH A. K., «Punica granatum (pomegranate) juice pro-vides an HIV-1 entry inhibitor and candidate topical microbicide.», *Ann NY Acad. Sci.*, 2005; 1056: 311–237.
- 95 PANTUCK A. J. et al., «Phase II Study of Pomegranate Juice forMen with Rising Prostate-Specific Antigen following Surgery or Radiation for Prostate Cancer.», *Clin. Cancer Res.*, 2006; 12, 13: 4018–4026.
- 96 PERSICHINI T., PERCARIO Z., MAZZON E., COLASANTI M., CUZZOCREA S., MUSCI G., «Copper activates the NT-kappaB pathway *in vivo*. », *Antioxid Redox Signal*, 2006; 8, 9–10: 1897–1904.
- 97 POLAGRUTO J. A., SCHRAMM D. D., WANG-POLAGRUTO J. F., LEE L., KEEN C. L., «Effects of flavonoid-rich beverages on prostacyclin synthesis in humans and human aortic endothelial cells: association with ex vivo platelet function.», *Journal of Medicinal Food*, 2003; 6: 301–308.
- 98 POTTEN C. S., WILSON J. W., «C. Booth Stem Cells.» Vol. 15, No. 2, 82-93, March 1997, *Regulation and Significance of Apoptosis in the Stem Cells of the Gastrointestinal Epithelium*.
- 99 REDDY M. K., GUPTA S. K., JACOB M. R., KHAN S. I., FERREIRA D., «Antioxidant, Antimalarial and Antimicrobial Activities of Tannin-Rich Fractions, Ellagitannins and Phenolic Acids from Punica granatum L.», *Planta Med.*, 2007; Online-Publikation vor Druck.

- 100 ROSENBLAT M., HAYEK T., AVIRAM M., «Antioxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages.», *Atherosclerosis*, 2006; 187, 2: 363–371.
- 101 ROZENBERG O., HOWELL A., AVIRAM M., «Pomegranate juice sugar fraction reduces macro-phage oxidative state, whereas white grape juice sugar fraction increases it.», *Atherosclerosis*, 2006; 188, 1: 68–76.
- 102 SAXENA A., VIKRAM N.K., «Role of selected Indian plants in management of type 2 diabetes: a review.», *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2004; 10: 369–378.
- 103 SCALBERT A., WILLIAMSON G., «Dietary intake and bioavailability of Polyphenoles.», *J. Nutr.*, 2000 Aug.; 130 (8S Suppl): 2073S-85S. Review.
- 104 SCHUBERT S. Y., LANSKY E. P., NEEMAN I., «Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seed oil and fermented juice flavonoids.», *J. Ethnopharmacol.*, 1999; 66, 1: 11–17.
- 105 SCHUBERT S. Y., NEEMAN I., RESNICK N., «A novel mechanism for the inhibition of NF-kappaB activation in vascular endothelial cells by natural antioxidants.», *The Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 2002; 16: 1931–1933.
- 106 SEERAM N. P., LEE R., HEBER D., «Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum* L.) juice.», *Clin. Chim. Acta.*, 2004; 348, 1–2: 63–68.
- 107 SEERAM N. P. et al., «*In vitro* antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice.», *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2005; 16: 360–367.
- 108 SEERAM N. P., SCHULMAN R. N., HEBER D., «Pomegranates: Ancient Roots to Modern Medicine.», *Boca Raton, Florida, USA: Taylor and Francis CRC Press*; 2006.
- 109 SEERAM N. P., ARONSON W. J., ZHANG Y., HENNING S. M., MORO A., LEE P. C., SARTIPPOUR M., HARRIS D. M., RÉTIG M., SUCHARD M. A., PANTUCK A. J., BELLDEGRUN A., HEBER D., «Pomegranate ellagitannin metabolites inhibit-derived growth and prostate cancer localisé to the mouse prostate gland», *J. Agric. Food Chem.*, 2007 Sep. 19, 55 (19) :7732-7. Epub 2007 Aug. 28.
- 110 SEERAM N. P., HENNING S. M., ZHANG Y., SUCHARD M., LI Z., HEBER D., «Pomegranate juice ellagitannin metabolites are present in human plasma and some persistent dans l'urine for up to 48 hours.», *J. Nutr.*, 2006 Oct.; 136 (10): 2481-5.

- 111 SETTTHEETHAM W., ISHIDA T., « Study of genotoxic effects of antidiarrheal medicinal herbs on human cells *in vitro*. », *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 1995; 26, Suppl 1: 306–310.
- 112 SOROKIN A. V., DUNCAN B., PANETTA R., THOMPSON P. D., « Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. », *Am. J. Cardiol.*, 2006; 98, 5: 705–706.
- 113 SQUILLACI G., DI MAGGIO G., « Acute morbidity and mortality from decoctions of the bark of *Punica granatum*. », *Bollettino Societa Italiana Biologia Sperimentale*, 1946; 1095–1096.
- 114 SPIEGEL, « Weltformel des Stoffwechsels. », *Medizin*, 2004; 46.
- 115 SHUKLA M., GUPTA K., RASHEED Z., KHAN K. A., HAQQI T. M., « Consumption of hydrolyzable tannins-rich pomegranate extract suppresses inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis. », *Nutrition*, 2008 May 17, Online-Publikation vor Druck.
- 116 SHUKLA M., GUPTA K., RASHEED Z., KHAN K. A., HAQQI T. M., « Bioavailable constituents/metabolites of pomegranate (*Punica granatum* L) preferentially inhibit COX2 activity *ex vivo* and IL-1 $\beta$ -induced PGE2 production in human chondrocytes *in vitro*. », *J. Inflamm.*, (Lond). Jun. (2008), 5(1):9. Online-Publikation vor Druck.
- 117 SUMNER M. D. et al., « Effects of pomegranate juice consumption on myocardial perfusion in patients with coronary heart disease. », *Am. J. Cardiol.*, 2005; 96, 6: 810–814.
- 118 SYED D. N., MALIK A., HADI N., SARFARAZ S., AFAQ F., MUKHTAR H., « Photochemopreventive effect of pomegranate fruit extract on UVA-mediated activation of cellular pathways in normal human epidermal keratinocytes. », *Photochem. Photobiol.*, 2006; 82, 2: 398–405.
- 119 TOI M. et al., « Preliminary studies on the antiangiogenic potential of pomegranate fractions *in vitro* and *in vivo*. », *Angiogenesis*, 2003; 6: 121–128.
- 120 TREPELS T., ZEIHNER A. M., FICHTISCHERER S., « Acute Coronary Syndrome and Inflammation. Biomarkers for Diagnostics and Risk Stratification. », *Herz.*, 2004; 29, 8: 769–776.
- 121 UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES D'UROLITHINES SEERAM, Navindra P. [GY/US]; 900 Veteran Avenue, Room 12-217, Warren Hall, Los Angeles, California 90024-2703 (US). HEBER, David [US/US]; 900 Veteran Avenue, Room 12-217, Warren Hall, Los Angeles, California 90024-2703 (US).
- 122 VALKO M., RHODES C. J., MONCOL J., IZAKOVIC M., MAZUR M., « Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. », *Chem. Biol. Interact.*, 2006; 160, 1: 1–40.

- 123 VALSECCHI R., RESEGHETTI A., LEGHISSA P., COLOGNI L., CORTINOVIS R., «Immediate contact hypersensitivity to pomegranate.», *Contact Dermatitis.*, 1998; 38, 1: 44–45.
- 124 VATTEM D. A., SHETTY K., «Biological Functionality of ellagic acid: a review.» *Journal of Food Biochemistry*, 2005; 29: 234–266.
- 125 VIDAL A. et al., «Studies on the toxicity of Punica granatum L. (Punicaceae) whole fruit extracts.», *Journal of Ethnopharmacology*, 2003; 89: 295–300.
- 126 WANG R., WEI WANG, WANG L., LIU R., YI DING, DU L., «Constituents of the flowers of Punica granatum.», *Fitoterapia*, 2006; 77, 7–8: 534–537.
- 127 WAY T. D., KAO M. C., LIN J. K., «Degradation of HER2/neu by apigenin induces apoptosis through cytochrome c release and caspase-3 activation in HER2/neu-overexpressing breast cancer cells.», *FEBS Letters*, 2005; 579: 145–152.
- 128 WU T. J., SEMPOS C. T., FREUDENHEIM J. L., MUTI P., SMITH E., «Serum iron, copper and zinc concentrations and risk of cancer mortality in US adults.», *Ann. Epidemiol.*, 2004; 14: 195–201.
- 129 ZAND R. S., JENKINS D. J., DIAMANDIS E. P., «Steroid hormone activity of flavonoids and related compounds. *Breast Cancer Research and Treatment.*», 2000; 62: 35–49.
- 130 ZHAN B., «Multifunctional vaginal suppository for contraception, etc.», *Chinese Patent CN 1103789A.*, 1995.
- 131 ZHANG J., ZHAN B., YAO X., SONG J., «Antiviral activity of tannin from the pericarp of Punica granatum L. against genital herpes virus *in vitro.*», *Zhongguo Zhongyao Zazhi*, 1995; 20: 556–558.
- 132 ZHENG P. W., CHIANG L. C., LIN C. C., «Apigenin induced apoptosis through p53-dependent pathway in human cervical carcinoma cells.», *Life Sciences*, 2005; 76: 1367–1379.
- 133 ZHOU S., LIM L. Y., CHOWBAY B., «Herbal modulation of P-glycoprotein», *Drug Metab. Rev.*, 2004; 36, 1: 57–104.

●●●



# INHOUDSOPGAVE

<b>VOORWOORD</b>	<b>5</b>
Gefermenteerd Granaatappelsap om verder goed te kunnen leven	5
<b>INLEIDING</b>	<b>11</b>
Prostaat- en borstkanker : twee maatschappelijke plagen die men kan bestrijden en voorkomen	11
<b>INTRODUCTIE</b>	<b>17</b>
<b>...GEFERMENTEERD GRANAA-TAPPELSAP BETER BEGRIJPEN</b>	<b>19</b>
Heilvrucht sinds duizenden jaren	19
Granaatappel – een geschenk van het Paradijs	20
Wat is er dus in de granaatappel ?	22
<i>Bijzondere inhoudsstoffen en biologische beschikbaarheid</i>	22
Het belangrijkste : de kwaliteit van granaatappel-producten	23
De levend gefermenteerde granaatappel-polyfenolen zijn biologisch meer beschikbaar en bioactief	25
Verklaring van de in laboratoria gemaakte controleanalyses	26
Granaatappel kan het verouderingsproces vertragen	28

Antioxidatieve bescherming voor de hersenen en het zenuwstelsel	30
Bescherming van maag en lever	31
Granaatappel: een echt natuurlijk ontstekingsremmend middel	32
Bescherming van de gewrichten	34
Antimicrobiële effecten	35
Granaatappel voor hart en vaten	36
Het evenwicht tussen beschermings- en risicofactoren	37
Granaatappelsap voor diabetici	39
Granaatappel en potentie	41
Granaatappelzaadolie tegen huidveroudering, hormonale problemen en kanker	42
Granaatappel en zijn polyfenolen remmen de proliferatie van de prostaatkankercellen	44
<i>Fase II studie over prostaatkanker</i>	46
<i>PSA-verdubbelingstijd voor patiënten met prostaatkanker</i>	46
<i>Granaatappel-polyfenolen en hormonongevoelige prostaatkanker</i>	47
Effect op andere kankersoorten	48
Belangrijke informatie	50
<i>Kwaliteitsverschillen</i>	51
<i>Aanbevolen hoeveelheden</i>	52
<i>Behandelingsduur</i>	52
Moment van de inname	53
Allergieën	53
Wisselwerking met geneesmiddelen	54
<i>Samenvatting</i>	54
<b>AANHANGSELS</b>	<b>57</b>
Aanhangsel 1: Het onderzoekingswerk van Dr. L. M. Jacob	57
<i>Granaatappel-polyfenolen zijn actief tegen prostaatkanker</i>	57
<i>Invloed op het hormonale evenwicht in geval van kanker</i>	58

<i>Hormonon gevoelig prostaatcarcinoom en synergie met hormoonblokkering</i>	61
<i>Remming van de tumoruitbreiding of van de tumorinvasie</i>	63
<i>Remming van de neoangiogenese</i>	64
<i>Invloed op celsignaalwegen en op de genetische informatie</i>	64
<i>Verbetering van de antioxidatieve beschermingssystemen</i>	66
<i>Binding van de kankerbevorderende metalen in het bijzonder van koper</i>	67
<i>Synergie met de traditionele therapieën.</i>	
<i>Granaatappel tegen stamcellen van de prostaatkanker?</i>	68
<i>Het gehele is meer dan de som van zijn delen: Het totum effect</i>	70
<i>Overzicht van de kankerremmende effecten</i>	72
Aanhangsel 2: Wisselwerking met geneesmiddelen en CYP enzymen	75
Aanhangsel 3: Waarom hebben gefermenteerde polyfenolen een hogere biologische werking?	77
<i>Grote verschillen in individuele biologische beschikbaarheid</i>	77
<i>Biotransformatie van de granaatappel-polyfenolen</i>	78
<i>Levend fermentatie verbetert de bioactiviteit</i>	78
<i>Laatste adviezen</i>	80
Aanhangsel 4: Granaatappelsap tegen griepvirus	81
<i>Punicalagine in het centrum van de belangstelling</i>	81
<i>Het polyfenolextract van de granaatappelboom (Punica granatum) remt het griepvirus en werkt synergetisch met Oseltamivir</i>	82
<i>Pomegranate (Punica granatum) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with Oseltamivir</i>	83
<i>Natuurlijke middelen tegen de grieppandemie</i>	84
Zink en selenium – het werkzame duo in immuunafweer	92
<b>GETUIGENISSEN</b>	<b>97</b>
Getuigenis 1: Watchful waiting	97
Getuigenis 2: Hormoonblokkering	98
Getuigenis 3: Vermindering van de PSA-waarde	98
Getuigenis 4: Synergie chemotherapie /granaatappel	99

Getuigenis 5: Gefermenteerd Granaatappelsap en prostaatkanker, daling van de PSA-waarde	101
Getuigenis 6: Versterking van de immuniteit bij AIDS	102
Getuigenis 7: Ontstekingsremmend effect bij reuma	103
<u>BIBLIOGRAFIE EN WETENSCHAPPELIJKE REF...</u>	<u>105</u>