

## تأثیر مصرف کاکائو بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی: مروری بر شواهد موجود

فروزان فقیه زاده<sup>۱</sup>، دکتر احمد اسماعیل زاده<sup>۲</sup>

## خلاصه

**مقدمه:** با توجه به تناقضات موجود در مطالعات مختلف در مورد تأثیر مصرف شکلات بر بیماری‌های قلبی، هدف بررسی حاضر، مروری بر پژوهش‌های انجام شده در زمینه شکلات و بیماری‌های قلبی - عروقی بود.

**روش‌ها:** جستجو در PubMed با کلیدواژه‌های Dark chocolate and cardiovascular disease، Dark chocolate and atherosclerosis با محدود کردن آن‌ها بر روی کارآزمایی‌های بالینی در بین سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۸ انجام شد. تمام مطالعاتی که بر روی افراد سالم یا افراد مبتلا به اختلالات لیپیدی انجام شده بود، وارد مطالعه شد.

**یافته‌ها:** در بیشتر این مطالعات، شکلات حاوی استرول گیاهی باعث کاهش کلسترول تام و LDL در افراد هیپرکلسترولمیک شده بود. برخی مطالعات اثر مثبت شکلات تیره را بر کاهش تجمع پلاکتی عنوان کرده و برخی دیگر بی‌اثر بودن شکلات سفید و تیره را گزارش کرده است. اثر مثبت شکلات تیره بر حساسیت انسولینی و کاهش مقاومت انسولینی در کارآزمایی‌های بالینی ذکر شده است. در مورد فشارخون، برخی مطالعات اثر مثبت شکلات تیره بر کاهش فشار خون و برخی دیگر بی‌اثر بودن آن را نشان داده است. شکلات تیره باعث کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو در برخی بررسی‌ها شده اما در برخی دیگر عدم تأثیر شکلات تیره بر شاخص‌هایی چون ۸ ایزوپروستان و MDA دیده شده است.

**نتیجه‌گیری:** اکثر کارآزمایی‌های بالینی اثر مثبت شکلات تیره و کاکائو را بر عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده است؛ هرچند که به علت هم‌سو نبودن مطالعات، نیاز به بررسی بیشتر در این زمینه وجود دارد تا مکانیسم‌های مربوط نیز در مطالعات آتی به طور دقیق شناسایی و تأیید گردد.

**واژگان کلیدی:** شکلات، بیماری‌های قلبی - عروقی، پر فشاری خون، پلی‌فنل‌ها.

## مقدمه

توجه به شیوع جهانی CVD، نیاز برای انجام مداخلات تغذیه‌ای جهت کنترل CVD روز به روز بیشتر احساس می‌شود. از بین عوامل تغذیه‌ای، یکی از مواردی که به تازگی در ارتباط با بیماری‌های قلبی - عروقی مطرح می‌شود، مصرف شکلات و به ویژه کاکائو است.

اولین پیشنهادها برای فواید احتمالی کاکائو از مطالعات اپیدمیولوژیکی که در مورد سرخ پوستان Kuna، که در ساحل پاناما زندگی می‌کردند، به دست آمد. پاناما به علت شیوع بسیار پایین بیماری‌های قلبی -

بیماری‌های قلبی - عروقی (Cardiovascular Disease) یا CVD) مهم‌ترین علل مرگ و میر در دنیا می‌باشند (۱). پیشرفت آترواسکلروز و ترومبوز یک فرآیند چند علتی است که اختلال در عملکرد اندوتلیال، پاسخ‌های التهابی، تعادل لیپوپروتئین‌ها و فعالیت پلاکت‌ها در آن نقش مهمی دارند (۲). مطالعات نشان داده است که بیماری‌های قلبی - عروقی با اصلاح شیوه‌ی زندگی، مثل ورزش و تغذیه، قابل پیش‌گیری هستند (۷-۳). با

<sup>۱</sup> کارشناس، گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> استادیار علوم تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت و مرکز تحقیقات امنیت غذایی و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤو: دکتر احمد اسماعیل زاده، استادیار علوم تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده‌ی بهداشت و مرکز تحقیقات امنیت غذایی و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: esmailzadeh@hlth.mui.ac.ir

قابل بودند و معتقد بودند که شکلات باعث استراحت کبد، کمک به هضم غذا و شادی و قوت می‌شود (۱۰). به علاوه، کلیه‌ها را تحریک کرده، درمانی برای آنمی، سل، تب و نقرس می‌باشد (۱۱-۱۲). کاکائو برای قوت قلب و درمان درد قلب نیز مصرف می‌شده است (۱۲).

مهم‌ترین ماده‌ی تشکیل دهنده‌ی شکلات، کاکائو می‌باشد که غنی از پلی‌فنول‌ها، به ویژه Flavan-3-ols، مثل اپی‌کاتچین، کاتچین و پروسیانیدین است (۱۳، ۶-۳، ۱). میزان آنتی‌اکسیدان محصولات کاکائویی به ازای هر سروینگ بیشتر از مواد دیگر نظیر چای و شراب قرمز می‌باشد (۱۵-۱۴) و این اهمیت مطالعه در مورد شکلات و اثرات آن بر CVD را نشان می‌دهد. در جدول ۱ محتوای Flavan-3-ols و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی شکلات و مواد غذایی مختلف نشان داده شده است (۱۴).

عروقی، فشار خون، دیابت و ناهنجاری‌های لپیدی معروف است (۸-۹). میزان پایین مرگ و میر در اثر بیماری‌های قلبی - عروقی، که در سرخ پوستان Kuna مشاهده می‌شود، به مصرف بالای نوشیدنی‌های غنی از کاکائو نسبت داده شده است (۸-۹). کاکائو به دانه‌های کاکائویی پروسه نشده گفته می‌شود که از گیاه *Theobroma cacao* به دست می‌آید. پیشینیان درخت کاکائو را هدیه‌ای از جانب خدایان می‌دانستند و بدین جهت آن را *Theobroma* نامیدند که در زبان یونانی به معنی غذای خدایان می‌باشد (۱۰). این درخت در جنگل‌های بارانی استوایی در آمریکا می‌روییده است. در طول قرن‌ها استفاده از کاکائو به آنچه ما تحت عنوان شکلات می‌شناسیم، تغییر کرده است (۱۱-۱۰). هرچند که امروزه شکلات به عنوان یک ماده‌ی غذایی کم ارزش شناخته شده است، اما از نیمه‌ی قرن ۱۷ تا قرن ۲۰، اروپاییان برای کاکائو ارزش زیادی

جدول ۱. محتوای Flavan-3-ol و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی شکلات و مواد غذایی مختلف

ظرفیت جذب رادیکال اکسیژن (ORAC) (mmol Trolox equivalents)	فلاوانول + پروسیانیدین (mg)		
۴۰/۰	۱۴۰۰/۰	در ۱۰۰ g	مایع کاکائو (Cocoa liquor)
۱۳/۱	۱۷۰/۰	در ۱۰۰ g	شکلات تیره (تا حدی شیرین شده)
۲/۷	۸۵/۰	در ۱۰۰ kcal	
۶/۷	۷۰/۰	در ۱۰۰ g	شیر شکلاتی
۱/۳	۱۴/۰	در ۱۰۰ kcal	
۰/۲	۱۰۶/۰	در ۱۰۰ g	سیب
۰/۳	۱۳۰/۰	در ۱۰۰ kcal	
۰/۲	۱۲/۶	در ۱۰۰ g	شراب قرمز
۰/۴	۲۰/۰	در ۱۰۰ kcal	
۰/۷	۲۲/۰	در ۱۰۰ g	آب قره قاط
۰/۹	۲۵/۰	در ۱۰۰ kcal	
۱/۶	۴۰/۰	در ۲ g چای در ۲۰۰ ml آب	چای سیاه دم کرده

غربی دارد (۳۳-۳۲)؛ اما در توصیه‌های غذایی موجود جایگاهی ندارد.

Taubert و همکاران (۳۴) به بررسی مصرف مقادیر کم کاکائو ( $6 \text{ g/day} = 30 \text{ kcal}$ ) به مدت ۱۸ هفته بر روی فشار خون پرداختند و کاهش فشار خون سیستولی ( $2/9 \text{ mmHg} \pm$ ;  $P < 0/001$ ) و دیاستولی ( $1/9 \text{ mmHg} \pm$ ;  $P < 0/001$ ) را مشاهده کردند. مصرف مقادیر بیشتر شکلات تیره ( $22 \text{ g}$ ) نیز در مطالعه‌ی دیگری (۱۸) با کاهش بیشتر فشار خون سیستولی همراه بود ( $5/8 \text{ mmHg} \pm$ ;  $P < 0/05$ ). در مطالعه‌ی Grassi و همکاران (۳۵) مصرف روزانه‌ی  $100 \text{ g}$  شکلات تیره به مدت ۱۵ روز با کاهش قوی‌تر فشار خون سیستولی ( $11/9 \pm 7/7 \text{ mmHg}$ ;  $P < 0/0001$ ) و دیاستولی ( $8/5 \pm 5/0 \text{ mmHg}$ ;  $P < 0/0001$ ) همراه بوده است. مطالعات دیگر (۳۶-۳۸) نیز کاهش معنی‌دار فشار خون در اثر مصرف شکلات تیره را گزارش کردند؛ در حالی که Vlachopoulos و همکاران (۳۹) و Fisher و همکاران (۴۰) و Engler و همکاران (۴۱) اثری مشاهده نکردند.

اکثر کارآزمایی‌های بالینی اثر مثبت شکلات تیره و کاکائو را بر فشار خون مشاهده کرده‌اند. با توجه به این که با افزایش مقدار شکلات تیره‌ی مصرفی مقدار کاهش فشار خون هم زیادتر می‌شود، به نظر می‌رسد یک رابطه‌ی وابسته به دوز بین مقدار شکلات تیره‌ی مصرفی و کاهش فشارخون وجود دارد.

شکلات غنی از فلاونوئید با افزایش زیست‌دسترسی NO باعث انبساط عروق و در نتیجه کاهش فشار خون می‌شود (۲۴، ۲۵، ۲۶). NO ناپایدار با گروه‌های تیول جهت تشکیل s-nitrosothiols واکنش می‌دهد (۴۳) و پیشنهاد شده است که s-nitrosothiols

خواص متعددی برای فلاونوئیدهای کاکائو ذکر شده است که افزایش HDL (۱۷-۱۶)، کاهش LDL (۱۹-۱۶)، ممانعت از تجمع پلاکت‌ها (۲۰)، القای آپوپتوز (۱۴)، آثار ضد التهابی (۲۱-۲۲)، افزایش سنتز NO و در نتیجه گشادی عروق (۲۳، ۲۰) از آن جمله است. مطالعاتی که تأثیر مصرف فلاونوئیدها را بر سلامت قلب و عروق بررسی کرده است، پیشنهاد می‌کنند که از بین کل فلاونوئیدها، شاید تأثیر دریافت فلاونول‌ها بر سلامت انسان مشهودتر از گروه‌های دیگر است (۲۴). با توجه به مقادیر زیاد این دسته از فلاونوئیدها در شکلات تیره، به نظر می‌رسد که مصرف این ماده‌ی غذایی بتواند بر سلامت قلب و عروق مفید باشد. هدف بررسی حاضر، مروری بر مطالعات انجام شده در زمینه‌ی تأثیر مصرف شکلات تیره بر عملکرد سیستم قلب و عروقی بود که در آن اثرات شکلات بر عملکرد اندوتلیوم، مقاومت انسولینی، فعالیت پلاکتی، فشار خون، سطح چربی‌های خون، مارکرهای التهابی، پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفت.

#### مصرف شکلات تیره و فشار خون

فشار خون بالا با آترواسکلروز (۲۵)، التهاب (۲۵)، فعالیت پلاکت‌ها (۲۶) و استرس اکسیداتیو (۲۷) مرتبط است و به عنوان مهم‌ترین عامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی در دنیا تلقی می‌شود (۲۸). برای کاهش فشار خون و خطر بیماری‌های قلبی - عروقی، اغلب رژیم غنی از میوه و سبزی توصیه می‌شود. از میان عوامل مختلفی که در رژیم گیاهخواری سودمند شناخته شده‌اند، توجه ویژه‌ای به پلی‌فنول‌ها شده است (۲۹-۳۱). به غیر از میوه‌ها و سبزی‌ها، محصولات کاکائویی سهم عمده‌ای در پلی‌فنول مصرفی کشورهای

Grassi و همکاران (۴۲) و مطالعات دیگر (۳۷-۳۸) افزایش در FMD (Flow mediated dilation) را با مصرف شکلات تیره گزارش کرده‌اند. Heiss و همکاران (۴۹) نیز افزایش در FMD را با مصرف شکلات غنی از فلاوانول در بیماران با پرفشاری شدید خون، دیابت و بیماری‌های عروق قلب مشاهده کردند. در حالی که Farouque و همکاران (۵۴) تغییری در عملکرد اندوتلیوم در اثر مصرف کوتاه مدت و مداوم نوشیدنی کاکائو در جمعیت مبتلا به CAD مشاهده نکردند. Vlachopoulos و همکاران (۳۹) با مصرف یک دوز شکلات تیره افزایش در قطر سرخرگ و روند رو به افزایش FMD را مشاهده کردند که بیشترین مقدار FMD ۶۰ دقیقه بعد از مصرف شکلات تیره مشاهده شده است. Hermann و همکاران (۴۷) بیان کردند که اثر شکلات تیره بر FMD در حدود ۸ ساعت دوام می‌یابد. Flammer و همکاران (۲۰) گزارش کردند یک دوز ۴۰ گرمی شکلات تیره باعث انبساط شریان قلب شده، عملکرد عروق قلب را بهبود بخشیده، تجمع پلاکت‌ها را کم می‌کند. گزارش شده است که در افراد با محدوده‌ی نمایه‌ی توده‌ی بدنی  $25-35 \text{ kg/m}^2$  مصرف کاکائو عاری از شکر نسبت به کاکائوی شیرین اثرات مفید بیشتری بر عملکرد اندوتلیوم دارد (۳۷). شکلات تیره همچنین از تجمع پلاکتی ناشی از کلاژن جلوگیری می‌کند؛ در حالی که شکلات سفید و شکلات شیری چنین اثری ندارند (۵۵). همچنین نشان داده شده است که مصرف شکلات تیره‌ی غنی از فلاونوئید سرعت عبور جریان خون از عروق قلب را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد (۲۴). اثر مثبت شکلات تیره بر عملکرد اندوتلیوم در مطالعات دیگر (۳۹) نیز بیان شده است.

در تنظیم فشار خون نقش دارد (۴۴). مقادیر کم s-nitrosothiols باعث گشادی عروق و کاهش فشار خون می‌شود (۴۴) و تغییرات فشار خون سیستولی و دیاستولی را توجیه می‌کند (۳۴).

### تأثیر مصرف شکلات تیره بر عملکرد اندوتلیوم و فعالیت پلاکتی

اندوتلیوم نقش زیادی در عملکرد رگ‌های خونی و پروسه‌ی انعقاد خون، ترشح مواد شیمیایی مهم در پاسخ به زخم، التهاب، عفونت و بروز ناراحتی‌های قلبی - عروقی ایفا می‌کند. عملکرد اندوتلیوم به پاسخ انقباضی شریان در برابر رها سازی مواد شیمیایی مثل NO (وازودیلاتور) و Endothelin (منقبض کننده) گفته می‌شود (۴۵). عملکرد نادرست اندوتلیوم یکی از علائم اولیه‌ی ابتلا به مشکلات قلبی - عروقی از جمله آترواسکلروز (تصلب شرایین) و فشار خون می‌باشد. انبساط عروق وابسته به NO، در صورتی که آسیب ببیند، باعث نامنظمی فشار خون و کاهش برداشت گلوکز وابسته به انسولین می‌شود (۴۶). اختلال در عملکرد اندوتلیوم و افزایش فعالیت پلاکت‌ها، از عوامل اصلی ایجاد کننده‌ی ترومبوز است که منجر به انقباض عروق و التهاب می‌شود (۴۷). شکلات غنی از فلاونوئید یا نوشیدن کاکائو باعث بهبود عملکرد عروق سطحی در افراد سالم و در افراد دارای عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شود (۴۸-۵۰، ۴۲-۴۰). اثرات سودمند قلبی - عروقی فلاونوئیدها به توانایی آن‌ها در بهبود عملکرد اندوتلیوم به وسیله‌ی فعال کردن سنتز NO، خواص آنتی‌اکسیدانی طبیعی آن‌ها و توانایی آن‌ها در کاهش انعقاد خون یا جلوگیری از فعالیت یا تجمع پلاکت‌ها نسبت داده شده است (۵۳-۵۰، ۴۱-۳۹).

Fisher و همکاران (۴۰)، Engler و همکاران (۴۱)،

سنتز NO در نتیجه‌ی افزایش زیست دسترسی آن می‌باشد. تغییر سودمند در نسبت دو ایکوزانوئید (کاهش لوکوترین و افزایش پروستاگلین) در اثر مصرف شکلات غنی از فلاونوئید، در مقایسه با مصرف شکلات عاری از فلاونوئید، در افراد سالم دیده شده است (۱۴)؛ این یافته توسط محققین دیگر نیز تأیید شده است (۶۰).

پروستاگلین از تجمع پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند؛ همچنین گشاد کننده‌ی عروق نیز می‌باشد. در حالی که لوکوترین‌ها تجمع پلاکت‌ها را القا می‌کنند، باعث انقباض عروق می‌شوند و پیش‌ساز التهاب می‌باشند (۱۴). پروستاگلین کاکائو و دیگر فلاونوئیدهای آن قادرند به طور مستقیم آنزیم ۱۵-لیپوآکسیژناز پستانداران را در غلظت‌های میکرومولار سرکوب کنند. این یافته پیشنهاد کننده‌ی مکانیسمی است که از طریق آن فلاونوئیدها متابولیسم ایکوزانوئیدها را تعدیل می‌کنند و به دنبال آن در محافظت علیه بیماری‌های قلبی - عروقی سهیم می‌باشند (۱۴).

#### شکلات تیره و حساسیت انسولینی

آسیب به گشادی عروق باعث نامنظمی فشار خون (۶۱) و کاهش برداشت گلوکز وابسته به انسولین (۴۶) می‌شود. همین‌طور، افزایش بیان NOS و زیست دسترسی NO باعث بهبود عملکرد اندوتلیوم و در نتیجه کاهش فشار خون، افزایش حساسیت انسولینی و کاهش سرعت مراحل آتروژنز می‌شود. با توجه به این که شکلات تیره باعث افزایش سنتز NO می‌گردد، اثر شکلات تیره بر حساسیت انسولینی مورد بررسی قرار گرفته است.

Grassi و همکاران (۳۵) به بررسی اثر شکلات تیره و شکلات سفید بر گلوکز و انسولین خون و مقاومت

اکثر مطالعات، اثر مثبت شکلات تیره بر عملکرد اندوتلیوم و فعالیت پلاکتی را مشاهده کرده‌اند؛ یعنی با مصرف شکلات تیره، انبساط عروق و کاهش فعالیت پلاکت‌ها ایجاد می‌شود؛ هر چند در برخی مطالعات اثری مشاهده نشده است. این اثرات مفید، که به طور مفصل در مطالعات مروری مورد بحث قرار گرفته‌اند، به محتوای فلاونول‌های موجود در شکلات تیره نسبت داده شده است (۵۷-۵۶).

بهبود در عملکرد اندوتلیوم بعد از مصرف کاکائو در فرم جامد و مایع دیده شده است که به احتمال زیاد ناشی از افزایش غلظت اپی‌کاتچین پلاسما می‌باشد؛ این ماده باعث افزایش وازودیلاتورهای مشتق از اندوتلیوم شده، منجر به بهبود عملکرد اندوتلیوم می‌شود (۳۷). در واقع، پروستاگلین کاکائو باعث افزایش تولید NO به وسیله‌ی فعال سازی سنتز NO و انبساط وابسته به اندوتلیوم می‌شود (۵۲). محققین بر این باورند که افزایش قند خون گشادی عروق وابسته به اندوتلیوم را -شاید از طریق تولید رادیکال‌های اکسیژن آزاد که زیست دسترسی NO را کاهش می‌دهد- سرکوب می‌کند؛ به همین جهت اثر بیشتر شکلات عاری از شکر را می‌توان به فقدان شکر نسبت داد (۳۷). بنابراین پلی‌فنول‌های کاکائو، به ویژه فلاونوئیدها، باعث بهبود عملکرد اندوتلیوم می‌شوند؛ هر چند که محتوای قندی، وقتی به صورت مایع مصرف می‌شود، این اثر را کم می‌کند (۳۷). توانایی شکلات در افزایش FMD ممکن است در نتیجه‌ی تعدیل وضعیت NO از طریق افزایش NOS (۵۸) یا جلوگیری از تبدیل NO به پروکسی نیتريت باشد (۵۹، ۳۵). Karim و همکاران (۵۲) بیان می‌کنند که فواید فلاونوئید کاکائو به طور عمده به علت فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن نیست و مربوط به افزایش

بیماری‌های قلبی - عروقی مرتبط شناخته شده است (۷۱-۶۵). شکلات تیره غنی از پلی‌فنول‌ها، به طور عمده به فرم Flavan-3-ol مثل اپی‌کاتچین، کاتچین و پروسیانیدین (پلی‌میری از اپی‌کاتچین و کاتچین) (۷۷-۷۳، ۷۲، ۲۴) و اسیدهای چربی چون استئاریک اسید، اولئیک اسید و پالمیتیک اسید می‌باشد (۷۸). یکی از فاکتورهای خطر بیماری‌های قلبی - عروقی به هم خوردن تعادل لیپوپروتئین‌ها (افزایش تری‌گلیسرید و LDL و کاهش HDL) می‌باشد و شکلات تیره از طریق تعدیل لیپیدهای خون می‌تواند بر بیماری‌های قلبی - عروقی مؤثر باشد.

Vinson و همکاران (۷۹) کاهش سطح تری‌گلیسرید و LDL و افزایش وابسته به دوز HDL را در اثر مصرف شکلات تیره و کاکائو گزارش کرده‌اند. کاهش LDL و کلسترول تام و عدم تغییر معنی‌دار HDL و تری‌گلیسرید با مصرف شکلات تیره در افراد با فشار خون بالا مشاهده شده است (۴۲). Mathur و همکاران (۸۰) افزایش HDL و عدم تغییر در LDL و کلسترول تام را در افراد سالم با مصرف ۱۵ روز شکلات تیره مشاهده کردند. Fraga و همکاران (۳۶) نیز کاهش معنی‌دار کلسترول تام (۱۱- درصد) و LDL (۱۵- درصد) را در اثر مصرف کوتاه مدت شکلات غنی از فلاوانول در افراد سالم مشاهده نمودند. همچنین شکلات تیره‌ی حاوی استرول گیاهی باعث کاهش ۲/۰ درصدی کلسترول تام و ۵/۳ درصدی LDL شد.

برخی مطالعات اثر مثبت شکلات تیره بر لیپیدهای خون (کاهش TG و LDL و افزایش HDL) و برخی بی‌اثر بودن آن را گزارش کرده‌اند. اختلاف نتایج ممکن است به علت مقدار شکلات تیره مصرفی و یا تفاوت

انسولینی در افراد سالم پرداختند و نشان دادند که بعد از ۱۵ روز، روزانه ۱۰۰ g شکلات تیره، نسبت به شکلات سفید، سطح انسولین و گلوکز را خون به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. همچنین شاخص حساسیت انسولینی (QUICKI) به طور معنی‌داری در گروه مصرف‌کننده‌ی شکلات تیره بالاتر از شکلات سفید بود و شاخص مقاومت انسولینی (HOMA-IR) نیز در مصرف‌کنندگان شکلات تیره به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه مصرف‌کننده‌ی شکلات سفید بود. Grassi و همکاران (۴۲) مطالعه‌ی دیگری بر روی افراد دارای پرفشاری خون نیز انجام دادند که نتایج مشابهی دال بر افزایش در شاخص QUICKI-IR و ISI (شاخص حساسیت انسولینی) و کاهش در HOMA در گروه مصرف‌کننده‌ی شکلات تیره نسبت به شکلات سفید دیده شد.

مصرف شکلات تیره باعث بهبود عملکرد انسولین، یعنی کاهش مقاومت انسولینی و در نتیجه کاهش گلوکز و انسولین خون در افراد سالم و مبتلا به پرفشاری خون، می‌شود. البته شواهد موجود در زمینه‌ی تأثیر مصرف شکلات تیره بر حساسیت انسولینی اندک به نظر می‌رسد و لازم است مطالعات دیگری در این زمینه انجام گیرد تا قاطع‌تر بتوان نسبت به این بحث قضاوت کرد.

گفته می‌شود که بخشی از حساسیت انسولینی، وابسته به در دسترس بودن NO می‌باشد (۶۲). از این رو تصور می‌شود، شکلات تیره به علت تأثیر بر عملکرد اندوتلیوم و رها سازی نیتریک اکساید از این دیواره می‌تواند باعث بهبود حساسیت انسولینی شود (۶۳-۴۶).

#### مصرف شکلات تیره و لیپیدهای خون

مصرف رژیم غذایی غنی از فلاونوئیدها با کاهش خطر

در طراحی مطالعات باشد. تحقیقات بیشتر جهت دستیابی به نتیجه واحد مورد نیاز است.

اسیدهای چرب عمده شکلات شامل ۳۳ درصد استئاریک اسید (۱۸:۰)، ۳۳ درصد اولئیک اسید (۱۸:۱)، ۲۵ درصد پالمیتیک اسید (۱۶:۰) (۷۸) و... می‌باشد و مقادیر کمی هم لینولئیک اسید دارد (۸۱). لینولئیک اسید و اولئیک اسید ۲ اسید چربی هستند که به عنوان تعدیل کننده‌ی متابولیسم کلسترول مطرح می‌باشند (۸۱). با وجود این که استئاریک اسید یک اسید چرب اشباع است، اما فوق العاده بی‌ضرر شناخته شده است. مطالعات متعدد نشان می‌دهند که استئاریک اسید، به عنوان یک اسید چرب غیر کلسترولمیک، نه باعث کاهش HDL و نه باعث افزایش LDL و کلسترول تام می‌شود (۸۶-۸۲). همچنین تخمین زده شده است که در انرژی یکسان، به ازای هر ۱ درصد جایگزینی استئاریک اسید به جای کربوهیدرات، کاهش تری‌گلیسرید به میزان ۱۷ nmol/l رخ می‌دهد (۸۴).

### شکلات تیره و مارکرهای التهابی

فلاونوئیدها و پلی‌فنول‌های موجود در شکلات با فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، نقش اساسی در پیش‌گیری از بیماری‌های قلبی - عروقی بر عهده دارند (۸۰). CRP پروتئین فاز حاد می‌باشد که به وسیله‌ی سیتوکین‌های التهابی و اکسیدان‌ها تنظیم می‌شود و در پاسخ به درمان‌هایی که خواص آنتی‌اکسیدانی دارند، کاهش می‌یابد (۸۷)؛ بنابراین می‌توان از آن به عنوان شاخصی برای سنجش وضعیت التهابی استفاده کرد.

di Giuseppe و همکاران (۸۸) طی مطالعه‌ای آینده‌نگر، رابطه‌ی J شکل بین مصرف شکلات تیره و CRP سرم یافتند که غلظت CRP سرم در مصرف

کنندگان شکلات تیره به میزان ۱ سروینگ (۲۰ g) در هر سه روز کمتر از کسانی بود که مقادیر بیشتری مصرف می‌کردند یا اصلاً شکلات مصرف نمی‌کردند. عدم تغییر در شاخص‌های التهاب عروقی hs-CRP و ICAM-1 با مصرف روزانه ۱۰۰ g شکلات تیره به مدت ۱۵ روز در افراد سالم و افراد با فشار خون بالا مشاهده شده است (۴۲). Mathur و همکاران (۸۰) نیز عدم تغییر در مارکرهای التهابی مانند سیتوکین‌های خون، ایترولوکین B۱، ایترولوکین ۶، TNF- $\alpha$ ، hsCRP و P-Selectin را در اثر مصرف روزانه‌ی شکلات تیره و کاکائو به مدت ۶ هفته گزارش کردند. فلاونول‌های کاکائو باعث کاهش تولید سیتوکین‌های التهابی و افزایش تولید سیتوکین‌های ضد التهابی (۸۹-۸۸) و افزایش سنتز پروستاگلندین و کاهش سنتز سیستمیک لوکوترین‌های پیش‌التهابی می‌شوند (۹۱-۹۰).

برخی مطالعات بیان می‌کنند که شکلات تیره باعث کاهش مارکرهای التهابی می‌شود و برخی دیگر بی‌اثر بودن شکلات تیره را بر مارکرهای التهابی گزارش می‌کنند. برخی از فلاونوئیدها قادرند سیتوکین‌های خاصی که در پاسخ التهابی درگیرند را تعدیل کنند؛ بنابراین ممکن است فلاونوئیدها اثرات ضد التهابی در موجودات زنده داشته باشند (۲۳-۲۲). بیشتر این اثرات ضد التهابی کاکائو به فلاونول‌های موجود در آن نسبت داده شده (۹۳-۹۲) و اثرات فلاونول‌های موجود در شکلات و کاکائو موضوع بسیاری از مقالات مروری بوده است (۹۴). عدم تأثیر کاکائو بر مارکرهای التهابی، که در برخی مطالعات دیده شده، به نیمه عمر کوتاه فلاونول‌های کاکائو نسبت داده شده است (۸۰)؛ چرا که این فلاونوئیدها ۱۲ ساعت پس از مصرف در خون قابل ردیابی نیستند (۳۴).

## تأثیر مصرف شکلات تیره بر پراکسیداسیون لیپیدی و

## استرس اکسیداتیو

مصرف چربی ایجاد کننده‌ی استرس اکسیداتیو می‌باشد که باعث آسیب عملکرد اندوتلیال و تجمع پلاکتی و غنی سازی لیوپروتئین‌ها با تری‌گلیسرید می‌شود و افزایش اکسیداسیون LDL را به همراه دارد (۹۵). افزایش کلسترول خون، به ویژه LDL، یکی از عوامل خطر ساز اصلی برای بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد (۹۶). مطالعات نشان می‌دهد که فلاونوئیدها با پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد از اکسیداسیون LDL در محیط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کنند (۹۷-۹۶).

Vinson و همکاران کاهش معنی‌دار Conjugated diens و کاهش قابلیت اکسیداسیون LDL+VLDL را در مصرف کنندگان کاکائو نسبت به گروه شاهد گزارش کردند. ۸-ایزوپروستتان، شاخص ویژه‌ی استرس اکسیداتی (۹۹-۹۸)، و سطح لیپیدهای سرم در اثر مصرف روزانه‌ی ۶/۳ g شکلات تیره و سفید به مدت ۱۸ هفته تغییر معنی‌داری نداشته است (۳۴). Kondo و همکاران (۱۰۰) گزارش کردند که مصرف کاکائو زمان اکسیداسیون LDL را افزایش می‌دهد؛ این افزایش وابسته به دوز مصرفی است. Wang و همکاران (۱۰۱) دریافتند که افزایش وابسته به دوز اپی‌کاتچین پلاسما با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در ۲ و ۶ ساعت بعد از مصرف شکلات غنی از پروسیانیدین همراه است. Wan و همکاران افزایش معنی‌دار HDL و تری‌گلیسرید را در اثر مصرف طولانی مدت کاکائو و شکلات تیره گزارش کردند (۱۶)؛ ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما با مصرف کاکائو و شکلات تیره

به طور معنی‌داری افزایش یافت که ارتباط مثبتی با افزایش زمان اکسیداسیون LDL داشت (۱۶). در مطالعه‌ی دیگری که توسط Rein و همکاران (۵۱) انجام شد، افزایش معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل پلاسما و کاهش TBARS در ۲ ساعت پس از مصرف ۸۰ g شکلات غنی از فلاونوئید در افراد سالم مشاهده شد. مطالعات طولانی مدت دیگر (۶-۴ هفته) (۸۰، ۱۶) نیز افزایش زمان اکسیداسیون LDL را بدون تغییر F2-isoprostane پلاسما گزارش کردند. مطالعات دیگر (۱۰۴-۱۰۲) در این زمینه در جدول ۲ خلاصه شده است.

اکثر کارآزمایی‌های بالینی اثر مثبت شکلات تیره و کاکائو را بر پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو مشاهده کرده‌اند؛ هر چند برخی بی‌اثر بودن آن را گزارش کرده‌اند.

Vinson و همکاران (۳۳) کاهش معنی‌دار Conjugated diens در مصرف کنندگان کاکائو را به کمتر بودن اکسیداسیون در این گروه نسبت دادند. با توجه به این که در مقایسه با PUFAها، MUFAها از پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری می‌کنند (۱۰۷-۱۰۵)، Mursu و همکاران (۱۷) بیان می‌کنند که مصرف بالای SFA و MUFA در قالب شکلات ممکن است باعث تغییر محتوای لیپیدی LDL شده، مقاومت آن را در برابر اکسیداسیون با افزایش مقادیر SFA و MUFA و کاهش PUFA، افزایش دهد. این محققین چون هم در مصرف کنندگان شکلات سفید و هم در مصرف کنندگان شکلات تیره کاهش اکسیداسیون LDL را مشاهده کرده بودند، آن را به اسیدهای چرب موجود در شکلات نسبت دادند. در حالی که، مطالعه‌ای دیگر کاهش اکسیداسیون LDL را در اثر فلاونوئیدهای



مقدار ویتامین E یا سایر آنتی اکسیدان‌های مرتبط با LDL هم باشد (۸۰). اثرات خنثی یا مثبت شکلات غنی از فلاونوئید بر کلسترول ممکن است به علت محتوای بالای استتاریک اسید شکلات تیره باشد که در بدن به سرعت به اولئیک اسید تبدیل می‌شود (۱۰۹).

کاکائو دانسته و نشان داده است که فلاونوئیدهای کاکائو ممکن است وارد ذرات LDL یا آپولیپوپروتئین B شوند (به علت خواص Protein binding قوی که دارند) و بدین وسیله از اکسیداسیون آن‌ها جلوگیری کنند (۱۰۸). اثرات محافظتی شکلات بر اکسیداسیون LDL ممکن است به علت اثر فلاونول‌های کاکائو بر

جدول ۲. مطالعات مربوط به بررسی تأثیر مصرف شکلات بر پراکسیداسیون لیپیدی

مطالعه	سال	طراحی مطالعه	n	مدت	مداخله	یافته اصلی
Flammer و همکاران (۲۰)	۲۰۰۷	کارآزمایی بالینی	۲۲	۱ روز	۴۰ g شکلات تیره (۷۰٪ کاکائو) / ۴۰ g شکلات سفید	کاهش معنی‌دار استرس اکسیداتیو
Fraga و همکاران (۳۶)	۲۰۰۵	کارآزمایی بالینی	۲۸	۱۴ روز	۱۶۸ mg فلاوانول به صورت شیر شکلاتی / شکلات کم فلاونوئید	کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو و LDL
Vlachopoulos و همکاران (۳۹)	۲۰۰۵	کارآزمایی بالینی	۸	۸ ساعت	نوشیدنی کاکائو	کاهش احتمال همولیز ایجاد شده از رادیکال آزاد
Mursu و همکاران (۱۷)	۲۰۰۴	کارآزمایی بالینی	۴۵	۳ هفته	۷۵ g شکلات تیره غنی شده با پلی فنول / ۷۵ g شکلات سفید	عدم تغییر در احتمال اکسیداسیون LDL+VLDL
Engler و همکاران (۴۱)	۲۰۰۴	کارآزمایی بالینی	۲۱	۲ هفته	شکلات غنی از فلاونوئید / شکلات بدون فلاونوئید	عدم تغییر در استرس اکسیداتیو
Wiswedel و همکاران (۱۰۷)	۲۰۰۴	مقاطع	۲۰	۱ روز	نوشیدنی کاکائو (غنی از فلاوانول و با فلاوانول کم)	کاهش سطح شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدها
Serafini و همکاران (۱۰۸)	۲۰۰۳	مقاطع	۱۲	۱ روز	۱۰۰ g شکلات تیره / ۲۰۰ g شیر شکلاتی	افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیداتیو در عدم حضور شیر
Mathur و همکاران (۸۰)	۲۰۰۲	مقاطع	۲۵	۶ روز	۳۷ g شکلات تیره + ۳۱ g پودر کاکائو/هیچ	کاهش اکسیداسیون LDL، افزایش حاشیه‌ای HDL
Osakabe و همکاران (۱۰۹)	۲۰۰۱	کارآزمایی بالینی	۱۵	۲ هفته	۳۶ g پودر کاکائو/شکر	کاهش اکسیداسیون LDL

## نتیجه‌گیری

این اثرات مفید را با استفاده از شکلات‌های غیر شیرین (تلخ) نشان داده است. از آن جایی که در فرهنگ غذایی کشور ما استفاده از شکلات‌های تلخ چندان مرسوم نیست و اغلب از شکلات‌های شیرین استفاده می‌شود، باید مراقب میزان انرژی دریافتی از این شکلات‌ها بود؛ چرا که افزایش میزان شکلات دریافتی به علت وارد کردن انرژی زیاد به بدن می‌تواند اپیدمی اضافه وزن و چاقی را در کشور تسریع کند. لذا بهترین توصیه‌ی تغذیه‌ای آن است که از اثرات مفید شکلات‌های تلخ در قالب نیاز انرژی افراد بهره گرفته شود و از زیاده روی در مصرف این فراورده اجتناب گردد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مصرف شکلات تیره شاید بتواند اثرات مفیدی بر سلامت قلب و عروق بگذارد که بیشتر این اثرات به موجود بودن فلاونول‌ها در شکلات تیره نسبت داده می‌شود. البته صرف داشتن این اثرات مفید نمی‌توان مصرف شکلات را برای افراد جامعه توصیه کرد؛ چرا که مصرف شکلات با وجود آن که فلاونول‌های دریافتی افراد را بالا خواهد برد اما از طرف دیگر به علت داشتن شکر زیاد، می‌تواند انرژی دریافتی افراد را نیز افزایش دهد. بیشتر مطالعاتی که در دنیا در زمینه‌ی اثرات مفید شکلات انجام شده، به طور عمد

## References

1. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics. Dallas, TX: American Heart Association; 2003.
2. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
3. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288(20): 2569-78.
4. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002; 288(16): 1994-2000.
5. Weisburger JH. Eat to live, not live to eat. *Nutrition* 2000; 16(9): 767-73.
6. Ding EL, Mozaffarian D. Optimal dietary habits for the prevention of stroke. *Semin Neurol* 2006; 26(1): 11-23.
7. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343(1): 16-22.
8. Ferri C, Grassi G. Mediterranean diet, cocoa and cardiovascular disease: a sweeter life, a longer life, or both? *J Hypertens* 2003; 21(12): 2231-4.
9. Hollenberg NK, Martinez G, McCullough M, Meinking T, Passan D, Preston M, et al. Aging, acculturation, salt intake, and hypertension in the Kuna of Panama. *Hypertension* 1997; 29(1 Pt 2): 171-6.
10. Mackay J, Mensah G. The Atlas of heart diseases and stroke. The World Health Organization. [Online]. 2004 [cited 2004]; Available from: URL: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/)
11. Coe SD, Coe MD. The true history of chocolate. London, UK: Thames and Hudson; 1996.
12. Dillinger TL, Barriga P, Escarcega S, Jimenez M, Salazar Lowe D, Grivetti LE. Food of the god: cure for humanity? A cultural history of the medicinal and ritual use of chocolate. *J Nutr* 2000; 130(8): 2057S-71S.
13. Steinberg FM, Bearden MM, Keen CL. Cocoa and chocolate flavonoids: implications for cardiovascular health. *J Am Diet Assoc* 2003; 103(2): 215-23.
14. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C. Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals: cocoa instead of ambrosia? *Curr Hypertens Rep* 2006; 8(3): 205-11.
15. Lee KW, Kim YJ, Lee HJ, Lee CY. Cocoa has more phenolic phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine. *J Agric Food Chem* 2003; 51(25): 7292-5.
16. Wan Y, Vinson JA, Etherton TD, Proch J, Lazarus SA, Kris-Etherton PM. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(5): 596-602.
17. Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, Rissanen TH, Virtanen JK, Kaikkonen J, et al. Dark chocolate consumption increases HDL cholesterol concentration and chocolate fatty acids may inhibit lipid peroxidation in healthy humans. *Free Radic Biol Med* 2004; 37(9): 1351-9.
18. Allen RR, Carson L, Kwik-Urbe C, Evans EM, Erdman JW. Daily consumption of a dark chocolate containing flavanols and added sterol esters affects cardiovascular risk factors in a normoten-

- sive population with elevated cholesterol. *J Nutr* 2008; 138(4): 725-31.
19. Ding EL, Hutfless SM, Ding X, Girotra S. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3: 2.
  20. Flammer AJ, Hermann F, Sudano I, Spieker L, Hermann M, Cooper KA, et al. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation* 2007; 116(21): 2376-82.
  21. Sato M, Miyazaki T, Kambe F, Maeda K, Seo H. Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the induction of interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha in cultured human synovial cells. *J Rheumatol* 1997; 24(9): 1680-4.
  22. Rotondo S, Rajtar G, Manarini S, Celardo A, Rottillo D, De Gaetano G, et al. Effect of trans-resveratrol, a natural polyphenolic compound, on human polymorphonuclear leukocyte function. *Br J Pharmacol* 1998; 123(8): 1691-99.
  23. Shiina Y, Funabashi N, Lee K, Murayama T, Nakamura K, Wakatsuki Y, et al. Acute effect of oral flavonoid-rich dark chocolate intake on coronary circulation, as compared with non-flavonoid white chocolate, by transthoracic Doppler echocardiography in healthy adults. *Int J Cardiol* 2009; 131(3): 424-9.
  24. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Dietary flavonoid intake and cardiovascular mortality. *Br J Nutr* 2008; 100(4): 695-7.
  25. Viridis A, Schiffrin EL. Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12(2): 181-7.
  26. Nadar SK, Blann AD, Lip GY. Plasma and platelet-derived vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in hypertension: effects of antihypertensive therapy. *J Intern Med* 2004; 256(4): 331-7.
  27. Fortuno A, Oliván S, Beloqui O, San Jose G, Moreno MU, Diez J, et al. Association of increased phagocytic NADPH oxidase-dependent superoxide production with diminished nitric oxide generation in essential hypertension. *J Hypertens* 2004; 22(11): 2169-75.
  28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.
  29. Huxley RR, Neil HA. The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(8): 904-8.
  30. Josphipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2001; 134(12): 1106-14.
  31. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006; 367(9507): 320-6.
  32. Arts IC, Hollman PC, Kromhout D. Chocolate as a source of tea flavonoids. *Lancet* 1999; 354(9177): 488.
  33. Vinson JA, Proch J, Bose P, Muchler S, Taffera P, Shuta D, et al. Chocolate is a powerful ex vivo and in vivo antioxidant, an antiatherosclerotic agent in an animal model, and a significant contributor to antioxidants in the European and American Diets. *J Agric Food Chem* 2006; 54(21): 8071-6.
  34. Taubert D, Roesen R, Lehmann C, Jung N, Schomig E. Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(1): 49-60.
  35. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(3): 611-4.
  36. Fraga CG, Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Carrasquedo F, Lotito SB, Lazarus S, et al. Regular consumption of a flavanol-rich chocolate can improve oxidant stress in young soccer players. *Clin Dev Immunol* 2005; 12(1): 11-7.
  37. Faridi Z, Njike VY, Dutta S, Ali A, Katz DL. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(1): 58-63.
  38. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(1): 38-50.
  39. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Alexopoulos N, Economou E, Andreadou I, Stefanadis C. Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals. *Am J Hypertens* 2005; 18(6): 785-91.
  40. Fisher ND, Hughes M, Gerhard-Herman M, Hollenberg NK. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *J Hypertens* 2003; 21(12): 2281-6.
  41. Engler MB, Engler MM, Chen CY, Malloy MJ, Browne A, Chiu EY, et al. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(3): 197-204.
  42. Grassi D, Necozione S, Lippi C, Croce G, Valeri L, Pasqualetti P, et al. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension* 2005; 46(2): 398-405.
  43. Stamler JS. S-nitrosothiols in the blood: roles, amounts, and methods of analysis. *Circ Res* 2004;

- 94(4): 414-7.
44. Foster MW, Pawloski JR, Singel DJ, Stamler JS. Role of circulating S-nitrosothiols in control of blood pressure. *Hypertension* 2005; 45(1): 15-7.
  45. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol* 1997; 20(11 Suppl 2): II-10.
  46. Clark MG, Wallis MG, Barrett EJ, Vincent MA, Richards SM, Clerk LH, et al. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(2): E241-E258.
  47. Hermann F, Spieker LE, Ruschitzka F, Sudano I, Hermann M, Binggeli C, et al. Dark chocolate improves endothelial and platelet function. *Heart* 2006; 92(1): 119-20.
  48. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberg NK, et al. Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(4): 1024-9.
  49. Heiss C, Dejam A, Kleinbongard P, Schewe T, Sies H, Kelm M. Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. *JAMA* 2003; 290(8): 1030-1.
  50. Kris-Etherton PM, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13(1): 41-9.
  51. Rein D, Lotito S, Holt RR, Keen CL, Schmitz HH, Fraga CG. Epicatechin in human plasma: in vivo determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status. *J Nutr* 2000; 130(8S Suppl): 2109S-2114S.
  52. Karim M, McCormick K, Kappagoda CT. Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation. *J Nutr* 2000; 130(8S Suppl): 2105S-08S.
  53. Schramm DD, Wang JF, Holt RR, Ensunsa JL, Gonsalves JL, Lazarus SA, et al. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(1): 36-40.
  54. Farouque HM, Leung M, Hope SA, Baldi M, Schechter C, Cameron JD, et al. Acute and chronic effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in subjects with coronary artery disease: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Clin Sci (Lond)* 2006; 111(1): 71-80.
  55. Counet C, Collin S. Effect of the number of flavanol units on the antioxidant activity of procyanidin fractions isolated from chocolate. *J Agric Food Chem* 2003; 51(23): 6816-22.
  56. Heiss C, Schroeter H, Balzer J, Kleinbongard P, Matern S, Sies H, et al. Endothelial function, nitric oxide, and cocoa flavanols. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(Suppl 2): S128-S135.
  57. Engler MB, Engler MM. The emerging role of flavonoid-rich cocoa and chocolate in cardiovascular health and disease. *Nutr Rev* 2006; 64(3): 109-18.
  58. Wallerath T, Li H, Godtel-Ambrust U, Schwarz PM, Forstermann U. A blend of polyphenolic compounds explains the stimulatory effect of red wine on human endothelial NO synthase. *Nitric Oxide* 2005; 12(2): 97-104.
  59. Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol* 1995; 268(5 Pt 1): L699-L722.
  60. Ariefdjohan MW, Savaiano DA. Chocolate and cardiovascular health: is it too good to be true? *Nutr Rev* 2005; 63(12 Pt 1): 427-30.
  61. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87(5): 1468-74.
  62. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, et al. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000; 101(13): 1539-45.
  63. Konopatskaya O, Whatmore JL, Tooke JE, Shore AC. Insulin and lysophosphatidylcholine synergistically stimulate NO-dependent cGMP production in human endothelial cells. *Diabet Med* 2003; 20(10): 838-45.
  64. Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003; 92(4A): 10J-17J.
  65. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ* 1996; 312(7029): 478-81.
  66. Keen CL, Holt RR, Oteiza PI, Fraga CG, Schmitz HH. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1 Suppl): 298S-303S.
  67. Sies H, Schewe T, Heiss C, Kelm M. Cocoa polyphenols and inflammatory mediators. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1 Suppl): 304S-12S.
  68. Arts IC, Hollman PC, Feskens EJ, Bueno de Mesquita HB, Kromhout D. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(2): 227-32.
  69. Mennen LI, Sapinho D, de Bree A, Arnault N, Bertrais S, Galan P, et al. Consumption of foods rich in flavonoids is related to a decreased cardiovascular risk in apparently healthy French women. *J Nutr* 2004; 134(4): 923-6.
  70. Erdman JW, Jr., Balentine D, Arab L, Beecher G, Dwyer JT, Folts J, et al. Flavonoids and heart health: proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop, May 31-June 1, 2005, Washington, DC. *J Nutr* 2007; 137(3 Suppl 1): 718S-37S.
  71. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn

- H, Buzina R, Fidanza F, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch Intern Med* 1995; 155(4): 381-6.
72. Southgate D. Chocolate and cocoa: health and nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(4): 364-5.
73. Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr* 2000; 130(8S Suppl): 2073S-2085S.
74. Hammerstone JF, Lazarus SA, Schmitz HH. Procyanidin content and variation in some commonly consumed foods. *J Nutr* 2000; 130(8S Suppl): 2086S-2092S.
75. Adamson GE, Lazarus SA, Mitchell AE, Prior RL, Cao G, Jacobs PH, et al. HPLC method for the quantification of procyanidins in cocoa and chocolate samples and correlation to total antioxidant capacity. *J Agric Food Chem* 1999; 47(10): 4184-8.
76. Lamuela-Raventos RM, Andres-Lacueva C, Permanyer J, Izquierdo-Pulido M. More antioxidants in cocoa. *J Nutr* 2001; 131(3): 834-5.
77. Lazarus SA, Hammerstone JF, Schmitz HH. Chocolate contains additional flavonoids not found in tea. *Lancet* 1999; 354(9192): 1825.
78. Nutrient Data Laboratory. Search the USDA National Nutrient Database for Standard Reference [Online]. Available from: URL: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>
79. Vinson JA, Proch J, Bose P, Muchler S, Taffera P, Shuta D, et al. Chocolate is a powerful ex vivo and in vivo antioxidant, an antiatherosclerotic agent in an animal model, and a significant contributor to antioxidants in the European and American Diets. *J Agric Food Chem* 2006; 54(21): 8071-8076.
80. Mathur S, Devaraj S, Grundy SM, Jialal I. Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans. *J Nutr* 2002; 132(12): 3663-7.
81. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996; 313(7049): 84-90.
82. Bonanome A, Grundy SM. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N Engl J Med* 1988; 318(19): 1244-8.
83. Kris-Etherton PM, Mustad VA. Chocolate feeding studies: a novel approach for evaluating the plasma lipid effects of stearic acid. *Am J Clin Nutr* 1994; 60(6 Suppl): 1029S-6S.
84. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5): 1146-55.
85. Kris-Etherton PM, Yu S. Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(5 Suppl): 1628S-1644S.
86. Storm H, Thomson C, Pedersen E, Rasmussen O, Christiansen C, Hermansen K. Comparison of a carbohydrate-rich diet and diet rich in stearic or palmitic acid in NIDDM patients. Effects on lipids, glycemic control, and diurnal blood pressure. *Diabetes Care* 1997; 20(12): 1807-13.
87. Desideri G, Croce G, Tucci M, Passacquale G, Broccoletti S, Valeri L, et al. Effects of bezafibrate and simvastatin on endothelial activation and lipid peroxidation in hypercholesterolemia: evidence of different vascular protection by different lipid-lowering treatments. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5341-7.
88. di Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Centritto F, Zito F, De Curtis A, Costanzo S, et al. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. *J Nutr* 2008; 138(10): 1939-45.
89. Mao TK, Powell J, Van de WJ, Keen CL, Schmitz HH, Hammerstone JF, et al. The effect of cocoa procyanidins on the transcription and secretion of interleukin 1 beta in peripheral blood mononuclear cells. *Life Sci* 2000; 66(15): 1377-86.
90. Mao T, Van de WJ, Keen CL, Schmitz HH, Gershwin ME. Cocoa procyanidins and human cytokine transcription and secretion. *J Nutr* 2000; 130(8S Suppl): 2093S-9S.
91. Schramm DD, Wang JF, Holt RR, Ensunsa JL, Gonsalves JL, Lazarus SA, et al. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(1): 36-40.
92. Selmi C, Cocchi CA, Lanfredini M, Keen CL, Gershwin ME. Chocolate at heart: the anti-inflammatory impact of cocoa flavanols. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(11): 1340-8.
93. Mehrinfar R, Frishman WH. Flavanol-rich cocoa: a cardioprotective nutraceutical. *Cardiol Rev* 2008; 16(3): 109-15.
94. Cooper KA, Donovan JL, Waterhouse AL, Williamson G. Cocoa and health: a decade of research. *Br J Nutr* 2008; 99(1): 1-11.
95. Lechleitner M, Hoppichler F, Foger B, Patsch JR. Low-density lipoproteins of the postprandial state induce cellular cholesteryl ester accumulation in macrophages. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(11): 1799-807.
96. Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol* 2005; 96(1A): 3D-9D.

97. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421.
98. Roberts LJ, Morrow JD. The generation and actions of isoprostanes. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1345(2): 121-35.
99. Halliwell B, Rafter J, Jenner A. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1 Suppl): 268S-76S.
100. Kondo K, Hirano R, Matsumoto A, Igarashi O, Itakura H. Inhibition of LDL oxidation by cocoa. *Lancet* 1996; 348(9040): 1514.
101. Wang JF, Schramm DD, Holt RR, Ensunsa JL, Fraga CG, Schmitz HH, et al. A dose-response effect from chocolate consumption on plasma epicatechin and oxidative damage. *J Nutr* 2000; 130(8S Suppl): 2115S-2119S.
102. Eritsland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1 Suppl): 197S-201S.
103. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Almazan F, Mattson FH, et al. Feasibility of using an oleate-rich diet to reduce the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(4): 701-6.
104. Bonanome A, Pagnan A, Biffanti S, Opportuno A, Sorgato F, Dorella M, et al. Effect of dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on the susceptibility of plasma low density lipoproteins to oxidative modification. *Arterioscler Thromb* 1992; 12(4): 529-533.
105. Haslam E. Plant polyphenols: vegetable tannins revisited. Cambridge: CUP Archive; 1989. p. 154-95.
106. Connor WE. Harbingers of coronary heart disease: dietary saturated fatty acids and cholesterol. Is chocolate benign because of its stearic acid content? *Am J Clin Nutr* 1999; 70(6): 951-2.
107. Wiswedel I, Hirsch D, Kropf S, Gruening M, Pfister E, Schewe T et al. Flavanol-rich cocoa drink lowers plasma F(2)-isoprostane concentrations in humans. *Free Radic Biol Med* 2004; 37(3): 411-21.
108. Serafini M, Bugianesi R, Maiani G, Valtuena S, De Santis S, Crozier A. Plasma antioxidants from chocolate. *Nature* 2003; 424(6952): 1013.
109. Osakabe N, Baba S, Yasuda A, Iwamoto T, Kamiyama M, Takizawa T, et al. Daily cocoa intake reduces the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation as demonstrated in healthy human volunteers. *Free Radic Res* 2001; 34(1): 93-9.

## Impact of Cacao Consumption on Cardiovascular Risk Factors: Review of Current Evidence

Forouzan Faghihzadeh<sup>1</sup>, Ahma Esmailzadeh PhD<sup>2</sup>

### Abstract

**Background:** Due to controversies in different studies about the effects of dark chocolate consumption on cardiovascular risk factors, this study aimed to review the current evidence on chocolate consumption and cardiovascular risk factors.

**Methods:** By the use of dark chocolate, dark chocolate and cardiovascular disease, and dark chocolate and atherosclerosis, as keywords, we searched in PubMed through 1990 till 2008. Just clinical trials on apparently healthy people or those suffering from lipid disorders were included.

**Findings:** In most studies, consumption of chocolates with plant sterols induced a reduction in serum total cholesterol and LDL in hypercholesterolemic individuals. Positive effects of dark chocolate on reduction of platelet aggregation has been reported in some investigations while others found neutral effects of white and dark chocolate on platelet aggregation. The effect of dark chocolate intake on insulin sensitivity and reduction of insulin resistance are mentioned in some but not all studies. Dark chocolate consumption significantly reduced blood pressure. A reduction in biomarkers of oxidative stress like 8-isoprostane and MDA has also been reported in some trials.

**Conclusion:** Most of the clinical trials indicated favorable effects of dark chocolate and cocoa consumption on cardiovascular risk factors. More research is needed to identify the related mechanisms of action.

**Key words:** Chocolate, Cardiovascular disease, Hypertension, Polyphenols.

<sup>1</sup> Department of Nutrition, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Nutrition, School of Public Health and Food Security and Nutrition Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Ahmad Esmailzadeh PhD, Email: esmailzadeh@hlth.mui.ac.ir