

Możliwości zastosowania gorzkiej czekolady i zawartych w niej flawonoidów w profilaktyce i terapii zespołu metabolicznego

Opportunities of using dark chocolate and flavonoids contained in prevention and treatment of metabolic syndrome

STRESZCZENIE

Zespół metaboliczny jest jednym z największych wyzwań w programach zdrowia publicznego na świecie. Istotnym elementem postępowania leczniczego w tym zespole jest przede wszystkim zmiana stylu życia, w tym stosowanie odpowiedniej diety. Ważną kwestią w zastosowanej diecie jest dobór produktów zawierających związki bioaktywne, które mogą wspomagać leczenie składowych zespołu metabolicznego. Niniejsza publikacja zawiera przegląd badań nad wpływem gorzkiej czekolady i zawartych w niej polifenoli, w tym flawan-3-olu na parametry związane z chorobami metabolicznymi.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 2, 49–55)

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, gorzka czekolada, polifenole

ABSTRACT

Metabolic syndrome is one of the biggest challenges in the public health programs in the world. An important element of the treatment of this syndrome is a lifestyle change, including the proper diet. An important issue in the diet are the products containing bioactive compounds, which may support the treatment of metabolic syndrome. This publication provides an overview of researches on the effects of dark chocolate and its polyphenols, including the flavan-3-ol on the parameters associated with metabolic diseases.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, tom 6, nr 2, 49–55)

Key words: metabolic syndrome, dark chocolate, polyphenols

Julia Olechnowicz,
Joanna Suliburska

Katedra Higieny Żywności Człowieka,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

Adres do korespondencji:

dr hab. nauk o zdrowiu Joanna Suliburska,
Katedra Higieny Żywności Człowieka,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu,
ul. Wojska Polskiego 31, 60–624 Poznań,
tel.: 61 848 73 34, faks: 61 848 73 32,
e-mail: jsulibur@up.poznan.pl

Copyright © 2015 Via Medica
ISSN 2081–2450

WSTĘP

Wraz ze wzrostem zachorowalności na otyłość, cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze i miażdżycę rośnie zainteresowanie lekarzy i pacjentów możliwościami terapeutycznym, jakie daje żywność i jej składniki bioaktywne. Produktem o prozdrowotnym działaniu jest gorzka czekolada z wysoką zawartością kakao > 70% [1], która oprócz zdrowotnych właściwości flawan-3-olu zawiera także inne składniki, między innymi mineralne. Wiele badań wskazuje na pozytywny wpływ gorzkiej czekolady na wyniki pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi i cukrzycą typu 2.

W badaniu przeprowadzonym w dużej grupie osób (2013 pacjentów) z zespołem metabolicznym wykazano, że gorzka czekolada ma właściwości hipotensyjne oraz obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoproteins*) we krwi [2]. Spożycie gorzkiej czekolady może mieć również pozytywny wpływ na zmniejszenie insulinooporności i zahamowanie rozwoju miażdżycy [3]. W badaniu *in vitro* wykazano hamujący wpływ flawonoidów zawartych w ziarnach kakaowca na aktywność α -amylazy, α -glukozydazy oraz na konwertazę angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*). Wiadomo natomiast, że zahamowanie α -amylazy oraz α -glukozydazy obniża stężenie glukozy w osoczu krwi, natomiast zahamowanie ACE powoduje obniżenie wartości ciśnienia tętniczego [4]. Uczeń sugerują, że spożywanie gorzkiej czekolady może odgrywać istotną rolę w prewencji i leczeniu cukrzycy typu 2 oraz nadciśnienia tętniczego.

WŁAŚCIWOŚCI FLAWONOIDÓW ZAWARTYCH W GORZKIEJ CZEKOLADZIE

Flawan-3-ol należy do polifenoli, które powszechnie występują w roślinach. Szczególnie bogate w tą grupę polifenoli jest kakao. Flawan-3-ol wykazuje działanie między innymi:

- hipotensyjne,
- antyoksydacyjne,
- przeciwmiażdżycowe,
- antyagregacyjne,
- przeciwzapalne.

Wyniki licznych badań dowodzą, że spożywanie około 25 g dziennie gorzkiej czekolady z wysoką zawartością flawonoidów może mieć terapeutyczny wpływ na obniżenie ciśnienia tętniczego, zahamowanie agregacji płytek krwi, poprawę stężenia lipidów oraz glukozy w osoczu krwi czy podwyższenie stężenia śródłonkowego tlenu azotu. Wykazano również, że flawonoidy zawarte w gorzkiej czekoladzie mają działanie antyoksydacyjne i przeciwzapalne oraz odgrywają istotną rolę w prewencji insulinooporności [5–7].

Działanie hipotensyjne

Działanie hipotensyjne flawonoidów, szczególnie rutyny i jej pochodnych polega między innymi na zahamowaniu aktywności hialuronidazy, co zwiększa elastyczność i wzmacnia naczynia krwionośne. Flawonoidy obniżają potencjał błon komórkowych, w wyniku czego rośnie siła skurczu mięśnia sercowego. Łagodzą również skurcze naczyń krwionośnych poprzez inaktywację enzymów z grupy lipooksygenaz i cyklogenaz, zmniejszając syntezę tromboksanów oraz leukotrienów. Flawonoidy hamują także konwertazę angiotensyny obniżając stężenie angiotensyny II, a tym samym powodują spadek ciśnienia tętniczego [1]. Istotną właściwością działania hipotensyjnego flawonoidów zawartych w gorzkiej czekoladzie jest ich zdolność do zwiększania wydzielania NO (*nitric oxide*) przez komórki śródbłonna naczyniowego, co wspomaga rozkurczanie naczyń krwionośnych [8]. W przeprowadzonych dotąd wielu badaniach udowodniono pozytywny wpływ spożywania gorzkiej czekolady na wartości ciśnienia tętniczego pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W badaniu Tauberta i wsp. [9] wzięły udział

►► W przeprowadzonych dotąd wielu badaniach udowodniono pozytywny wpływ spożywania gorzkiej czekolady na wartości ciśnienia tętniczego pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ◀◀

44 osoby w wieku 56–73 lata z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Uczestników przydzielono losowo do grup — pierwsza grupa spożywała 6,3 g gorzkiej czekolady przez 18 tygodni (zawartość polifenoli wynosiła 30 mg) druga grupa spożywała białą czekoladę, która nie zawierała polifenoli. U pacjentów z pierwszej grupy odnotowano spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz pozytywne zmiany w profilu lipidów i glukozy we krwi. Odsetek pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym zmalał z 86% do 68%. W grupie spożywającej białą czekoladę nie stwierdzono żadnych pozytywnych skutków jej przyjmowania [9]. W kolejnym badaniu, wzięło udział 102 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, których podzielono na dwie grupy w zależności od ilości spożywanej czekolady. Pierwsza grupa spożywała 6 g, a druga 25 g gorzkiej czekolady dziennie przez 3 miesiące. We wspomnianym badaniu zaobserwowano spadek ciśnienia tętniczego niezależny od ilości spożytej czekolady. Autorzy sugerują, że nawet niewielka ilość spożytej dziennie gorzkiej czekolady może działać hipotensyjnie [10]. W kolejnym krótkoterminowym (trzydniowym) badaniu wzięło udział 36 ochotników (19 z nadciśnieniem tętniczym i 17 z prawidłowym ciśnieniem). Pierwszego dnia uczestnikom zmierzono ciśnienie tętnicze, przez dwa kolejne dni podawano im 5 g kakao rozpuszczonego w 125 ml wody lub placebo. W grupie spożywającej kakao stwierdzono istotny spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi niezależnie od stanu ich zdrowia oraz przyjmowania leków obniżających ciśnienie krwi [11]. Z uwagi na działanie hipotensyjne gorzkiej czekolady może być ona zastosowana jako składnik diety w zapobieganiu i leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Działanie antyoksydacyjne

Istotną zaletą gorzkiej czekolady jest duża stabilność zawartych w niej antyoksydan-

tów. Stwierdzono, że aktywność polifenoli, w tym flawan-3-olu nie zmienia się znacząco z czasem przechowywania ziaren kakaowca i ponad stuletnie ziarna kakaowca wykazują nadal wysoką aktywność tych składników [12]. Działanie antyoksydacyjne polifenoli zawartych w gorzkiej czekoladzie zostało potwierdzone w doświadczeniu przeprowadzonym przez Ali i wsp. [13] Wynik badania wykazał, że polifenole są głównymi składnikami bioaktywnymi zawartymi w gorzkiej czekoladzie [13]. Wysoką aktywność antyoksydacyjną kakao potwierdzono także w innym doświadczeniu, w którym przebadano różne gatunki czekolad i stwierdzono między innymi, że polifenole zawarte w kakao wykazują większą aktywność antyoksydacyjną niż wiele antyoksydantów otrzymywanych z warzyw czy owoców [14]. Flawonoidy, szczególnie kwercetyna, ulegają jednoelektronowemu utlenieniu, dzięki czemu są zdolne do redukcji reaktywnych form tlenu (RFT) i innych wolnych rodników. W wyniku tej reakcji tworzą się mniej reaktywne rodniki flawonoidowe mające zdolność do stabilizowania i przekazywania niesparowanych elektronów. Hamowanie aktywności RFT powoduje między innymi zahamowanie peroksydacji lipidów. Flawonoidy mogą regulować aktywność enzymów, które odpowiedzialne są za tworzenie się RFT (np. peroksydazy). Posiadają także właściwości chelatujące jony metali — chelatując na przykład jon żelaza, zapobiegają reakcji Fentona — jednej z głównych reakcji, która odpowiada za powstawanie RFT [15, 16]. Engler i wsp. w badaniu *in vitro* wykazali ochronne działanie polifenoli z kakao na komórki β trzustki (Ins-1E) narażone na stres oksydacyjny [17]. Gorzka czekolada może zatem poprzez wzrost aktywności antyoksydacyjnej organizmu wspomagać działanie trzustki u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których obserwuje się niższe stężenie endogennych antyoksydantów [17].

►► Polifenole zawarte w kakao wykazują większą aktywność antyoksydacyjną niż wiele antyoksydantów otrzymywanych z warzyw czy owoców ◀◀

►► Stwierdzono, że aktywność polifenoli, w tym flawan-3-olu nie zmienia się znacząco z czasem przechowywania ziaren kakaowca i ponad stuletnie ziarna kakaowca wykazują nadal wysoką aktywność tych składników ◀◀

▶▶ Spożywanie kakao powoduje wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL i obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL we krwi pacjentów z prawidłowym oraz zaburzonym profilem lipidowym◀◀

▶▶ Wyniki licznych badań dowodzą pozytywnego wpływu flawonoidów zawartych w gorzkiej czekoladzie na zahamowanie odgrywającego znaczącą rolę w rozwoju miażdżycy procesu agregacji płytek krwi w naczyniach krwionośnych◀◀

▶▶ W badaniach klinicznych wykazano, że spożywanie gorzkiej czekolady istotnie zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę u osób zdrowych oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym◀◀

Działanie przeciwmiażdżycowe

U osób spożywających czekoladę z wysoką zawartością flawonoidów zaobserwowano poprawę rozszerzenia tętnic związaną ze wzrostem wydzielania NO [17, 18]. Wzrost aktywności NO koreluje z zahamowaniem przylegania płytek krwi do ściany naczyń oraz hamuje rozwój miażdżycy [19]. Spożywanie kakao i gorzkiej czekolady jest również związane z poprawą profilu lipidowego krwi. Stwierdzono, że spożywanie kakao powoduje wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoproteins*) i obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL we krwi pacjentów z prawidłowym oraz zaburzonym profilem lipidowym. Ponadto, u osób spożywających kakao wykazano niższy stopień utleniania lipidów we krwi [20, 21]. W innym badaniu u osób z hipercholesterolemią, które przez 4 tygodnie spożywały produkty kakaowe z błonnikiem, zaobserwowano wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL oraz spadek stężenia glukozy w osoczu krwi [22]. Przeprowadzono również badanie u osób z hipercholesterolemią, w którym udowodniono podwyższone stężenia cholesterolu frakcji HDL po spożyciu 45 mg gorzkiej czekolady z wysoką zawartością flawonoidów [23]. Na podstawie uzyskanych wyników badań można stwierdzić, że spożywanie gorzkiej czekolady pozwala nie tylko zapobiec rozwojowi miażdżycy, ale także wspomaga jej leczenie, obniżając stężenie lipoprotein LDL w osoczu krwi oraz regulując produkcję NO.

Działanie antyagregacyjne

Wyniki licznych badań dowodzą pozytywnego wpływu flawonoidów zawartych w gorzkiej czekoladzie na zahamowanie procesu agregacji płytek krwi w naczyniach krwionośnych, który odgrywa znaczącą rolę w rozwoju miażdżycy [24, 25]. W przewlekłym przebiegu miażdżycy może dojść do stwardnienia tętnic oraz do spadku stężenia prostacykliny (PGI₂) [26], która jest hormo-

nem tkankowym produkowanym przez ściany naczyń krwionośnych, hamuje agregację płytek krwi, rozkurcza ściany naczyń krwionośnych i obniża ciśnienie tętnicze [27]. Jak wykazano, flawonoidy zawarte w gorzkiej czekoladzie powodują wzrost produkcji PGI₂ przez komórki śródbłonna naczyniowego [28]. Badania wykazały pozytywny wpływ gorzkiej czekolady z wysoką zawartością flawan-3-olu na zahamowanie agregacji płytek krwi, między innymi poprzez obniżenie odpowiedzi płytek krwi na adenozynodifosforan (ADP) [29, 30]. Działanie antyagregacyjne oraz przeciwmiażdżycowe flawonoidów polega przede wszystkim na zwiększeniu aktywności NO, a poprzez to rozkurczaniu naczyń krwionośnych, zmniejszaniu agregacji płytek krwi i ich przyczepności do ścian naczyń.

Wpływ na insulinooporność

Istotną składową zespołu metabolicznego jest insulinooporność, która charakteryzuje się spadkiem wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę [31]. Flawonoidy mogą przeciwdziałać insulinooporności między innymi poprzez podwyższenie biodostępności NO i hamowanie wolnych rodników. Według badaczy spożywanie gorzkiej czekolady z wysoką zawartością flawonoidów może przyczynić się do obniżenia insulinooporności i podniesienia wrażliwości tkanek na insulinę [32]. W badaniach klinicznych wykazano, że spożywanie gorzkiej czekolady istotnie zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę u osób zdrowych i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [33, 34]. W badaniu z udziałem 90 zdrowych osób, które przez 8 tygodni spożywały napoje kakaowe z określoną zawartością flawonoidów (993 mg — wysoka zawartość HF, 520 mg — średnia IF, 48 mg — niska zawartość LF), wykazano istotny wpływ wysokiej i średniej dawki flawonoidów na wzrost insulino-wrażliwości tkanek. Z kolei w grupie pacjentów z niższą zawartością flawonoidów

zaobserwowano obniżone stężenia glukozy i insuliny w krwi, wyniki te nie były jednak istotne [35]. W badaniu przeprowadzonym z udziałem 20 otyłych osób ze zwiększonym ryzykiem insulinooporności, którzy przez 5 dni przyjmowali napoje z zawartością flawonoidów 30–900 mg na dobę, nie wykazano jednak wpływu flawonoidów na parametry gospodarki węglowodanowej, stresu oksydacyjnego i stanu zapalnego [36]. Obserwacje poczynione we wspomnianych badaniach wskazują na to, że jedynie długotrwałe spożywanie gorzkiej czekolady może mieć efekt terapeutyczny dla organizmu. W innych badaniach zaobserwowano wpływ kakao na obniżenie insulinooporności oraz spadek cholesterolu frakcji LDL i wzrost frakcji HDL u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz spadek stężeń glukozy i insuliny u osób z hipercholesterolemią [37, 38]. Według Cordero-Herrera i wsp. [37] spożywanie gorzkiej czekolady może mieć dodatkowo działanie ochronne na hepatocyty narażone na stres oksydacyjny. Podsumowując, można stwierdzić, że wyniki licznych badań wskazują na możliwość zastosowania gorzkiej czekolady jako składnika diety wspomagającego leczenie cukrzycy typu 2 i insulinooporności [39].

Działanie przeciwzapalne

Funkcja przeciwzapalna flawonoidów polega między innymi na regulacji napięcia ścian naczyń włosowatych, co obniża odpowiedź zapalną komórek. Flawonoidy hamują syntezę leukotrienu B₄, prostaglandyny (PGE₂), cyklooksygenazy (COX₂), tromboksanu A₂ poza tym regulują enzymy: fosfolipazę A₂ (PLA₂), cyklooksygenaza-2, lipooksygenazę (LOX) oraz enzym uczestniczący w syntezie tlenku azotu (NO) z L-argininy (NOS), które są istotnymi mediatorami stanu zapalnego [40–42]. W doświadczeniu Giuseppe i wsp. [43] dowiedziono odwrotną korelację pomiędzy spożyciem gorzkiej czekolady a stężeniem

CRP (*C-reactive protein*, marker stanu zapalnego chorób sercowo-naczyniowych) we krwi. W badaniu, w którym wzięło udział 2141 ochotników, stwierdzono niższe stężenie CRP u osób spożywających regularnie małe ilości czekolady (ok. 20 g/d.) niż u osób, które nie spożywały jej w ogóle lub w zbyt dużych ilościach. Badacze sugerują, że regularne spożywanie małej ilości gorzkiej czekolady może mieć pozytywny wpływ na redukcję stanu zapalnego [43]. Obniżenie stężenia CRP w osoczu krwi pacjentów spożywających polifenole zawarte w kakao potwierdzone zostało również innymi badaniami [44–47]. W badaniu przeprowadzonym wśród 100 osób ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, wykazano obniżenie stężenia CRP oraz TNF- α i izoleukiny-6 (IL-6) pod wpływem kakao [39]. Na podstawie wspomnianych badań sugeruje się, że spożywanie gorzkiej czekolady obniża stan zapalny w organizmie.

PODSUMOWANIE

W przeprowadzonych dotąd wielu badaniach wykazano i potwierdzono pozytywne i wielokierunkowe działanie gorzkiej czekolady i jej składników na organizm. Zaobserwowano, że regularne spożywanie małej jej ilości może przyczynić się do poprawy wyników badań u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego czy cukrzycą typu 2. Wskazując na bioaktywne właściwości gorzkiej czekolady, należy jednak zwrócić uwagę na to, że jest to produkt, który zawiera dużą liczbę kalorii oraz nasyconych kwasów tłuszczowych. Zaleca się zatem stosowanie niewielkich ilości gorzkiej czekolady z wysoką zawartością kakao w codziennej diecie.

PIŚMIENNICTWO

1. Majewska M., Czacot H. Flawonoidy w profilaktyce i terapii. *Farm Pol.* 2009; 65: 369S–377S.
2. Zomer E., Owen A., Magliano D.J., Liew D., Reid C.M. The effectiveness and cost effectiveness of dark chocolate consumption as prevention therapy in people at high risk of cardiovascular disease: best case scenario analysis using a Markov model. *BMJ* 2012; 344: e3657.

3. Grassi D., Desideri G., Ferri C. Protective effects of dark chocolate on endothelial function and diabetes. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2013; 16: 662S–668S.
4. Oboh G., Ademosun A.O., Ademiluyi A.O., Omojokun O.S., Nwanna E., Longe K.O. In vitro studies on the antioxidant property and inhibition of α -amylase, α -glucosidase, and angiotensin I-converting enzyme by polyphenol-rich extracts from cocoa (theobroma cacao) bean. *Patholog. Res. Int.* 2014; 2014: 549287.
5. Belz G.G., Mohr-Kahaly S. Cocoa and dark chocolate in cardiovascular prevention? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2011; 136: 2657S–2663S.
6. Katz D.L., Doughty K., Ali A. Cocoa and chocolate in human health and disease. *Antioxid. Redox. Signal.* 2011; 15: 2779S–2811S.
7. Stoclet J.C., Schini-Kerth V. Dietary flavonoids and human health. *Ann. Pharm. Fr.* 2011; 69: 78S–790S.
8. Fraga C.G., Litterio M.C., Prince P.D. i wsp. Cocoa flavanols: effects on vascular nitric oxide and blood pressure. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2011; 48: 63S–67S.
9. Taubert D., Roesen R., Lehmann C., Jung N., Schömig E. Effects of low habitual cocoa intake on blood pressure and bioactive nitric oxide: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 4: 298(1): 49S–60S.
10. Mar Desch S., Kobler D., Schmidt J. i wsp. Low vs. higher-dose dark chocolate and blood pressure in cardiovascular high-risk patients. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 694S–700S.
11. Alleyne T., Alleyne A., Arrindell D., Balleram N. i wsp. Short term effects of cocoa consumption on blood pressure. *West. Indian. Med. J.* 2014; 63: 312S–317S.
12. Hurst W.J., Payne M.J., Miller K.B., Stuart D. A. Stability of cocoa antioxidants and flavan-3-ols over time. *J. Agric. Food. Chem.* 2009; 28: 57: 9547S–9550S.
13. Ali F., Ranneh Y., Ismail A., Esa N.M. Identification of phenolic compounds in polyphenols-rich extract of Malaysian cocoa powder using the HPLC-UV-ESI-MS/MS and probing their antioxidant properties. *J. Food. Sci. Technol.* 2015; 52: 2103S–2111S.
14. Vertuani S., Calambra E., Vittorio T. i wsp. Evaluation of antiradical activity of different cocoa and chocolate products: relation with lipid and protein composition. *J. Med. Food.* 2014; 17: 512S–516S.
15. Malolepsza U., Urbanek H. Flawonoidy roślinne jako związki biochemicznie czynne; *Wiadomości Botaniczne* 2000; 44: 27S–37S.
16. Martín M.A.M., Ramos S., Cordero-Herrero I., Bravo L., Goya L. Cocoa phenolic extract protects pancreatic beta cells against oxidative stress. *Nutrients.* 2013; 5: 2955S–2968S.
17. Engler M.B., Engler M.M., Chen C.Y. i wsp. Flavonoid-rich dark chocolate improves endothelial function and increases plasma epicatechin concentrations in healthy adults. *J. Am. Coll. Nutr.* 2004; 23: 197S–204S.
18. Schroeter H., Heiss C., Balzer J. i wsp. (–)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 24: 103: 1024S–1029S.
19. Mączewski M., Konior A.W. Śródbłonek naczyniowy i jego dysfunkcja. W: Beręsewicz A. (red.). *Patofizjologia miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca.* CMKP, Warszawa 2011; 194S–195S.
20. Baba S., Sakabe N., Kato Y. i wsp. Continuous intake of polyphenolic compounds containing cocoa powder reduces LDL oxidative susceptibility and has beneficial effects on plasma HDL-cholesterol concentrations in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 709S–717S.
21. Baba S., Natsume M., Yasuda A. i wsp. Plasma LDL and HDL cholesterol and oxidized LDL concentrations are altered in normo- and hypercholesterolemic humans after intake of different levels of cocoa powder. *J. Nutr.* 2007; 137: 1436S–1441S.
22. Sarriá B., Martínez-López S., Sierra-Cinos J.L., García-Diz L., Mateos R., Bravo L. Regular consumption of a cocoa product improves the cardiometabolic profile in healthy and moderately hypercholesterolaemic adults. *Br. J. Nutr.* 2014; 14: 111: 122S–134S.
23. Martínez-López S., Sarriá B., Sierra-Cinos J.L. i wsp. Realistic intake of a flavanol-rich soluble cocoa product increases HDL-cholesterol without inducing anthropometric changes in healthy and moderately hypercholesterolemic subjects. *Food Funct.* 2014; 5: 364S–374S.
24. Kuźnicki D. Antyoksydanty i środki obniżające poziom cholesterolu zawarte w surowcach roślinnych wykazujące działanie przeciwmiażdżycowe. *Postępy Fitoterapii* 2006; 4: 2006–212S.
25. Holt R.R., Actis-Goretta L., Momma T.Y., Keen C.L. Dietary flavanols and platelet reactivity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47: 2: 187S–196S.
26. Grabańska K., Kręgielska-Narozna M., Bogdański P., Pupek-Musiałik D. Najnowsze standardy diagnostyczne i terapeutyczne dyslipidemii. *Forum Zaburzeń Metab.* 2012; 3: 115–124.
27. Burdan F., Chalas A., Szumilo J. Cyklooksygenaza i prostanoidy — znaczenie biologiczne. *Hig. Med. Dosw.* 2006; 60: 129S–141S.
28. Bojic M., Debeljak Z., Tomcic M., Medic-Saric M., Tomic S. Evaluation of antiaggregatory activity of flavonoid aglycone series. *Nutrition Journal* 2011; 10S: 73S.
29. Rull G., Mohd-Zain Z., Shiel J. i wsp. Effects of high flavanol dark chocolate on cardiovascular function and platelet aggregation. *Vascul. Pharmacol.* 2015; 10: 1537S–1891S.
30. Ostertag L., Kroon P.A., Wood S. i wsp. Flavan-3-ol-enriched dark chocolate and white chocolate improve acute measures of platelet function in a gender-specific way — a randomized-controlled human intervention trial. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013; 57: 191S–202S.
31. LeRoith D. Beta-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *Am. J. Med.* 2002; 28: 113S.
32. Watson R.R., Victor R. Preedy, Zibadi S. *Polyphenols in human health and disease.* Academic Press, San Diego 2013.
33. Grassi D., Necozione S., Lippi C. i wsp. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension* 2005; 46: 398S–405S.
34. 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: 611S–614S.

35. Mastroiacovo D., Kwik-Urbe C., Grassi D. i wsp. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study—a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 101: 538S–548S.
36. Stote K.S., Clevidence B.A., Novotny J.A., Henderson T., Radecki S.V., Baer D.J. Effect of cocoa and green tea on biomarkers of glucose regulation, oxidative stress, inflammation and hemostasis in obese adults at risk for insulin resistance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66: 1153S–1159S.
37. Cordero-Herrera I., Martín M.A., Goya L., Ramos S. Cocoa flavonoids protect hepatic cells against high-glucose-induced oxidative stress: Relevance of MAPKs. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2015; 59: 597S–609S.
38. Sarriá B., Mateos R., Sierra-Cinos J.L., Goya L., García-Diz L., Bravo L. Hypotensive, hypoglycaemic and antioxidant effects of consuming a cocoa product in moderately hypercholesterolemic humans. *Food Funct.* 2012; 3: 867S–874S.
39. Parsaeyan N., Mozaffari-Khosravi H., Absalan A., Reza Mozayan M. Beneficial effects of cocoa on lipid peroxidation and inflammatory markers in type 2 diabetic patients and investigation of probable interactions of cocoa active ingredients with prostaglandin synthase-2 (PTGS-2/COX-2) using virtual analysis. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2014; 13: 30S.
40. Kim H.P., Son K. H., Chang H.W., Kang S.S. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J. Pharmacol. Sci.* 2004, 96: 229S–245S.
41. Kobylińska A., Janas K.M. Prozdrowotna rola kwercetyny obecnej w diecie człowieka. *Hig. Med. Dosw.* 2015; 69: 51S–62S.
42. Domańska A., Mertas A., Król W. Flawonoidy jako środki przeciwzapalne w leczeniu chorób przyzębia. *Borgis — Postępy Fitoterapii* 2008; 1: 32S–36S.
43. di Giuseppe R., Di Castelnuovo A., Centritto F. i wsp. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. *J. Nutr.* 2008; 138: 1939S–1945S.
44. Tzounis X., Rodriguez-Mateos A., Vulevic J., Gibson G.R., Kwik-Urbe C., Spencer J.P. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93: 62S–72S.
45. Stote K.S., Clevidence B.A., Novotny J.A., Henderson T., Radecki S.V., Baer D.J. Effect of cocoa and green tea on biomarkers of glucose regulation, oxidative stress, inflammation and hemostasis in obese adults at risk for insulin resistance. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66: 1153S–1159S.
46. Hamed M.S., Gambert S., Bliden K.P. i wsp. Dark chocolate effect on platelet activity, C-reactive protein and lipid profile: a pilot study. *South. Med. J.* 2008; 101: 1203S–1208S.
47. Selmi C., Cocchi C.A., Lanfredini M., Keen C.L., Gershwin M.E. Chocolate at heart: the anti-inflammatory impact of cocoa flavanols. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008; 52: 1340S–1348S.