Review Article

Effects of chocolate/cocoa on body health and diabetes: A narrative review

Yaghmoorian Khojini J[1], Eftekhari N[2], Ghaedi K[3], Ghiasvand R[4*]

1- Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, I.R. Iran.
2- Faculty of Environment, Birjand University, Birjand, I.R. Iran.
3- Cell and Molecular Biology and Microbiology, Biological Science and Technology, University of Isfahan, Isfahan, I.R. Iran.
4- Department of Community Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

Received: 2021/11/15 | Accepted: 2022/06/26

Abstract:

Background: Cocoa and dark chocolate contain polyphenols and several other positive components, and diets containing balanced amounts of these substances have beneficial effects on human health. In this review article provided a comprehensive and fruitful explanations about cocoa and chocolate as a world popular food, their positive and constructive properties in the physiological processes of the body, especially diabetes.
Materials and Methods: In this study has been used the method of library collection, search in various texts and valid scientific articles.
Results: Overall, balanced consumption of appropriate doses of cocoa and chocolate, especially dark chocolate, in addition to slowing the progression of diabetes and its preventive effects, contains many other positive effects, include increasing the potential to prevent cardiovascular disease and increasing the efficiency and capacity of the heart and kidneys, increasing endorphins and delivering it to the brain and increasing the body's sense of pleasure and energy, improving digestion. As a result, they help improve gastrointestinal function, increase good cholesterol (HDL) and decrease bad cholesterol (LDL), and have anti-inflammatory and anti-cancer properties.
Conclusion: Consumption of chocolate, especially dark type, if it is appropriate, due to its beneficial components such as flavanols, can have positive effects on many body processes, especially blood sugar control, and prevent diabetes.

Keywords: Chocolate, Cocoa, Nutrition, Flavanols, Diabetes

***Corresponding Author**
Email: rghiasvand@yahoo.com
Tel: 0098 313 792 3153
Fax: 0098 313 668 1378

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2022; Vol. 26, No 3, Pages 353-369

Please cite this article as: Yaghmoorian Khojini J, Eftekhari N, Ghaedi K, Ghiasvand R. Effects of chocolate/cocoa on body health and diabetes: A narrative review. ***Feyz*** 2022; 26(3): 353-69.

اثرات شکلات / کاکائو بر سلامت بدن و بیماری دیابت: یک مقاله مروری روایتی

جواد یغموریان خوجینی [۱]، نیلوفر افتخاری [۲]، کامران قائدی [۳]، رضا غیاثوند [۴*]

خلاصه:

سابقه و هدف: کاکائو و شکلات تلخ دارای پلی‌فنول و چندین جزء مثبت دیگر هستند و رژیم غذایی حاوی مقدار متعادلی از این مواد، دارای اثرات مفیدی برای سلامت انسان می‌باشد. در این مقاله مروری در ارتباط با خواص مثبت و سازنده کاکائو و شکلات، به‌عنوان یک ماده غذایی محبوب جهانی، بر فرآیندهای فیزیولوژیک بدن و به‌خصوص بیماری دیابت توضیحاتی ارائه شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از روش گردآوری کتابخانه‌ای، جستجو در متون مختلف و مقالات علمی معتبر استفاده گردید.

نتایج: به‌طورکلی، مصرف متعادل و با دوز مناسب کاکائو و شکلات و به‌ویژه شکلات تلخ، علاوه‌بر کاهش سرعت پیشرفت بیماری دیابت و اثرات پیش‌گیری‌کننده آن، حاوی بسیاری از اثرات مثبت دیگر همچون افزایش پتانسیل جلوگیری از ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی، افزایش کارایی و توانمندی قلب و کلیه، افزایش آندروفین و رساندن آن به مغز و افزایش احساس خوشایندی و انرژی بدن، بهبود گوارش و هضم غذا و درنتیجه کمک به عملکرد بهتر دستگاه گوارش، افزایش کلسترول خوب (HDL) و کاهش کلسترول بد (LDL) و خواص ضدالتهابی و ضدسرطانی می‌باشد.

نتیجه‌گیری: مصرف شکلات به‌ویژه نوع تیره آن اگر در حدّ مناسب باشد، به‌سبب داشتن اجزای مفید همانند فلاوانول می‌تواند دارای اثرات مثبتی بر بسیاری از فرآیندهای بدن و به‌ویژه کنترل قند خون باشد و از بروز بیماری دیابت جلوگیری نماید.

واژگان کلیدی: شکلات، کاکائو، تغذیه، فلاوانول‌ها، دیابت

دو ماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و ششم، شماره ۳، مرداد - شهریور ۱۴۰۱، صفحات ۳۶۹-۳۵۳

مقدمه

مهم‌ترین ماده تشکیل‌دهنده شکلات، کاکائو می‌باشد؛ درواقع کاکائو در صنایع تولید غذایی با افزودن پروتئینِ شیر، شکر و امولسیفایر به شکلات تبدیل می‌گردد. از شکلات با نام «غذایی برای خلق و خوی» نیز نام برده می‌شود؛ علت آن این است که شکلات باعث افزایش آندروفین و رساندن آن به مغز و احساس خوشایندی و لذت بیشتر می‌شود [۱]. از نیمه قرن ۱۷ الی ۲۰ اروپاییان ارزش زیادی برای کاکائو قائل بودند و آن را ماده غذایی مفیدی برای بهبود گوارش و هضم غذا، شادابی، افزایش قوا و انرژی بدن می‌دانستند [۲]. همچنین جوامع بسیاری، شکلات را ماده‌ای مفید و مؤثر در افزایش کارایی و توانمندی قلب و کلیه تلقی می‌کردند [۴،۳].

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوتکنولوژی صنعت و محیط زیست، دانشکده محیط زیست، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۳. استاد، گروه سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۴. دانشیار، گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

***نشانی نویسنده مسؤول:**

اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه تغذیه جامعه

تلفن: ۰۳۱ ۳۷۹۲۳۱۵۳ **دورنویس:** ۰۳۱ ۳۶۶۸۱۳۷۸

پست الکترونیک: rghiasvand@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۸/۲۴ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۴۰۱/۴/۵

شکلات یک ماده غذایی با سوخت‌وساز خوب و روند هضم سریع در بدن است، ولی از مشکلات این ماده غذایی می‌توان به میزان قند آن اشاره کرد که برحسب نوع شکلات متفاوت است [۵]. شکلات تلخ دارای اثرات مثبت و بهتری نسبت به شکلات‌های دیگر می‌باشد و دارای خواص مفیدی در زمینه‌های قلبی - عروقی و دیابت است؛ چرا که شکلات تلخ دارای فلاونوئیدهای بیشتری می‌باشد و بنابراین سبب افزایش خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌شود و می‌تواند باعث دفع رادیکال‌های آزاد گردد [۶]. کاهش انعقاد خون یا جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها از جمله فواید دیگر مصرف شکلات غنی از فلاونوئید یا نوشیدن کاکائو است [۸،۷]. مصرف برخی از میان‌وعده‌های خوشمزه که حاوی شکلات تلخ هستند، می‌توانند به بیماران دیابتی کمک کنند تا به رژیم‌های غذایی سخت خود تنوع بخشند [۹]. با این‌حال اگر در مصرف این نوع شکلات زیاده‌روی شود، به سبب بالا بودن کالری و قند موجود در آن می‌تواند دارای اثرات زیانباری در بدن گردد. راهکارهای درمانی بیماری‌های قلبی - عروقی، فشار خون و دیابت عبارت است از رویکردهای دارویی، تنظیم سبک زندگی و اصلاح رژیم غذایی. اکنون مجموعه‌ای از شواهد اپیدمیولوژیک این مفهوم را پشتیبانی می‌کند که رژیم‌های غذایی مناسب، شروع برخی بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های قلبی - عروقی و بیماری‌های مربوطه را کاهش می‌دهند یا به تأخیر می‌اندازند [۱۰]. نتایج داده‌های مطالعاتی نشان می‌دهد که علت مفید بودن میوه و سبزیجات برای سلامت، با وجود فلاونوئید در آن‌ها مرتبط است. فلاوانول‌ها گروهی

از فلاونوئیدها هستند که بیشتر مورد توجه می‌باشند [۱۱]. کاکائو، چای، انگور و گریپ‌فروت نمونه‌هایی از گیاهان سرشار از فلاوانول هستند [۱۲]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که مصرف منظم شکلات تلخ، می‌تواند بر سلامت متابولیک تأثیر بگذارد و خطر حمله قلبی، سکته مغزی و زوال عقل را کاهش دهد [۱۶-۱۳].

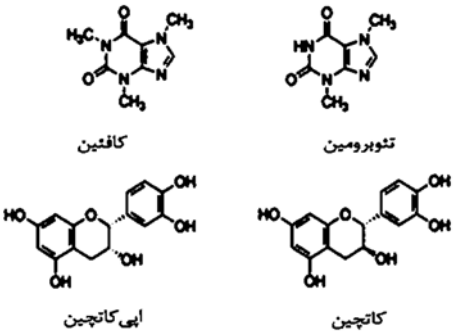
روش انجام کار

در این مطالعه، به‌طور جامع مقالاتی که در حوزه پژوهش مربوطه بودند، از پایگاه‌های جامع علمی بین‌المللی همانند Web of Science، PubMed، Scopus و پایگاه‌های ایرانی همانند SID جمع‌آوری شدند و در نگارش این مقاله مورد استفاده قرار گرفتند. همچنین از مفاهیم پژوهش‌های کنگره‌های بین‌المللی و ملی برگزارشده در حوزه سلامت و مواد غذایی نیز بهره گرفته شد.

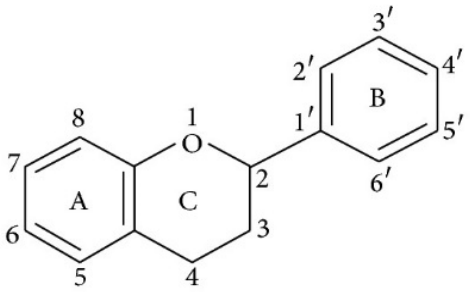
بحث

شکلات و کاکائو

چای، شکلات و قهوه از رایج‌ترین موادی هستند که در سرتاسر جهان به مصرف می‌رسند [۱۷]. طبق آمارها، متوسط مقدار مصرف شکلات سفید، شکلات شیری و شکلات تلخ در سوئیس تقریباً برابر با ۱۰ کیلوگرم در سال (معادل ۲۵ گرم در روز) است [۱۸].دانه‌های خام گیاه کاکائوی پردازش‌شده تحت‌عنوان کاکائوی مرسوم شناخته می‌شوند. مراحل این پردازش جهت تهیه کاکائو از دانه گیاه، شامل تخمیر کردن، خشک کردن، برشته کردن، غربال کردن و آلکالیزاسیون و کانچینگ (تعیین طعم و ساختار و بوی خاص) می‌باشد [۲۱-۱۹]. کاکائو و مشتقات آن شامل طیف وسیعی از مواد شیمیایی گیاهی یا فیتوکمیکال‌ها می‌باشند. اجزای اصلی تشکیل‌دهنده این ماده از نظر کمّی، متیل گزانتین‌ها و فلاوان -۳ - اول (که شامل پروانتوسیانیدین‌ها می‌باشند) هستند [۲۲]. اجزای جزئی تشکیل‌دهنده شامل فلاوانول‌ها و آنتوسیانین‌ها، استیلبنوئیدها، مشتقات اسید فنولیک و آمیدها و آمین‌های مختلف می‌باشند [۲۲]. ۱/۴ گرم از عصاره کاکائو شامل ۱۴۰ میلی‌گرم ترومبین و ۶۴۵ میلی‌گرم پلی‌فنولِ کلی که شامل ۴۱۴ میلی‌گرم فلاوانول، ۱۵۳ میلی‌گرم اپی‌کاتچین، ۱۵ میلی‌گرم کاتچین، ۹۹ میلی‌گرم پلی‌ساینیدین B2، ۱۳ میلی‌گرم پروساینیدین B1 و ۱۳۴ میلی‌گرم پلی‌ساینیدین الیگومریک است، می‌باشد [۲۳]. دانه‌های کاکائو حاوی مقدار کمی کافئین (۰.۰۶—۰/۴میلی‌گرم) است. پودر کاکائو و بعد از آن شکلات شیرین‌نشده، بالاترین مقدار کافئین را در این گروه دارند. میزان کافئین در بین شکلات‌های تلخ، متفاوت است (۲۰۰-۳۵ میلی‌گرم در هر ۵۰ گرم) و مقدار آن در شکلات شیری کمتر است (۱۴ میلی‌گرم در هر ۵۰ گرم). یکی از انواع متیل گزانتین‌های موجود در شکلات، تئوبرومین است. تئوبرومین، سیستم عصبی مرکزی را برخلاف کافئین به‌طور خفیفی تحریک می‌کند. تئوبرومین موجود در شکلات تلخ و پودر کاکائو از شکلات شیری بیشتر است. ۵۰ گرم شکلات شیری می‌تواند حدود ۷۵ میلی‌گرم و ۵۰ گرم شکلات تلخ تا ۲۲۰ میلی‌گرم تئوبرومین داشته باشد [۲۴، ۲۵]. کاکائو همچنین حاوی آمین‌های بیوژنیک مانند سروتونین، تریپتوفان، فنیل‌اتیل‌آمین، تیروزین، تریپتامین و تیرامین است [۲۶]. مونوآمین اکسیداز (MAO) موجود در مخاط روده، کبد و کلیه‌های افراد سالم این ترکیبات را متابولیزه می‌کند [۲۶]. در افرادی که کمبود MAO دارند، آمین‌های بیوژنیک می‌تواند باعث ایجاد سردرد و افزایش فشار خون شود [۲۶]. خاصیت آنتی‌اکسیدانی فلاونوئید به ساختار آن برمی‌گردد که دارای دو حلقه آروماتیک (حلقه A و حلقه B) می‌باشد و یک حلقه C دارد که در کربن شماره یک خود دارای یک اکسیژن است و بنابراین ترویج رادیکال‌های آزاد را محدود می‌کند [۲۸،۲۷]. این یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های ساختاری است که خصوصیت آنتی‌اکسیدانی فلاونوئیدها را تشکیل می‌دهد [۲۸].



شکل شماره ۱- اجزای اصلی کاکائو [۲۳]



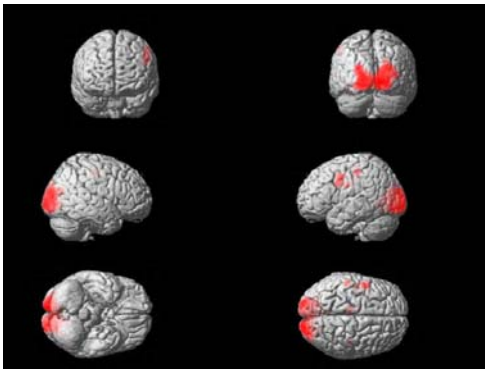
شکل شماره ۲- ساختار پایه یک فلاونوئید [۲۷]

به‌طورکلی می‌توان ترکیبات خاصّی از کاکائو را تولید کرد که غنی از فلاوانول باشند؛ ولی به‌دلیل روش‌های معمول تهیه و پردازش که مورد استفاده در صنایع غذایی هستند، فلاوانول شکلات نسبت به کاکائو کاهش می‌یابد [۲۹]؛ البته گفتنی است که به‌دست‌آوردن کاکائو حاوی فلاوانول نیز نسبتاً دشوار است [۲۹]. از مشکلات عمده در مصرف شکلات می‌توان به میزان تقریباً بالای قند در این ماده غذایی (بین ۳۰ تا ۵۰ درصد) اشاره کرد. امروزه طی یک‌سری جایگزینی‌ها سعی بر این است که اجزای قندی در این ماده غذایی به حداقل برسد. از جمله این راهکارها می‌توان به افزودن: ۱- ترکیب پلی‌دسکتروز و آسپارتام، ۲- ترکیب آسپارتام و لاکتیتول، ۳- ترکیب مالتیتول و پلی‌دکستروز و اینولین و ۴- ترکیب سوربیتول و سیکلامات اشاره کرد [۳۲-۳۰]. به‌طورکلی شکلات به دو دسته شیرین و تلخ تقسیم می‌شود. در تولید شکلات‌های تلخ از شکر استفاده نمی‌شود. به‌همین‌دلیل مزه اصلی تلخی شکلات احساس می‌شود. هر چقدر درصد شکلات در آن بیشتر باشد، تلخی آن نیز بیشتر خواهد بود. در ایران برندهای مختلفی شکلات تلخ تولید می‌کنند. تنوع شکلات تلخ‌های خارجی بسیار بالا می‌باشد. یکی از بهترین برندهای خارجی شکلات تلخ، حتی شکلات‌هایی با درصد ۱۰۰ تولید می‌کند و درواقع شکلات کاملاً خالص را به فروش می‌رساند که می‌توان از آن به‌عنوان بهترین شکلات تلخ جهان نام برد.

مطالعات اخیر، تأثیرات مثبت و شگرفی را از مصرف کاکائو در ارتقای سلامت بدن نشان می‌دهند [۳۷-۳۳]. رژیم غذایی حاوی مقدار متعادلی از کاکائو و شکلات تلخ، دارای پلی‌فنول هستند و بنابراین به‌سبب داشتن پلی‌فنول و چندین جزء مثبت موجود دیگر، دارای اثرات مفیدی برای سلامت انسان و مقابله با برخی بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی - عروقی می‌باشند [۳۸]. علاوه‌بر آن، کاکائو می‌تواند باعث فعالیت درست دستگاه کلیوی، کبدی و گوارشی شود و از بروز بیماری‌هایی همچون سل و نقرس جلوگیری نماید [۳۹]. شکلات تلخ و کاکائو نتایج امیدوارکننده‌ای را در بهبود پروفایل لیپیدی نشان داده‌اند [۴۰]. اخیراً، با استفاده از محصولات جانبی کاکائو برای کاهش نشانگرهای خطر متابولیک قلبی در مدل حیوانی چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب و فروکتوز، نشان داده شد که TGs، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم و TG / لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) نسبتاً کاهش یافت که نشان می‌دهد محصولات جانبی کاکائو عملکرد متابولیک حیوانات چاق را بهبود می‌بخشد. براساس این نتایج، به‌عنوان اثبات مفهوم، یک مطالعه کورکور کنترل‌شده با دارونما برای بررسی اثرات فرآورده‌های جانبی کاکائو بر متغیرهای تن‌سنجی و بیوشیمیایی در گروهی از افراد دارای اضافه‌وزن که در برنامه‌ای متشکل از رژیم غذایی کم‌کالری و به‌همراه یک برنامه تمرینی ساده هوازی شرکت داشتند، اجرا شد. نتایج نشان داد که این برنامه باعث کاهش وزن و دور شکم در هر دو گروه شد. محصولات جانبی کاکائو را به‌عنوان جایگزینی برای درمان هیپرتری‌گلیسیریدمی پیشنهاد می‌کند [۴۰]. طی مطالعات آزمایشگاهی صورت‌گرفته، کاتچین و اپی‌کاتچین همانند آکاربوز در شکلات می‌توانند مانع فعالیت آنزیم آلفا - گلیکوزیداز شوند [۴۱]. آنزیم آلفا - گلیکوزیداز در هضم گلوکز شرکت دارد و افزایش قند خون بعد از هر وعده غذایی را کنترل می‌کند. علاوه‌براین، این ترکیبات جذب گلوکز را از روده مهار می‌کنند [۴۱]. هنگامی‌که تولید محصولات طی واکنش میلارد - واکنش میلارد یک واکنش شیمیایی است که طی آن حرارت دادن در مواد غذایی باعث ایجاد رنگ، عطر و طعم می‌گردد - صورت می‌گیرد، پلی‌فنول به‌طور طبیعی از بین می‌رود [۴۳،۴۲]. با وجود فواید شناخته‌شده این ماده غذایی قدیمی، اطلاعات کمی درمورد اثرات شکلات در زمینه بیماری مزمن کلیوی (CKD) وجود دارد. بررسی‌های انجام‌شده بر روی سهم بالقوه سالوتوژنیک مصرف شکلات، برای کاهش بار التهابی و اکسیداتیو در CKD، پتانسیل آن، برای محافظت از قلب و عروق و بر حفظ تنوع در میکروبیوتای روده و همچنین دیدگاه‌های بالینی، در مصرف منظم شکلات توسط بیماران CKD تمرکز دارد [۴۴]. بیماری کلیوی در مرحله پایانی یک عامل خطر قوی برای مرگ‌ومیر خاصّ قلبی - عروقی است. ممکن است مداخلات غنی از پلی‌فنل عوامل خطر بیماری قلبی - عروقی را کاهش دهد. نتایج این بررسی، پشتیبانی اوّلیه برای استفاده از مداخلات غنی از پلی‌فنل را برای بهبود نشانگرهای خطر قلبی - عروقی در بیماران همودیالیزی ارائه می‌کند. با توجه به محدود بودن تعداد مطالعات برای مداخلات فردی پلی‌فنل، مطالعات بیشتری برای ارائه توصیه‌هایی درمورد مداخله و دوز پلی‌فنل فردی موردنیاز است [۴۵]. پلی‌فنول‌هایی که توسط گیاهان تولید می‌شوند، مواد غذایی کاربردی بسیار مهمّی در تغذیه ما هستند و به‌دلیل ساختارهای

شیمیایی متنوعی که دارند، در معرض طبقه‌بندی اصلی در بین آن‌ها قرار می‌گیرند. گروه‌های اصلی پلی‌فنل‌ها عبارتند از: فلاونوئیدها، لیگنان‌ها، استیلبن‌ها و اسیدهای فنولیک. در حال حاضر، اثرات سلامت آن‌ها در چندین مطالعه in vivo و in vitro مورد بررسی قرار گرفته است. آن‌ها علاوه‌بر اثرات آنتی‌اکسیدانی، دارای ویژگی‌های پرواکسیدانی نیز هستند. پلی‌فنول‌ها اثرات مهمّی در محافظت از بدن در برابر عوامل خارجی و پاکسازی گونه‌های فعال اکسیژن که در نتیجه برخی بیماری‌ها رخ می‌دهد، دارند. علاوه‌براین، پلی‌فنل‌ها در محافظت از بیماری‌های خاص تأثیر می‌گذارد و با مکانیسم‌های خاصّی از پیشرفت آن‌ها جلوگیری می‌کند [۴۶]. فلاونوئیدهای موجود در شکلات و کاکائو می‌توانند با کمک در گوارش تدریجی کربوهیدرات‌ها و جذب آن در روده باعث افزایش هومئوستازی گلوکز در بدن گردند [۴۷]. این فلاونوئیدها همچنین دارای خواص متعددی از جمله آثار ضدالتهابی [۴۸]، القای آپوپتوزی [۴۹] و گشادی رگ‌ها [۵۰] هستند. از دیگر اثرات مثبت وجود فلاونوئیدها در کاکائو می‌توان به افزایش کلسترول خوب بدن (HDL)، کاهش کلسترول بد بدن (LDL) و همچنین کلسترول تام مؤثر اشاره کرد [۵۳-۵۱]. هرچند در برخی مطالعات کاهش معنی‌داری برای کلسترول تام و LDL مشاهده نشده است؛ ولی اکثر مطالعات اثرات مثبت شکلات‌های دارای فلاونوئید را بر کاهش لیپیدهای بدن تأیید کرده‌اند [۵۳-۵۱]. شکلات حاوی موادی همچون اسید اولئیک و اسید لینولئیک می‌باشد که می‌توانند متابولیسم کلسترول را تحت‌تأثیر قرار دهند [۵۴]. از دیگر اجزایی که در شکلات می‌توان یافت، رسوراتول می‌باشد. رسوراتول، نوعی آنتی‌اکسیدان است که علاوه‌بر این خاصیت، دارای خواص ضدالتهابی و ضدسرطانی می‌باشد و اثرات محافظتی برای قلب و عروق و کاهش چربی بدن دارد [۵۹-۵۵]. شکلات شامل کافئین، فلاونوئیدها (برای مثال فلاوانول‌ها و پروسیاندین‌ها) و مواد معدنی همانند منیزیم است که می‌توانند خطر ابتلا به دیابت را کاهش دهند [۶۳-۶۰]. به‌دلیل پیشرفت در فناوری‌های تحلیلی، مسیرهای متابولیک کاکائو اکنون به‌درستی ترسیم شده‌اند که اطلاعات ضروری درمورد نقش آن ارائه می‌کنند. کاکائو با بهبود بیوژنز میتوکندری به کاهش وزن کمک می‌کند. قرار دادن ناقل گلوکز ۴ در غشای ماهیچه‌های اسکلتی، جذب گلوکز عضلانی را افزایش می‌دهد. کاکائو به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، از نورون‌ها محافظت می‌کند و قدرت شناخت و خلق‌وخوی مثبت را تقویت می‌نماید. ترشح ایمونوگلوبولین E را در پاسخ‌های آلرژیک کاهش می‌دهد و می‌تواند بر پاسخ ایمنی و رشد باکتری‌ها در سطح روده تأثیر بگذارد. با مهار فاکتور هسته‌ای-κB التهاب را کاهش می‌دهد [۶۴]. شکلات یا کاکائو را می‌توان به‌عنوان یک پری‌بیوتیک در نظر گرفت که غنی از پلی‌فنول است. کاکائو ازطریق اثر بر پری‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها، بر اکوسیستم میکروبی روده تأثیر می‌گذارد و با تعدیل گونه‌های میکروبی روده می‌تواند به سلامت میزبان کمک کند [۶۵]. نتایج یک آزمایش، افزایش برخی از میکروب‌های روده، مانند بیفیدوباکترها و لاکتوباسیل‌ها و کاهش در کلستریدیا را که یک کلاس از فیرمیکوت‌ها هستند، نشان داده است [۶۶]. بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر Irritable Bowel Syndrome (IBS) تعداد کمتری بیفیدوباکتر و لاکتوباسیل و تعداد بیشتری کلستریدیا دارند؛ پس مصرف کاکائو برای سلامت این بیماران و افراد سالم مفید است [۶۷]. پلی‌فنول‌ها با میکروبیوتای روده تعامل دوطرفه دارند. فرآیند کلی این تعامل به این‌صورت است که میکروب‌های روده به هیدرولیز پلی‌فنول‌ها کمک می‌کنند و به‌دنبال آن بر جذب آن‌ها تأثیر می‌گذارند. سپس محصولات این هیدرولیز بر رشد گونه‌های باکتریایی روده تأثیر منفی یا مثبت می‌گذارند [۶۸]. در یک آزمایش، موش‌هایی که رژیم غذایی حاوی ماده کاکائو داشتند، تغییر در اکوسیستم روده بر بیان گیرنده‌های Toll-like روده (TLRs) تأثیر گذاشت و به ترشح ایمونوگلوبولین A (IgA) در روده منجر شد و گونه‌های باکتری کلستریدیوم و استافیلوکوک در مدفوع این موش‌ها کاهش یافت [۶۹]. مصرف کاکائو می‌تواند اثرات بسیار مفیدی در درمان اختلالات عصبی داشته باشد. یکی از نشانه‌های مکرر در بیماری مالتیپل‌اسکلروزیس (MS)، خستگی است که نود درصد افراد مبتلا به این بیماری آن را تجربه می‌کنند و می‌تواند عملکرد روزمره بیمار را مختل کند [۷۱،۷۰]. درمان عارضه خستگی دشوار است، چون علت آن در این بیماری پیچیده است [۷۴-۷۲]. نتایج یک مطالعه نشان داده است که مصرف شکلات تلخ در افراد مبتلا به سندرم خستگی مزمن (CFS) باعث بهبود خستگی ذهنی می‌شود [۷۶،۷۵]. نتایج یک مطالعه دیگر، تأثیر مصرف کاکائو را بر افزایش کیفیت خواب و کاهش خستگی نشان می‌دهد [۷۷]. کاکائو به این علت در بهبود خستگی و توانایی انجام وظایف حرکتی مفید است که فلاونوئیدهای موجود در کاکائو با تحریک پرفیوژن مغز، جریان خون مغزی را افزایش می‌دهند [۷۸]. فلاونوئیدها به‌علت خواص آنتی‌اکسیدانی، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند و درنتیجه باعث کاهش آسیب‌های نورونی می‌شوند و درنهایت درد نوروپاتیک کاهش می‌یابد و وقتی درد در بیماران مبتلا به اماس کاهش یابد، انگیزه برای فعالیت بدنی افزایش می‌یابد [۷۹]. تأثیر مثبت مصرف کافئین بر اختلالات و بیماری‌های عصبی مثل سکته مغزی، آلزایمر و پارکینسون در مطالعات اخیر نشان داده شده است [۸۰]. نتایج مطالعات بر روی انسان‌ها نشان می‌دهد که مصرف منظم

با دوز مناسب کافئین، خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را به‌ویژه در سالمندان کاهش می‌دهد [۸۲،۸۱]. کافئین با روش‌ها و مکانیسم‌های مختلف می‌تواند در درمان و پیشگیری آلزایمر مؤثر باشد [۸۳]. یکی از دلایل بیماری آلزایمر، تجمع پلاک در قسمت خارج سلولی نورون‌ها است که قسمت اصلی این پلاک‌ها توسط پپتیـدهای بتـا آمیلوئیدی تشکیل می‌شود [۸۴]. مصرف سطح بالای کافئین در موش‌های آزمایشگاهی باعث کاهش پپتیدهای بتاآمیلوئیدی در پلاسمای خون شده است [۸۵]. تحقیقات نشان داده‌اند که کافئین علاوه‌بر اثر منفی بر بتاآمیلوئیدها، مغز و سیستم عصبی را از راه‌های دیگر نیز می‌تواند محافظت کند [۸۶]. بعد از مصرف شکلات غنی از فلاوانول در انسان، اپی‌کاتچین به‌سرعت جذب می‌شود و ۳۰ دقیقه پس از مصرف در پلاسما قابل تشخیص است [۸۷]. کاتچین و اپی‌کاتچین از سدّ خونی - مغزی انسان عبور می‌کنند و وارد مغز می‌شوند [۸۸]. احتمالاً تجمع فلاونوئیدها مثل اپی‌کاتچین، تأثیراتی ازجمله ادراک و محافظت از نورون‌ها را در مغز دارند [۸۹]. با توجه به این‌که جریان خونی - مغزی وظیفه رساندن اکسیژن و گلوکز به سلول‌های عصبی و دفع مواد زائد از آن‌ها را دارد و پلی‌فنول‌های موجود در کاکائو به حفظ مطلوب جریان خونی - مغزی کمک می‌کنند، پس می‌توانند عملکرد مغز را تقویت نمایند [۹۰]. فلاوانول‌های موجود در کاکائو، حساسیت کنتراست بینایی را بهبود می‌بخشند که این اثر می‌تواند هم ازطریق افزایش جریان خونی - مغزی و هم ازطریق افزایش خون‌رسانی به شبکیه ایجاد شود [۹۱]. همچنین فلاوانول باعث کاهش مدت‌زمان موردنیاز برای تشخیص جهت حرکت می‌گردد [۹۱] و علاوه‌بر آن باعث افزایش جریان خون مغزی در ماده خاکستری هم می‌شود [۹۲]. کاکائو و شکلات با آزاد کردن نیتریک‌اکسید ناشی از اپی‌کاتچین در جریان خون و مهار اکسید نیتریک سنتاز می‌توانند به اتساع عروق منجر شوند [۹۶-۹۳]. اتساع عروق وابسته به اندوتلیوم در سنین بالا کاهش می‌یابد؛ به‌همین‌جهت کاکائوی غنی‌شده با فلاوانول می‌تواند برای مقابله با کاهش عملکرد اندوتلیال در افراد مسن مفید باشد [۹۷]. در یک مطالعه، تأثیر مصرف شکلات بر فعالیت منطقه‌ای مغز با استفاده از تصویربرداری تلفیقی مقطع‌نگاری با نشر پوزیترون و مقطع‌نگاری رایانه‌ای (PET-CT) بررسی شد. تصویربرداری PET-CT، افزایش قابل‌توجهی در متابولیسم گلوکز مناطق مختلفی از مغز از جمله قشر پس سری، بینایی و پیشانی را نشان می‌دهد (شکل شماره ۴). به احتمال زیاد مواد فعال بیولوژیکی موجود در کاکائو بر فعالیت منطقه‌ای مغز تأثیرگذار بوده است [۱۸]. مصرف کاکائو حاوی فلاوانول با دوز بالا (۱۰۰۰-۲۵۰ میلی‌گرم)، می‌تواند به بهبود انواع وظایف شناختی کمک کند که از جمله آن‌ها می‌توان به بهبود حساسیت کنتراست بصری، زمان تشخیص جهت حرکت و عملکرد حافظه کاری فضایی اشاره کرد [۹۹،۹۸،۹۱].



شکل شماره ۳- تصویربرداری PET-CT تأثیر مصرف شکلات تلخ بر متابولیسم گلوکز در مناطق مختلف مغز را نشان می‌دهد [۱۸].

عدم وجود روحیه مناسب، عاملی تحریک‌کننده در مصرف غذاهایی مثل شکلات است. در یک مطالعه برای افراد مورد آزمایش، موسیقی که حالت غم یا شادی ایجاد کند، پخش شد. بعد از پخش موسیقی غمگین، مصرف شکلات افزایش یافت [۱۰۰]. نتایج مطالعه‌ای دیگر نشان می‌دهد که بعد از مصرف کاکائوی غنی از فلاوانول، سیگنال در بعضی مناطق مغز افزایش می‌یابد. مصرف حدود ۵۲۰ میلی‌گرم فلاوانول، خستگی ذهنی و استرس ناشی از کار را کاهش می‌دهد که این مسأله می‌تواند به بهبود خلق‌وخو منجر شود [۱۰۱]. احتمالاً کربوهیدرات شکلات از طریق آزادسازی چندین پپتید مغز، می‌تواند احساس خوبی در افراد ایجاد کند و حالات روحی را بهبود بخشد [۱۰۲].

تأثیر شکلات / کاکائو بر بیماری دیابت

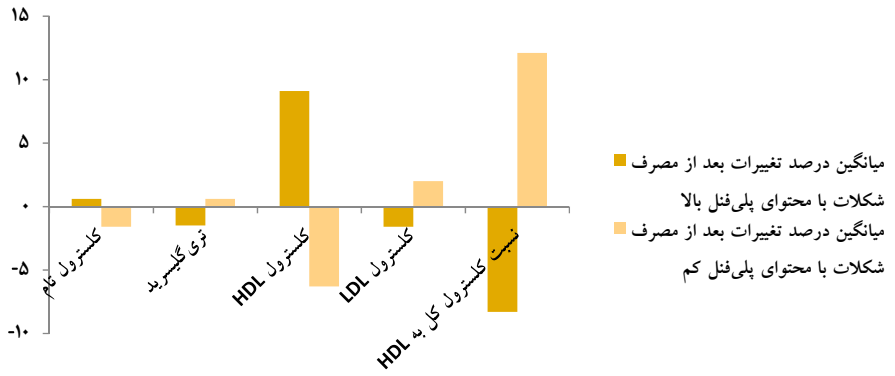
بیماری دیابت به چند دسته تقسیم می‌شود. دیابت نوع یک که به موارد خودایمنی، فقدان و کمبود انسولین در اثر فعالیت نادرست پانکراس در تولید انسولین برمی‌گردد و حدود ۱۰-۵ درصد انواع دیابت را شامل می‌شود [۱۰۴،۱۰۳]. نوع دیگر دیابت، دیابت نوع دو است که در نتیجه عدم توانایی بدن در تولید انسولین کافی و یا ناتوانی در استفاده با بازده کافی از انسولین تولیدی در بدن رخ می‌دهد که از آن با حالت مقاومت به انسولین یاد می‌شود [۱۰۴،۱۰۳]. دیابت نوع ۲ شایع‌ترین شکل دیابت و یکی از بیماری‌های مزمن است. کنترل هیپرگلیسمی توسط داروهای کاهنده قند خون برای بیماران کافی نیست و رویکردهای تغذیه‌ای در حال حاضر در حال بررسی است [۱۰۵]. این بیماری یکی از بزرگ‌ترین بیماری‌های ناشی از اختلالات متابولیسمی است که جامعه انسانی

را از بُعدهای اجتماعی، اقتصادی و بسیاری از جنبه‌های سلامت از جمله بیماری‌های قلبی - عروقی، اختلالات کلیوی، رتینوپاتی دیابتی و کاردیومیوپاتی به خطر انداخته است [۱۰۶]. این بیماری به‌علت اختلال در عملکرد ترشح انسولین توسط سلول‌های پانکراس و مقاومت انسولینی در بافت‌های محیطی ایجاد می‌شود [۱۰۷]. اخیراً، فلاوانول‌ها، زیرگروهی از فیتوکمیکال‌های مشتق‌شده از گیاهی به نام فلاونوئیدها، توجه روزافزونی را به خود جلب کرده‌اند، زیرا مطالعات نشان می‌دهد که ارتباط معکوس بین دریافت رژیم غذایی فلاوانول‌ها و بروز دیابت وجود دارد. ممکن است فلاونوئیدهای موجود در گیاه کاکائو مقاومت به انسولین را با بهبود عملکرد اندوتلیال، تغییر متابولیسم گلوکز و کاهش استرس اکسیداتیو بهبود بخشند [۱۰۸]. استرس اکسیداتیو به‌عنوان عامل اصلی برای مقاومت به انسولین پیشنهاد شده است [۱۰۹]. اندوتلیوم در تنظیم عملکرد شریانی اساسی است، درحالی‌که مقاومت به انسولین نقش اساسی در مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک حالت‌های پیش‌دیابتی و دیابتی دارد. عملکرد گلوکز و انسولین در عضله اسکلتی با تولید اکسید نیتریک وابسته به انسولین بهبود می‌یابد و به جذب مویرگ‌ها، اتساع عروق و افزایش جریان خون کمک می‌کند. اختلال عملکرد اندوتلیال، با کاهش فراهمی زیستی اکسید نیتریک، گامی حیاتی در ایجاد آترواسکلروز است. علاوه‌براین، مقاومت به انسولین، حداقل تاحدّی، برای تأثیر منفی بر عملکرد اندوتلیال توصیف شده است. مطابق با این، شرایط مقاومت به انسولین معمولاً با اختلال عملکرد اندوتلیال مرتبط است و قرار گرفتن سلول‌های اندوتلیال در معرض عوامل خطر قلبی - عروقی مانند فشار خون بالا، دیس لیپیدمی و هیپرگلیسمی با کاهش فراهمی زیستی اکسید نیتریک همراه است که به اختلال در اتساع عروق وابسته به اندوتلیال منجر می‌شود. علاوه‌براین، اختلال عملکرد اندوتلیال به‌عنوان یک پیش‌بینی‌کننده مستقل خطرات و رویدادهای قلبی - عروقی توصیف شده است. ممکن است کاکائو و فلاونوئیدهای کاکائو به‌طور مثبت بر مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی درگیر در مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد اندوتلیال با مزایای احتمالی در پیشگیری از بیماری‌های قلبی متابولیک تأثیر بگذارند [۱۱۰]. علت اصلی مرگ‌ومیر در مبتلایان به دیابت نوع دو، بیماری‌های قلبی - عروقی است [۱۱۱]. شیوع این بیماری به‌سرعت در حال گسترش است و تخمین زده شده است که از ۱۷۱ میلیون مورد مبتلا به این بیماری در سال ۲۰۰۰ به ۳۶۶ میلیون مورد مبتلا به بیماری در سال ۲۰۳۰ افزایش یابد [۱۱۲]. براساس مطالعات صورت‌گرفته در سال ۱۳۸۴ در ایران، حدود ۲ میلیون نفر از جمعیت کشور مبتلا به دیابت بودند [۱۱۳]. شیوع دیابت بین بزرگسالان در ایران از ۲ میلیون در سال ۲۰۰۵ به ۵/۱ میلیون در سال ۲۰۲۵ برآورد می‌شود [۱۱۴].داروهای کاهنده گلوکز در مبتلایان این بیماری می‌توانند دارای اثرات جانبی و مضری باشند؛ ولی اصلاحات و ایجاد تغییراتی در سبک زندگی همانند رژیم غذایی مناسب و ورزش‌های اصولی می‌توانند با کمترین عوارض جانبی در روند پیشگیری و درمان این بیماری نقش بسیار مؤثری را ایفا کنند. بنابراین شناسایی فاکتورهای مضرِ قابل اصلاح و تعدیل در دیابت همانند رژیم غذایی مناسب و تشخیص مواد غذایی مناسب و مفید می‌تواند خطر ابتلا به این بیماری را کمتر کند. شکلات و کاکائو دارای اثرات مفیدی در مقاومت انسولینی [۱۱۵،۱۱۶]، استرس اکسیداتیو [۱۱۸-۱۱۶] و التهاب [۱۱۹] هستند که نقش‌های مهمّی را در بیماری‌زایی دیابت ایفا می‌کنند. مطالعات صورت‌گرفته نیز ارتباط معکوسی را بین دریافت شکلات در رژیم غذایی و خطر ابتلا به بیماری دیابت نشان می‌دهند [۱۲۰،۱۲۱]. مطالعات حیوانی صورت‌گرفته بر روی موش‌های آزمایشگاهی که دارای رژیم غذایی با جزء اصلی کاکائو بودند، نیز اثرات مؤثر و مفیدی را در روند درمان و پیشگیری بیماری نشان داد و قابلیت پذیرش بالای مواد اصلی تشکیل‌دهنده کاکائو همچون فلاوانول‌ها بدون کمترین اثر مضر و سمّی در متابولیسم بدن، در مطالعه‌ای که بیشتر از ۱۰۰ هفته در این مدل‌های حیوانی به طول انجامید، نشانگر این قضیه بود [۱۲۲]. مطالعات آزمایشگاهی و جوندگان و آزمایش‌های کوتاه‌مدت انسانی نشان می‌دهند که ترکیبات موجود در شکلات می‌توانند حساسیت به انسولین را افزایش دهند. همچنین، یک تجزیه‌وتحلیل اپیدمیولوژیک آینده‌نگر ژاپنی نشان داد که مصرف طولانی‌مدت شکلات با خطر دیابت ارتباط معکوس دارد. هدف از تجزیه‌وتحلیل حاضر، آزمایش ارتباط اپیدمیولوژیک بین مصرف طولانی‌مدت شکلات و خطر دیابت در یک گروه آمریکایی بود [۱۲۳]. خطر ابتلا به دیابت با افزایش دفعات مصرف شکلات، تا ۶-۲ وعده (۱ اونس) در هفته کاهش یافت. مصرف ≤ ۱ وعده در روز خطر نسبی قابل‌توجه کمتری به همراه نداشت. این نتایج نشان می‌دهد که ممکن است مصرف شکلات به میزان متوسط خطر ابتلا به دیابت را کاهش دهد [۱۲۳]. شکلات تلخ غنی از پلی‌فنل hs-CRP، TG، آپولیپوپروتئین B، آپولیپوپروتئین A-1 را در بیماران دیابتی بهبود می‌بخشد؛ اما بر کلسترول تام، LDL-C و HDL-C اثری نشان نداد [۱۲۴]. فلاوانول‌ها، دسته‌ای از پلی‌فنول‌ها هستند که در گیاهان به‌صورت مولکول‌های غیرپیوندی وجود دارند [۱۲۵]. فلاوانول موجود در شکلات تلخ می‌تواند باعث افزایش تولید نیتریک‌اکسید شود که بر روی حساسیت انسولین تأثیرگذار است [۱۲۶،۱۲۷]. یک مکانیسم پیشنهادی برای این‌که چگونه فلاوانول می‌تواند نیتریک‌اکسید را افزایش دهد، این است که فلاوانول باعث

تعدیل استرس اکسیداتیو می‌شود که وجود نیتریک‌اکسید و فعالیت نیتریک‌اکسید سنتاز را تعیین می‌کند [۱۲۸]. مکانیسم دیگر، سیستم رنین - آنژیوتانسین است؛ مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین، با جلوگیری از فعالیت NADPH اکسیداز و درنتیجه تولید آنیون سوپراکسید که باعث اکسایش نیتریک‌اکسید به پروکسی نیتریت می‌شود، بر تولید نیتریک اسید تأثیرگذار است [۱۲۹،۱۳۰]. افزایش تولید نیتریک‌اسید، عروق را منبسط می‌کند و در نتیجه فشار خون کاهش می‌یابد [۱۳۱،۱۳۲]. نیتریک‌اکسید ناپایدار با گروه‌های تیول واکنش می‌دهد و به تشکیل اس - نیتروسوتیول منجر می‌شود [۱۳۳] که این ترکیب به گشادی عروق و کاهش فشار خون کمک می‌کند [۱۳۴]. کاهش برداشت گلوکز وابسته به انسولین به‌دنبال آسیب به اتساع عروق و بی‌نظمی در فشار خون ایجاد می‌شود [۱۳۵،۱۳۶]. نتایج یک مطالعه نشان می‌دهد که مصرف شکلات تلخ با افزایش دسترسی به نیتریک‌اکسید، باعث کاهش فشار خون و افزایش حساسیت انسولینی می‌شود. در این مطالعه افرادی که شکلات تلخ مصرف کردند، نسبت به افرادی که شکلات سفید مصرف کردند، شاخص حساسیت انسولینی (QUICKI) بالاتر و شاخص مقاومت انسولینی (HOMA-IR) پایین‌تری داشتند [۱۳۷]. یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ و فشار خون در سنین ۳۵ تا ۷۰ سالگی در انستیتوی غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. این افراد در دو گروه قرار گرفتند و یک گروه، شکلات تلخ و گروه دیگر شکلات سفید مصرف کردند. شکلات تلخی که افراد مورد مطالعه مصرف کرده بودند، روزانه ۱۴۳ کیلوکالری و ۴۵۰ میلی‌گرم از فلاونوئید آن‌ها را تأمین می‌کرد. شکلات سفید هم همین مقدار کالری را داشت و تنها تفاوتش آن بود که شکلات سفید، فلاونوئید بسیار کمتری داشت و یا فاقد فلاونوئید در بررسی‌های آزمایشگاهی افراد مورد مطالعه بود [۱۳۸]. مصرف شکلات غنی از پلی‌فنل باعث کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در بیماران مبتلا به دیابت و فشار خون بالا شد. مصرف این نوع شکلات اثر مخربی بر تری‌گلیسیرید، وزن، مقاومت به انسولین و BMI ندارد و همچنین باعث بهبود شاخص‌های خطر قلبی - عروقی می‌شود. این مطالعه نشان می‌دهد که فلاوانول موجود در کاکائو، خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را در بیماران دیابتی کاهش می‌دهد [۱۳۸]. نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد کافئین که در برخی مواد غذایی مثل قهوه، چای و شکلات وجود دارد، باعث کاهش خطر ابتلا به دیابت می‌شود. ممکن است مصرف کافئین از طریق کاهش چاقی، خطر ابتلا به دیابت را کاهش دهد [۱۴۱-۱۳۹]. از جمله موارد خطرساز برای افراد با بیماری‌های قلبی - عروقی به‌ویژه در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، دیس‌لیپیدمی است [۱۴۲]. رژیم غذایی در دیابت نوع ۲ اهمیت زیادی دارد؛ برای مثال مصرف زیاد کربوهیدرات‌های تصفیه‌شده، مانند: ساکارز باعث افزایش چاقی و هیپرتری‌گلیسیریدمی می‌شود [۱۴۳]. نکته قابل‌توجه این است که اندیس گلایسمی نشان می‌دهد مواد غذایی مانند شکلات با وجود کربوهیدرات زیاد، ممکن است تأثیر کمتری روی قند خون نسبت به غذاهای کم قند مثل سیب‌زمینی و نان داشته باشند [۱۴۴]. نتایج یک آزمایش در انگلستان نشان می‌دهد که شکلات غنی از پلی‌فنول، باعث بهبود کلسترول HDL در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌شود. در این آزمایش، شکلات با محتوای پلی‌فنول بالا و پایین با رنگ یکسان و در قطعات ۱۵گرمی تهیه شد و از افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ خواسته شد که سه بار در روز و هر بار یک قطعه شکلات، مصرف کنند. طی مصرف، در مجموع ۳۲۶ کیلوکالری فانرژی در افراد تولید شد و شکلات با پلی‌فنول بالا ۱۶/۶ میلی‌گرم و شکلات با پلی‌فنول کم کمتر از ۲ میلی‌گرم اپی‌کاتچین را فراهم کرد. قبل و بعد از این دوره آزمایشی، وزن و فشار خون افراد اندازه‌گیری شد و نمونه خون هم از آن‌ها هم گرفته شد. میزان کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، کلسترول HDL، کلسترول LDL، گلوکز پلاسما، انسولین سرم، مقاومت به انسولین و HbA1c اندازه‌گیری گردید. اختلافات بین مصرف شکلات با پلی‌فنول بالا و کم در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. درصد تغییر مشخصات لیپیدی قبل و بعد از هر مداخله در شکل شماره ۵ نشان داده شده است؛ مصرف شکلات با پلی‌فنول بالا باعث افزایش قابل‌توجه کلسترول HDL شد و نسبت کلسترول کل به HDL به‌طور معنی‌داری کاهش یافت [۱۴۵]. این جدول نشان می‌دهد که مصرف شکلات با پلی‌فنول بالا به‌مدت ۲ ماه می‌تواند خطر بیماری‌های قلبی - عروقی را کاهش دهد؛ بدون این‌که اثر مخربی بر وزن، مقاومت به انسولین و کنترل قند خون داشته باشد. مصرف شکلات هیچ تأثیری بر روی گلیسمی از نظر HbA1c نداشت [۱۴۵] (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- مقادیر میانگین ± انحراف معیار برای پارامترهای بیوشیمیایی خطر قلبی - عروقی

	قبل از مصرف شکلات با پلی‌فنول بالا	بعد از مصرف شکلات با پلی‌فنول بالا	P	قبل از مصرف شکلات با پلی‌فنول کم	بعد از مصرف شکلات با پلی‌فنول کم	P
فشار خون سیستولی (mmHg)	۱۳۲±۵	۱۳۴±۶	۰/۶۷	۱۳۲±۵	۱۳۴±۵	۰/۵۵
فشار خون دیاستولی (mmHg)	۸۰±۳	۸۲±۳	۰/۱۰	۸۲±۳	۸۴±۲	۰/۵۱
HbA_{1c} (%)	۶/۴±۰/۲	۶/۵±۰/۲	۰/۰۷	۶/۴±۰/۲	۶/۴±۰/۲	۰/۶۳
گلوکز پلاسما ناشتا (mmol/l)	۷/۰±۰/۴	۶/۹±۰/۴	۰/۷۱	۶/۸±۰/۴	۷/۲±۰/۴	۰/۱۷
انسولین ناشتا (uIU/l)	۱۳/۹±۲/۶	۱۴/۱±۳/۱	۰/۹۲	۱۰/۸±۲/۴	۱۴/۸±۲/۸	۰/۰۷
HOMA[1]	۴/۵±۱/۰	۴/۵±۱/۱	۰/۹۵	۳/۴±۱/۰	۴/۶±۱/۰	۰/۰۸
پروتئین واکنش‌پذیر با حساسیت بالا C	۳/۰±۰/۶	۲/۰±۰/۴	۰/۲۲	۲/۶±۰/۷	۲/۴±۰/۶	۰/۷۲
کلسترول سرم (mmol/l)	۵/۰±۰/۴	۵/۰±۰/۴	۰/۹۴	۵/۰±۰/۴	۴/۹±۰/۴	۰/۵۵
تری‌گلیسریدهای سرم (mmol/l)	۱/۲۵±۰/۱۹	۱/۲۰±۰/۱۸	۰/۳۲	۱/۲۵±۰/۲۶	۱/۲۶±۰/۱۸	۰/۵۲
کلسترول LDL سرم (mmol/l)	۳/۲۹±۰/۴۱	۳/۱۴±۰/۳۶	۰/۸۳	۳/۰۸±۰/۳۵	۳/۱۰±۰/۳۳	۰/۱۸
کلسترول HDL سرم (mmol/l)	۱/۱۶±۰/۰۸	۱/۲۶±۰/۰۸	۰/۰۵	۱/۲۵±۰/۰۸	۱/۱۸±۰/۰۸	۰/۷۸
نسبت کلسترول کل به HDL	۴/۴±۰/۴	۴/۱±۰/۴	۰/۰۴	۴/۰±۰/۵	۴/۵±۰/۴	۰/۸۳



شکل شماره ۴- شکلات غنی از پلی‌فنول با کاکائوی بالا باعث بهبود مشخصات لیپیدی در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌شود [۱۴۵].

پلی‌فنول‌های کاکائو از طریق فعال‌سازی NO سنتاز اندوتلیال که به نوبه خود باعث اتساع عروق و اثرات محافظتی قلبی می‌شود، باعث آزاد شدن اکسید نیتریک (NO) می‌گردد. تعدادی کارآزمایی بالینی براساس مصرف کاکائو و شکلات تلخ بر روی افراد سالم و همچنین در دسته‌های مختلف بیماران، مانند بیماران قلبی - عروقی، عصبی، روده‌ای و... انجام شده است. در آسیب‌شناسی متابولیک حتی اگر داده‌ها همیشه هماهنگ نباشند، تغییرات بیومارکرهای بیماری اغلب با بهبود تظاهرات بالینی مرتبط است. جالب این‌جاست که به‌دنبال مصرف کاکائو و شکلات تلخ، پلی‌فنول‌های کاکائو میکروبیوتای روده را تعدیل می‌کنند و در نتیجه به رشد باکتری‌هایی منجر می‌شوند که یک مسیر ضدالتهابی تحمل‌زا را در میزبان ایجاد می‌کنند. در نهایت، شواهد زیادی مصرف کاکائو و شکلات تلخ توسط افراد مسن را برای بهبود واحد عصبی - عروقی تشویق می‌کند [۱۴۶]. اثرات مفید کاکائو در حالت In vivo به‌واسطه مکانیزم‌های وابسته به NO انجام می‌گیرد [۱۴۷]. نقص در آزادسازی NO به عدم کارایی اندوتلیوم منجر خواهد شد که در این حالت عروق تمایل به منقبض‌شدن و در نتیجه افزایش فشار خون خواهند داشت. مطالعات نشان داده‌اند که پلی‌فنول‌ها سبب افزایش NO در شرایط In vitro می‌شوند [۱۴۷]. مصرف کاکائو حاوی پلی‌فنول باعث افزایش وازودیلاسیون محیطی در افراد سالم می‌شود و تجویز N-L منومتیل آرژینین که مهارکننده رقابتی سنتز NO است، باعث مهار این پدیده شد که می‌توان چنین برداشت کرد که این اثر مفید

کاکائو در حالت In vivo نیز به‌واسطه مکانیزم‌های وابسته به NO انجام می‌گردد. علاوه‌براین فلاونوئیدهای شکلات مانع از تبدیل NO به پروکسی نیتریت غیرفعال می‌شوند؛ همچنین در مطالعه‌ای در سطح سلول شکلات تلخ به‌طور معنی‌داری آنـزیم مبدل آنژیوتانسین را مهار کرد و میزان NO را در سلول‌های اندوتلیال انسانی افزایش داد. بنابراین به‌نظر می‌رسد مصرف کاکائو حاوی پلی‌فنول می‌تواند از طریق افزایش وازودیلاسیون محیطی باعث کاهش فشار خون شود [۱۴۷]. یافته‌های حاصل از متاآنالیزی که در این زمینه انجام شده است، پـس از بررسی نتایج مطالعات مکمل‌یاری بـیش از ۲ هفته که حاصل ۱۵ مطالعه بین سال‌های ۱۹۵۵ تا ۲۰۰۹ بودند، حکایت از آن دارد که در کل دریافت شکلات و کاکائو باعث کاهش فشار خون سیسـتولیک (P=۰/۰۰۳) و دیاستولیک =۰۰۱/۰) (P در گروه شکلات تلخ نسبت به گـروه کنترل شده است. اما از نظر زیرشاخه‌های مورد بررسی اثرات مثبت تنها در افراد دارای فشار خون بالا و مرحله پری‌هیپرتانسیون مشاهده شد و اثر معنی‌داری در افراد دارای فشار خون طبیعی مشاهده نگردید. به‌همین‌علت مطالعاتی که بیشتر بر روی افراد دچار فشار خون بالا یـا مرحلـه پـری‌هیپرتانسیون بوده‌اند، اثرات مثبت را بیشتر نشـان داده‌اند. از این‌رو در این مطالعه همسـو بـا اکثر مطالعات انجام‌شده مصرف ۲۵ گـرم شکلات تلخ به‌مدت ۸ هفته در بیماران دیابتی مبتلا به فشار خون کاهش معنی‌داری را در میزان فشار خون سیستولیک و دیاستولیک در انتهای مطالعه نسبت به گروه شکلات سفید و همچنین ابتدای مطالعه ایجاد کرد [۱۴۷]. براساس جستجو، مطالعه Balzer یکی از معدود مطالعاتی است که بر روی بیماران دیابتی انجام شده است. در این مطالعه دو سو کور تصادفی‌شده در ۴۱ بیمار دیابتی گیرنـده دارو، مصرف روزانه ۳ بار کاکائوی غنی از فلاوانول هر بار حاوی ۳۲۱ میلی‌گرم فلاوانول یا همان مقـدار پلاسبو حاوی ۲۵ میلی‌گرم فلاونول به‌مدت ۳۰ روز، تفاوت معنی‌داری در فشار خون در بین دو گروه و قبل و بعد گروه‌ها ایجاد نکرد. البته این مطالعه با استفاده از پودر کاکائو و نه شکلات انجام شده بود. تفاوت دیگر این مطالعه با مطالعه حاضر، این بود که بیماران دریافت‌کننده انسولین در این مطالعه حذف نشده بودند و در حدود ۲۵ درصد بیماران انسولین دریافت می‌کردند. البته دو گروه کنترل و شکلات تلخ تفاوت معنی‌داری از جهت دریافت انسولین نداشتند (به‌ترتیب ۲۵ درصد در برابر ۲۳/۸ درصد). حساسیت انسولینی به‌خصوص در کسانی که دچار عدم تحمل گلوکز می‌باشند، تا حدودی بـه زیست‌دسترسی NO در سلول‌های انـــدوتلیال بستگی دارد. بنابراین فلاوانول‌ها و سایر آنتی‌اکسیدان‌های غذایی می‌توانند با بهتر کردن زیست‌دسترسی NO باعث کاهش مقاومت انسولینی گردند [۱۴۷].

در مطالعه دیگری مصرف ۱۰۰ گرم شکلات تلخ در روز به‌مدت ۱۵ روز، توانست مقاومت انسولینی را کاهش دهد و در نتیجه شکلات تلخ باعث افزایش حساسیت انسولینی شد؛ درحالی‌کـه شکلات سفید چنین اثری نداشت. سایر پژوهشگران نتایج دیگری در این‌خصوص به‌دست آوردند [۱۴۷]. در مطالعه تصادفی دو سو کور Muniyappa اثر مصرف ۱۵۰ میلی‌لیتر نوشیدنی کاکائو غنی از فلاونوئید (حاوی ۹۰۰ میلی‌گرم فلاوانول در روز) دو بار در روز به‌مدت دو هفته در ۲۰ فرد دارای فشار خون اوّلیه باعث افزایش تغییرات قطری شریان بازو تحریک‌شده به‌وسیله انسولین در مقایسه با گروه کنترل شد؛ ولی سبب کاهش معنی‌داری در مقاومت انسولینی نگردید. با توجه به نتایج مطالعه حاضر، همسو با مطالعات Grassi و همکارانش، مصرف ۸ هفته شکلات تلخ توانست قند خون ناشتا را در گروه مداخله کاهش دهد؛ ولی این تفاوت میان دو گروه مصرف‌کننده شکلات تلخ و سفید در انتهای مطالعه معنی‌دار نبود. یکی از عوامل این تناقضات در نتایج مطالعات مربوط به تفاوت در مدت و دوز استفاده‌شده فلاوانول‌ها می‌باشد که در مطالعات مختلف مقادیر متفاوت فلاوانول مورد استفاده قرار گرفته است و ممکن است پاسخ وضعیت گلایسمیک به‌صورت وابسته به دوز فلاوانول مصرفی باشد. با توجه به نتیجه پـژوهش حاضر و مطالعات پیشین، انجام مطالعات آینده با حجم نمونه بیشتر و دوز مناسب شکلات و مدت‌زمان بیشتر ضروری است. در نهایت، تجویز ۲۵ گرم شکلات تلخ حاوی ۴۵۰ میلی‌گرم پلی‌فنول به‌مدت ۸ هفته می‌تواند در افراد مبتلا به دیابتی مبتلا به فشار خون، فشارخون سیستول و دیاستول را بهبود ببخشد؛ اما اثر آن در کنترل قند خون نیاز به مطالعات آینده دارد [۱۴۷].

جدول شماره ۲- مقادیر قند موجود در شکلات‌های ایرانی و خارجی با هم مقایسه شدند و از نظر کلی می‌توان گفت شکلات‌های خارجی از قند کمتری برخوردار هستند [۱۴۸].

شکلات ایرانی	قند موجود در آن	شکلات خارجی	قند موجود در آن
شکلات تلخ ۸۳ درصد نمونه A	۱۷ گرم	کاکائو بارهای ۸۵ درصد نمونه D	۵/۵ گرم
شکلات تلخ ۹۶ درصد نمونه B	۳ گرم	بارهای شکلات تلخ ۸۵ درصد نمونه E	۴ گرم
شکلات تلخ ۹۲ درصد نمونه C	۱ گرم	شکلات تلخ نعنایی بدون قند نمونه F	۰ گرم

اثرات شکلات / کاکائو بر سلامت بدن

نتیجه‌گیری

مصرف شکلات به‌ویژه نوع تیره آن اگر در حدّ مناسب باشد، به‌سبب داشتن اجزای مفید همانند فلاوانول می‌تواند دارای

اثرات مثبتی بر بدن باشد؛ ولی زیاده‌روی در مصرف شکلات مخصوصاً شکلات‌های شیرین، به‌علت داشتن مواد شیرین‌کننده همچون شکر، می‌تواند سبب افزایش انرژی دریافتی گردد. اگر این انرژی مصرف نگردد، می‌تواند بر روی افزایش وزن و بیماری‌های مربوطه دیگر تأثیرگذار باشد. مصرف شکلات تلخ غنی از فلاونوئید می‌تواند به بهبود گردش خون، فشار خون و مقادیر لیپیدی بدن کمک کند؛ درصورتی‌که شکلات غیرفلاونوئیدی چنین تأثیراتی ندارد. مصرف شکلات و کاکائو استرس را کاهش و حسّ لذت‌بخشی و خشنودی به انسان می‌دهد. علاوه‌برآن، وضعیت آنتی‌اکسیدانی را بهبود بخشیده، التهاب را کاهش داده، کلسترول خوب (HDL) خون را افزایش داده، همچنین با کاهش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی ارتباط داشته، فواید بسیار دیگری بر سلامت دارد. پلی‌فنول‌های موجود در کاکائو با حفظ مطلوب جریان خون مغزی، می‌توانند عملکرد مغز را بهبود بخشیده، در پیشگیری و کند شدن روند بیماری‌های عصبی همچون آلزایمر و MS تأثیرگذار باشند. اگرچه بیشتر مطالعات کشت سلولی و مطالعات حیوانی اثرات ضددیابتی کاکائو و فلاونوئید موجود در آن را نشان می‌دهد، اما تأیید اثربخشی کاکائو در روند پیشگیری بیماری نیازمند مطالعات بالینی گسترده‌تر و کنترل‌های طولانی‌مدت است؛ چرا که اکثر مطالعات صورت‌گرفته بر روی افراد سالم و در مدت‌زمان کوتاه صورت گرفته است. از عوامل مؤثر در کنترل دیابت، خودمراقبتی در تمام طول عمر است که بسته به شرایط محیطی، رژیم غذایی و سابقه خانوادگی فرد در به‌همراه‌داشتن استعداد این بیماری، دارای اهمیت می‌باشد. به‌طورکلی پلی‌فنول‌های موجود در شکلات تیره می‌توانند حساسیت به انسولین را بهبود ببخشند یا باعث افزایش کارایی انسولین در بدن شوند. براساس تحقیقات منتشرشده، ممکن است این به نوبه خود، به کنترل قند خون کمک کند؛ چرا که ممکن است حساسیت به انسولین بهبودیافته شروع دیابت را به تأخیر اندازد یا حتی از آن جلوگیری کند. با توجه به تحقیقات انجام‌شده بر روی شکلات‌های ساخت کشور می‌توان گفت استفاده به‌اندازه از شکلات‌های تلخ درصد بالا که دارای قند کمی هستند، می‌تواند بر روی سلامت افراد سالم و کنترل بیماری‌ها از جمله دیابت نقش بسزایی داشته باشد. به‌طورکلی مطالعات صورت‌گرفته بیانگر این است که مصرف به‌اندازه و همراه با دوز مناسب شکلات می‌تواند از طریق اثرگذاری بر سیستم قلبی- عروقی، فشار خون و قند خون به‌واسطه پروتئین‌های دخیل در مسیر سیگنالینگ انسولین، فرآیندهای التهابی، استرس اکسیداتیو و چندین فرآیند و مکانیسم دیگر در کنترل و درمان دیابت و بسیاری از بیماری‌های دیگر و در مجموع سلامت بدن مفید و مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

از تمام عزیزانی که در نگارش این مطالعه یاری‌بخش محققان بوده‌اند و نیز حمایت‌های معنوی دانشگاه‌های اصفهان و علوم پزشکی اصفهان تشکر می‌شود.

References:

[1] SY W, PL L. Chocolate: Food for Moods. ***Malays J Nutr*** 2011; 17(2).
[2] Mackay J, Mensah GA, Greenlund K. The atlas of heart disease and stroke. World Health Organization; 2004.
[3] Crozier A, Ashihara H, Tomás-Barbéran F, editors. Teas, cocoa and coffee: plant secondary metabolites and health. John Wiley & Sons; 2011 Oct 14.
[4] Dillinger TL, Barriga P, Escárcega S, Jimenez M, Lowe DS, Grivetti LE. Food of the gods: cure for humanity? A cultural history of the medicinal and ritual use of chocolate. ***J Nutr*** 2000; 130(8): 2057S-72S.
[5] Rapaille A, Gonze M, Van der Schueren F. Formulating sugar-free chocolate products with maltitol. ***Food Technol (Chicago)*** 1995; 49(7): 51-4.
[6] Beck L. The health benefits of dark chocolate.
[7] Kris-Etherton PM, Keen CL. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. ***Current Opinion Lipidol*** 2002; 13(1): 41-9.
[8] 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 Nutr*** 2004; 23(3): 197-204.
[9] Jafarirad S, Ayoobi N, Karandish M, Jalali MT, Haghighizadeh MH, Jahanshahi A. Dark chocolate effect on serum adiponectin, biochemical and inflammatory parameters in diabetic patients: A randomized clinical trial. ***Int J Prev Med*** 2018; 9. [in Persian]
[10] Hung HC, Joshipura KJ, Jiang R, Hu FB, Hunter D, Smith-Warner SA, et al. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. ***JNCI Cancer Institute*** 2004; 96(21): 1577-84.
[11] Keen CL, Holt RR, Oteiza PI, Fraga CG, Schmitz HH. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. ***Am J Clin Nutr*** 2005; 81(1): 298S-303S.
[12] 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.
[13] Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Chocolate consumption and risk of stroke: a prospective cohort

of men and meta-analysis. ***Neurology*** 2012; 79(12): 1223-9.
[14] Grassi D, Desideri G, Ferri C. Protective effects of dark chocolate on endothelial function and diabetes. ***Curr Opin Clin Nutr Metab Care*** 2013; 16(6): 662-8.
[15] Grassi D, Socci V, Tempesta D, Ferri C, De Gennaro L, Desideri G, et al. Flavanol-rich chocolate acutely improves arterial function and working memory performance counteracting the effects of sleep deprivation in healthy individuals. ***J Hypertens*** 2016; 34(7): 1298-308.
[16] Larsson SC, Åkesson A, Gigante B, Wolk A. Chocolate consumption and risk of myocardial infarction: a prospective study and meta-analysis. ***Heart*** 2016; 102(13): 1017-22.
[17] Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. ***Pharmacol Rev*** 1999; 51(1): 83-133.
[18] Fox M, Meyer-Gerspach AC, Wendebourg MJ, Gruber M, Heinrich H, Sauter M, et al. Effect of cocoa on the brain and gut in healthy subjects: A randomised controlled trial. ***Br J Nutr*** 2019; 121(6): 654-61.
[19] De Vuyst L, Weckx S. The cocoa bean fermentation process: from ecosystem analysis to starter culture development. ***J Appl Microbiol*** 2016; 121(1): 5-17.
[20] Afoakwa EO. Chocolate science and technology. John Wiley & Sons; 2016 Jun 13.
[21] Aprotosoaie AC, Luca SV, Miron A. Flavor chemistry of cocoa and cocoa products—an overview. ***Compr Rev Food Sci Food Saf*** 2016; 15(1): 73-91.
[22] Tomás-Barbéran F, Borges G, Crozier A. Phytochemicals in cocoa and flavan-3-ol bioavailability. Teas, cocoa and coffee: Plant secondary metabolites and health. 2011:193-217.
[23] Tuenter E, Foubert K, Pieters L. Mood components in cocoa and chocolate: the mood pyramid. ***Planta Medica*** 2018; 84(12/13): 839-44.
[24] Lorist MM, Tops M. Caffeine, fatigue, and cognition. ***Brain Cognition*** 2003; 53(1): 82-94.
[25] Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer?. ***J Alzheimer's Dis*** 2010; 20(s1): S85-94.
[26] Smit HJ. Theobromine and the pharmacology of cocoa. ***Handb Exp Pharmacol*** 2011; (200): 201-34.
[27] Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. ***Sci World J*** 2013; 2013.
[28] Williams RJ, Spencer JP, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?. ***Free Radical Biol Med*** 2004; 36(7): 838-49.
[29] Haslam E. Practical polyphenolics: from structure to molecular recognition and physiological action. Cambridge University Press; 1998 Mar 28.
[30] Farzanmehr H, Abbasi SO, Sahari MA. Effects of sugar replacers on physicochemical, rheological and sensory properties of milk chocolate. ***Ir J Nutr Sci Food Technol*** 2008; 3(3): 65-82. [in Persian]
[31] Beckett ST, Wells MA. Industrial Chocolate Manufacture and Use (2nd edn). Trends in Food Science and Technology. 1994; 5(11): 375-.
[32] Takemorie T, Tsurumi T, Ito M, Kamiwaki T. Low calorie chocolate. US Patent. 1997(5,629,040).
[33] Grassi D, Desideri G, Ferri C. Flavonoids: antioxidants against atherosclerosis. ***Nutrients*** 2010; 2(8): 889-902.
[34] Grassi D, Desideri G, Croce G, Tiberti S, Aggio A, Ferri C. Flavonoids, vascular function and cardiovascular protection. ***Curr Pharm Des*** 2009; 15(10): 1072-84.
[35] 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(8): 2115S-9S.
[36] 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(8): 2109S-14S.
[37] Zhang Z, Xu G, Liu X. Chocolate intake reduces risk of cardiovascular disease: evidence from 10 observational studies. ***Int J Cardiol*** 2013; 168(6): 5448-50.
[38] Magrone T, Russo MA, Jirillo E. Cocoa and dark chocolate polyphenols: from biology to clinical applications. Frontiers in immunology. 2017:677.
[39] Coe SD, Coe MD, Huxtable RJ. The true history of chocolate. ***Nature*** 1996; 382(6590): 411-.
[40] León-Flores P, Nájera N, Pérez E, Pardo B, Jimenez F, Diaz-Chiguer D, et al. Effects of Cacao By-Products and a Modest Weight Loss Intervention on the Concentration of Serum Triglycerides in Overweight Subjects: Proof of Concept. ***J Med Food*** 2020; 23(7): 745-9.
[41] Johnston K, Sharp P, Clifford M, Morgan L. Dietary polyphenols decrease glucose uptake by human intestinal Caco-2 cells. ***FEBS Lett*** 2005; 579(7): 1653-7.
[42] Di Mattia CD, Sacchetti G, Mastrocola D, Serafini M. From cocoa to chocolate: The impact of processing on in vitro antioxidant activity and the effects of chocolate on antioxidant markers in vivo. ***Front Immunol*** 2017; 8: 1207.
[43] Kongor JE, Hinneh M, Van de Walle D, Afoakwa EO, Boeckx P, Dewettinck K. Factors influencing quality variation in cocoa (Theobroma cacao) bean flavour profile—A review. ***Food Res Int*** 2016; 82: 44-52.
[44] Fanton S, Cardozo LF, Combet E, Shiels PG, Stenvinkel P, Vieira IO, et al. The sweet side of dark chocolate for chronic kidney disease patients. ***Clin Nutr*** 2021; 40(1): 15-26.
[45] Marx W, Kelly J, Marshall S, Nakos S, Campbell K, Itsiopoulos C. The effect of polyphenol-rich interventions on cardiovascular risk

factors in haemodialysis: A systematic review and meta-analysis. ***Nutrients*** 2017; 9(12): 1345.
[46] Güneş Bayir A, Aksoy A, KOÇYİĞİT A. The importance of polyphenols as functional food in health. ***Bezmialem Sci*** 2019; 7(2).
[47] Gu Y, Hurst WJ, Stuart DA, Lambert JD. Inhibition of key digestive enzymes by cocoa extracts and procyanidins. ***J Agricultural Food Chem*** 2011; 59(10): 5305-11.
[48] 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.
[49] 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.
[50] 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.
[51] 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.
[52] 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 Radical Biol Med*** 2004; 37(9): 1351-9.
[53] Allen RR, Carson L, Kwik-Uribe C, Evans EM, Erdman Jr JW. Daily consumption of a dark chocolate containing flavanols and added sterol esters affects cardiovascular risk factors in a normotensive population with elevated cholesterol. ***J Nutr*** 2008; 138(4): 725-31.
[54] Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Meir S, 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.
[55] Counet C, Callemien D, Collin S. Chocolate and cocoa: New sources of trans-resveratrol and trans-piceid. ***Food Chem*** 2006; 98(4): 649-57.
[56] Das S, Alagappan VK, Bagchi D, Sharma HS, Maulik N, Das DK. Coordinated induction of iNOS–VEGF–KDR–eNOS after resveratrol consumption: A potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart. ***Vascular Pharmacol*** 2005; 42(5-6): 281-9.
[57] El-Mowafy AM, Alkhalaf M. Resveratrol activates adenylyl-cyclase in human breast cancer cells: a novel, estrogen receptor-independent cytostatic mechanism. ***Carcinogenesis*** 2003; 24(5): 869-73.
[58] De La Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. ***Biochemical Society Transactions*** 2007; 35(5): 1156-60.
[59] Shang J, Chen LL, Xiao FX. Resveratrol improves high-fat induced nonalcoholic fatty liver in rats. Zhonghua gan zang bing za zhi= Zhonghua ganzangbing zazhi= ***Chin J Hepatol*** 2008; 16(8): 616-9.
[60] Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. ***Diabetes Care*** 2011; 34(9): 2116-22.
[61] Iso H, Date C, Wakai K, Fukui M, Tamakoshi A, JACC Study Group*. The relationship between green tea and total caffeine intake and risk for self-reported type 2 diabetes among Japanese adults. ***Ann Int Med*** 2006; 144(8): 554-62.
[62] Wedick NM, Pan A, Cassidy A, Rimm EB, Sampson L, Rosner B, et al. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. ***Am J Clin Nutr*** 2012; 95(4): 925-33.
[63] Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Coffee, caffeine, and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study in younger and middle-aged US women. ***Diabetes Care*** 2006; 29(2): 398-403.
[64] Latif R. Health benefits of cocoa. ***Curr Opin Clin Nutr Metab Care*** 2013; 16(6): 669-74.
[65] Hayek N. Chocolate, gut microbiota, and human health. ***Front Pharmacol*** 2013; 4: 11.
[66] Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik-Uribe C, et al. 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(1): 62-72.
[67] Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. ***Br J Nutr*** 2010; 104(S2): S1-63.
[68] Duda-Chodak A. The inhibitory effect of polyphenols on human gut microbiota. ***J Physiol Pharmacol*** 2012; 63(5): 497-503.
[69] Massot-Cladera M, Pérez-Berezo T, Franch A, Castell M, Pérez-Cano FJ. Cocoa modulatory effect on rat faecal microbiota and colonic crosstalk. ***Arch Biochem Biophysics*** 2012; 527(2): 105-12.
[70] Strober LB. Fatigue in multiple sclerosis: a look at the role of poor sleep. ***Front Neurol*** 2015; 6: 21.
[71] Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. ***Arch Neurol*** 1988; 45(4): 435-7.
[72] Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, Nelson S, Pelletier D. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. ***Brain*** 2005; 128(5): 1016-25.
[73] Wolkorte R, Heersema DJ, Zijdewind I. Muscle fatigability during a sustained index finger abduction

and depression scores are associated with perceived fatigue in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. ***Neurorehabi Neural Repair*** 2015; 29(8): 796-802.
[74] Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. ***Neurology*** 2013; 80(4): 409-16.
[75] Sathyapalan T, Beckett S, Rigby AS, Mellor DD, Atkin SL. High cocoa polyphenol rich chocolate may reduce the burden of the symptoms in chronic fatigue syndrome. ***Nutr J*** 2010; 9(1): 1-5.
[76] Sathyapalan T, Campion P, Beckett S, Rigby AS, Atkin SL. High cocoa polyphenol rich chocolate improves the symptoms of chronic fatigue. InEndocrine Abstracts 2006 Oct 1 (Vol. 12). Bioscientifica.
[77] Coe S, Axelsson E, Murphy V, Santos M, Collett J, Clegg M,et al. Flavonoid rich dark cocoa may improve fatigue in people with multiple sclerosis, yet has no effect on glycaemic response: an exploratory trial. ***Clin Nutr ESPEN*** 2017; 21: 20-5.
[78] Nehlig A. The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. ***Br J Clin Pharmacol*** 2013; 75(3): 716-27.
[79] Azevedo MI, Pereira AF, Nogueira RB, Rolim FE, Brito GA, Wong DV, et al. The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. ***Molecular Pain*** 2013; 9: 1744-8069.
[80] Yukawa GS, Mune M, Otani H, Tone Y, Liang XM, Iwahashi H, et al. Effects of coffee consumption on oxidative susceptibility of low-density lipoproteins and serum lipid levels in humans. ***Biochemistry (Moscow)*** 2004; 69(1): 70-4.
[81] Garrett BE, Griffiths RR. The role of dopamine in the behavioral effects of caffeine in animals and humans. ***Pharmacol Biochem Behav*** 1997; 57(3): 533-41.
[82] Arendash GW, Cao C. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. ***J Alzheimer's Dis*** 2010; 20(s1): S117-S126.
[83] Angelucci ME, Cesario C, Hiroi RH, Rosalen PL, Cunha CD. Effects of caffeine on learning and memory in rats tested in the Morris water maze. ***Braz J Med Biol Res*** 2002; 35: 1201-8.
[84] Basurto-Islas G, Blanchard J, Tung YC, Fernandez JR, Voronkov M, Stock M, et al. Therapeutic benefits of a component of coffee in a rat model of Alzheimer's disease. ***Neurobiol Aging*** 2014; 35(12): 2701-12.
[85] Cao C, Cirrito JR, Lin X, Wang L, Verges DK, Dickson A, et al. Caffeine suppresses amyloid-β levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. ***J Alzheimer's Dis*** 2009; 17(3): 681-97.
[86] Cunha RA. Agostinho PM. Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. ***J Alzheimer's Dis*** 2010; 20(s1): S95-S116.
[87] Cooper KA, Donovan JL, Waterhouse AL, Williamson G. Cocoa and health: a decade of research. ***Br J Nutr*** 2008; 99(1): 1-1.
[88] Faria A, Pestana D, Teixeira D, Couraud PO, Romero I, Weksler B, et al. Insights into the putative catechin and epicatechin transport across blood-brain barrier. ***Food Funct*** 2011; 2(1): 39-44.
[89] Vauzour D, Vafeiadou K, Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Spencer JP. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. ***Genes Nutr*** 2008; 3(3): 115-26.
[90] Ghosh D, Scheepens A. Vascular action of polyphenols. ***Mol Nutr Food Res*** 2009; 53(3): 322-31.
[91] Field DT, Williams CM, Butler LT, Consumption of cocoa flavanols results in an acute improvement in visual and cognitive functions. ***Physiol Behav*** 2011; 103(3-4): 255-60.
[92] Fisher ND, Sorond FA, Hollenberg NK. Cocoa flavanols and brain perfusion. ***J Cardiovasc Pharmacol*** 2006; 47: S210-4.
[93] Hollenberg NK, Fisher ND, McCullough ML. Flavanols, the Kuna, cocoa consumption, and nitric oxide. ***J Am Soc Hypertens*** 2009; 3(2): 105-112.
[94] 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.
[95] 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.
[96] 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 National Academy Sci*** 2006; 103(4): 1024-9.
[97] Heiss C, Kleinbongard P, Dejam A, Perré S, Schroeter H, Sies H,et al. Acute consumption of flavanol-rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. ***J Am Cardiol*** 2005; 46(7): 1276-83.
[98] Scholey AB, French SJ, Morris PJ, Kennedy DO, Milne AL, Haskell CF. Consumption of cocoa flavanols results in acute improvements in mood and cognitive performance during sustained mental effort. ***J Psychopharmacol*** 2010; 24(10): 1505-14.
[99] Karabay A, Saija JD, Field DT, Akyürek EG. The acute effects of cocoa flavanols on temporal and spatial attention. ***Psychopharmacology*** 2018; 235(5): 1497-511.
[100] Willner P, Benton D, Brown E, Cheeta S, Davies G, Morgan J, et al. “Depression” increases “craving” for sweet rewards in animal and human models of depression and craving. ***Psychopharmacology*** 1998; 136(3): 272-83.
[101] Francis ST, Head K, Morris PG, Macdonald IA. The effect of flavanol-rich cocoa on the fMRI response to a cognitive task in healthy young people. ***J Cardiovasc Pharmacol*** 2006; 47: S215-20.

[102] Parker G, Roy K, Mitchell P, Wilhelm K, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D. Atypical depression: a reappraisal. ***Am J Psychiat*** 2002; 159(9): 1470-9.
[103] Harris M. Definition and classification of diabetes mellitus and the criteria for diagnosis. Leroith D, Olesky JM, Taylor SI. Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 457-61.
[104] Bergenstal, R., Management of type 2 diabetes: a systematic approach to meeting the standards of care II: oral agents, insulin, and managements of complications. ***Endocrinology*** 2001; 821-35.
[105] Ramos S, Martín MA, Goya L. Effects of Cocoa Antioxidants in Type 2 Diabetes Mellitus. ***Antioxidants (Basel, Switzerland)*** 2017; 6(4): 84.
[106] Bruno G, Landi A. Epidemiology and costs of diabetes. in Transplantation proceedings. 2011. Elsevier.
[107] Martin MÁ, Goya L, Ramos S. Antidiabetic actions of cocoa flavanols. ***Mol Nutr Food Res*** 2016; 60(8): 1756-69.
[108] Shah SR, Alweis R, Najim NI, Dharani AM, Jangda MA, Shahid M,et al. Use of dark chocolate for diabetic patients: a review of the literature and current evidence. ***J Community Hosp Intern Med Perspect*** 2017; 7(4): 218-21.
[109] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol*** 2004; 24(5): 816-23.
[110] Grassi D, Desideri G, Mai F, Martella L, De Feo M, Soddu D, et al. Cocoa, glucose tolerance, and insulin signaling: cardiometabolic protection. ***J Agric Food Chem*** 2015; 63(45): 9919-26.
[111] Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. ***Diabetologia*** 2001; 44(2): S14-21.
[112] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. ***Diabetes Care*** 2004; 27(5): 1047-53.
[113] Esteghamati A, Gouya MM, Abbasi M, Delavari A, Alikhani S, Alaedini F, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in the adult population of Iran: National Survey of Risk Factors for Non-Communicable Diseases of Iran. ***Diabetes Care*** 2008; 31(1): 96-8. [in Persian]
[114] Abdoli S, Mardanian L, Mirzaei M, How public perceive diabetes: A qualitative study. ***Ir J Nurs Midwifery Res*** 2012; 17(5): 370. [in Persian]
[115] Curtis PJ, Sampson M, Potter J, Dhatariya K, Kroon PA, Cassidy A. Chronic ingestion of flavan-3-ols and isoflavones improves insulin sensitivity and lipoprotein status and attenuates estimated 10-year CVD risk in medicated postmenopausal women with type 2 diabetes: a 1-year, double-blind, randomized, controlled trial. ***Diabetes Care*** 35(2): 226-32.
[116] Jalil AM, Ismail A, Pei CP, Hamid M, Kamaruddin SH. Effects of cocoa extract on glucometabolism, oxidative stress, and antioxidant enzymes in obese-diabetic (Ob-db) rats. ***J Agricult Food Chem*** 2008; 56(17): 7877-84. [in Persian]
[117] Davison G, Callister R, Williamson G, Cooper KA, Gleeson M. The effect of acute pre-exercise dark chocolate consumption on plasma antioxidant status, oxidative stress and immunoendocrine responses to prolonged exercise. ***Eur J Nutr*** 2012; 51(1): 69-79.
[118] Dreosti IE. Antioxidant polyphenols in tea, cocoa, and wine. ***Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*** 2000; 16(7-8): 692.
[119] 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.
[120] Oba S, Nagata C, Nakamura K, Fujii K, Kawachi T, Takatsuka N, et al. Consumption of coffee, green tea, oolong tea, black tea, chocolate snacks and the caffeine content in relation to risk of diabetes in Japanese men and women. ***Br J Nutr*** 2010; 103(3): 453-9.
[121] Greenberg JA. Chocolate intake and diabetes risk. ***Clin Nutr*** 2015; 34(1): 129-33.
[122] Tarka Jr SM, Morrissey RB, Apgar JL, Hostetler KA, Shively CA. Chronic toxicity/carcinogenicity studies of cocoa powder in rats. ***Food Chem Toxicol*** 1991; 29(1): 7-19.
[123] Greenberg JA. Chocolate intake and diabetes risk. ***Clin Nutr*** 2015; 34(1):129-33.
[124] Haghighat N, Rostami A, Eghtesadi S, Shidfar F, Heidari I, Hoseini AF. The effects of dark chocolate on lipid profile, apo-lipoprotein A-1, apo-lipoprotein B and inflammation in type-2 diabetic patients: a randomized clinical trial. ***Ir J Nutr Sci Food Technol*** 2013; 8(2): 21-30. [in Persian]
[125] Taubert D, Berkels R, Roesen R, Klaus W. Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. ***JAMA*** 2003; 290(8): 1029-30.
[126] Duffy SJ, Vita JA. Effects of phenolics on vascular endothelial function. ***Curr Opin Lipidol*** 2003; 14(1): 21-7.
[127] Abdulrazzaq, N.A., The Risk Factors Associated With Metabolic Syndrome. ***Al-Mustansiriyah J Sci*** 2014; 25(3): 1-6.
[128] Mackenzie GG, Carrasquedo F, Delfino JM, Keen CL, Fraga CG, Oteiza PI. Epicatechin, catechin, and dimeric procyanidins inhibit PMA-induced NF-κB activation at multiple steps in Jurkat T cells. ***FASEB J*** 2004; 18(1): 167-9.
[129] Actis-Goretta L, Ottaviani JI, Keen CL, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity by flavan-3-ols and procyanidins. ***FEBS Lett*** 2003; 555(3): 597-600.

[130] Cai H, Griendling KK, Harrison DG. The vascular NAD (P) H oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases. ***Trends Pharmacological Sci*** 2003; 24(9): 471-8.
[131] Flammer AJ, Frank Hermann, Isabella Sudano, Lukas Spieker, Matthias Hermann, Karen A Cooper, Mauro Serafini, Thomas F Lüscher, Frank Ruschitzka, Georg Noll, Roberto Cortiet. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. ***Circulation*** 2007; 116(21): 2376-82.
[132] Esmaillzadeh A. Azadbakht L. Dietary flavonoid intake and cardiovascular mortality. ***Br J Nutr*** 2008. 100(4): 695-7. [in Persian]
[133] Stamler JS. S-nitrosothiols in the blood: roles, amounts, and methods of analysis. ***Circ Res*** 2004; 94(4): 414-7.
[134] Foster MW, Pawloski JR, Singel DJ, Stamler JS. Role of circulating S-nitrosothiols in control of blood pressure. ***Hypertension*** 2005; 45(1):15-7.
[135] 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.
[136] 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 Physiolo Endocrinol Metab*** 2003; 284(2): E241-58.
[137] 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.
[138] Rostami A, Khalili M, Haghighat N, Eghtesadi S, Shidfar F, Heidari I, et al. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves blood pressure in patients with diabetes and hypertension. ***ARYA Atherosclerosis*** 2015; 11(1): 21. [in Persian]
[139] Isogawa A, Noda M, Takahashi Y, Kadowaki T, Tsugane S. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. ***Lancet*** 2003; 361(9358): 703-4.
[140] Greenberg JA, Axen KV, Schnoll R, Boozer CN. Coffee, tea and diabetes: the role of weight loss and caffeine. ***Int J Obes*** 2005; 29(9): 1121-9.
[141] Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, et al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. ***Ann Int Med*** 2004; 140(1): 1-8.
[142] Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. ***New England J Med*** 1998; 339(4): 229-34.
[143] Laville M, Nazare JA. Diabetes, insulin resistance and sugars. ***Obes Rev*** 2009; 10: 24-33.
[144] Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. ***Am J Clin Nutr*** 2002; 76(1): 5-6.
[145] Mellor DD, Sathyapalan T, Kilpatrick ES, Beckett S, Atkin SL. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves HDL cholesterol in Type 2 diabetes patients. ***Diabetic Med*** 2010; 27(11): 1318-21.
[146] Magrone T, Russo MA, Jirillo E. Cocoa and dark chocolate polyphenols: from biology to clinical applications. ***Front Immunol*** 2017: 677.
[147] Haghighat N, Rostami A, Eghtesadi S, Shidfar F, Heidari I, Hoseini A. The effects of dark chocolate on glycemic control and blood pressure in hypertensive diabetic patients: a randomized clinical trial. ***Razi J Med Sci*** 2013; 20(113): 78-86. [in Persian]
[148] Guide to buying the best foreign and Iranian dark chocolates. (2021). Retrived from https://caferahnama.com/best-bitter-chocolate/