

Шоколад и превенция на сърдечно-съдовия риск

Д-р Борислав Георгиев¹, Доц. Даниела Попова²

¹Национална кардиологична болница, ²Клиника по терапия, метаболитни заболявания и диететика, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”

Резюме

Проучванията показват, че сърдечно-съдовата болест може да бъде профилирана чрез промяна в начина на живот, провеждане на системни физически упражнения и чрез здравословно хранене. Европейската асоциация по превантивна кардиология, Американската сърдечна асоциация и Американската диабетна асоциация подчертават важността на хранителния режим за превенцията на сърдечно-съдовата болест. В европейския и в американския режим на хранене плодовете, зеленчуците, чаят, виното и шоколадът са основните източници на антиоксиданти, с доказателства за протективен ефект по отношение на сърдечно-съдовата болест. Един клас антиоксиданти – флавоноидите, обикновено откривани в тези храни, привлякоха вниманието като вещества с потенциал за понижаване на риска от сърдечно-съдова болест. Тъй като какаовите продукти се характеризират с голяма антиоксидантна активност и повишено количество флавоноиди за единица количество в сравнение с чая и червените вина, от интерес е изследването на потенциалните ефекти на шоколада върху сърдечно-съдовата болестност.

В древността шоколадът е бил използван дълго време като лекарство в медицината, а днес се препоръчва и за профилактика на много хронични болести. Шоколадът често е критикуван заради съдържанието си на наситени мастни киселини, предимно под формата на дълговерижната стеаринова киселина, но също и ценен поради високия си антиоксидантен потенциал. До този момент няма проведени дългосрочни, рандомизирани проучвания, които да оценяват ефектите на шоколада върху сърдечно-съдовия риск. Съществуват обаче много краткосрочни проучвания за ефектите на какаото и шоколада върху сърдечно-съдовите параметри, а така също и много епидемиологични проучвания върху стеариновата киселина и флавоноидите и тяхната връзка със сърдечно-съдовия изход.

Настоящият обзор се стреми да представи някои експериментални и епидемиологични данни за какаовите и шоколадовите продукти. Особено внимание е обърнато върху противоречивите данни за потенциалните благоприятни ефекти на компонентите на шоколада – стеариновата киселина и флавоноидите. Посочени са общите им ефекти върху сърдечно-съдовите рискови фактори и сърдечно-съдовия изход.

Ключови думи: Шоколад, какао, флавоноиди, стеаринова киселина, сърдечно-съдов риск

Chocolate and prevention of cardiovascular disease

Dr Borislav Georgiev¹,
Assoc. Prof. Dr Daniela Popova, Ph. D.²

¹National heart hospital, Sofia; ²Clinic of Therapeutics, Metabolic Diseases and Dietetics, University Hospital Queen Giovanna-ISUL, Sofia

Abstract

Many studies have been shown that cardiovascular diseases (CVD) can be prevented by lifestyle changes, regular physical activity, and health eating. The European society of preventive cardiology, The American heart association and the American diabetic association have indicated the importance of diet for cardiovascular prevention. In the American and European diets, fruits, vegetables, tea, wine, and chocolate are major sources of antioxidants, which have been shown to have protective effects against CVD. One class of antioxidants, flavonoids, commonly found in such foods, have attracted great interest in potentially lowering risk of CVD. Since cocoa products contain greater antioxidant capacity and greater amounts of flavonoids per serving than all teas and red wines it is important to explore chocolate's potential effects on CVD.

Since ancient times, chocolate has long been used as a drug and been proposed in medicine today for preventing various chronic diseases. While chocolate has also sometimes

been criticized for its saturated fat content, mostly in the form of long-chain stearic acid, chocolate has also been lauded for its antioxidant potential. There are no long-term randomized feeding trials of chocolate to assess effects on actual cardiovascular risk profile. There are many short-term trials of cocoa and chocolate examining effects on cardiovascular intermediates, and numerous epidemiology studies of stearic acid and flavonoids exploring associations with cardiovascular outcomes.

This review aims to analyze some experimental and epidemiologic data of cocoa and chocolate products. We focus on the controversial potential benefits of the chocolate components stearic acid and flavonoids. We analyze their overall effects on CVD risk factor and CVD endpoints.

Key words: chocolate, cacao, flavonoids, stearic acid, cardiovascular risk

Стеаринова киселина в шоколада

Дълго време се смяташе, че наситените мазнини могат да доведат до развитие на атеросклероза и до повишение на сърдечно-съдовия риск. Стеариновата киселина обаче се смята за неатерогенна наситена мастна киселина. Стеариновата киселина е дълговерижна (съдържаща 18 въглеродни атома), наситена мастна киселина, установяваща се обикновено в месните и млечните продукти. Какаовото масло – мазнина, екстрахирана от какаовите растения и предимно съдържаща се в тъмния шоколад,⁵² съдържа средно 33% олеинова киселина (съдържаща 18 въглеродни атома, мононенаситена, в цис-конфигурация), 25% палмитинова киселина (съдържаща 16 въглеродни атома, наситена) и 33% стеаринова киселина.¹¹⁷

Въпреки че наситените мазнини обикновено се свързват с повишение на нивото на общия и LDL-холестерола,^{28, 37, 48} по-ранни проучвания доказаха, че стеариновата киселина вероятно не повишава нивото на холестерола.^{28, 48} Този факт бе потвърден от серия изследвания и мета-анализ на 60 контролирани проучвания върху хранителния режим, които заключиха, че приемът на стеаринова киселина не е свързан нито с понижение на нивото на HDL-холестерола, нито с повишение на нивото на общия и LDL-холестерола.^{8, 53, 54, 75, 111} Мета-анализът също потвърждава, че 1% изокалорийно енергийно заместване на въглехидрати със стеаринова киселина води до понижение на серумното ниво на триглицеридите със 17,0 pmol/L ($p < 0.001$).⁷⁵

Някои проучвания представят доказателства за неутралния ефект на стеариновата киселина по отношение на холестерола. Един предполагаем механизъм е понижена абсорбция на стеариновата киселина, установена в няколко проучвания при хора и животни,^{8, 12, 13, 43} но също така установена в минимални количества в други проучвания.^{9, 16} Тези разлики вероятно се дължат на относителната позиция на стеариновата киселина в молекулата на триглицеридите, която може да повлияе нейната степен на абсорбция.^{11, 81} Така може да бъде обяснено и предположението, че стеариновата киселина от растителен произход, например какао, може да се различава от стеариновата киселина от животински произход.⁶³ В някои проучвания върху хранителния режим се наблюдава понижена абсорбция на какаовото масло в сравнение с царевично олио,⁷⁶ което не се потвърждава в други.¹⁰⁶ Хетерогенността може да се дължи и на повишеното наличие на калций в шоколада - други проучвания установиха допълнително понижение на резорбцията на какаово масло с 13% при съвместен прием с калций (1 тегловен процент),¹⁰⁷ което се прилага и при производството на шоколад. Друг силен протективен механизъм е свързан с относително високия процент на десатурация на стеариновата киселина до мононенаситената олеинова киселина,^{10, 15, 16, 25, 93} киселина с предполагаем хипохолестеролемичен ефект^{54, 55, 56, 72} и протективен ефект по отношение на коронарната болест на сърцето (ИБС).^{38, 57}

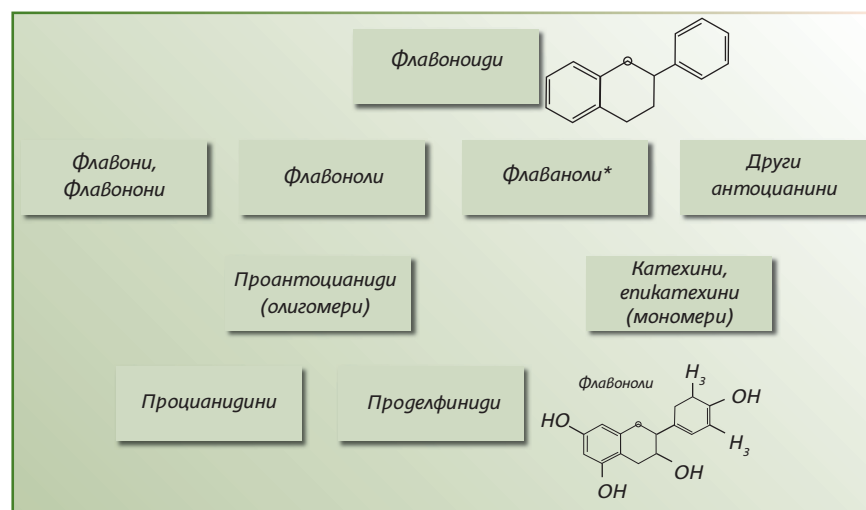
Други два потенциално благоприятни метаболитни ефекта на стеариновата киселина са антитромбоцитното и антихипертензивното ѝ действие. Проучвания върху хранителния режим доказаха, че стеариновата киселина редуцира средния тромбоцитен обем,^{46, 47} един от индексите на тромбоцитната активация. Противоречиви данни има относно връзката между стеариновата киселина и фактора на коагулацията VIIIc, предиктор за фатален изход от ИБС.^{2, 73, 74} Въпреки данните от едно по-ранно проучване, че стеариновата киселина може да повиши нивото на фактор VIIIc,⁷⁷ други две проучвания не установяват ефект върху нивото на фактор VIIIc при приложение на стеаринова киселина.^{78, 114} По-нови проучвания опровергаха резултатите от по-ранните и по-малки проучвания и фактически доказаха, че стеариновата киселина понижавя нивото на коагулационен фактор VIIIc в сравнение с палмитинова^{46, 115} и други наситени киселини.¹¹⁵ По отношение на зависимостта между стеариновата киселина и нивото на артериалното налягане, две проучвания установиха, че стеариновата киселина не повлиява неблагоприятно систолното артериално налягане.^{111, 130} Кръстосан анализ към проучването Multiple Risk Factor Intervention Trial дори установи, че нивото на стеариновата киселина е в обратна зависимост с нивото на диастолното артериално налягане.¹⁰⁸

Предвид резултатите от множество проучвания, доказващи, че стеариновата киселина има благоприятен или неутрален ефект върху артериалното налягане

и коагулационните параметри, се приема за невероятно стеариновата киселина да влошава глобалния сърдечно-съдов риск по пътя на тези два рисков фактора. Данните показват, че стеариновата киселина няма негативен ефект върху традиционните рискови фактори, дори благоприятства понижението на серумното ниво на триглицеридите при изокалорийна замяна на въглехидрати.

Обсервационни проучвания върху ефектите на стеариновата киселина

Обсервационните проучвания върху зависимостта между стеариновата киселина и сърдечно-съдовата болест не предоставят убедителни резултати. Сред ретроспективните проучвания едно японско контролирано проучване не потвърждава връзката между серумните нива на стеариновата киселина и коронарната стеноза,³⁵ друго, норвежко проучване, установява понижение на риска за миокарден инфаркт,¹²⁸ а проучване, проведено в Коста Рика,⁴⁴ съобщава за повишение на риска за възникване на миокарден инфаркт при повишен прием на стеаринова киселина с храната. На резултатите от последното проучване обаче не трябва да бъде придавана голяма тежест, тъй като ретроспективните съобщения за приема на храни са неточни.¹²⁶ Въпреки това, в няколко проспективни проучвания^{39, 109, 122, 124} е наблюдавано повишение на честотата и прогресията на коронарната болест, докато не се установява повишение на честотата на инсульта в друго проучване.¹¹⁰



Фиг. 1. Структура на флавоноидите и йерархическа класификация на най-честите флавоноиди. *Флаванолите са най-честите флавоноиди в какаото и в шоколада.

От друга страна, при проучванията, изследващи ефектите на стеариновата киселина, съществуват няколко ограничения. Първо, изследователите предупреждават, че анализите на хранителния прием на стеариновата киселина са твърде затруднени поради високата зависимост на приема на стеаринова киселина с приема на други мастни киселини (често $r=0,7$ до $0,9$), което възпрепятства точната оценка на корелациите.³⁹

Освен това, изследователите в най-голямото проучване, установяващо връзката между стеариновата киселина и повишението на сърдечно-съдовия риск, също отбелязват, че шоколадът допринася в твърде малка степен (5%) за общия прием на стеаринова киселина, основен източник на която са червените меса. На последно място, тъй като съществува процес на превръщане на стеариновата киселина в ненаситени мастни киселини,^{9, 15, 16, 25, 93} проучванията, изследващи серумните нива на стеариновата киселина, не отговарят на въпроса за зависимостта между приема на стеаринова киселина с храната и риска от възникване на заболяване. Корелациите на серумните нива на стеариновата киселина в дългосрочен план представляват ефектите на превръщане на стеариновата киселина, тъй като голямо количество от приетата с храната стеаринова киселина е била конвертирана до мононенаситени мастни киселини, които имат доказани протективни ефекти по отношение на сърдечно-съдовата болест.^{38, 55, 56, 57, 72}

Следователно, обсервационните проучвания върху корелацията между стеариновата киселина и сърдечно-съдовите болести предоставят твърде малко информация, а до този момент не е проведено епидемиологично проучване, което да отговори прецизно и изчерпателно на въпроса за връзката между стеариновата киселина, приета с храната, и сърдечно-съдовия риск. Голямо количество данни от краткосрочни рандомизирани проучвания сочат, че стеариновата киселина в състава на шоколада може да има благоприятни сърдечно-съдови ефекти. Необходими са обаче допълнителни проучвания в тази насока.

Популационни проучвания за здравословни ефекти на флавоноидите

Все повече проучвания потвърждават, че ексцесивните окислителни процеси стоят в основата на атеросклерозата, заболяване, при което в артериите се формират мастни депа и лезии. Ексцесивните окислителни процеси могат да се дължат на действието на свободните радикали – високо-реактивни молекули, способни да провокират увреждане на ДНК и други важни биологично-активни молекули в кръвоносните съдове (напр. някои протеини, мастни киселини, липопротеини и холестерол).

Интересът към флавоноидите в храната се възроди, тъй като, поради антиоксидантните си качества, те биха могли да играят важна роля в профилактиката на хроничните заболявания. Така например, ниската честота на сърдечните заболявания сред французите се счита за парадокс, тъй като хранителният им режим е богат на наситени мазнини и отчасти се обяснява с високата консумация на флавоноиди в състава на червеното вино.⁹² Консумацията на флавоноиди е в обратна зависимост със смъртността в дългосрочен план при изследване на различни популации, приемащи различни подкласове флавоноиди по различни схеми (фиг. 1).

Хипотезата, че флавоноидите имат протективен ефект по отношение на сърдечно-съдовата болест, се роди през 1993 г. със съобщението на Hertog³⁰ за установената обратна зависимост между приема на 5 вида флавоноиди (кверцетин, кемпферол, мирицетин, лутеолин и апигенин) и смъртността от коронарна болест на сърцето при мъже в Холандия. Следващите епидемиологични проучвания върху връзката между приема на флавоноиди и сърдечно-съдовата болест потвърдиха тези резултати.

През 1996 г. Rimm⁹⁹ и неговите сътрудници не установяват зависимост между приема на флавоноиди и честотата на нефаталния миокарден инфаркт, което потвърждава резултатите на Hertog.³¹ Съществуват обаче несъответствия в корелацията между приема на флавоноиди и риска за настъпване на сърдечна смърт. Rimm et al.⁹⁹ установяват, че наблюдаваната от тях обратна зависимост между приема

на флавоноиди и риска за настъпване на коронарна смърт се ограничава до мъжете с налично сърдечно-съдово заболяване (относителен риск 0,63), но не достига статистическа сигнификантност. Подобна обратна зависимост между приема на флавоноиди и коронарната смъртност съобщават и Yochum et al.¹²⁹ и Knekt et al.⁴⁹ Обратно, Hertog и сътр.³¹ установяват, че приемът на флавоноиди не оказва ефект върху честотата на сърдечно-съдовите инциденти, но е в умерено изразена позитивна зависимост със смъртността.

Резултатите от проведените до днес епидемиологични проучвания не потвърждават силна обратна зависимост между приема на флавоноиди и сърдечно-съдовата заболеваемост, но и не изключват възможността флавоноидите да имат протективен ефект. Въпреки че резултатите от тези проучвания са ажустирани по отношение на фактори като пол, хранителен режим и тютюнопушене, оценката на тези фактори не е прецизна и те не могат да бъдат елиминирани напълно чрез мултивариантен анализ. Освен това, повечето от епидемиологичните проучвания, проведени до момента, са фокусирани основно върху посочените 5 вида флавоноиди. Днес са познати повече от 4000 структурно различни представители на групата на флавоноидите. Използването на определени видове флавоноиди за изследване на връзката им със сърдечно-съдовата болест в епидемиологичните проучвания би могло да бъде също фактор за недостатъчна достоверност, тъй като отделните флавоноиди вероятно имат различни физиологични ефекти.

Характеристики на флавоноидите

Флавоноидите са дифенилпропани, съдържащи няколко фенолни хидроксилни групи, свързани с характерната за групата циклична структура, изградена от 15 въглеродни атома (C6-C3-C6) (фиг. 2). Флавоноидите се разделят в подкласове според структурата на въглеродния пръстен и обикновено се класифицират според наличието или отсъствието на 2,3-двойна връзка, 3-хидроксилна група и/или 4-оксо-група. В рамките на един подклас характеристиките на отделните флавоноиди варират

според броя и взаимното разположение на хидроксилните групи, свързани с пръстените А и В, а така също и според вида и броя на веществата, които ги субституират (напр. захар).

От много време е известно, че флавоноидите са широко разпространени в растителното царство, но едва напоследък флавоноидите в храните се превърнаха в обект на научен интерес. За съжаление обаче характеристиките на флавоноидите, срещани се в храните, все още не са детайлно проучени. Не е изненадващ фактът, че видът и количеството флавоноиди, представени в различни храни от растителен произход, варира значително.

Освен вариациите между отделните храни, съществуват и вариации в рамките на дадена храна, тъй като флавоноидите са вторични метаболити, произведени от растението в отговор на различни стимули от околната среда, като огряване, въздействия от страна на насекомите, инфекции и др.

Последващата земеделска и кулинарна обработка на растенията вероятно също има значително влияние върху състава и съдържанието на флавоноидите. Така например се съобщава за голяма вариация на флавоноидите в червеното вино, свързана с престояването му, географското разположение, производствените практики, вида на червеното вино и финирането му (обработка, обикновено с протеини, с цел избистряне и предотвратяване на образуването на утайка). При тези широки вариации са необходими обширни извадки, за да бъде изградена адекватна база данни за храните и напитките, съдържащи флавоноиди. Тъй като тези вещества оказват определени ефекти върху здравето, установени в клинични и лабораторни проучвания, такава база данни е необходима, за да се дефинират нивата на консумация на флавоноидите с цел да бъде установена зависимост между приема им и сърдечно-съдовата инцидентност.

Потенциални механизми на действие на флавоноидите

Антиоксидантна активност. Механизмите на действие, отговорни за протективните свойства на флавоноидите, понастоящем са обект на изследвания. От голям интерес за изследователите е тяхната антиоксидантна активност, която варира значително в зависимост от структурните им особености. Флавоноидите проявяват антиоксидантното си действие чрез няколко механизма, сред които отдаване на водород, дезактивиране на синглетния кислород, елиминирание на свободните радикали и свързване на метали с окислително-редукционна активност в хелатни комплекси. Разработени са много експериментални постановки с цел оценка на антиоксидантния потенциал на флавоноидите чрез елиминирането на свободни радикали. Антиоксидантната активност на различните флавоноиди, определена чрез тези методи, корелира с редукционния им потенциал и броя на наличните хидроксилни групи в молекулите им.

Изследванията на антиоксидантната активност на храните, богати на флавоноиди, показваха, че антиоксидантната активност, измерена чрез абсорбционния капацитет за кислород-съдържащи радикали (ORAC), се повишава с повишението на концентрацията на флавоноиди в храната (фиг. 3). Така Prior и сътр.⁸⁸ доказаха зависимост между съдържанието на антоцианин в различни сортове боровинки и техния антиоксидантен капацитет, а Adamson¹ е установил силна зависимост между съдържанието на процианидин в какаото и няколко вида шоколад и антиоксидантния капацитет на тези продукти.

Тъй като винаги се е приемало, че антиоксидантната активност на флавоноидите се определя от тяхната структура, целта на повечето изследвания е да определи дали консумацията на тези вещества повишава антиоксидантната активност на кръвния серум. Whitehead et al.¹²⁵ показаха, че червеното вино (но не и бяло вино) в количество 300 ml (приблизително 3 чаши) сигнификантно повишава антиоксидантната активност на кръвния серум. Наблюденият ефект е подобен на този при приема на 1 g аскорбинова киселина. Разликата в ефектите на червеното и бялото вино

Клас флавоноиди	Структура	Храни	Количества (mg/100 g или mL)
Антоцианини		Червени боровинки Ягоди Червено вино	46–172 23–59 0,12–9,97
Флавоноли		Червени боровинки Лук Ябълка Червено вино	13,9–26,8 28–49 2,1–7,2 0,97–5,45
Флаваноли		Ябълка Шоколад Червено вино Черен чай	5–15 20–400 2,2–45 7,5–35
Процианидини		Шоколад Ябълка Червено вино	50–1180 49–104 10,3–57,1

Фиг. 2. Субкласове флавоноиди и хранителни източници

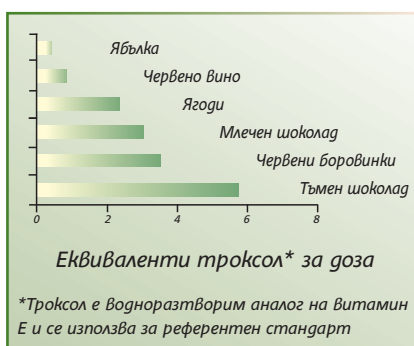
вероятно се дължи на съдържанието и концентрацията на флавоноиди, които са по-високи за червеното вино.

За да потвърди концепцията, че повишението на антиоксидантния серумен капацитет се дължи на флавоноидите, Wang и сътр.¹²¹ провеждат клинично проучване с повишаващи се дози шоколад, известен с високото си съдържание на флавоноиди. В това проучване се наблюдава корелация между повишената консумация на шоколад, повишената концентрация на флавоноида епикатехин в кръвната плазма и повишения ѝ антиоксидантен капацитет. Изследователите допускат възможността повишената антиоксидантна серумна активност да се дължи на епикатехина, циркулиращ в кръвта.

Въпреки това към интерпретацията на тези данни трябва да се подхожда с внимание, тъй като биологичните ефекти на тази суплементация не са напълно известни. Още повече, че оксидативното увреждане като първична причина за сърдечно-съдовата болест се поставя под въпрос от някои изследователи, както и хипотезата, че антиоксидантите, приемани с храната, могат да профилират появата и да забавят прогресията на болестта. Възможно е флавоноидите в състава на храната да проявяват и кардиопротективни ефекти в допълнение към антиоксидантните си качества.

Инхибиция на окислението на LDL-холестерола. Окислителните модификации на холестерола в състава на липопротеините с ниска плътност (LDL) се смятат за ключов фактор за формирането на атероматозните лезии в артериалната стена и последващото развитие на атеросклероза. Същност чувствителността на LDL може да се приеме за биомаркер за наличието, тежестта и прогресията на заболяването. Изследователите концентрират вниманието си върху потенциалната роля на флавоноидите в предотвратяването на окислителните модификации на LDL, което може да предотврати или да забави атеросклеротичния процес.

Много флавоноиди и богати на флавоноиди храни са изследвани по отношение на потенциала си да инхибират окислението на LDL и кардиопротективната си ефективност. Множество флавоноиди, като тези, открити в шоколада,



Фиг. 3. Съпоставка на антиоксидантна активност

известни като процианидини,⁷ в богатите на флавоноиди храни, като червеното вино,¹⁹ предотвратяват окислението на LDL при добавянето им в окислителни системи *in vitro*. Данните за инхибицията на окислението на LDL при консумация на богати на флавоноиди храни обаче са противоречиви. Така например Kondo et al.⁵¹ установиха, че LDL, изолирани от индивиди 2 часа след консумация на 35 g обезмаслено какао, са по-резистентни към окисление в сравнение с LDL, изолирани от същите пациенти преди приема на какао. Обратно, други проучвания, изследващи влиянието на консумацията на чай върху оксидативната чувствителност на LDL, не потвърдиха такъв ефект.¹¹⁸

От важно значение е фактът, че различните флавоноиди инхибират окислението на LDL в различна степен. Bearden et al.⁷ установяват, че колкото повече флавоноидни молекули са свързани в процианидинови олигомери, съдържащи се в какаото, толкова е по-голям инхибиторният капацитет на последните по отношение на окислението на LDL *in vitro*. Известно е, че някои шоколади са богати на процианидинови олигомери, докато чаят е богат на флавоноидни мономери, което може да обясни разликата в резултатите на посочените проучвания.

Тромбоцитна активация и агрегация. Тромбоцитите в кръвта играят основна роля в патогенезата на сърдечно-съдовата болест и тромбозата. За целите на профилактичното антитромботично лечение се използват тромбоцитни инхибитори, като аспирин, и евентуално антиоксиданти. Повишената тромбоцитна агрегация се смята за потенциален рисков фактор за сърдечно-съдово заболяване. В този аспект флавоноидите могат да повлияят тромбозата и сърдеч-

но-съдовата болест, действайки върху тромбоцитната активация и функция.

Изследователите потвърдиха, че флавоноидите могат да инхибират тромбоцитната агрегация *in vitro*. Така например Tzeng et al.¹¹⁶ установиха, че чистите флавоноидни компоненти имат антиагрегантен ефект, тъй като инхибират образуването на тромбоксан – механизъм, по който действа и аспирин. Друго изследване отдава антиагрегантните ефекти на флавоноидите на способността им да повишават нивото на цАМФ, който играе важна роля в контрола на тромбоцитната агрегация.

Способността на флавоноидите да инхибират тромбоцитната агрегация е потвърдена след консумация на храни, богати на флавоноиди, като червено вино, сок от червен грейпфрут и какао. В наскоро проведено клинично проучване бяха изследвани ефектите на какаова напитка с високо съдържание на флавоноиди върху маркерите на тромбоцитната активация и функция.⁹¹ След консумация на напитката е наблюдавана понижена експресия на рецептори върху повърхността на тромбоцитите. Тези рецептори осъществяват взаимодействията между тромбоцитите и ендотела, а така също и тромбоцитната агрегация. Тези наблюдения са потвърдени по-късно при изследване на тромбоцитната първична хемостаза, оценяваща се чрез времето, необходимо за образуване на кръвен съсирек. След прием на какаова напитка процесът на времето на кръвосъсирване се удължава в сравнение с времето, отчетено преди консумация на напитката. Следователно, консумацията на какаова напитка, богата на флавоноиди, понижава нивото на маркерите на възпалението, свързани с тромбоцитната агрегация. Тази концепция се потвърждава от Folts et al.¹⁸ и Osman et al.,⁸⁵ които доказват, че компоненти в червеното вино и червения грейпфрут след консумация инхибират тромбоцитната активация при хора и експериментални животни. Следователно, някои флавоноиди в някои храни от растителен произход, особено червеното вино и какаото, вероятно имат протективен ефект по отношение на сърдечно-съдовата болест чрез инхибиция на тромбоцитната активация и агрегация, а така също и чрез подобрене на оксидативната защита.

Флавоноиди В шоколада

В 100 g млечен шоколад се съдържат 170 mg антиоксиданти от групата на флавоноидите, процианидините и флавонолите.¹¹² Шоколадът е основният източник на процианидини в западните страни (18–20%).^{3, 26} Флавоноидите принадлежат към клас антиоксиданти, наречен растителни полифеноли. Основната структура на флавоноидите представлява С6-С3-С6 верига с две ароматни ядра и различна степен на хидроксилиране, диференцираща отделните типове флавоноиди. Флавоноидите могат да бъдат разделени в различни подкласове, сред които от значение са флавонолите, флавонолите, флаваноните, катехините, антицианидините и изофлавононите. Какаото е изключително богато на флавоноиди, епикатехин, катехин и процианидини (полимери на катехините и епикатехините).⁸⁰

Множество проучвания сравняват количествено съдържанието на флаво-

ноиди в какаото и други храни. На фиг. 4 е представено съдържанието на флавоноиди в млечния и тъмния шоколад и други храни с високо съдържание на флавоноиди. Най-високо е съдържанието на полифеноли (611 mg за дадено количество епикатехин) и флавоноиди (564 mg за същото количество епикатехин) в какаото, по-високо дори в сравнение с чая и червеното вино.⁶¹ Тъмният шоколад съдържа значително по-високо количество флавоноиди в сравнение с млечния шоколад (951 mg катехини в 40 g шоколад в сравнение с 394 mg в същото количество бял шоколад)¹¹⁹ и концентрацията на епикатехините в тъмния шоколад е съпоставима с тази в червеното вино и чая.¹¹⁹ Трябва да се отбележи също, че тъмният шоколад съдържа значително по-високо количество полифеноли и катехини в сравнение с млечния шоколад ($126 \pm 7.4 \mu\text{mol/g}$ в сравнение с $52.2 \pm 20.2 \mu\text{mol/g}$).¹¹⁹ Освен че концентрацията на флавоноиди е по-висока в черния шоколад, флавоно-

идите имат и по-изразен биологичен ефект в състава на черния шоколад в сравнение с млечния шоколад, защото млякото в състава на млечния шоколад може да инхибира чревната резорбция на флавоноидите.¹⁰⁴ Не на последно място, шоколадът е богат на процианидинови флавоноиди, по концентрация доближаващ се до богатите на процианидини ябълки.²⁷ Следователно, шоколадът е хранителен продукт, богат на флавоноиди, особено катехини, епикатехини и процианидини.

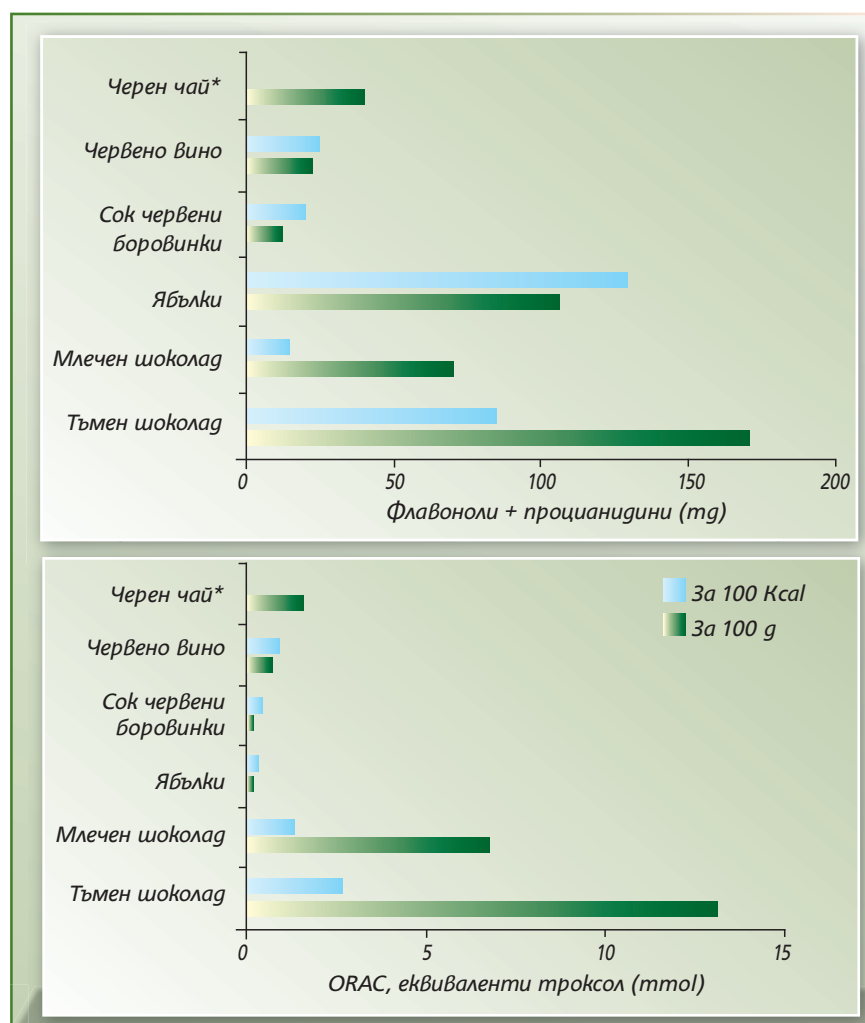
Механизми на биологично действие на флавоноидите

Бионаличността на шоколадовите флавоноиди е силно зависима от дозата.^{58, 94, 121} Съществуват няколко механизма, по които флавоноидите осъществяват протективния си сърдечно-съдов ефект – антиоксидантен, антитромбоцитен, противовъзпалителен, а вероятно и повишаващ нивото на HDL-холестерола, антихипертензивен и подобряващ ендотелната функция.

Централен процес в патогенезата на атеросклерозата е окислението на липопротеините с ниска плътност (LDL). Химичната структура на флавоноидите обуславя очистващото им действие по отношение на свободните радикали, което означава, че флавоноидите имат антиоксидантен ефект.⁹⁵ Множество проучвания потвърдиха ролята на флавоноидите като антиоксиданти в биологичните системи. Доказан е мощният антиоксидантен ефект на флавоноидите в състава на шоколада *in vitro* в условията на изкуствено създаден оксидативен стрес,^{51, 61, 82, 83, 123} а така също и повишението на антиоксидантния капацитет като част от състава на шоколадови храни.^{1, 71, 84, 89, 120,}

¹²¹ Освен това, няколко проучвания показва, че флавоноидите понижават нивото на липидна пероксидация в биологичните мембрани поради способността на липидно-разтворимите флавоноидни молекули да се инкорпират в мембраните.¹²⁷ Друго рандомизирано проучване доказва, че богатите на флавоноиди храни оказват протективен ефект по отношение на човешките лимфоцити в условията на оксидативен стрес.⁶⁰

В патогенезата на атеросклерозата е въввлечена и агрегацията на тромбоцитите в областта на руптура на пла-



Фиг. 4. Съдържание на флавоноиди и антиоксидантен капацитет (ORAC) на млечен и черен шоколад спрямо други съдържащи флавоноиди храни

ката и ендотелната дисфункция. Някои изследвания показваха, че множество компоненти на шоколада, особено катехини и епикатехини, имат значителен антитромбоцитен ефект, подобен в количествено отношение на този на аспирина.⁸⁷ Рандомизирани проучвания, изследващи маркерите на тромбоцитната активация, формирането на микрочастици и първичната тромбоцитна агрегация като крайни критерии на оценка, установиха, че ежедневият прием на какаови напитки е свързан със сигнификантна редукция на тези критерии при здрави доброволци.^{36, 79, 90, 91} Също така е наблюдавана сигнификантна корелация между редукцията на тези критерии и плазмената концентрация на катехин и епикатехин.^{36, 79, 90, 91} Друго проучване установява значима редукция на тромбоцитната активация при индивиди, консумиращи 100 g тъмен шоколад дневно, в сравнение с индивиди, консумиращи същото количество бял или млечен шоколад.⁴¹ Рандомизирани проучвания показваха също, че консумацията на тъмен шоколад с високо съдържание на флавоноиди е свързана със значимо подобрене на ендотелната функция, изразено чрез повишение на медираната от кръвотока дилатация на брахиалната артерия^{17, 29, 45} и вероятно дължащо се на повишение на локалната продукция на азотен оксид от флавоноидите в шоколада.^{29, 45}

Шоколадът може да повлияе и нивата на левкотриените и простаглицлините. Левкотриените са мощни вазоконстриктори, вещества с провъзпалително действие и стимулиращ тромбоцитната агрегация ефект, докато простаглицлин е вазодилататор, инхибиращ тромбоцитната агрегация. Консумацията на шоколад с висока концентрация на процианидин (147 mg) сигнификантно понижава нивото на левкотриените (29%) и повишава нивото на простаглицлин (32%) в сравнение с консумацията на шоколад с ниско съдържание на процианидин (3.3 mg).¹⁰² Проучвания *in vitro* потвърдиха, че шоколадът съдържа компоненти, инхибиращи пътя на липоксигеназата, в който се образуват проинфламаторните левкотриени.^{101, 102} Днес възпалението се смята за независим механизъм в патогенезата на атеросклерозата, а маркерите на възпалението са доказани предиктори на риска от настъпване на бъдещ сърдечно-съдов

инцидент.^{64, 86, 96, 97, 98} Освен въздействието върху липоксигеназния път, какаовите полифеноли редуцират възпалението и по други механизми – инхибиция на митогениндуцираната активация на Т-клетките, поликлонална активация на В-клетките, редукция на експресията на информационна РНК за интерлевкин-2 (IL-2) и редукция на секрецията на IL-2 от Т-клетките.¹⁰⁰ В други проучвания се установява, че процианидините в състава на шоколада могат да модулират множество други цитокини (напр. IL-5, TNF- α , TGF- β), редуцирайки инфламаторните им ефекти.^{65, 66, 67, 68, 69}

Много проучвания, изследващи какаовите хранителни продукти, съобщават за повишение на нивото на HDL-холестерола^{70, 71, 120} и понижение на артериалното налягане.^{20, 23, 24, 113} Съществуват и данни за понижение на нивото на LDL-холестерола²⁰ и подобрене на инсулиновата чувствителност при прием на шоколад с високо съдържание на флавоноиди.

Голямата база от данни, получени от лабораторни изследвания и рандомизирани клинични проучвания, потвърждава протективните ефекти на шоколада с високо съдържание на флавоноиди – чрез инхибиция на окислението на LDL-холестерола, инхибиция на тромбоцитната агрегация, подобрене на ендотелната функция, повишение на нивото на HDL-холестерола, понижение на артериалното налягане, редукция на възпалението, а следователно – протективен ефект по отношение на глобалния сърдечно-съдов риск.

Обсервационни проучвания върху ефектите на флавоноидите

Проучванията върху стеариновата киселина и флавоноидите оценяват само ефектите на тези вещества върху междинните сърдечно-съдови параметри. Резултатите от краткосрочните проучвания обаче не винаги могат да бъдат интерполирани към дългосрочните ефекти и крайния сърдечно-съдов изход. Необходимо е проследяването на сърдечно-съдовия изход в дългосрочни обсервационни проучвания. Едно малко проучване установява, че умерената консумация на бонбони и шоколад е свързана с понижение на общата смъртност,⁶² но този анализ не диференцира

нито консумацията на шоколад, нито честотата на сърдечно-съдовите инциденти. Следователно, при отсъствие на специфични проучвания върху флавоноидите в състава на шоколада и риска за развитие на сърдечно-съдова болест, проучванията за всички флавоноиди са най-сигурният източник на данни за оценка на риска.

Най-ранното международно проучване, изследващо връзката между флавоноидите и риска от сърдечно-съдова болест, показва, че приемът на флавоноиди е свързан с понижение на сърдечно-съдовата смъртност.³² Някои проучвания не установяват понижение на сърдечно-съдовата инцидентност, свързано с консумацията на флавоноиди,^{22, 99, 105} а други проспективни проучвания наблюдават понижение на риска от миокарден инфаркт, свързано с приема на флавоноиди.^{30, 33} Липсата на такава зависимост е потвърдена по отношение на инсулта. С изключение на едно малко проучване, което установява сигнификантно понижение на риска от инсулт при повишение на общия прием на флавоноиди,⁵⁹ повечето проучвания не потвърждават връзка между приема на флавоноиди и риска от инсулт.^{4, 34, 105, 129} Повечето от тези проучвания не притежават достатъчна статистическа мощност, за да представят солидни данни по отношение на инсулта, нито да стратифицират инсулта на базата на етиологичен принцип.

Най-добра доказателствена база има за зависимостта между приема на флавоноиди и коронарната смъртност. В осем кохортни проучвания се наблюдава понижение на риска за настъпване на смърт поради коронарна болест на сърцето при повишен прием на общото количество флавоноиди или на определени типове флавоноиди,^{3, 4, 30, 32, 33, 49, 50, 99, 129} като едно проучване установява маргинална асоциация при мъжете с налично сърдечно-съдово заболяване.⁹⁹ Само едно проучване не установява корелация между приема на флавоноиди и коронарната смъртност.³¹ Както отбелязват авторите на едно от проучванията, високата консумация на мляко с чая може да инхибира резорбцията на флавоноидите,³¹ тъй като млякото предотвратява чревната резорбция на флавоноидите.¹⁰⁴

Мета-анализ на данните от 7 проспективни проучвания, проведени преди 2001 г., показва, че флавоноидите имат протективен ефект по отношение на коронарната смъртност.⁴⁰ Този мета-анализ обаче не включва данните от обширно кохортно проучване, изследващо 38 445 жени,¹⁰⁵ което открива несигнификантна обратна зависимост между приема на флавоноиди и коронарната смъртност. Резултатите от допълнен мета-анализ все още потвърждават сигнификантна асоциация между приема на флавоноиди и риска от настъпване на сърдечно-съдова смърт (RR=0,81; 95% CI:0,71–0,92; сравнение между най-високия и най-ниския терцил). Ограничение на този мета-анализ е това, че флавоноидите са представени от множество фракции полифенолови субстанции, чието разнобразие вероятно варира при отделните проучвания поради използването на различни хранителни източници на флавоноиди. Въпреки това, тъмният шоколад съдържа значително по-голямо количество флавоноиди в сравнение с чая, ябълката, лука и червеното вино.¹¹² Така например в шоколада се срещат всички от флавоноидите, срещани се в чая,⁵ като концентрацията на катехините в шоколада е 4 пъти по-висока от тази в чая,⁵ а в шоколада се съдържат и множество флавоноиди, непредставени в чая. По такъв начин консумацията на шоколад допринася съществено за общия прием на флавоноиди в много страни.¹⁴ Резултатите от обсервационните проучвания върху протективните ефекти на флавоноидите в шоколада по отношение на сърдечно-съдовия риск обаче не позволяват извеждането на твърдо заключение и е необходимо провеждането на допълнителни проучвания в тази насока.

Тези епидемиологични данни, в комбинация с обширната доказателствена база от краткосрочните рандомизирани проучвания, изследващи флавоноидите в състава на шоколада, показват, че приемът на флавоноиди под формата на шоколад вероятно има протективен ефект по отношение на сърдечно-съдовата смъртност и особено по отношение на коронарната смъртност. Имайки предвид, че тъмният шоколад съдържа значително по-високо количество флавоноиди в сравнение с млечния шоко-

лад и че млякото инхибира резорбцията на флавоноидите, има основание да се препоръча консумацията на тъмен прелечен шоколад.

Заклучение

По данни на International Cocoa Organization продукцията на шоколад нарасна от 1,2 милиона тона годишно през 1960 г. до 3,2 милиона тона годишно през 2004 г.⁴² Нарастващата консумация на шоколад и повишаващото се разпространение на сърдечно-съдовата болест в световен мащаб поставя въпросът за евентуалната зависимост между шоколада и сърдечно-съдовия риск. Предвижданото повишение на консумацията на шоколад в глобален аспект би могло да има изразен ефект върху сърдечно-съдовия риск, ако такава зависимост се потвърди.

Настоящият обзор, базиран на данни от лабораторни изследвания и рандомизирани клинични проучвания, установява, че стеариновата киселина вероятно има неутрален ефект по отношение на сърдечно-съдовата болест, докато данните от проспективните обсервационни проучвания показват, че флавоноидите имат протективен ефект по отношение на сърдечно-съдовата болест и могат да понижат риска от настъпване на сърдечно-съдова смърт. Приема се, че консумацията на тъмен шоколад в количество 50 г дневно може да редуцира риска от развитие на сърдечно-съдова болест с 10,5% (95% CI: 7,0%–13,5%),²¹ но тази оценка се основава на резултатите от краткосрочни проучвания, екстраполирани към дългосрочния изход от сърдечно-съдовата болест. Следователно, от първостепенна важност сега е провеждането на дългосрочни рандомизирани проучвания, оценяващи сърдечно-съдовия риск в дългосрочен план, с цел да бъде изяснено окончателно влиянието на консумацията на шоколад върху сърдечно-съдовия изход. ●

Книзоници

1. Adamson GE, Lazarus SA, Mitchell AE, Prior RL, Cao G, Jacobs PH, Kremers BG, Hammerstone JF, Rucker RB, Ritter KA, Schmitz HH: HPLC method for the quantification of procyanidins in cocoa and chocolate samples and correlation to total antioxidant capacity. *J Agric Food Chem* 1999, 47(10):4184–4188.

2. Assmann G, Cullen P, Heinrich J, Schulte H: Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year followup of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM). *Prospective Cardiovascular Munster Study. Isr J Med Sci* 1996, 32(6):364–370.
3. Arts IC, Hollman PC, Feskens EJ, Bueno de Mesquita HB, Kromhout D: Catechin intake and associated dietary and lifestyle factors in a representative sample of Dutch men and women. *Eur J Clin Nutr* 2001, 55(2):76–81.
4. Arts IC, Jacobs DRJ, Harnack LJ, Gross M, Folsom AR: Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women. *Epidemiology* 2001, 12(6):668–675.
5. Arts IC, Hollman PC, Kromhout D: Chocolate as a source of tea flavonoids. *Lancet* 1999, 354(9177):488.
6. Baer DJ, Judd JT, Kris-Etherton PM, Zhao G, Emken EA: Stearic acid absorption and its metabolizable energy value are minimally lower than those of other fatty acids in healthy men fed mixed diets. *J Nutr* 2003, 133(12):4129–4134.
7. Bearden MM, Pearson DA, Rein D, et al. Potential cardiovascular health benefits of procyanidins present in chocolate and cocoa. In: Parliament TH, Ho C-T, Schieberle P (eds.). *Caffeinated Beverage Health Benefits, Physiological Effects and Chemistry*. 2000, Washington, DC: *American Chemical Society*. P 177–86.
8. Bonanome A, Grundy SM: Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *N Engl J Med* 1988, 318(19):1244–1248.
9. Bonanome A, Grundy SM: Intestinal absorption of stearic acid after consumption of high fat meals in humans. *J Nutr* 1989, 119(11):1556–1560.
10. Bonanome A, Bennett M, Grundy SM: Metabolic effects of dietary stearic acid in mice: changes in the fatty acid composition of triglycerides and phospholipids in various tissues. *Atherosclerosis* 1992, 94(2-3):119–127.
11. Brink EJ, Haddeman E, de Fouw NJ, Weststrate JA: Positional distribution of stearic acid and oleic acid in a triacylglycerol and dietary calcium concentration determines the apparent absorption of these fatty acids in rats. *J Nutr* 1995, 125(9):2379–2387.
12. Denke MA, Grundy SM: Effects of fats high in stearic acid on lipid and lipoprotein concentrations in men. *Am J Clin Nutr* 1991, 54(6):1036–1040.
13. Dougherty RM, Allman MA, Iacono JM: Effects of diets containing high or low amounts of stearic acid on plasma lipoprotein fractions and fecal fatty acid excretion of men. *Am J Clin Nutr* 1995, 61(5):1120–1128.

Пълната библиографска справка (130 източника) е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.