

# Herzschutz durch Kakaoflavanole

ISABELLA SUDANO, ANDREAS J. FLAMMER, ASTRID HIRT, SILVIYA CANTATORE, FRANK ENSELEIT, FRANK RUSCHITZKA, GEORG NOLL, ROBERTO CORTI\*



Isabella Sudano

In den letzten Jahren ist die Anzahl wissenschaftlicher Publikationen über kardiovaskulär protektive Effekte von Kakao und Kakaoprodukten deutlich angestiegen. Der nachfolgende Übersichtsartikel fasst die gewonnenen Erkenntnisse zusammen.



Andreas J. Flammer

Das medizinwissenschaftliche Interesse an Kakao geht auf Beobachtungen bei den auf Inseln vor Panama lebenden Kuna-Indios zurück (1). In dieser Population traten Bluthochdruck sowie der altersbedingte Blutdruckanstieg deutlich weniger

häufig auf als erwartet, und die kardiovaskuläre Mortalität war tiefer als bei den übrigen Einwohnern Panamas. Nach Migration auf das Festland gleicht sich der Blutdruck den Werten der Festlandbewohner an (1). Eine mögliche Erklärung fanden die Wissenschaftler in der Ernährung dieser Indiopopulation: Die Inselkunas tranken im Durchschnitt täglich etwa 5 Tassen eines sehr flavanolreichen Kakaos. Auf dem Festland, wo Kakao deutlich teurer ist, konsumieren die Ausgewanderten nur noch wenig und flavanolärmeren Kakao.

In Kakao befinden sich mehrere Inhaltsstoffe, die einen möglichen kardioprotektiven Effekt haben, wobei insbesondere die Flavanole Catechin und Epicatechin im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses stehen (1). Wie epidemiologische Studien zeigen, haben Nahrungsmittel

wie Obst, Gemüse, Rotwein, Nüsse oder Tee möglicherweise positive Effekte auf unsere Gesundheit (2). Diese Effekte werden unter anderem auf die antioxidativ wirksamen Polyphenole, insbesondere die Flavanole, zurückgeführt.

## Schokolade ist aber nicht gleich Kakao

Der Flavanolgehalt diverser Schokoladen und Kakaos variiert und ist abhängig von der Herkunftsregion der verwendeten Kakaofrüchte; er wird von der klimatischen Situation und insbesondere durch die Herstellungsprozesse (Fermentation, Trocknung und Röstung) beeinflusst (3). Deshalb bestehen zwischen verschiedenen Kakao- und Schokoladesorten deutliche Unterschiede im Flavanolgehalt. Mehr noch: Der häufig auf der Schokolade deklarierte Kakaogehalt kann nicht mit dem Flavanolgehalt gleichgesetzt werden, vor allem da häufig auch die flavanolarme Kakaobutter in die Berechnung des Kakaogehalts einfließt.

Bereits zwei Stunden nach dem Konsum einer flavanolreichen Schokolade steigt die antioxidative Kapazität im menschlichen Plasma an. Viele Faktoren können jedoch die Absorption, den Metabolismus und letztlich die Bioverfügbarkeit der Flavanole aus Kakaoprodukten beeinflussen. Die Bioverfügbarkeit der kakaoeigenen Antioxidanzien kann zudem

auch durch die gleichzeitige Einnahme anderer Nahrungsmittel beeinflusst werden (4).

## Kakao und Blutdruck

Nach den ersten Beobachtungen in Panama haben zahlreiche klinische Studien den Effekt von Kakao und Kakaoprodukten auf den Blutdruck evaluiert (5). In zwei 2012 publizierten Metaanalysen (6, 7) wurden die Daten dieser Studien zusammengefasst und die positive Wirkung von Schokolade und Kakao auf den Blutdruck bestätigt. Weitere Publikationen deuten darüber hinaus auf günstige Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel, das Lipidprofil und die Endothelfunktion hin (6, 8).

Persson et al. haben bei gesunden Probanden den Effekt von 75 g dunkler Schokolade auf die Aktivität des angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE) im Blut untersucht und gezeigt, dass Kakao als ACE-Hemmstoff fungieren kann (9). Dieser Effekt könnte zumindest teilweise, zusammen mit einer erhöhten Bioverfügbarkeit des Stickoxids (NO), die blutdrucksenkenden Effekte des Kakaos erklären.

## Epicatechin und Endothelfunktion

In der Regulation des Gefäßtonus, der durch die Freisetzung verschiedener vasokonstriktiv und/oder vasodilatatorisch wirkender Substanzen gesteuert

\*Herz-Kreislauf-Zentrum Kardiologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

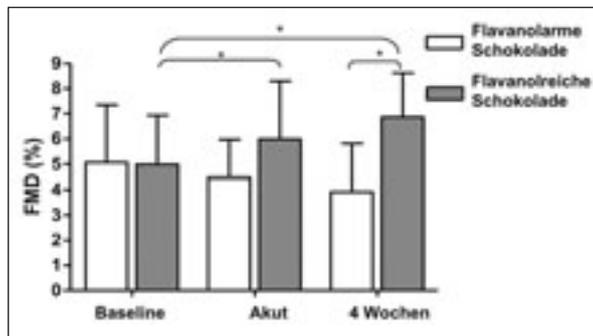


Abbildung: Akuter (2 Stunden) und chronischer Effekt (4 Wochen) des Konsums einer flavanolreichen beziehungsweise flavanolarmen Schokolade auf die Endothelfunktion, gemessen als flussabhängige Vasodilatation (FMD) \* $p < 0,05$ . (modifiziert nach [13])

wird, spielt das Endothel eine herausragende Rolle. Zu den am besten charakterisierten vom Endothel freigesetzten Vasodilatoren gehören das Stickstoffmonoxid-(NO)-Radikal und das Prostaglandin (10).

Eine Endotheldysfunktion ist charakteristisch für eine frühe Atherosklerose und damit auch eng assoziiert mit den meisten kardiovaskulären Risikofaktoren. Eine endotheliale Dysfunktion ist charakterisiert durch eine verminderte vaskuläre Bioverfügbarkeit von NO, durch eine erhöhte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies oder eine erhöhte Produktion von Vasokonstriktoren wie Angiotensin II und Endothelin (11). Antioxidanzien sind in der Lage, die Endotheldysfunktion zu verbessern (12).

Schokolade beziehungsweise Kakao kann bei Patienten mit Funktionsstörungen des Endothels – wahrscheinlich durch den günstigen Effekt der Flavanole – eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit bewirken. Das konnte in verschiedenen Studien bei gesunden Rauchern, bei Patienten nach Herztransplantation, Patienten mit Herzinsuffizienz sowie bei Diabetikern oder Patienten mit arterieller Hypertonie nachgewiesen werden (5). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnten wir zeigen, dass eine flavanolreiche Schokolade die Endothelfunktion nicht nur kurzfristig, sondern sogar auf längere Sicht verbessern kann (13) (siehe *Abbildung*).

Neben einem gesunden Endothel kann auch die Vermehrung der aus dem Knochenmark stammenden endothelialen

Progenitorzellen (EPC) im Blut einen Beitrag zur kardiovaskulären Protektion liefern. In einer randomisierten Studie mit Patienten mit koronarer Herzerkrankung wurde der Effekt von Kakaotränken mit hohem beziehungsweise tiefem Flavanolgehalt auf die Zahl der zirkulierenden EPC verglichen (14). Wird Kakao mit hohem Flavanolgehalt getrunken, kommt es zu einem mehr als doppelt so

hohen Anstieg der EPC im peripheren Blut als nach einem Kakaodrink, der weniger Flavanole enthält.

### Kakao und Thrombozytenaggregationshemmung

2001 zeigte die Arbeitsgruppe um Rein, wie ein flavanolreiches Kakaotränke die Plättchenaktivierung durch ADP oder Adrenalin hemmt (15), ein ähnlicher Effekt wie bei Aspirin. In weiteren Studien anderer Arbeitsgruppen (16–18) war die Hemmung der Plättchenaggregation – sowohl ex vivo als auch in vivo – bereits nach kleinen Mengen kommerzieller Schokolade nachweisbar. Da Thrombozyten bei der Pathogenese arteriosklerotischer Erkrankungen beteiligt sind, dürften aspirinähnliche Effekte von Kakao bei der kardiovaskulären Protektion eine Rolle spielen.

### Antiinflammatorische Effekte

Bei der Atherosklerose spielen auch Entzündungsvorgänge eine wichtige Rolle. In vitro konnte nachgewiesen werden, dass Kakaoflavanole einen Einfluss auf Zytokine haben und deren proinflammatorische Eigenschaften verringern (19). Durch die entzündungshemmenden Effekte von Kakao kommt es auch zu einer Abnahme der Leukotriene (20) sowie einer Reduktion des C-reaktiven Proteins im Blut (21, 22).

### Kakao, Körpergewicht, Blutfette und Zucker

Eine 100-g-Tafel Milkschokolade enthält etwa 540 kcal, dunkle Schokolade etwas

weniger als 500 kcal. Weil Schokolade nicht nur reich an Kalorien, sondern auch an Fetten und Zucker ist, sind viele Fachleute vorsichtig, den Konsum von Schokolade für die kardiovaskuläre Prävention zu propagieren (3, 23).

Interessanterweise führen Kakaoprodukte zu einem Anstieg des kardioprotektiven HDL-Cholesterins und zu einer Reduktion des LDL-Cholesterins sowie zu einem Schutz des LDL-Cholesterins gegen Oxidation (1, 24); auch hierdurch könnte sich allenfalls das kardiovaskuläre Risiko vermindern. Die dazu verfügbaren Daten sind allerdings etwas widersprüchlich.

Eine 2011 publizierte Metaanalyse zeigt eine signifikante Reduktion des Gesamt- und LDL-Cholesterins unter Kakao und dunkler Schokolade, allerdings ohne Effekte auf das HDL-Cholesterin und die Triglyzeride (25).

Neben dem Fettgehalt spielt auch der Zuckergehalt eine Rolle, der je nach Sorte stark variiert. So enthalten 100 g Milkschokolade etwa 56 g Kristallzucker, dunkle Sorten mit einem höheren Kakaoanteil deutlich weniger (25–15 g). Ein wahrscheinlich positiver Nebeneffekt der dunklen «bitteren» Schokolade ist, dass sie rasch ein Sättigungsgefühl auslösen kann. Deshalb isst man davon in der Regel weniger als von den süßen Milkschokoladen. Somit können Befürchtungen, an Gewicht zuzunehmen, bei moderatem Genuss dunkler Schokoladen mit hohem Kakaoanteil relativiert werden (26). Eine 2012 publizierte Studie zeigte sogar, dass Personen, die regelmässig Kakaoprodukte konsumieren, einen niedrigeren Body-Mass-Index haben als jene, die keine Kakaoprodukte zu sich nehmen (11).

Eine italienische Forschungsgruppe hat den Effekt von 100 g dunkler Schokolade pro Tag mit einer flavanolfreien weissen Schokolade bei gesunden Probanden und Patienten mit arterieller Hypertonie auf die postprandiale Endotheldysfunktion verglichen (27). Nach einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) waren eine vorübergehende Störung der Endothelfunktion sowie ein erhöhter oxidativer Stress nachweisbar. Die flavanolreiche, nicht aber die flavanolfreie Schokolade konnte diesen Effekt verhindern (27).

## Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

Eine epidemiologische Studie aus den Niederlanden zeigte 2006 die ersten überzeugenden Daten zu einem positiven kardiovaskulären Effekt von Kakaoprodukten (28).

An dieser Studie nahmen 470 ältere Männer (> 70 Jahre) teil. Entsprechend der Höhe ihres täglichen Kakaoverzehrs wurden die Personen in Tertilen aufgeteilt. In das unterste Drittel wurden Studienteilnehmer eingeteilt, die bei Studienbeginn keine Kakaoprodukte zu sich nahmen. Die mediane Kakaoaufnahme der anderen lag bei 2,1 g täglich, entsprechend etwa 10 g dunkler Schokolade. Zu Beginn der Studie zeigte sich, dass Patienten mit hohem Kakaokonsum (oberstes Tertil) im Vergleich zu jenen im untersten Tertil niedrigere Blutdruckwerte (systolisch -3,7 mmHg, diastolisch -2,1 mmHg) aufwiesen. Die Teilnehmer der Studie wurden über 15 Jahre beobachtet. In dieser Zeit starben 314 Studienteilnehmer, davon 152 an kardiovaskulären Erkrankungen. Verglichen mit den Personen im untersten Tertil des Kakaoverzehrs betrug das adjustierte Sterberisiko im höchsten Tertil 50 Prozent für die kardiovaskuläre und 53 Prozent für die allgemeine Mortalität. Die Unterschiede zwischen den Gruppen und die Trends waren statistisch signifikant (28). Obwohl es sich hier nicht um eine randomisierte, kontrollierte Studie handelt, ist die Relevanz dieser Ergebnisse hinsichtlich der kardioprotektiven Effekte von Kakaoprodukten hoch.

Die Ergebnisse dieser Studie werden durch eine prospektive schwedische Kohortenstudie an Patienten mit koronarer Herzkrankheit gestützt (29). Bei Patienten nach einem Myokardinfarkt wurde eine deutliche inverse Beziehung zwischen der kardialen Mortalität und dem Schokoladenverzehr während der letzten 12 Monate vor der Krankenhausaufnahme nachgewiesen.

Die amerikanische Family Heart Study (30) sowie eine Studie aus Deutschland (31) berichten ebenfalls über die abnehmende Häufigkeit koronarer Herzerkrankungen durch Schokolade.

In der europäischen Kohortenstudie (31)

wurden die Patienten nach Quartilen des Schokoladenkonsums eingeteilt. Das Infarkt- und Apoplexierisiko betrug in der Quartile mit dem höchsten (7,5 g/Tag) gegenüber jener mit dem geringsten Schokoladenkonsum (1,7 g/Tag) 0,61. Es ist also 61 Prozent geringer als in der Quartile mit dem tiefsten Schokoladenkonsum.

Die schwedische Mammografiestudie zeigte eine Verminderung von Hospitalisationen und Sterblichkeit bei älteren herzinsuffizienten Frauen, falls sie auch nur kleine Mengen an Schokolade verzehrten (32). In einer aktuellen umfangreichen Metaanalyse konnte eine Reduktion des relativen Risikos für allgemeine kardiovaskuläre Erkrankungen um 37 Prozent und für Schlaganfälle um 29 Prozent bei Personen gezeigt werden, die viel Schokolade konsumieren (33).

Andere Arbeiten deuten darauf hin, dass moderater Schokoladenkonsum das Risiko für einen Schlaganfall reduzieren (34) sowie die kognitiven Funktionen positiv beeinflussen kann (35–37).

## Schlussfolgerung

Zu Kakao und den Kakaoprodukten liegen bisher nur wenige randomisierte und kontrollierte Untersuchungen vor. Viele der kontrollierten Studien zu Kakao, die übereinstimmend protektive Effekte belegen, fokussieren auf Surrogatmarkern (z.B. Blutdruck, Blutfette, Endothelfunktion usw.). Bei sogenannten harten Endpunkten, wie schwere Erkrankung oder Tod, sind wir derzeit auf Ergebnisse prospektiver epidemiologischer Studien angewiesen. Deren Resultate sind sehr konsistent und weisen auf eine bis zu 50 Prozent geringere kardiale Mortalität hin. Prospektive randomisierte und kontrollierte klinische Endpunktstudien sind derzeit allerdings nicht verfügbar.

Um die epidemiologischen Daten zu bestätigen und die optimale Dosierung, die Dosis-Wirkungs-Beziehungen sowie die Bedeutung der verschiedenen Inhaltsstoffe, insbesondere der Flavonoide und deren Mechanismen, zu identifizieren und die Nutzen-Risiko-Abwägung zu untersuchen, sind prospektive Studien mit grossen Fallzahlen unumgänglich. Erst

mit solchen Daten wird es möglich sein, verlässliche Empfehlungen zum Kakao- und Schokoladenkonsum abgeben zu können.

Die aktuelle Datenlage deutet jedoch darauf hin, dass ein täglicher moderater Konsum (ca. 25 g täglich) dunkler, flavonoidreicher Schokolade mit hohem Kakaanteil (z.B. 85%) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko – zusammen mit anderen präventiven Massnahmen (Ernährung, körperliche Aktivität, Medikamente) – zu empfehlen ist.

## Korrespondenzadresse:

PD Dr. med Isabella Sudano, PhD  
Herz-Kreislauf-Zentrum Kardiologie  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100, 8091 Zürich  
Tel. 044-255 58 41, Fax 044-255 48 59  
E-Mail isabella.sudano@usz.ch

## Literatur:

1. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK et al. Cocoa and cardiovascular health. *Circulation*, 2009. 119 (10): 1433–1441.
2. Heiss C, Keen CL, Kelm M. Flavonols and cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*, 2010. 31 (21): 2583–2592.
3. Hollenberg NK, Fisher ND. Is it the dark in dark chocolate? *Circulation*, 2007. 116 (21): 2360–2362.
4. Schramm DD, Karim M, Schrader HR et al. Food effects on the absorption and pharmacokinetics of cocoa flavanols. *Life Sci*, 2003. 73 (7): 857–869.
5. Sudano I, Flammer AJ, Roas S et al. Cocoa, blood pressure, and vascular function. *Curr Hypertens Rep*, 2012. 14 (4): 279–284.
6. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A et al. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr*, 2012. 95 (3): 740–751.
7. Ried K, Sullivan TR, Fakler P et al. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 8: p. CD008893.
8. Shrimme MG, Bauer SR, McDonald AC et al. Flavonoid-rich cocoa consumption affects multiple cardiovascular risk factors in a meta-analysis of short-term studies. *J Nutr*, 2011. 141(11): p. 1982-8.
9. Persson IA, Persson K, Hagg S et al. Effects of cocoa extract and dark chocolate on angiotensin-converting enzyme and nitric oxide in human endothelial cells and healthy volunteers – a nutrigenomics perspective. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011. 57(1): 44–50.
10. Flammer AJ, Luscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly*, 2010. 140: p. w13122.
11. Sudano I, Roas S, Noll G. Vascular abnormalities in essential hypertension. *Curr Pharm Des*, 2011. 17(28): p. 3039-44.
12. Munzel T, Gori T, Bruno RM et al. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J*, 2010. 31 (22): 2741–2748.
13. Flammer AJ, Sudano I, Wolfrum M et al. Cardio-

- vascular effects of flavanol-rich chocolate in patients with heart failure. *Eur Heart J*, 2012. 33 (17): 2172–2780.
14. Heiss C, Jahn S, Taylor M et al. Improvement of endothelial function with dietary flavanols is associated with mobilization of circulating angiogenic cells in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2010. 56 (3): 218–224.
  15. Rein D, Paglieroni TG, Pearson DA et al. Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function. *J Nutr*, 2000. 130 (8S Suppl): 2120S–2126S.
  16. Bordeaux B, Yanek LR, Moy TF et al. Casual chocolate consumption and inhibition of platelet function. *Prev Cardiol*, 2007. 10 (4): 175–180.
  17. Flammer AJ, Hermann F, Sudano I et al. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation*, 2007. 116 (21): p. 2376–2382.
  18. Hermann F, Spieker LE, Ruschitzka F et al. Dark chocolate improves endothelial and platelet function. *Heart*, 2006. 92 (1): 119–120.
  19. Mao T, Van De Water J, Keen CL et al. Cocoa procyanidins and human cytokine transcription and secretion. *J Nutr*, 2000. 130 (8S Suppl): 2093S–2099S.
  20. Sies H, Schewe T, Heiss C et al. Cocoa polyphenols and inflammatory mediators. *Am J Clin Nutr*, 2005. 81 (1 Suppl): 304S–312S.
  21. di Giuseppe R, Di Castelnuovo A, Centritto F et al. Regular consumption of dark chocolate is associated with low serum concentrations of C-reactive protein in a healthy Italian population. *J Nutr*, 2008. 138 (10): 1939–1945.
  22. Stote KS, Clevidence BA, Novotny JA et al. Effect of cocoa and green tea on biomarkers of glucose regulation, oxidative stress, inflammation and hemostasis in obese adults at risk for insulin resistance. *Eur J Clin Nutr*, 2012. 66 (10): 1153–1159.
  23. Rimbach G, Egert S, de Pascual-Teresa S. Chocolate: (un)healthy source of polyphenols? *Genes Nutr*. 6 (1): 1–3.
  24. Mellor DD, Sathyapalan T, Kilpatrick ES et al. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves HDL cholesterol in Type 2 diabetes patients. *Diabet Med*. 27 (11): 1318–1321.
  25. Tokede OA, Gaziano JM, Djousse L. Effects of cocoa products/dark chocolate on serum lipids: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 65 (8): 879–886.
  26. Belz GG, Mohr-Kahaly S. Cocoa and dark chocolate in cardiovascular prevention?. *Dtsch Med Wochenschr*, 2011. 136 (51–52): 2657–2663.
  27. Grassi D, Desideri G, Necozione S et al. Protective effects of flavanol-rich dark chocolate on endothelial function and wave reflection during acute hyperglycemia. *Hypertension*, 2012. 60 (3): 827–832.
  28. Buijsse B, Feskens EJ, Kok FJ et al. Cocoa intake, blood pressure, and cardiovascular mortality: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med*, 2006. 166 (4): 411–417.
  29. Janszky I, Mukamal KJ, Ljung R et al. Chocolate consumption and mortality following a first acute myocardial infarction: the Stockholm Heart Epidemiology Program. *J Intern Med*, 2009. 266 (3): 248–257.
  30. Djousse L, Hopkins PN, North KE et al. Chocolate consumption is inversely associated with prevalent coronary heart disease: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Clin Nutr*. 30 (2): 182–187.
  31. Buijsse B, Weikert C, Drogan D et al. Chocolate consumption in relation to blood pressure and risk of cardiovascular disease in German adults. *Eur Heart J*, 2010. 31 (13): 1616–1623.
  32. Mostofsky E, Levitan EB, Wolk A et al. Chocolate intake and incidence of heart failure: a population-based prospective study of middle-aged and elderly women. *Circ Heart Fail*, 2010. 3 (5): 612–616.
  33. Buitrago-Lopez A, Sanderson J, Johnson L et al. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2011. 343: d4488.
  34. Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Chocolate consumption and risk of stroke in women. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58 (17): 1828–1829.
  35. Nehlig A. The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. *Br J Clin Pharmacol*, 2012.
  36. Desideri G, Kwik-Urbe C, Grassi D et al. Benefits in cognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) study. *Hypertension*, 2012. 60 (3): 794–801.
  37. Messerli FH. Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. *N Engl J Med*, 2012. 367 (16): 1562–1564.