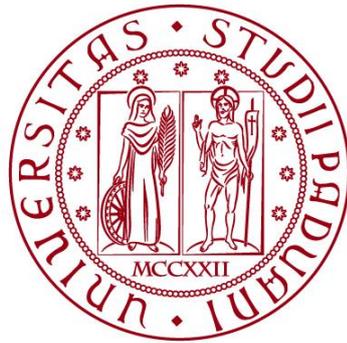


**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA**

Corso di Laurea in Biologia



**ELABORATO DI LAUREA**

**IL CACAO: PROPRIETÀ BIOLOGICHE ED EFFETTI BENEFICI SULLA  
SALUTE UMANA**

(Cocoa: biological properties and beneficial effects on human health)

**Tutor: Dott.ssa Federica Tonolo**  
**Dipartimento di Biomedicina Comparata e Alimentazione**

**Laureanda: Marta Poloni**

**ANNO ACCADEMICO 2023/2024**



# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPITOLO 1: IL CACAO</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1 PROVENIENZA E VARIETÀ</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2 STRUTTURA DEL FAGIOLO DEL CACAO</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2.1 COMPOSIZIONE DEL CACAO</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2.2 COMPOSTI FENOLICI</b> .....	<b>6</b>
<b>CAPITOLO 2: BENEFICI SULLA SALUTE</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1 AZIONE DEI FLAVONOIDI</b> .....	<b>9</b>
<b>2.1.1 EFFETTI SULLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI</b> .....	<b>11</b>
<i>2.1.1.1 EFFETTI SULL'ATEROSCLEROSI</i> .....	<b>12</b>
<b>2.1.2 EFFETTI SULL'OBESITÀ</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1.4 EFFETTI SULLE FUNZIONI COGNITIVE</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1.5 EFFETTI SULL'ETÀ</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1.6 EFFETTI SULLA SALUTE ORALE</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2 AZIONE DELLE MOLECOLE BIOATTIVE</b> .....	<b>18</b>
<b>2.3 PROPRIETÀ ANTIMICROBICHE</b> .....	<b>20</b>
<b>CAPITOLO 3: CONCLUSIONI</b> .....	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>23</b>

## **INTRODUZIONE**

Il cacao è largamente impiegato dall'industria alimentare come ingrediente in diversi prodotti, tra cui cioccolato, marmellate e gelatine (1). Questo alimento si ricava dai semi oleosi del cacao che vengono trasformati in una pasta nota come liquore di cacao, che contiene sia solidi di cacao che burro di cacao. Per ottenere il cacao in polvere è necessario rimuovere il burro di cacao dal liquore. Al contrario, il cioccolato è il risultato della combinazione di liquore di cacao con burro di cacao e zucchero, e solitamente viene poi arricchito con altri ingredienti come noci o latte (2). Il cacao e i suoi derivati sono ampiamente consumati in tutto il mondo sia per il loro sapore delizioso sia per i numerosi benefici funzionali (3). Nel 2022 il consumo medio pro capite di cioccolato in Europa ha raggiunto i 5 kg all'anno, e si prevede una crescita annua di circa il 4,8% entro il 2027 (2). Oltre al settore alimentare, il cacao è utilizzato anche come materia prima per prodotti cosmetici e farmaceutici, come oli, idratanti e prodotti a base di burro di cacao. La vasta applicabilità e l'interesse per l'uso del cacao sono dovuti al suo valore nutrizionale, alle proprietà biologiche, alla stabilità e all'accessibilità economica. Dal punto di vista nutrizionale, il cacao offre significative proprietà dietetiche, essendo una fonte naturale di macronutrienti, come proteine lipidi, e di micronutrienti, come vitamine e minerali. Questi nutrienti sono cruciali per la corretta regolazione del metabolismo e il mantenimento delle funzioni biologiche dell'organismo (1).

## CAPITOLO 1: IL CACAO

### 1.1 Provenienza e varietà

Il cacao è un alimento che si ottiene dall'albero *Theobroma cacao*, che porta frutti sul tronco e sui rami, le cabosse, le quali contengono i semi chiamati fave di cacao, ed è proprio da questi semi che viene estratto il cacao (4). Il cacao è originario dell'America, infatti le prime testimonianze di un suo utilizzo risalgono a circa 2500 anni fa, quando le tribù Incas, Maya e Azteca lo consumavano per le sue proprietà medicinali e nutrizionali. Queste civiltà credevano che il *Theobroma cacao* fosse divino e quindi consideravano il cacao un frutto donato loro dagli dèi. Oltre che per la preparazione di cibi e bevande, era anche utilizzato come merce di scambio. Solo a partire dal XV secolo fu introdotto anche in Europa, dove però inizialmente non venne molto apprezzato in quanto le ricette a base di cacao erano piuttosto amare. Dal XIX secolo, con l'aggiunta di zuccheri, il consumo di prodotti a base di cacao aumentò notevolmente dando avvio alla nascita dell'industria cioccolatiera (5). Le più grandi industrie cioccolatiere si trovano in Europa e in Nord America, e il maggior consumatore è rappresentato dalla Svizzera (6). Sono però i paesi africani i maggiori produttori di cacao, infatti più del 60% del cacao che viene consumato in tutto il mondo è prodotto in Nigeria, Ghana, Camerun e Costa d'Avorio (5). Questo è dovuto al fatto che l'albero di cacao cresce nelle regioni tropicali, che si trovano in corrispondenza della così denominata cintura di cacao, che si estende tra i 10 e 20 gradi nord e sud dell'equatore dove si localizzano l'Asia, il centro e il sud America e l'Africa occidentale. In queste zone è infatti possibile trovare un clima caldo con temperature elevate e costanti e piogge regolari, condizioni ideali per la crescita del *Theobroma cacao*. Esistono diverse varietà di cacao, ma solamente tre sono commercialmente rilevanti: Trinitario, Forastero e Criollo (**Tabella 1**). Il 70% del cacao mondiale è del tipo Forastero, che oltre ad essere la varietà più comune, è anche la più robusta e produttiva. Dal punto di vista organolettico il Forastero rispetto alle altre varietà risulta più forte, più acido, più amaro e più astringente e quindi generalmente viene meno apprezzato. Il Nacional, anche detto Arriba, è un'importante sottovarietà del Forastero, che viene coltivato principalmente in alcune aree del Perù e in Ecuador. Sebbene abbiano delle similarità dal punto di vista genetico, differiscono per la dimensione e la forma dei frutti, l'aroma e il gusto più raffinato. La qualità migliore di cacao è rappresentata dal Criollo, le cui cabosse

danno un sapore fruttuoso e di media intensità, con un retrogusto di noce e leggero amarognolo. Questa tipologia di cacao viene coltivata principalmente in Madagascar, Venezuela, Guatemala, Messico e Nicaragua ed equivale solamente al 10% della produzione globale. La terza varietà è il cacao Trinitario, un incrocio tra il Criollo e il Forastero, che permette di unire l'aroma e il gusto fine del primo con la produttività e la resistenza del secondo. In questo modo si crea un grano gustoso, ma più semplice da coltivare. Questa tipologia di cacao è tipica in Venezuela, Cameroon, Papua-Nuova Guinea, Trinidad e Sri Lanka (5).

## **1.2 Struttura del fagiolo del cacao**

La cabossa ha generalmente una forma allungata e scanalata ed è sostenuta da un peduncolo legnoso. Il guscio della cabossa presenta tre strati che sono, nominandoli dal più interno al più esterno: endocarpo, mesocarpo ed epicarpo (1). A seconda della varietà di cacao è inoltre possibile identificare diverse tipologie di fagiolo (**Tabella 1**): il Criollo presenta dei fagioli, che una volta maturi, hanno forma allungata con grandi verruche e solchi profondi ben visibili sulla superficie. La loro colorazione varia dalle tonalità del rosso a quelle del giallo. Ci sono poi i fagioli del Forastero, che hanno una morfologia abbastanza differente, in quanto risultano più corti, gialli e lisci con solchi superficiali e nessuna verruca. Per quanto riguarda i fagioli del Trinitario invece si presentano con una morfologia intermedia, in quanto sono dati dall'unione del Forastero e del Criollo, i fagioli quindi possono essere corti o lunghi, gialli e rossi (4).

**Tabella 1.** *Classificazione delle varietà di cacao*

	VARIETÀ DI CACAO		
	<b>Forastero</b>	<b>Criollo</b>	<b>Trinitario</b>
Origine	Alta Amazzonia	Messico	Isola di Trinidad
Qualità	Robusto e molto produttivo	Pregiata	Alta
Coltivazione	Africa occidentale, Brasile e sud-est asiatico	Madagascar, Venezuela, Guatemala, Messico e Nicaragua	America latina, Sri Lanka e Indonesia
Fagiolo	Corto	Lungo	Corto o lungo
Semi	Violetti	Bianchi	Profumati e robusti
Presenza di verrucche	No, risulta liscio	Si	Si
Solchi	Superficiali	Profondi	Di profondità intermedia
Colorazione	Giallo	Tonalità dal rosso al giallo	Giallo e rosso
Sapore	Acido, amaro ed astringente	Fruttuoso e di media intensità, con un retrogusto di noce e leggero amarognolo	Combina alcune varietà aromatiche e sensoriali del Criollo con la forza e la resistenza del Forastero
Produzione	Molto diffuso, oltre l'80%	Meno del 5%	10%

### 1.2.1 Composizione del cacao

Il cacao è un'importante risorsa naturale sia di macronutrienti che di micronutrienti, entrambi fondamentali per regolare correttamente il metabolismo e consentire il mantenimento di tutte le attività biologiche che avvengono all'interno dell'organismo. I valori nutrizionali del fagiolo di cacao in 100g di prodotto sono riportati in **Tabella 2**. Gli acidi grassi presenti in maggior quantità sono: l'acido stearico (33-35g), l'acido oleico (31-35g), l'acido palmitico (25-28g) e l'acido linoleico (2-3.5g). Inoltre, il cacao è costituito da micronutrienti, tra i quali vi sono una vasta gamma di minerali come il magnesio, il fosforo, il calcio, il potassio e il rame. I minerali sono indispensabili in molti processi biologici e alcuni svolgono la funzione di cofattori enzimatici durante il processo di costruzione di macromolecole. Ovviamente ci sono diversi fattori che possono andare ad influire sulla composizione del cacao e quindi sulla diversa quantità dei composti bioattivi, tra questi in primis vi sono le caratteristiche genetiche della specie, le condizioni dell'ambiente in cui crescono, in aggiunta ad altri fattori geografici. Anche i metodi di coltivazione e di successivo processamento possono contribuire a una diversa composizione chimica del fagiolo di cacao, così come il suo stato di maturazione. Il cacao apporta anche fibre, di cui ne è ricco il guscio, e metilxantine tra le quali hanno una certa importanza la caffeina, la teofillina e la teobromina (1). Inoltre, durante i processi di fermentazione vengono anche generate delle ammine biogene, un esempio ne è la serotonina, importante per la sua bioattività (5).

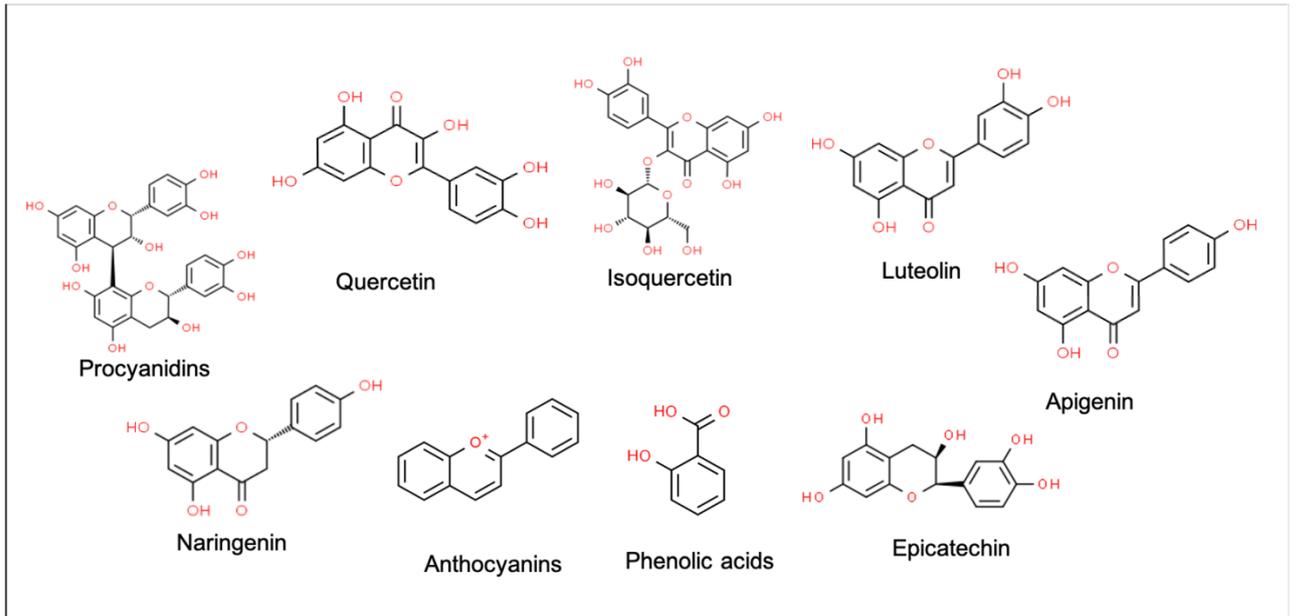
**Tabella 2.** *Composizione chimica del cacao*

<b>Composizione chimica</b>	<b>Valore per 100g</b>
Carboidrati	9.23g
Proteine	12.92g
Grassi	48.15-60.5g
Fibre	4.9g
Rame	ND
Sodio	ND
Potassio	ND
Fosforo	ND
Calcio	ND

ND= non disponibile

### **1.2.2 Composti fenolici**

Nel cacao si trovano anche i flavonoidi, sostanze chimiche di origine vegetale appartenenti alla classe dei polifenoli (**Figura 1**). A seconda della composizione della catena di carbonio, è possibile suddividerli in diversi sottogruppi; in particolare quelli di interesse in ambito nutrizionale sono: i flavonoli, i flavanoli, i flavoni, i flavanoni, gli isoflavoni e le antocianidine. La maggior parte dei flavonoidi presenti nella buccia e nel fagiolo del cacao rientrano nel sottogruppo dei flavanoli (1), infatti secondo alcune stime ci sono circa 460-610 mg/kg di monomeri di flavanoli e 4-5 g/kg di polimeri dello stesso (2). Tra i flavanoli vi sono le catechine, le epicatechine e le procianidine. Altre sostanze che ritroviamo all'interno della composizione del cacao sono: quercitina e isoquercitina (appartenenti al sottogruppo dei flavonoli), luteolina e vitexina (del sottogruppo dei flavoni), naringenina (del sottogruppo dei flavanoni) e antocianine. I flavonoidi sono in grado di legarsi con proteine e carboidrati formando così dei complessi insolubili e andando ad interferire con il loro metabolismo (1).



*Figura 1. Principali componenti fenolici del cacao (2).*

## **CAPITOLO 2: BENEFICI SULLA SALUTE**

Gli effetti benefici del cacao e del cioccolato sono noti ormai da molto tempo; infatti, sin dal diciassettesimo secolo vengono descritti come potenziali medicine (7). Se ne ha testimonianza grazie a numerosi documenti storici che sottolineano l'importante valore medico di questa sostanza, che sebbene fosse consumata per il suo piacevole sapore, veniva principalmente assunta per curare diversi disturbi, tra i quali dolori al petto e al cuore (7). Negli ultimi decenni, sono stati svolti diversi studi sugli effetti cardiovascolari del cacao e di tutti quei prodotti che da esso derivano, quale il cioccolato. Da queste analisi è emersa una correlazione positiva tra il consumo di prodotti a base di cacao e la diminuzione del rischio di malattie cardiovascolari, come dimostrato anche da una metanalisi basata sull'osservazione di 114.009 persone, che ha evidenziato come un'elevata assunzione di cioccolato sia collegata ad un rischio inferiore di ictus del 29% e di malattie cardiovascolari del 37% (8). Due ulteriori studi hanno mostrato un'associazione rilevante tra il consumo di cioccolato e la diminuzione del rischio di malattie coronariche e di insufficienza cardiaca (8). A conferma di questi risultati, una ricerca condotta su 67.400 pazienti ha conseguito che l'alto consumo di cioccolato è correlabile anche a una riduzione del rischio di cardiopatia ischemica e di infarto miocardico (8). Un recente studio ha proposto la dose ottimale di cioccolato necessaria per diminuire il rischio di malattie cardiovascolari. Secondo i dati raccolti su 405.304 persone, la quantità ideale si aggira sui 45g a settimana, mentre una misura maggiore comporterebbe effetti negativi associati ad un'alta assunzione di zucchero (8). A seguito di ciò è preferibile prediligere il cioccolato fondente con una percentuale minima del 70%, rispetto a quello al latte al fine di poter beneficiare dei suoi effetti positivi (5), in virtù del maggior numero di polifenoli contenuti che è quasi di cinque volte superiore (9). È stato inoltre dimostrato che il consumo di cacao comporta effetti benefici alla pelle poiché possiede proprietà foto protettive (8). Ad oggi quindi è stato accertato da diversi studi come il consumo di cacao aiuti a prevenire il rischio di cancro, a diminuire i disordini metabolici e il rischio di malattie cardiovascolari, oltre ad avere un impatto positivo sul sistema nervoso ed immunitario. L'assunzione di prodotti a base di cacao ha oltretutto un'azione benefica sull'attività antinfiammatoria sistemica e intestinale (3). Gli effetti benefici si estendono anche alla salute orale, poiché, analogamente ad altri tessuti

del corpo, le proprietà del cacao aiutano a mantenere l'omeostasi del tessuto orale (1). Il cacao comporta tutti questi vantaggi in quanto possiede attività anticancerogena, antidiabetica, antiossidante, antiallergica e antiobesità che sono state correlate a loro volta alla regolazione di diverse vie di segnalazione (8).

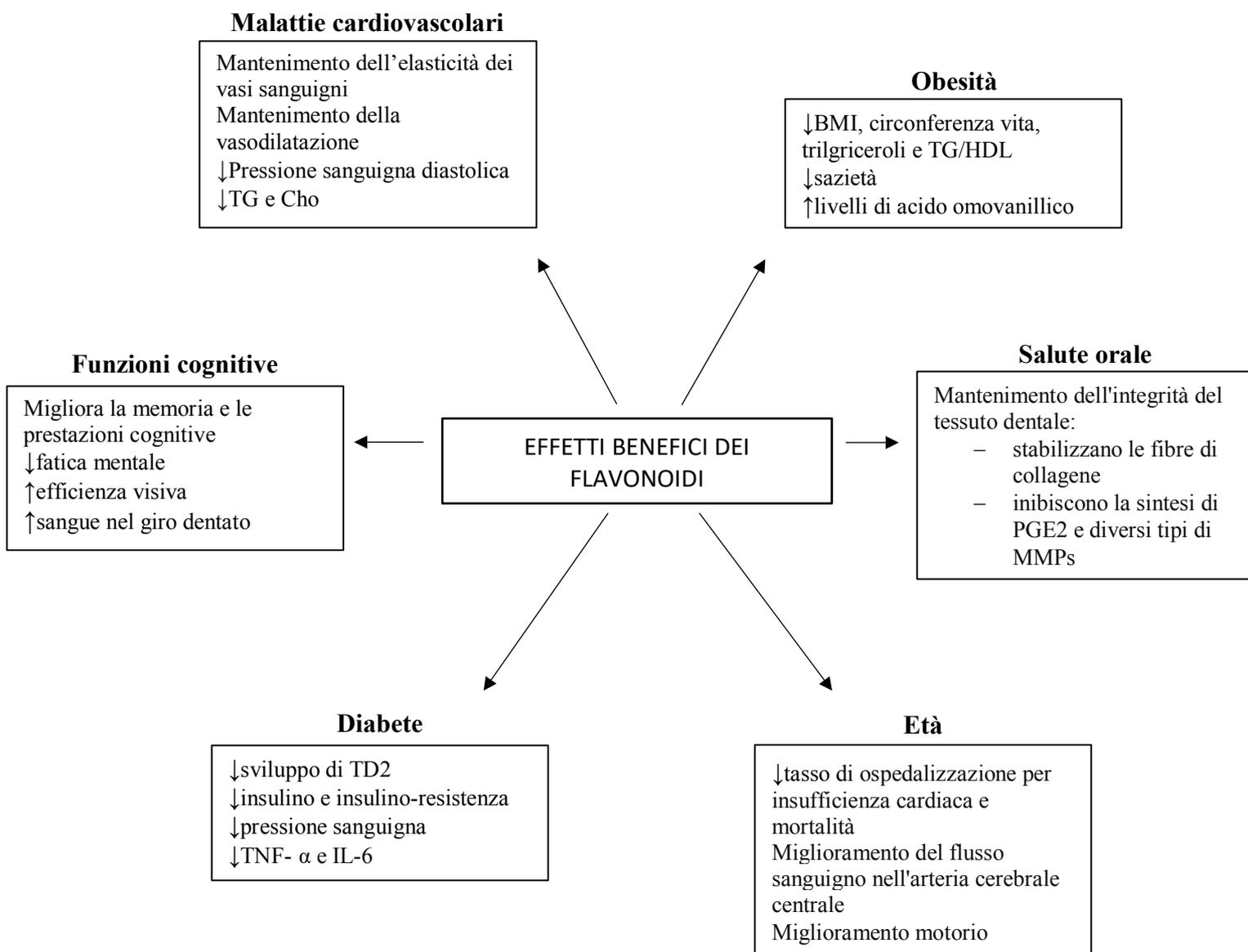
È possibile quindi affermare che il cacao sia un cibo funzionale in quanto capace di migliorare la salute sotto diversi aspetti (1).

## **2.1 Azione dei flavonoidi**

I benefici dovuti al consumo di cacao sono correlabili alle proprietà biologiche dei suoi componenti e sono riassunti nello **Schema 1**. In particolare, hanno un ruolo di primaria importanza i flavonoidi, la cui azione terapeutica è attribuita principalmente al loro potenziale antinfiammatorio e antiossidante, proprietà essenziali per il corretto mantenimento dell'omeostasi dei tessuti. I flavonoidi eliminano le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e ne minimizzano la formazione inibendo gli enzimi coinvolti in tale processo (1), oltre a limitare la sintesi di potenti mediatori infiammatori, come per esempio il fattore di necrosi tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), l'interleucina-6 (IL-6), la prostaglandina E2 (PGE2) e la cicloossigenasi-2 (COX-2) (1). Inoltre, attivano enzimi antiossidanti e inibiscono l'espressione di fattori correlati allo stress ossidativo, come la sintetasi inducibile dell'ossido nitrico (iNOS). Andando ad eliminare i radicali liberi, si riduce il danno ossidativo e di conseguenza si possono prevenire eventuali cambiamenti nella struttura delle macromolecole, come il DNA, che potrebbero risultare dannosi per le cellule. Grazie a tutte queste proprietà, ai flavonoidi e ai suoi metaboliti è attribuito un importante potenziale terapeutico poiché aiutano nella prevenzione di patologie metaboliche, neurodegenerative, cardiovascolari e infiammatorie oltre a quelle correlate alla sedentarietà e allo stile di vita (1). Oltretutto, i flavonoli del cacao, in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, migliorano la cognizione, preservano il tessuto nervoso grazie alle loro proprietà antinfiammatorie e antiossidanti (3), e inibiscono l'espressione di fattori coinvolti nel riassorbimento della matrice ossea, inducendo invece la sintesi di quei fattori che ne stimolano la formazione. Questi flavonoli, che comprendono anche gli isoflavoni, sono ritenuti fitoestrogeni, ovvero sono dei composti che stimolando

l'osteogenesi, vanno a svolgere un'azione metabolica che contribuisce alla conservazione della struttura del tessuto osseo e all'incremento della densità minerale ossea (1).

*Schema 1. Effetti benefici dei flavonoidi del cacao*



### **2.1.1 Effetti sulle malattie cardiovascolari**

Le prime evidenze di una correlazione tra consumo di cioccolato e malattie legate al cuore risalgono al 1700, ma iniziarono ad essere apprezzate solo 150 anni dopo, quando il progresso tecnologico e i nuovi strumenti analitici permisero di comprendere i meccanismi fisiologici del cacao. Le osservazioni del chimico italiano Ascanio Sobrero segnarono l'inizio del percorso che avrebbe portato, negli anni a venire, alla scoperta della correlazione tra il consumo di cioccolato e le malattie cardiache (10). Nel 1847, Sobrero scoprì la nitroglicerina (NG), che successivamente si rivelò avere effetti positivi sulla vasodilatazione e sui dolori al petto (10). Dal 2014, si può affermare che i flavanoli presenti nel cacao contribuiscono al mantenimento dell'elasticità dei vasi sanguigni, favorendo così un normale flusso sanguigno (2) e il miglioramento della funzione endoteliale (1). L'autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA) ha infatti stabilito che esiste una correlazione tra il consumo di flavanoli presenti nel cacao e il mantenimento di una corretta vasodilatazione e per beneficiare di questi effetti la dose consigliata da consumare giornalmente equivale a 2.5 g di cacao in polvere ad elevato contenuto di flavanoli o a 10 g di cioccolato fondente contenenti almeno 200 mg di flavanoli. A dimostrazione di ciò sono stati svolti anche degli studi specifici, tra cui una metanalisi basata su 615 partecipanti, che ha confermato come il consumo di cioccolato fondente, sia che si consideri un range di tempo ridotto (1-2 ore) o di durata maggiore (2-84 giorni), comporti effetti protettivi per la vasodilatazione. Inoltre, dal momento che la vasodilatazione è associabile ad eventuali futuri eventi cardiovascolari, è possibile evidenziare come ci sia un rapporto diretto tra l'assunzione di cacao e la riduzione del rischio di contrarre malattie cardiovascolari (8). Ulteriori fattori di rischio per le malattie cardiovascolari sono rappresentati dall'ipertensione e dall'alta pressione sanguigna. È stato comprovato che una riduzione di 5 mm Hg nella pressione sistolica può abbassare il rischio di eventi cardiovascolari del 20% nell'arco di 5 anni (8). Pertanto, anche lievi diminuzioni della pressione arteriosa possono contribuire alla protezione contro le malattie cardiovascolari. Nel corso degli anni, numerosi studi hanno esaminato l'effetto del consumo di cacao sulla pressione sanguigna. Ciò che ne è risultato è che l'assunzione di cacao è direttamente correlata ad una riduzione significativa nella pressione sanguigna diastolica e questa relazione risulta maggiore in soggetti pre-

ipertensivi ed ipertensivi; quindi, trarranno maggiori benefici dal consumo di cacao i pazienti con un'elevata pressione sanguigna (8). È stato inoltre notato che l'età gioca un ruolo cruciale, con i soggetti più giovani che mostrano una risposta migliore (8). Un altro studio interessante che dimostra i benefici del consumo di cacao per la salute cardiaca è stato condotto in America. Due gruppi della stessa tribù indiana sono stati analizzati: uno che viveva ancora sulla loro isola natale e l'altro che si era trasferito nell'entroterra, nella città di Panama, per motivi economici. I ricercatori osservarono che gli indiani dell'isola avevano una bassa incidenza di ipertensione con l'avanzare dell'età, mentre quelli che si erano trasferiti in città presentavano tassi più elevati. Analizzando i vari fattori che influenzano l'ipertensione, inclusa la dieta, scoprirono che gli indiani dell'isola bevevano quotidianamente cinque tazze di cacao ricco di polifenoli (900 mg) (10). La possibile relazione tra il consumo di cacao e la diminuzione del rischio di malattie cardiovascolari potrebbe essere legata anche al miglioramento del profilo lipidico nel sangue, riguardante i livelli di colesterolo (Cho), di trigliceridi (TG) e di lipoproteine ad alta (HDL) e bassa intensità (LDL) (8). Le evidenze scientifiche hanno infatti dimostrato che i flavanoli possono aiutare a ridurre i TG e Cho, oltre a possedere la capacità di ostacolare la proliferazione tumorale (1). Diversi studi hanno appurato che è sufficiente un basso consumo di cacao (assunzione giornaliera di polifenoli < 260mg) in soggetti con fattori di rischio cardiovascolari, per riscontrare una riduzione di Cho e LDL-Cho, ma ciò non si verifica per quanto concerne TG e HDL-Cho. Quindi ad oggi gli effetti dei flavanoli sul profilo lipidico sono ancora argomento di questione e sarà necessario svolgere ulteriori studi per poter capire i benefici che l'assunzione di cacao potrà portare a questo riguardo. È stato anche dimostrato che la salute vascolare e quindi la diminuzione del rischio di contrarre malattie cardiovascolari è correlabile al miglioramento della rigidità arteriosa, conseguenza diretta di un consumo moderato di cacao (almeno una volta alla settimana) (8).

#### *2.1.1.1 Effetti sull'aterosclerosi*

L'aterosclerosi è una malattia nota fin dai tempi antichi, se ne hanno trovato traccia sia nell'antico Egitto che nell'antica Grecia come testimoniato anche da Ippocrate in uno dei suoi testi nel quale sottolinea la stretta correlazione tra gli attacchi di

cuore e il peso (10). L'accumulo di grasso nelle pareti arteriose è collegato alle LDL. Queste, a causa dell'aumentata permeabilità della tunica intima, tendono a rimanere intrappolate nello spazio subepiteliale, innescando processi infiammatori. Molecole di adesione cellulare-1 (VCAM-1) e intercellulare (ICAM-1), insieme a proteine chemiotattiche monocitarie (MCP-1) facilitano l'adesione, la migrazione e l'accumulo di linfociti e monociti nelle pareti arteriose. I monociti si trasformano successivamente in macrofagi, e sono responsabili del sequestro delle LDL ossidate. Alcuni studi suggeriscono che il consumo di 40g di cioccolato fondente possa migliorare il profilo lipidico, aumentando le HDL e riducendo i livelli di LDL ossidate in individui ad alto rischio cardiovascolare (11). I polifenoli del cacao svolgono un ruolo cruciale nel metabolismo lipidico, legando le particelle di LDL, inibendone l'ossidazione e riducendo l'aggregazione piastrinica. Questi effetti benefici sono strettamente collegati alla funzione dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), un enzima essenziale per la produzione di ossido nitrico (NO), che gioca un ruolo fondamentale nella regolazione dell'aterosclerosi e nella salute vascolare. Infatti, è noto che i flavonoidi, di cui il cacao è ricco, possono stimolare la produzione di NO, contribuendo ulteriormente alla protezione cardiovascolare (11).

### **2.1.2 Effetti sull'obesità**

Alcuni studi osservazionali hanno associato il consumo di cacao o cioccolato alla prevenzione dell'obesità negli uomini. In particolare, uno studio trasversale condotto su 1018 partecipanti di età compresa tra i 18 e 85 anni ha rilevato che gli adulti che mangiano cioccolato con maggiore frequenza presentano un indice di massa corporea (BMI) inferiore rispetto a coloro che lo consumano meno spesso (8). Dato confermato anche da una sperimentazione clinica basata su 15 soggetti sovrappeso, che ha osservato gli effetti conferiti dall'assunzione giornaliera di polvere di estratto di semi di cacao, contenente 80mg di flavonoli (8). Dopo quattro settimane, i soggetti che si erano sottoposti alla cura mostravano un significativo calo di peso, una riduzione del BMI così come della circonferenza della vita; inoltre, anche i trigliceridi, il rapporto TG/HDL e i parametri relativi allo stress ossidativo avevano subito un netto abbassamento. Questo suggerisce che i flavonoli presenti nel cacao possono modulare efficacemente i fattori di rischio antropometrici e

cardiometabolici negli individui in sovrappeso. Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio in cui un gruppo di partecipanti ha consumato 20g di cioccolato fondente ricco di polifenoli (500 mg), mentre l'altro gruppo ha ricevuto un placebo di cioccolato fondente (8). Dopo un periodo di quattro settimane, si è osservata una significativa riduzione di peso nei partecipanti che avevano consumato il cioccolato ricco di polifenoli. Recentemente una metanalisi su 710 soggetti normopeso e 713 individui obesi ha esaminato il rapporto tra il consumo di cacao/cioccolato fondente e le variazioni di peso corporeo, BMI e circonferenza vita (8). I risultati hanno mostrato che la supplementazione di cacao non influisce sulle misure antropometriche complessive. Tuttavia, una riduzione del peso corporeo e del BMI è stata osservata solo nei soggetti che consumavano almeno 30 g di cacao al giorno per un periodo di quattro-otto settimane. Un dato interessante è emerso da un test clinico su 12 donne che ha correlato la diminuzione di appetito all'odore del cioccolato fondente che contenesse una percentuale minima di cacao dell'85%: questa sensazione di sazietà era inversamente correlata con i livelli di grelina (8). In modo simile, uno studio condotto su 16 uomini giovani, sani e normopeso, ha mostrato che il consumo di cioccolato fondente (70% cacao) due ore prima di un pasto favorisce la sazietà, riduce il desiderio di cibi dolci e diminuisce l'apporto calorico (17%). Inoltre, è noto che i fattori responsabili dell'obesità sono molteplici e alcuni dei quali sono associabili a disturbi mentali, quali la depressione e l'ansia. Tenendo conto di ciò, è stato condotto uno studio di 4 settimane su 50 individui sovrappeso o obesi che seguivano una dieta con una restrizione energetica del 15% (8). I partecipanti hanno ricevuto 1,4 g al giorno di estratto di cacao (contenente 645 mg di polifenoli). Al termine dello studio, il consumo di cacao è stato associato a un significativo aumento dei livelli plasmatici di acido omovanillico, che a sua volta era correlato a una riduzione dei sintomi depressivi (8).

### **2.1.3 Effetti sul diabete**

Diversi studi hanno evidenziato una correlazione tra un moderato consumo di cacao o di prodotti derivanti dal cacao con la riduzione di rischio del diabete di tipo 2 (TD2). Questa dipendenza è stata avvalorata anche da un recente studio che ha coinvolto 151.691 soggetti di diverse etnie. Coloro che consumavano un'elevata quantità di cioccolato e di flavanoli derivanti dal cacao mostravano una

diminuzione nel rischio di sviluppare TD2 anche dopo aver controllato aspetti dietetici quali il controllo dell'assunzione di zucchero e la qualità della dieta (8). In uno studio della durata di un anno svolto su donne sovrappeso, è stato rilevato che il consumo giornaliero di cioccolato contenente 850 mg di flavanoli e 100 g di isoflavoni ha portato all'abbassamento dei livelli di insulina e di insulino-resistenza, mentre per quanto riguarda il glucosio e l'emoglobina glicosilata non sono stati registrati cambiamenti. Analogamente un altro studio ha dimostrato come il consumo giornaliero di cioccolato fondente ricco in polifenoli (450 mg), su un periodo di tempo di otto settimane abbassi la pressione sanguigna sistolica e diastolica nei pazienti ipertensivi e diabetici, andando così a migliorare l'indice di rischio cardiovascolare (8). Allo stesso modo uno studio, svolto sempre nell'arco di otto settimane, ha evidenziato come il consumo giornaliero di cioccolato fondente, contenente una percentuale di cacao dell'84%, abbia comportato in pazienti diabetici non solo la riduzione nella pressione sanguigna sistolica e diastolica, ma anche la diminuzione del girovita e il miglioramento della composizione corporea (8). In pazienti diabetici le malattie cardiovascolari sono state correlate all'elevato stress ossidativo, ma l'apporto di cioccolato fondente (84% cacao) può portare benefici, in quanto se ne vengono mangiati 30 g al giorno si possono notare delle diminuzioni nei livelli dei fattori responsabili dell'infiammazione come il TNF- $\alpha$  e IL-6. Complessivamente, questi risultati suggeriscono che il consumo a breve termine di cacao e dei suoi derivati possa avere effetti positivi sul controllo glicemico nei pazienti diabetici, e ancor più sui fattori che influenzano le malattie cardiovascolari (8).

#### **2.1.4 Effetti sulle funzioni cognitive**

Studi clinici sull'uomo suggeriscono che il cacao e i suoi derivati possano avere effetti positivi su processi cognitivi come l'attenzione, la velocità di elaborazione e la memoria. In diversi test clinici è risultato che in soggetti sani i polifenoli del cacao abbiano un effetto positivo sulle funzioni cognitive. Uno di questi ha dimostrato come la somministrazione di bevande a base di cacao contenente 520 e 994 mg di flavonoli migliori la memoria, oltre ad alleviare la fatica mentale in soggetti adulti e sani (8). Gli stessi vantaggi sono stati rilevati anche in soggetti più

giovani in seguito all'assunzione di una tavoletta di cacao contenente 250 g di catechine. A questo proposito un altro studio ha dimostrato che una singola dose di cioccolato fondente (773 mg di flavonoli, 222 mg di teobromina e 38 mg di caffeina) sia in grado di migliorare la sensibilità al contrasto visivo e le prestazioni cognitive (8). È stato inoltre verificato che una bevanda al cioccolato contenente 374 mg di flavanoli comporta effetti positivi, migliorando l'efficienza visiva. Tuttavia, un miglioramento delle funzioni cognitive può verificarsi anche in soggetti più anziani, come riportato da uno studio che ha dimostrato che l'assunzione di 500 mg di flavanoli del cacao da parte di persone con un'età avanzata comporta degli effetti positivi nei processi cognitivi (8). Un altro studio svolto su persone anziane che consumavano cacao con un'alta percentuale di flavanoli (900 g) ha evidenziato come dopo tre mesi questi soggetti presentassero un maggior volume sanguigno nel giro dentato, una parte dell'ippocampo le cui funzioni diminuiscono con l'invecchiamento, consentendo un miglioramento della memoria. Analogamente, anziani sani che assumono quotidianamente un integratore di cacao ricco di flavanoli (494 mg) per 28 giorni mostrano miglioramenti cognitivi. Questi miglioramenti sono associati a variazioni nei livelli sierici di un fattore neurotrofico noto per i suoi effetti neuroprotettivi, chiamato fattore neurotrofico cerebrale (BDNF). Risultati simili sono stati osservati in giovani sani che consumano quotidianamente per 30 giorni cioccolato fondente con il 70% di cacao, arricchito con flavanoli e metilxantine. Le evidenze raccolte dagli studi clinici suggeriscono che il consumo di cacao e dei suoi derivati possa migliorare la cognizione e la memoria sia nei giovani che negli adulti. Due principali meccanismi sono stati proposti per spiegare questi potenziali benefici. Il primo riguarda l'interazione diretta dei flavanoli con le vie di segnalazione che promuovono le funzioni neuronali e la connettività cerebrale (8). Il secondo meccanismo si riferisce alla capacità del cacao di migliorare il flusso sanguigno, influenzando positivamente i processi di memoria (8). Un terzo meccanismo, attualmente in fase di studio, coinvolge l'asse intestino-cervello e la capacità del microbiota di migliorare la biodisponibilità dei polifenoli (8).

### **2.1.5 Effetti sull'età**

Negli ultimi anni, il consumo di cacao è stato studiato in relazione a varie complicazioni legate all'invecchiamento, come il declino cognitivo, la circolazione cerebrale e le malattie cardiovascolari. A tal proposito, è stato condotto dalla Swedish Mammography Cohort uno studio della durata di 9 anni che ha coinvolto 31.823 donne di età compresa tra 48 e 83 anni. Analizzando i dati relativi ai ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca e ai decessi in relazione al consumo di cioccolato, è emerso che un consumo regolare e moderato di cioccolato era associato a tassi più bassi di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e mortalità (8). Numerosi studi sono stati condotti per comprendere gli effetti del cacao su vari processi legati all'invecchiamento e per chiarirne i meccanismi d'azione. In questo contesto, è stato osservato che il consumo giornaliero di cacao ricco di flavanoli per una o due settimane in adulti sani migliora il flusso sanguigno nell'arteria cerebrale centrale, il che è stato associato a migliori prestazioni cognitive. Due studi clinici basati su 44 soggetti affetti da arteriopatia periferica hanno mostrato come l'assunzione di bevande a base di cacao (15g) contenute 75 mg di epicatechine, abbia comportato un miglioramento motorio: i soggetti presi in esame, infatti, riuscivano dopo sei mesi di terapia giornaliera a camminare per sei minuti in più. Da questi risultati si può dunque evincere che il consumo di cacao aiuti a migliorare la qualità della vita (8).

### **2.1.6 Effetti sulla salute orale**

Uno studio ha esaminato gli effetti del cacao sullo stress ossidativo gengivale in un modello di parodontite indotta da legature nei ratti (1). Le analisi dopo quattro settimane hanno mostrato che gli animali con parodontite non trattati con cacao presentavano livelli sierici significativamente alti di TNF- $\alpha$  rispetto sia al gruppo di controllo (animali sani) che agli animali con parodontite trattati con cacao. Non sono state riscontrate differenze significative nei livelli sierici di TNF- $\alpha$  tra il gruppo di controllo e quello trattato con cacao. Inoltre, gli animali con parodontite non trattati con cacao mostravano alterazioni istologiche significative, come la migrazione apicale dell'epitelio giunzionale, la perdita di osso alveolare e l'infiltrazione di cellule infiammatorie. Questi dati suggeriscono che il cacao, in

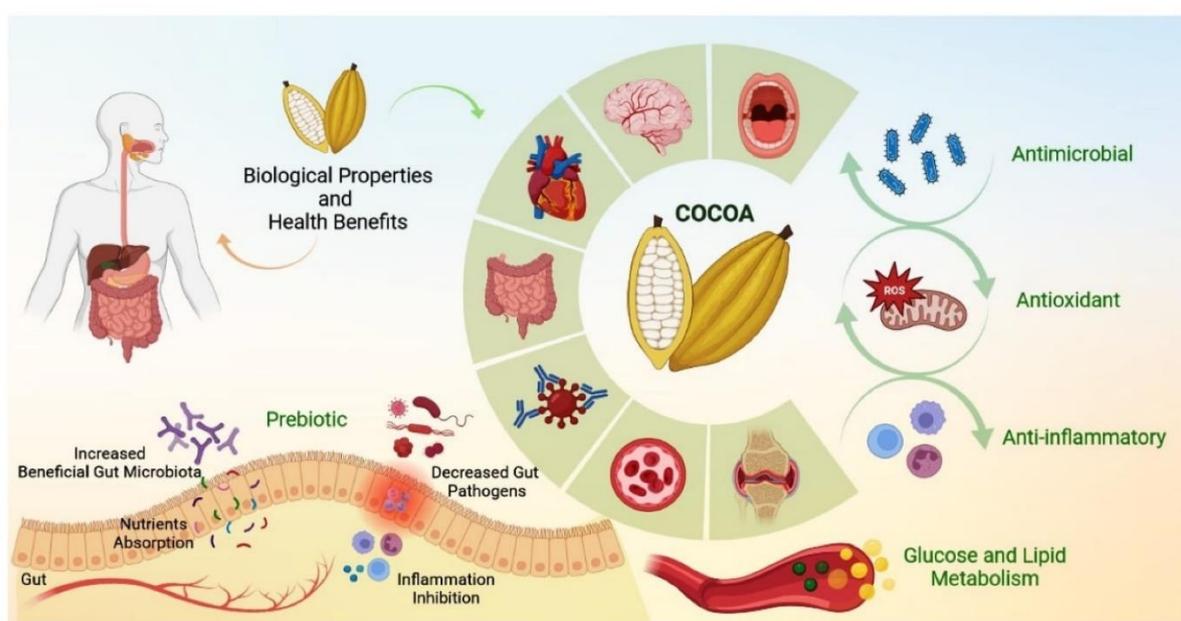
particolare i flavonoidi in esso contenuti, esercitano un effetto benefico antinfiammatorio e antiossidante negli animali con parodontite indotta. Per di più i flavonoidi possiedono anche un effetto anti collagenolitico che contribuisce al mantenimento dell'integrità del tessuto dentale poiché inibiscono l'espressione e l'attività delle metalloproteinasi della matrice (MMPs), endopeptidasi responsabili della degradazione di proteine, incluso il collagene della dentina. Nell'ambiente orale, le MMPs presenti nella dentina possono essere attivate da enzimi o prodotti batterici delle carie e del biofilm orale, contribuendo alla degradazione della matrice organica dentale e alla perdita del tessuto orale. Diversi studi hanno riportato l'azione biologica dei flavonoidi sulla matrice dentale. Studi in vitro hanno mostrato che i flavonoidi inibiscono la sintesi di PGE2 e diversi tipi di MMPs, nonché l'attività proteolitica di questi enzimi (1). Altri studi hanno evidenziato che il trattamento con flavonoidi stabilizza le fibre di collagene, preservando la matrice dentale. A supporto di questi dati, uno studio in situ ha trovato che il trattamento con flavonoidi minimizza la degradazione del tessuto orale. Tutte queste ricerche dimostrano che i flavonoidi agiscono stabilizzando le fibre di collagene e inibendo l'attività degli enzimi proteolitici, contribuendo così alla preservazione del tessuto orale (1).

## **2.2 Azione delle molecole bioattive**

Vitamine, metilxantine, fibre, diversi acidi grassi, proteine e Sali minerali sono solo alcune delle molecole bioattive presenti nel cacao che, insieme all'azione dei flavonoidi, contribuiscono al benessere dell'organismo, poiché vanno a svolgere un'azione benefica sui tessuti contrastando malattie infiammatorie, metaboliche e immunologiche (**Figura 2**). Questi non sono gli unici benefici che apportano; infatti, secondo alcuni studi questi agenti bioattivi aiutano a diminuire il rischio di infarti, di malattie coronariche, di alterazioni vascolari e di pressione, oltre a comportare una riduzione del rischio di stress ossidativo cerebrale e di malattie neurodegenerative, rallentando il decadimento cognitivo (1). Tra le molecole bioattive a maggior rilevanza ci sono sicuramente le metilxantine, come la teobromina e la caffeina, capaci di stimolare il sistema nervoso centrale, migliorare la consapevolezza, incrementare i livelli di energia e potenziare l'attenzione.

Possiedono oltretutto proprietà diuretiche e in particolare la caffeina partecipa al metabolismo dei lipidi; quindi, combinata a una regolare attività fisica, può favorire la perdita di peso (5).

La teobromina invece è un alcaloide xantinico con un importante potenziale osteogenico. Alcune analisi microtomografiche, svolte sulla struttura trabecolare della tibia di alcuni ratti, hanno evidenziato come il trattamento con teobromina comportasse non solo un'accelerazione nello sviluppo osseo, ma anche una maggior massa cellulare; infatti, era ben visibile come i ratti trattati con l'alcaloide presentassero un numero maggiore di trabecole e una minore separazione trabecolare (1). Un altro agente bioattivo che merita attenzione è la serotonina, che si produce attraverso i processi di fermentazione. Essa è responsabile della riduzione dello stress, contribuendo così a un maggior senso di benessere. Anche i minerali come il ferro, il potassio e il magnesio sono importanti molecole bioattive, che assicurano il corretto funzionamento dell'organismo (5) andando ad agire nei processi biologici come cofattori enzimatici favorendo così la sintesi di macromolecole. Il cacao rappresenta inoltre una ricca fonte di fibre, agenti bioattivi che oltre a favorire il corretto funzionamento dell'intestino, contribuiscono alla salute cardiovascolare e al miglioramento del profilo lipidico (1).

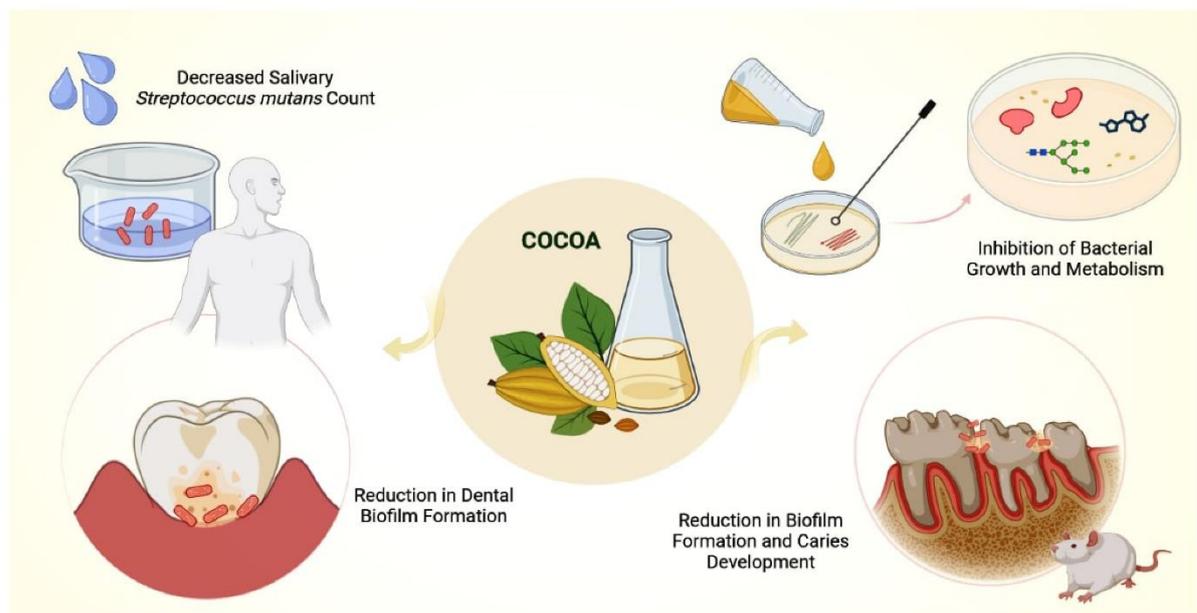


**Figura 2.** Le molecole bioattive del cacao svolgono un ruolo significativo come antiossidanti, antinfiammatori e antimicrobici. Inoltre, supportano il metabolismo di lipidi e carboidrati e possiedono un effetto prebiotico (1).

### 2.3 Proprietà antimicrobiche

Numerosi studi hanno evidenziato il potenziale antimicrobico del cacao. Gli effetti dell'estratto di buccia di cacao o delle fave di cacao sui microrganismi orali, in particolare contro i batteri cariogeni, sono stati ampiamente esaminati in vitro (**Figura 3**). Già nel 1979, alcuni ricercatori avevano osservato che i componenti dell'estratto di buccia di semi di cacao inibivano l'adesione e la crescita di *S. mutans* in vitro, oltre alla sintesi di polisaccaridi extracellulari insolubili. In seguito, ulteriori ricerche hanno dimostrato che l'estratto di buccia di semi di cacao esercita un'attività inibitoria sull'enzima glicosiltransferasi e un effetto antibatterico sulle colture di *S. mutans* (1). Mediante analisi cromatografiche, sono stati identificati diversi composti bioattivi presenti nella buccia delle fave di cacao, come i polifenoli (epicatechine) e gli acidi grassi (oleico e linoleico), collegati rispettivamente all'attività anti glicosiltransferasi e all'effetto antibatterico su *S. mutans*. Studi successivi hanno confermato che l'estratto di buccia di semi di cacao riduce la vitalità e l'adesione di *S. mutans* in vitro, oltre alla produzione di acido e alla sintesi di polisaccaridi insolubili nelle colture batteriche. Altri studi seguenti hanno riscontrato una riduzione significativa del numero di cellule vitali di *S. mutans* nei biofilm umani raccolti su bambini di età compresa tra 4 e 15 anni, dopo l'esposizione in vitro del biofilm all'estratto di buccia di semi di cacao per un'ora (1). L'effetto del cacao sui microrganismi orali è stato ulteriormente dimostrato in uno studio condotto su animali modello. È stato scoperto che l'estratto di buccia di semi di cacao ha un notevole potenziale anti-cariogeno *in vivo* (1). Questo studio ha esaminato l'impatto dell'estratto sullo sviluppo delle carie e sull'accumulo di biofilm dentale nei ratti infettati da *S. mutans* o *S. sobrinus*. Gli animali, trattati con saccarosio, sono stati sottoposti a tamponi orali settimanali per analisi microbiologiche. I risultati hanno mostrato che l'estratto di buccia di semi di cacao ha ridotto significativamente l'accumulo di biofilm e lo sviluppo delle carie in entrambi i gruppi di ratti infetti. La riduzione dell'indice di placca e carie è stata ottenuta utilizzando rispettivamente l'estratto a concentrazioni superiori a 0,5 mg e 1,5 mg. Diversi studi clinici hanno dimostrato che l'uso di un collutorio contenente estratto di cacao riduce significativamente il numero di *S. mutans* nella saliva e la formazione di biofilm dentale. In uno studio condotto su 28 individui di età compresa tra 19 e 29 anni, l'uso di un collutorio con estratto di buccia di semi di

cacao per quattro giorni ha prodotto risultati soddisfacenti rispetto a un collutorio neutro (1). Altri studi clinici che hanno confrontato l'effetto di un collutorio contenente clorexidina con uno contenente estratto di cacao hanno mostrato una significativa riduzione di *S. mutans* nella saliva in entrambi i gruppi, suggerendo che il cacao possa avere un effetto antimicrobico simile alla clorexidina. Sulla base di questi studi, il cacao sembra poter rappresentare una alternativa terapeutica economica come agente antimicrobico (1).



**Figura 3.** Questa illustrazione offre una panoramica dei principali effetti antimicrobici del cacao sui batteri orali. In vitro, l'estratto di cacao ha dimostrato di inibire l'adesione, la crescita e il metabolismo batterico. Nei modelli animali, ha ridotto la formazione di biofilm e lo sviluppo di carie. Negli studi clinici, è stato osservato un calo della conta salivare di *S. mutans* e dei punteggi dell'indice di placca (1).

### **CAPITOLO 3: CONCLUSIONI**

Sulla base delle evidenze fornite dalla maggior parte degli studi discussi in questo lavoro di tesi, è chiaro che il cacao e i suoi flavonoli hanno un ruolo significativo nella protezione contro importanti malattie e nel miglioramento della salute generale dell'organismo. Complessivamente, le prove indicano che questi composti naturali potrebbero essere considerati potenziali strumenti di chemio-prevenzione utili per la gestione nutrizionale di disturbi cronici, come le malattie cardiovascolari, l'obesità, il diabete (8). In conclusione, grazie alla sua ricchezza di nutrienti con proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, il cacao può essere considerato un alimento funzionale (1). Sebbene siano stati dimostrati gli effetti benefici del cacao, è importante notare che alcuni prodotti a base di cacao contengono zuccheri e grassi aggiunti che possono avere effetti negativi sulla salute. Pertanto, il consumo di questi prodotti dovrebbe essere occasionale e moderato. Tuttavia, arricchire tali prodotti con flavanoli del cacao potrebbe essere un modo efficace per amplificare i benefici mantenendo un livello di consumo più basso. Inoltre, potrebbe essere vantaggioso arricchire altri alimenti con flavanoli del cacao, in modo che la popolazione possa assumere quantità maggiori di questi composti benefici e trarne vantaggio per la salute (2).

## BIBLIOGRAFIA

1. *Biological properties and antimicrobial potential of cocoa and its effects on system and oral health.* **Fideles, S.O.M., et al.** 18, s.l. : Nutrients, 10 Sep 2023, Vol. 15, p. 3927. PMID: 37764711.
2. *How healthy is it to fortify cocoa-based products with cocoa flavanols?* **Palma-Morales, M., et al.** 7, Basel : Antioxidants, 3 Jul 2023, Vol. 12, p. 1376. PMID: 37507916.
3. *Cocoa polyphenols and gut microbiota interplay: bioavailability, prebiotic effect, and impact on human health.* **Sorrenti, V., et al.** 7, s.l. : Nutrients, 27 Jun 2020, Vol. 12, p. 1908. PMID: 32605083.
4. *Cacao.* **Henderson, A.J.** Roma : FAO - INADES, 1977, Vol. 3. ISBN 92-5100623-7.
5. *Authentication of cocoa products based on profiling and fingerprinting approaches: assessment of geographical, varietal. agricultural and processing features.* **Sentellas, S. e Saurina, J.** 16, s.l. : Foods, 20 Aug 2023, Vol. 12. PMID: 37628119.
6. *Cocoa and dark chocolate polyphenols: from biology to clinical applications.* **Magrone, T., Russo, M.A. e Jirillo, E.** s.l. : Front Immunol, 9 Jun 2017, Vol. 8, p. 677. PMID: 28649251.
7. *Cocoa polyphenols and their potential benefits for human health.* **Andujar, I., et al.** Valencia : Hindawi Publishing Corporation, 24 Oct 2012, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. PMID: 23150750.
8. *Impact of cocoa flavonols on human health.* **Martin, M.A. e Ramos, S.** s.l. : Food Chem Toxicol, Mar13 2021. PMID: 33722594.
9. *Effects of chocolate on cognitive functions in healthy adults: A systematic review and meta-analysis on clinical trials.* **Shateri, Z., et al.** 9, s.l. : Phytotherapy Research, Sep 2023, Vol. 37, p. 3688-3697. PMID: 37211619.
10. *Cocoa and heart health: a historical review of the science.* **Pucciarelli, D.L.** 10, s.l. : Nutrients, 26 Sep 2013, Vol. 5, p. 3854-70. PMID: 24077240.
11. *The action of phytochemicals present in cocoa in the prevention of vascular dysfunction and atherosclerosis.* **Silva, T.P., et al.** 6, s.l. : Journal of clinical and traslational research, 10 Nov 2022, Vol. 8, p. 509-551. PMID: 36452001.