

Inhaltsverzeichnis

1	EINFÜHRUNG	3
1.1	BILDUNG EINER HYPOTHESE	3
2	METHODE	4
3	ERGEBNISSE	5
3.1	DIE WIRKUNG VON FLAVONIENEN AUF DAS HERZ-KREISLAUF-SYSTEM	6
3.1.1	DIE WIRKUNG VON STICKSTOFFMONOXID AUF DIE BLUTGEFÄßE	8
4	DISKUSSION	8
4.1	KRITISCHE BETRACHTUNG DER STUDIEN	9
5	FAZIT/ ZUSAMMENFASSUNG	10
6	AUSBLICK	10
7	LITERATURVERZEICHNIS	11
8	EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	13

1 Einführung

Das Interesse um den Zusammenhang von Schokolade und deren Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System nahm in den vergangenen Jahren enorm zu (Rüdinger, 2016). Klinische und epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass der in der Schokolade enthaltene Kakao gefäßschützende Wirkungen haben sollte (Ferri et al., 2015).

In diesem Zuge zeigten zahlreiche Studien den Zusammenhang eines erhöhten Konsums dunkler Schokolade (Zartbitterschokolade) und der damit einhergehenden Reduktion des *Blutdrucks* (Al-Safi, Ayoub, Al-Doghim & Aboul-Enein, 2011).

Ein großes Augenmerk wurde dabei auf die „Kuna-Indianer“ gelegt, eine Bevölkerungsgruppe auf den Atlantikinseln vor Panama (Müller, 2006). Sie zeichnen sich durch einen ungewöhnlich niedrigen Blutdruck aus, sowie einer geringen kardiovaskulären Mortalität, welches mit einem äußerst hohen Konsum von dunklem, bitterem Kakao im Zusammenhang zu stehen scheint (Sudano et al., 2012). Bis zu fünf Tassen konsumieren die Bewohner täglich (Hollenberg, 2006).

Wie Egan et al. (2010) zeigen konnten, sind Kuna-Indianer genetisch nicht vor *Hypertonie* (Bluthochdruck) geschützt. Nach einer Migration auf das Festland Panamas zeigen die Kuna-Indianer ähnliche Blutdruckwerte wie die Festlandbewohner (Hollenberg, 2006). Es könnte damit zusammenhängen, dass Kakao auf dem Festland teurer sei und somit der tägliche Konsum oftmals nicht möglich (Sudano et al., 2012).

1.1 Bildung einer Hypothese

Der Kakaoanteil inklusive seiner Zusammensetzung und Inhaltsstoffe spielt im weiteren Verlauf der Untersuchung eine wichtige Rolle. Scheinbar ist die Intensität des Kakaos ausschlaggebend für die Wirkung auf den Körper, weshalb eine deutliche Differenzierung der Schokoladensorten anhand ihres Kakaoanteils durchgeführt werden muss (Hollenberg, 2006).

Weißer Schokolade enthält keinen Kakao, Vollmilchschokolade 25-30% und Zartbitterschokolade weist mit etwa 70% den höchsten Kakaoanteil auf. Je höher der Kakaoanteil, desto bitterer und intensiver schmeckt die Schokolade (NDR, 2020).

Lediglich der Konsum von Produkten mit hohem Kakaoanteil scheint eine blutdruckmindernde Wirkung auszuüben, die am Beispiel der Kuna-Indianer gezeigt werden konnte (Sudano et al., 2012). In den folgenden Schritten soll untersucht werden, welche Inhaltsstoffe des Kakaos in der Zartbitterschokolade eine blutdrucksenkende Wirkung veranlassen könnte.

2 Methode

Im Rahmen dieser Hausarbeit wurde eine ausführliche Literaturrecherche betrieben. Die Informationsrecherche startete auf den Datenbanken „Pubmed“, „Cochrane“ und „Google Scholar“, um einen Überblick über den Effekt von Zartbitterschokolade auf das Herz-Kreislauf-System zu erhalten. Nachfolgende Recherchen konzentrierten sich konkret auf die Effekte der Zartbitterschokolade auf den Blutdruck. Folgende Suchbegriffe wurden hierfür verwendet: „dark chocolate“, „dark chocolate and cardiovascular health“, „dark chocolate and blood pressure“ und „dark chocolate and hypertension“.

Anschließend erfolgte eine vertiefende Recherche in selbigen Datenbanken, um detailliertere Informationen über die genaue Wirkungsweise des Kakaos auf den Blutdruck zu erhalten. An dieser Stelle wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „cacao and blood pressure“, „flavonoids“, „flavonoids and hypertension“, „endothelial function“ und „endothelial function and nitric oxide“.

Zeitungsartikel, in denen über die Wirkungsweise von Zartbitterschokolade auf den Blutdruck berichtet wird, wurden ebenso in die Untersuchung einbezogen. Vor allem dienten die Zeitungsartikel dem Überblick der Thematik, sowie der Einleitung, in der bspw. über die Kuna-Indianer berichtet wurde. Ergänzende Recherchen erfolgten in Lehrbüchern der Verlage „Springer-Medizin“ und „Thieme“, um gewisse Grundlagen aufarbeiten zu können.

Viele Artikel konzentrieren sich allgemein auf den Kakao und nicht speziell auf Zartbitterschokolade. Diese Daten wurden trotzdem in die Recherche mit einbezogen. Umgekehrt lieferten viele Studien Informationen über den Effekt von Kakao/ Zartbitterschokolade bei Patienten mit Bluthochdruck (Egan et al., 2010). Solche Untersuchungsergebnisse wurden jedoch nicht in diese Hausarbeit integriert. In solchen Fällen tragen viele Faktoren zu der Höhe des Blutdrucks bei, die im Einzelnen den Rahmen dieser Arbeit übersteigen würden (Egan et al., 2010).

Bei der Auswahl der Studie, die im Ergebnisteil beschrieben wird, wurde darauf geachtet, dass diese möglichst viele randomisierte Kontrollversuche zusammenfasst, um einen guten Überblick zu erhalten, da es viele Studien mit jedoch sehr unterschiedlichen Resultaten bezüglich der Blutdrucksenkung gibt.

3 Ergebnisse

Ried, Sullivan, Fakler, Frank & Stocks (2010) des „National Institute of Integrative Medicine in Melbourne“ fertigten im Jahre 2010 eine Studie an, die den Effekt von *flavonolreichen* Kakaoprodukten auf den Blutdruck von Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern zusammenfasst. Dazu recherchierten sie in Datenbanken wie „Cochrane“ und „Medline“ nach internationalen Studien der Jahre 1955 bis 2009, die in randomisierten Kontrollversuchen die Auswirkungen von Kakao auf den systolischen und diastolischen Blutdruck aufzeigten.

Es wurden 20 Studien mit insgesamt 856 Probanden untersucht. Die Dauer der Studien reichte von 2 bis hin zu 18 Wochen. Die Probanden konsumierten dabei täglich zwischen 3,6g und 105g eines Kakaoprodukts mit einem *Flavonolgehalt* von 30 bis 1080mg. In ca. 50% der Studien konsumierten die Probanden demnach 500 bis 750 mg *Flavonole* pro Tag. Währenddessen erhielt die Kontrollgruppe entweder ein flavonolfreies Produkt oder ein flavonolarmes Produkt mit 6,4 bis 41mg Flavonolen.

Eine Blutdruckminderung konnte vor allem in den Studien mit einer Dauer von 2 Wochen nachgewiesen werden, jedoch nicht bei einer Studiendauer über 2 Wochen hinaus. Insgesamt 9 Studien wurden über einen Zeitraum von 2 Wochen durchgeführt, von denen 7 Studien parallel zu einer flavonolfreien Kontrollgruppe liefen.

Es konnte gezeigt werden, dass der systolische Blutdruck durchschnittlich um 3,2 mmHg ($\pm 1,9$ mmHg; $P=0,001$) und der diastolische Blutdruck um 2,0 mmHg ($\pm 1,3$ mmHg; $P=0,003$) durch den Verzehr flavonolreicher Kakaoprodukte sinken konnte (Ried et al., 2010).

A) SBP all studies

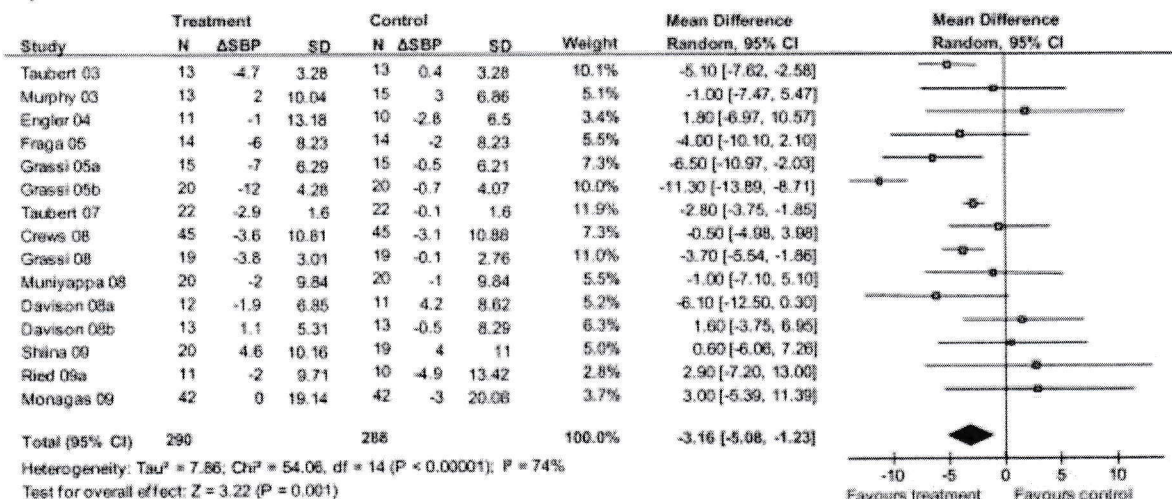


Abbildung 1: Meta-analysis of the effect of chocolate/ cacao on systolic blood pressure (Ried et al., 2012)

B) DBP all studies

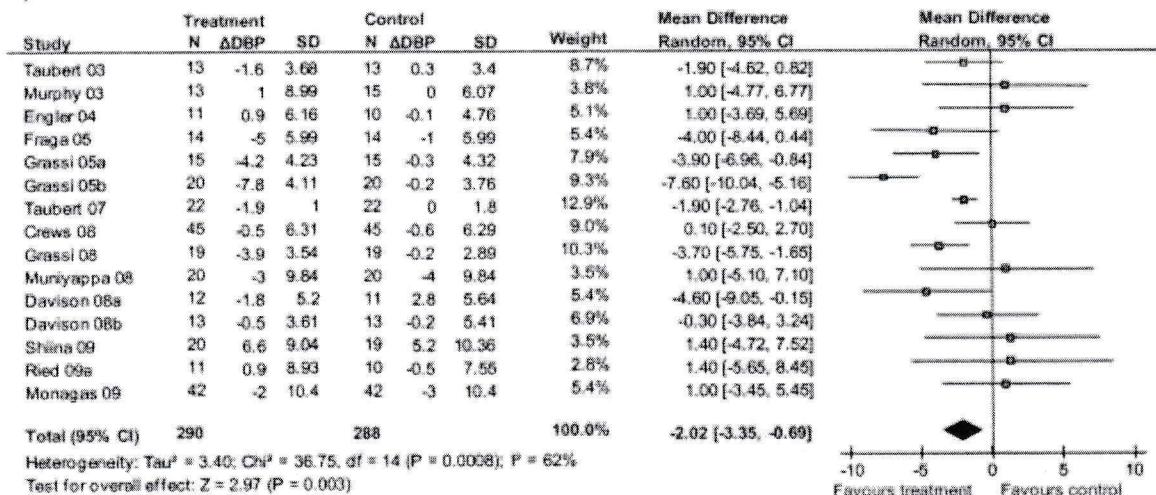


Abbildung 2: Meta-analysis of the effect of chocolate/ cacao on diastolic blood pressure.

N= number of participants; Δ SBP/DBP, difference in mean SBP/DBP between start and end of intervention; SD= standard deviation; CI= confidence interval (Ried et al., 2012)

3.1 Die Wirkung von Flavonoiden auf das Herz-Kreislauf-System

„Kaum ein anderes Nahrungsmittel ist so reich an Inhaltsstoffen, die Herz und Kreislauf schützen, wie Kakaopulver und die aus ihm hergestellte dunkle Schokolade“, so Belz und Mohr-Kahaly (2011). Grund dafür sei ein besonders hoher Gehalt an Polyphenolen, insbesondere an Flavonolen (Ferri et al., 2015).

Flavonole sind Farb- und Schutzstoffe von Pflanzen, die in besonders großer Menge in Kakaobohnen enthalten sind (Belz, Mohr-Kahaly, 2011). In einer geringeren Menge findet man sie auch in Teeblättern, Obst oder Wein (Ludovici et al., 2017). Zu den Flavonolen gehören unter anderem *Epicatechin* und *Catechin*, die in hohen Mengen im Kakao enthalten sind (Sudano et al., 2012).

Die Kakaoflavonole spielen eine wichtige Rolle für die innerste Schicht der Gefäßwand, das *Endothel*. Zahlreiche *vasodilatierende* Wirkstoffe können ihre Funktion nur bei intaktem Endothel entfalten (Böhm, 2012). Dazu wird ein Mediator im Endothel freigesetzt, der eine *Vasodilatation* der Gefäße veranlasst (Böhm, 2012). Diesen zunächst unbekanntem Mediator bezeichnete man als „*endothelium-derived relaxing factor*“ (EDRF), später identifizierte er sich als *Stickstoffmonoxid* (NO) (Böhm, 2012).

Eine *Endotheldysfunktion* kann eine verminderte vaskuläre Bioverfügbarkeit an NO zur Folge haben, wodurch das Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Krankheiten steigt (Sudano et al., 2010). Kakaoflavonole wirken diesem entgegen und sorgen dafür, dass vermehrt NO aus dem Endothel ins Blut induziert wird (Sudano et al., 2010). NO spielt eine

DIE BLUTDRUCKSENKENDE WIRKUNG VON ZARTBITTERSCHOKOLADE

wichtige Rolle in der Regulation des Gefäßtonus, dabei wirkt es als vasodilatatorische Substanz. Als Vasodilatation bezeichnet man eine Erweiterung der Blutgefäße bzw. eine Vergrößerung ihres Lumens (Herdegen, Böhm, Culman, Gohlke & Luippold, 2019).

Die Vasodilatation ist eine physiologische Reaktion, die dazu führt, dass der Gefäßquerschnitt und damit die Durchblutung hinter dem betroffenen Gefäßabschnitt vergrößert wird. Auslöser hierfür ist eine verminderter Gefäßwiderstand (*Relaxation*) der glatten Gefäßmuskulatur (Herdegen et al., 2019).

Persson, Persson, Hägg & Andersson (2011) konnten zusätzlich den Effekt des Kakaos auf die Aktivität des *Angiotensin-konvertierten Enzyms (ACE)* untersuchen, welches an der Aufrechterhaltung des Blutdrucks beteiligt ist (Persson et al., 2011). Dabei wurde nachgewiesen, dass Kakao als ACE-Hemmstoff fungieren kann (Persson et al., 2011). ACE-Hemmstoffe sind gefäßerweiternde und damit den Gefäßwiderstand senkende Arzneistoffe (Karow T, Lang-Roth R, 2019). Gemeinsam mit der erhöhten Bioverfügbarkeit an NO im Endothel könnte so der blutdrucksenkende Effekt verursacht werden.

Sudano et al. (2010) untersuchten zudem den Einfluss von flavanolreicher bzw. flavanolarmer Schokolade auf die *flussabhängige Vasodilatation (FMD)* über einen Zeitraum von 4 Wochen. Dabei konnten sie zeigen, dass die FMD durch flavanolreiche Schokolade allgemein höher ist, im Vergleich zur flavanolarmen Schokolade. Gleichzeitig nimmt die FMD durch den Verzehr flavanolreicher Schokolade über einen längeren Zeitraum zu, bei 4 Wochen von 5% auf bis zu 7%.

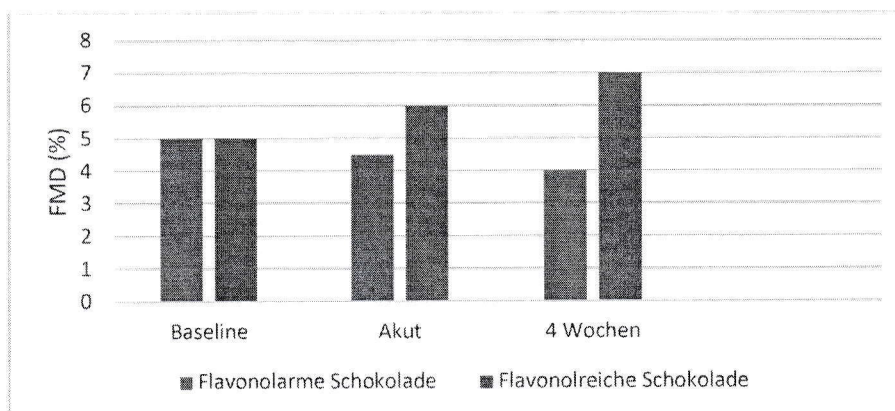


Abbildung 3: Akuter (2 Stunden) und chronischer Effekt (4 Woche) des Konsums flavanolreicher bzw. flavanolarmer Schokolade auf die Endothelfunktion, gemessen als flussabhängige Vasodilatation (FMD) (Sudano et al., 2010)

3.1.1 Die Wirkung von Stickstoffmonoxid auf die Blutgefäße

Physiologisch kann das endogene NO im Endothel durch die Aktivität des Enzyms *NO-Synthase* aus der Aminosäure *L-Arginin* hergestellt werden (Robenek, Poeggeler, 2013). Das in den Endothelzellen gebildete NO diffundiert anschließend in die glatten Muskelzellen der Blutgefäße und aktiviert eine *Guanylylcyclase* durch die Bindung an eine dort angelagerte Häm-Gruppe (Böhm, 2012). Die daraus resultierende Steigerung der Enzymaktivität bewirkt die Umwandlung von *GTP (Guanosintriphosphat)* zu *cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat)*. Das cGMP kann wiederum eine cGMP-abhängige Proteinkinase aktivieren (Böhm, 2012). Die daraus resultierende *Phosphorylierung* schränkt die Freisetzung von Calcium (Ca^{2+}) aus dem *Endoplasmatischen Retikulum (ER)* ein, welches der entscheidende Schritt für die Vasodilatation ist (Böhm, 2012).

4 Diskussion

Der Kakaogehalt und insbesondere der Flavonolgehalt diverser Schokoladen werden durch die Herkunftsregion und den Herstellungsprozess enorm beeinflusst (Sudano et al., 2010). Daraus resultieren unterschiedliche Flavonolgehalte der Kakao- und Schokoladensorten (Sudano et al., 2010). Zu beachten ist außerdem, dass der Flavonolgehalt nicht mit dem Kakaogehalt gleichzusetzen ist, da oftmals auch die flavonolarme Kakaobutter in die Berechnung des Kakaogehalts einfließt (Sudano et al., 2010).

Die Flavonole, die den gesundheitlichen Nutzen der Schokolade darstellen, lassen die Schokolade sehr bitter schmecken, weshalb sie von vielen Schokoladenherstellern entfernt werden, da der bittere Geschmack des Naturprodukts Kakao meist weniger gemocht wird (Belz, Mohr-Kahaly, 2011). Die Schokoladenkonsumenten bevorzugen Schokoladensorten mit höherem Milch- und Zuckeranteil, die jedoch keinen positiven gesundheitlichen Effekt mehr aufweisen können (Rüdinger, 2016). Durch die Herstellungsprozesse der Schokolade kann der Flavonolgehalt auf bis zu 2 bis 18% des ursprünglichen Kakaos reduziert werden (Rüdinger, 2016).

In einigen Studien blieb der Verzehr der Schokolade nicht ohne Nebenwirkungen, auch wenn diese eher gering waren (Belz, Mohr-Kahaly, 2011). Zu diesen zählten gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Nervosität, *Diarrhö* (Durchfall) und Geschmacksstörungen aufgrund des hohen bitteren Kakaogehalts (Ried et al., 2010).

Eine herkömmliche Tafel Zartbitterschokolade (100g) enthält ca. 500 kcal, da sie reich an Fetten und Zuckern (etwa 15-25g) ist (Sudano et al., 2010). Dies ist ein Grund, warum Schokolade zur kardiovaskulären Prävention nur in Maßen eingesetzt werden sollte (Sudano et al., 2010). Ein positiver Nebeneffekt der Zartbitterschokolade sei jedoch, dass im Vergleich zu anderen Schokoladensorten schneller ein Sättigungsgefühl auftreten werde, weshalb insgesamt weniger Schokolade konsumiert wird (Sudano et al., 2010). Gleichzeitig werde dadurch das Risiko für eine Gewichtszunahme minimiert (Sudano et al., 2010).

Allgemein muss darauf hingewiesen werden, dass der Blutdruck von vielen verschiedenen Faktoren abhängt (Egan et al., 2010). Nicht immer resultiert aus einem vermindertem Gefäßwiderstand eine Blutdrucksenkung, da langfristig gesehen die Niere überwiegend den Blutdruck kontrolliert (Egan et al., 2010). So können periphere Vasodilatationen den Blutdruck für eine kurze Zeit senken, auf lange Sicht gesehen spielt die Niere jedoch eine entscheidendere Rolle (Egan et al., 2010).

4.1 Kritische Betrachtung der Studien

Zunächst muss betont werden, dass Ried et al. (2010) lediglich die Resultate diverser Studien zusammenfassten, die keine Homogenität aufweisen. Dazu zählt die unterschiedliche Studiendauer von 2 bis hin zu 18 Wochen, außerdem wurde nicht in allen Studien gegen eine flavanolfreie Kontrollgruppe getestet, sodass keine verlässlichen Dosis-Wirkungsbeziehungen aufgestellt werden können. Hinzu kommt, dass die Probanden der verschiedenen Studien jeweils unterschiedliche Mengen an Schokolade und des darin enthaltenen Flavonolgehalts konsumierten, weshalb die Vergleichbarkeit in diesem Punkt deutlich minimiert wird. Außerdem muss beachtet werden, dass der Kakao in jeweils unterschiedlichen Formen konsumiert werden kann, z.B. als Trinkschokolade oder als feste Schokolade. Die Probanden waren zusätzlich unterschiedlich alt und litten teilweise an Vorerkrankungen.

Der Zeitraum, in dem die Studien entwickelt und anschließend von Ried et al. (2010) publiziert wurden ist mindestens 12 Jahre her und beschreibt möglicherweise nicht den aktuellen Stand der Forschung (Ried et al., 2010).

5 Fazit/ Zusammenfassung

Der Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Zartbitterschokolade und einer Blutdruckminderung konnte nachgewiesen werden. Diese beträgt ca. 2-3 mmHg, wie Ried et al. (2010) bestätigten. Die Blutdrucksenkung wird durch den in der Zartbitterschokolade enthaltenen Kakao verursacht, der reich an Flavonolen ist (Ferri et al., 2015). Diese können die Bioverfügbarkeit von NO im Endothel erhöhen, wodurch ein geringerer Gefäßwiderstand in den peripheren Gefäßen erzielt werden könnte (Sudano et al., 2010). Dadurch vergrößert sich die Gefäßdurchblutung hinter dem betroffenen Abschnitt (Vasodilatation), woraus schließlich eine Blutdrucksenkung resultiert (Herdegen et al., 2019). Die Vasodilatation wird durch den Flavonolgehalt des Kakaos beeinflusst, wobei sich flavonolreicher Kakao positiv auf die Vasodilatation auswirkt und diese somit erhöht (Sudano et al., 2010). Die zu Beginn aufgestellte Hypothese kann demnach zum Teil verifiziert werden, da nicht die Intensität des Kakaos, sondern der Flavonolgehalt im Kakao ausschlaggebend für die Blutdrucksenkung ist.

6 Ausblick

Durch den verminderten Flavonolgehalt der industriell hergestellten Zartbitterschokolade kann nicht derselbe Effekt erzielt werden, wie durch den Verzehr reinen Kakaos (Sudano et al., 2010). Aus diesem Grund kann Zartbitterschokolade nicht als Medikament mit sicherem Wirkstoffgehalt verwendet werden (Ried et al., 2010). Eine leichte blutdrucksenkende Wirkung konnte dennoch in vielen Studien bewiesen werden, sodass kakaohaltige Nahrungsmittel sicherlich eine Ergänzung zu antihypertensiven Medikamenten darstellen könnten (Ried et al., 2010).

Insgesamt liegen bisher nur wenige randomisierte Studien bezüglich der Auswirkungen von Kakaoprodukten auf kardiovaskuläre Funktionen vor. Vor allem mangelt es an Langzeitstudien und einer entsprechend großen Zahl an Versuchspersonen, um feststellen zu können, ob ein langfristiger täglicher Konsum von Kakao den Blutdruck tatsächlich dauerhaft senken kann (Ried et al., 2012). Hinsichtlich der optimalen Dosierung, der Bedeutung der Inhaltsstoffe (besonders Flavonole) und einer Nutzen-Risiko-Analyse sind in der Zukunft weitere Studien notwendig, damit verlässliche Empfehlungen hinsichtlich des Kakao- und Schokoladengehalts herausgegeben werden können (Sudano et al., 2010).

Eine Blutdrucksenkung von 2-3 mmHg konnte bereits bei gesunden Menschen nachgewiesen werden (Ried et al., 2010). Es gibt bereits vereinzelt Studien, die eine

DIE BLUTDRUCKSENKENDE WIRKUNG VON ZARTBITTERSCHOKOLADE

deutlichere Blutdruckreduzierung bei hypertensiven Patienten und Personen unter 50 Jahren nachweisen konnten (Jumar, Schmieder, 2016). Aus diesem Grund ist es umso interessanter, das Potenzial von Kakao in der antihypertensiven Therapie zu untersuchen und dabei auch auf altersabhängige Unterschiede zu achten (Jumar, Schmieder, 2016). Allgemein ist bei zukünftigen Studien darauf zu achten, dass alle Faktoren, die einen Einfluss auf den Blutdruck haben, betrachtet werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass die Blutdrucksenkung tatsächlich durch die Kakaoprodukte hervorgerufen wurde (Egan et al., 2010).

7 Literaturverzeichnis

- 1) Al-Safi Saafan A, Ayoub Nehad M, Al-Doghim Imad, Aboul-Enein Faisal H. Dark chocolate and blood pressure: a novel study from Jordan. *Curr Drug Deliv*, 2011; 8 (6): 595-9
- 2) Belz G, Mohr-Kahaly S. Kakao und dunkle Schokolade zur kardiovaskulären Prävention?. *DMW Deutsche Medizinische Wochenzeitschrift*, 2011; 136 (51/52): 2657-2663
- 3) Böhm S. (2012) Stickstoffmonoxid (NO). *Pharmakologie & Toxikologie*. Springer-Lehrbuch; S. 150
- 4) Egan Brent M, Laken Marilyn A, Donovan Jennifer L & Woolson Robert F. Does Dark Chocolate Have a Role in the Prevention and Management of Hypertension?. *Hypertension*, 2010; 55 (6): 1289-95
- 5) Ferri C, Desideri Giovambattista, Ferri Livia, Proietti Ilenia, Agostino Stefania, Martella Letizia, Mai Francesca, Giosia Paolo Di & Grassi Davide. Cacao, blood pressure, and cardiovascular health. *J Agric Food Chem*, 2015; 63 (45): 9901-9
- 6) Herdegen Thomas, Böhm Ruwen, Culman Juraj, Gohlke Peter & Luippold Gerd (2019). *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie (4. vollständig überarbeitete Auflage)*. Thieme-Verlag
- 7) Hollenberg Norman. Vascular action of cacao flavanols in humans: roots of the story. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006; 47: 99-102

DIE BLUTDRUCKSENKENDE WIRKUNG VON ZARTBITTERSCHOKOLADE

- 8) Jumar Agnes, Schmieder Roland E. Cacao Flavonol Cardiovascular Effects Beyond Blood Pressure Reduction. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016; 18 (4): 352-8
- 9) Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 27. Auflage, 2019; S.111-118
- 10) Ludovici Valeria, Barthelmes Jens, Nägele Matthias P, Enseleit Frank, Ferri Claudio, Flammer Andreas J, Rutschitzka Frank & Sudano Isabella. Cacao, Blood Pressure, and Vascular Function. *Front Nutr.*, 2017; 2 (4): 36
- 11) Müller Thomas. Täglich viel Kakao hält Herz und Gefäße gesund- was man von den Kuna-Indianern lernen kann. *ÄrzteZeitung*, 29.05.2006
- 12) N.N. NDR, Schokolade: So erkennen Sie gute Qualität, 07.12.2020
- 13) Persson Ingrid AL, Persson Karin, Hägg Staffan & Andersson Rolf GG. Effects of cacao 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
- 14) Ried Katrin, Sullivan Thomas R, Fakler Peter, Frank Oliver R & Stocks Nigel P. Effect of cacao on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012; 15 (8): p. CD008893
- 15) Robenek Horst, Poeggeler Burkhard. L-Arginin: essenziell für die Gefäßgesundheit. *Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin* 2013; 11 (3): 16-20
- 16) Rüdinger Dr. med. H., Warum nur dunkle Schokolade gesund ist. *proplanta*, 04.01.2016
- 17) Sudano Isabella, Flammer Andreas J, Roas Susanne, Enseleit Frank, Ruschitzka Frank, Corti Roberto & Noll Georg. Cacao, blood pressure, and vascular function. *Curr Hypertens Rep.*, 2012; 14 (4): 279-84