

# *Storia della Medicina*

## **IL CIOCCOLATO: GHOTTONERIA, ALIMENTO O FARMACO? DA QUETZALCOATL A PIER FERDINANDO CASINI**

*S. SIGNORELLI, S. TOLOMELLI*

*Unità Operativa di Medicina Interna - Ospedale Civile San Sebastiano, Correggio*

### **RIASSUNTO**

L'eccesso di radicali liberi dell'ossigeno, prodotti in gran parte dal normale metabolismo cellulare e non completamente contrastati dai sistemi anti-ossidanti dell'organismo, danneggia molte molecole biologiche.

Questo stress ossidativo modifica le LDL rendendole atte ad essere assorbite dai macrofagi che così formano le cellule schiumose, uno dei primi fondamentali passaggi del processo aterogenetico.

Secondo Harman lo stress sarebbe anche responsabile del processo di senescenza di tessuti ed organi.

Indagini epidemiologiche e su piccoli gruppi di studio, ricerche di laboratorio, sugli animali ed in vitro hanno fornito una larga messe di dati a favore di una alimentazione ricca di Flavonoidi. Dotate di spiccata attività anti-ossidante, sono sostanze abbondantemente presenti nella frutta, verdure, cereali e ne sono particolarmente ricchi il vino rosso, il tè e segnatamente il cacao col cioccolato.

Pur in assenza ancora di prove incontrovertibili, esistono molte suggestive documentazioni sulla ridotta incidenza di eventi acuti coronarici con l'uso di vino rosso, tè e cioccolato.

La storia di quest'ultimo, lunga e ricca di molte notizie e curiosità, comprese le adulterazioni antiche e recenti, non è priva di fascino.

**Parole chiave:** Cioccolato, Flavonoidi, Antiossidanti,

Paradisi Agostino, Cardiopatia, Quetzalcoatl.

**CHOCOLATE: A LUXURIOUS DELICACY, A FOOD OR A DRUG? FROM QUETZALCOATL TO ITALY'S SPEAKER OF THE HOUSE OF DEPUTIES.**

### **SUMMARY**

An excess of oxygen free radicals, which are largely produced in the body during normal cellular metabolism and are not completely neutralized by the body's antioxidant systems, causes damage to many biological molecules.

The free radicals' oxidizing action alters the structure of LDL proteins, making them easily absorbed by macrophages and leading to the formation of foamy cells. This is one of the first major steps in the atherogenic process.

According to Harman, this stressful action could also be responsible for the aging of tissues and organs.

Epidemiological surveys and other studies conducted on small patient samples, as well as laboratory, animal and in vitro tests have shown wide evidence supporting the benefits of flavonoid-rich diets. Flavonoids are substances with a high antioxidant activity that are largely found in fruits, vegetables, and cereals, but are most abundant in red wine, tea and particularly cocoa, which

is the basic ingredient of chocolate.

Although no unquestionable evidence has been produced so far, many reports seem to point to a reduced incidence of acute coronary attacks in people who usually drink red wine, tea and chocolate.

The history of chocolate in particular is a fascinating one, dating back many centuries and full of intriguing news and anecdotes, including old and recent attempts at doctoring.

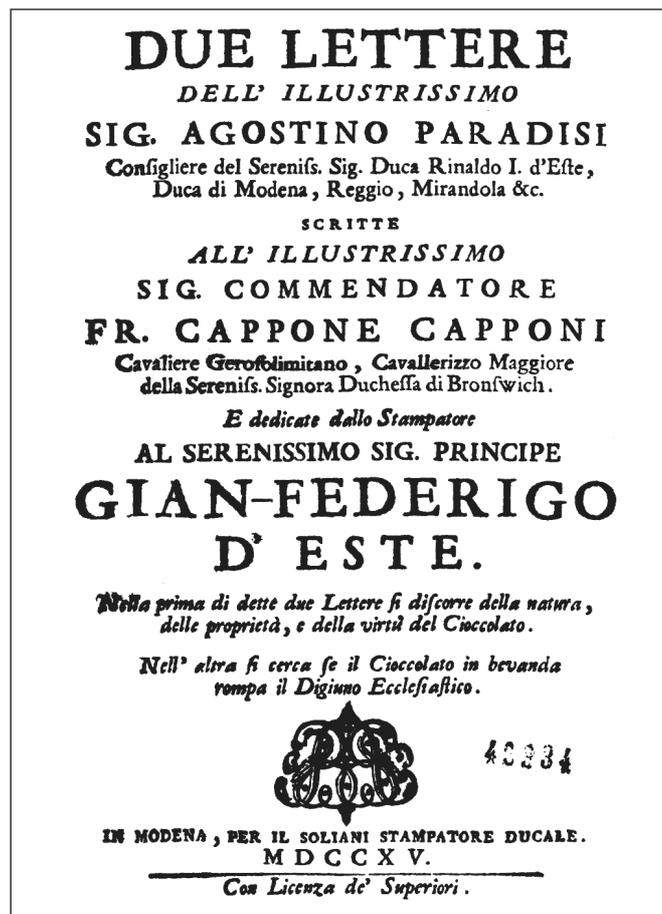
**Key words:** Chocolate, Flavonoids, Antioxidants, Paradisi Agostino, Ischemic heart disease, Quetzalcoatl.

Con due lettere da Reggio (Emilia), datate 8 e 22 Ottobre 1714, l'“Illustrissimo Sig.” Agostino Paradisi, Consigliere di Rinaldo I d'Este, si sforzava di chiarire i dubbi e le titubanze che assillavano l'altrettanto “Illustrissimo Sig. Commendatore” Francesco Cappone Capponi, Cavaliere Gerosolimitano, circa il consumo della bevanda di Cioccolato (più propriamente quindi: Cioccolata; il maschile è riservato alle preparazioni solide) (1).

Non sarà essa dotata di “attività di riscaldare oltre il bisogno”? Ed il suo uso non infrangerà il “Precetto Ecclesiastico del digiuno”?

La cioccolata, composta in massima percentuale dal cacao, fu conosciuta in Europa dopo la scoperta delle Americhe, da dove proveniva appunto il cacao frutto di una pianta sempreverde molto diffusa nei climi tropicali. Le sue bacche (cabossidi) contengono, frammischiati in una polpa acidula, i semi di cacao. Tale albero, che il Verri nel primo numero della sua rivista ‘Il Caffè’ (1764) chiamerà *Il Cacaotiere*, costituiva il miglior ornamento del paradiso di cui il dio Quetzalcoatl era il giardiniere e, come racconta la leggenda, fu da lui stesso portato sulla terra come dono agli Aztechi, suoi fedeli.

La sua coltivazione era comunque già nota, prima di loro, agli Olmechi, ai Toltechi e quindi ai Maya che onoravano Ek Chuah quale dio del cacao (nella loro lingua: *kakaw*). I semi, fatti fermentare, essiccati e schiacciati, venivano mescolati a spezie (pepe e peperoncino) e diluiti poi con acqua ottenendo così la cioccolata (*Cacahuatl* in aztecho). E' recentissima la pubblicazione di una ricerca (2) condotta su vasi in ceramica, somiglianti ad una teiera, ritrovati intatti durante ricerche archeologiche nel nord del Belize, in Centro-America. Tali manufatti, è già noto, venivano fabbricati soltanto nel periodo Pre-Classico della



Frontespizio del libro stampato nel 1715 che raccoglie due lettere di A. Paradisi sulle proprietà del cioccolato.

civiltà Maya (900 a.C. – 250 d.C.). Un'analisi cromatografica accoppiata ad una spettrometria di massa condotta sui residui alimentari di quattordici di questi vasi ha consentito di appurare la presenza di cioccolato. Una ricerca che conferma altre sostanzialmente identiche già condotte negli scorsi anni (3-5). Gli sciamani dell'epoca attribuivano alla bevanda virtù medicinali: cancellava la stanchezza, bloccava la diarrea e l'unguento col burro di cacao curava piaghe, scottature ed emorroidi (6). Secondo alcuni era dotata di proprietà afrodisiache: si dice che per Montezuma ne venissero preparati cinquanta vasi tutti i giorni prima che si recasse ad onorare le donne del suo gineceo.

Il primo incontro europeo col cacao fu quello di Colombo nel 1502 quando il suo equipaggio catturò una barca che trasportava un carico di misteriose 'mandorle', che erano poi bacche di cacao, ma del cui uso come bevanda e della sua importanza Colombo restò del tutto all'oscuro (7). Un'altra notizia racconta (1) che i frutti di quelle piante

siano stati portati in patria (1520) da un soldato spagnolo reduce dalla prima invasione del Messico; secondo altri invece (8) fu lo stesso Ferdinando Cortéz a portarveli (1528) dopo la definitiva conquista del Messico. Una sua lettera all'Imperatore Carlo V ne magnifica l'importanza, ne descrive l'uso, anche come significativo componente dell'alimentazione, e ricorda che nei Paesi di origine le fave servivano come moneta di scambio. Accanto a quella del Cortéz si può ricordare la relazione di Bernal Diaz del Castillo (1560) che pure documenta gli eventi della conquista del Messico e dove si parla anche del cacao.

Gli Spagnoli tentarono a lungo di mantenere il segreto sul modo di preparare la cioccolata, tanto che la Francia la conobbe solo nel 1661 per mezzo di Maria Teresa di Spagna, moglie di Luigi XIV, o forse nel 1653 grazie ad Alfonso di Richelieu, fratello del ben più famoso Armand-Jean, ministro del re (9). Nelle Fiandre ed in Italia pare sia giunta nel 1606 (8).

I medici italiani la adottarono subito come ricostituente e nel Settecento su iniziativa dei farmacisti sorsero diverse cioccolaterie artigianali per fabbricare il cioccolato medicinale. Anche da ciò derivò il generale successo ed il rapido diffondersi della sostanza. Il suo consumo finì però per sollevare, già nel 1500 e 1600, molti di quegli interrogativi e perplessità che, ancora nel XVIII secolo, saranno l'oggetto delle due lettere del Paradisi.

In poco tempo fu tutto un fiorire di estimatori e detrattori. Ci fu chi scrisse: *“L'ambrosia è la bevanda degli dei, la cioccolata degli uomini: l'una prolunga la vita degli dei,*



Vaso Maya da Colha (Belize) databile fra il 600 a.C. e il 250 d.C. Al suo interno sono stati ritrovati residui di Cacao.



Quetzalcoatl re dei Toltechi. Venerato come Dio poiché aveva offerto l'albero del cacao agli uomini e aveva insegnato loro a coltivarlo. Dal Codex Magliabechiano, 1566.

*l'altra prolunga la vita degli uomini.*” Più tardi il Linneo (1707-1778) chiamerà la pianta *“Theobroma cacao”*, cioè cacao, cibo degli dei. Per la cioccolata Alberto Sordi dichiarava: *“Mangiarla è un rito, è un piacere da esagerati. In più te dà allegria.”*, e Pier Ferdinando Casini dice: *“Pensi che io l'accumulo: a Pasqua congelo le uova. Così ho la scorta per tutto l'anno.”* (Scrivendo Oscar Wilde: *“Il solo mezzo per liberarsi di una tentazione è cederle.”*)

Non sono stati però da meno i denigratori. Il Benzoni alla fine del XVI secolo concordava col Lécluse che scriveva: *“Porcorum ea verius colluvies quam hominum potio”*(8). E il nostro Francesco Redi (1626-1698) nel suo *‘Bacco in Toscana’*, accomunandole tè e caffè, così esprimeva la sua opinione: *“Non fia già che il cioccolatte / v'adopprassi, ovvero il tè: / medicine così fatte / non saran giammai per me. / Beverei prima il veleno, / che un bicchier che fosse pieno / dell'amaro e reo caffè”*(10). Honoré de Balzac si chiedeva: *“Chissà se l'abuso di cioccolato non sia in qualche misura responsabile dell'avvilimento della nazione spagnola?”*.

Non mancarono anche dubbi e timori essendosi accertato che alla cioccolata si poteva mescolare veleno (arsenico?). I missionari ebbero sempre un atteggiamento ambiguo nei confronti della bevanda al cacao. Marradon racconta a questo proposito una paradossale colpevolizzazione degli Indiani d'America: *“ Un père de la compagnie de Jésus, prêchant à l'église de la ville de Mexico, raconte le nombre d'homicides commis par les dames espagnoles instruites par les Indiennes, qui, par l'usage du chocolat, se mettaient en relation avec le diable”*(11).

Né fatti né favole impedirono comunque il generalizzarsi dell'uso della cioccolata: gli emuli di Ciacco sono sempre stati (e sono) più numerosi di quanto si pensi. Tant'è che nel 1681 in Francia il Fisco pensò bene di aggiudicarsi il monopolio sul commercio del cacao.

Era dunque necessario tranquillizzare il nostro Francesco Cappone Capponi. Nella prima delle sue lettere il Paradisi precisa anzitutto che: *“La Confezione usata ordinariamente in Italia consiste... di Cacao, ...i Zucchero... Cannella... e Vainiglia”*. Sottolinea che: *“Il Cioccolato, dico ancora una volta, non solo nutrisce, ma raddolcisce altresì egregiamente l'acredine de' nostri umori”*. E dopo la precisa premessa che: *“Il Cioccolato non ha forza d'introdurre nelle particelle sulfuree del Corpo Umano un moto sì rapido, com'Ella teme, che riscaldi eccedentemente”* conclude: *“Si disponga pure Ella a bere allegramente il Cioccolato, senza il menomo scrupolo, che riscaldi”*. (1)



La fava del cacao.

Con la seconda delle sue lettere il Paradisi affronta l'altro problema: il bere la cioccolata rompe o no il Digiuno Ecclesiastico? I religiosi che l'adoperavano per sopportare meglio i digiuni rituali si erano posti da tempo la domanda. Pio V decretò (1569) che bere la cioccolata non rompeva il digiuno (6). La questione però riaffiorò ed anche il nostro Autore compie una lunga dissertazione volta ad illustrare i diversi contrastanti pareri. Finisce poi per richiamare anzitutto *“l'Opuscolo del Cardinal Brancacci 'de Chocolatis potu'”* che nel 1664 dichiarò che siccome *‘liquida non frangunt jejunum’* così nemmeno la cioccolata e si rifà poi ai tanti che pur non potendo negare le caratteristiche nutritive della cioccolata la permettevano purché si osservasse la *parvità della materia*, e cioè non più di due once (60 gr.).

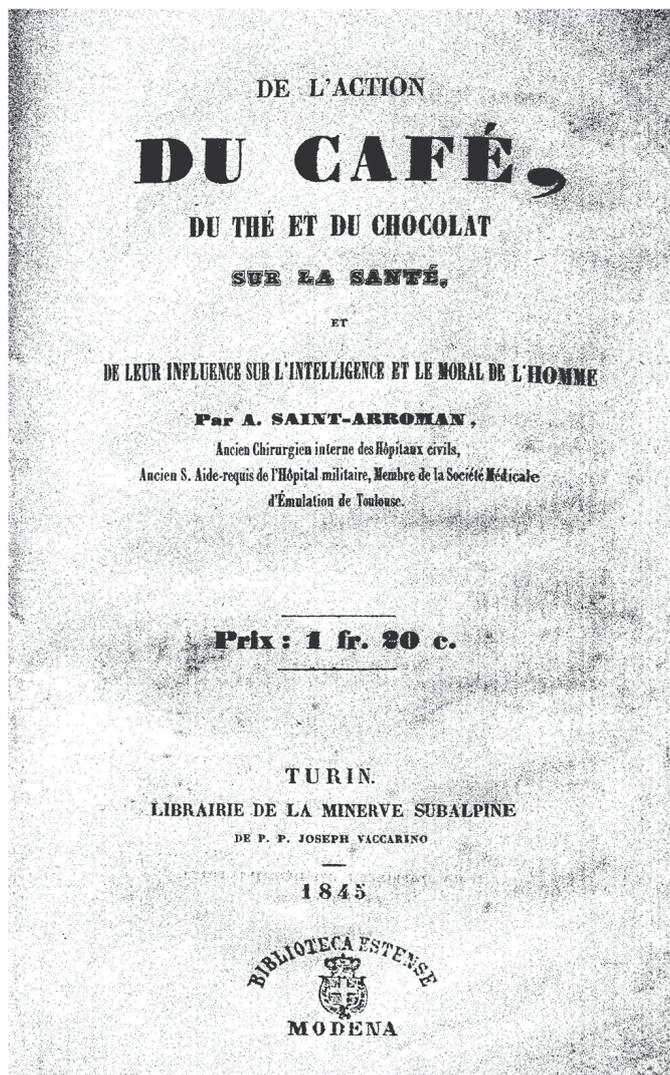
E se poi il 'sotterfugio' del carattere liquido e della poca quantità non fosse sufficiente a cancellare gli scrupoli del Cavaliere, il Paradisi gli offre una definitiva giustificazione: *“Il Dott. Fabri, già Medico famoso in Bologna, soleva dire, che non si sarebbe meravigliato, se avesse sentito, che un Uomo che la sera fosse andato a dormire senza prender cibo di sorte alcuna, fosse stato trovato morto la mattina: laonde non so vedere, perché Ella, salva la coscienza, concorrendo in questo l'opinione de' Teologi anche più rigorosi, che il Cioccolato preso per modum medicinae non rompa il Digiuno Ecclesiastico, con l'accennata restrittiva, non possa usarlo”* (1).

E con questo le angustie del destinatario potevano dirsi del tutto cancellate.

Il cioccolato dunque è una **ghiottoneria**? Il cacao è il terzo mercato mondiale dopo lo zucchero ed il caffè, al cioccolato sono dedicati musei e manifestazioni gastronomiche (Perugia, Monsummano etc.), ha influenzato la letteratura ed ispirato diverse forme d'arte (dalla pittura al cinematografo). Famosissimo, nella seconda metà degli anni '30, il concorso della Perugia, quello de 'I Quattro Moschettieri' con la raccolta delle figurine delle quali la quasi introvabile era quella del feroce Saladino.

Se delle dame spagnole abbiamo già detto, aggiungiamo che è recente (1989) la costituzione in Italia della 'Confraternita del cioccolato'. Pochi anni prima era nato in Francia il 'Club des croqueurs du chocolat'. Il costo del cacao ha generato purtroppo da molto tempo adulterazioni e sofisticazioni, tese naturalmente ad accrescere i guadagni. Nella prima delle sue lettere il Paradisi scrive: *“Questi sono di que' Cioccolati, che già le dissi esser stati fabbricati in Bologna da un Droghiere con mandorle guaste, e fabbricarsi altrove con ghiande, in vece di Cacao.”* (1) Saint-Arroman ci ricorda che: *“Le charlatanisme, qui corrompt nos aliments comme nos remèdes, a aussi imaginé de fabriquer du chocolat indigène sans cacao”* (11). 'Chissà che cosa direbbe leggendo la direttiva dell'UE che impone di chiamare cioccolato anche quei prodotti nei quali una quota del burro di cacao è sostituita con grassi vegetali! La Confraternita (*“Golosi di tutto il mondo uniamoci!”*) è stata definitivamente sconfitta in questi giorni avendo la UE condannato Italia e Spagna che rifiutavano di chiamare cioccolato una simile contraffazione. Alberto Sordi su questa polemica già aveva proposto: *“Ce ne dovemmo annà, da sta' Europa.”*

Insomma avremo il cioccolato decioccolatizzato.



Frontespizio del libro di A. Saint-Arroman "De l'action du cafe, du thé et du chocolat sur la santé" del 1845.

E può essere considerato un **alimento**? E' "un alimento con virtù nutrizionali molto interessanti" (6), Cento grammi di fondente (70% di cacao) ne hanno 9 di proteine, 36 di glucidi, 40 di lipidi (burro di cacao) e 14 di fibre; sono ricchi di K, Mg e P e forniscono 520 chilocalorie.

"*Cette pate est très nourrissante*" ripete Saint-Arroman (11) e già si è detto dell'uso quotidiano a tale scopo degli Indiani d'America. Durante la seconda guerra mondiale il cioccolato era una regolare dotazione delle truppe americane.

La fortuna del cioccolato poi come **farmaco** non è mai venuta meno. Dillinger TL e Coll. (7) forniscono, come già per i precedenti storici, una documentazione assai estesa. Abbiamo visto i consigli degli Sciamani e lo sfruttamento che ne faceva Montezuma, ma le sue virtù

furono subito vantate anche in Europa. Dal 1500 ad oggi le indicazioni in medicina sono state oltre cento: dalla fatica alla perdita di peso, dalle febbri alla litiasi urinaria, dall'asma all'insufficienza cardiaca, dalla perdita della libido alla fatica mentale (7). Per potenziarne l'attività se ne propose anche l'associazione con molte altre sostanze. La farmacopea dello Zambelletti ancora nel secolo XIX elencava la 'Cioccolata di ioduro di ferro di Pierquin', la 'Cioccolata di lichene d'Islanda', i 'Cioccolatini vermifughi di santonina' e altri preparati simili (12).

Uno dei suoi pregi maggiori, e da sempre esaltato, è il suo effetto euforizzante, rasserenante, scaccia-depressione. Il Cardinale Richelieu attribuì al consumo della cioccolata la sua guarigione da una grave ipocondria ed è di poco tempo fa la dimostrazione che la sua degustazione provoca la secrezione di endorfine (6). Il cacao contiene anche un neurotrasmettitore come l'anandamide, benché in piccolissima quantità, che è presente anche nella cannabis. Ma la scoperta più recente è quella di Dana M. Small e Coll. (13). In nove volontari sani hanno dimostrato, mediante la PET, che il piacere della degustazione del cioccolato si accompagna ad una vasodilatazione con aumento del flusso sanguigno in certe aree cerebrali che sono le stesse attivate dall'uso di cocaina. L'effetto della teobromina e della caffeina, le metilxantine contenute nel cacao è del tutto scarso.

Ma il motivo per il quale il cioccolato è oggi materia per studi epidemiologici, accurate ricerche in vitro e numerose indagini sugli animali e sull'uomo è **il suo effetto benefico sull'aterosclerosi e dunque sulla cardiopatia ischemica**. Tale effetto sarebbe da ascrivere al contenuto in *Flavonoidi*. Trattasi di sostanze largamente presenti nel regno vegetale: ne esistono oltre 4000 varietà. Particolarmente ricchi ne sono: frutta, cereali, verdure, vino rosso, tè ed appunto cacao e cioccolato; sono suddivisibili, in base alla struttura molecolare, in diversi gruppi (14). Nel 1936 vennero etichettati come Vitamina P (15). Sono tutti dotati di spiccata *attività anti-ossidante*. Il processo aterosclerotico, come si sa, prende il via dall'assorbimento ed incorporazione delle LDL da parte dei macrofagi che si trasformano così in cellule schiumose originando con esse le prime fatty streaks. Le LDL primitive però devono subire una modificazione ossidativa e solo in questo stato saranno assorbibili dallo specifico recettore dei macrofagi (16). *L'Ipotesi ossidativa*, proposta per primi da Brown e Goldstein (17) ha oggi molte dimostrazioni a favore. I radicali liberi dell'ossigeno, che si formano continuamente nel corso dell'attività

metabolica dell'organismo non vengono tutti spazzati via dai sistemi antiossidanti, enzimatici e no, di cui l'organismo stesso è dotato. Il loro accumulo provoca un severo deterioramento ossidativo alle macromolecole biologiche (DNA, lipidi, proteine): *stress ossidativo* (18). La sua potenzialità lesiva va anche al di là della formazione delle cellule schiumose (19). Harman (20) lo incolpò del processo stesso della senescenza.

Nella ricerca di sostanze che potessero correggere l'eccesso di radicali liberi si sono valutati soprattutto gli effetti degli alimenti ricchi di antiossidanti con studi in vitro, negli animali e nell'uomo. Dalla Dieta Mediterranea ai regimi alimentari ricchi di tè e di consumo di vino rosso, alle indagini osservazionali di piccole casistiche e a quelle di laboratorio, l'elenco è lunghissimo (21-32). Si è scoperto così che i flavonoidi sono dotati pure di altre proprietà (14, 33) accanto a quella correttrice dello stress ossidativo: possono inibire la xantinossidasi, fonte di radicali liberi dell'ossigeno, hanno capacità anti-infiammatorie inibendo il metabolismo dell'acido arachidonico (34) e la degranolazione dei neutrofili, correggono l'aggregazione piastrinica (35) e la disfunzione endoteliale (36) e svolgono dunque un'attività anti-aterosclerotica ed anti-trombogena, contrastando anche la rottura di placca.

Se l'*ipotesi lipidica* ha trovato il suo indiscutibile avallo nell'uso delle statine, l'*ipotesi ossidativa* manca ancora di una incontrovertibile conferma (37). Le esperienze sugli animali, quelle di laboratorio e gli studi epidemiologici sui benefici che si possono trarre dal cacao e dal cioccolato nonché dagli altri alimenti ricchi di flavonoidi sono comunque oltremodo suggestivi e spingono verso sempre più approfondite ricerche (38).

Naturalmente col cioccolato fondente, a contenuto di cacao di oltre il 70%. Così da non dare torto ad Alexander Humboldt che scrive: "Il cioccolato è un miracolo che la natura non ha più ripetuto. Non si sono mai trovate tante qualità riunite in un frutto così piccolo, come la fava del cacao."

Possiamo allora concludere con A. L. Waterhouse e coll.: "Thus, if dietary phenolics are active in-vivo antioxidants, chocolate can contribute a significant portion of dietary antioxidants, and the pleasant pairing of red wine and dark chocolate could have synergistic advantages beyond their complementary tastes" (39).

Ed allora gustiamo pure alla sera un quadretto di cioccolato nero (fondente), ma non di più per non rischiare un aumento del peso e ...Buon appetito!



Publicità comparativa a un secolo di distanza. Cambiano i costumi, il cioccolato rimane.

Con il contributo degli "Amici del cuore" - Correggio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Paradisi A: *Due Lettere ...all'Illustrissimo Sig. Commendatore FR. CAPPONE CAPPONI*. Modena, Soliani B, MDCCXV.
2. Hurst WJ, Tarka SMjr, Powis TG, Valdez F jr, Hester TR: *Cacao usage by the earliest Maya civilization. Foaming chocolate prepared in spouted vessels made a delectable Preclassic drink*. Nature 2002;418:289-0.
3. Hurst WJ, Martin Rajr, Tarka SMjr, Hall GD: *Authentication of cocoa in Maya vessels using high-performance liquid chromatographic techniques*. J Chromatogr 1989;466:279-89. (Vedi nota 7)
4. Hall GD, Tarka SMjr, Hurst WJ, Stuart DEW: *Cacao Residues in Ancient Maya Vessels from Rio Azul, Guatemala*. Am Antiquity 1990;55:138-43. (Vedi nota 7)
5. Banales JA: *In the Ulúa Valley, Chocolate Was Enjoyed More than Three Thousand Years Ago*. La Prensa, Archeol Section. Panama, 1999. (Vedi nota 7)
6. Khodorowsky K, Hervé R: *Piccola Enciclopedia del Cioccolato*. Milano, Rizzoli libri illustrati, 2002.
7. Dillinger TL, Barriga P, Escàrcega S, Jimenez M, Salazar Lowe D, Grivetti LE: *Food of the Gods: Cure for Humanity? A Cultural History of the Medicinal and Ritual Use of Chocolate*. J Nutr 2000;130:2057S-72S.
8. Lewin L: *PHANTASTICA. Droghe, Stupefacenti ed Eccitanti*. Milano, Vallardi F, 1928:344.
9. Reuleaux F: *Le GRANDI SCOPERTE e le loro applicazioni. LA CHIMICA DELLA VITA QUOTIDIANA*.I. Torino, Unione Tipografica Editrice, 1889:157.

10. Redi F: *Bacco in Toscana*. In Parnaso Italiano/VII\*\*, Poesia del Seicento, a cura di Muscetta C e Ferrante PP. Torino, Giulio Einaudi Ed. 1964:1727.
11. Saint-Arroman A: *De l'action Du Café, du Thé et du Chocolat sur la Santé et de leur influence sur l'intelligence et le moral de l'Homme*. Turin, Librairie de la Minerve Subalpine, 18.
12. Zambelletti L: *Manuale Teorico-Pratico dei Medicamenti Moderni*. Milano, Oliva E, 1869:504-5.
13. Small DM, Zavorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M: *Changes in brain activity related to eating chocolate. From pleasure to aversion*. Brain 2001;124:1720-33.
14. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DEC, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PAM: *Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications*. Am J Clin Nutr 2001;74:418-25.
15. Ruzsnyak S, Szent-Gyorgyi A: *Vitamin P: flavonols as vitamins*. Nature 1936;138:27.
16. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL: *Beyond Cholesterol. Modifications of Low-Density Lipoprotein That Increase Its Atherogenicity*. N Engl J Med 1989;320:915-24.
17. Goldstein JL, Brown MS: *The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis*. Ann Rev Biochem 1977;46:897-930.
18. Cannella C, Giusti AM: *Antiossidanti, specie reattive dell'ossigeno e nutrizione*. Riv It Nutr Parent Ent 2002;20:187-96.
19. Keaney JF Jr, Vita JA: *Vascular Oxidative Stress and Antioxidant Protection in Atherosclerosis. What Do the Clinical Trials Say?* J Cardiopulm Rehab 2002;22:225-33.
20. Harman D: *Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry*. J Gerontol 1956;11:298-300.
21. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D: *Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study*. Lancet 1993;342:1007-11.
22. Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Bulina R, Fidanza F et al.: *Flavonoid Intake and Long-term Risk of Coronary Heart Disease and Cancer in the Seven Countries Study*. Arch Intern Med 1995;155:381-6.
23. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J: *Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study*. Br Med J 1996;312:478-81.
24. Hertog MGL, Sweetnam PM, Fehily AM, Elwood PC, Kromhout D: *Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study*. Am J Clin Nutr 1997;65:1489-94.
25. Geleijnse JM, Launer LJ, Hofman A, Pols HAP, Witteman JCM: *Tea Flavonoids May Protect Against Atherosclerosis. The Rotterdam Study*. Arch Intern Med 1999;159:2170-4.
26. De Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N: *Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications after Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study*. Circulation 1999;99:779-85.
27. Lazarus SA, Hammerstone JF, Schmitz HH: *Chocolate contains additional flavonoids not found in tea*. Lancet 1999;354:1825.
28. Wang JF, Schramm DD, Holt RR, Ensunsa JL, Fraga CG, Schmitz HH et al.: *A Dose-Response Effect from Chocolate Consumption on Plasma Epicatechin and Oxidative Damage*. J Nutr 2000;130:2115S-9S.
29. Wan Y, Vinson JA, Etherton TD, Proch J, Lazarus SA, Kris-Etherton PM: *Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans*. Am J Clin Nutr 2001;74:596-602.
30. Osakabe N, Baba S, Yasuda A, Iwamoto T, Kamiyama M, Takizawa T et al.: *Daily Cocoa Intake Reduces the Susceptibility of Low-Density Lipoprotein to Oxidation as Demonstrated in Healthy Human Volunteers*. Free Radic Res 2001;34:93-9.
31. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA: *Tea Consumption and Mortality after Acute Myocardial Infarction*. Circulation 2002;105:2476-81.
32. Pataki T, Bak I, Kovacs P, Bagchi D, Das DK, Tosaki A: *Grape seed proanthocyanidins improved cardiac recovery during reperfusion after ischemia in isolated rat hearts*. Am J Clin Nutr 2002;75:894-9.
33. Schramm DD, Wang JF, Holt RR, Ensunsa JL, Gonsalves JL, Lazarus SA et al.: *Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells*. Am J Clin Nutr 2001;73:36-40.
34. Schewe T, Kuhn H, Sies H: *Flavonoids of Cocoa Inhibit Recombinant Human 5-Lipoxygenase*. J Nutr 2002;132:1825-9.
35. Rein D, Paglieroni TG, Wun T, Pearson DA, Schmitz HH, Gosselin R et al.: *Cocoa inhibits platelet activation and function*. Am J Clin Nutr 2000;72:30-5.
36. Brown AA, Hu FB: *Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr 2001;73:673-86.
37. Steinberg D, Witztum JL: *Is the Oxidative Modification Hypothesis Relevant to Human Atherosclerosis? Do the Antioxidant Trials Conducted to Date Refute the Hypothesis?* Circulation 2002;105:2107-11.
38. Rimm EB: *Fruit and vegetables – building a solid foundation*. Am J Clin Nutr 2002;76:1-2.
39. Waterhouse AL, Shirley JR, Donovan JL: *Antioxidants in chocolate*. Lancet 1996;348:834.

Corrispondenza:

S. Tolomelli

Unità Operativa di Medicina Interna

Ospedale Civile San Sebastiano, Correggio