

 Universidad del Atlántico	CÓDIGO: FOR-DO-109
	VERSIÓN: 0
	FECHA: 03/06/2020
AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL TEXTO COMPLETO	

David De Jesús Domínguez Quiroga

Puerto Colombia, **14 de febrero de 2023**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECA

Universidad del Atlántico

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

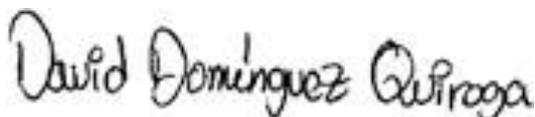
Cordial saludo,

Yo, **DAVID DE JESÚS DOMÍNGUEZ QUIROGA**, identificado(a) con **C.C. No. 1.140.903.904** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REVISION SISTEMÁTICA DEL EFECTO DE LOS FLAVONOIDES PRESENTES EN LA SEMILLA DEL CACAO (Theobroma cacao L.) PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES COMO ALIMENTO NUTRACEUTICO** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Biblioteca de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Biblioteca de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



DAVID DE JESÚS DOMÍNGUEZ QUIROGA
C.C. No. 1.140.903.904 de BARRANQUILLA

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Reyger Andrés Tejera Suárez

Puerto Colombia, **14 de febrero de 2023**

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECA

Universidad del Atlántico

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **REYGER ANDRÉS TEJERA SUÁREZ**, identificado(a) con **C.C. No. 1.140.903.366** de **BARRANQUILLA**, autor(a) del trabajo de grado titulado **REVISION SISTEMATICA DEL EFECTO DE LOS FLAVONOIDES PRESENTES EN LA SEMILLA DEL CACAO (Theobroma cacao L.) PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES COMO ALIMENTO NUTRACEUTICO** presentado y aprobado en el año **2023** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Biblioteca de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Biblioteca de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,



REYGER ANDRÉS TEJERA SUÁREZ

C.C. No. 1.140.903.366 de BARRANQUILLA



DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO

Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

Puerto Colombia, **14 de febrero de 2023**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Biblioteca** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	REVISION SISTEMATICA DEL EFECTO DE LOS FLAVONOIDES PRESENTES EN LA SEMILLA DEL CACAO (Theobroma cacao L.) PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES COMO ALIMENTO NUTRACEUTICO
Programa académico:	FARMACIA

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	David De Jesús Domínguez Quiroga						
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número:	1.140.903.904	
Nacionalidad:	Colombiano			Lugar de residencia:	Barranquilla		
Dirección de residencia:	Calle 63B # 25-93 Los Andes						
Teléfono:	NA			Celular:	3022434043		

Firma de Autor 2:							
Nombres y Apellidos:	Reyger Andrés Tejera Suárez						
Documento de Identificación:	CC	X	CE	PA	Número:	1.140.903.366	
Nacionalidad:	Colombiano			Lugar de residencia:	Soledad		
Dirección de residencia:	Carrera 14B #77ª-52 Ciudad del parque						
Teléfono:	NA			Celular:	3006348290		



FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	REVISION SISTEMATICA DEL EFECTO DE LOS FLAVONOIDES PRESENTES EN LA SEMILLA DEL CACAO (Theobroma cacao L.) PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES COMO ALIMENTO NUTRACEUTICO
AUTOR(A) (ES)	DAVID DE JESÚS DOMÍNGUEZ QUIROGA REYGER ANDRÉS TEJERASUÁREZ
DIRECTOR (A)	ISRAEL ALBERTO BARROS PORTNOY
CO-DIRECTOR (A)	NA
JURADOS	GENISBERTO BARRETO DANIEVACARO FUENTES
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE	QUÍMICO FARMACÉUTICO
PROGRAMA	FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA
SEDE INSTITUCIONAL	SEDE NORTE
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2023
NÚMERO DE PÁGINAS	80
MATERIAL ANEXO (VÍDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	NO APLICA
PREMIO O RECONOCIMIENTO	NA

**REVISION SISTEMATICA DEL EFECTO DE LOS FLAVONOIDES PRESENTES
EN LA SEMILLA DEL CACAO (*Theobroma cacao* L.) PARA EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES COMO ALIMENTO NUTRACEUTICO**

**AUTORES:
DAVID DE JESÚS DOMÍNGUEZ QUIROGA
REYGER ANDRÉS TEJERA SUÁREZ**

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA (GITECFAR)

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
PROGRAMA DE FARMACIA
BARRANQUILLA – ATLÁNTICO
2023**

**REVISION SISTEMATICA DEL EFECTO DE LOS FLAVONOIDES PRESENTES
EN LA SEMILLA DEL CACAO (*Theobroma cacao* L.) PARA EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES COMO ALIMENTO NUTRACEUTICO**

AUTORES:

**DAVID DE JESÚS DOMÍNGUEZ QUIROGA
REYGER ANDRÉS TEJERA SUÁREZ**

**TRABAJO DE GRADO MODALIDAD MONOGRAFÍA PRESENTADO COMO
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

DIRECTOR:

**ISRAEL ALBERTO BARROS PORTNOY
Químico Farmacéutico De La Universidad Del Atlántico
Magister En Ciencia y Tecnología De Los Alimentos De la Universidad De La
Habana**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
PROGRAMA DE FARMACIA
BARRANQUILLA – ATLÁNTICO
2023**

PÁGINA DE APROBACIÓN

El trabajo titulado “**Revisión sistemática del efecto de los flavonoides presentes en la semilla del cacao (*Theobroma cacao* L.) para el tratamiento de la diabetes como alimento nutracéutico**” presentado por Reyger Andrés Tejera Suárez y David De Jesús Domínguez Quiroga en el cumplimiento del requisito parcial para optar al título de Químico Farmacéutico, aprobado por el director del día de _____ de 2023.

Director trabajo de grado
ISRAEL ALBERTO BARROS PORTNOY
Q.F., MSc. en Ciencia y Tecnología de los Alimentos

NOTA DE ACEPTACIÓN

DEDICATORIA

Este proyecto va dedicado en primera instancia a Dios que me ha brindado la gracia de permitirme llegar a donde estoy, también va dedicado a todos los que me brindaron su apoyo durante mi tiempo en la universidad, desde mis familiares que han sido el motor para seguir adelante, como a mi pareja que me motivaba a seguir mis objetivos en la universidad.

Reyger Andrés Tejera Suárez

DEDICATORIA

Le dedico este trabajo a mi familia y, principalmente, a mi hermano y a mis padres que me han apoyado a lo largo de todos estos años durante este proceso de transición académica, personal y profesional.

David De Jesús Domínguez Quiroga

AGRADECIMIENTOS

En un inicio, le doy infinitas gracias a Dios por todas las bendiciones recibidas en el transcurso de mi vida universitaria, agradecido por las oportunidades brindadas en más de cinco años de estudio, a todas las personas, tanto compañeros de estudio como a profesores que marcaron mi crecimiento profesional, también estoy enormemente agradecido con nuestro director Israel Barros que nos brindó la confianza para trabajar con él en este proyecto, a mi compañero de trabajo David Domínguez por aceptar y acompañarme en el desarrollo de este proyecto y por último y no menos importante, le doy gracias a mi alma mater, la universidad del Atlántico por forjarme a nivel profesional, enriquecer mis conocimientos y explotar mis capacidades.

Reyger Andrés Tejera Suárez

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por darme sabiduría y entendimiento, a todas las personas quienes intervinieron y me apoyaron en mi lucha por ser profesional, agradezco a mi director de proyecto de grado Israel Alberto Barros Portnoy por darme la oportunidad de trabajar en este proyecto guiado de su sabiduría y conocimientos, A los evaluadores Genisberto Barreto y Daneiva Caro por su apoyo que ayudó a sacar adelante este importante proyecto. A todos los docentes con quienes tuve la suerte y privilegio de obtener todos sus conocimientos y enseñanzas que me han ayudado a ser un profesional. Por último, agradezco a la universidad del Atlántico por haberme permitido ingresar en este maravilloso mundo del saber.

David De Jesús Domínguez Quiroga

INDICE GENERAL

1.	GLOSARIO.....	1
2.	ABREVIATURAS.....	3
3.	RESUMEN	5
4.	ABSTRACT	6
5.	INTRODUCCIÓN	7
6.	MARCO TEÓRICO.....	9
6.1.	Diabetes	9
6.2.	Tipos de Diabetes.....	9
6.3.	Resistencia a insulina	10
6.4.	<i>Theobroma cacao</i> L. (Cacao)	10
6.4.1	Origen y distribución.....	10
6.4.2.	Taxonomía.....	11
6.4.3.	Morfología.....	11
6.5.	Flavonoides	11
6.6.	Actividad antidiabética	13
6.7.	Composición química de la semilla del cacao	13
6.7.1.	Concentración de polifenoles	14
6.7.2.	El cacao como fuente de polifenoles	15
6.7.3.	Toxicidad	17
7.	METODOLOGÍA.....	18
7.1	Fuentes de consulta y selección inicial del material bibliográfico.	18
7.2	Criterios de selección	18
7.2.1	Idioma.....	19
7.2.2	Ventana de observación.....	19
7.2.3	Factor de impacto.....	19
7.2.4	Índice H (o de Hirsch).....	20
7.2.5.	Índice de inmediatez.....	20
8.	RESULTADOS PRELIMINARES DE LA CONSULTA BIBLIOGRÁFICA.....	22

8.1.	Resultados según la base de datos a consultar.....	22
8.2.	Resultados según índice de Hirsch.....	23
8.3.	Resultados según factor de impacto.....	25
8.4.	Resultados según índice de inmediatez	27
9.	SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA	31
10.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	51
10.1.	Mecanismos de acción de los flavonoides contenido en la semilla con acción en la prevención de la diabetes.....	53
10.1.1.	Efecto de los flavonoles del cacao sobre la señalización de la insulina y el metabolismo glucídico hepático en condiciones fisiológicas y durante la resistencia a la insulina y la diabetes	53
10.1.2.	Efecto de los flavonoides del cacao sobre el estrés oxidativo hepático durante la resistencia de la insulina	55
10.1.3.	Efecto de los flavanoles del cacao sobre el metabolismo lipídico hepático durante la resistencia a la insulina y la diabetes	56
11.	CONCLUSIÓN	57
12.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Taxonomía de <i>Theobroma cacao</i> L.....	11
Tabla 2.	Polifenoles totales en las pulpas y semillas de los frutos de cacao, cacahuillo, copoazú y macambo.....	16
Tabla 3.	Flavonoides y antocianinas en las pulpas y semillas de los frutos de cacao, cacahuillo, copoazú y macambo	16
Tabla 4.	Cantidad de artículos empleados en cada base de datos	22
Tabla 5.	Resultados del índice de Hirsch	24
Tabla 6.	Factor de impacto según revistas consultadas	25
Tabla 7.	Resultados según índice de inmediatez	27
Tabla 8.	Síntesis de la información recopilada	31

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Partes de la semilla del cacao.....	11
Figura 2. Estructura química básica de los flavonoides y de las distintas subfamilias.	12
Figura 3. Ruta de señalización de la insulina y metabolismo glucídico en el hígado	54
Figura 4. Regulación de las vías de señalización del (A) Nrf2 y (B) NF- κ B (vía clásica).	56

INDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1. Cálculo del factor de impacto	20
--	----

INDICE DE GRÁFICAS

Gráfico 1.	Porcentaje de artículos consultados en cada base de datos.....	23
Gráfico 2.	Porcentaje de número de artículos consultados agrupados según rango de índice de Hirsch	24

1. GLOSARIO

Diabetes: La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia o hipoglucemia, la cual, se distingue por presentar alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos (1).

Insulina: Hormona liberada por el páncreas como reacción a la presencia de glucosa en sangre (2).

Flavonoides: Son metabolitos secundarios polifenólicos, que no son necesarios para la supervivencia de una planta, pero sí imparten color y aroma a flores, hojas y frutos. También pueden ayudar a la planta a soportar condiciones adversas como ataques de insectos o infestación bacteriana y viral (3).

Metabolitos secundarios: Son productos provenientes de las rutas de biosíntesis del metabolismo primario del carbono en las plantas (4). Adicionalmente, se caracterizan por ser productos intermedios metabólicos o productos que no son esenciales para el crecimiento y la vida de las plantas productoras, sino que son necesarios para la interacción de estas con su entorno y suelen ser producidos en respuesta al estrés.

***Theobroma cacao* L. (Cacao):** Es el nombre científico que recibe el árbol del cacao; es un árbol de pequeña talla, es nativo del sur de México y de América Central y se cultiva en regiones calientes y muy húmedas. (5).

Síndrome Metabólico (SM): Es un diagnóstico clínico que identifica un conjunto de factores de riesgo, que requieren la presencia de obesidad de predominio central, dislipemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina; todos ellos, predictores de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2 en el futuro (6).

Alternativa Terapéutica: Término utilizado para describir muchos tipos de productos, prácticas y/o tratamientos que no forman parte de la medicina convencional o tradicional para tratar una patología (7).

Patología: Es la ciencia médica y la práctica de la especialidad concerniente a todos los aspectos de la enfermedad, pero especialmente con la naturaleza esencial, causas y desarrollo de condiciones anormales, así como con los cambios estructurales y funcionales que resultan del proceso de enfermedad (8).

Efecto Adverso: Reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica (9).

Fitoquímico: Metabolitos secundarios sintetizados por las plantas, que incluyen terpenos, ácidos fenólicos y tiólicos, lignanos y flavanoides. Son responsables de proteger a las plantas frente a distintos tipos de estrés, tanto biótico como abiótico, incluyendo infecciones, depredadores, radiación ultravioleta, estrés hídrico o salino, además de entregarles colores y sabores a frutas y verduras (10).

Antioxidante: Cualquier sustancia (o acción) que retrasa, previene o elimina el daño oxidativo de una molécula (11).

Alimento Nutracéutico: Compuestos químicos encontrados como un componente natural de los alimentos u otro producto comestible, que han sido hallados como benéficos para el cuerpo humano, previniendo, tratando una o más enfermedades, o mejorando el desempeño fisiológico (12).

2. ABREVIATURAS

AKT: Es un gen de las proteínas de la familia de las quinasas, llamado serina treonina proteínas quinasas.

AMP: Adenosín-monofosfato.

AMPK: Proteína quinasa activada por AMP.

CAT: Catalasa.

CPE: Extracto polifenólico del cacao.

DM: Diabetes Mellitus.

DM II: Diabetes Mellitus tipo 2.

EC: Epicatequina.

ERK: Quinasas reguladas por señales extracelulares.

FAS: Ácido graso sintasa.

GK: Glucoquinasa hepática.

GLUT 2: transportadora de glucosa, también conocida como acarreadora de solutos familia 2, miembro 2, es una transportadora transmembrana de proteínas que posibilita el movimiento pasivo de glucosa a través de las membranas celulares.

GPx: Glutación peroxidasa.

GR: Glutación reductasa.

GSH: Glutación reducido.

GSK 3: Glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3).

GST: Glutación S transferasa.

HDL-Cho: Lipoproteínas de alta densidad.

HO-1: Hemooxigenasa-1.

IR: Receptor de la insulina.

IRS: Sustrato receptor de la insulina.

JNK: Quinasa c-Jun NH2-terrminial.

LDL-Cho: Lipoproteínas de baja densidad.

MAPK Proteína quinasa activada por mitógenos.

NEFA: Ácido graso no esterificado.

NF- κ B: Factor de transcripción nuclear kappa B.

Nrf2: Factor de transcripción relacionado con el factor nuclear eritroide 2p45.

p38: Quinasa p38.

PEPCK: Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa.

PI3K: Fosfatil-Inositol-3-Quinasa.

p-PKC ζ : Proteína Quinasa C Zeta.

PPAR α : Receptor activado por proliferación de peroxisomas α .

ROS: Especies reactivas del oxígeno.

SOD: Superóxido dismutasa.

SREBP1-c: Proteína 1 de unión a elemento regulado por esteroides.

T-Cho: Colesterol total.

TG: Triglicérido.

ZDF: Ratas Zuker diabéticas obesas.

3. RESUMEN

En los últimos años se han hecho muchas investigaciones científicas para el estudio y análisis de los efectos terapéuticos del *Theobroma cacao* L., lo que ha permitido el avance en el conocimiento, uso y adecuación de este fruto para el tratamiento de muchas patologías, especialmente la diabetes. Por tal motivo, el presente estudio tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre los metabolitos secundarios presentes en las semillas del Cacao con actividad antidiabética para el desarrollo de alimentos nutraceuticos. Para esto fue necesario emplear de diferentes bases de datos como Pubmed, Google académico, Redalyc, entre otras, obteniéndose 54 publicaciones científicas que aseguran la calidad de la información, esto ayudó para evidenciar que la planta *Theobroma cacao* L. cuenta con una gran variedad de metabolitos secundarios tipo flavonoides, especialmente tres grupos básicos: catequinas, antocianinas y proantocianinas, presentándose la epicatequina en mayor proporción en la semilla; razón por la cual, sus propiedades, lo hacen el principal responsable del potencial terapéutico y farmacológico para el manejo de la diabetes, promoviendo el control glucémico, la restauración y protección de las células beta del páncreas, entre otros beneficios demostrados mediante estudios in vivo, in vitro y estudios clínicos, Además, se demuestra baja toxicidad de los flavonoides presentes en la semilla de esta planta. Sin embargo, esta aumenta cuando el Cacao entra en proceso de fermentación. No obstante, aún hacen falta más estudios que nos demuestren la seguridad y eficacia en humanos para tratar la diabetes. Así pues, la semilla de esta planta presenta gran cantidad de minerales, lo cual, sumado a las propiedades terapéuticas, hacen muy viable el desarrollo de productos nutraceuticos utilizando este fruto.

PALABRAS CLAVE: Revisión bibliográfica, metabolitos secundarios, control glucémico.

4. ABSTRACT

In recent years, a lot of scientific research has been done to study and analyze the therapeutic effects of *Theobroma cacao* L., which has allowed progress in the knowledge, use and suitability of this fruit for the treatment of many pathologies, especially diabetes. For this reason, the present study aims to carry out a literature review on the secondary metabolites present in cocoa seeds with antidiabetic activity for the development of nutraceutical foods. For this it was necessary to use different databases such as Pubmed, Google Academic, Redalyc, among others, obtaining 54 scientific publications that assure the quality of the information, this helped to demonstrate that the plant *Theobroma cacao* L. has a wide variety of flavonoid secondary metabolites, especially three basic groups: catechins, anthocyanins and proanthocyanins. Epicatechin is present in greater proportion in the seed; reason why, its properties, make it the main responsible for the therapeutic and pharmacological potential for the management of diabetes, promoting glycemic control, restoration and protection of pancreatic beta cells, among other benefits demonstrated by in vivo, in vitro and clinical studies. toxicity of flavonoids present in the seed of this plant. However, this increases when the cocoa enters the fermentation process. However, more studies are still needed to show us the safety and efficacy in humans to treat diabetes. Thus, the seed of this plant has a lot of minerals, which, added to the therapeutic properties, make the development of nutraceutical products using this fruit very viable.

KEY WORDS: Literature review, secondary metabolites, glycaemic control.

5. INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han buscado alternativas para el tratamiento de muchas enfermedades que han tomado importancia debido a sus altas tasas de mortalidad o por su fuerte incidencia en países tanto americanos como europeos, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis, la diabetes mellitus tipo dos e incluso el cáncer, enfermedades en las cuales se han presentado casos donde la terapia tradicional ha perdido la eficacia y no llegan a cumplir con el tratamiento de la enfermedad (13). De tal manera que, esto incide de sobremanera en la calidad de vida de los pacientes, ya que son sometidos a múltiples medicamentos con el fin de contrarrestar la enfermedad. La anterior situación, lleva a los pacientes a buscar tratamientos alternativos para encontrar un alivio, ya sea por medio de los medicamentos fitoterapéuticos, medicina homeopática o los alimentos nutraceuticos (14).

Los alimentos nutraceuticos han tomado una gran importancia debido a los beneficios que logran aportar, mejorando así la salud y la calidad de vida de las personas que llegan a consumirlo (15). Estos alimentos tienen la particularidad de presentar un compuesto biológico activo, siendo este extraído de un alimento y presentado en una forma farmacéutica (Cápsulas, comprimidos, entre otros); a su vez, encontrarse en una mayor concentración que este mismo compuesto presente en un alimento, con el principal propósito de prevenir o tratar una enfermedad (15,16).

El auge que han ganado los alimentos nutraceuticos ha hecho que las personas se interesen más en el cuidado de su salud, evidenciando cambios en el estilo de vida, por ejemplo, una dieta balanceada o mayor actividad física (17). Por consiguiente, en países como México, han reconocido los beneficios que llegan a aportar en tema de prevención de la enfermedad en materia de salud pública. Cabe resaltar que las investigaciones realizadas acerca de estos alimentos han demostrado grandes avances en el campo de la biotecnología y en la tecnología de alimentos, fomentando a su vez nuevas investigaciones (17).

En Colombia hay un interés marcado en el desarrollo y el consumo de los alimentos nutraceuticos para el tratamiento de enfermedades metabólicas o de base, en donde se han realizado estudios de consumo de esta terapia alternativa, tal es el caso de un estudio realizado en una universidad privada de Medellín en el año 2013, donde buscaban determinar el consumo de alimentos nutraceuticos en la población estudiantil de pregrado, donde se evidenció que hay una prevalencia de consumo de este tipo de productos y donde han encontrado un alivio al momento del

consumo, sin embargo, una parte de esta población desconoce los componentes de los alimentos nutraceuticos (18). Por otro lado, diversos estudios han demostrado el potencial de algunos alimentos de consumo local para su uso nutraceutico, alimentos como la ahuyama, que contiene un alto contenido de luteína, el cacao que evidencia una alta prevalencia de flavonoides y el mango que es una fuente rica en carotenos, demostrando el alto potencial que tiene el territorio Colombiano de desarrollar alimentos nutraceuticos, tanto por el interés de los consumidores por una dieta o medicación alternativa, como la disponibilidad de obtener la materia prima para el desarrollo (19).

La producción de cacao en Colombia se ha incrementado durante el primer bimestre del año 2021, donde se evidenció una producción de 15.428 toneladas para el año 2021 con relación a las 10.046 toneladas obtenidas durante el mismo lapso durante el año 2020, obteniéndose así, un crecimiento del 54%. Por lo tanto, gracias a los procesos y gestiones efectuadas por los productores, hoy se conoce la cifra de producción más alta de la última década, pasando de 8.416 toneladas de cacao en el primer bimestre del año 2012 a 15.428 toneladas en el año 2021 (20).

6. MARCO TEÓRICO

6.1. Diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una alteración metabólica caracterizada por la presencia de hiperglucemia crónica que se acompaña, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, de las proteínas y de los lípidos (21). El origen y la etiología de la DM puede tener diversos orígenes, sin embargo, la característica principal es la predominante existencia de alteraciones en la secreción de insulina y/o de la sensibilidad a la acción de la hormona (21).

6.2. Tipos de Diabetes

Actualmente, la diabetes mellitus (DM) es clasificada con base en su etiología. Por lo tanto, términos como DM insulino dependiente y DM no insulino dependiente han quedado rezagados; no obstante, se han conservado los de DM tipo 1 y tipo 2.

Adicionalmente, existen otros tipos de diabetes, los cuales, hacen referencia a:

- a) Otros tipos específicos de diabetes asociados a defectos genéticos de la célula β (21).
- b) Defectos genéticos en la acción de la insulina (21).
- c) Enfermedades asociadas a procesos que afectan al páncreas exocrino (21).
- d) Endocrinopatías (21).
- e) Fármacos o sustancias químicas (21).
- f) Infecciones, formas infrecuentes de diabetes autoinmunes y a otros síndromes que a veces se asocian a la enfermedad (21).
- g) Diabetes gestacional (DG) (21).

Cabe señalar que el diagnosticar un paciente con algún tipo de DM en particular, puede resultar no ser una tarea fácil, ya que puede depender de diversos factores, tales como, de las circunstancias en que se produzca el diagnóstico, de la precocidad de este, de la intensidad inicial de la hiperglucemia y de la presencia de enfermedades o tratamientos concomitantes (21) Por lo que, su severidad puede mantenerse, mejorar o empeorar; el grado de control metabólico puede estar íntimamente ligado a la propia historia natural de la enfermedad o al tratamiento considerado como idóneo en cada momento (21). Razón por la cual, hay que tener en cuenta que la DM no es un proceso inerte, sino que constituye una entidad en continua evolución. Las 2 formas principales de diabetes son el de diabetes tipo 1 y 2.

La diabetes mellitus tipo 1 representa entre 10 y 15 % del total de los diabéticos; suele presentarse antes de los 40 años (30), si bien puede hacerlo en cualquier otro momento de la vida, no obstante, los síntomas predominantes son, las 3 P, polidipsia, polifagia y poliuria, entre otros (22).

Es frecuente el inicio súbito de estos síntomas, que pueden progresar a cetoacidosis y/o al coma en breve período de tiempo, si no se instaura el tratamiento adecuado. Por último, la diabetes tipo 1 se asocia con una pérdida total o casi total de la capacidad de las células beta de secretar insulina (22).

Finalmente, la diabetes mellitus tipo 2, representa entre 85 a 90 % del total de los diabéticos. Aunque suele desarrollarse en personas obesas de mediana edad, en ocasiones aparece en personas menores de 40 años sin sobrepeso (22). Su inicio suele ser gradual y asintomático o acompañado de síntomas muy sutiles, por lo que generalmente es detectado a partir de un análisis de sangre (22). Para terminar, los pacientes que padecen de diabetes tipo 2 presentan cierta producción pancreática de insulina y parece ser que la insulinoresistencia desempeña un papel importante en su patogenia (22).

6.3. Resistencia a insulina

Es la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos dianas típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo (23). No obstante, este concepto tiene alcance a las demás acciones en la que se encuentra involucrada esta hormona, tales como, la captación y transporte transcelular de los aminoácidos, la síntesis de proteínas, la regulación de la función endotelial, la estimulación del crecimiento y la proliferación celular (23) o la expresión de numerosos genes regulados por las funciones mencionadas anteriormente.

6.4. *Theobroma cacao* L. (Cacao)

Es un arbusto que podría medir entre 5 a 8 metros de altura (24), su primera cosecha se obtiene alrededor de los 2 años y su máxima producción se alcanza luego de 8 años (24), tendiendo a variar entre las diferentes especies o según de las condiciones climáticas a las que esté expuesto (24). El fruto es la parte más utilizada, siendo empleada en la industria alimenticia, licorera, cosmética y etnobotánica. Sin embargo, la Organización Internacional del Cacao estima que por cada 3.9 millones de toneladas se estiman 16 millones de residuos orgánicos, los cuales pueden ser utilizados industrialmente debido a sus componentes químicos (24).

6.4.1 Origen y distribución

Originario del Centro y Sur de América en un rango geográfico de 20° N y 20° S de la línea ecuatorial (24), se distribuye en climas cálidos o tropicales siendo este último el óptimo para un mejor rendimiento en la producción, con una temperatura de 18 a 32 °C (24), con altitudes entre los 100 a 160 msnm y con precipitaciones de 1.115 a 2.500 mm (24).

6.4.2. Taxonomía

Tabla 1. Taxonomía de *Theobroma cacao* L.

Nombre común	Cacao
Nombre científico	<i>Theobroma cacao</i>
Reino	Plantae
Subreino	Tracheobionta
Filo	Magnoliophyta
Clase	Magnoliopsida
Subclase	Dilleniidae
Orden	Malvales
Familia	Sterculiaceae
Género	<i>Theobroma</i>
Especie	<i>cacao</i>

6.4.3. Morfología

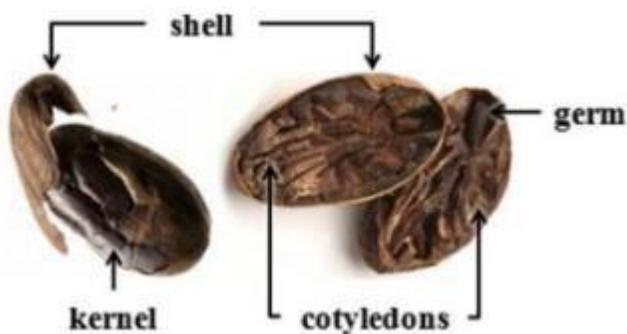


Figura 1. Partes de la semilla del cacao

Tomado de (24): Determinación de la toxicidad aguda del pre-formulado y micro-encapsulado de *Vernonanthura patens*, *Ilex guayusa* y *Theobroma cacao* (cascarilla)

6.5. Flavonoides

Los flavonoides son metabolitos secundarios polifenólicos que no son necesarios para la supervivencia de una planta, pero sí imparten color y aroma a flores, hojas y frutos (3). También pueden ayudar a la planta a soportar condiciones adversas como ataques de insectos o infestación bacteriana y viral (3).

La estructura química básica de los flavonoides consiste en un esqueleto carbonado C6-C3-C6, donde los componentes C6 son anillos aromáticos unidos por tres átomos de carbono que pueden formar o no un tercer anillo pirano o pirona (anillos A-C). Las distintas clases de flavonoides se diferencian en la concentración de saturación y en los sustituyentes del anillo C (fig. 2), mientras que los compuestos individuales, dentro de cada uno de estos grupos, se distinguen por la diferente sustitución de los anillos A y B (3). De esta forma, se han identificado hasta 9000 compuestos diferentes (25).

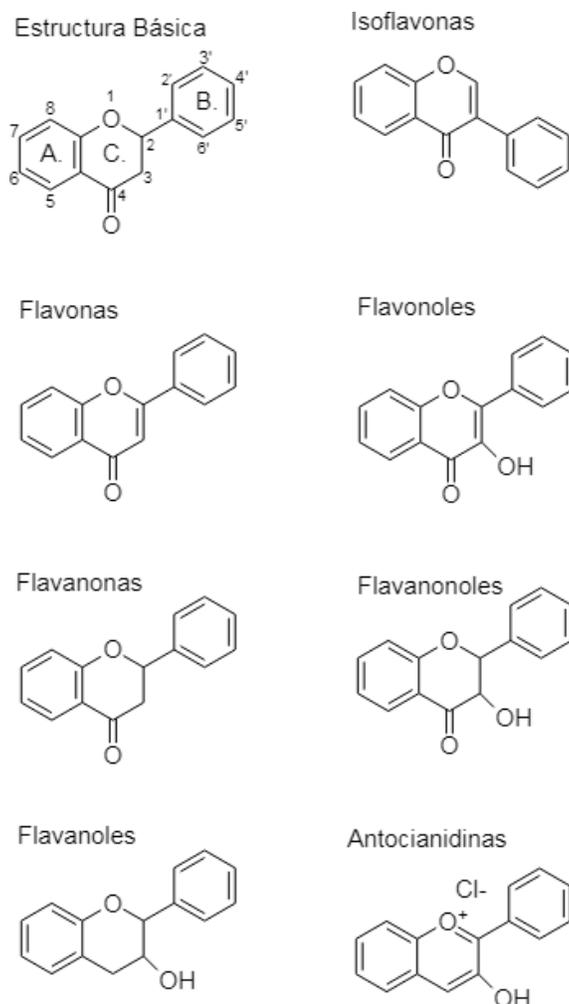


Figura 2. Estructura química básica de los flavonoides y de las distintas subfamilias.

Tomado de (3): Flavonoids as Nutraceuticals Muhammad Kaleem, Asif Ahmad PMAS-Arid Agriculture University, Rawalpindi, Pakistan. Chapter 8

6.6. Actividad antidiabética

Numerosos estudios han reportado que partes vegetales o extractos de partes vegetales poseen propiedades antidiabéticas cuando se evalúan mediante ensayos experimentales. Esta actividad antidiabética de las plantas se debe a la presencia de fitoquímicos denominados flavonoides (3). Un metaanálisis y varios estudios epidemiológicos mostraron que existe una correlación inversa entre el consumo de una dieta rica en flavonoides y varios trastornos relacionados con el envejecimiento, como la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares; enfermedades neurodegenerativas (3). Adicionalmente, el consumo de alimentos ricos en flavonoides regula la digestión de hidratos de carbono, la secreción de insulina y la absorción de glucosa en el tejido sensible de insulina mediante la regulación de varias vías intracelulares (3). Es por ello por lo que la diabetes en animales de experimentación y humanos se asocia con reducciones en antioxidantes como el ácido ascórbico y el glutatión, lo que sugiere el papel crítico del estrés oxidativo en su patogénesis (26). Por lo que, un enfoque prometedor es el de la utilización de compuestos naturales con actividad similar a la de la insulina. De esta forma, estos compuestos naturales se han propuesto como posibles agentes terapéuticos en la prevención y/o tratamiento de esta enfermedad. Como antioxidantes dietéticos, los flavonoles de cacao pueden considerarse productos naturales con propiedades terapéuticas o nutracéuticos (26).

6.7. Composición química de la semilla del cacao

El grano de cacao está formado por la semilla, que supone del 78 al 82% de su peso, y por la cáscara (10-16%) que la envuelve y la protege. Además, el grano contiene un pequeño porcentaje de humedad (5-8%) (27). La composición de la semilla del cacao depende de factores como el genotipo o las condiciones de crecimiento del árbol (características del suelo, clima, horas de insolación, entre otros) (27). Adicionalmente, dentro de su composición química, destacan macromoléculas, metabolitos secundarios; vitaminas y minerales, tales como:

- 1) **Lípidos:** Corresponde aproximadamente del 48 al 57% del peso de la semilla descascarillada y seca del grano de cacao (27).
- 2) **Proteínas:** Segundo componente mayoritario del grano del cacao, en el cual, corresponde al 17,5% de su peso e incluye a proteínas como la albúmina, globulina, prolaminas y glutelina. Esta composición puede verse reducida por la fermentación y tostado del grano (27).
- 3) **Acidez:** Ácidos como el ácido acético, ácido cítrico y ácido oxálicos se forman durante la fermentación del grano y su presencia varía entre el 1,2% y 1,6% (27).

- 4) **Carbohidratos:** El mucílago es un medio rico para el desarrollo microbiano, contiene alrededor del 14% y 15% de azúcares, de los cuales el 60% es sacarosa y el 39% una mezcla de glucosa y fructosa, además de contener el 90% de agua, 2-3% de pectina 1% - 3% de ácido cítrico y alrededor del 1% de sales minerales (27).
- 5) **Fibra:** El 15-20% del peso de la semilla, corresponde al contenido de fibra en semillas de cacao no procesadas, lo que la cataloga como una buena fuente de fibra, principalmente insoluble. Durante el procesamiento de la semilla, la fibra se pierde; es por ello, que en derivados como el cacao en polvo o el chocolate, solo se encuentre en cantidades del 1 al 9% (27).
- 6) **Vitaminas y minerales:** La semilla de cacao contiene una gran cantidad de estos, muchos de los cuales siguen estando presentes en altas concentraciones en los subproductos. Los procesos de fermentación y tratamientos térmicos a los que se somete el grano de cacao conllevan una hidrólisis de los fitatos, hecho que supone que la biodisponibilidad de los minerales que contienen los derivados del cacao no se vea afectada, ya que los fitatos contenidos naturalmente en las semillas interfieren en la absorción de ciertos minerales (27).
- 7) **Alcaloides:** Alcaloides de tipo base púrica son encontrados en el cacao, tales como la familia de las metilxantinas (teobromina, cafeína y teofilina), compuestos que le confieren un poder estimulante. El mayoritario es la Teobromina; los alcaloides representan entre el 0,8 y el 2% del contenido total de los granos de cacao desecados (27).

6.7.1. Concentración de polifenoles

Los polifenoles de la semilla de cacao se encuentran almacenados en células distribuidas en los cotiledones. Los más abundantes en el cacao son los metabolitos tipo flavonoides, especialmente tres grupos básicos: catequinas, antocianinas y proantocianinas. La principal catequina es (-) epicatequina, que representa cerca del 30% del contenido de polifenoles de la semilla de cacao; por otro lado, la fracción de antocianinas consiste principalmente de cianidina-3-arabinosa y cinaidina-3-D-galactosa; entre las proantocianidinas, las más abundantes son aquellas unidades diméricas, triméricas y oligoméricas de epicatequina y flavan-3,4-diol (27). Estos compuestos participan en las modificaciones bioquímicas en el interior de la semilla de cacao durante la fermentación de esta (27).

Una de ellas, la oxidación enzimática, causa la disminución del contenido de polifenoles a través de la hidrólisis de las antocianinas y la polimerización de monómeros y oligómeros de flavonoides, transformándolos en compuestos insolubles. Como resultado, disminuye la astringencia y amargor mejorando la

calidad sensorial del cacao. Por otro lado, en semillas violetas, este fenómeno es incompleto por lo que el amargor y astringencia se encuentra asociado a una mayor concentración final de polifenoles. Finalmente; debido a la fermentación, la concentración de polifenoles se reduce a un 40% o más (27). Lo anterior, se correlaciona en estudios como el de *Noor Ariefandie Febrianto, Fan Zhu*, en el que se observaron diferencias significativas en la composición de los monómeros de flavan-3-ol entre muestras subfermentadas y fermentadas. Las muestras fermentadas de Sumatra, Java, Bali, Borneo y Papúa contenían menos epicatequina y catequina (0-3. 14 g de epicatequina equiv/kg db) que las muestras subfermentadas de Java y Molucas (6,75-12,6 g de epicatequina equiv/kg db) (28). Los granos de cacao parcialmente fermentados tenían menos flavan-3-oles que el muestras no fermentadas debido a la degradación que sufren los flavan-3-oles durante el proceso de fermentación (28).

6.7.2. El cacao como fuente de polifenoles

Los flavonoides tienen un lugar notable entre los antioxidantes naturales que provienen de la dieta. Es por ello por lo que el cacao y sus derivados (principalmente el polvo de cacao (cocoa), el chocolate y el licor de cacao), se caracterizan por tener una alta cantidad de polifenoles. Los polifenoles encontrados en el grano de cacao se almacenan en las células pigmentadoras de los cotiledones; dependiendo del contenido de antocianinas, estas células pueden llegar a tener una tonalidad púrpura oscura. Los grupos de polifenoles más abundantes en el cacao son metabolitos tipo flavonoide, especialmente 3 grupos básicos con un núcleo común tipo flavan-3-ol: Catequinas (37%), Antocianinas (4%) y Proantocianidinas (58%) (27). En estudios previos se ha mostrado que el contenido total de polifenoles solubles en los granos de cacao secos y desengrasados de variedad y origen extranjero, varía entre 10-15%, donde el contenido de (-)-epicatequina oscila entre 34.65 mg/g y 43 mg/g (27). También se han identificado otros polifenoles menores en el cacao, como la quercetina, isoquercitrina (quercetina 3-O-glucósido), quercetina 3-O-arabinosa, hiperósido (quercetina 3-O-galactósido), naringenina, luteolina y apigenina (26). Los flavonoles son potentes antioxidantes; su capacidad de barrido radical es mucho mayor en cacao que en el té negro, el té verde o el vino tinto (26). Como se ha demostrado, el cacao es una fuente rica de flavonoides en la dieta; de hecho, los productos derivados del cacao son altamente consumidos gracias a sus propiedades en muchos países occidentales (26). Por consiguiente, en la tabla 2, se presenta la concentración de polifenoles totales (mg/100g) de las cuatro especies de estudio. La mayor concentración se dio en la semilla de cacao con 12101,46 mg/100g, seguido de la semilla de copoazú con 9691,94 mg/100g y pulpa de macambo con 5738,81 mg/100g (29).

Tabla 2. Polifenoles totales en las pulpas y semillas de los frutos de cacao, cacahuillo, copoazú y macambo

Muestra	Polifenoles mg/100g	SD ±
Semilla macambo	61,37	0,00
Semilla cacao	12101,46	0,14
Semilla cacahuillo	3043,15	0,12
Pulpa cacahuillo	5554,33	0,11
Pulpa copoazú	5057,37	0,09
Semilla copoazú	9691,94	0,55
Pulpa macambo	5738,81	0,10
Pulpa cacao	4083,99	0,15

Tomado de (29): Sotero, Víctor; Maco, Martha; Vela, Jorge; Merino, Claudia; Dávila, Éricka; García, Dora evaluación de la actividad antioxidante y compuestos fenólicos en pulpa y semillas de cuatro frutales amazónicos de la familia Sterculiaceae Revista de la Sociedad Química del Perú, vol. 77, núm. 1, enero-marzo, 2011, pp. 66-74 Sociedad Química del Perú Lima, Perú

Por otro lado, en la tabla 3, se evidencia la concentración de flavonoides y antocianinas de los frutos de estudio. Se observa que las mejores concentraciones de los primeros en las semillas de cacahuillo y copoazú con 2037,16 y 1542,91 mg/100g, respectivamente; seguidamente está la pulpa de macambo con 711,68 mg/100g (29). Asimismo, se observa que, en el contenido de antocianinas, destacan nítidamente la semilla del cacao con 638,02 mg/100g, muy distante a las pulpas de copoazú y macambo con 81,62 y 51 84 mg/100g respectivamente (29).

Tabla 3. Flavonoides y antocianinas en las pulpas y semillas de los frutos de cacao, cacahuillo, copoazú y macambo.

Muestras	Flavonoides, mg/100g	SD ±	Antocianinas mg/100g	SD ±
Semilla de macambo	30,30	2,30	7,47	0,64
Semilla de cacao	538,60	12,49	638,02	7,64
Semilla de cacahuillo	2037,16	4,37	28,25	1,42
Semilla de copoazú	1542,91	2,87	35,88	0,67
Pulpa de cacahuillo	201,10	2,40	15,35	1,03
Pulpa de copoazú	658,00	3,82	81,62	1,98
Pulpa de macambo	711,68	3,14	51,84	0,89
Pulpa de cacao	112,06	3,88	10,18	1,78

Tomado de (29): Sotero, Víctor; Maco, Martha; Vela, Jorge; Merino, Claudia; Dávila, Éricka; García, Dora evaluación de la actividad antioxidante y compuestos fenólicos en pulpay semillas de cuatro frutales amazónicos de la familia Sterculiaceae Revista de la Sociedad Química del Perú, vol. 77, núm. 1, enero-marzo, 2011, pp. 66-74 Sociedad Química del Perú Lima, Perú

Finalmente, estos compuestos se les atribuye un amplio rango de efectos biológicos, entre los que se incluyen acciones antibacteriales, antiinflamatorias, antialérgicas, hepatoprotectoras, antitrombóticas, antivirales, anticarcinogénicas y vasodilatadoras, además de ser útiles en la prevención de enfermedades coronarias y desórdenes neurodegenerativos; estas funciones biológicas se han atribuido a su actividad antioxidante y la capacidad para estabilizar radicales libres (27).

6.7.3. Toxicidad

El grano de cacao está expuesto a la contaminación de hongos debido a sus propiedades intrínsecas, principalmente durante el proceso de fermentación esto contribuye en gran manera en la formación de micotoxinas principalmente en la cascarilla (24). En tanto en su composición química predominan alcaloide del tipo metilxantinas, específicamente la teobromina que se encuentra en altas concentraciones en la cascarilla (24), y es a quien se le atribuye el efecto tóxico de la misma (24).

7. METODOLOGÍA

La producción científica es un pilar de la cultura de la sociedad y un elemento esencial en el proceso de generación y evaluación de conocimientos que contribuyen al desarrollo de la sociedad; es por ello por lo que, se llevó a cabo una revisión sistemática sobre estudios publicados que evidencien el efecto de los flavonoides presentes en la semilla del cacao (*Theobroma cacao* L.) para el tratamiento de la diabetes como alimento nutraceutico.

Para este proyecto se empleó un tipo de investigación descriptiva en donde se le proporciona al lector una actualización sobre los conceptos útiles a considerar para el estudio de los flavonoides presentes en la semilla del cacao (*Theobroma cacao* L.), por consiguiente, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica con el fin de proporcionar las bases para el desarrollo de un proyecto cuya finalidad es aprovechar el Cacao presente en Colombia, para satisfacer las necesidades en materia de salud de la población. A continuación, se describen la serie de pasos para la ejecución del método.

7.1 Fuentes de consulta y selección inicial del material bibliográfico.

En el presente trabajo se realizó una revisión sistemática a partir de diferentes fuentes y bases de datos bibliográficas como Pubmed, Google académico, Redalyc, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Scopus, Science Direct, Researchgate y Medline. Esto con el fin de encontrar la información más acertada sobre el efecto de los flavonoides presentes en la semilla del cacao (*Theobroma Cacao* L.). Se aplicó búsqueda con operadores booleanos y con palabras clave, tales como: “*Theobroma Cacao* L..”, “Cacao”, “diabetes”, “metabolito secundario”, “alimento nutraceutico”, “flavonoides”, donde se aceptaron artículos y documentos más importantes publicados en los últimos años (desde el año 2001 hasta el 2021) y se limitó la búsqueda de la literatura en inglés y español.

7.2 Criterios de selección.

La selección de los artículos se llevó a cabo conforme a los objetivos planteados en el proyecto con el fin de obtener información útil referente a las características y propiedades generales de la planta, clasificación taxonómica, composición química y nutricional, análisis de metabolitos secundarios presentes en la semilla, toxicidad relacionada con la planta, entre otros; enfocando la investigación en sustentar el efecto hipoglucemiante de los flavonoides presentes en la semilla del cacao (*Theobroma Cacao* L.). para el desarrollo de alimentos nutraceuticos.

Se tuvo en cuenta criterios de inclusión tales como: estudios de investigación de un tiempo no mayor a 20 años, estudios de revistas científicas, tesis de maestría o doctorado, idioma inglés o español y bases de datos certificadas y de alto impacto. En cuanto a los criterios de exclusión se retiraron del estudio aquellos artículos y documentos que se realizaron desde antes del 2000, estudios sin bibliografía, estudios que no provenían de una revista científica, artículos con incoherencia en la metodología, artículos con duplicidad de información y estudios donde la planta utilizada haya sufrido modificaciones genéticas o haya sido sometida a algún proceso de estrés o degenerativo.

7.2.1 Idioma.

En el presente proyecto se tuvo en cuenta aquellas publicaciones cuya información era originaria en los idiomas de inglés y español. Este criterio se tuvo en cuenta para el idioma inglés con el fin de amplificar el alcance de la búsqueda de las publicaciones, ya que la mayoría de información científica y actualizada se encuentra en este idioma, además que es la lengua principal y la más usada a nivel mundial. Por otro lado, se tuvo en cuenta el idioma español, ya que es lengua nativa donde también se puede encontrar información importante, confiable y veraz, además de una facilidad de comprensión más profunda.

7.2.2 Ventana de observación.

Se definió una ventana de observación del año 2001 al 2021 teniendo en cuenta como criterio de selección el índice h de los artículos y documentos a estudiar sobre *Theobroma Cacao* L. dado que en este periodo de tiempo se aprecia mejor la trayectoria de los autores.

7.2.3 Factor de impacto.

Se tuvo en cuenta para la selección de los documentos el factor de impacto que se basa en los indicadores bibliométricos sugeridos para cuantificar la influencia de una revista científica. En términos muy generales, puede describirse como la razón entre el número medio de citas que fueron objeto durante cierto período, los artículos publicados en la revista y el número de artículos publicados por dicha revista a lo largo de un lapso previo al período en que se produjeron tales publicaciones. De este modo, se consideró un factor de impacto mayor o igual a 1.5 para proveer un índice de calidad en la información recopilada.

Este valor fue obtenido de cada una de las revistas consultadas en las diferentes bases de datos con acceso a Journal Citation Report (JCR), ya que esta plataforma ofrece estadísticas fundamentadas en los datos de las citas. En definitiva, se eligieron aquellas revistas con mayor factor de impacto. La ecuación 1 es empleada para calcular el factor de impacto.

$$Fi = \frac{Ci}{Ar}$$

Ecuación 1. Cálculo del factor de impacto.

Donde *Fi* es el Factor de Impacto, *Ci* es el número total de citas que reciben los artículos publicados en ella en los últimos dos o cinco años y *Ar* es el número total de artículos que se publicaron en esa misma revista en esos dos o cinco años (30).

7.2.4 Índice H (o de Hirsch).

Para la selección de los documentos se tuvo en cuenta el índice de H como criterio para evaluar los períodos que engloban toda la vida científica de los investigadores con respecto a sus artículos. El índice H se ha ido consolidando como un sistema de medición de la calidad de la difusión científica que actúa como indicador de productividad y como evaluador de impacto. La idea que propone Hirsch consiste en tomar cada uno de los trabajos de un autor y ordenarlos en forma descendente en función de las citas recibidas. Cada trabajo tiene, por tanto, además de una cantidad de citas, un número de orden en el listado, al que denominamos simplemente rango (31). Para la realización de este proyecto se tuvo en cuenta artículos de autores con un índice $H \geq 10$, el cual se ejecutó por medio de las bases de datos como Scopus y Web of Science para proveer un estándar mínimo de calidad de la información compilada, ya que estas bases de datos se destacan por dar a conocer las diferentes métricas de impacto y proveer solidez en su información

7.2.5. Índice de inmediatez

El índice de inmediatez permite medir la frecuencia con la que son citados los artículos de una revista dentro del mismo año de la publicación. Esto permite conocer la rapidez con la que es consumida la información publicada en la revista, así como el impacto novedoso de las investigaciones.

Para calcular este índice se debe dividir el número de citas recibidas a los artículos publicados en un año dado entre el número de artículos publicados en la revista durante ese mismo año. La ecuación 2 representa esta operación (32).

$$IN = \frac{CAr}{ArP}$$

Ecuación 2. Cálculo del índice de inmediatez.

Donde *IN* es el índice de inmediatez, *CAr* corresponde al número de citas recibidas en un año y *ArP* al número de artículos publicados en la revista durante ese mismo año (30).

8. RESULTADOS PRELIMINARES DE LA CONSULTA BIBLIOGRÁFICA

En la consulta bibliográfica de las bases de datos, de los 72 artículos consultados, se obtuvieron un total de 55 artículos científicos provenientes de 47 revistas, que cumplían satisfactoriamente los criterios de inclusión (Índice de Hirsch y factor de impacto) para ser tenidos en cuenta para la revisión bibliográfica, todos los artículos científicos recopilados son del idioma inglés debido a que, en otros idiomas como el castellano o el portugués, no llegaban a cumplir con los criterios de inclusión establecidos.

8.1. Resultados según la base de datos a consultar

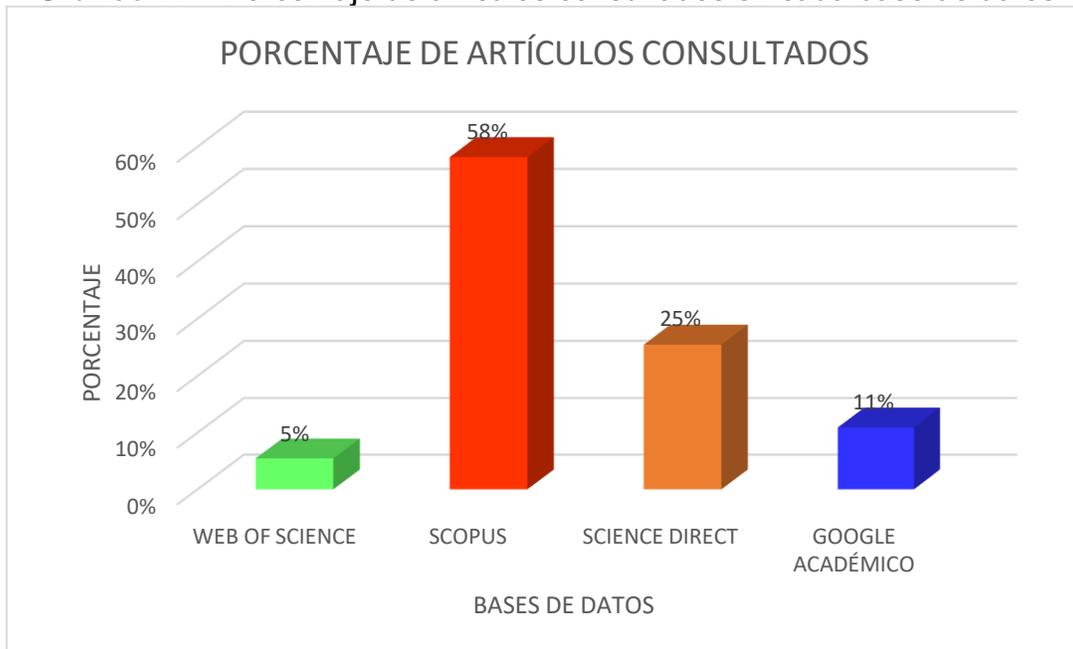
En la consulta bibliográfica, se tuvo en cuenta cuatro bases de datos a la hora de consultar los artículos científicos, de las cuales fueron, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, Science Direct y Google Académico (Ver tabla 4), siendo SCOPUS la base de datos donde más artículos científicos fueron consultados, con un total de 34 artículos científicos y WEB OF SCIENCE donde menos artículos científicos fueron hallados con un total de 3 artículos científicos.

Tabla 4. Cantidad de artículos empleados en cada base de datos

BASES DE DATOS	NÚMERO DE ARTÍCULOS	PORCENTAJE
WEB OF SCIENCE	3	5%
SCOPUS	32	58%
SCIENCE DIRECT	14	25%
GOOGLE ACADÉMICO	6	11%
TOTAL DE ARTÍCULOS	55	100%

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 1. Porcentaje de artículos consultados en cada base de datos



Fuente: Elaboración propia.

8.2. Resultados según índice de Hirsch

Como primer criterio de inclusión, se estableció que los artículos seleccionados deben de tener un índice de Hirsch igual o superior a diez (≥ 10) para así garantizar la calidad de los artículos científicos consultados.

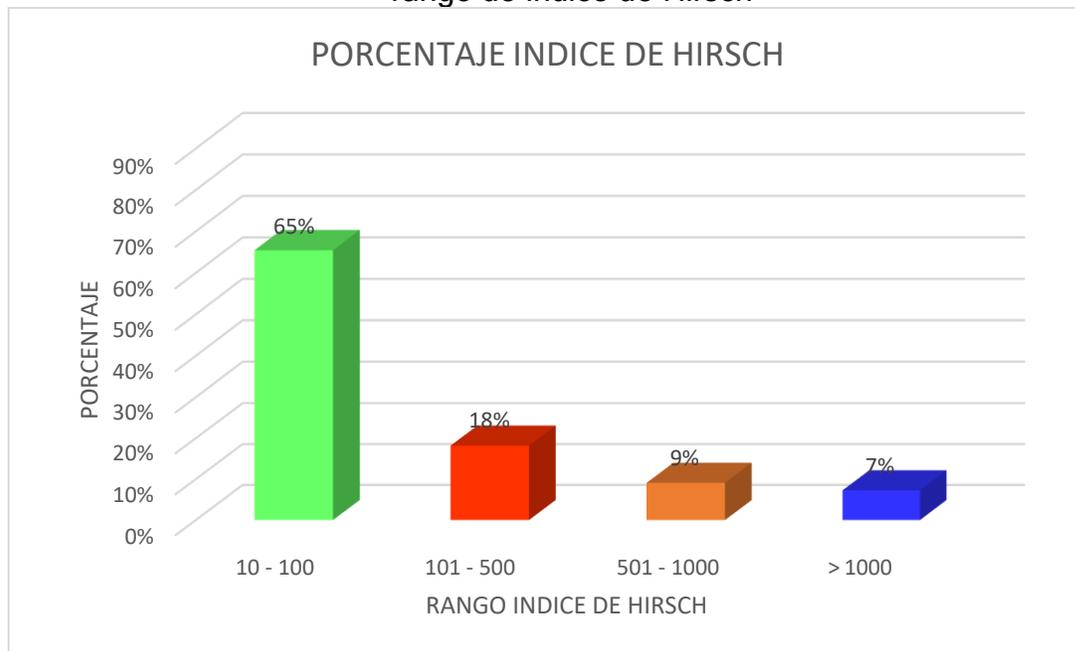
Con lo mencionado en el párrafo anterior, de los 55 artículos científicos consultados, se calculó que el índice de Hirsch, del cual, todos cumplían dicho requisito. Con referente a los resultados obtenidos, para agrupar mejor los datos, se establecieron 4 diferentes rangos (Ver tabla 5), de los cuales, el primer rango (10 – 100) presenta un mayor porcentaje de artículos con ese rango de valores, siendo un total de 36 artículos científicos, representando el 65% del total.

Tabla 5. Resultados del índice de Hirsch

RANGO INDICE DE H	NÚMERO DE ARTÍCULOS	PORCENTAJE
10 - 100	36	65%
101 - 500	10	18%
501 - 1000	5	9%
> 1000	4	7%

Fuente: Elaboración propia.

Gráfico 2. Porcentaje de número de artículos consultados agrupados según rango de índice de Hirsch



Fuente: Elaboración propia.

8.3. Resultados según factor de impacto.

Tabla 6. Factor de impacto según revistas consultadas

Revistas	No. de artículos incluidos en la revista	Factor de impacto
FOOD RESEARCH INTERNATIONAL	4	6.475
JOURNAL OF THE SCIENCE OF FOOD AND AGRICULTURE	2	3.639
INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH	1	3.390
CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION	2	11.176
PHYTOTHERAPY RESEARCH	1	5.882
MOLECULES	1	4.412
NATURAL PRODUCT REPORTS	1	13.423
FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY	3	6.025
JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY	4	6.048
INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	2	5.924
NUTRIENTS	2	5.719
AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION	2	7.047
JOURNAL OF NUTRITION	3	4.798
International Journal of Cardiology	1	4.164
MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH	3	5.820
Nutrition	2	4.008
Journal of Ethnopharmacology	2	4.360
JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY	1	5.279
Experimental Biology and Medicine	1	2.691
Journal of Functional Foods	2	4.451
Current Opinion in Food Science	1	6.031
Current opinion in clinical nutrition and metabolic care	1	4.294
Food Chemistry	1	1.88
Appetite	1	3.868
Phytomedicine	1	5.340
Clinical Nutrition	1	7.325

Current Opinion in Lipidology	1	4.776
Pharmacological Research	2	7.658
Oxidative Medicine and Cellular Longevity	1	6.543
Nutrition reviews	1	6.846
Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology	1	4.16
The Journal of Supercritical Fluids	1	4.514
International Journal of Biological Macromolecules	1	8.025
Journal of Food Composition and Analysis	1	4.520
TOTAL	55	

Fuente: Elaboración propia.

Se tuvo en cuenta un factor de impacto (≥ 1.5) para proveer un índice de calidad en la información recopilada. Este valor fue obtenido de cada una de las revistas consultadas en las diferentes bases de datos con acceso a Journal Citation Report (JCR), debido a que esta plataforma ofrece estadísticas fundamentadas en los datos de las citas. De la síntesis de la información recopilada, se logró evidenciar que las cuatro (4) revistas con mayor factor de impacto fueron "Journal of the American College of Cardiology, Natural Product Reports, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, Current Biology", con factores de impacto 24.093, 13.423, 11.176 y 11.834, respectivamente. Finalmente, todas las revistas cumplieron con el criterio de inclusión definido para el factor de impacto, tal como se puede observar en la tabla (6).

8.4. Resultados según índice de inmediatez.

Tabla 7. Resultados según índice de inmediatez

No.	Revistas	Artículos	Año de publicación	Índice de inmediatez
1	FOOD RESEARCH INTERNATIONAL	Cocoa bean (<i>Theobroma cacao</i> L.) phenolic extracts as PTP1B inhibitors, hepatic HepG2 and pancreatic beta-TC3 cell cytoprotective agents and their influence on oxidative stress in rats	2016	0,382
		Presence and variation of γ -aminobutyric acid and other free amino acids in cocoa beans from different geographical origins	2014	0,424
		Cocoa flavanols show beneficial effects in cultured pancreatic beta cells and liver cells to prevent the onset of type 2 diabetes		
		Cocoa intake ameliorates hepatic oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats	2015	0,557
2	JOURNAL OF THE SCIENCE OF FOOD AND AGRICULTURE	Protective effect of polyphenol-rich extract prepared from Malaysian cocoa (<i>Theobroma cacao</i>) on glucose levels and lipid profiles in streptozotocin-induced diabetic rats	2008	0,172
		Effects of cocoa extract containing polyphenols and methylxanthines on biochemical parameters of obese-diabetic rats	2009	0,152
3	INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH	Chocolate, "Food of the Gods": History, Science, and Human Health	2019	0,499
4	CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION	Cocoa Phytochemicals: Recent Advances in Molecular Mechanisms on Health	2014	1,250
		Dietary polyphenols and the prevention of diseases	2005	0,278
5	PHYTOTHERAPY RESEARCH	Dark Chocolate: An Obesity Paradox or a Culprit for Weight Gain?	2014	0,569
6	MOLECULES	Polyphenols in cocoa and cocoa products: Is there a link between antioxidant properties and health?	2008	0,176
7	ANTIOXIDANTS AND REDOX SIGNALING	Cocoa and chocolate in human health and disease	2011	2,119
8	NATURAL PRODUCT REPORTS	Dietary phenolics: Chemistry, bioavailability and effects on health	2009	2,000

9	FOOD AND CHEMICAL TOXICOLOGY	Protective effects of tea, red wine and cocoa in diabetes. Evidences from human studies	2017	0,838
		Impact of cocoa flavanols on human health	2021	1,061
		Cocoa flavonoids attenuate high glucose-induced insulin signalling blockade and modulate glucose uptake and production in human HepG2 cells	2014	0,737
10	JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY	Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement of glutathione and glutathione-related enzymes	2005	0,240
		Increase in AMPK brought about by cocoa is renoprotective in experimental diabetes mellitus by reducing NOX4/TGF β -1 signaling	2014	0,953
		Cocoa-rich diet ameliorates hepatic insulin resistance by modulating insulin signaling and glucose homeostasis in Zucker diabetic fatty rats	2015	0,687
		Mechanisms by which cocoa flavanols improve metabolic syndrome and related disorders	2016	0,990
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism	2010	0,290
		Dietary polyphenols and their biological significance	2007	0,106
12	NUTRIENTS	Cocoa phenolic extract protects pancreatic beta cells against oxidative stress	2013	0,435
		Resources and biological activities of natural polyphenols	2014	0,376
13	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION	Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons	2005	1,200
		Chocolate consumption and risk of diabetes mellitus in the physicians' health study	2015	1,463
14	JOURNAL OF NUTRITION	Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress	2005	0,598
		Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate	2008	2,077
		Dietary epicatechin promotes survival of obese diabetic mice and <i>Drosophila melanogaster</i>	2011	0,790
15	International Journal of Cardiology	(-)-Epicatechin rich cocoa mediated modulation of oxidative stress regulators in skeletal muscle of heart failure and type 2 diabetes patients	2013	0,926

16	MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH	Cocoa flavonoids improve insulin signalling and modulate glucose production via AKT and AMPK in HepG2 cells	2013	0,941
		Cocoa flavonoids protect hepatic cells against high-glucose-induced oxidative stress: Relevance of MAPKs	2015	1,018
		Cocoa-rich diet attenuates beta cell mass loss and function in young Zucker diabetic fatty rats by preventing oxidative stress and beta cell apoptosis	2015	1,018
17	Nutrition	Polyphenols: Planting the seeds of treatment for the metabolic syndrome	2011	0,812
		Dietary supplementation with cacao liquor proanthocyanidins prevents elevation of blood glucose levels in diabetic obese mice	2007	0,299
18	Journal of Ethnopharmacology	The effect of Malaysian cocoa extract on glucose levels and lipid profiles in diabetic rats	2005	0,226
		Cacao extract enriched in polyphenols prevents endocrine-metabolic disturbances in a rat model of prediabetes triggered by a sucrose rich diet	2020	1,579
19	JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY	Effects of cocoa extract on glucometabolism, oxidative stress, and antioxidant enzymes in obese-diabetic (Ob-db) rats	2008	0,341
20	Experimental Biology and Medicine	Ingestion of Proanthocyanidins Derived from Cacao Inhibits Diabetes-Induced Cataract Formation in Rats	2004	0,285
21	Journal of Functional Foods	Cocoa and cocoa flavanol epicatechin improve hepatic lipid metabolism in in vivo and in vitro models. Role of PKC ζ	2015	0,774
		Cocoa polyphenols in oxidative stress: Potential health implications	2016	0,659
22	Current Opinion in Food Science	Health beneficial effects of cocoa phenolic compounds: a mini-review	2017	0,309
23	Current opinion in clinical nutrition and metabolic care	Health benefits of cocoa	2013	0,667
24	Food Chemistry	Hypoglycemic effects of cocoa (<i>Theobroma cacao</i> L.) autolysates	2012	0,589
25	Appetite	Habitual chocolate intake and type 2 diabetes mellitus in the Maine-Syracuse Longitudinal Study: (1975-2010): Prospective observations	2017	0,794
26	Phytomedicine	AMPK in microvascular complications of diabetes and the beneficial effects of AMPK activators from plants	2020	1,799
27	Clinical Nutrition	Dietary flavonoids intake and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies	2014	0,762

28	Current Opinion in Lipidology	Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: Review of recent findings	2013	1,23
29	Pharmacological Research	Flavonoids and type 2 diabetes: Evidence of efficacy in clinical and animal studies and delivery strategies to enhance their therapeutic efficacy	2020	3,849
		Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas	2005	0,007
30	Oxidative Medicine and Cellular Longevity	Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease	2009	0,619
31	Nutrition reviews	Free radicals and antioxidants: Updating a personal view	2012	0,835
32	Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology	Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats	2003	0,092
33	The Journal of Supercritical Fluids	Extraction of polyphenols from cocoa seeds and concentration through polymeric membranes	2008	NA
34	International Journal of Biological Macromolecules	Role of polyphenols in combating Type 2 Diabetes and insulin resistance	2022	NA
35	Journal of Food Composition and Analysis	Fluorescent detection of (-)-epicatechin in microsamples from cacao seeds and cocoa products: Comparison with Folin-Ciocalteu method	2010	0,450

Fuente: Elaboración propia.

El índice de inmediatez mide la rapidez con la que se cita un artículo de una revista. Por lo tanto, indica con qué frecuencia los artículos publicados en una revista son citados en el mismo año. Este valor fue obtenido de cada una de las revistas consultadas en las diferentes bases de datos con acceso a Journal Citation Report (JCR), debido a que esta plataforma ofrece estadísticas fundamentadas en los datos de las citas. De la síntesis de la información recopilada, se logró obtener los diferentes índices de inmediatez de cada artículo de cada revista que fue consultada para la elaboración de esta monografía, salvo en aquellas en las que no fue posible por no encontrarse disponible esta métrica en Journal Citation Report, las cuales, fueron identificadas en la tabla con un "NA" (no aplica). Finalmente, esta métrica es útil para conocer las revistas que publican investigaciones de vanguardia, tal como se puede observar en la tabla (7).

9. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA

Tabla 8. Síntesis de la información recopilada.

No.	ARTÍCULO	DETALLE	CONCLUSIÓN
1	Cocoa bean (<i>Theobroma cacao</i> L.) phenolic extracts as PTP1B inhibitors, hepatic HepG2 and pancreatic beta-TC3 cell cytoprotective agents and their influence on oxidative stress in rats	En el presente estudio, por primera vez, se separaron y purificaron compuestos de granos de cacao crudos y tostados de extractos fenólicos de la variedad Forastero mediante la técnica de cromatografía de partición centrífuga (CPC). Los preparados obtenidos se investigaron in vitro entre la inhibición de PTP1B y la actividad citoprotectora frente al estrés oxidativo utilizando hepatoma humano HepG2 y líneas celulares β -TC3 de páncreas de ratón. Además, se estudió la influencia de los preparados sobre el tejido adiposo y las propiedades antioxidantes in vivo en el modelo de rata.	Ya se conoce el contenido polifenólico del grano de cacao, caracterizando por primera vez preparados de cacao completos y fraccionados mediante el método CPC. a pesar del potencial antidiabético y antihipertensivo documentado de T. cacao no se ha dado ningún informe previo sobre las propiedades antiobesidad de la fracción pigmentaria de los granos tostados (con melanoidinas). Cabe mencionar que el proceso de tostado de los granos de cacao no disminuyó las propiedades promotoras de la salud de los extractos de cacao. Por el contrario, este estudio reporta por primera vez posibles propiedades de antiobesidad del extracto de grano de cacao tostado en MRP, lo que hace de este extracto un candidato prometedor para la prevención de la obesidad y el trastorno metabólico asociado.
2	Presence and variation of γ -aminobutyric acid and other free amino acids in cocoa beans from different geographical origins	El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un aminoácido no proteico procedente de la α -descarboxilación enzimática del glutamato. Es un neurotransmisor que recientemente ha despertado interés por sus efectos antidiabéticos. El objetivo de este estudio es proporcionar una visión general del contenido de GABA en el cacao fermentado y el cacao en grano seco de diferentes orígenes geográficos (África, América Central y del Sur, Asia y Oceanía).	El contenido de aminoácidos registrado en los granos fermentados osciló entre 515 a 1812 mg/100 g, con una prevalencia de los aminoácidos hidrofóbicos. Entre los aminoácidos no proteínicos, contenidos relevantes de GABA, que van desde un mínimo de 31,7 mg/100 g en el caso de las judías de Granada, hasta un máximo de 101,2 mg/100 g para Ecuador. Por lo tanto, los granos de cacao pueden considerarse una importante fuente natural de este neurotransmisor inhibidor.

3	Cocoa flavanols show beneficial effects in cultured pancreatic beta cells and liver cells to prevent the onset of type 2 diabetes	Este artículo resume los últimos resultados obtenidos con un extracto fenólico de cacao (CPE) y su principal componente flavonoide epicatecina (EC) en modelos de cultivo celular de células beta y hepatocitos. El efecto de CPE y EC sobre la integridad celular y el estado redox y su capacidad quimioprotectora frente al estrés oxidativo inducido con terc-butilhidroperóxido (t-BOOH) en células beta pancreáticas, así como la viabilidad celular y los primeros elementos de la vía de señalización de la insulina, se evaluaron en hepatocitos.	Los estudios en cultivo celular demuestran que el extracto rico en flavanol del cacao, CPE, y su principal componente flavanol, EC, muestran efectos favorables contra una condición diabética a dos niveles diferentes, reforzando las defensas antioxidantes de las células beta pancreáticas y protegiéndolas contra una lesión oxidativa, aumentando la respuesta a la insulina y limitando la producción de glucosa en las células hepáticas.
4	Cocoa intake ameliorates hepatic oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats	La hiperglucemia crónica en la diabetes se asocia con daño tisular mediado por estrés oxidativo. El objetivo del presente estudio es explorar el papel de una dieta enriquecida con cacao en la mejora de los daños inducidos por el estrés oxidativo en el medio ambiente, se evaluó en ratas.	La dieta enriquecida con cacao alivia la homeostasis glucémica y el estrés oxidativo en ratas jóvenes ZDF. El cacao mejora el desequilibrio redox, como lo demuestra la disminución de la generación de ROS y la oxidación de proteínas, mediante su capacidad de modular el sistema de defensa antioxidante/desintoxicante, ya que disminuye el HO-1 hepático y restablece la actividad de SOD, así como los niveles de Nrf2 y NF-B. Este estudio proporciona evidencia in vivo sobre los efectos preventivos del cacao en la DMT2 y potenciales dianas terapéuticas del tratamiento antioxidante para la prevención y el tratamiento de la enfermedad.
5	Protective effect of polyphenol-rich extract prepared from Malaysian cocoa (Theobroma cacao) on glucose levels and lipid profiles in streptozotocin-induced diabetic rats	Este estudio se diseñó para evaluar el efecto protector del extracto rico en polifenoles de cacao (CE) sobre los niveles de glucosa y los perfiles lipídicos en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (STZ). Las ratas SpragueDawley macho se dividieron en los grupos control diabético, diabético CE y glibenclamida diabética.	Los mecanismos subyacentes responsables de la ausencia de un efecto protector de la EC sobre los perfiles lipídicos no se conocen del todo y aún no se han determinado. Este estudio indicó que el extracto de grano de cacao crudo que contiene polifenoles y otros componentes podría no tener un efecto protector contra la hipercolesterolemia, pero ejerce un efecto hipocolesteroleémico en ratas diabéticas inducidas por STZ.

6	Chocolate, "Food of the Gods": History, Science, and Human Health	En los últimos años, el chocolate negro, en particular, ha ganado gran popularidad. El interés por el chocolate ha aumentado debido a sus efectos fisiológicos y potenciales para la salud, como la regulación de la presión arterial, los niveles de insulina, las funciones vasculares, los procesos de oxidación, los efectos prebióticos, la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, se necesitan más estudios traslacionales y epidemiológicos para confirmar los resultados disponibles y evaluar otros posibles efectos relacionados con el consumo de cacao y chocolate, verificando en humanos los efectos hasta ahora demostrados sólo in vitro y sugiriendo la mejor manera de consumir chocolate en la dieta diaria.	El cacao y el chocolate actúan como alimentos funcionales, ya que ambos contienen una serie de sustancias que contribuyen a los efectos beneficiosos para la salud, extendiendo sus efectos más allá del sistema cardiovascular, las enfermedades metabólicas, las enfermedades del SNC y los perfiles psicológicos. Cabe destacar que varios estudios evaluaron las propiedades saludables del cacao y no del chocolate en sí. Además, dado que en la elaboración del chocolate el cacao pierde algunos de los compuestos polifenoles.
7	Cocoa Phytochemicals: Recent Advances in Molecular Mechanisms on Health	El consumo de cacao está correlacionado con la reducción de los riesgos para la salud de las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, la aterosclerosis y el cáncer, y los efectos del cacao en la promoción de la salud están mediados por los fitoquímicos derivados del cacao. Esta revisión resume los hallazgos recientes sobre las acciones beneficiosas de los fitoquímicos a base de cacao en los mecanismos moleculares de la salud humana.	En general, lo que se sabe hasta ahora sobre las acciones del cacao y los productos de cacao sugiere que pueden considerarse parte de un alimento nutritivo saludable y saludable. Cabe señalar que los efectos de promoción de la salud del cacao se refieren al cacao crudo y, en menor medida, al chocolate-tardo oscuro, ya que los flavonoides se degradan durante los procesos de cocción y alcalinización. Para interpretar sus efectos biológicos es necesario evaluar con precisión el contenido de flavanol y su biodisponibilidad en los productos de cacao.
8	Dietary polyphenols and the prevention of diseases	Estudios experimentales en animales o líneas celulares humanas cultivadas apoyan el papel de los polifenoles en la prevención de enfermedades cardiovasculares, cánceres, enfermedades neurodegenerativas, diabetes u osteoporosis. Sin embargo, es muy difícil predecir a partir de estos resultados los efectos de la ingesta de polifenol en la prevención de enfermedades en humanos.	Numerosos estudios realizados con animales apoyan el papel protector de los polifenoles contra las enfermedades degenerativas, y se han propuesto diferentes mecanismos de acción para explicar dichos efectos protectores. También se ha avanzado mucho en la evaluación de su biodisponibilidad. Se necesitan más estudios en humanos para proporcionar pruebas definitivas del papel protector de los polifenoles. Las pruebas concluyentes provendrán en gran medida de los estudios clínicos y epidemiológicos.

9	Dark Chocolate: An Obesity Paradox or a Culprit for Weight Gain?	El chocolate oscuro, una fuente elevada de polifenoles, y especialmente de flavanoles, ha recibido últimamente atención por su posible papel en la modulación de la obesidad debido a su posible efecto sobre el metabolismo de las grasas y los carbohidratos. Este resultado se investigó en modelos animales de obesidad, cultivos celulares y pocos estudios clínicos y observacionales en humanos. Las investigaciones realizadas hasta la fecha han mostrado resultados prometedores.	En conclusión, hay evidencia emergente sobre el papel beneficioso de la DC rica en PP en la reducción del peso corporal/grasa corporal a través de sus efectos sobre el metabolismo de las grasas y los carbohidratos, así como sobre la saciedad, aunque los resultados siguen siendo contradictorios. Ahora está claro que este tema merece más investigación, ya que los resultados son prometedores.
10	Polyphenols in cocoa and cocoa products: Is there a link between antioxidant properties and health?	El cacao y los productos de cacao han recibido mucha atención debido a su importante contenido de polifenoles. Cacao y productos de cacao, a saber, licor de cacao, cacao en polvo y cacao en los chocolates (chocolates de leche y de color oscuro) pueden presentar contenidos variados de polifenoles y poseer diferentes niveles de potencial antioxidante. En los últimos diez años, al menos 28 estudios en humanos se han realizado utilizando uno de esos productos de cacao. Sin embargo, se plantea la cuestión de cuál de estos productos produciría los mejores contenidos de polifenoles y efectos antioxidantes. Además, la presencia de metilxantinas, péptidos y minerales podría sinérgicamente mejorar o reducir las propiedades antioxidantes del cacao y los productos de cacao.	Existe un vínculo entre el antioxidante del cacao y la salud debido al importante contenido de flavonoides. Sin embargo, la presencia de metilxantinas, péptidos y micronutrientes podría aumentar o reducir los efectos observados sobre la salud. Factores como la biodisponibilidad, el estado antioxidante y el estado de los sujetos en estudio pueden afectar directa o indirectamente los beneficios para la salud de los polifenoles de cacao y los demás componentes. Esta revisión abre una nueva frontera sobre los beneficios para la salud de las metilxantinas, péptidos y micronutrientes en el cacao y los productos a base de cacao. Los beneficios para la salud de estos componentes podrían explorarse en estudios a corto y largo plazo y entre sujetos sanos y enfermos.
11	Cocoa and chocolate in human health and disease	El cacao contiene más antioxidantes fenólicos que la mayoría de los alimentos. Los flavonoides, incluyendo catequina, epicatecina y procianidinas predominan en la actividad antioxidante. La estructura tricíclica de los flavonoides determina efectos antioxidantes que eliminan especies reactivas de oxígeno, quelan Fe ²⁺ y Cu ⁺ , inhiben las enzimas y aumentan la regulación de las defensas antioxidantes. Los efectos antioxidantes del cacao pueden influir directamente en la resistencia a la insulina y, a su vez, reducir el riesgo de diabetes. Además, el consumo de cacao puede estimular cambios en las vías de señalización sensibles a redox implicadas en la expresión génica y la respuesta inmunitaria.	Lo que se sabe, sin embargo, es que los beneficios aparentes para la salud del consumo de chocolate guardan relación con diversos componentes del chocolate y guardan relación con una amplia gama de resultados para la salud. Mientras que el caso es más fuerte para los beneficios cardiovasculares, los efectos inmunomoduladores del chocolate sugieren potencial beneficios tanto en las enfermedades infecciosas como en el cáncer.

12	Dietary phenolics: Chemistry, bioavailability and effects on health	Esta revisión resume la química, la biosíntesis y la aparición de los compuestos implicados, a saber, los flavonoides C6-C3-C6 - antocianinas, dihidrocalconas, flavan-3-oles, flavanonas, flavanoles e isoflavonas. También incluye taninos, ácidos fenólicos, hidroxicinamatos y estilbenos, así como la transformación de fenoles vegetales asociados a la elaboración de alimentos.	El interés actual por los polifenoles dietéticos ha sido impulsado principalmente por estudios epidemiológicos que sugieren que las dietas ricas en estos fitoquímicos son beneficiosas para la salud humana.
13	Protective effects of tea, red wine and cocoa in diabetes. Evidences from human studies	Esta revisión resume los estudios epidemiológicos e intervencionistas disponibles en humanos que proporcionan evidencia a favor y en contra de este efecto. Los datos observacionales generales sugieren un beneficio.	La mayoría de los estudios presentados proponen un papel destacado para el té, el vino tinto y el cacao y sus flavanoles en la protección contra la diabetes, ya que podrían ser considerados como una potencial herramienta quimiopreventiva útil para el manejo nutricional de este trastorno. Adicionalmente, en varios de los estudios mencionados anteriormente se han propuesto uno o más mecanismos intrínsecos de acción, indicando un papel específico de los flavanoles dietéticos en la regulación de las características fisiopatológicas de la diabetes.
14	Impact of cocoa flavanols on human health	Esta revisión resume estudios en humanos de las últimas dos décadas, proporcionando datos relacionados con los efectos derivados de la ingesta de cacao en la salud y las enfermedades. La mayoría de los estudios en humanos han reportado efectos beneficiosos del consumo de cacao sobre la salud y las enfermedades crónicas; sin embargo, los resultados no son inequívocos. El examen de los estudios en humanos permite identificar diferentes mecanismos de acción para el cacao, aunque en la actualidad no se entienden plenamente.	Se ha demostrado que el cacao y sus flavanoles desempeñan un papel destacado en la protección contra las enfermedades pertinentes y en la mejora de la salud, la evidencia sugiere que estos compuestos naturales podrían ser considerados como potenciales herramientas quimiopreventivas útiles para el manejo nutricional de enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, obesidad, diabetes, etc.
15	Cocoa flavonoids attenuate high glucose-induced insulin signalling blockade and modulate glucose uptake and production in human HepG2 cells	En el presente trabajo se estudia el efecto preventivo de EC y de un extracto polifenólico de cacao (CPE) sobre la señalización de insulina y sobre la producción y absorción de glucosa en células HepG2 humanas sensibles a la insulina tratadas con glucosa elevada.	En resumen, EC y CPE alivian la resistencia hepática a la insulina, ya que disminuyen la fosforilación del IRS-1 Ser636/639 y aumentan la tirosina fosforilada y los niveles totales de IR, IRS-1 e IRS-2 y activan la vía PI3K/AKT y AMPK en concentraciones no tóxicas para las células hepáticas y alcanzables a través de la dieta.

16	Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement of glutathione and glutathione-related enzymes	En este artículo se revisó los datos más recientes sobre los efectos en salud y se describió las funciones adicionales que los polifenoles pueden tener en los sistemas biológicos, centrándonos en sus efectos sobre el glutatión y sus enzimas relacionadas.	Aunque la mayoría de los polifenoles tienen propiedades antioxidantes, estas propiedades por sí solas no pueden dar cuenta de todos sus efectos beneficiosos. Los hallazgos emergentes sugieren una variedad de los posibles mecanismos de acción de los polifenoles en la citoprotección contra el estrés oxidativo, que pueden ser independientes de las actividades convencionales reductoras de antioxidantes.
17	Increase in AMPK brought about by cocoa is renoprotective in experimental diabetes mellitus by reducing NOX4/TGFβ-1 signaling	El objetivo de este estudio fue investigar, en diabetes mellitus (DM), el mecanismo de regulación al alza de NOX4, su relación con 5' adenosina Inactivación de la proteína quinasa activada por monofosfato (AMPK) y señalización del factor de crecimiento transformador (TGF) β-1 en la determinación de la acumulación de la matriz extracelular renal (ECM), y la posible acción del cacao enriquecido con polifenoles (CH) en estos eventos.	En resumen, este estudio ha identificado un nuevo mecanismo regulador para la acumulación de MCE en condiciones diabéticas que incluye la inactivación de AMPK con inducción posterior en producción de ROS mediante la mejora de la expresión de NOX4. La alta expresión de NOX4 aumenta la señalización TGFβ-1 a través de su receptor I, fosforilación en smad2 y acumulación de colágeno IV. Paralelamente, los niveles mejorados de TGFβ-1 amplifican el daño profibrótico mediante la inactivación adicional de AMPK y la reiniciación del ciclo NOX4/TGFβ-1. La CH y la epicatecina pueden interrumpir esta secuencia de acontecimientos y proteger el riñón diabético.
18	Mechanisms by which cocoa flavanols improve metabolic syndrome and related disorders	El propósito de esta revisión es explorar los mecanismos que subyacen a estos resultados, revisar críticamente la bibliografía actual relacionada con esos mecanismos, explorar las implicaciones de estos mecanismos para la utilidad terapéutica, e identificar áreas emergentes o necesarias de investigación que puedan mejorar nuestra comprensión de los mecanismos de acción y el potencial terapéutico de los flavanoles de cacao.	En conclusión, los flavanoles de cacao parecen aliviar el síndrome metabólico, y específicamente, trastornos en la homeostasis de la glucosa, por varios mecanismos intermedios. Por lo tanto, se necesitan más estudios mecánicos in vivo para aislar y evaluar los mecanismos de acción primarios e intermedios individuales.

19	Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism	<p>La creciente evidencia indica que varios polifenoles dietéticos pueden influir en el metabolismo de los carbohidratos en muchos niveles. Los efectos positivos de los polifenoles sobre la homeostasis de la glucosa observados en un gran número de modelos in vitro y animales están respaldados por la evidencia epidemiológica sobre dietas ricas en polifenoles. Para confirmar las implicaciones del consumo de polifenol en la prevención de la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y, en última instancia, la diabetes tipo 2, se necesitan ensayos en seres humanos con dietas bien definidas, diseños de estudios controlados y criterios de valoración clínicamente relevantes junto con enfoques holísticos, por ejemplo, tecnologías de perfiles biológicos de sistemas.</p>	<p>Existen indicios de efectos positivos en la homeostasis de la glucosa con polifenoles y extractos vegetales ricos en polifenoles procedentes de estudios in vitro y animales. La evidencia epidemiológica apoya los efectos beneficiosos de las dietas ricas en polifenol. No cabe duda de que los estudios clínicos realizados hasta ahora no han logrado identificar polifenoles o productos alimenticios específicos para reducir el riesgo de resistencia a la insulina. Es evidente que en los estudios clínicos deben abordarse dietas completas en lugar de compuestos o componentes alimentarios individuales. Es necesario combinar mediciones clínicas específicas para determinar la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina, junto con tecnologías de perfiles biológicos de sistemas, para obtener una visión holística de los efectos sobre la salud de las dietas y los alimentos ricos en polifenoles.</p>
20	Dietary polyphenols and their biological significance	<p>Este trabajo cubre la literatura más reciente sobre el tema y describe los mecanismos biológicos de acción y los efectos protectores de los polifenoles dietéticos.</p>	<p>Estas sustancias fenólicas tienen la capacidad de abrogar diversos procesos bioquímicos inducidos o mediados por los promotores tumorales. Algunos polifenoles dietéticos también inducen la apoptosis en células premalignas o cancerosas, y suprimen el crecimiento y la proliferación de varios tipos de células tumorales mediante la inducción de la apoptosis o la detención de una fase específica del ciclo celular. Sin embargo, el mecanismo o mecanismos específicos por los que esos compuestos afectan a la salud humana sigue sin estar claro, a pesar de las amplias investigaciones realizadas en esta esfera en los últimos años.</p>

21	Cocoa phenolic extract protects pancreatic beta cells against oxidative stress	Este estudio investiga el efecto quimioprotector de un extracto fenólico de cacao (CPE) que contiene principalmente flavonoides contra el estrés oxidativo inducido por t-BOOH en células beta pancreáticas Ins-1E. Se evaluó la viabilidad celular y el estado oxidativo.	Consecuentemente con la preservación del sistema de defensa antioxidante, las células Ins-1E tratadas con CPE mostraron una notable atenuación del daño celular después de haber sido sometidas a estrés. Estos resultados indican que la integridad de las máquinas supervivientes en las células Ins-1E tratadas con CPE estaba notablemente protegida contra el insulto oxidativo. Este estudio demuestra el efecto quimioprotector de un alimento que contiene flavanol como el cacao, que probablemente desempeña un papel en la protección que ofrecen las frutas, verduras y bebidas vegetales contra enfermedades como la diabetes tipo 2, para la cual se ha implicado como factor causal o coadyuvante la producción excesiva de ROS. Dado que estos resultados obtenidos en células cultivadas no pueden extrapolarse directamente a una situación in vivo, se están realizando experimentos con animales vivos.
22	Resources and biological activities of natural polyphenols	Los compuestos fenólicos han atraído cada vez más la atención como agentes potenciales para prevenir y tratar muchas enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, el envejecimiento, la diabetes mellitus y las enfermedades neurodegenerativas. En esta revisión se resumen los conocimientos actuales sobre los polifenoles naturales, incluidos los recursos, la bioactividad, la biodisponibilidad y la toxicidad potencial	Su actividad protectora se atribuyó en primer lugar a sus propiedades antioxidantes, excrementos de radicales libres y quelantes metálicos, y luego a su capacidad para inhibir o reducir diferentes enzimas. Los hallazgos emergentes sugirieron que la interacción con las vías de transducción de señales y los receptores celulares tuvo un efecto sobre la actividad biológica de los polifenoles. Las concentraciones alcanzables de polifenoles en la circulación después de la ingestión, así como la posibilidad de conjugación y metabolismo de los polifenoles no estaban muy claras. La exposición a altas concentraciones de polifenoles, y durante un período prolongado, podría provocar daños en el ADN y tener efectos negativos notables.

23	Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons	Numerosos estudios indican que los flavanoles pueden ejercer una importante protección vascular debido a sus propiedades antioxidantes y al aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico. A su vez, la biodisponibilidad del óxido nítrico influye profundamente en la captación de glucosa y vascularización estimulada por la insulina. Por lo tanto, los flavanoles también pueden ejercer efectos positivos metabólicos y de presión.	El chocolate oscuro, pero no blanco, disminuye la presión sanguínea y mejora la sensibilidad a la insulina en personas sanas. En cuanto a las posibles limitaciones del estudio, no podemos afirmar que los cambios positivos en la sensibilidad a la insulina inducidos por las barras de chocolate oscuro se debieron a una mayor disponibilidad de NO. Sin embargo, la disminución de la presión arterial observada después de la ingestión de barras de chocolate negro apoya esta hipótesis. Por otra parte, aunque otros alimentos que contienen flavanol en poblaciones afectadas por condiciones resistentes a la insulina tales como hipertensión esencial y obesidad.
24	Chocolate consumption and risk of diabetes mellitus in the physicians' health study	Estudios previos reportaron efectos beneficiosos del cacao o el chocolate sobre la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación, que son factores de riesgo importantes de la diabetes mellitus tipo 2 (DM). Sin embargo, no está claro si el consumo de chocolate está asociado con el riesgo de DM	Nuestros datos apoyan una relación inversa entre la ingesta de chocolate y la DM incidente, que parece aplicarse sólo en hombres más jóvenes y con peso corporal normal después de controlar estilos de vida integrales incluyendo el consumo total de energía.
25	Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress	. El estrés oxidativo posprandial, como subforma de estrés oxidativo nutricional, es consecuencia de una hiperlipidemia y/o hiperglucemia posprandial sostenida y se asocia con un mayor riesgo de aterosclerosis, diabetes y obesidad. La ingestión de polifenoles dietéticos, por ejemplo, del vino, el cacao o el té, mejora la disfunción endotelial y disminuye la susceptibilidad de los lípidos LDL a la oxidación. Los polifenoles afectan la función endotelial no sólo como antioxidantes sino también como moléculas moduladoras de señalización.	De la bibliografía publicada hasta la fecha se desprende claramente que se requiere una mezcla de compuestos antioxidantes para protegerlos de los efectos oxidativos de las grasas y los azúcares postprandiales. No se puede afirmar que ningún antioxidante específico sea el más importante, ya que el consumo humano de alimentos varía enormemente. Sin embargo, una variedad de compuestos polifenólicos derivados de plantas parecen ser antioxidantes dietéticos eficaces, especialmente cuando se consumen con comidas ricas en grasas

26	Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate	Los flavanoles del chocolate parecen aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico, proteger el endotelio vascular y disminuir los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV). Buscamos probar el efecto del chocolate negro rico en flavanol (FRDC) sobre la función endotelial, la sensibilidad a la insulina, la función de las células b y la presión arterial (PA) en pacientes hipertensos con tolerancia a la glucosa (IGT). Después de una fase inicial, 19 hipertensos con IGT (11 hombres, 8 mujeres; 44,8 6 8,0 años) fueron aleatorizados para recibir isocalóricamente FRDC o chocolate blanco sin flavanol (FFWC) a 100 g/d durante 15 días.	Se observó un efecto beneficioso del consumo a corto plazo de 100 g (2347 kJ) FRDC sobre la función vascular, la sensibilidad a la insulina y la PA en una población de pacientes con IGT EH. Es importante señalar que la adición de cualquier alimento de alto contenido energético, como el FRDC, a la dieta siempre merece precaución debido a su posible influencia negativa en el peso corporal. Sin embargo, el informe de Taubert et al. según el cual la ingesta diaria a largo plazo de sólo 6,3 g (126 kJ) de FRDC puede reducir la PA y aumentar el NO vasodilatador sugiere que los productos de cacao pueden incorporarse razonablemente a un enfoque dietético para reducir el riesgo de ECV. Estos datos también sugieren un valor potencial para desarrollar alimentos, bebidas y suplementos de cacao ricos en flavanol y de bajo consumo energético.
27	Dietary epicatechin promotes survival of obese diabetic mice and Drosophila melanogaster	Aquí se investigaron los efectos de la epicatecina, uno de los flavonoides más importantes del cacao, sobre los efectos promotores de la salud en ratones diabéticos obesos (db/db) (0,25% en agua potable durante 15 semanas) y Drosophila melanogaster (0,01-8 mmol/l en dieta).	Los hallazgos de este estudio demuestran que la epicatecina puede ser un compuesto antienvjecimiento, como lo demuestra la mejor supervivencia del ratón db/db y los cambios favorables en una variedad de biomarcadores relacionados con la edad. Sin embargo, se necesitan más estudios preclínicos para caracterizar mejor los posibles efectos antienvjecimiento de este compuesto y para definir el mecanismo molecular exacto por el que puede actuar.
28	(-)-Epicatechin rich cocoa mediated modulation of oxidative stress regulators in skeletal muscle of heart failure and type 2 diabetes patients	La diabetes tipo 2 (T2D) y la insuficiencia cardíaca (IC) se asocian con niveles elevados de estrés oxidativo (SkM) del músculo esquelético (SG). Los beneficios para la salud atribuidos a los flavonoides se han atribuido a la antioxidación. Sin embargo, para los flavonoides con un potencial antioxidante similar, los efectos biológicos finales varían ampliamente sugiriendo otras vías mecánicas para reducir la SG. Las disminuciones de la SG pueden seguir la modulación de las principales vías reguladoras, incluyendo los niveles de antioxidantes (por ejemplo, glutatión) y enzimas como el superóxido mitocondrial dismutasa (SOD2) y la catalasa.	Las principales perturbaciones en la SG SkM pueden revertirse con ERC en pacientes con T2D/IC. La epinefrina probablemente media tales efectos y puede proporcionar un medio eficaz para tratar las afecciones asociadas con la SG tisular.

29	Cocoa flavonoids improve insulin signalling and modulate glucose production via AKT and AMPK in HepG2 cells	Se ha sugerido que el cacao y la (-)-epicatecina (EC), principal flavanol de cacao, ejercen efectos beneficiosos en la diabetes, pero se desconoce el mecanismo de sus efectos similares a la insulina. En este estudio, la modulación de la señalización de insulina mediante EC y un extracto fenólico de cacao (CPE) en células hepáticas HepG2.	Nuestros datos sugieren que EC y CPE refuerzan la señalización de insulina activando proteínas clave de esa vía y regulando la producción de glucosa mediante la modulación AKT y AMPK en células HepG2.
30	Cocoa flavonoids protect hepatic cells against high-glucose-induced oxidative stress: Relevance of MAPKs	Se ha sugerido que el cacao y la (-)-epicatecina (EC), ejercen efectos beneficiosos en la DM T2 debido a sus efectos protectores contra el estrés oxidativo y propiedades similares a la insulina. En este estudio, se investigó el efecto protector de la EC y de un extracto fenólico de cacao (CPE) frente al estrés oxidativo inducido por un desafío elevado de glucosa, causante de resistencia a la insulina, en células hepáticas HepG2.	EC y CPE recuperaron el estado redox de las células HepG2 resistentes a la insulina, sugiriendo que la funcionalidad de las células tratadas con EC y CPE estaba protegida contra el insulto oxidativo inducido por la glucosa alta. Los efectos beneficiosos de la CPE sobre el equilibrio redox y la resistencia a la insulina fueron mediados por la selección de MAPKs.
31	Cocoa-rich diet attenuates beta cell mass loss and function in young Zucker diabetic fatty rats by preventing oxidative stress and beta cell apoptosis	En este trabajo, se investigó si una dieta de cacao es capaz de preservar la masa y el funcionamiento de las células beta en un modelo animal de diabetes tipo 2 y los mecanismos implicados.	En resumen, el presente estudio proporciona la primera evidencia in vivo de que una dieta rica en cacao retrasa la pérdida de masa funcional de las células beta y la progresión de la diabetes en un modelo animal diabético severamente tipo 2, previniendo el estrés oxidativo pancreático y la apoptosis de las células beta. Desde un punto de vista terapéutico, nuestros resultados apoyan la utilidad de los compuestos naturales que preservan la masa de las células beta para frenar la progresión de la diabetes.
32	Polyphenols: Planting the seeds of treatment for the metabolic syndrome	Los polifenoles vegetales, compuestos orgánicos presentes en numerosas especies vegetales y sus frutos, están siendo estudiados activamente como posibles tratamientos para los componentes del síndrome metabólico. La mayoría de los estudios han abarcado un número reducido de temas y han sido de corta duración. Los estudios futuros deben diseñarse para tener en cuenta un proceso patogénico en el que los factores patógenos pueden tener lugar durante años antes de que se produzcan las manifestaciones de la enfermedad.	Todavía no se ha determinado la forma óptima de administración del polifenol. Los polifenoles pueden consumirse individualmente como extractos vegetales o como alimentos vegetales enteros. La administración de polifenoles individuales puede conducir a una regulación más precisa de la dosis y a la observación sobre el mecanismo de acción y los posibles efectos adversos. Sin embargo, dada la posibilidad de baja biodisponibilidad, los extractos vegetales y los alimentos enteros podrían proporcionar una variedad de polifenoles afines que, sinérgicamente, podrían aportar mayores beneficios.

33	Dietary supplementation with cacao liquor proanthocyanidins prevents elevation of blood glucose levels in diabetic obese mice	El presente estudio examinó si la suplementación dietética con proantocianidinas de licor de cacao (CLPr) podría prevenir la elevación de los niveles de glucosa en sangre en ratones con diabetes mellitus y obesidad.	En conclusión, la suplementación con CLPr podría suprimir la hiperglucemia en ratones diabéticos obesos. La ingesta dietética de un alimento rico en polifenoles como los granos de cacao podría ser beneficiosa para prevenir la aparición de la diabetes mellitus tipo 2.
34	The effect of Malaysian cocoa extract on glucose levels and lipid profiles in diabetic rats	El presente estudio pretende investigar el efecto del extracto de cacao sobre los niveles de glucosa en suero y los perfiles lipídicos en ratas diabéticas con estreptozotocina.	En conclusión, la administración de extracto de cacao puede ser capaz de reducir la hiperglucemia y la hipercolesterolemia relacionadas con el riesgo de diabetes. Este efecto puede atribuirse a los compuestos presentes en el extracto de cacao, como la (-)-epicatequina y otros polímeros. Se necesitan más estudios para dilucidar el mecanismo exacto por el que los polifenoles presentes en el extracto de cacao pueden reducir los niveles de glucosa en suero y mejorar los perfiles lipídicos en ratas diabéticas
35	Cacao extract enriched in polyphenols prevents endocrine-metabolic disturbances in a rat model of prediabetes triggered by a sucrose rich diet	Dada que la evidencia epidemiológica indica que el consumo de flavonoides disminuye la incidencia de la DM, se evaluó los posibles efectos preventivos del extracto de cacao enriquecido con polifenoles en un modelo de prediabetes inducido por sacarosa. Se determinaron los parámetros circulantes y los índices de sensibilidad a la insulina, los grupos carbonilo de las proteínas hepáticas y el glutatión reducido, los niveles de expresión del ARNm hepático de las enzimas lipogénicas, la expresión de diferentes mediadores proinflamatorios, la actividad de la fructoquinasa y el contenido de glucógeno hepático.	En vista de todas las acciones positivas de la administración de extracto de cacao enriquecido con polifenoles en ratas resistentes a la insulina como las registradas en nuestros experimentos, es posible especular que la administración dietética de flavanoles de cacao puede ser una herramienta eficaz y complementaria para prevenir o revertir el síndrome metabólico, en particular, en una de su desarrollo, como el modelo de prediabetes utilizado actualmente.
36	Effects of cocoa extract on glucometabolism, oxidative stress, and antioxidant enzymes in obese-diabetic (Ob-db) rats	En el presente estudio, se investigó los efectos del extracto de cacao que contiene polifenoles y metilxantinas preparado a partir de polvo de cacao sobre los parámetros bioquímicos de ratas obesas-diabéticas.	En conclusión, la suplementación con cacao podría aumentar el metabolismo postprandial de la glucosa y no el control de la glucosa a largo plazo (4 semanas de suplementación con cacao). Además, el cacao podría tener efectos protectores contra la peroxidación lipídica y un aumento concomitante del sistema de defensa antioxidante.

37	Ingestion of Proanthocyanidins Derived from Cacao Inhibits Diabetes-Induced Cataract Formation in Rats	Se comprobó si la la suplementación dietética con CLP previene la formación de cataratas en ratas con diabetes inducida por estreptozotocln (STZ), utilizando análisis histológicos, histoquímicos y bioquímicos. Iniciando a los 7 días de la provocación por estreptozotocln.	Recientemente se ha informado de que la producción de ROS y de productos finales aldehídicos como el HNE en la diabetes puede conducir a la producción de diacilglicerol y a la activación de la proteína quinasa C y del factor de transcripción, el factor nuclear kappa B. Estos cambios bioquímicos pueden contribuir al desarrollo de complicaciones diabéticas crónicas. Dado que las proantocianidinas, incluidas las catequinas, inhiben la actividad de la PKC, es posible que los efectos preventivos de la eLP sobre la formación de cataratas sean consecuencia de la acción combinada de la actividad antioxidante y la modulación de la transducción de señales celulares.
38	Cocoa polyphenols in oxidative stress: Potential health implications	Esta revisión resume los recientes avances en los beneficios para la salud del cacao y sus flavanoles asociados a los efectos antioxidantes, y discute su potencial mecanismo de acción molecular en la prevención y/o tratamiento de las enfermedades crónicas relevantes.	El efecto modulador ejercido por el cacao y sus flavanoles sobre el estado redox y diversos procesos celulares ha demostrado que podrían prevenir y/o ralentizar el inicio-progreso de diferentes enfermedades crónicas relacionadas con el estrés oxidativo, como el cáncer, la ECV y la diabetes.
39	Health beneficial effects of cocoa phenolic compounds: a mini-review	Este trabajo revisa estudios recientes sobre los beneficios para la salud de los flavanoles de cacao en relación con la prevención de enfermedades crónicas relevantes, y analiza los posibles mecanismos moleculares de acción	El cacao y sus flavanoles han mostrado efectos potencialmente beneficiosos contra las enfermedades crónicas antes mencionadas Efectivamente, estudios en humanos han descrito cambios positivos en los biomarcadores relacionados con ECV, cáncer, diabetes, etc., pero los resultados siguen siendo contradictorios.
40	Health benefits of cocoa	Teniendo en cuenta los beneficios para la salud pleiotrópica del cacao, puede ser utilizado para la prevención/tratamiento de alergias, cánceres, lesiones oxidativas, afecciones inflamatorias, ansiedad, hiperglucemia y resistencia a la insulina.	La terapia del chocolate/cacao o sus derivados podrían contribuir a prevenir u ofrecer un sustituto o utilizarse para complementar el tratamiento farmacológico de enfermedades tales como inflamación, desregulación inmunitaria/patogénesis autoinmune, alergias, ansiedad, hiperglucemia, obesidad y resistencia a la insulina.

41	Hypoglycemic effects of cocoa (<i>Theobroma cacao</i> L.) autolysates	Se eliminaron los contenidos de grasa, alcaloides y polifenoles de dos clones de cacao (UIT1 y PBC 140) y el polvo restante se autolizó a pH 3,5 y 5,2. En base a los resultados, los autolisatos de UIT producidos a pH 3,5 mostraron la mayor capacidad de inhibir la actividad de la α -amilasa. Sin embargo, no se observó actividad inhibidora de la α -glucosidasa en las condiciones especificadas.	En las condiciones del presente estudio, los autolisados de cacao demostraron una buena actividad inhibidora de la α -amilasa, pero no de la α -glucosidasa. El autolisado producido a pH 3,5 estimuló una mayor cantidad de secreción de insulina; sin embargo, las diferencias no fueron significativas. Todos los autolisados de cacao podían reducir los niveles de glucosa en sangre de las ratas diabéticas, siendo la concentración de 600 mg/kg la más eficaz. concentración más eficaz.
42	Habitual chocolate intake and type 2 diabetes mellitus in the Maine-Syracuse Longitudinal Study: (1975-2010): Prospective observations	Los compuestos del cacao y el chocolate han demostrado beneficios cardiovasculares, incluyendo efectos beneficiosos sobre la resistencia a la insulina, un factor de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2. El objetivo de este estudio fue investigar las relaciones entre la ingesta habitual de chocolate y la diabetes mellitus.	Los ensayos clínicos son necesarios para explorar más a fondo las relaciones entre la diabetes y el chocolate, teniendo en cuenta el tipo, el contenido nutricional y la cantidad. Las relaciones pueden reflejar tanto la auto-selección alejada del chocolate como la influencia adversa de la baja de niveles de chocolate en la diabetes prevalente. Una ingesta moderada de chocolate varias veces por semana puede estar relacionada con la reducción de la incidencia (nuevos casos) de diabetes mellitus, pero también es posible que aquellos diagnosticados con diabetes limiten o eviten el chocolate. Se necesitan más estudios para examinar la influencia del consumo de chocolate en la diabetes mellitus y el comportamiento en torno a la elección de alimentos.
43	AMPK in microvascular complications of diabetes and the beneficial effects of AMPK activators from plants	El objetivo de esta revisión es destacar los conocimientos actuales sobre el papel de la AMPK y sus activadores de origen vegetal en las complicaciones microvasculares de la diabetes.	Nuestro conocimiento actual del papel de la AMPK en la patogénesis de diversas complicaciones microvasculares diabéticas es insuficiente. Sin embargo, el estado actual de conocimiento de la AMPK sugiere que desempeña un papel crítico en la patogénesis de múltiples complicaciones asociadas a la diabetes. Muchos de los activadores de AMPK derivados de plantas muestran efectos beneficiosos en la mitigación de las complicaciones microvasculares diabéticas tanto in vitro como in vivo.

44	Dietary flavonoids intake and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies	Los flavonoides pueden tener efectos cardioprotectores, pero no se han evaluado sistemáticamente las pruebas epidemiológicas sobre la relación de los flavonoides dietéticos con la diabetes. Para examinar la asociación entre los flavonoides de la dieta y la diabetes tipo 2, realizamos un meta-análisis sobre este tema. Se buscó en PubMed hasta marzo de 2013 estudios de cohortes relevantes que evaluaran los flavonoides totales y los riesgos de diabetes tipo 2.	Este meta-análisis demuestra que un mayor consumo de flavonoides en la dieta, de manera dependiente de la dosis, se asocia con un riesgo significativamente menor de diabetes de tipo 2. Sin embargo, dada la relativa escasez de datos, se justifica la realización de nuevas investigaciones, óptimamente diseñadas, en otros grupos étnicos, antes de recomendar la ingesta de la ingesta total de flavonoides como estrategia de salud pública para reducir el riesgo de diabetes de tipo 2.
45	Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: Review of recent findings	Esta revisión resume los resultados sobre la ingesta de flavonoides y el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Los recientes avances en las bases de datos sobre la composición de los alimentos han permitido evaluar una gama más amplia de flavonoides en los estudios epidemiológicos. Además, el número de ensayos aleatorios sobre alimentos ricos en flavonoides ha aumentado rápidamente. Los resultados de los estudios de cohortes y de los ensayos aleatorios indican que las antocianidinas de las bayas y los flavan-3-oles del té verde y el cacao pueden reducir el riesgo de diabetes de tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares.	Los estudios epidemiológicos y los ensayos aleatorios están arrojando resultados prometedores sobre los efectos beneficiosos de una mayor ingesta de antocianidinas, té verde y cacao en la salud cardiovascular y metabólica. Estos resultados deben ser confirmados en nuevos estudios prospectivos de cohortes y ensayos más amplios y de mayor duración. Sin embargo, varios de los resultados incluyendo los efectos beneficiosos del té verde sobre el colesterol LDL y del cacao sobre la función endotelial y la sensibilidad a la insulina. Se necesitan ensayos aleatorios de compuestos flavonoides puros para establecer que los flavonoides son los responsables de los efectos sobre la salud de los alimentos ricos en flavonoides y qué componentes y dosis específicas de flavonoides son eficaces.

46	<p>Flavonoids and type 2 diabetes: Evidence of efficacy in clinical and animal studies and delivery strategies to enhance their therapeutic efficacy</p>	<p>Este artículo de revisión ha sido diseñado para arrojar luz sobre el potencial antidiabético de los flavonoides, contribución del estrés oxidativo, evidencia de eficacia en estudios clínicos, celulares y animales y enfoques de nano-parto para mejorar su eficacia terapéutica. Este artículo podría dar algunas ideas nuevas para la intervención terapéutica contra la DMT2 en un futuro próximo. Además, las propiedades antidiabéticas de los flavonoides también encuentran complicaciones relacionadas con la diabetes.</p>	<p>Las propiedades antidiabéticas de los flavonoides, por ejemplo, potenciación de las funciones de los transportadores de glucosa, aumento del nivel de insulina, supresión del proceso de muerte celular programado que persuade la activación de las células β pancreáticas, disminución de la concentración de insulina y disminución del estrés oxidativo desencadenó inflamación en el músculo, el hígado y los tejidos adiposos han sido bien documentados. Los mecanismos celulares detrás del metabolismo de la glucosa, los lípidos y los carbohidratos en la diabetes T2 pueden proporcionar nuevas vías hacia la intervención terapéutica para el desarrollo de fármacos deseables a partir de flavonoides que sean seguros y tengan efectos menos tóxicos que los fármacos clásicos disponibles comercialmente.</p>
47	<p>Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β-cell damage in rat pancreas</p>	<p>El objetivo de este estudio fue evaluar los posibles efectos protectores de la quercetina (QE) frente al daño celular en la diabetes inducida por estreptozotocina (STZ) experimental en ratas.</p>	<p>Como conclusión, la QE muestra efectos protectores en la diabetes experimental, posiblemente mediante la disminución del estrés oxidativo y la preservación de la integridad de las células pancreáticas. Pero para dilucidar el mecanismo exacto de este efecto modulador, y para examinar sus posibles efectos terapéuticos, es esencial realizar más estudios.</p>

48	Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease	<p>Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas y generalmente intervienen en la defensa contra la radiación ultravioleta o la agresión de patógenos. En la última década, ha habido mucho interés por los posibles beneficios para la salud de los polifenoles vegetales dietéticos como antioxidantes. Los estudios epidemiológicos y los metaanálisis asociados sugieren firmemente que el consumo a largo plazo de dietas ricas en polifenoles vegetales ofrece protección contra el tratamiento del cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, la osteoporosis y las enfermedades neurodegenerativas. Presentamos aquí los conocimientos más avanzados sobre los efectos biológicos de los polifenoles vegetales en el contexto de su relevancia para la salud humana.</p>	<p>Los resultados de los estudios descritos en la presente revisión proporcionan una comprensión actual de los efectos biológicos de los polifenoles y su relevancia para la salud humana. Las dietas ricas en polifenoles o polifenoles protegen significativamente contra el desarrollo y la progresión de muchas enfermedades crónicas incluyendo cáncer, diabetes, problemas cardiovasculares y envejecimiento. Aunque varios efectos biológicos basados en estudios epidemiológicos pueden explicarse científicamente, el mecanismo de acción de algunos efectos de los polifenoles no se conoce del todo. Un mejor conocimiento de algunas variables de biodisponibilidad del polifenol, como la cinética de absorción, acumulación y eliminación, facilitará el diseño de tales estudios. El papel de los polifenoles en la salud humana sigue siendo un campo fértil de investigación. Basados en nuestro conocimiento científico actual, los polifenoles ofrecen una gran esperanza para la prevención de enfermedades crónicas humanas.</p>
49	Free radicals and antioxidants: Updating a personal view	<p>Este artículo repasa el campo antioxidante en 1994 y analiza cómo ha progresado en los últimos 18 años. En algunas zonas se han producido pocos cambios: el papel de los radicales de oxígeno y otras especies reactivas de oxígeno (ROS) en el origen o la progresión de la mayoría de las enfermedades humanas sigue siendo incierto, con el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas como posibles excepciones. Incluso en las enfermedades en las que intervienen ROS se ha avanzado poco en el desarrollo de tratamientos antioxidantes eficaces.</p>	<p>Los antioxidantes dietéticos son, de hecho, importantes, porque nos enfermamos si nos volvemos deficientes en ellos. Esto se debe a acciones antioxidantes u otras propiedades es incierto. Para el ascorbato, mi conjetura educada sería que predominan otras propiedades, mientras que para la vitamina E el balance de la evidencia parece favorecer ser un antioxidante biológico eficaz. Sin embargo, los efectos beneficiosos pueden ejercerse al máximo con las ingestiones dietéticas recomendadas actualmente en lugar de requerir cantidades mayores. Coincide con mi opinión largamente expresada de que los carotenoides no son antioxidantes importantes in vivo, y yo añadiría los polifenoles a esa categoría, excepto por cualquier efecto que puedan ejercer en el tracto gastrointestinal, que podría ser antioxidante, prooxidante, o ambos.</p>

50	Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats	Se investigaron y compararon los efectos de la inyección intraperitoneal de quercetina en ratas diabéticas y normales inducidas por estreptozocina. Aunque la quercetina no tuvo ningún efecto sobre el nivel de glucosa plasmática de animales normales, disminuyó significativamente y de forma dosis-dependiente el nivel de glucosa plasmática en ratas diabéticas inducidas por estreptozocina.	En conclusión, parece que la quercetina, flavonoide que produce un aumento del número de islotes pancreáticos, probablemente aumenta la liberación de insulina en ratas diabéticas STZ e induce la enzima glu-coquinasa hepática. La propiedad reductora de glucosa plasmática y sus efectos beneficiosos en la corrección de la prueba de tolerancia a la glucosa y en la reducción del colesterol plasmático y del TG también podrían atribuirse probablemente a su capacidad para regenerar las células β pancreáticas y aumentar la liberación de insulina.
51	Extraction of polyphenols from cocoa seeds and concentration through polymeric membranes	El objetivo de este trabajo fue aplicar métodos de extracción convencionales y extracción con líquido supercrítico, utilizando etanol o CO2 supercrítico (scCO2) como solvente puro y scCO2 con etanol como co-disolvente, para la obtención de polifenoles a partir de semillas de cacao.	Los resultados mostraron que el scCO2 puro no era eficaz como disolvente para la extracción de polifenoles de las semillas de cacao. El máximo rendimiento alcanzado en las extracciones fue del 42,8% cuando el proceso se realizó a 40°C, 80bar y un volumen de etanol de 92,8°GL correspondiente al 200% de la masa de cacao según el diseño experimental de 23 fracciones El análisis estadístico de los resultados obtenidos mediante el diseño experimental, mostró que la concentración de etanol es el único factor estadísticamente significativo que influye en la variable de respuesta rendimiento. Se observó que, de las membranas estudiadas, la HL fue la que obtuvo el mejor rendimiento en cuanto a la retención de polifenoles, principalmente en el caso de los polifenoles de cadena larga, que fueron retenidos en su totalidad.

52	Role of polyphenols in combating Type 2 Diabetes and insulin resistance	<p>Los polifenoles, como los flavonoides y los taninos, desempeñan un papel importante en el metabolismo de los hidratos de carbono al inhibir las enzimas clave responsables de la digestión de los hidratos de carbono en glucosa, a saber, la α-glucosidasa y la α-amilasa. Varios polifenoles como el resveratrol, la epigallocatequina-3-galato (EGCG) y la quercetina mejoran la captación de glucosa en los músculos y los adipocitos mediante la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática, principalmente por la activación de la vía de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Esta revisión proporciona una visión del papel protector de los polifenoles en la T2D, destacando los aspectos de la resistencia a la insulina.</p>	<p>Los nuevos resultados muestran que los compuestos fenólicos pueden ordenar a las células L del intestino la secreción de GLP-1, mejorando así la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, queda un espacio inexplorado por abordar de acuerdo con el mecanismo exacto de los polifenoles en el manejo de la T2D. Queda una imagen poco clara al abordar la categoría de los polifenoles que desempeñan un papel en la secreción de GLP-1. Por lo tanto, queda una zona completamente intacta para un estudio exhaustivo en el futuro. Teniendo en cuenta que los casos de diabetes son cada vez más numerosos, la necesidad de nuevos agentes con un mínimo de efectos secundarios puede suponer una gran ayuda para la sociedad. En el futuro, se necesitarán enfoques clínicos de los polifenoles a un ritmo mayor para desafiar y probar la eficacia de estos compuestos y desentrañar los mecanismos empleados en su efecto antidiabético.</p>
53	Fluorescent detection of (-)-epicatechin in microsamples from cacao seeds and cocoa products: Comparison with Folin-Ciocalteu method	<p>En este estudio, comparamos el método Folin-Ciocalteu FC de determinaciones fenólicas utilizando 2 estándares diferentes (ácido gálico y (-)-epicatequina) para construir curvas de calibración. Comparamos estos resultados con los obtenidos con un método fluorométrico simple (Ex280/Em320 nm) utilizado para determinar el contenido de catequina/(-)-epicatequina en muestras de semillas de cacao y productos de cacao.</p>	<p>Dada la abundancia de catequinas en el cacao y la relación entre los fenoles totales y las catequinas, podemos concluir que el método de FC para la medición del contenido de flavanoides en muestras de cacao puede implementarse utilizando EPI como estándar, ya que permite una mejor aproximación cuantitativa. El uso de los espectros de emisión de fluorescencia es un enfoque rápido, práctico y altamente cuantitativo para medir EPI/CAT en muestras de cacao y cacao.</p>
54	Cocoa-rich diet ameliorates hepatic insulin resistance by modulating insulin signaling and glucose homeostasis in Zucker diabetic fatty rats	<p>En este estudio, se evaluaron las posibles propiedades antidiabéticas del cacao sobre la homeostasis de la glucosa y la señalización de la insulina en ratas diabéticas Zucker (ZDF) diabéticas tipo 2. Se alimentó a ratas macho ZDF con una dieta de control o rica en cacao (10 %), y los animales magros de Zucker recibieron la dieta de control. Las ratas ZDF suplementadas con cacao (ZDF-Co) mostraron una disminución significativa en el aumento de peso corporal, los niveles de glucosa e insulina, así como una mejor tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.</p>	<p>En resumen, una dieta rica en cacao alivia la homeostasis glucémica y la resistencia a la insulina en ratas ZDF. Por lo tanto, el cacao mejora la hiperglucemia a través de su capacidad para preservar la funcionalidad hepática al preservar los niveles de GLUT-2 y el contenido de glucógeno y para modular las enzimas gluconeogénicas y glucolíticas, ya que disminuye la PEPCK hepática y aumenta la GK hepática. Además, el cacao mejora la resistencia a la insulina al disminuir la fosforilación de IRS-1 Ser307 y Ser636/639 y activa la vía GSK3/GS.</p>

55	Cocoa and cocoa flavanol epicatechin improve hepatic lipid metabolism in vivo and in vitro models. Role of PKC ζ	El presente estudio tuvo como objetivo investigar el efecto de una dieta enriquecida con cacao en ratas grasas diabéticas Zucker diabéticas (ZDF) diabéticas tipo 2 y la epicatequina (EC) de cacao-flavanol en células HepG2 expuestas a un alto contenido de glucosa en el metabolismo de los lípidos hepáticos. Las ratas macho alimentadas con cacao ZDF habían disminuido el aumento de peso corporal y mejorado los niveles de lípidos circulantes y hepáticos. De manera similar, EC alivió los valores de lípidos alterados inducidos en células HepG2 desafiadas con glucosa alta.	En conclusión, el cacao y su principal flavanol epicatequina pueden aliviar la hiperlipidemia y la esteatosis hepática mediante la inhibición de proteínas lipogénicas clave de novo (SREBP1-c y FAS) y la activación de la oxidación de ácidos grasos (PPAR α). Asimismo, los cambios inducidos por el cacao y la CE en el contenido de lípidos hepáticos fueron regulados por AMPK, AKT y PKC ζ . De hecho, la regulación de AKT y AMPK inducida por EC parecía estar mediada por PKC ζ .
----	--	---	---

Fuente: Elaboración propia.

10. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico crónico de rápido crecimiento en el que el estrés oxidativo desempeña un papel crucial y su progresión crea una situación alarmante para que la comunidad científica pase por alto opciones terapéuticas alternativas (78). Numerosos factores tales como resistencia a la insulina, inflamación, estrés oxidativo e hiperglucemia se han modificado para inducir diabetes mellitus tipo 2. No obstante, varias estrategias se han empleado con éxito para reducir el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 cambiando el estilo de vida, el ejercicio y la medicación oportuna apropiada (78).

Adicional a lo anterior, la diabetes mellitus es un trastorno multifactorial con riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Es por ello, las alteraciones de las vías metabólicas inducidas por la glucosa elevada se asocian principalmente con el inicio y la progresión de complicaciones secundarias, como la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía diabéticas (75). Razón por la cual, la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) se ha convertido en una atractiva diana terapéutica para tratar diversos trastornos metabólicos, incluida la diabetes mellitus (75). Se trata de un regulador metabólico maestro que ayuda a mantener la homeostasis energética celular promoviendo las vías catabólicas generadoras de ATP e inhibiendo las vías anabólicas consumidoras de ATP. Numerosos compuestos bioactivos farmacológicos y de origen vegetal que aumentan la activación de la proteína quinasa activada por el AMP han mostrado efectos beneficiosos al mitigar las complicaciones secundarias, a saber, la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía (75)

La diabetes mellitus se asocia con reducciones en el glutatión, apoyando el papel crítico del estrés oxidativo en su patogénesis (53). El estrés oxidativo impuesto por las especies reactivas de oxígeno (ROS) desempeña un papel importante en muchas enfermedades crónicas y degenerativas.

Como categoría importante de fitoquímicos, los compuestos fenólicos existen universalmente en las plantas, y se ha considerado que tienen una alta capacidad antioxidante y capacidad de eliminación de radicales libres, con el mecanismo de inhibición de las enzimas responsables de la producción de ROS y reducción de ROS altamente oxidados (54)

Los componentes antioxidantes de los alimentos, como los flavonoides, tienen un papel protector contra las enfermedades degenerativas y relacionadas con la edad inducidas por el estrés oxidativo. Los flavonoides constituyen una parte importante de la dieta humana; se encuentran en la mayoría de los alimentos vegetales, como el té verde, las uvas o el cacao; poseen múltiples actividades biológicas (53)

La esperanza de vida de los diabéticos es 7-8 años menor que la de la población general debido a complicaciones vasculares inducidas por hiperglucemia y daños en otros órganos como el hígado y el músculo esquelético (59). Un estudio demostró que la ingesta dietética de epicatequina favoreció la supervivencia en los ratones diabéticos (letalidad del 50% en el grupo control diabético frente al 8,4% en el grupo epicatequina después de 15 semanas de tratamiento), mientras que la presión arterial, la glucosa sanguínea, la ingesta de alimentos y el aumento de peso corporal no se alteraron significativamente (59). Adicionalmente, los análisis patológicos mostraron que la administración de epicatequina redujo la degeneración de los vasos aórticos y la deposición de grasa embotada y la degeneración hidrópica en el hígado causada por la diabetes (59). Además, el tratamiento con epicatequina provocó cambios en ratones diabéticos que se asocian con una vida más sana y más larga, incluyendo una mejor producción de estrés muscular esquelético, reducción de los marcadores de inflamación sistemática y del colesterol LDL sérico, aumento de la concentración de glutatión antioxidante hepático y actividad de superóxido dismutasa total, disminución del factor de crecimiento tipo insulina-1 (desde 303 ± 21 mg/L en el grupo control diabético a 189 ± 21 mg/L en el grupo tratado con epicatequina), y mejoró la actividad de la proteína quinasa-a activada por AMP en el hígado y el músculo esquelético. Consistentemente, la epicatequina (0,1-8 mmol/L) también promovió la supervivencia y aumentó la esperanza media de vida de *Drosophila*. Por lo tanto, la epicatequina puede ser considerada como un nuevo compuesto antienviejimiento derivado de alimentos (59).

Dado que aún se necesitan estudios in vivo para dilucidar los mecanismos de acción antidiabéticos de los flavonoides presentes en la semilla del cacao, diversos estudios in vitro, demuestran que los posibles mecanismos incluyen la inhibición de la digestión de carbohidratos y la absorción de glucosa en el intestino, la estimulación de la secreción de insulina de las células β pancreáticas, la modulación de la liberación de glucosa desde el hígado, la activación de los receptores de insulina y la captación de glucosa en los tejidos sensibles a la insulina, y la modulación de las vías de señalización intracelulares y la expresión génica (51)

De la síntesis de la información recopilada, se logró identificar a la epicatequina como el flavonoide principal dentro en la semilla del *Theobroma cacao L.* (Cacao) responsable de la actividad terapéutica; así como las diversas dianas farmacológicas y los respectivos mecanismos de acción responsables del efecto antidiabético, los cuales, serán dilucidados a continuación:

10.1. Mecanismos de acción de los flavonoides contenido en la semilla con acción en la prevención de la diabetes

En diferentes estudios realizados por la doctora Isabel Cordero Herrera y su equipo de investigación han determinado los mecanismos de acción responsables del efecto antidiabético (33), encontrando así diferentes dianas farmacológicas donde el responsable de dicha acción es gracias a la insulina, los mecanismos son mencionados a continuación:

10.1.1. Efecto de los flavonoles del cacao sobre la señalización de la insulina y el metabolismo glucídico hepático en condiciones fisiológicas y durante la resistencia a la insulina y la diabetes

Diversas concentraciones de Epicatequina (EC) (1-10 μ M) y extracto polifenólico del cacao (CPE) (1-10 μ g/mL) no alteraron a la proliferación ni a la viabilidad celular. Sin embargo, activaron la ruta de la señalización de la insulina, puesto que incrementaron los niveles totales y fosforilados de los mediadores celulares en tirosina de IR, IRS-1 e IRS-2; a su vez, a los niveles fosforilados de AKT y GSK3 (47,61,86). Por otra parte, y sumado a lo anterior, disminuyeron los niveles fosforilados de GS. Adicionalmente, las concentraciones que fueron objeto de estudio de EC y CPE fueron responsables del aumento de los valores fosforilados del mediador AMPK con una peculiaridad, que solo el CPE en una concentración de (10 μ g/mL) incrementó los niveles de GLUT2 (47,61,86). Consecuentemente, la EC y el CPE modularon la expresión de PEPCK, lo que llevó a una disminución en la producción de glucosa. Finalmente, a nivel hepático los causantes de la inhibición de la gluconeogénesis se previnieron gracias a la EC y la CPE mediante el bloque molecular de AKT y AMPK (47,61,86).

En el caso de la resistencia a la insulina, la suplementación con cacao en la dieta, así como la incubación celular con epicatequina (EC) y extracto polifenólico de cacao (CPE), protegieron contra el bloqueo de las vías de señalización de la insulina en ambos tejidos modelos experimentales (hígado de ratón ZFD y células HepG2 resistentes a la insulina) desde los primeros pasos en la misma, ya que previnieron la inhibición de IR, IRS-1 e IRS-2; las vías de PI3K/AKT y AMPK (47,61,86). Además, una dieta alta en cacao en animales, y EC y CPE intracelulares mejoraron la función de los hepatocitos, ya que impidieron el aumento de los niveles de PEPCK y restauraron el contenido de glucógeno y los niveles de GLUT2 a diferentes valores, valores similares a los del control (47,61,86).

En este sentido, en las células HepG2, CPE y EC previno la disminución en la captación de glucosa y el aumento de la producción de glucosa debido a la alta dosis de glucosa, mientras que una dieta rica en cacao aumentó los niveles de GK en el hígado de los animales ZDF. Además, una dieta alta en cacao impidió la activación de JNK y p38MAPK inducida por la resistencia a la insulina (47,61,86). Lo anterior mencionado, se puede observar en la figura 3.

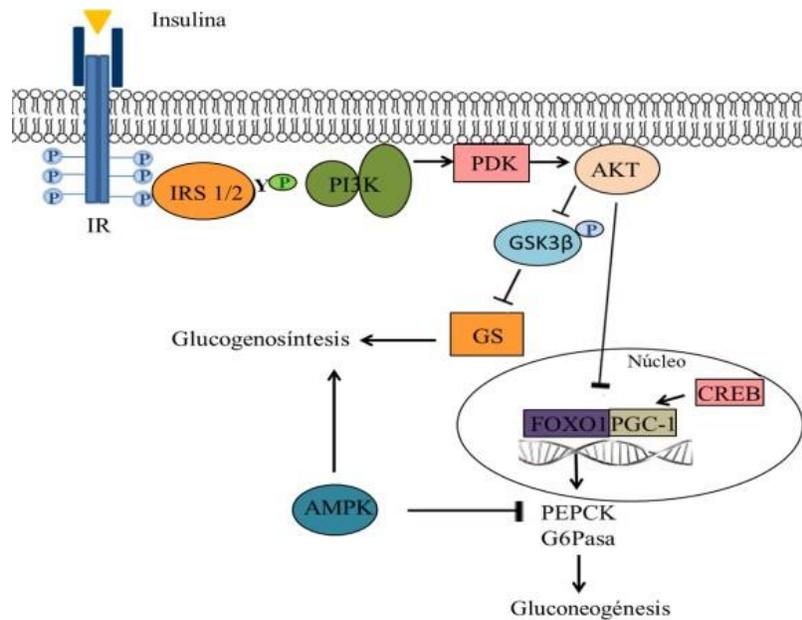


Figura 3. Ruta de señalización de la insulina y metabolismo glucídico en el hígado. Tomado de: Cordero Herrera I. Mecanismos de acción de los flavonoles del cacao en las células hepáticas durante la resistencia de la insulina y la diabetes: estudio en cultivos celulares y en animales de experimentación. [master's thesis]. Madrid, España: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID; 2015

10.1.2. Efecto de los flavonoides del cacao sobre el estrés oxidativo hepático durante la resistencia de la insulina

En células HepG2, la concentración mínima de glucosa requerida para inducir cambios en el estado redox y la resistencia a la insulina fue de 30 mM, por lo que se eligió esta dosis para experimentos posteriores. El pretratamiento con epicatequina (EC) y extracto polifenólico (CPE) de cacao en células HepG2 y la aplicación de una dieta rica en cacao a ratas obesas diabéticas Zucker protegieron contra el estrés oxidativo. Todos los tratamientos redujeron la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y evitaron el aumento de los niveles de grupos carbonilo, los cuales mostraron valores similares a los de control en ambos modelos experimentales. En células insulinoresistentes, EC y CPE inhibieron la disminución de los niveles de GSH y la actividad de GPx, y CPE retrasó la disminución de la actividad de GR, aunque EC y CPE no pudieron evitar la disminución de GST inducida por dosis altas de glucosa.

En animales, el cacao restauró la actividad de SOD y HO-1, pero no la actividad de GST, que permaneció disminuida. La actividad de CAT en células, y de GPx, GR y CAT, así como los niveles de GSH en ratones, no se vieron afectados por ninguno de los tratamientos. Además, en animales ZDF, una dieta alta en cacao evitó un aumento en los niveles de Nrf2 y NF- κ B. En cambio, en células HepG2, EC y CPE activaron ERK y Nrf2, condición que persistió cuando las células fueron pretratadas con ambos, mientras suprimían la activación de p38 y JNK provocada por altas dosis de glucosa. En estas condiciones de resistencia, los inhibidores selectivos de MAPK inducen cambios en el estado redox, la captación de glucosa y las concentraciones séricas de IRS1 total y fosforilado, lo que sugiere la participación de MAPK en los efectos protectores mediados por CPE (36,62). Lo anterior mencionado, está ilustrado en la figura 4.

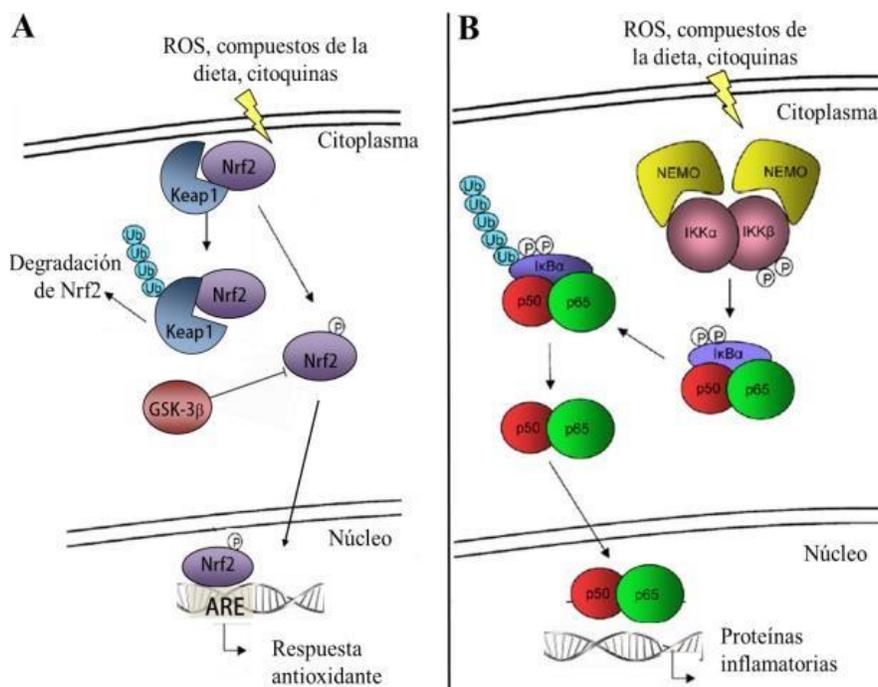


Figura 4. Regulación de las vías de señalización del (A) Nrf2 y (B) NF-κB (vía clásica). Tomado de: Cordero Herrera I. Mecanismos de acción de los flavonoles del cacao en las células hepáticas durante la resistencia de la insulina y la diabetes: estudio en cultivos celulares y en animales de experimentación. [master's thesis]. Madrid, España: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID; 2015

10.1.3. Efecto de los flavonoles del cacao sobre el metabolismo lipídico hepático durante la resistencia a la insulina y la diabetes.

La dieta rica en cacao fue capaz de reducir el peso final de las ratas ZDF-Co en comparación con ZDF-C sin ajustar la ingesta (87). Además, mejoró los perfiles de lípidos séricos y hepáticos: hubo una disminución de la concentración de TG, colesterol total (T-Cho), LDL-Cho, NEFA y la acumulación de gotas de lípidos, y un aumento en el nivel de HDL-Cho. Asimismo, EC restauró los valores de lípidos alterados (TG, T-Cho y NEFA) por altas concentraciones de glucosa en células HepG2. El cacao y EC también impidieron una disminución en los niveles de fosforilación de AKT, AMPK y PPARα, así como un aumento en p-PKCζ, SREBP1-c y FAS, que están asociados con la estimulación de la lipólisis y la inhibición de la lipogénesis. Las EC que regulan al alza la PKCζ contribuyen a mejorar el metabolismo de los lípidos a través de AKT y AMPK (87).

11. CONCLUSIÓN

La lucha contra las enfermedades es uno de los objetivos principales en la investigación científica, por ello es fundamental indagar y generar conocimientos sobre los compuestos activos de las plantas, en este caso sobre *Theobroma cacao* L.; a partir de toda la revisión bibliográfica recopilada de esta planta se concluye que *Theobroma cacao* L. cuenta con una gran variedad de metabolitos secundarios presentes en su semilla; tal como la epicatequina que se encuentra en mayor proporción, conteniendo esta un gran potencial terapéutico y farmacológico para el manejo de la diabetes mellitus, promoviendo la regulación de la digestión de hidratos de carbono, la secreción de insulina y la absorción de glucosa en el tejido sensible de insulina mediante la regulación de varias vías intracelulares (14), entre otros beneficios. Además, para definir una dosis terapéutica, hacen falta más estudios con respecto a este tema. No obstante, se debe considerar la toxicidad de la teobromina al ser este una metilxantina responsable de efectos estimulantes sobre el sistema nervioso central. Por último, se logró evidenciar diversos flavonoides presentes en la semilla del cacao; los cuales, demostraron tener gran cantidad de propiedades terapéuticas. Razón por la cual, como antioxidantes dietéticos, los flavonoides del cacao pueden considerarse productos naturales con propiedades terapéuticas (34), haciendo muy viable el desarrollo de alimentos nutracéuticos a base de flavonoides presentes en la semilla del cacao. Teniendo en cuenta que hoy en día se está desaprovechando el uso del cacao por desconocimiento de sus propiedades.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conget, I. (2002). Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. Revista Española de Cardiología, 55(5), 528-535. Disponible en: [https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-clasificacion-patogenia-diabetes-mellitus-articulo-13031154#:~:text=La%20diabetes%20mellitus%20\(DM](https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-clasificacion-patogenia-diabetes-mellitus-articulo-13031154#:~:text=La%20diabetes%20mellitus%20(DM)
2. Salud Castilla y León. Aula de Pacientes - ¿Qué es la insulina? [Internet]. Valladolid: Junta de Castilla y de León; [2018; Citado 2021 Oct 06]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/AulaPacientes/es/guia-diabetes/respuestas-preguntas-frecuentes/insulina>
3. Flavonoids as Nutraceuticals Muhammad Kaleem, Asif Ahmad PMAS-Arid Agriculture University, Rawalpindi, Pakistan. Chapter 8.
4. Hernández-Alvarado, J. et al. (2018) Actividad antibacteriana y sobre nematodos gastrointestinales de metabolitos secundarios vegetales: Enfoque en Medicina Veterinaria, Abanico veterinario. Sergio Martínez González. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-61322018000100014 (Citado el 2022 Dic 11).
5. Theobroma cacao L. (1753). STERCULIACEAE Publicado en: Species Plantarum 2: 782. 1753. Nombres comunes en México. Cacao (Rep. Mex.); Bizíaa, Bizoya, Pizoya, Yagabizoya, Yagabisoya, Yagapi-zija (l. zapoteca, [Citado 2022 Dic 11]. Disponible en: <https://docplayer.es/74204098-Theobroma-cacao-theobroma-cacao-l-1753-publicado-en-species-plantarum-2.html>
6. Güemes-Hidalgo M, Muñoz-Calvo M.T. Síndrome MEtabólico. Pediatría Integral. [Internet]. 2015. [citado el 2021 Oct 07];19(06):428-435. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-07/sindrome-metabolico/>
7. Simon S. American Cancer Society. La verdad sobre los tratamientos de la medicina alternativa [Internet]. US; [2019; Citado 2021 Oct 08]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/noticias-recientes/la-verdad-sobre-los-tratamientos-de-la-medicina-alternativa.html>
8. .Sociedad Argentina de Patología. Que es la Patología [Internet]. Argentina; [2018; Citado 2021 Oct 08]. Disponible en: <https://www.patologia.org.ar/que-es-la-patologia/>
9. ANMAT, Ministerio de Salud. Glosario de Farmacovigilancia. Anexo III de la Disposición N°5358; 2012; Argentina: 2012 [Citado 2021 Oct 08].
10. Gasaly N, Riveros K, Gotteland M. Fitoquímicos: una nueva clase de prebióticos. Revista chilena de nutrición. [Internet]. 2020. [citado el 2021 Oct 11];47(02):317-327. Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182020000200317

11. Evaluación de epicatequina, teobromina y cafeína en cáscaras de cacao (*Theobroma cacao* L.), determinación de su capacidad antioxidante. - Liliana Sotelo C., Armando Alvis B., Guillermo Arrázola P. REVISTA COLOMBIANA DE CIENCIAS HORTÍCOLAS - Vol. 9 - No. 1 - pp. 124-134, enero-julio 2015.
12. Restrepo-Flórez C, Estrada-López H.H, Saumett H.G. NUTRACÉUTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES: UNA REVISIÓN DE OPORTUNIDADES. PRODUCTOS DE CONFITERÍA NUTRACÉUTICA Y BIOFERTILIZANTES. 2017. [citado el 2021 Oct 07]; 141-178.
13. Campia U, Panza J. Flavanol Rich Cocoa A Promising New Dietary Intervention to Reduce Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. Journal of the American College of Cardiology.[Internet]. 2008 Jun. [citado el 2021 Dic 12];51(22);2150-2. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jacc.2008.02.058>
14. Franco Ruiz S, González Maldonado P. Los suplementos dietéticos y el anestesiólogo: resultados de investigación y estado del arte. Rev. colomb. anesthesiol. [Internet]. 2014 Abr [citado el 2021 Nov 04] ; 42(2): 90-99. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472014000200004&lng=en.
15. Cruzado M, Cedrón JC. Nutraceuticos, alimentos funcionales y su producción. Revista de Química PUCP.[Internet]. 2012. [citado el 2021 Nov 24];26(1);1-2. Disponible en: <https://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/7307/7520>
16. Pérez Leonard H. Nutraceuticos: componente emergente para el beneficio de la salud. ICIDCA.[Internet]. 2006. [citado el 2021 Nov 25];40(3);20-28. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2231/223120665003.pdf>
17. Alvidrez Morales A, González Martínez B, Jiménez Salas Z. Tendencias En La Producción De Alimentos: Alimentos Funcionales. Revista de salud pública y nutrición RESPYN.[Internet]. 2002. [citado el 2021 Nov 25];3(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revsalpubnut/spn-2002/spn023g.pdf>
18. Restrepo Flórez C, Estrada López H, Saumett España G. Nutraceuticos y alimentos funcionales: una revisión de oportunidades. [Internet]. 2017. [citado el 2021 Nov 28] (pp.141-178). Barranquilla: Universidad Simón Bolívar. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Claudia-Restrepo-Florez/publication/332214305_NUTRACEUTICOS_Y_ALIMENTOS_FUNCIONALES_UNA_REVISION_DE_OPORTUNIDADES/links/60e5e250b8c0d5588cde399a/NUTRACEUTICOS-Y-ALIMENTOS-FUNCIONALES-UNA-REVISION-DE-OPORTUNIDADES.pdf
19. Martínez Dominuez G, Martínez Sánchez L, Rodríguez Gázquez M, Jiménez Jiménez J, Lopera Valle J, Vargas Grisales N, Rojas Jiménez S, Perilla

- Hernández N, Marín Cárdena J, Uribe Ocampo A. Prevalencia y características del consumo de nutracéuticos en estudiantes universitarios de pregrado, Medellín-Colombia, 2013. *Investigaciones Andina*. [Internet]. 2015. [citado el 2021 Nov 29];17(31):1343-1353. Disponible en: <https://revia.areandina.edu.co/index.php/IA/article/view/546/548>
20. Staff, P.F., 2021. Cacaoteros Colombianos logran Producción Récord, la más alta en 10 años. *Forbes Colombia*. Disponible en: <https://forbes.co/2021/03/29/negocios/cacaoteros-colombianos-logran-produccion-record-la-mas-alta-en-10-anos/> [Citado el 2021 Dic 3].
 21. Conget, I., 2002. Diagnóstico, Clasificación y Patogenia de la diabetes mellitus. *Revista Española de Cardiología*, 55(5), pp.528-535. 29
 22. Socarrás Suárez María Matilde, Bolet Astoviza Miriam, Licea Puig Manuel. Diabetes mellitus: tratamiento dietético. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2002 Jun [citado 2021 Dic 02] ; 21(2): 102-108. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000200007&lng=es.
 23. J.F. Ascaso Gimilio, E. Blázquez Fernández, J. Cabezas Cerrato, R. Carmena Rodríguez, F. Escobar Jiménez, J.M. Fernández-Real, R. Gabriel Sánchez, R. Gomis de Barberá, C. Grande Aragón, J.L. Herrera Pombo, L.F. Pallardo Sánchez, N. Potau Vilalta, W. Ricart Engel, A. Rovira Loscos y A. Zorzano Olarte. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2. *Med Clin (Barc)* 2002;119(12):458-63
 24. Determinación de la toxicidad aguda del pre-formulado y micro-encapsulado de *Vernonanthura patens*, *Ilex guayusa* y *Theobroma cacao* (cascarilla) (Iñiga Alvarado EC, Pilozo Muentes GM. Tesis [Internet]. 2020 [citado el 2021 Dic 2]. Recuperado a partir de: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/49267>
 25. Álvarez Castro, E. & Orallo Cambeiro, F., 2003. Actividad Biológica de los flavonoides (I). *Acción Frente Al Cáncer. Offarm*. Available at: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-actividad-biologica-los-flavonoides-i-13054406> [Citado el 2021 Dic 3].
 26. Martín, M.Á. et al., 2014. Cocoa flavanols show beneficial effects in cultured pancreatic beta cells and liver cells to prevent the onset of type 2 diabetes. *Food Research International*, 63, pp.400-408
 27. CARACTERIZACION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE POLIFENOLES EN SEMILLAS CRUDAS DE OCHO ACCESIONES DE DIFERENTES GENOTIPOS DE *Theobroma cacao* L EN EL SALVADOR (Tesis)
 28. Composition of methylxanthines, polyphenols, key odorant volatiles and minerals in 22 cocoa beans obtained from different geographic origins

29. Sotero, Víctor; Maco, Martha; Vela, Jorge; Merino, Claudia; Dávila, Éricka; García, Dora EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE Y COMPUESTOS FENÓLICOS EN PULPAY SEMILLAS DE CUATRO FRUTALES AMAZÓNICOS DE LA FAMILIA Sterculiaceae Revista de la Sociedad Química del Perú, vol. 77, núm. 1, enero-marzo, 2011, pp. 66-74 Sociedad Química del Perú Lima, Perú
30. Buela Casual, Gualberto. Evaluación de la calidad de los artículos y de las revistas científicas: Propuesta del factor de impacto ponderado y de un índice de calidad. *Psicothema*. 2003;15: 23-35.
31. Ricardo Arencibia-Jorge. Nuevos indicadores de rendimiento científico Institucional basados en el análisis de citas: Los índices H sucesivos. *Revista Española de Documentación Científica*.2009; 32: 101-106.
32. De Vito, Eduardo Luis. Algunas consideraciones en torno al uso del Factor de Impacto y de la Bibliometría como herramienta de evaluación científica. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2006; 6: 37-45.
33. Cordero Herrera I. Mecanismos de acción de los favonoles del cacao en las células hepáticas durante la resistencia de la insulina y la diabetes: estudio en cultivos celulares y en animales de experimentación. [master's thesis]. Madrid, España: UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID; 2015
34. Żyżelewicz D, Zakłós-Szyda M, Juśkiewicz J, Bojczuk M, Oracz J, Budryn G, Miśkiewicz K, Krysiak W, Zduńczyk Z, Jurgoński A. Cocoa bean (*Theobroma cacao*L.) phenolic extracts as PTP1B inhibitors,hepatic HepG2 and pancreatic β -TC3 cell cytoprotective agents and theirinfluence on oxidative stress in rats. *Food Research International* [Internet]. 2016 Ene [Citado el 10 de junio del 2022];89(2):946-957. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.01.009>
35. Marseglia A, Palla G, Caligiani A. Presence and variation of γ -aminobutyric acid and other free amino acids in cocoa beans from different geographical origins. *Food Research International* [Internet]. 2014 Sep [Citado el 10 de junio del 2022];63(C):360-366. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.05.026>
36. Ángeles Martín M, Cordero-Herrera I, Bravo L, Ramos S, Goya L. Cocoaflavanols show beneficial effects in cultured pancreatic beta cellsand liver cells to prevent the onset of type 2 diabetes.*Food Research International* [Internet]. 2014 Sep [Citado el 10 de junio del 2022];63(C):400-408. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.05.006>
37. Cordero-Herrera I, Ángeles Martín M, Goya L, Ramos S. Cocoa intake ameliorates hepatic oxidative stress in young Zuckerdiabetic fatty rats. *Food Research International* [Internet]. 2015 Mar [Citado el 10 de junio del 2022];69:194-201. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.12.039>

38. Mokhtar Ruzaidi A, Jalil Abbe M, Amin I, Ghani Nawalyah A, Muhajir H. Protective effect of polyphenol-rich extract prepared from Malaysian cocoa (*Theobroma cacao*) on glucose levels and lipid profiles in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal Of The Science Of Food And Agriculture* [Internet]. 2008 Abr [Citado el 10 de junio del 2022];88(8):1442-1447. Disponible en: <https://doi.org.ezproxy.uninorte.edu.co/10.1002/jsfa.3236>
39. Montagna M, Diella G, Triggiano F, Caponio G, Caggiano G, Di Ciaula A, Portincasa P. Chocolate, "Food of the Gods": History, Science, and Human Health. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH* [Internet]. 2019 Dic. [Citado el 10 de junio del 2022];16(24):4960. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph16244960>
40. Jiyoung k, Jaekyoon K, Jaesung K, Chang Yong L, Ki Wong L, Hyong Joo L. Cocoa Phytochemicals: Recent Advances in Molecular Mechanisms on Health. *CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION* [Internet]. 2014 Nov [Citado el 10 de junio de 2022];54(11):1458-1472. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.641041>
41. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *CRITICAL REVIEWS IN FOOD SCIENCE AND NUTRITION*. [Internet]. 2005. [Citado el 10 de junio de 2022];45(4):287-306. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1040869059096>
42. Farhat G, Drunnond S, Fyfe L, Al-Dujaili E. Dark Chocolate: An Obesity Paradox or a Culprit for Weight Gain?. *PHYTOTHERAPY RESEARCH*. [Internet] 2013 Sep [Citado el 10 de junio de 2022];28(6):791-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ptr.5062>
43. Maleyki A, Ismail A. Polyphenols in Cocoa and Cocoa Products: Is There a Link between Antioxidant Properties and Health?. *MOLECULES* [Internet] 2008 Sep [Citado el 10 de junio de 2022];13(9):2190-219. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules13092190>
44. Katz D, Doughty k, Ali A. Cocoa and Chocolate in Human Health and Disease. *ANTIOXIDANTS AND REDOX SIGNALING*. [Internet] 2011 [Citado el 10 de junio de 2022];5(10):2779-2811. Disponible en: <https://doi.org/10.1089%2Fars.2010.3697>
45. Crozier A, Jaganath I, Clifford M. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *NATURAL PRODUCT REPORTS* [Internet] 2009 May [Citado el 10 de junio de 2022];26(8):965-1096. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/b802662a>
46. Mariin M, Goya L, Ramos S. Protective effects of tea, red wine and cocoa in diabetes. Evidences from human studies. *Food and Chemical Toxicology* [Internet] 2017 [Citado el 10 de junio de 2022];109(1):302-314. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2017.09.015>

47. Martín M, Ramos S. Impact of cocoa flavanols on human health. *Food and Chemical Toxicology*. [Internet] 2021 [Citado el 11 de junio de 2022];151: 112121. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112121>
48. Cordero-Herrera I, Martín M, Goya L, Ramos S. Cocoa flavonoids attenuate high glucose-induced insulin signalling blockade and modulate glucose uptake and production in human HepG2 cells. *Food and Chemical Toxicology*. [Internet] 2014 Feb [Citado el 11 de junio de 2022];64:10-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.11.014>
49. Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY*. [Internet] 2005 May [Citado el 13 de junio de 2022];16(10):577-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.05.013>
50. Papadimitriou A, Peixoto E, Silva K, Lopes de Faria J, Lopes de Faria J. Increase in AMPK brought about by cocoa is renoprotective in experimental diabetes mellitus by reducing NOX4/TGF β -1 signaling. *JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY*. [Internet] 2014 [Citado el 13 de junio de 2022];25(7):773-784. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.03.010>
51. Strat K, Rowley IV J, Smithson A, Tessem J, Hulver M, Dongmin L, Davy B, Davy K, Neilson A. Mechanisms by which cocoa flavanols improve metabolic syndrome and related disorders. *JOURNAL OF NUTRITIONAL BIOCHEMISTRY*. [Internet] 2016 sep [Citado el 13 de junio de 2022];35:1-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.12.008>
52. Hanhineva K; Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, Poutanen K. Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* [Internet] 2010 Mar [Citado el 13 de junio de 2022];11(4):1365-1402. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/i2Fijms11041365>
53. Xiuzhen H, Tao S, Hongxiang L. Dietary Polyphenols and Their Biological Significance. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* [Internet] 2007 Sep [Citado el 13 de junio de 2022];8(9):950-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/i8090950>
54. Martín M, Ramos S, Cordero-Herrero I, Bravo L, Goya L. Cocoa Phenolic Extract Protects Pancreatic Beta Cells against Oxidative Stress. *NUTRIENTS* [Internet] 2013 Jul [Citado el 13 de junio de 2022];5(8):2955-68. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu5082955>
55. An-Na L, Sha L, Yu-Jie Z, Xiang-Rong X, Yu-Ming C, Hua-Bin L. Resources and Biological Activities of Natural Polyphenols. *NUTRIENTS* [Internet] 2014 Dic [Citado el 13 de junio de 2022];6(12):6020-47. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu6126020>

56. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION*. [Internet] 2005 [Citado el 14 de junio de 2022];81(3):611-614. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.3.611>
57. Matsumoto C, Petrone A, Sesso H, Gaziano M, Djoussé L. Chocolate consumption and risk of diabetes mellitus in the Physicians' Health Study. *AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION* [Internet] 15 Feb [Citado el 14 de junio de 2022];101(2):362-7. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.092221>
58. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, Dietary and Postprandial Oxidative Stress. *JOURNAL OF NUTRITION*. [Internet] 2005 May [Citado el 14 de junio de 2022];135(5):969-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.969>
59. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, Blumberg J, Ferri C. Blood Pressure Is Reduced and Insulin Sensitivity Increased in Glucose-Intolerant, Hypertensive Subjects after 15 Days of Consuming High-Polyphenol Dark Chocolate. *JOURNAL OF NUTRITION*. [Internet] 2008 Sep [Citado el 14 de junio de 2022];138(9):1671-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1671>
60. Hongwei S, Zhuo F, Anandh Babu P, Wei Z, LeRoith T, Meaney P, Voelker K, Zhenquan Jia, Grange R, Dongmin L. Dietary Epicatechin Promotes Survival of Obese Diabetic Mice and *Drosophila melanogaster*. *JOURNAL OF NUTRITION* [Internet] 2011 Jun [Citado el 14 de junio de 2022];141(6):1095-1100. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/jn.110.134270>
61. Ramirez-Sanchez I, Taub P, Ciaraldi T, Nogueira L, Coe T, Perkins G, Hogan M, Maisel A, Henry R, Ceballos G, Villareal F. (-)-Epicatechin rich cocoa mediated modulation of oxidative stress regulators in skeletal muscle of heart failure and type 2 diabetes patients. *International Journal of Cardiology* [Internet] 2013 Oct [Citado el 14 de junio de 2022];168(4):3982-3990. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.089>
62. Cordero-Herrera I, Martín M, Bravo L, Goya L, Ramos S. Cocoa flavonoids improve insulin signalling and modulate glucose production via AKT and AMPK in HepG2 cells. *MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH*. [Internet] 2013 Jun [Citado el 14 de junio de 2022];57(6):974-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200500>
63. Cordero-Herrera I, Martín M, Goya L, Ramos S. Cocoa flavonoids protect hepatic cells function against high glucose-induced oxidative stress. Relevance of MAPKs. *MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH*. [Internet] 2015 Abr [Citado el 14 de junio de 2022];59(4):597-609. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400492>
64. Fernández-Millán E, Cordero-Herrera I, Ramos S, Escrivá E, Álvarez C, Goya L, Martín M. Cocoa-rich diet attenuates beta cell mass loss and function in young Zucker diabetic fatty rats by preventing oxidative stress and beta cell

- apoptosis. MOLECULAR NUTRITION & FOOD RESEARCH. [Internet] 2015 Abr [Citado el 14 de junio de 2022];59(4):820-824. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400746>
65. Paul Cherniack E. Polyphenols: Planting the seeds of treatment for the metabolic syndrome. Nutrition [Internet] 2010 Oct [Citado el 14 de junio de 2022];27(6):617-623. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.10.013>
66. Makoto T, Hirohisa T, Osakabe N, Akiko Y, Ken-Ichiro I, Rie Y, Tsuneto O, Hiroshi U. Dietary supplementation with cacao liquor proanthocyanidins prevents elevation of blood glucose levels in diabetic obese mice. Nutrition. [Internet] 2007 Abr [Citado el 14 de junio de 2022];23(4):351-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.007>
67. Ruzaidi A, Amin I, Nawalyah A.G, Hamid M, Faizul H.A. The effect of Malaysian cocoa extract on glucose levels and lipid profiles in diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology. [Internet] 2005 Abr [Citado el 14 de junio de 2022];98(1-2):55-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.12.018>
68. Cecilia Castro M, Villagarcía H, Nazar A, González Arbeláez M, Massa M.L, Del Zotto H, Ríos J.L, Schinella G, Francini F. Cacao extract enriched in polyphenols prevents endocrine-metabolic disturbances in a rat model of prediabetes triggered by a sucrose rich diet. Journal of Ethnopharmacology. [Internet] 2020 Ene [Citado el 14 de junio de 2022];247. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112263>
69. Mhd Jalil A.M, Ismail A, Chong P.P, Hamid M, Hasbullah S, Kamaruddin S. Effects of Cocoa Extract on Glucose Metabolism, Oxidative Stress, and Antioxidant Enzymes in Obese-Diabetic (Ob-db) Rats. JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY. [internet] 2008 Sep [Citado el 14 de junio de 2022];56(17):7877-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jf8015915>
70. Osakabe N, Yamagishi M, Natsume M, Yasuda A, Osawa T. Ingestion of Proanthocyanidins Derived from Cacao Inhibits Diabetes-Induced Cataract Formation in Rats. [Internet] 2004 Ene [Citado el 15 de junio de 2022];299(1):33-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/153537020422900104>
71. Ramos S, Martín M. Cocoa polyphenols in oxidative stress: Potential health implications. Journal of Functional Foods. [Internet] 2016 Dic [Citado el 15 de junio de 2022];27:570-588. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.10.008>
72. Martín M, Ramos S. Health beneficial effects of cocoa phenolic compounds: a mini-review. Current Opinion in Food Science. [internet] 2017 Abr [Citado el 15 de junio de 2022];14:20-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2016.12.002>

73. Latif R. Health benefits of cocoa. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. [Internet] 2013 Nov [Citado el 15 de junio de 2022];16(6):669-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mco.0b013e328365a235>
74. Sarmadi B, Aminudin F, Hamid M, Saari N, Abdul-Hamid A, Ismail A. Hypoglycemic effects of cocoa (Theobroma cacaoL.) autolysates. Food Chemistry. [Internet] 2012 Sep [Citado el 15 de junio de 2022];134(2):905-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.202>
75. Crichton G, Elias M, Dearborn P, Robbins M. Habitual chocolate intake and type 2 diabetes mellitus in the Maine-Syracuse Longitudinal Study: (1975e2010): Prospective observations. Appetite. [Internet] 2017 Ene [Citado el 15 de junio de 2022];108:263-269. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.10.008>
76. Shrikanth C.B, Nandini C.D. AMPK in microvascular complications of diabetes and the beneficial effects of AMPK activators from plants. Phytomedicine. [Internet] 2020 Jul [Citado el 15 de junio de 2022];73:152808. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.12.031>
77. Yu-Jian L, Jian Z, Xiao-Li L, Ying W, Jie J, Qi-Qiang H. Dietary flavonoids intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Clinical Nutrition. [Internet] 2014 Feb [Citado el 16 de junio de 2022];33(1):59-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.03.011>
78. Van Dam R, Naidoo N, Landberg R. Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: review of recent findings. Current Opinion in Lipidology. [Internet] 2013 Feb [Citado el 16 de junio de 2022];24(1):25-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/mol.0b013e32835bcdff>
79. Hussain T, Tan B, Murtazad G, Gang L, Rahu N, Saleem Kalhoro M, Hussain Kalhoro D, Adebowale T, Usman Mazhar M, Rehman Z, Martínez Y, Akber Khan S, Yin Y. Flavonoids and type 2 diabetes: Evidence of efficacy in clinical and animal studies and delivery strategies to enhance their therapeutic efficacy. Pharmacological Research. [Internet] 2020 Feb [Citado el 16 de junio de 2022];152:104629. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104629>
80. Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and cell damage in rat pancreas. Pharmacological Research. [Internet] 2005 Feb [Citado el 16 de junio de 2022];51(2):117-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.06.002>
81. Bhooshan Pandey K, Ibrahim Rizvi S. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. [Internet] 2009 Nov [Citado el 16 de junio de 2022];2(5):270-8. Disponible en: <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>

82. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition reviews*. [Internet] 2012 May [Citado el 16 de junio de 2022];70(5):257-265. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x>
83. Vessal M, Hemmati M, Vasei M. Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology*. [Internet] 2003 Jul [Citado el 16 de junio de 2022];135C(3):357-64. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1532-0456\(03\)00140-6](https://doi.org/10.1016/s1532-0456(03)00140-6)
84. Sarmiento L, Machado R, Petrus J, Tamanini T, Bolzan A. Extraction of polyphenols from cocoa seeds and concentration through polymeric membranes. *The Journal of Supercritical Fluids*. [Internet] 2008 May [Citado el 16 de junio de 2022];45(1):64-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2007.11.007>
85. Shahwan M, Alhumaydhi F, Ashraf G, Hasan P, Shamsi A. Role of polyphenols in combating Type 2 Diabetes and insulin resistance. *International Journal of Biological Macromolecules*. [Internet] 2022 May [Citado el 16 de junio de 2022];206:567-579. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.004>
86. Ramirez-Sanchez I, Maya L, Ceballos G, Villareal F. Fluorescent detection of (-)-epicatechin in microsamples from cacao seeds and cocoa products: Comparison with Folin-Ciocalteu method. *Journal of Food Composition and Analysis*. [Internet] 2010 Dic [Citado el 16 de junio de 2022];23(8):790-793. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2010.03.014>
87. Cordero-Herrera I, Angeles Marín M, Escrivá F, Álvarez C, Goya L, Ramos S. Cocoa-rich diet ameliorates hepatic insulin resistance by modulating insulin signaling and glucose homeostasis in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. [Internet] 2015 Jul [Citado el 20 de junio de 2022];26(7):704-712. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.01.009>
88. Cordero-Herrera I, Angeles Marín M, Fernández-Millán E, Álvarez C, Goya L, Ramos S. Cocoa and cocoa flavanol epicatechin improve hepatic lipid metabolism in in vivo and in vitro models. Role of PKC ζ . *Journal of Functional Foods*. [Internet] 2015 Ago [Citado el 20 de junio de 2022];17:761-773. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.033>