

## Ensayo clínico aleatorizado y controlado del efecto del consumo de cacao en pacientes con resistencia a la insulina\*

### Randomized and controlled clinical trial of the effect of cocoa consumption in patients with insulin resistance \*

MÓNICA GIRALDO, JUAN MANUEL TORO, CLARA MARÍA ARANGO, LUZ GLADYS POSADA, HÉCTOR IVÁN GARCÍA • MEDELLÍN (COLOMBIA)

#### Resumen

**Objetivo:** determinar el efecto del consumo de cacao en pacientes con síndrome metabólico.

**Diseño:** se realizó un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo, prospectivo, doble enmascarado.

**Pacientes:** personas entre 18 y 70 años de edad, no diabéticos, con resistencia a la insulina.

**Intervención:** durante ocho semanas se evaluó el efecto del consumo de 50 g de chocolate rico en polifenoles, el grupo control recibió placebo.

**Mediciones:** al inicio y al final del estudio el índice HOMA-IR, circunferencia abdominal, índice de masa corporal (IMC), glucemia y perfil lipídico.

**Resultados:** en el grupo experimental (n=37) hubo reducción del HOMA IR (3.24 inicial y 2.77 final, p= 0.02), reducción del peso corporal, en promedio 1.53 Kg (inicial 86.3 Kg y final de 84.8 Kg, p=0.002), disminución del IMC (34.3 Kg/m<sup>2</sup> al inicio y 33.5 Kg/m<sup>2</sup> al final, p= 0.0001) y disminución de la cintura abdominal (inicial 106.3 cm y final 102.5 cm, p= 0.0001). Al comparar los resultados del grupo tratado con chocolate negro con los del grupo control (n=38) hubo diferencia estadísticamente significativa en la media de cintura abdominal al final entre ambos grupos (102.5 cm para el experimental y 108.0 cm para el control, p=0.01).

**Conclusiones:** este ensayo sugiere que el consumo de 50 gramos diarios de chocolate rico en sólidos de cacao durante ocho semanas se asocia con una disminución de la circunferencia abdominal y el índice HOMA-IR. Además, aporta una evidencia de mayor calidad que los estudios observacionales sobre el uso de cacao en la reducción de la obesidad, la adiposidad y en la prevención de la enfermedad cardiometabólica en pacientes colombianos. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 90-96).

Registro en Clinical Trials: NCT03034291

**Palabras clave:** resistencia a la insulina, síndrome metabólico, adiposidad, cacao, polifenoles.

#### Abstract

**Objective:** to determine the effect of cocoa consumption in patients with metabolic syndrome.

**Design:** a randomized, parallel-group, placebo-controlled, prospective, double-masked clinical trial was conducted.

**Patients:** people between 18 and 70 years of age, non-diabetic, with insulin resistance.

**Intervention:** the effect of consumption of 50 g of chocolate rich in polyphenols was evaluated for eight weeks. The control group received placebo.

**Measurements:** at the beginning and at the end of the study, the HOMA-IR index, abdominal circumference, body mass index (BMI), blood glucose and lipid profile.

**Results:** in the experimental group (n = 37) there was a reduction of HOMA IR (3.24 initial and 2.77 final, p = 0.02), reduction of body weight, on average 1.53 Kg (initial 86.3 Kg and final 84.8 Kg, p = 0.002), decreased BMI (34.3 at baseline and 33.5 at end, p = 0.0001) and decreased abdominal waist (initial 106.3 cm and final 102.5 cm, p = 0.0001). When comparing the results of

\* Trabajo ganador del Premio: “*Trabajo de Investigación Clínica o Básica en Medicina del Adulto*” otorgado por el XXIV Congreso Colombiano de Medicina Interna, Barranquilla, 13-16 de octubre de 2016.

Dra. Mónica Lucía Giraldo Restrepo: Grupo de Inmunodeficiencias Primarias. Profesor Asistente Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Dr. Juan Manuel Toro Escobar: Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC). Profesor Titular Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Dra. Clara María Arango Escobar: Jefe Sección de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Dra. Luz Gladys Posada: Especialista en Nutrición Clínica. Docente Ocasional Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia; Dr. Héctor Iván García García: Grupo Académico de Epidemiología Clínica (GRAEPIC). Magister en Salud Pública y Epidemiología Clínica. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia).

Correspondencia: Dra. Mónica Giraldo. Medellín (Colombia)

E-mail: monica.giraldo1@udea.edu.co

Recibido: 24/II/2017 Aceptado: 13/III/2017

the group treated with black chocolate with those of the control group (n = 38), there was a statistically significant difference in the mean abdominal waist at the end between both groups (102.5 cm for the experimental group and 108.0 cm for the control, p = 0.01).

**Conclusions:** This study suggests that consumption of 50 grams of chocolate rich in cocoa solids daily for eight weeks is associated with a decrease in waist circumference and the HOMA-IR index. In addition, it provides evidence of higher quality than observational studies on the use of cocoa in the reduction of obesity, adiposity and in the prevention of cardiometabolic disease in Colombian patients. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 90-96).

Register in Clinical Trials: NCT03034291

**Key words:** *insulin resistance, metabolic syndrome, adiposity, cocoa, polyphenols.*

## Introducción

El síndrome metabólico (SMet) es un conglomerado de factores de riesgo cardiovascular cuyo componente principal es la obesidad abdominal, determinada con base en el perímetro abdominal o el índice cintura-cadera (1). Este índice es el factor de riesgo con mayor fuerza de asociación para infarto de miocardio en diferentes grupos étnicos (2). Los estudios poblacionales de prevalencia del SMet muestran cifras que varían en función del grupo que se evalúe, la zona geográfica, el ambiente sociocultural y la definición utilizada. En Colombia, la prevalencia se describe desde 12.3% (3) hasta 74.2% (4). Las personas con esta condición tienen dos veces más probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular y cuatro veces más de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (5). En la actualidad, es probable que el incremento en las tasas de obesidad haya contribuido a que la prevalencia del SMet también pueda ser mayor. El componente genético de esta entidad es importante, no obstante, los factores ambientales son determinantes para su instauración clínica.

La fisiopatología del SMet se caracteriza por el impacto sucesivo sobre diversos sistemas, así por ejemplo, un incremento en la resistencia a la insulina genera estrés oxidativo e inflamación del endotelio vascular, lo cual favorece el desarrollo o progresión de la hipertensión arterial y la dislipidemia. Para el manejo del síndrome son fundamentales las estrategias para restaurar o mejorar la función endotelial en pacientes con sobrepeso u obesidad que además sean hipertensos o presenten resistencia a la insulina. En todos los casos deben promoverse cambios en el estilo de vida y el uso de fármacos cuando ello sea necesario. Existen evidencias que la actividad física y la dieta mejoran la función endotelial, sin embargo, la adherencia a largo plazo es difícil para la mayoría de las personas. El cambio más exitoso en el estilo de vida sería aquel que modifique menos la rutina de un paciente, por ejemplo la inclusión de nutrientes en la alimentación diaria, entre los cuales, el cacao es uno de los elementos más estudiados.

El uso del cacao (base del chocolate) en la alimentación data de 4000 años atrás. Cristóbal Colón lo conoció en sus últimos viajes y lo llamó “almendras”. En el siglo XVII, el médico Henry Stubbe escribió el libro “*El néctar de las*

*Indias*” para describir las propiedades de la cocoa. Desde el punto de vista medicinal, la primera evidencia de los efectos del cacao se obtuvo en los indios Kuna asentados en el archipiélago de San Blas en Panamá, quienes tenían cifras de presión arterial menores y poco deterioro de la funcional renal asociado con la edad. Este fenómeno se atribuyó al consumo diario de grandes cantidades de cacao y no a la expresión de genes protectores, puesto que los Kuna culturizados en territorio continental sufren formas graves de HTA (6,7).

Los flavonoides son compuestos polifenólicos presentes en muchos alimentos y entre ellos, el chocolate negro es una de las fuentes más importantes. En algunas poblaciones el uso de chocolate es relativamente frecuente, por su parte, nuestra población está retomando su consumo (8). Estudios previos muestran que el chocolate negro puede disminuir la presión arterial (9), la resistencia a la insulina (10-13) el LDL, el colesterol total y posiblemente, incrementar la concentración de HDL (14). Pero no es claro cómo el consumo de chocolate modula el SMet.

Este es el primer estudio aleatorizado que se desarrolla en nuestro país en pacientes con resistencia a la insulina, cuya única intervención además, de asesoría nutricional para cada uno de los grupos, fue la administración de 50 g de chocolate rico en polifenoles al grupo de intervención o una barra de chocolate sin polifenoles al grupo control.

## Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico paralelo, controlado con placebo, prospectivo, doble enmascarado, con una población de referencia de personas entre 18 y 70 años de edad, no diabéticos, con resistencia a la insulina.

Se capturaron entre 2011 y 2013 hombres y mujeres de 18-70 años, no diabéticos, que expresaron su deseo de participar en esta investigación mediante la firma del consentimiento informado previamente aprobado por un comité de bioética y con disposición para el consumo de chocolate durante ocho semanas. Se incluyeron personas con circunferencia abdominal mayor de 80 cm en mujeres y mayor de 90 cm en hombres, diagnóstico de resistencia a la insulina determinado por un índice HOMA IR igual o mayor a 2.5. Se excluyeron las personas con diabetes mellitus I o II, gestantes, consumidores habituales de 50 g o más de chocolate tres o más veces por

semana, así como aquellos que declararon usar insulina, metformina o cualquier otro hipoglucemiante farmacológico o naturista, tampoco se admitieron personas con antecedente quirúrgico de bypass gástrico o gastrectomía.

El tamaño de la muestras se calculó con el software Epidat versión 3.1 de acuerdo con los resultados de Grassi *et al* (11), en 50 personas en cada grupo para un total de 100 en el estudio, teniendo la reducción del índice HOMA-IR como desenlace principal. La diferencia de HOMA-IR entre el grupo de intervención y el grupo control se calculó 0,92 después de ocho semanas de consumo. Un error tipo I: 0.05 y tipo II: 0.2, con una desviación estándar en el grupo intervención: 1.5 y en el grupo control: 1.6.

### Intervención

Los participantes consumieron durante ocho semanas 50 g de chocolate con 70% de sólidos de cacao o 50 g de chocolate exento de sólidos de cacao (chocolate blanco con colorante) como placebo, ambos elaborados por el Grupo Nutresa. El primer grupo recibió no menos de 430 mg de polifenoles de cacao según el estudio de Grassi (11).

### Selección aleatorización, asignación y enmascaramiento

A partir de población general que manifestó su disposición para la búsqueda activa de casos de resistencia a la insulina se midió la circunferencia abdominal en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca derecha. Aquellos con perímetro abdominal mayor o igual a 90 cm en hombres o a 80 cm en mujeres, se consideraron elegibles y en una etapa siguiente se les determinó la glucemia basal. Se consideraron elegibles aquellos con valores iguales o inferiores a 125 mg/dL y se les determinó la insulinemia basal. Con esta información se calculó el HOMA-IR [glucemia basal mmol/L x insulinemia basal uU/L /22.5]. Aquellas personas con valores iguales o mayores a 2.5 se invitaron al estudio, se firmó el consentimiento informado y se procedió a la asignación aleatoria al grupo de tratamiento. Al ingreso y al egreso del estudio se realizó evaluación médica y nutricional y además, se evaluaron el perfil lipídico completo y la glucemia poscarga.

Se hizo distribución aleatoria de los participantes en dos grupos, en bloques permutados de tamaño 2, 4 y 6 obtenidos por un generador de números aleatorios (Programa Ralloc, Stata co. 10, College Station, TX, USA). La secuencia de asignación se protegió de los investigadores mediante sobres opacos, sellados, numerados en serie y con papel carbón para transferir los datos de cada participante a la tarjeta contenida. Se conservó una copia impresa de la secuencia generada por el software. La asignación aleatoria se mantuvo enmascarada para los evaluadores de los participantes y para el coinvestigador encargado del análisis estadístico. Para conservar oculta la intervención a los participantes y a los investigadores que realizaron la entrega del chocolate, las barras del producto fueron de

peso, tamaño y forma similares, además, se envolvieron en el mismo tipo de empaque.

Cada participante recibió el chocolate, según su grupo de asignación, en el día 0 y después en la semana 2, 4 y 6 del estudio. Los participantes devolvieron los empaques vacíos o con las porciones no consumidas, como medida de control interno para la investigación, además, los participantes diligenciaron un diario de consumo como estrategia para verificar la adherencia al tratamiento. Igualmente se aprovecharon las citas de seguimiento para indagar por los efectos secundarios del consumo del chocolate.

### Evaluación y seguimiento

Al ingreso y a las ocho semanas se realizó consulta médica que incluyó interrogatorio de antecedentes familiares y personales, revisión por sistemas y examen físico con énfasis en presión arterial, frecuencia cardiaca y evaluación de pulsos periféricos y fondo de ojo.

Al inicio y al final del estudio se realizó una evaluación por nutricionista, se determinó el índice de masa corporal (IMC) por la relación de peso sobre la estatura en metros al cuadrado, el peso se tomó en una balanza electrónica de piso con capacidad de 140 Kg y sensibilidad de 0.05 g. La estatura se midió en un tallímetro portátil, con capacidad de 2 m y sensibilidad de 1 mm. La circunferencia de la cintura se tomó con una cinta métrica flexible de fibra de vidrio con sensibilidad de 1 mm, la medición se hizo en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca derecha. La evaluación del consumo de alimentos se hizo por recordatorio de 24 horas, teniendo en cuenta que no coincidiera con un día con alimentación especial (dominicales, festivos, celebraciones). Con base en la información alimentaria, se orientó a cada participante sobre el intercambio calórico apropiado y que le resultara satisfactorio según sus hábitos, con la cantidad de chocolate que se incluyó en la dieta durante el estudio. En ningún caso se diseñaron dietas o planes de alimentación personalizados. Los dos tipos de barras de chocolate que se utilizaron en este estudio sólo difieren en su concentración de sólidos de cacao (70% en el experimental y 0% en el placebo) en lo restante, su composición nutricional fue idéntica, así que los 50 g de chocolate, aportaron 24 g de carbohidratos, 4 g de proteínas, 18 g de lípidos totales con 11 g correspondientes a grasa saturada, sin grasas *trans*, ni colesterol. Con un aporte calórico total de 237, de las cuales 162 procedían de grasa.

Al inicio y al final del estudio se obtuvieron 8 mL de sangre sin anticoagulante después de 12 horas de ayuno. La sangre se conservó a temperatura ambiente y por un período inferior a dos horas, hasta su procesamiento en el laboratorio. Estas muestras se usaron para medir perfil lipídico completo (triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y colesterol VLDL), glucemia en ayunas y poscarga de 75 g de glucosa e insulinemia basal. El suero restante se conservó a -20 grados centígrados en caso que se requiriera repetir alguna determinación. Las mediciones descritas se realizaron por métodos bioquímicos automatizados y en un

laboratorio clínico con certificado del ICONTEC, en gestión de la calidad, gestión ambiental y gestión en seguridad y salud ocupacional.

**Análisis estadístico**

Como variables numéricas se estableció la diferencia de medias o medianas al inicio y al final para cada uno de los grupos y la diferencia de los deltas entre los dos grupos de intervención. Se hizo prueba de distribución normal de los datos para aplicar *t* de *student* o pruebas no paramétricas. Se consideró significativo un valor de *p* menor a 0.05. Se utilizó el software SPSS versión 21.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Sede de Investigación de la Universidad de Antioquia y registrado en el sitio [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) NCT03034291.

**Resultados**

En la etapa de tamización se evaluaron 633 personas, de las cuales 19 no tenían aumento del perímetro abdominal por lo cual no continuaron el proceso. A las 614 personas restantes (136 hombres y 478 mujeres) se les tomaron muestras de sangre para determinar la insulinemia, la glucemia basal, datos necesarios para el cálculo del HOMA IR. Se encontraron 90 personas con HOMA IR superior a 2.5, 4 personas con DM2 por glucemia basal o poscarga que no se incluyeron en el estudio. Firmaron el formato de consentimiento informado 82 personas. En cada uno de los grupos se incluyeron 41 participantes. Hubo tres pérdidas de seguimiento y cuatro retiros voluntarios del consentimiento informado, dos de ellos con resultados finales y dos sin resultados finales (Figura 1).

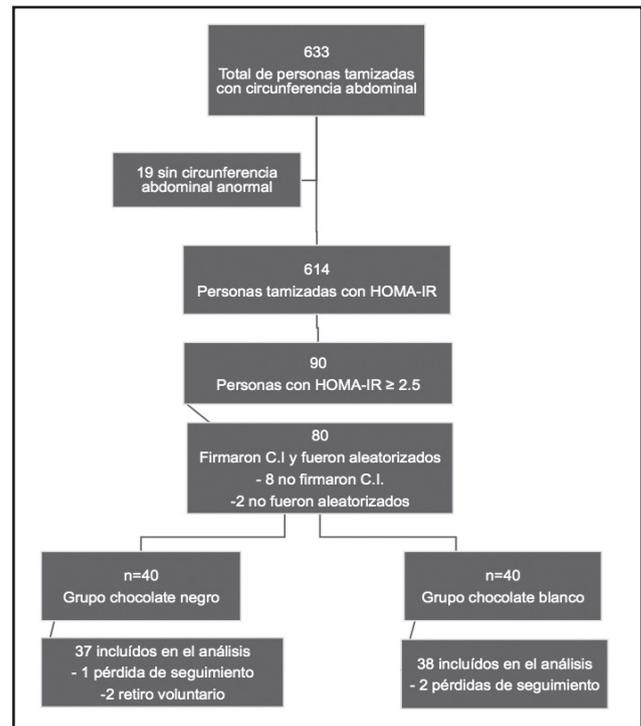


Figura 1. Población del estudio. Grupos de estudio.

La media de edad fue 49.4 años en el grupo experimental y 51.2 años en el grupo control sin que se encontraran diferencias significativas (*p*=0.25). En el primer grupo, tratado con chocolate negro, el 24.4% de los participantes fueron hombres y en el grupo de chocolate blanco hubo 19.5% de hombres, sin que esto representara una diferencia significativa (Tabla 1). Las variables antropométricas al

Tabla 1. Características basales de los participantes asignados al grupo de intervención y placebo

	Chocolate negro (n=40)	Chocolate blanco (n=40)	Valor p
Edad (años)	49.3 (de 13.8)	51.1 (de 10.3)	0.25
Sexo masculino n (%)	10 (24.4%)	8 (19.5%)	0.59
Talla (cm)	169 (de 10.8)	160 (de 7.3)	0.33
Peso (Kg)	85.7 (de 15.6)	88.9 (de 14.5)	0.17
Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	34.1 (de 8.4)	34.6 (de 4.9)	0.37
Cintura abdominal (cm)	106,4 (de 9.2)	110.4 (de 11.0)	0.06
Euglucemia n (%)	24 (58.5)	24 (58.5)	0.99
Intolerancia a carbohidratos n (%)	17 (41.5)	17 (41.5)	0.99
Glicemia basal	99.1 (de 9.0)	100.1 (de 10.7)	0.33
Glicemia poscarga	126.9 (de 33.2)	127.9 (de 31.3)	0.44
Insulinemia (uU/mL)	29.5 (de 16.3)	30.9 (de 18.4)	0.35
HOMA (IR)	3.24 (de 0.9)	3.31 (de 0.83)	0.36
Colesterol total	201.0 (de 35.3)	195.6 (de 41.9)	0.53
Triglicéridos	231.5 (de 133.0)	214.6 (de 105.4)	0.52
HDL	41.9 (de 13.0)	40.3 (de 8.3)	0.51
LDL	112.1 (de 36.7)	112.3 (de 34.0)	0.97
VLDL	45.6 (de 26.9)	42.9 (de 21.1)	0.62
Todos los valores en mg/dL a no ser que se indique otra unidad			

inicio del estudio no variaron significativamente entre los grupos. Talla: 169 cm en el grupo experimental y 160 cm en el control ( $p=0.33$ ), peso 85.7 Kg en el primer grupo y 88.9 Kg en el segundo ( $p=0.17$ ). El IMC al inicio fue igual en el grupo experimental y el control, 34.1 y 34.6 respectivamente, ( $p=0.37$ ). Los grupos tampoco difirieron al inicio del estudio en la cintura abdominal, así, para el grupo de chocolate negro la media fue 106.4 cm y para el grupo chocolate blanco la media fue 110.4 cm ( $p=0.06$ ). Es decir, que al estudio ingresaron personas con criterios generales de obesidad, la cual además, se acompañó con incremento en el tejido adiposo abdominal.

Al inicio del ensayo clínico, los grupos no tuvieron diferencias estadísticamente significativas en la glucemia basal: 94.2 mg/dL para el grupo de chocolate negro y 97.8 mg/dL para el grupo de chocolate blanco ( $p=0.06$ ). La insulinemia fue 29.5 uU/mL para el grupo experimental y 30.9 uU/mL para el grupo control ( $p=0.35$ ). El HOMA IR fue similar en ambos grupos al comienzo del estudio (3.24 para los experimentales y 3.31 para los controles,  $p=0.36$ ). Los grupos tampoco tuvieron diferencias en la glucemia posprandial al inicio del ensayo clínico (126.9 mg/dL para chocolate negro y 127.9 mg/dL para chocolate blanco,  $p=0.44$ ). El perfil lipídico no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al inicio del estudio, así, el grupo tratado con chocolate negro tuvo los siguientes resultados: colesterol total 201 mg/dL, triglicéridos 231.5 mg/dL, colesterol HDL 41.9 mg/dL, colesterol LDL 112.1 mg/dL y colesterol VLDL 45.6 mg/dL. Por su parte, el grupo que recibió chocolate blanco, al inicio del estudio tuvo los siguientes resultados: colesterol total 195.6 mg/dL, triglicéridos 214.6 mg/dL, colesterol HDL 40.3 mg/dL, colesterol LDL 112.3 mg/dL y colesterol VLDL 42.9 mg/dL (Tabla 1).

Cuando se evaluó el cambio en las variables en cada uno de los grupos después de ocho semanas de tratamiento, en

el grupo que recibió chocolate negro hubo reducción del HOMA IR (3.24 inicial y 2.77 final,  $p=0.02$ ), reducción del peso corporal, en promedio 1.53 Kg (inicial 86.3 Kg y final de 84.8 Kg,  $p=0.002$ ), disminución del IMC (34.3 al inicio y 33.5 al final,  $p=0.0001$ ) y disminución de la cintura abdominal (inicial 106.3 cm y final 102.5 cm,  $p=0.0001$ ). Además, se redujo la glucemia poscarga de 127.9 mg/dL al inicio a 117.5 mg/dL al final ( $p=0.007$ ) y se incrementó significativamente el colesterol HDL (40.8 mg/dL al inicio y 42.8 al final,  $p=0.02$ ). Las demás variables no tuvieron modificaciones significativas en el grupo experimental (Tabla 2). Por su parte, el grupo que recibió chocolate blanco tuvo una reducción estadísticamente significativa en la cintura abdominal  $p=0.0001$  (110.4 cm al inicio y 108.0 cm al final), sin que esto modificara el peso corporal (89.6 Kg al inicio y 89.4 Kg al final,  $p=0.81$ ) y en la insulinemia  $p=0.02$  (30.7 inicial y 25.5 final). Las demás variables de respuesta no tuvieron cambios estadísticamente significativos en este grupo.

Al comparar los resultados finales del grupo tratado con 50 g de chocolate con 70% de sólidos de cacao con los del grupo tratado con 50 g de chocolate exento de sólidos de cacao no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la media del HOMA IR, (2.88 en el grupo experimental y 3.03 en el control,  $p=0.63$ ) (Tabla 3). No obstante, hubo diferencia estadísticamente significativa en la cintura abdominal entre ambos grupos (102.5 cm para el experimental y 108.0 cm para el control,  $p=0.01$ ). Las demás variables, medidas al final del estudio, no tuvieron diferencias significativas, así, el grupo que recibió chocolate negro tuvo los siguientes resultados: Peso corporal 84.8 Kg, IMC 33.5 Kg/m<sup>2</sup>, glucemia basal 96.1 mg/dL, glucemia poscarga 117.5 mg/dL, triglicéridos 230.6 mg/dL, colesterol total 220.6 mg/dL, colesterol HDL 42.8 mg/dL, colesterol LDL 111.6 mg/dL y colesterol VLDL 46.1 mg/dL. Por su parte, los resultados finales del grupo tratado con chocolate

**Tabla 2.** Cambios en las variables entre el inicio y final de la intervención.

Variable	Chocolate negro (n=37)				Chocolate blanco (n=38)			
	Media al inicio	Media al final	Diferencia Final-Inicial	Valor p	Media al inicio	Media al final	Diferencia Final-Inicial	Valor p
HOMA (IR)	3.24	2.77	-0.48	0.02	3.31	3.00	-0.31	0.15
Peso	86.3	84.8	-1.53	0.002	89.6	89.4	-0.2	0.81
IMC	34.3	33.5	-0.76	0.0001	34.8	34.7	-0.06	0.84
Cintura Abdominal	106.3	102.5	-3.8	0.0001	110.4	108.0	-2.3	0.0001
Glicemia precarga	94.3	96.1	1.83	0.29	97.4	98.6	1.1	0.45
Glicemia poscarga	127.9	117.5	-10.4	0.007	128.1	119.3	-8.8	0.06
Insulinemia (uU/mL)	28.1	24.8	-3.24	0.11	30.7	25.5	-5.2	0.02
Colesterol	200.2	200.6	0.38	0.89	197.7	191.9	-5.7	0.10
Triglicéridos	236.8	230.6	-6.11	0.66	217.5	203.5	-14.0	0.40
HDL	40.8	42.8	1.99	0.02	39.9	39.8	-0.1	0.88
LDL	111.2	111.6	0.44	0.90	114.1	109.7	-4.3	0.17
VLDL	46.5	46.1	-0.38	0.89	43.5	40.7	-2.8	0.40

Todos los valores en mg/dL a no ser que se indique otra unidad.

Tabla 3. Comparación de medidas luego de la intervención

	Chocolate negro (n=37)	Chocolate blanco (n=38)	Valor p
Peso (Kg)	84.8 (de 15.7)	89.4 (de 14.5)	0.09
Índice de masa corporal	33.5 (de 8.5)	34.7 (de 5.1)	0.15
Cintura abdominal (cm)	102.5 (de 7.9)	108.0 (de 11.3)	0.01
Glicemia precarga	96.1 (de 13.7)	98.6 (de 13.7)	0.70
Glicemia poscarga	117.5 (de 37.5)	119.7 (de 29.8)	0.19
Insulinemia (uU/mL)	24.8 (de 14.6)	25.5 (de 12.5)	0.90
HOMA (IR)	2.88 (de 1.46)	3.03 (de 1.19)	0.63
Colesterol	200.6 (de 34.5)	191.9 (de 38.3)	0.66
Triglicéridos	230.6 (de 161.1)	203.5 (de 104.5)	0.90
HDL	42.8 (de 14.9)	39.8 (de 9.2)	0.73
LDL	111.6 (de 39.5)	109.7 (de 39.5)	0.55
VLDL	46.1 (de 32.2)	40.7 (de 20.9)	0.90
Todos los valores en mg/dL a no ser que se indique otra unidad			

blanco fueron: Peso corporal 89.4 Kg/m<sup>2</sup>, IMC 34.7 Kg/m<sup>2</sup>, glucemia basal 98.6 mg/dL, glucemia poscarga 119.7 mg/dL, triglicéridos 203.5 mg/dL, colesterol total 191.9 mg/dL, colesterol HDL 39.8 mg/dL, colesterol LDL 109.7 mg/dL y colesterol LDL 40.7 mg/dL. (Tabla 3).

### Discusión

En este ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en pacientes con obesidad abdominal y resistencia a la insulina, el consumo de 50 g diarios de chocolate rico en sólidos de cacao durante ocho semanas se asocia con una disminución de la circunferencia abdominal y el índice HOMA-IR.

En otras poblaciones otros autores han mostrado un efecto similar en la reducción de peso y la obesidad abdominal (15-18). Este efecto se atribuye a que el consumo de sólidos de cacao puede aumentar la sensación de saciedad principalmente por la teobromina, facilitar la adherencia de los pacientes a las dietas, modificar la digestión de grasas y carbohidratos, hacer más precoz la pérdida de peso, incrementar el gasto calórico, aumentar la captación de glucosa por el músculo esquelético y disminuir la expresión de genes encargados de síntesis de ácidos grasos. También se han publicado varios estudios con disminución de la resistencia a la insulina y menor riesgo de DM2 (10-13), efectos que parecen depender de las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de los flavonoides presentes en los sólidos de cacao (19-24).

La principal limitación de este estudio es el tiempo de seguimiento, ocho semanas pueden ser insuficientes para que se impacten otros componentes del SMet como el IMC, los parámetros del perfil lipídico y la glucemia. El tamaño de muestra calculado no se pudo completar debido a que se gastaron demasiados recursos en el proceso de tamización

y esto limitó el presupuesto final, debido a que se esperaba mayor incidencia de resistencia a la insulina con base en el criterio de obesidad central que se aplicó y que ya habían reportado otros estudios. El tamaño muestral tiene poder para el cambio del HOMA-IR pero puede no ser suficiente para otras variables del SMet. Hubo tres pérdidas de seguimiento, dos pacientes del grupo control se retiraron voluntariamente sin hacer la medición final; sólo se hizo análisis por protocolo, no por intención de tratar.

En la tamización de pacientes para incluir en el estudio se encontró una prevalencia de resistencia a la insulina de 14.6% en personas con circunferencia abdominal alterada, hallazgo inferior a lo reportado en la literatura, esto puede deberse a que en el momento de escribir el protocolo se utilizaba el punto de corte de 80 cm en mujeres y de 90 cm en hombres y no los valores más altos que ahora se recomienda aplicar en la población colombiana (1).

La evidencia sobre los posibles efectos en el SMet y en la prevención cardiovascular proviene casi toda de estudios observacionales, que varios autores han presentado en forma de revisiones sistemáticas (25-27), incluso se ha calculado la costo efectividad de esta intervención (28). En una población como la nuestra, con alta prevalencia de SMet y mayor susceptibilidad a la DM2, el consumo suplementario de chocolate, un producto ampliamente disponible, con alto contenido de polifenoles, de bajo costo, aceptado y disfrutado por la mayoría de los pacientes, puede ser una estrategia nutricional que se adicione a la dieta y el ejercicio en la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Este ensayo clínico aporta una evidencia de mayor calidad que los estudios observacionales sobre el uso de cacao en la reducción de la obesidad, la adiposidad y en la prevención de la enfermedad cardiometabólica en pacientes colombianos.

## Financiación

Colciencias. Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la Salud. Convocatoria 519-2010. Código del Proyecto 111551929057. Contrato de ejecución 202-2010.

## Referencias

1. Buendía R., Zambrano M., Díaz A., Reino A., Ramirez J. y Espinosa E. Puntos de corte de perímetro de cintura para el diagnóstico de obesidad abdominal en población colombiana usando bioimpedanciometría como estándar de referencia. *Rev Colomb Cardiol.* 2016; **23(1)**: 19-25.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case control study. *Lancet.* 2005 Nov 5; **366 (9497)**: 1640-9.
3. Pinzón JB., Serrano NC., Díaz LA., Mantilla G., Velasco H., Martínez L., Millán P., Acevedo S., Moreno D. Impacto de las nuevas definiciones en la prevalencia del síndrome metabólico en una población adulta de Bucaramanga, Colombia. *Biomédica* 2007; **27**: 172-9.
4. Navarro E., Vargas R. Síndrome metabólico en el suroccidente de Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte.* 2008; **24(1)**: 40-52.
5. Haffner SM, Ruilope L, Dahlof B, Abadie E, Kupfer S, Zannad F. Metabolic syndrome, new onset diabetes, and new end points in cardiovascular trials. *J Cardiovasc Pharmacol.* Mar; 2006 **47(3)**: 469-80
6. Davison K, Howe. Potencial Implications of Dose and Diet for Flavonols on Cardiometabolic Function. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2015, **63**: 9942-9947.
7. Hurst W. Chocolate as Medicine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2015, **63**: 9899-9900.
8. Oluwabunmi A, Tokedea, Curtis R, Ellison, James S, Pankow, Kari E, North, Steven C, Hunt, Aldi T, Krajacik Donna K, Arnett, and Luc Djousse. Chocolate consumption and prevalence of metabolic syndrome in the NHLBI Family Heart Study. *ESPEN J* 7(4): e139-e143. doi:10.1016/j.clhme. 2012.04.002.
9. Ried K, Sullivan TR, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (8): CD008893.
10. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Poperzi G et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr*; 2008; **138(9)**: 1671-6.
11. Grassi D, Necozione S, Lippi C, Croce G, Valeri L, Pasqualetti P et al. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium dependent vasodilatation in hypertensives. *Hypertension* 2005; **46(2)**: 398-405.
12. Matsumoto C, Petrone AB, Sesso HD, Gaziano JM, Djoussé L. Chocolate consumption and risk of diabetes mellitus in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2015; **101(2)**: 362-7.
13. Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev.* 2016; **17(7)**: 573-86.
14. Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, Rissanen TH, Virtanen JK, Kaikkonen J, et al. Dark chocolate consumption increases HDL cholesterol concentration and chocolate fatty acids may inhibit lipid peroxidation in healthy humans. *Free Radic Biol Med* 2004; **37(9)**: 1351-9.
15. Davison K, Howe PR. Potential implications of dose and diet for the effects of cocoa flavanols on cardiometabolic function. *J Agric Food Chem* 2015; **63(45)**: 9942-7.
16. Meydani M, Hasan ST. Dietary Polyphenols and Obesity. *Nutrients* 2010; **2**: 737-751.
17. Bohannon J, Koch D, Homm P, Driebeaus, A. Chocolate with high cocoa content as a weight-loss accelerator. *Intern Arch of Med* 2015; **8(55)**: 1-8.
18. Farhat G, Drummond S, Fyfe L, Al-Dujaili EA. Dark chocolate: an obesity paradox or a culprit for weight gain? *Phytother Res.* 2014; **28(6)**: 791-7.
19. Goya L, Martín MÁ, Sarriá B, Ramos S, Mateos R, Bravo L. Effect of Cocoa and Its Flavonoids on Biomarkers of Inflammation: Studies of Cell Culture, Animals and Humans. *Nutrients.* 2016; **8(4)**.
20. Hermann F, Spieker LE, Ruschitzka F, Sudano I, Hermann M, Binggeli C, Lüscher TF, Riesen W, Noll G, Corti R. Dark chocolate improves endothelial and platelet function. *Heart.* 2006; **92(1)**: 119-20.
21. Heiss C, Dejam A, Kleinbongard P, Schewe T, Sies H, Kelm M. Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. *JAMA.* 2003; **290(8)**: 1030-1.
22. Grassi D, Desideri G, Mai F, Martella L, De Feo M, Soddu D, Fellini E, Veneri M, Stamerra CA, Ferri C. Cocoa, glucose tolerance, and insulin signaling: cardiometabolic protection. *J Agric Food Chem.* 2015; **63(45)**: 9919-26.
23. Flammer AJ, Hermann F, Sudano I, Spieker L, Hermann M, Cooper KA, Serafini M, Lüscher TF, Ruschitzka F, Noll G, Corti R. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation.* 2007; **116(21)**: 2376-82.
24. Hamed MS, Gambert S, Bliden KP, Bailon O, Singla A, Antonino MJ, Hamed F, Tantry US, Gurbel PA. Dark chocolate effect on platelet activity, C-reactive protein and lipid profile: a pilot study. *South Med J.* 2008; **101(12)**: 1203-8.
25. Ding EL, Hutfless SM, Ding X, Girotra S. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Nutr Metab* 2006; **3**: 2.
26. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, Kroon PA, Cohn JS, Rimm EB, Cassidy A. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr.* 2012; **95(3)**: 740-51.
27. Kwok CS, Boekholdt SM, Lentjes MA, Loke YK, Luben RN, Yeong JK, Wareham NJ, Myint PK, Khaw KT. Habitual chocolate consumption and risk of cardiovascular disease among healthy men and women. *Heart* 2015; **101(16)**: 1279-87.
28. Zomer E, Owen A, Magliano DJ, Liew D, Reid CM. The effectiveness and cost effectiveness of dark chocolate consumption as prevention therapy in people at high risk of cardiovascular disease: best case scenario analysis using a Markov model. *BMJ.* 2012; **344**: e3657.