

# Zielona herbata jako czynnik protekcyjny w profilaktyce i leczeniu wybranych chorób serca i naczyń

Green tea as a protective factor in prophylaxis and treatment of selected cardiovascular diseases

Iga Anna Turek<sup>1</sup>, Joanna Kozińska<sup>2</sup>, Wojciech Drygas<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Biologii Strukturalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Zapobiegawczej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>3</sup>Zakład Epidemiologii, Prewencji Chorób Układu Krążenia i Promocji Zdrowia, Instytut Kardiologii, Warszawa

## WSTĘP

Zielona herbata (ZH), znana w krajach azjatyckich od ponad 4000 lat, dzisiaj jest jednym z najczęściej pitych napojów na świecie, a jej spożycie wciąż rośnie [1]. Wyróżnia się 3 podstawowe rodzaje herbat produkowanych z liści i pączków rośliny z rodzaju kamelia (*fac. Camellia sinensis*): czarną (fermentowaną), zieloną (niefermentowaną) oraz oolong (częściowo fermentowaną). Jej skład chemiczny może się różnić w zależności od klimatu, sezonu i pozycji zbieranych liści. Do podstawowych związków występujących w ZH zalicza się: polifenole [30% suchej masy (sm.)], białka (15–20% sm.), aminokwasy (1–4% sm.; m.in. teanina), węglowodany (5–7% sm.), lipidy, sterole, witaminy (głównie B, C, E), ksantyny (kofeina i teofilina), barwniki, składniki lotne, składniki mineralne oraz elementy śladowe (5% sm.) [2, 3]. Jedną z grup polifenoli są flawonoidy, których 80–90% stanowią katechiny (flawon-3-ole) [4]. Zawartość galusanu-3-O-epigallokatechiny (EGCG), epigallokatechiny (EGC), galusanu-3-O-epikatechiny (ECG), epikatechiny (EC), będących głównymi katechinami występującymi w ZH, wynosi, odpowiednio, 48–59%, 9–19%, 9–13,6% i 5–6,4% [5, 6]. Zielona herbata ma największą zawartość polifenoli, w tym w/w katechin, w porównaniu z innymi popularnymi napojami (tab. 1). Ponadto, podobnie jak czarna herbata i kawa, jest ona niskokaloryczna, ma niewielką zawartość białka i węglowodanów oraz cechuje ją mniejsza, w porównaniu z tymi napojami, zawartość kofeiny.

Badania przeprowadzone w ostatnich latach sugerują, że spożywanie produktów o zwiększonej ilości polifenoli, w tym ZH, obniża ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-

-naczyniowego (CVD). Korzyści z picia ZH mogą być wynikiem sumowania się właściwości antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych, czy innych nie w pełni poznanych mechanizmów działania. Ze względu na wciąż rosnącą popularność ZH jako napoju o właściwościach prozdrowotnych, warto przeanalizować piśmiennictwo poświęcone najważniejszym mechanizmom korzystnego działania oraz skuteczności ZH w profilaktyce i leczeniu wybranych CVD.

## NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Zielona herbata obniża ciśnienie tętnicze głównie dzięki EGCG, który w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych aktywuje śródbłonkową syntazę NO (eNOS) poprzez jej fosorylację [7]. Powoduje to wzrost produkcji NO, który rozszerza naczynia krwionośne, dzięki czemu maleje ciśnienie krwi. Ponadto EGCG hamuje agregację płytek krwi, zapobiegając wzrostowi ciśnienia spowodowanego zwężeniem światła naczyń krwionośnych [8]. Badania przeprowadzone na szczurach z nadciśnieniem tętniczym (SHR) oraz podatnych na udar mózgu z nadciśnieniem pierwotnym (SHRSP) wykazały, że EGCG poprzez mechanizm zależny od NO istotnie i długotrwale obniżył ciśnienie skurczowe [8]. W kolejnych badaniach na szczurach SHRSP zaobserwowano, że polifenole obecne w ZH znacząco obniżyły ekspresję fosorylowanego łańcucha lekkiego miozyny (MLC-p) w aorcie [9, 10]. Uniemożliwiło to defosorylację lekkich łańcuchów meromiozyny lekkiej (LC<sub>20</sub>), powodując rozszerzenie aorty. Polifenole, zawarte zarówno w zielonej, jak i czarnej herbacie, spowodowały wzrost aktywności katalazy, degradującej H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [11].

### Adres do korespondencji:

mgr Iga Anna Turek, Zakład Biologii Strukturalnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90–752 Łódź, e-mail: iga.turek@gmail.com

Praca wpłynęła: 22.07.2011 r. Zaakceptowana do druku: 12.10.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

**Tabela 1.** Wartości kaloryczne i średnia zawartość składników w 100 ml wybranych napojów

	Kcal	Białko [g]	Węglowodany [g]	Kofeina [mg]	Polifenole [mg]	Katechiny [mg]
Zielona herbata	1	0,1	0,0	16,9	94,5	40,8
Czarna herbata	1	0,1	0,0	28,2	80,1	15,0
Kawa	2	0,2	0,3	51,9	BD	0,0
Kakao ciemne (5 g)	16	1,4	1,2	BD	11,5	10,8
Kakao typu instant (5 g)	19	1,8	4,2	2,3	BD	BD
Coca-cola	42	0,0	10,6	9,6	BD	BD
Mleko:				BD	BD	0,1
0%	33	3,4	4,8			
0,5%	36	3,2	4,7			
2%	47	3,0	4,3			
3,2%	58	3,0	4,3			
Piwo:				BD	BD	0,0
ciemne pełne	42	0,4	4,6			
jasne mocne	64	0,7	5,4			
jasne pełne	49	0,5	3,8			
Czerwone wino:				BD	0,29	6,1
wytrawne	75	0,0	3,0			
półslodkie	96	0,0	5,5			
słodkie	106	0,1	8,2			

Obliczenia własne (dane uśrednione) na podstawie 10 pozycji piśmienniczych, m.in. [5, 13]; BD — brak danych

Obniżenie stężenia  $H_2O_2$  zmniejszyło napływ jonów  $Ca^{2+}$  do sarkoplazmy, zmniejszając kurczliwość miocytów, co doprowadziło do redukcji napięcia naczyń i obniżenia ciśnienia. Ilość polifenoli podawanych szczurom odpowiadała ich zawartości w 1 litrze ZH.

Wyniki badań eksperymentalnych potwierdziły rezultaty badań epidemiologicznych przeprowadzonych m.in. na Tajwanie. Yang i wsp. [12] w badaniach u 1507 osób z Tajwanu w wieku > 20 lat wykazali, że u osób pijących ZH ryzyko nadciśnienia występowało od 46% (2–3 filiżanki dziennie) do 65% (> 3 filiżanek dziennie) rzadziej niż u osób nie-spożywających herbaty. Badania Nagao i wsp. [13] oraz Nantz i wsp. [14] potwierdziły spadek ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w wyniku regularnego spożywania ZH zarówno w postaci naparu, jak i kapsułkowanego ekstraktu.

### MIAŻDŻYCA

Zielona herbata działa przeciwmiażdżycowo poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (LDL-C), agregacji płytek krwi, a także obniżenie ciśnienia tętniczego. Zawarte w ZH flawonoidy zapobiegają tworzeniu reaktywnych form tlenu [15], poprzez hamowanie aktywności enzymów generujących wolne rodniki, oraz usuwają je z krwi. Polifenole te aktywują syntezę prostacyklin, wykazując działanie antyagregacyjne. EGCG i ECG zapobiegają utlenianiu lipoprotein, przede wszystkim LDL-C, poprzez chelatowanie jonów miedzi i ha-

mowanie peroksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) [16]. Katechiny te, zmiatając wolne rodniki tlenowe, stabilizują PUFA. Zmniejszają w ten sposób ilość utlenionych LDL, które są magazynowane w cytoplazmie makrofagów podśródbłonkowych uczestniczących w tworzeniu blaszki miażdżycowej.

Badania eksperymentalne przeprowadzone na szczurach Sprague-Dawley (SD) wykazały, że ZH obniżyła stężenie lipidów w osoczu [17] i stężenie cholesterolu w surowicy, osoczu i wątrobie [18, 19], co skutkowało zmniejszeniem rozrostu wątroby spowodowanym magazynowaniem tłuszczów w wątrobie [18]. Jednocześnie zaobserwowano wzrost stężenia cholesterolu HDL (HDL-C) w osoczu, a w rezultacie wyższą proporcję tej frakcji względem cholesterolu całkowitego (TC) [18, 19]. Wykazano także wzrost o > 90% aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, której rolą jest zmiatanie wolnych rodników powodujących utlenianie lipoprotein. Badania na myszach z hipercholesterolemicznym niedoborem apolipoproteiny E dowiodły, że zarówno EGCG (10 mg/kg) [20], jak i ZH (1,7 mg katechin/d.) [21] ograniczyły rozwój zmian miażdżycowych.

Powyższe eksperymenty zostały potwierdzone przez wyniki badań epidemiologicznych przeprowadzonych zarówno na kontynencie azjatyckim, jak i w krajach europejskich. Badania wykazały, że spożywanie ZH obniżyło stężenie TC [22] i LDL-C [13, 22] oraz podwyższyło proporcję HDL-C

względem TC [23]. Metaanaliza obejmująca 14 badań potwierdziła znaczący spadek stężenia LDL-C i triglicerydów u osób pijących ZH [24]. W grupie 1380 mężczyzn z Finlandii zaobserwowano, że u osób spożywających więcej produktów bogatych we flawonoidy miażdżycza tętnic szyjnych była mniej rozwinięta [25]. DeBette i wsp. [26] w badaniach obejmujących 6597 Francuzów w wieku > 65 lat wykazali mniejszą o 10% częstotliwość występowania blaszki miażdżycowej w obrębie tętnic szyjnych u kobiet pijących > 3 filiżanek herbaty (bez rozróżnienia między zieloną i czarną). Badania Sasazuki i wsp. [27] przeprowadzone u 512 pacjentów > 30 rż. dowiodły, że picie > 2 filiżanek dziennie ZH zmniejszyło ryzyko występowania miażdżycy tętnic wieńcowych.

### UDAR MÓZGU

Zielona herbata może obniżyć ryzyko wystąpienia udaru mózgu poprzez redukcję nadciśnienia, poprawę funkcji śródbłonna i hamowanie utlenienia lipoprotein. Jednym z proponowanych mechanizmów jest aktywacja eNOS, która w konsekwencji powoduje spadek ciśnienia, co bezpośrednio obniża ryzyko wystąpienia udaru mózgu [10]. Innym prawdopodobnym mechanizmem jest zmniejszenie oksydacji lipoprotein i agregacji płytek krwi przez flawonoidy zawarte w ZH [28].

Badania przekrojowe obejmujące 5910 kobiet w wieku > 40 lat w Japonii wykazały, że u kobiet niepijących ZH częstość występowania udaru mózgu była 10-krotnie wyższa w porównaniu z kobietami spożywającymi > 3 filiżanek tego naparu dziennie [29]. Udar mózgu występował 5,5-krotnie częściej wśród kobiet niepijących ZH w porównaniu z kobietami spożywającymi > 5 filiżanek dziennie. Badania Chena i wsp. [30] potwierdziły znaczące zmniejszenie częstości występowania udaru mózgu u osób pijących ZH. Badania przekrojowe oraz 5-letnia obserwacja grupy obejmującej 6358 osób w wieku 40–89 lat przeprowadzone w Japonii wykazały, że udar mózgu występował o 50% rzadziej u osób pijących co 2–3 dni kilka filiżanek ZH [31]. Podobną zależność stwierdzono w metaanalizie 9 badań, w których ryzyko wystąpienia udaru mózgu było o 21% niższe u osób spożywających > 3 filiżanek dziennie ZH w porównaniu z osobami, które jej nie piły [28]. Wyniki badań przekrojowych i 4-letniej obserwacji obejmujących 1003 osób z Japonii w wieku > 70 lat wykazały u osób spożywających 5 lub więcej filiżanek ZH 2-krotnie mniejszą częstość występowania udaru mózgu i obniżenie o 37% umieralności spowodowanej tą chorobą [32].

### CHOROBA NIEDOKRWIENNA SERCA

Liczne badania sugerują, że zawarty w ZH EGCG zapobiega występowaniu chorobie niedokrwiennej serca (IHD) poprzez działanie antyoksydacyjne [33, 34] i antymiażdżycowe [16]. Wzrost spożycia ZH korelował ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia IHD [35].

Analiza obejmująca 25-letni okres obserwacyjny 16 grup pochodzących z 7 krajów, wykazała odwrotną korelację między spożyciem katechin, m.in. znajdującymi się w herbatce, a zgonami spowodowanymi IHD [36]. Sano i wsp. [37] zaobserwowali, że osoby z IHD piły znacząco mniej ZH niż osoby zdrowe ( $5,9 \pm 0,5$  v.  $3,5 \pm 0,3$  filiżanek/d.). Z *Zutphen Elderly Study* [38] wynika, że osoby spożywające produkty o zwiększonej ilości flawonoidów miały niższe ryzyko względne (RR) wystąpienia IHD o 20%. Zwiększenie ilości spożywanych wraz z herbatą katechin o 50 mg (odpowiednik 200 ml ZH) wiązało się z obniżeniem o 25% ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej. Wyniki badań 3430 mieszkańców Arabii Saudyjskiej potwierdziły, że osoby pijące herbatę, bez sprecyzowania jej rodzaju (> 480 ml/d.), charakteryzowały się znacząco obniżonym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej [39]. Wyniki badań obejmujących 520 osób z Chin potwierdziły, że spożywanie ZH wiązało się z redukcją ryzyka IHD [40]. Znaczący spadek ryzyka zaobserwowano przy picciu w ciągu miesiąca herbaty parzonej z 125–249 g liści, co odpowiada spożyciu 1–2,5 filiżanek ZH dziennie (3,5 g/200 ml wody).

### ZAWAŁ SERCA

Zielona herbata chroni przed skutkami zawału serca (MI), głównie poprzez ochronę przed apoptozą miocytów wywołaną niedokrwieniem. Uszkodzenie komórek spowodowane MI powoduje wzrost stężenia rozpuszczalnego receptora błonowego Fas (FasR), który należy do glikozylowanych receptorów „sygnałów śmierci”. Badania przeprowadzone na szczurach SD dowiodły, że EGCG zawarty w ZH obniżył fosforylację czynnika transkrypcyjnego STAT-1 (transduktor sygnału i aktywator transkrypcji 1), zmniejszając aktywność FasR i w rezultacie chroniąc miocyty serca [41]. Wyniki badań Liou i wsp. [42] potwierdzają ochronny wpływ ZH w powstawaniu uszkodzeń serca spowodowanych MI. EGCG zapobiegło obniżeniu aktywności sercowej ATPazy transportującej jony  $Ca^{2+}$  spowodowanej niedokrwieniem miokardium. Badania te sugerują, że EGCG wiązało się z sercową troponiną C, ułatwiając przyłączenie się jonów  $Ca^{2+}$  podczas skurczu mięśnia sercowego. Wyniki badań Hsieh i wsp. [43] potwierdzają, że polifenole obecne w herbatce działały na  $Ca^{2+}$ -zależną wrażliwość miofilamentów u szczurów po MI.

W badaniach eksperymentalnych na szczurach SHR zaobserwowano, że podawanie EGCG zmniejszyło obszar objęty MI o 30% [8], zapobiegło powiększeniu lewej komory i poprawiło jej funkcjonowanie, a także przyspieszyło rekonwalescencję komór po okresie niedokrwienia [43]. Badania epidemiologiczne wykazały obniżenie ryzyka MI o 44% u osób pijących codziennie ZH [44]. Wyniki te potwierdziła metaanaliza obejmująca 10 badań kohortowych i 7 badań kliniczno-kontrolnych, w której wzrost spożycia herbaty,

zarówno zielonej, jak i czarnej, o 3 filiżanki dziennie ( $3 \times 237$  ml) zmniejszył to ryzyko o 11% [45].

### PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przegląd kilkuset pozycji piśmiennictwa, z których jedynie część przedstawiono w niniejszej pracy, wskazuje, że ZH dzięki dużej zawartości polifenoli, zwłaszcza katechin, jest napojem o szczególnych właściwościach zdrowotnych, korzystnych zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu najbardziej rozpowszechnionych CVD.

W badaniach eksperymentalnych wykazano pozytywne właściwości ZH i jej składników, m.in. obniżenie: ciśnienia tętniczego, agregacji płytek krwi, aktywności enzymów generujących wolne rodniki, stężenia utlenionych lipoprotein, a także ochronę miocytów przed apoptozą wywołaną niedokrwieniem mięśnia sercowego. W badaniach populacyjnych, obejmujących łącznie ponad 80 000 mieszkańców krajów azjatyckich i europejskich, stwierdzono zmniejszenie częstotliwości występowania blaszek miażdżycowych i redukcję ryzyka występowania nadciśnienia tętniczego, IHD, MI oraz udaru mózgu, związane z regularnym piciem ZH [32, 36, 38, 39, 46–48]. Wyniki te potwierdziły metaanalizy obejmujące łącznie 40 badań epidemiologicznych [28, 35, 45, 49, 50].

Liczne dowody korzystnego działania ZH w profilaktyce i leczeniu najbardziej rozpowszechnionych CVD wskazują z jednej strony na celowość dalszych randomizowanych badań przeprowadzonych wśród mieszkańców krajów europejskich, z drugiej na słusność propagowania większej konsumpcji tego napoju poza kontynentem azjatyckim. Z większości badań wynika, że w celu uzyskania pozytywnego działania profilaktyczno-leczniczego należy pić codziennie przynajmniej 3 filiżanki naparu z zielonej herbaty.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

### Piśmiennictwo

- Graham HN. Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev Med*, 1992; 21: 334–350.
- Shii T, Tanaka T, Watarumi S et al. Polyphenol composition of a functional fermented tea obtained by tea-rolling processing of green tea and loquat leaves. *J Agric Food Chem*, 2011; 59: 7253–7260.
- Cabrera C, Artacho R, Gimenez R. Beneficial effects of green tea: a review. *J Am Coll Nutr*, 2006; 25: 79–99.
- Schneider C, Segre T. Green tea: potential health benefits. *Am Fam Physician*, 2009; 79: 591–594.
- Sang S, Lambert JD, Ho CT, Yang CS. The chemistry and biotransformation of tea constituents. *Pharmacol Res*, 2011; 64: 87–99.
- Basu A, Lucas EA. Mechanisms and effects of green tea on cardiovascular health. *Nutr Rev*, 2007; 65: 361–375.
- Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension. *J Hypertens*, 2009; 27: 2310–2320.
- Potenza MA, Marasciulo FL, Tarquinio M et al. EGCG, a green tea polyphenol, improves endothelial function and insulin sensitivity, reduces blood pressure, and protects against myocardial I/R injury in SHR. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007; 292: E1378–E1387.
- Negishi H, Ikeda K, Kuga S et al. The relation of oxidative DNA damage to hypertension and other cardiovascular risk factors in Tanzania. *J Hypertens*, 2001; 19: 529–533.
- Negishi H, Xu JW, Ikeda K et al. Black and green tea polyphenols attenuate blood pressure increases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr*, 2004; 134: 38–42.
- Ying CJ, Xu JW, Ikeda K et al. Tea polyphenols regulate nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase subunit expression and ameliorate angiotensin II-induced hyperpermeability in endothelial cells. *Hypertens Res*, 2003; 26: 823–828.
- Yang YC, Lu FH, Wu JS et al. The protective effect of habitual tea consumption on hypertension. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 1534–1540.
- Nagao T, Hase T, Tokimitsu I. A green tea extract high in catechins reduces body fat and cardiovascular risks in humans. *Obesity*, 2007; 15: 1473–1483.
- Nantz MP, Rowe CA, Bukowski JF et al. Standardized capsule of *Camellia sinensis* lowers cardiovascular risk factors in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition*, 2009; 25: 147–154.
- Miller E, Malinowska K, Gałęcka E et al. Rola flawonoidów jako przeciwutleniaczy w organizmie człowieka. *Pol Merk Lek*, 2008; 26: 556–560.
- Osada K, Takahashi M, Hoshina S et al. Tea catechins inhibit cholesterol oxidation accompanying oxidation of low density lipoprotein in vitro. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2001; 128: 153–164.
- Vinson JA. Flavonoids in foods as in vitro and in vivo antioxidants. *Adv Exp Med Biol*, 1998; 439: 151–164.
- Yang TT, Koo MW. Hypocholesterolemic effects of Chinese tea. *Pharmacol Res*, 1997; 35: 505–512.
- Yang TTC, Koo MWL. Inhibitory effect of Chinese green tea on endothelial cell-induced LDL oxidation. *Atherosclerosis*, 2000; 148: 67–73.
- Chyu KY, Babbidge SM, Zhao X et al. Differential effects of green tea-derived catechin on developing versus established atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. *Circulation*, 2004; 109: 2448–2453.
- Miura Y, Chiba T, Tomita I et al. Tea catechins prevent the development of atherosclerosis in apoprotein E-deficient mice. *J Nutr*, 2001; 131: 27–32.
- Batista GDP. Prospective double-blind crossover study of *Camellia sinensis* (green tea) in dyslipidemias. *Arq Bras Cardiol*, 2009; 93: 121–127.
- Frank J, George TW, Lodge JK et al. Daily consumption of an aqueous green tea extract supplement does not impair liver function or alter cardiovascular disease risk biomarkers in healthy men. *J Nutr*, 2009; 139: 58–62.
- Zheng XX, Xu YL, Li SH et al. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2011; 94: 601–610.
- Mursu J, Nurmi T, Tuomainen TP et al. The intake of flavonoids and carotid atherosclerosis: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br J Nutr*, 2007; 98: 814–818.
- Debette S, Courbon D, Leone N et al. Tea consumption is inversely associated with carotid plaques in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 28: 353–359.
- Sasazuki S, Kodama H, Yoshimasu K et al. Relation between green tea consumption and the severity of coronary atherosclerosis among Japanese men and women. *Ann Epidemiol*, 2000; 10: 401–408.
- Arab L, Liu WQ, Elashoff D. Green and black tea consumption and risk of stroke a meta-analysis. *Stroke*, 2009; 40: 1786–1792.



29. Sato Y, Nakatsuka H, Watanabe T et al. Possible contribution of green tea drinking habits to the prevention of stroke. *Tohoku J Exp Med*, 1989; 157: 337–343.
30. Chen Z, Li Y, Zhao LC et al. A study on the association between tea consumption and stroke. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2004; 25: 666–670.
31. Tanabe N, Suzuki H, Aizawa Y, Seki N. Consumption of green and roasted teas and the risk of stroke incidence: results from the Tokamachi-Nakasato cohort study in Japan. *Int J Epidemiol*, 2008; 37: 1030–1040.
32. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K et al. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. *Am J Clin Nutr*, 2006; 83: 355–361.
33. Maron DJ, Lu GP, Cai NS et al. Cholesterol-lowering effect of a theaflavin-enriched green tea extract: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 2003; 163: 1448–1453.
34. Lorenz M, Wessler S, Follmann E et al. A constituent of green tea, epigallocatechin-3-gallate, activates endothelial nitric oxide synthase by a phosphatidylinositol-3-OH-kinase-, cAMP-dependent protein kinase-, and Akt-dependent pathway and leads to endothelial-dependent vasorelaxation. *J Biol Chem*, 2004; 279: 6190–6195.
35. Huxley RR, Nail HA. The relation between dietary flavonols intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*, 2003; 57: 904–908.
36. Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary-heart-disease and cancer in the 7 countries study. *Arch Intern Med*, 1995; 155: 381–386.
37. Sano M, Tabata M, Suzuki M et al. Simultaneous determination of twelve tea catechins by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Analyst*, 2001; 126: 816–820.
38. Arts IC, Hollman PC, Feskens EJ et al. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*, 2001; 74: 227–232.
39. Hakim IA, Alsaif MA, Alduwaihy M et al. Tea consumption and the prevalence of coronary heart disease in Saudi adults: results from a Saudi national study. *Prev Med*, 2003; 36: 64–70.
40. Wang QM, Gong QY, Yan JJ et al. Association Between Green Tea Intake and Coronary Artery Disease in a Chinese Population. *Circ J*, 2010; 74: 294–300.
41. Townsend PA, Scarabelli TM, Pasini E et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits STAT-1 activation and protects cardiac myocytes from ischemia/reperfusion-induced apoptosis. *Faseb J*, 2004; 18: 1621–1623.
42. Liou YM, Kuo SC, Hsieh SR. Differential effects of a green tea-derived polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate on the acidosis-induced decrease in the Ca<sup>2+</sup> sensitivity of cardiac and skeletal muscle. *Pflugers Arch*, 2008; 456: 787–800.
43. Hsieh SR, Tsai DC, Chen JY et al. Green tea extract protects rats against myocardial infarction associated with left anterior descending coronary artery ligation. *Pflugers Arch*, 2009; 458: 631–642.
44. Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE et al. Coffee and tea intake and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol*, 1999; 149: 162–167.
45. Peters U, Poole C, Arab L. Does tea affect cardiovascular disease? A metaanalysis. *Am J Epidemiol*, 2001; 154: 495–503.
46. Kuriyama S, Shimazu T, Ohmori K et al. Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study. *JAMA*, 2006; 296: 1255–1265.
47. Brown CA, Bolton-Smith C, Woodward M et al. Coffee and tea consumption and the prevalence of coronary heart disease in men and women: results from the Scottish Heart Health Study. *J Epidemiol Community Health*, 1993; 47: 171–175.
48. Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Coffee and tea consumption in the Scottish Heart Health Study follow up: conflicting relations with coronary risk factors, coronary disease, and all cause mortality. *J Epidemiol Community Health*, 1999; 53: 481–487.
49. Taubert D, Roesen R, Schomig E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 626–634.
50. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2008; 88: 38–50.