

## Wpływ zielonej herbaty na układ sercowo-naczyniowy *Green tea and cardiovascular system*

**Marta Stępień, Monika Szulińska, Paweł Bogdański, Danuta Pupek-Musialik**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### Streszczenie

Choroby układu krążenia są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie, stanowiąc poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Występowanie chorób układu krążenia jest ściśle związane z występowaniem czynników ryzyka, tj. palenie tytoniu, stężenie cholesterolu powyżej 245 mg/dl, podwyższone ciśnienie skurczowe, cukrzyca, nadwaga, otyłość oraz spożywanie nadmiernych ilości alkoholu. Dieta jest integralnym elementem postępowania terapeutycznego w populacji osób z chorobami układu krążenia. Duże znaczenie w profilaktyce i leczeniu tych chorób odgrywają flawonoidy, których dobrym źródłem jest zielona herbata. Flawonoidy korzystnie wpływają na funkcję śródbłonna naczyniowego poprzez szereg mechanizmów, tj.: zwiększanie syntezy oraz dostępności NO, zmniejszanie stężenia oraz utleniania cholesterolu LDL, zmniejszanie agregacji płytek krwi, obniżanie ciśnienia tętniczego, zwiększanie wrażliwości komórek na insulinę oraz obniżanie stężenia czynników adhezyjnych, w konsekwencji chroniąc przed rozwojem chorób sercowo-naczyniowych. (*Farm Współ 2012; 5: 39-45*)

*Słowa kluczowe: choroby układu krążenia, zielona herbata*

### Abstract

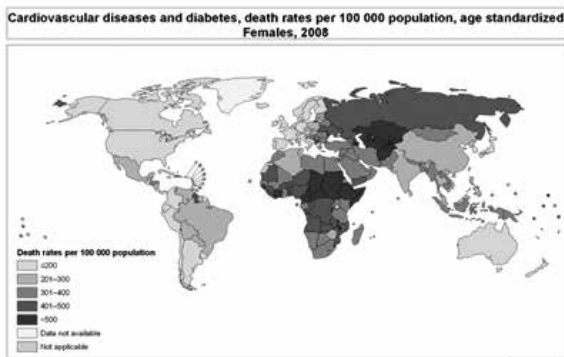
Cardiovascular diseases are one of the most common causes of death in the world, acting in a serious threat to public health. The occurrence of cardiovascular disease is closely associated with risk factors such as smoking, cholesterol levels above 245 ml/dl, elevated systolic blood pressure, diabetes, overweight, obesity and excessive alcohol consumption. Nutrition is an integral element in all therapeutic treatment of cardiovascular disease. Great importance in the prevention and treatment of these disease play flavonoids, which is a good source of green tea. Flavonoids beneficial effects on vascular endothelial function through several mechanism, like: increasing the synthesis and the availability of NO, reduction and oxidation levels of LDL cholesterol, reduction platelet aggregation, lowering blood pressure, increasing the sensitivity of cells to insulin and lowering levels of adhesion factors, consequently protecting against the development cardiovascular disease. (*Farm Współ 2012; 5: 39-45*)

*Keywords: cardiovascular disease, green tea*

### Wstęp

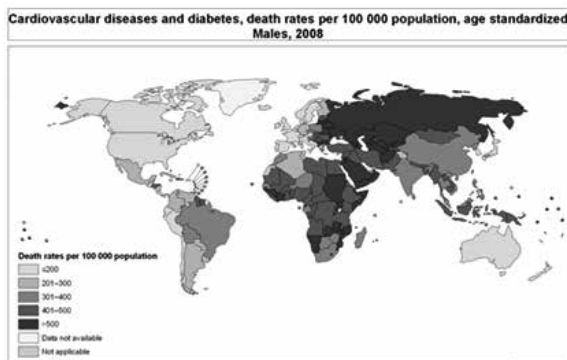
Według danych WHO (World Health Organization) choroby układu krążenia są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie, stanowiąc poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. W 2008 roku

były przyczyną 17,3 miliona zgonów na świecie, a 80% z nich miało miejsce w krajach o niskich i średnich dochodach. Obecnie przewiduje się, że w 2030 roku prawie 23,6 milionów ludzi na całym świecie umrze z powodu chorób układu krążenia i powikłań z nimi związanych [1] (ryciny: 1 i 2).



Rycina 1. Poziom umieralności kobiet z powodu chorób układu krążenia na 100 000 osób według danych WHO z 2008 r. [2]

Figure 1. The mortality rate of women with cardiovascular disease per 100 000 people according the WHO in 2008 [2]



Rycina 2. Poziom umieralności mężczyzn z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego na 100 000 osób według danych WHO z 2008 r. [2]

Figure 2. The mortality rate of male with cardiovascular disease per 100 000 people according the WHO in 2008 [2]

W Polsce problem ten jest również szeroko rozpowszechniony. Według danych GUS (Główny Urząd Statystyczny) w 2010 roku umieralność z powodu chorób układu krążenia, mimo istotnej poprawy, nadal stanowiła przyczynę 46% wszystkich zgonów (w 2000 roku - 48%). Umieralność z powodu chorób układu krążenia występuje częściej u kobiet, których udział w ogólnej liczbie zgonów wynosi 52%, a wśród mężczyzn 41% [3]. Choroby sercowo-naczyniowe są również najczęstszą przyczyną hospitalizacji w Polsce, stanowiąc 16% wszystkich przyjęć do szpitali [4].

W celu jak najlepszej oceny jakie dana choroba stwarza zagrożenie dla zdrowia społeczeństwa, oblicza się wskaźnik DALY (disability-adjusted life years). Jest to suma lat utraconych z powodu przedwczesnego zgonu oraz lat życia z niepełnosprawnością, z poprawką na stopień niepełnosprawności. Udział chorób sercowo-naczyniowych dla Europy w DALY wynosi 17-29% całkowitej liczby utraconych lat, dla Polski wskaźnik ten wynosi 22%, stanowiąc poważny problem społeczny i ekonomiczny, generujący wysokie koszty leczenia [4] (rycyna 3).



Rycina 3. Wskaźnik DALY według danych WHO z 2004 r. [2]

Figure 3. DALY indicato according WHO in 2004 [2]

Występowanie chorób układu krążenia jest ściśle związane z występowaniem czynników ryzyka, czyli każdej cechy jakościowej bądź parametru ilościowego, którego występowanie w populacji ludzi zdrowych będzie wiązało się ze statystycznie istotnym zwiększeniem ryzyka zachorowania lub zgonu z powodu danej choroby. Czynniki ryzyka chorób układu krążenia można podzielić na modyfikowalne oraz niemodyfikowalne. Do głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych należą: palenie tytoniu, stężenie cholesterolu LDL, podwyższone ciśnienie skurczowe, cukrzyca, nadwaga, otyłość oraz spożywanie nadmiernej ilości alkoholu [4].

Oceny całkowitego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych dokonuje się za pomocą tabel SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation); u wielu osób występuje kilka umiarkowanie nasilonych czynników ryzyka, których suma daje nieoczekiwanie wysoki poziom całkowitego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [5].

Dla znacznego ograniczenia epidemii chorób układu krążenia niezwykle istotne jest wczesne wykrycie oraz wyeliminowanie czynników ryzyka. W wielu krajach na całym świecie prowadzi się szeroko zakrojone działania profilaktyczne mające na celu redukcję śmiertelności i zachorowalności wśród osób wysokiego bezwzględnego ryzyka oraz wspierania osób niskiego bezwzględnego ryzyka w utrzymaniu tego stanu poprzez zdrowy styl życia, w tym m.in.: zaprzestanie palenia tytoniu, zdrowe nawyki żywieniowe, umiarkowaną aktywność fizyczną powyżej 30 minut dziennie, zmniejszenie masy ciała, zapobieganie otyłości centralnej, obniżenie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 140/90 mmHg, obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego poniżej 5 mmol/l, wyrównanie poziomów glikemii, zmniejszenie spożycia alkoholu oraz unikanie stresu [5].

Dietetyka jest integralnym elementem postępowania terapeutycznego u wszystkich z chorobami układu krążenia. Zalecenia dietetyczne powinny być ustalane indywidualnie, z uwzględnieniem czynników ryzyka występujących u danej osoby, tj. otyłość, nadciśnienie, cukrzyca i dyslipidemia. Dieta osób z chorobami sercowo-naczyniowymi powinna charakteryzować się umiarkowaną ilością przyjmowanej energii w ciągu dnia, spożywaniem żywności urozmaiconej, uwzględniającej wszystkie grupy produktów spożywczych, spożywaniem większej ilości owoców i warzyw, a także produktów pełnoziarnistych będących źródłem cennych składników mineralnych, witamin oraz błonnika pokarmowego. Nasycone kwasy tłuszczowe należy zastąpić jedno- oraz wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi występującymi w olejach roślinnych oraz rybach, a ilość tłuszczu nie powinna przekraczać 15-30% całkowitego zapotrzebowania energetycznego. Osoby z podwyższonym ciśnieniem tętniczym powinny także zmniejszyć spożycie soli kuchennej, poprzez unikanie dosalania oraz spożywania potraw wysoce przetworzonych, tj. puszki, konserwy, dania instant.

Farmakoterapia chorób sercowo-naczyniowych związana jest nierzadko z nietolerowaniem leków przez pacjenta oraz pojawieniem się szeregu działań niepożądanych. Z tego powodu na całym świecie poszukuje się innych skutecznych i bezpiecznych metod wspomagających leczenie chorób układu krążenia. Jedną z nich jest zastosowanie suplementów diety. Oparte na naturalnych wyciągach roślinnych, bogate w witaminy, składniki mineralne oraz ważne składniki odżywcze

potrzebne do prawidłowego funkcjonowania serca i naczyń, zdaniem wielu autorów mogą wykazywać korzystne działanie zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych.

## **Znaczenie zielonej herbaty w zapobieganiu chorobom układu krążenia**

Zielona herbata jest jednym z najczęściej spożywanych napojów na świecie. Przyrządzana jest wyłącznie z liści herbaty chińskiej (*Camelia sinensis*). Produkcja herbaty zielonej nie obejmuje etapu fermentacji, dzięki czemu zachowuje ona cenne składniki – flawonoidy, tj. kwercetyna oraz katechiny, do których należą: galusan epigallokatechiny (EGCG), epigallokatechina (EGC), galusan epikatechiny (ECG) oraz epikatechina (EC). Katechiny są bezbarwnymi, rozpuszczalnymi w wodzie związkami, które przyczyniają się do goryczy i cierpkości zielonej herbaty. Uważa się, że to dzięki flawonoidom zielona herbata wykazuje korzystne właściwości zdrowotne.

Pozytywne efekty działania zielonej herbaty obserwuje się w szczególności w profilaktyce, jak i leczeniu chorób układu krążenia. Istnieją dowody sugerujące, że katechiny zielonej herbaty mogą wpływać na poszczególne czynniki ryzyka, obniżając w ten sposób całkowite ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Wielokierunkowe działanie katechin zielonej herbaty obejmuje m.in.: działanie przeciwzapalne, antyagregacyjne, hipolipemizujące, antyproliferacyjne, przeciwutleniające oraz działanie antyzakrzepowe [6]. W kohortowym badaniu 40 000 japońskich dorosłych spożywających 5 lub więcej filiżanek zielonej herbaty dziennie zaobserwowano 26% mniejsze ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia [7]. W badaniu prowadzonym w Rotterdam Study zaobserwowano, że konsumpcja 375 ml zielonej herbaty dziennie istotnie zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca w porównaniu do osób nie pijących zielonej herbaty [8]. Także meta-analiza 5 badań wykazała zmniejszenie ryzyka CAD (Coronary Artery Disease) odpowiednio do najwyższej konsumpcji zielonej herbaty. Zależność dawka-odpowiedź sugerowała, że wzrost spożycia zielonej herbaty z 1 szklanki dziennie wiązało się z 1 do 18% zmniejszeniem ryzyka CAD [6]. Zmniejszenie poziomu śmiertelności i zachorowalności obserwowano również w chorobach naczyń mózgowych obniżając ryzyko zgonu lub udaru mózgu o 21% dla osób spożywających 3 lub więcej filiżanek

zielonej herbaty dziennie [9]. Według Cabrera i wsp. spożywanie 1 lub więcej filiżanek zielonej herbaty dziennie przez rok zmniejsza także ryzyko zawału serca o 44% w porównaniu do braku konsumpcji zielonej herbaty [7]. Potwierdza to również meta-analiza 7 badań, na podstawie których oszacowano 11% średni spadek ryzyka zawału serca związany z wypijaniem 3 lub więcej filiżanek zielonej herbaty dziennie [7]. Utlenianie lipoprotein o małej gęstości (LDL) oraz udział cząsteczek adhezyjnych ma kluczowe znaczenie dla tworzenia komórek piankowatych i rozwoju miażdżycy. Badania prezentują, że katechiny zielonej herbaty hamują ekspresję tych cząsteczek przez komórki śródbłonna. Badania na myszach z niedoborem apolipoproteiny E wykazały, że katechiny zielonej herbaty skutecznie zmniejszą progresję tworzenia płytek miażdżycowych [10]. Sugerowany mechanizm działania przeciwmiażdżycowego zielonej herbaty związany jest także z zmniejszaniem utleniania LDL. W badaniu z udziałem 14 zdrowych kobiet otrzymujących kapsułki zielonej herbaty zawierające 375 mg katechin i 150 mg kofeiny przez okres 5 tygodni zaobserwowano zmniejszenie stężenia utlenionych LDL o 37,4%, poprawiając tym samym funkcję śródbłonna naczyniowego [11]. Zielona herbata chroniła także przed rozwojem miażdżycy tętnic wieńcowych w chińskiej populacji mężczyzn spożywających miesięcznie napar z 125-250 g suszonych liści zielonej herbaty [12].

### **Wpływ zielonej herbaty na funkcję śródbłonna**

Uszkodzenie śródbłonna naczyniowego może mieć kluczowe znaczenie w progresji i inicjacji chorób układu krążenia, w tym m.in.: miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca. Klasyczne czynniki ryzyka dysfunkcji śródbłonna, tj. dyslipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu i nadciśnienie tętnicze, odpowiadają za 20% zmienności funkcji śródbłonna [13]. Dysfunkcja śródbłonna uznawana jest za wczesny biomarker dla rozwoju zdarzeń sercowo-naczyniowych. Badania kliniczne prezentują, że podaż 300 mg EGCG wpływa korzystnie na funkcję śródbłonna naczyniowego. Znaczącą poprawę aktywności naczyń zaobserwowano także po 2-tygodniowej suplementacji 8 g zielonej herbaty na litr wody u palaczy [13]. W innych badaniach interwencyjnych badano wpływ zielonej herbaty na FMD max (max rozszerzenie po przekrwieniu jako procentowa zmiana od średnicy przez przekrwieniem).

Wyniki badań prezentują, że podaż 500 ml napoju zielonej herbaty spowodowała poprawę FMD max z 5,4 do 10,2% między początkowym i 2-godzinny odstęp czasu. Nie stwierdzono tego efektu dla gorącej wody stanowiącej grupę kontrolną. Podobne wyniki badań otrzymano także przy podaży 6 g zielonej herbaty, gdzie ocena funkcji śródbłonna metodą FMD max wzrosła z 4,4% do 8,1%, bez istotnych efektów dla kofeiny oraz wody, a także przy podaży 400 ml zielonej herbaty, gdzie nastąpił 26% wzrost przepływu krwi przedramienia po 2-godzinny odstęp czasu w porównaniu ze stanem wyjściowym [13].

Jednym z ważnych cząsteczek produkowanych przez śródbłonek jest tlenek azotu (NO). Cząsteczka ta jest ważnym regulatorem napięcia ścian naczyń. Badania prowadzone przez Loke i wsp. wykazują, że kwercetyna i epikatechiny zielonej herbaty może zwiększać status NO i zmniejszać stężenie endoteliny-1 (silnego czynnika skurczu naczyń) [14]. Z kolei Lorentz badając śródbłonek aorty był odkrył, że EGCG aktywuje syntezę NO z jej prekursora L-Argininy [15]. Uważa się, że mechanizm działania EGCG opiera się głównie na szybkiej aktywacji eNOs (endothelial nitric oxide synthase) przez fosfatydyloinozytol-3-kinazę, PKA (protein kinase A) i Akt (PKB, protein kinase B). Inni autorzy sugerują także, że EGCG może wywoływać rozszerzenie naczyń przez działanie jako nieselektywny inhibitor fosfodiesterazy bądź też może mieć wpływ na ekspresję genów zaangażowanych w sygnalizację komórkową przez zmiany epigenetyczne [13].

Innym nowym markerem choroby wieńcowej oraz dysfunkcji śródbłonna jest asymetryczna dimetyloarginina (ADMA). Jest to inhibitor endotelialnej syntazy tlenu azotu (eNOs), osłabiający produkcję NO i zmniejszający w konsekwencji możliwość rozszerzenia naczyń. Wyniki badań prezentują, że EGCG ma zdolność do obniżania poziomu ADMA. Proponowany mechanizm tego działania opiera się na założeniu, że EGCG zmniejsza stężenie zapalnej cytokiny TNF $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworu alfa) oraz hamuje peroksydację lipidów poprzez wpływ na dimetylaminohydrolazę, białko, które degraduje ADMA. To z kolei prowadzi do wzrostu NO i poprawia funkcję śródbłonna [13].

### **Wpływ zielonej herbaty na stan zapalny**

Zapalenie odgrywa znaczącą rolę w progresji i inicjacji chorób naczyniowych. Procesy zapalne w naczy-

niach mogą być wywołane przez wiele czynników, tj.: cytokiny czy eikozanoidy modulujące sygnalizację komórkową, wzrost i różnicowanie komórek. Wyniki badań wykazują, że EGCG zawarty w zielonej herbacie posiada zdolność do hamowania uwalniania czynnika von Willebranda oraz blokady translokacji P-selektyny. Dodatkowo EGCG hamuje także indukcję naczyniowego czynnika adhezji komórek VCAM-1 (vascular cell adhesion molekule-1). Działanie przeciwzapalne zielonej herbaty może być także wynikiem inhibicji oksydazy NADPH. Oksydazy NADPH są zaangażowane w procesy prozapalne, proliferacyjne oraz apoptozę poprzez katalizowanie produkcji nadmanganowego wolnych rodników tlenowych. Katechiny zielonej herbaty mogą pomagać w regulacji oksydazy NADPH, zmniejszając produkcję rodnika nadmanganowego i tym samym zwiększając dostępność NO [13].

### **Wpływ zielonej herbaty na ciśnienie tętnicze**

Wyniki badań populacyjnych wskazują, że długotrwałe regularne spożywanie zielonej herbaty może obniżyć ciśnienie tętnicze oraz osłabiać rozwój nadciśnienia tętniczego [16]. Uważa się, że mechanizm tego działania związany jest z hamującym wpływem zielonej herbaty na enzym konwertazy angiotensyny. Konwertaza angiotensyny (ACE) jest ważnym mediatorem w regulowaniu ciśnienia tętniczego krwi przekształcającym angiotensynę w jej aktywną formę, kurczącą naczynia oraz inaktywującą środki rozszerzające naczynia – bradykininy. Badania wskazują, że spośród wszystkich katechin zielonej herbaty EGCG jest najlepszym „inhibitorem ACE” [17].

### **Wpływ zielonej herbaty na zdolności antyoksydacyjne osocza**

Pomimo wielu badań na modelach zwierzęcych, nie ma wystarczających dowodów na zdolność działania zielonej herbaty do obniżania stresu oksydacyjnego w badaniach *in vivo*. Autorzy uważają, że może to wynikać ze słabej biodostępności niektórych flawonoidów oraz ich metabolicznej transformacji, która może zmieniać działanie antyoksydacyjne tych związków. Stężenie katechin zielonej herbaty możliwe do osiągnięcia w osoczu wynosi mniej niż 1 mmol/l w porównaniu ze średnią stężenia około 55 mmol/l dla witaminy C [18]. Warto również pamiętać, że antyoksydanty

w zależności od warunków otoczenia mogą stać się także pro-utleniającymi. Kim i wsp. zaobserwowali, że EGCG w komórkach śród-błonka aorty była generuje  $H_2O_2$ . Ta reaktywna forma tlenu bierze udział w fosforylacji kinazy tyrozynowej Fyn i działa jako aktywator PI3K, Akt i eNos, konsekwentnie stymulując produkcję NO i mediację rozszerzenia naczynia [19].

### **Hipolipemizujące działanie zielonej herbaty**

Badania zarówno kliniczne, jak i eksperymentalne wykazują, że flawonoidy zielonej herbaty mogą zmniejszyć poziomy cholesterolu całkowitego w osoczu [20-22]. Zaproponowane mechanizmy działania katechin zielonej herbaty to ograniczenie wchłaniania cholesterolu i zwiększenie jego wydalania. Uważa się, że katechiny mogą mieć również zdolność do zwiększania ekspresji genów odpowiedzialnych za biosyntezę kwasów żółciowych [23].

### **Wpływ zielonej herbaty na czynność płytek krwi**

Zwiększona aktywacja płytek krwi może podwyższać podatność na ich agregację i procesy krzepnięcia. Konsekwencją tego działania jest ryzyko wystąpienia zakrzepicy, zawału serca oraz udaru mózgu. Badania *in vitro* pokazują, że duże stężenia flawonoidów zmniejszają agregację płytek krwi i markerów aktywacji płytek [24]. Badania *in vivo* w tym zakresie nie są jednak spójne. Większość badań nie wykazuje korzystnego wpływu zielonej herbaty na czynność płytek, nie mniej w badaniu z regularnym spożywaniem herbaty przez okres 4 tygodni zaobserwowano zmniejszenie stężenia krążących P-selektyn, będących markerami aktywacji płytek [25].

### **Wpływ zielonej herbaty na insulinowrażliwość**

Oprócz wpływu zielonej herbaty na funkcję śród-błonka, katechiny zielonej herbaty obniżają ryzyko sercowo-naczyniowe poprzez szereg alternatywnych mechanizmów, takich jak m.in. zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę. Insulina jest kluczowym wyznacznikiem fosforylacji eNos i produkcji NO. W badaniach z udziałem zdrowych mężczyzn otrzymujących GTE (Green tea extract), odpowiednik 3,5

fliżanki zielonej herbaty w 24-godzinny okresie trwania badania zaobserwowano 13% wzrost wrażliwości komórek na insulinę [26].

## Podsumowanie

Choroby układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, stanowiąc poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego. Zielona herbata jako jeden z najpopularniejszych napojów, dzięki zawartości cennych składników wykazuje korzystne właściwości zdrowotne. Jej działanie przeciwzapalne, przeciwutleniające, antyagregacyjne, przeciwnadciśnieniowe moduluje czynniki ryzyka, wpływając pozytywnie na układ sercowo-naczyniowy. Obiecujące wyniki badań *in vitro* i badań populacyjnych sugerują, że zielona herbata jest skutecznym środkiem wspomagającym, zarówno w prewencji, jak i leczeniu chorób układu

krążenia. Dokładne poznanie znaczenia i mechanizmu działania ekstraktu z zielonej herbaty w patogenezie i zapobieganiu rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego wymaga niewątpliwie szeregu dalszych badań.

Adres do korespondencji:

Monika Szulińska  
Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zaburzeń Metabolicznych  
i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego  
w Poznaniu  
ul. Szamarzewskiego 84; 60-569 Poznań  
☎ (+48 61) 854 9378  
✉ mszulinska1@wp.pl

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

## Piśmiennictwo

1. [http://www.who.int/topics/cardiovascular\\_diseases/en/index.html](http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en/index.html).
2. <http://gamapserver.who.int/mapLibrary/app/searchResults.aspx>.
3. [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL\\_L\\_podst\\_inf\\_o\\_rozwoju\\_dem\\_pl.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_L_podst_inf_o_rozwoju_dem_pl.pdf).
4. Matyjaszczyk P, Hoffmann K, Bryl W. Epidemiologia wybranych czynników ryzyka chorób układu krążenia. *Przeg Kardiol* 2011;6:255-62.
5. Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej. *Kardiol Pol* 2008;66:4(Supl 1).
6. Di Castelnuovo A, Di Giuseppe R, Iacoviello L, Gaetano G. Consumption of cacao, tea and coffee and risk of cardiovascular disease. *Eur J Intern Med* 2012;23:15-25.
7. Cabrera C, Artacho R, Gimenez R. Beneficial effect of Green Tea – A review. *J Am Coll Nutr* 2006;25:79-99.
8. Geleijnse JM, Launer LJ, Van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2002;75:880-6.
9. Wang ZM, Zhou B, Wang YS, Gong QY, Wang QM, Yan JJ, et al. Black and green tea consumption and the risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2011;93:506-15.
10. Hodgson JM, Croft KD. Tea flavonoids and cardiovascular health. *Mol Aspects Med* 2010;31:495-502.
11. Tinahones FJ, Rubio MA, Garrido-Sánchez L, Ruiz C, Gordillo E, Cabrerizo L, et al. Green tea reduces LDL oxidability and improves vascular function. *J Am Coll Nutr* 2008;27:209-13.
12. Wang QM, Gong QY, Yan JJ, Zhu J, Tang JJ, Wang MW, et al. Association between green tea intake and coronary artery disease in a Chinese population. *Circ J* 2010;74:294-300.
13. Moore RJ, Jackson KG, Minihane AM. Green tea (*Camellia sinensis*) catechins and vascular function. *Br J Nutr* 2009;102:1790-802.
14. Loke WM, Hodgson JM, Proudfoot JM, McKinley AJ, Puddey IB, Croft KD. Pure dietary flavonoids, quercetin and (-)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy human volunteers. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1018-25.
15. 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;279:6190-5.
16. Hodgson J.M., Croft K.D. Dietary flavonoids: effects on endothelial function and blood pressure. *J Sci Food Agric* 2006;86:2492-8.
17. Actis-Goretta L, Ottaviani JL, Fraga CG. Inhibition of angiotensin converting enzyme activity by flavanol-rich foods. *J Agric Food Chem* 2006;54:229-34.
18. Chow HHS, Cai Y, Alberts DS, et al. Phase I pharmacokinetic study of tea polyphenols following single-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:53-8.

19. Kim JA, Formoso G, Li Y, et al. Epigallocatechin gallate, a green tea polyphenol, mediates NO-dependent vasodilation using signaling pathways in vascular endothelium requiring reactive oxygen species and Fyn. *J Biol Chem* 2007;282:13736-45.
20. Kono S, Shinchi K, Wakabayashi K, et al. Relation of green tea consumption to serum lipids and lipoproteins in Japanese men. *J Epidemiol* 1996;6:128-33.
21. Ramesh E, Elanchezian R, Sakthivel M, et al. Epigallocatechin gallate improves serum lipid profile and erythrocyte and cardiac tissue antioxidant parameters in Wistar rats fed an atherogenic diet. *Fundam Clin Pharmacol* 2008;22:275-84.
22. Yang TT, Koo MW. Hypocholesterolemic effects of Chinese tea. *Pharmacol Res* 1997;35:505-12.
23. Koo SI, Noh SK. Green tea as inhibitor of the intestinal absorption of lipids: potential mechanism for its lipidlowering effect. *J Nutr Biochem* 2007;18:179-83.
24. Rein D, Paglieroni TG, Pearson DA, Wun T, Schmitz HH, Gosselin R, et al. Cacao and wine polyphenols modulate platelet activation and function. *J Nutr* 2000;130:2120-6.
25. Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Burke V, Baker R, Beilin LJ. Effects of regular ingestion of black tea on homeostasis and cell adhesion molecules in humans. *Eur J Clin Nutr* 2001;(55):881-6.
26. Venables MC, Hulston CJ, Cox HR, et al. Green tea extract ingestion, fat oxidation, and glucose tolerance in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2008;87:778-84.