

## **Können Tee-Flavonoide vor Arteriosklerose schützen?**

### **- Ergebnisse der Rotterdam Studie\* -**

**Dr. oec. troph. Eva-Maria Schröder, Ernährungsberatungsservice Tutzing**

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems führen in den westlichen Industrienationen nach wie vor die Todesursachenstatistik an, gefolgt von Krebserkrankungen. Das Interesse, nutritive Faktoren zu ermitteln, die präventiv das Risiko für die Entstehung dieser Krankheitskomplexe senken, ist demnach groß. Als präventive Faktoren werden seit einiger Zeit u.a. bestimmte antioxidativ wirkende Inhaltsstoffe von Tee diskutiert, die Flavonoide. Während das Thema „Tee in der Krebsprävention“ an dieser Stelle (W.I.T. 1/2000) bereits behandelt wurde, soll dieser Beitrag die Ergebnisse einer epidemiologischen Studie vorstellen, die positive Effekte von Tee-Flavonoiden auf arteriosklerotische Veränderungen fand und somit einen Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen wahrscheinlich macht: Die ROTTERDAM STUDIE\*.

### **Flavonoide und Herzschutz**

Flavonoide sind Pflanzeninhaltsstoffe, die zu den Polyphenolen gehören. Tee ist einer der wichtigsten „Lieferanten“ für Flavonoide in unserer Ernährung. Neben der zum Teil farbgebenden Wirkung der Flavonoide in der Pflanze, wurde auch in zahlreichen Studien ihr antioxidatives Potential nachgewiesen. Damit reihen sie sich bezüglich ihrer Schutzwirkung gegen bestimmte Krankheiten neben Vitamin C und E sowie  $\beta$ -Carotin ein (siehe hierzu auch W.I.T. 2/99). Flavonoide und andere Antioxidantien haben die Fähigkeit, freie Sauerstoffradikale „abzufangen“ und für den Organismus unschädlich zu machen. Unter bestimmten äußeren Bedingungen (z.B. Rauchen, starke UV-Strahlung) sind wir einem vermehrten oxidativem Stress ausgesetzt. Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden nach heutigem Wissen mit erhöhtem oxidativen Stress in Zusammenhang gebracht, der zu einer Oxidation von LDL (low density lipoprotein, einer cholesterinreichen Verbindung im Blut) führt. Oxidiertes LDL führt zu vermehrter Kalkablagerung in den Gefäßwänden („arteriosklerotische Plaques“), da mit zur Gefäßverengung, und - wenn dieser Prozess in den Herzkranzgefäßen stattfindet - letztlich zu erhöhtem Herzinfarkttrisiko. Antioxidantien können die LDL-Partikel vor Oxidation schützen und damit Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorbeugen.

\* Geleijnse, J., Launer, L., Hofman, A., Pols, H., Witteman, J.: Tea Flavonoids May Protect Against Atherosclerosis (Arch.Intern.Med. Vol 159, Oct 11, 1999: 2170-2173)

Flavonoide generell, aber speziell auch Tee-Flavonoide, stellen einen Oxidationsschutz für LDL dar. Eine Reihe von epidemiologischen Studien weist auf ein vermindertes Herz-Kreislauf-Risiko bei Menschen mit hohem Flavonoid-Konsum über Tee hin. Allerdings sind nicht alle Studienergebnisse einheitlich, bzw. teilweise auch kritisch zu diskutieren, da beispielsweise die Fallzahlen zu gering waren (23, 24, 25). Deshalb waren/sind weitere Studien zur Abklärung der Zusammenhänge dringend erforderlich. Die neueren Ergebnisse einer für diese Fragestellung wichtigen Studie, der Rotterdam Studie, sollen hier vorgestellt werden.

### **Die Rotterdam Studie**

Die Rotterdam Studie, eine in den 90er Jahren durchgeführte prospektive epidemiologische Langzeitstudie an ursprünglich fast 8000 älteren (>55 Jahre) Bewohnern eines Rotterdamer Stadtteils, hat sich zum Ziel gesetzt, Häufigkeit und Entstehung von chronischen Krankheiten und deren Risikofaktoren in einer alternden Bevölkerung zu erforschen. Eine Fragestellung im Rahmen der kardiovaskulären Schwerpunktforschung galt dabei der Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Arteriosklerose der Aorta und dem Teekonsum der Probanden. Die Aorten-Arteriosklerose gilt als guter Indikator für das kardiovaskuläre Risiko. Die Studie basiert auf Daten einer Eingangserhebung sowie zwei weiteren Untersuchungsterminen der Teilnehmer in einem klinischen Forschungszentrum.

Es wurden von den Studienteilnehmern insbesondere folgende Daten erhoben: Gesundheitsstatus, medizinische Vorgeschichte, Rauchgewohnheiten, sozioökonomischer Status, Drogen- und Medikamentenkonsum, Ernährungsgewohnheiten, Alkoholkonsum und körperliche Aktivität. Während der zwei Untersuchungen im medizinischen Forschungszentrum wurden verschiedene intensive Messungen und Untersuchungen vorgenommen, die den Gesundheitszustand der Probanden über die Zeit erfassten und dokumentierten. Für die hier zu betrachtende Fragestellung ist besonders die Röntgen-Untersuchung der abdominalen Aorta von Interesse, deren Verkalkungsgrad gute Rückschlüsse auf den Zustand der Herzkranzgefäße, und damit auf das Herz-Kreislauf-Risiko, zulässt.

## Arteriosklerose und Teekonsum

Zur Untersuchung der hier relevanten Fragestellung, nämlich ob und wie weit Teekonsum einen Einfluss auf das Herz-Kreislauf-Risiko hat, wurden Nahrungs- und Getränkeaufnahme der Studienteilnehmer von einer speziell dafür ausgebildeten Ernährungsfachkraft erfasst. Zum Einsatz kam dabei ein semi-quantitativer Fragebogen zur Erhebung der Konsumhäufigkeit (food frequency questionnaire). Der Teekonsum der Teilnehmer wurde als Anzahl Tassen (= 125 ml) pro Tag, Woche oder Monat quantifiziert.

Im Verlauf der Studie wurden zudem die Kalkablagerungen der Bauchorta durch Röntgen erfasst. Es erfolgte eine Einteilung des Schweregrads der Arteriosklerose der Aorta in Abhängigkeit von der Länge des verkalkten Bereichs: Die Klassifizierung reichte von leicht über mittel bis schwer, wobei jeweils <1 cm, 1 - 5 cm bzw. <5 cm der Aorta verkalkt waren. Der tägliche Teekonsum der Teilnehmer wurde in 4 Kategorien eingeteilt: 0 Tassen, 1 bis 2 Tassen, 3 bis 4 Tassen und mehr als 4 Tassen Tee täglich.

In die Auswertung der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Teekonsum und Ausmaß der Aorten-Arteriosklerose gingen letztlich die Daten von 3454 Probanden der Rotterdam Studie ein, die zu Beginn der Beobachtung frei von kardiovaskulären Erkrankungen waren. Ihre Daten wurden statistisch mittels des Modells der Multivariablen Logistischen Regression analysiert, unter Berücksichtigung der möglichen Confounder (Störgrößen) Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Rauchen, Bildung sowie Konsum von Alkohol, Kaffee, antioxidativen Vitaminpräparaten und Fett- und Energieaufnahme.

## Ergebnisse

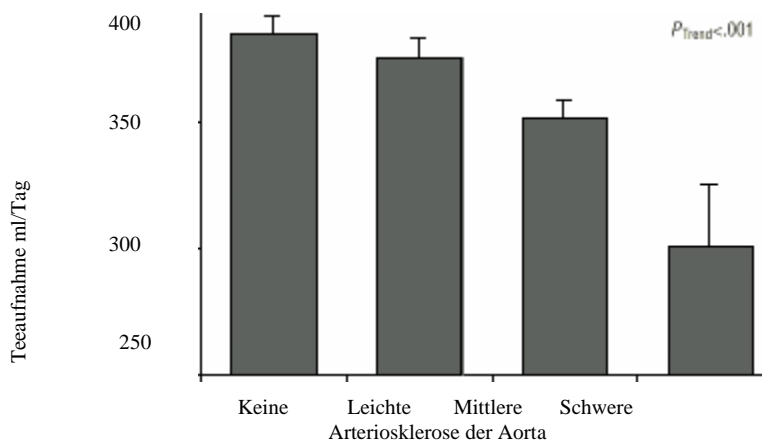
84 % der Männer und 91 % der Frauen waren Teetrinker, wobei die weiblichen Probanden mit 3,5 Tassen/Tag durchschnittlich einen etwas höheren Konsum als die Männer (3 Tassen/Tag) verzeichneten. Teetrinker verhielten sich insgesamt signifikant „gesünder“ hinsichtlich Rauchen, Körpergewicht (BMI), Alkohol- und Kaffeegenuss sowie Fett- und Energieaufnahme.

Verkalkungen der Aorta wurden bei 1900 Personen gefunden (641 = leicht, 1061 = mittel, 198 = schwer). Bei Männern und Frauen waren diese Kategorien gleich verteilt.

Der durchschnittliche Teekonsum der Probanden, adjustiert nach Alter und Geschlecht, ist in der Abbildung 1 den jeweiligen Klassen der Arteriosklerose gegenüber gestellt.

Probanden ohne Arteriosklerose tranken, im Trend signifikant, mehr Tee als Personen mit einer Aortenverkalkung. Der Teekonsum war am geringsten in der Gruppe mit der stärksten arteriosklerotischen Veränderung.

Abb.1: (aus der Originalpublikation ins Deutsche übersetzt)



Teeaufnahme bei unterschiedlichen Schwergraden von Aortenarteriosklerose bei einer Probandengruppe bestehend aus 3.454 älteren Männern und Frauen. Die Teeaufnahme von 250 bis 400ml/Tag entspricht 2 bis 3 Tassen pro Tag.

Die multivariate Analyse ergab unter Berücksichtigung aller Confounder einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen (niedrigem) Teekonsum und dem schwersten Grad der Arteriosklerose der Aorta. Die Odds Ratios (OR), als Maß für das Risiko, verringerten sich von OR = 0,54 bei einem Teekonsum von 1 bis 2 Tassen täglich auf OR = 0,31 bei mehr als 4 Tassen pro Tag. Bei Frauen war dieser Zusammenhang stärker ausgeprägt als bei Männern. Wenn auch von der Tendenz her sichtbar, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Teekonsum und den leichteren Formen der Aortenarteriosklerose nachgewiesen werden (s. Tab. 2 bis 4 der Originalpublikation).



Tabelle 2: Aorten-Arteriosklerose – Risiko in Relation zur Teeaufnahme*			
	Teeaufnahme, ml/Tag (Tassen/Tag)		
>500(>4)	0	≤250 (1-2)	>250-≤500 (3-4)
<b>Leichte Arteriosklerose</b>			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht	1	1,03 (0,74-1,42)	0,88 (0,63-1,23)
Risikoberechnung unter Berücksichtigung aller Störgrößen	1	1,15 (0,82-1,61)	1,05 (0,73-1,49)
<b>Mittlere Arteriosklerose</b>			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht	1	0,69 (0,53-0,91)	0,58 (0,44-0,76)
Risikoberechnung unter Berücksichtigung aller Störgrößen	1	0,78 (0,59-1,03)	0,72 (0,54-0,97)
<b>Schwere Arteriosklerose</b>			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht	1	0,46 (0,28-0,77)	0,36 (0,21-0,61)
Risikoberechnung unter Berücksichtigung aller Störgrößen	1	0,54 (0,32-0,92)	0,47 (0,27-0,81)

Tabelle 3: Aorten-Arteriosklerose – Risiko in Relation zur Teeaufnahme bei Männern*			
	Teeaufnahme, ml/Tag (Tassen/Tag)		
>500(>4)	0	≤250 (1-2)	>250-≤500 (3-4)
<b>Leichte Arteriosklerose</b>			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung des Alters 0,82 (0,46-1,46)	1	1,00 (0,64-1,57)	1,07 (0,66-1,75)
Risikoberechnung unter Berücksichtigung aller Störgrößen 0,94 (0,50-1,75)	1	1,09 (0,68-1,75)	1,25 (0,74-2,13)
<b>Mittlere Arteriosklerose</b>			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung des Alters 0,81 (0,51-1,29)	1	0,70 (0,48-1,01)	0,82 (0,55-1,23)
Risikoberechnung unter Berücksichtigung aller Störgrößen 0,89 (0,54-1,46)	1	0,71 (0,48-1,06)	0,90 (0,59-1,39)
<b>Schwere Arteriosklerose</b>			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung des Alters 0,41 (0,13-1,28)	1	0,60 (0,27-1,35)	0,87 (0,37-2,00)
Risikoberechnung unter Berücksichtigung aller Störgrößen 0,44 (0,13-1,48)	1	0,67 (0,28-1,59)	1,17 (0,47-2,92)

\* Die Risikoberechnung erfolgte mittels des Modells der Multivariablen Logistischen Regression (95% Konfidenz Intervall), unter Berücksichtigung der möglichen Störgrößen wie Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Rauchgewohnheiten, Bildung sowie Konsum von Alkohol, Kaffee, antioxidativen Vitaminpräparaten und Fett- und Energieaufnahme.

Tabelle 4: Aorten-Arteriosklerose – Risiko in Relation zur Teeaufnahme bei Frauen*			
	Teeaufnahme, ml/Tag (Tassen/Tag)		
>500(>4)	0	≤250 (1-2)	>250-≤500 (3-4)
<b>Leichte Arteriosklerose</b>			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung des Alters	1	1,09 (0,68-1,74)	0,84 (0,53-1,34)
1,06 (0,65-1,73)			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung aller Störgrößen	1	1,28 (0,78-2,09)	1,05 (0,64-1,71)
1,29 (0,76-2,19)			
<b>Mittlere Arteriosklerose</b>			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung des Alters	1	0,72 (0,49-1,07)	0,48 (0,32-0,71)
0,55 (0,36-0,83)			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung aller Störgrößen	1	0,93 (0,61-1,41)	0,71 (0,46-1,07)
0,83 (0,52-1,31)			
<b>Schwere Arteriosklerose</b>			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung des Alters	1	0,38 (0,20-0,76)	0,22 (0,11-0,44)
0,17 (0,08-0,37)			
Risikoberechnung unter Berücksichtigung aller Störgrößen	1	0,46 (0,23-0,96)	0,29 (0,13-0,60)
0,23 (0,09-0,54)			

\* Die Risikoberechnung erfolgte mittels des Modells der Multivariablen Logistischen Regression (95% Konfidenz Intervall), unter Berücksichtigung der möglichen Störgrößen wie Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Rauchgewohnheiten, Bildung sowie Konsum von Alkohol, Kaffee, antioxidativen Vitaminpräparaten und Fett- und Energieaufnahme.

## Diskussion

Unter Berücksichtigung möglicher methodischer Probleme sowie aller denkbaren Confounder im statistischen Modell, interpretieren die Autoren ihre Ergebnisse als deutlichen Hinweis darauf, dass Teetrinken einen protektiven Effekt auf ischämische Herzerkrankungen hat. Sie leiten dies ab aus der gefundenen statistisch signifikanten umgekehrten Beziehung zwischen Teekonsum und fortgeschrittener Arteriosklerose der Aorta, vor allem bei Frauen. Trotz dieser Ergebnisse sind sie der Ansicht, dass noch weitere Untersuchungen nötig sind, um genau herauszufinden, welche Mechanismen den protektiven Effekt von Tee-Flavonoiden auf das Herz-Kreislauf-System ausmachen.

## Weiterführende Literatur:

1. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*. 1993;342:1007-1011.
2. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ*. 1996;312:478-481.
3. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the Seven Countries Study. *Arch Intern Med*. 1995;155:381-386.
4. Torel J, Cillard J, Cillard P. Antioxidant activity of flavonoids and reactivity with peroxy radical. *Phytochemistry*. 1986;25:383-385.
5. Viana M, Barbas C, Bonet B, et al. In vitro effects of a flavonoid-rich extract on LDL oxidation. *Atherosclerosis*. 1996;123:83-91.
6. Negre-Salvayre A, Salvayre R. Quercetin prevents the cytotoxicity of oxidized LDL on lymphoid cell lines. *Free Radic Biol Med*. 1992;12:101-106.
7. de Whalley CV, Rankin SM, Hoult JR, Jessup W, Leake DS. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages. *Biochem Pharmacol*. 1990;39:1743-1750.
8. Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, Hoult JR, Halliwell B. Inhibition of mammalian; 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives: relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol*. 1991;42:1673-1681.



9. Witteman JC, Kannel WB, Wolf PA, et al. Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (the Framingham Study). *Am J Cardiol.* 1990;66:1060-1064.
10. Witteman JC, Kok FJ, van Saase JL, Valkenburg HA. Aortic calcification as a predictor of cardiovascular mortality. *Lancet.* 1986;2:1120-1122.
11. Siitonen O, Uusitupa M, Pyörälä K, Lansimies E, Voutilainen S. Aortic calcification and their relationship to coronary heart disease and cardiovascular risk factors in patients with newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes and in non-diabetic subjects. *Cardiology.* 1987;74:335-343.
12. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol.* 1991;7:403-422.
13. Goldbohm RA, van den Brandt PA, Brants HA, et al. Validation of a dietary questionnaire used in a large-scale prospective cohort study on diet and cancer. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48:253-265.
14. Klipstein-Grobusch K, den Breeijen JH, Goldbohm RA, et al. Dietary assessment in the elderly: validation of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:588-596.
15. Nevo-tabel: Dutch Food Composition Table 1993[database]. The Hague, the Netherlands: Voorlichtingsbureau voor de Voeding; 1993.
16. Witteman JC, Grobbee DE, Valkenburg HA, et al. Cigarette smoking and the development and progression of aortic atherosclerosis: a 9-year population-based follow-up study in women. *Circulation.* 1993;88:2156-2162.
17. Witteman JC, Grobbee DE, Valkenburg HA, et al. A J-shaped relation between change in diastolic blood pressure and progression of aortic atherosclerosis. *Lancet.* 1994;343:504-507.
18. Hyman JB, Epstein FH. A study of the correlation between roentgenographic and post-mortem calcification of the aorta. *Am Heart J.* 1954;47:540-543.
19. Jensen OM, Wahrendorf J, Rosenquist A, Geser A. The reliability of questionnaire-derived historical dietary information and temporal stability of food habits in individuals. *Am J Epidemiol.* 1984;120:281-290.
20. Bots ML, Witteman JC, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis.* 1993;102:99-105.
21. Hertog ML, Hollman PC, van de Putte B. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines, and fruit juices. *J Agric Food Chem.* 1993;41:1242-1246.

22. Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 384-389.
23. Tijburg, L., Mattern, T., Folts, J., Weisgerber, U., Katan, M.: Tea flavonoids and cardiovascular diseases - A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*(1997); 37(8): 771-785
24. Kromhout, D.: Fatty acids, antioxidants, and coronary heart disease from an epidemiological perspective. *Lipids* (1999); 34: 27-31
25. Böhm, H., Boeing, H., Hempel, J., Raab, B., Kroke, A.: Flavonole, Flavone und Anthocyane als natürliche Antioxidantien in der Nahrung und ihre mögliche Rolle bei der Prävention chronischer Erkrankungen. *Z Ernährungswiss.* (1998); 37(2): 147-163