

Polyphenole aus grünem Tee und deren Wirkung gegen Entzündungen und Blutplättchenaggregation bei Menschen mit Neigung zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKL-Erkrankungen)

1. Zielsetzung

Erkrankungen des Herz-Kreislauf (HKL)-Systems, wie Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung und Herzinfarkt, zählen zu den häufigsten Krankheiten in Deutschland. Die folgende ergänzende bilanzierte Diät soll zur diätetischen Ernährung bei HKL-Erkrankungen eingesetzt werden.

1.1 Begriffsbestimmungen

Polyphenole aus grünem Tee:

Die gesundheitlich positive Wirkung von grünem Tee basiert auf den darin enthaltenen Polyphenolen. Die in Grünteeextrakten am konsequentesten detektierten Polyphenole vom Flavan-3-ol Typ und deren Gallate – sog. Grüntee catechine (GTC), in absteigender Reihenfolge und Konzentration, sind:^{1, 2}

- (-)-Epigallocatechin-3-gallat (EGCG)
- (-)-Epigallocatechin (EGC)
- (-)-Epicatechin-3-gallat (ECG)
- (-)-Epicatechin (EC)

Desweiteren enthalten Grünteeextrakte einen schwankenden Anteil an Minorkomponenten wie Theaflavingallate, Catechin sowie freie Gallussäure und freies Theaflavin.

Herz-Kreislauf-Erkrankung:

Der Begriff Herz-Kreislauf-Erkrankung (HKL-Erkrankung) umfasst im weitesten Sinne sämtliche Krankheiten des Herzens und des Blutkreislaufs. In der Epidemiologie und Statistik werden meist diejenigen Krankheiten als Herz-Kreislauf-Erkrankungen bezeichnet, die im Kapitel IX der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) der WHO aufgelistet sind. In der Humanmedizin gelten meist alle angeborenen und nicht durch Verletzung erworbenen Erkrankungen des Herzens, der Gefäße und des Kreislaufs als Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Das Kapitel IX der ICD trägt die Überschrift „Krankheiten des Kreislaufsystems“ und umfasst mit den Codes I00 bis I99³

- akutes rheumatisches Fieber,
- chronische rheumatische Herzkrankheiten (z. B. rheumatische Mitralklappenstenose),
- Bluthochdruck (Hypertonie),
- ischämische Herzkrankheiten (z. B. koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt),
- das Cor pulmonale und Krankheiten des Lungenkreislaufes (z. B. pulmonale Hypertonie),
- sonstige Herzkrankheiten (z. B. Perikarditis, Endokarditis, nichtrheumatische Herzklappenfehler),
- zerebrovaskuläre Krankheiten (z. B. Hirnblutung und Hirninfarkt),
- Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren (z. B. arterielle Verschlusskrankheit, verursacht durch Atherosklerose (AS)),
- anderenorts nicht klassifizierte Krankheiten der Venen (z. B. Thrombose, Krampfadern), der Lymphgefäße und der Lymphknoten und
- sonstige Krankheiten des Kreislaufsystems (z. B. Hypotonie, Ösophagusvarizen).

Nicht enthalten sind beispielsweise angeborene Herzfehler wie der Vorhofseptumdefekt, angeborene Gefäßmissbildungen wie die Aortenisthmusstenose, Tumore des Herzens oder der Gefäße, entzündliche und nekrotisierende Gefäßerkrankungen wie die Panarteriitis nodosa und das Takayasu-Syndrom, Herz- und Gefäßverletzungen und transitorische ischämische Attacken.

Blutplättchen- /Thrombozytenaggregation:

Die Thrombozytenaggregation stellt den Vorgang der Zusammenlagerung (Aggregation) von Blutplättchen (Thrombozyten) dar. Damit Thrombozyten aggregieren, müssen sie durch äußere Signale aktiviert werden. Dies geschieht z. B. im Falle der Blutgefäßwandverletzung, etwa durch Bluthochdruck bei gleichzeitig hoher Viskosität des Blutes. Durch Schädigung von Endothelzellen beginnt der Prozess der „Arterienverkalkung“ - sog. Atherosklerose (AS).

C-reaktives Protein (CRP):

Das CRP als unspezifischer Entzündungsparameter wird u. a. zur Beurteilung entzündlicher Erkrankungen herangezogen. Es handelt sich um ein Protein, dessen Blutkonzentration im Rahmen einer Immunantwort bei entzündlichen Erkrankungen ansteigt.⁴ CRP wird von arteriosklerotischen Plaques synthetisiert und freigesetzt. Daher ist CRP direkt am arteriothrombotischen Prozess beteiligt. Der CRP-Spiegel korreliert eng mit der Plaquebelastung der Gefäße. Ein erhöhter CRP-Wert steigert das Risiko auf Schlaganfall und Herzinfarkt.⁵

Grüner Tee:

Blätter der Teepflanze *Camelia sinensis*, Fam. Theaceae, unfermentiert.⁶

Schwarzer Tee:

Blätter der Teepflanze *Camelia sinensis*, Fam. Theaceae, fermentiert. Beim schwarzen Tee handelt es sich um dieselbe Pflanze wie beim grünen Tee. Durch eine abweichende Verarbeitungsmethode kommt es beim schwarzen Tee aber zu einem höheren Verlust der Polyphenole als im grünen Tee.⁵

2. Einordnung nach der Diätverordnung

Das Produkt ist nach § 1 (2) 1a) ein **diätetisches Lebensmittel** und fällt somit unter diese Verordnung.

Nach § 1 (4a) 2b handelt es sich um eine **ergänzende bilanzierte Diät** mit einer für bestimmte Beschwerden spezifischen oder für eine bestimmte Krankheit oder Störung angepassten Nährstoffformulierung, die sich nicht für die Verwendung als einzige Nahrungsquelle eignet.

Es ist nach **Anlage 8** in die **Gruppe 4: Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diäten)** einzuordnen.

Dadurch ist es zulässig, dass nach § 21 in Verbindung mit VO(EG) 1991/21 Art 2(4) gesundheitsbezogene Angaben zu dem Produkt gemacht werden dürfen:

“Zur diätetischen Ernährung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HKL-Erkrankungen)”

3. Design der Supplementierung

Wirkungsdosis:

Tagesdosis: 900 mg Grünteeextrakt, davon 450 mg Polyphenole
Einnahme: aufgeteilt in 2 Kapseln am Tag

Darreichungsform:

Gelatine (HGK)-Kapseln mit Grünteeextrakt, standardisiert auf Polyphenolgehalt 50 %.

Sicherheit:

Keine adversen Effekte während einer sechswöchigen placebokontrollierten Doppelblindstudie.⁷

Keine adversen Effekte während der 11 Jahre laufenden *Ohsaki-Studie* mit 40.530 Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren.⁸

Wirkungsweise und Nachweis der Wirksamkeit:

Thrombozyten (Blutplättchen) sind kernlose Zellen, die eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung (Hämostase) spielen. Durch Hemmung der Thrombozytenaggregation wird die Wahrscheinlichkeit einer Thrombosebildung in den Koronararterien verringert. Die Gefahr, an einer HKL-Erkrankung, wie dem akuten Koronarsyndrom, zu erkranken oder an einem Herzinfarkt zu versterben, wird gesenkt. Bislang bekannte Methoden im Rahmen einer medikamentösen Prävention stellen u. a. einen Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern dar. Zu solchen herkömmlichen Thrombozytenaggregationshemmern zählt z. B. Acetylsalicylsäure (ASS). Bei Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko sinkt unter ASS-Medikation die Letalität.^{9, 10} Einen Marker für die Thrombozytenreaktivität stellen die im

Tabelle 1: Zusammensetzung von einem Tee-Sachet und einem Placebo-Sachet mit aufgeführter Prozentangabe der sekundären Pflanzenstoffe. (Quelle: Steptoe, Andrew, et al. "The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial." *Atherosclerosis* 193.2 (2007): 277-282.)

Component	Dose (mg)
Tea	
Tea extract	1050
Maltodextrin	4200
Lemon/apple flavouring	150
Caramel colour	157
Citric acid	96
Malic acid	21
Caffeine (naturally occurring)	72
Placebo	
Maltodextrin	4200
Lemon/apple flavouring	150
Caramel colour	157
Citric acid	96
Malic acid	21
Caffeine	72
Component	Percentage
Black tea formulation (galenic form)	
Gallic acid	1.078
Theobromine	0.346
Epicatechin	1.167
Catechin	0.230
Epigallocatechin	0.524
Epicatechin-3-gallate	1.445
Epigallocatechin-3-gallate	2.548
Theaflavin	0.252
Theaflavin-3-monogallate	0.205
Theaflavin-3'-monogallate	0.064
Caffeine	6.450
Theaflavin-3-digallate	<0.05

Die Probanden bekamen täglich vier Sachets mit je 1050 mg Tee (s. Tabelle 1), die einen Polyphenolgehalt von 6,4 %, also 268 mg Polyphenole pro Tagesdosis aufwiesen. Die Gabe entsprach vier Tassen starken schwarzen Tee pro Tag. (In der vorliegenden EBD wird unter der Berücksichtigung dieser Tagesdosis an *Camelia sinensis*-Polyphenolen als Mindestmenge, eine Galenik mit einer Tagesdosis von 450 mg gewählt. Der Polyphenolgehalt umfasst sowohl die in der Begriffbestimmung definierten Hauptpolyphenole, als auch Minorkomponenten (s. Tabelle 1.)

Biomarker im Blut, wie CRP und durchflusscytometrische Plättchenaggregatbestimmung wurden zur Charakterisierung von inflammatorischen Prozessen und Blutplättchenaktivierung herangezogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Der Einfluss von Tee und Placebo auf die Biomarker (Quelle: Steptoe, Andrew, et al. "The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial." *Atherosclerosis* 193.2 (2007): 277-282.)

Table 2
Biological effects of tea and placebo treatment

Variable	Conditions	Pre-treatment mean (S.D.)	Group difference pre-treatment (P)	Post-treatment adjusted for pre-treatment mean (S.E.M.)	Group difference post-treatment (P)
Monocyte-platelet aggregates (%)	Tea (37)	5.81 (1.3)	0.57	5.84 (0.19)	0.027
	Placebo (38)	5.99 (1.4)		6.50 (0.19)	
Neutrophil-platelet aggregates (%)	Tea (37)	4.62 (0.89)	0.80	4.42 (0.10)	0.017
	Placebo (38)	4.57 (1.0)		4.77 (0.10)	
Leukocyte-platelet aggregates (%)	Tea (37)	5.04 (0.80)	0.78	4.82 (0.10)	0.027
	Placebo (38)	4.99 (1.1)		5.14 (0.10)	
Platelet count ($10^{-9}/l.$)	Tea (37)	280.9 (63.0)	0.49	303.2 (10.4)	0.66
	Placebo (38)	292.2 (78.1)		309.7 (10.3)	
Total antioxidant capacity (mmol/L.)	Tea (37)	1.55 (0.26)	0.89	1.58 (0.04)	0.26
	Placebo (38)	1.56 (0.21)		1.52 (0.04)	
C-reactive protein (mg/L.)	Tea (31)	1.04 (0.64)	0.57	0.76 (0.08)	0.05
	Placebo (34)	0.93 (0.84)		0.97 (0.07)	
sP-Selectin (mg/ml)	Tea (33)	53.1 (21.3)	0.53	54.0 (1.5)	0.69
	Placebo (36)	56.4 (21.6)		54.9 (1.4)	

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer betrug 33,2 Jahre. Bei den meisten handelte es sich um Europäer, wobei 75 % einen höheren Bildungsabschluss hatten. Der durchschnittliche BMI lag bei 25,5. Zwischen der Verum- und der Placebogruppe gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, ethnischer Herkunft, des Bildungsstandes, des BMI oder anderer demographischer Charakteristika.

Aus den Ergebnissen der Studie wird ersichtlich, dass signifikante Unterschiede zwischen der Verumgruppe und der Placebogruppe in den Parametern CRP ($P=0,05$), Monozyten-Plättchenaggregation ($P=0,027$), Neutrophil-Plättchenaggregation ($P=0,017$) und Gesamtleukozyten-Plättchenaggregation ($P=0,027$) vorhanden sind. Bei der Teetrinkergruppe sind die Werte signifikant niedriger. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass chronischer Teekonsum die Plättchenaktivierung reduziert, den CRP-Spiegel senkt und somit zu nachhaltiger kardiovaskulärer Gesundheit beiträgt.

Desweiteren wird diese Aussage in einer weiteren, sehr bekannten Studie aus Japan belegt. Die über einen Zeitraum von elf Jahren durchgeführte bevölkerungsbezogene prospektive Kohortenstudie (*Ohsaki-Studie*) mit 40 530 Teilnehmern zeigt einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von grünem Tee und einem verminderten Risiko an HKL-Erkrankungen. Von den 40.000 Testpersonen im Alter zwischen 40 und 79 Jahren wiesen diejenigen, die mehr als fünf Tassen grünen Tee pro Tag tranken, eine signifikant niedrigere Sterblichkeitsrate bezüglich HKL-Erkrankungen auf als diejenigen, die weniger als eine Tasse täglich konsumierten. Auffällig sind jedoch die Unterschiede in der Wirkung zwischen den beiden Geschlechtern. So konnte für die Frauen im Vergleich zu den Männern durch den höheren Teekonsum ein bis zu 31% geringeres Risiko (vgl. Männer 22 % geringeres Risiko) für die Erkrankung an HKL-Erkrankungen festgestellt werden.^{12, 8}

In einer anderen randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde eine standardisierte Grüntee kapsel mit entkoffeinierten Grünteeextrakt und einem Polyphenolgehalt von mindestens 80 % verwendet. Die Probanden bekamen 100 mg L-Theanin und 200 mg von dem beschriebenen Grünteeextrakt zweimal am Tag. Die Verumgruppe bestand aus 23

Männern und Frauen (Durchschnittsalter $28,9 \pm 7,95$ Jahre), die Placebogruppe aus 21 Männern und 33 Frauen (Durchschnittsalter $30,3 \pm 11,2$ Jahre). Es wurden Risikofaktoren für HKL-Erkrankungen wie Bluthochdruck und LDL-Cholesterol sowie Marker für oxidativen Stress und Entzündung bestimmt. Nach drei Monaten konnte der Blutdruck signifikant gesenkt werden. LDL-Cholesterol-Spiegel sowie Malondialdehyd- und Serumamyloid- α -Spiegel waren bereits nach drei Wochen signifikant niedriger.¹³

4. Rezeptur

Die beiliegende Rezeptur (s. Anhang) entspricht den gemachten Vorgaben aus Punkt 3. Die verwendeten Zusatzstoffe beziehen sich auf den Anhang 2 der Diätverordnung (DiätV). Das BVL wird informiert, soweit Änderungen in der Rezeptur erfolgen.

5. Verpackung und Darreichungsform

5.1 Angaben auf der Verpackung nach der Lebensmittelinformationsverordnung (LMIV):

Nach § 9 LMIV

- a) Bezeichnung: Grünteeextrakt (50 % Polyphenole)
- b) Zutaten: Grünteeextrakt (50 % Polyphenole), Überzugsmittel Gelatine (Kapselhülle)
- c) Allergene -
- d) Menge der Zutaten siehe §17 DiätV
- e) Nettofüllmenge
- f) MHD: nach Angabe
- g) Aufbewahrung: Raumtemperatur, lichtgeschützt, trocken
- h) Hersteller: Plantafood medical, Am Sportplatz 3; Leiningen
- i) Ursprungsland: -
- j) Gebrauchsanweisung: 2 Kapseln am Tag mit ausreichend Flüssigkeit einnehmen. Es ist ein Arzt zu konsultieren, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien).
- k) Alkoholgehalt: -
- l) Nährwert:

	Pro 100 g		Pro Tagesverzehr	
	0 kJ	0 kcal	0 kJ	0 kcal
Brennwert	0 kJ	0 kcal	0 kJ	0 kcal
Fett	-		-	
Eiweiß	-		-	
Kohlenhydrate	-		-	
Salz	-		-	
BE			0	

Nach Diätverordnung (DiätV)

Nach § 14 – 17: -

Nach § 17:

	Pro 100 g
Grünteeextrakt	82,42 g, davon 41,21 g Polyphenole
HGK	17,58 g

Nach § 21:

- (1) „Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät)
- (2.1) Ergänzende bilanzierte Diät zur diätetischen Behandlung von Herz-Kreislauf (HKL)-Erkrankungen.
- (2.2) Enthält Grüntee catechine (GTC), die zu der Gruppe der Polyphenole zählen, in hoher Konzentration zur Verminderung der Blutplättchenaggregation und mit der HKL-Erkrankung einhergehenden Entzündungserscheinungen.
- (2.3) dto.

Wichtige Hinweise:

- (2.4) Die vorliegende ergänzende Diät ist nicht zur alleinigen Ernährung geeignet.
- (2.5) Nicht für Kinder geeignet.
- (2.6) – (keine gefährliche Wirkung auf andere Personengruppen außer 2.8)
- (2.7) Nur unter ärztlicher Aufsicht einnehmen.
- (2.8) Patienten, die Blutgerinnungshemmer (Antikoagulantien) einnehmen. Im Zweifelsfall unbedingt vorher den behandelnden Arzt konsultieren.

Nach § 22 – 24: -

5.2 Einnahmezeitpunkt und Menge:

2 Kapseln täglich mit ausreichend Flüssigkeit zu einer Mahlzeit einnehmen.

¹ Ann Beltz, Lisa, et al. "Mechanisms of cancer prevention by green and black tea polyphenols." *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* 6.5 (2006): 389-406.

² Khan, Naghma, et al. "Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate." *Cancer research* 66.5 (2006): 2500-2505.

³ DIMDI, ICD 10 Kapitel IX <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-who/kodesuche/onlinefassungen/htmlamtl2013/chapter-ix.htm>

⁴ T. A. Pearson, G. A. Mensah u. a.: *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association.* In: *Circulation*. Band 107, Nummer 3, Januar 2003, S. 499–511

⁵ http://www.trillium.de/fileadmin/user_upload/News_ePubs/Fachartikel/2013/Kolde_e-Pub_Koronare_Herzkrankheit_0714.pdf

⁶ Belitz, Hans-Dieter, and Werner Grosch. "Lehrbuch der Lebensmittelchemie." (1982).

⁷ Steptoe, Andrew, et al. "The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial." *Atherosclerosis* 193.2 (2007): 277-282.

⁸ Kuriyama, Shinichi, et al. "Green tea consumption and mortality due to cardiovascular disease, cancer, and all causes in Japan: the Ohsaki study." *Jama* 296.10 (2006): 1255-1265.

⁹ R. Dietz et al.: *Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK).* Zeitschrift für Kardiologie 92:501-521 (2003)

¹⁰ Nationale Versorgungsleitlinie der Bundesärztekammer, Chronische KHK, Version 1.8, April 2008.

¹¹ Hagberg IA, Lyberg T. Evaluation of circulating platelet-leukocyte conjugates: a sensitive flow cytometric assay well suited for clinical studies. *Platelets* 2000;11:151-60.

¹² Kuriyama, Shinichi. "The relation between green tea consumption and cardiovascular disease as evidenced by epidemiological studies." *The Journal of nutrition* 138.8 (2008): 1548S-1553S.

¹³ Nantz, Meri P., et al. "Standardized capsule of *Camellia sinensis* lowers cardiovascular risk factors in a randomized, double-blind, placebo-controlled study." *Nutrition* 25.2 (2009): 147-154.