



Wissenschaftlicher Informationsdienst Tee

Verringert Teetrinken die Sterblichkeit nach akutem Herzinfarkt?

Dr. oec.troph. Eva-Maria Schröder, Ernährungs-Beratungs-Service, Tutzing

Verschiedene Studien legen einen Zusammenhang zwischen Teekonsum und einer niedrigeren Mortalität¹ bei Menschen mit kardio-vaskulären Erkrankungen nahe. Jetzt haben amerikanische Wissenschaftler aus Massachusetts erstmals den Effekt von Teetrinken auf die Sterblichkeit nach einem akuten Herzinfarkt betrachtet. Über diese Wirkung war bislang wenig bekannt. Im Rahmen der Onset-Studie (*The Determinants of Myocardial Infarction Onset Study*) wurden die Teilnehmer nach ihrem Teekonsum im Jahr vor ihrem Herzinfarkt befragt. Dabei fanden die Forscher heraus, dass Teetrinken mit einem längeren Überleben nach akutem Herzinfarkt verbunden war. Dieses Ergebnis galt sowohl für die Gesamtsterblichkeit als auch für die kardio-vaskuläre Sterblichkeit. Teetrinken hat also einen schützenden Effekt.

Einführung

Die Effekte von Tee auf die Gesundheit wurden bereits in großem Umfang untersucht. Tee enthält Flavonoide und andere antioxidativ wirkende Stoffe (1). Die Flavonoide, eine weit verbreitete Klasse von Antioxidanzien, kommen in natürlicher Weise in zahlreichen pflanzlichen Lebensmitteln vor, vor allem auch in Grünem und Schwarzem Tee. Ihnen wird eine schützende Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System nachgesagt. Beispielsweise können Flavonoide die Gefäß schädigende Wirkung des LDL-Cholesterins durch die Unterdrückung seiner Oxidation senken (2,3). Der Zusammenhang zwischen Tee- bzw. Flavonoidkonsum und koronaren Herzerkrankungen oder der Gesamtsterblichkeit gesunder Erwachsener ist in epidemiologischen Studien bisher zwar nicht eindeutig belegt (4–12), aber Teetrinken scheint den stärksten schützenden Effekt bei Patienten mit kardio-vaskulären Erkrankungen zu haben (13). Beispielsweise zeigte eine Studie an Männern mit bestehender kardio-vaskulärer Erkrankung, dass die Zufuhr von Flavonoiden mit einer 37 Prozent niedrigeren Mortalität an dieser Erkrankung einherging (6). Allerdings waren die Ergebnisse nur begrenzt aussagekräftig und statistisch nicht signifikant. Eine randomisierte Cross-Over-Studie (13) zeigte, dass kurz- und langfristiger Konsum von Schwarzem Tee eine Funktionsstörung des Endothels² bei Patienten mit dokumentierter koronarer Herzerkrankung umkehren konnte, woraus sich ein plausibler Mechanismus für die Wirkung von Tee auf Patienten mit kardio-vaskulärer Erkrankung ableiten ließe. Auch die Rotterdam-Studie hat gezeigt, dass Teetrinker seltener an Herzinfarkten erkranken und sterben (siehe W.I.T 1/2001).

¹ Sterblichkeit

² einschichtige zellige Auskleidung der Gefäße

Diese primär präventive Wirkung wurde auf den hohen Gehalt an Flavonoiden im Schwarzen Tee zurückgeführt.

Vor dem Hintergrund dieser zahlreichen epidemiologischen Studien beschäftigte die amerikanische Forschergruppe um K. J. Mukamal die Frage nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Teekonsum und Sterblichkeit nach einem akuten Herzinfarkt – also die Frage, ob Teekonsum eine sekundär-präventive Wirkung nach einem überstandenen Herzinfarkt hat. Ihnen war keine Studie bekannt, die einen solchen Nutzen für die Überlebenden eines Infarktes untersucht hatte.

Zur Überprüfung der Hypothese, dass Teetrinker einen akuten Herzinfarkt längere Zeit überleben, untersuchten die Autoren daraufhin Patienten, die an der Onset-Studie teilnahmen (14).

Methode

Die Onset-Studie ist eine prospektive, multizentrische Kohorten-Studie, die hospitalisierte Patienten nach einem akuten Herzinfarkt untersucht. Sie wurde insgesamt an 45 Krankenhäusern und medizinischen Zentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt. Zwischen August 1989 und September 1994 wurden, als Teil der Onset-Studie, 1935 Patienten (601 Frauen und 1334 Männer), die im Mittel vier Tage vorher einen Herzinfarkt erlitten hatten, von ausgebildeten Interviewern zur Klärung der oben genannten Fragestellung unter anderem auch zu ihrem Teekonsum befragt. In die Befragung wurden nur Infarkt-Patienten aufgenommen, die festgesetzten Aufnahmekriterien entsprachen. In die Auswertung gingen letztlich die Daten von 1900 Personen ein, die freiwillig an der Studie teilnahmen.

Die geschulten Interviewer verwendeten standardisiertes und strukturiertes Daten- und Befragungsmaterial. Die Teilnehmer wurden nach ihrer üblichen Konsumhäufigkeit von koffeinhaltigem Tee im Laufe des letzten Jahres – also dem Jahr vor dem Infarkt – befragt. Basierend auf der Häufigkeitsverteilung vom Teekonsum bei den Befragten, wurden drei Gruppen gebildet:

1. **Nicht-Teetrinker** (n=1019)
2. Patienten, die weniger als 14 Tassen pro Woche (n=615) konsumierten, dies galt als **moderater/mäßiger Teekonsum**
3. Patienten, die 14 oder mehr Tassen (n=266) pro Woche tranken, dies galt als **hoher Tee-Konsum**.

Der Verbrauch an koffeinfreiem Tee wurde nicht erhoben. Außerdem gingen Daten zur Demografie, zur medizinischen Vorgeschichte, Laborparameter, Untersuchungsergebnisse und Medikamentengebrauch in die Untersuchung ein.

Die Forscher erfassten dann die Todesfälle von Onset-Studienteilnehmern bis zum 31. Dezember 1995 (eine mittlere follow-up-Zeit von 3,8 Jahren) und stufte sie nach kardio-vaskulär und nicht kardio-vaskulär ein. Der Teekonsum wurde sodann in einem verblindeten Ansatz in Beziehung gesetzt.

Ergebnisse

Bei den moderaten Teetrinkern betrug der mittlere Konsum zwei Tassen, die starken Teetrinker nahmen im Mittel 19 Tassen pro Woche zu sich. Die starken Teetrinker waren durchschnittlich älter, häufiger Frauen und hatten einen niedrigeren Body Mass Index (waren also schlanker). Sie waren ähnlich häufig Raucher und litten in ähnlicher Häufigkeit unter Bluthochdruck. Schulbildung und Haushaltseinkommen waren vergleichbar. Weitere Daten sind der Tabelle 1 zu entnehmen, die die charakteristischen Daten des Untersuchungskollektives, untergliedert nach der Höhe ihres Teekonsums, zeigt.

Tabelle 1: Kenngrößen der befragten 1900 Onset-Studienteilnehmer und ihr üblicher Teekonsum pro Woche

	Usual Weekly Tea Consumption			P*
	None	<14 Cups	≥14 Cups	
Number	1019	615	266	...
Age, y [†]	61±12	61±13	63±13	0.06
Female, %	29	31	41	<0.001
White, %	92	89	90	0.11
BMI, kg/m ² [‡]	27.5±5.3	27.2±5.0	26.4±5.0	0.02
Present smoker, %	35	32	32	0.42
Former smoker, %	43	40	39	0.29
Hypertension, %	44	44	45	0.87
Diabetes, %	22	20	17	0.14
Previous myocardial infarction, %	30	27	25	0.31
Noncardiac comorbidity, % [‡]	13	17	17	0.08
Regular use of				
Aspirin, %	33	33	35	0.78
β-Blockers, %	22	18	19	0.16
Ca ²⁺ -blockers, % [§]	26	22	23	0.12
ACE inhibitors, %	12	13	9	0.20

Digoxin, %	8	7	8	0.52
Hypolipidemics, %	8	8	6	0.79
Diuretics, %	20	19	21	0.77
Thrombolytic use, %	34	39	38	0.12
Complications during admission, %				
CHF	15	14	15	0.81
VT [¶]	15	9	11	0.002
Income, \$ [‡]	38 322±13 169	38 822±13 282	37 699±12 671	0.50
Exertion ≥ 6 MET (episodes/week), %				
<1	83	78	83	0.03
1-4	9	13	8	
≥ 5	8	10	10	
Education, %				
Less than high school	25	22	26	0.35
High school	40	42	44	
Some college	35	35	30	
Alcohol intake (servings/week), %				
None	51	41	47	0.002
<7	33	42	37	
≥ 7	16	17	16	
Caffeinated coffee intake (cups/week), [†]	18±27	16±19	12±28	<0.001
None, %	27	18	40	<0.001
≤ 14 , %	39	51	38	
>14, %	34	31	23	

*P values for binary and continuous variables derive from exact tests and ANOVA, respectively.

[†]Mean values with SD are shown for continuous variables.

[‡]Noncardiac comorbidity included a previous history of stroke, cancer, renal disease, or respiratory disease.

[§]Ca²⁺-blockers indicates calcium-channel blockers.

^{||}CHF indicates congestive heart failure during the index hospitalization.

[¶]VT indicates ventricular tachycardia during the index hospitalization.

[#]Household income was derived from zip codes according to 1990 United States Census Bureau data.

Von den 1900 in die Untersuchung einbezogenen Patienten starben 313 (16 Prozent) während des mittleren follow-ups von 3,8 Jahren. Annähernd 75 Prozent der Todesursachen waren kardio-vaskulären Ursprungs. Tabelle 2 zeigt den Zusammenhang zwischen Teekonsum und Gesamtsterblichkeit auf.

Tabelle 2: Risiko-Darstellung für die Gesamt- und kardio-vaskuläre Sterblichkeit der befragten Onset-Studienteilnehmer nach akutem Herzinfarkt und ihr wöchentlicher Teekonsum

	Usual Weekly Tea Consumption			P (trend)
	None	<14 Cups	≥14 Cups	
Number	1019	615	266	
Deaths (%)	191 (19)	86 (14)	37 (14)	
Cardiovascular deaths (%)	141 (14)	67 (11)	26 (10)	
Person-years	3747	2278	981	
Age- and sex-adjusted (95% CI)	1.00	0.69 (0.53–0.89)	0.61 (0.42–0.86)	<0.001
Full model* (95% CI)	1.00	0.72 (0.55–0.94)	0.56 (0.37–0.84)	<0.001
CV mortality† (95% CI)	1.00	0.79 (0.58–1.08)	0.54 (0.33–0.87)	0.005

*The full model adjusted for age, sex, previous myocardial infarction, noncardiac comorbidity, hypertension, diabetes, body mass index, present smoking, former smoking, educational attainment, race, household income, usual frequency of exertion, usual alcohol consumption, use of thrombolytic therapy, use of cardiac medications (aspirin, β-blockers, calcium-channel blockers, digoxin, diuretics, lipid-lowering agents, or ACE inhibitors), and congestive heart failure or ventricular tachycardia during hospitalization.

†These models show hazard ratios for death from cardiovascular causes, adjusted for the same covariates as the full model.

Die Ergebnisse lassen eine schützende Wirkung von koffeinhaltigem Tee vermuten: Patienten, die weniger als 14 große Tassen Tee pro Woche tranken, hatten in den folgenden knapp vier Jahren ein um 31 Prozent niedriges Sterberisiko als Nicht-Tee-Trinker. Bei den Vieltrinkern mit einem Konsum von mehr als 14 Tassen pro Woche war das Sterberisiko sogar um 39 Prozent gesenkt. Zusätzliche Kontrollen nach soziodemografischen und klinischen Merkmalen zeigten sogar, dass bei starken Teetrinkern das Sterberisiko in den knapp vier Jahren nach dem Herzinfarkt bei Einbeziehung aller Variablen in das statistische Modell gegenüber den Nicht-Trinkern um 44 Prozent niedriger lag. Auch die moderaten Teetrinker hatten den Nicht-Teetrinkern gegenüber noch einen Vorteil von 28 Prozent. Die Ergebnisse sind statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 2 zeigt außerdem, dass der Teekonsum in ähnlicher Weise wie für die Gesamtsterblichkeit auch umgekehrt assoziiert war mit der kardio-vaskulären Sterblichkeit. Dies war allerdings wegen des Überwiegens von kardio-vaskulären Todesfällen im Kollektiv zu erwarten. Um die Ergebnisse zu untermauern, wurden verschiedene weitere statistische Analysen durchgeführt.

Diskussion

Die Autoren fanden in dieser multizentrischen, prospektiven Kohorten-Studie an Überlebenden nach einem Herzinfarkt, dass der per Fragebogen erhobene Teekonsum während des Jahres vor dem Infarkt mit einer niedrigeren Sterblichkeit nach dem Herzinfarkt verbunden war. Dieser Zusammenhang war dosisabhängig und änderte sich auch nicht nach dem Adjustieren für sozio-demografische und klinische Daten, nachdem zuvor nach Alter und Geschlecht statistisch kontrolliert worden war. Das Ergebnis gilt sowohl für die Gesamtsterblichkeit als auch für die Sterblichkeit an kardio-vaskulären Ursachen. Teetrinken hat also einen schützenden Effekt.

In der Diskussion ihrer Publikation betrachten die Autoren der vorliegenden Studie weitere Untersuchungen in ähnlichem Zusammenhang. Ihnen sind keine früheren Studien bekannt, die speziell den Effekt von Teekonsum auf die Sterblichkeit nach einem akuten Herzinfarkt untersucht haben. Auch die Ergebnisse der Untersuchungen von Rimm et al. (6), Klatsky et al. (11) sowie die der „Zutphen Elderly Study“ (7) sind begrenzt durch genaue Untersuchungen der Sterblichkeit nach dem Infarkt.

Die Autoren diskutierten verschiedene mögliche Mechanismen, die eine Beziehung zwischen Teekonsum und Überleben nach akutem Herzinfarkt erklären könnten. Eine Möglichkeit sehen sie beispielsweise in einer Verbesserung der Endothelfunktion, wie sie eine randomisierte Untersuchung zeigte (13, 21). Auch die Hemmung der LDL-Oxidation durch Flavonoide könnte von Bedeutung sein (2), denn oxidiertes LDL könnte die Atherombildung³ fördern (22), so dass die Aufnahme von Antioxidanzien zumindest bei einigen Patienten einem Herzinfarkt vorbeugen könnte (23, 24, 25).

Einen anderen möglichen Mechanismus für einen schützenden Effekt von Tee auf kardio-vaskuläre Erkrankungen sehen sie in einer anti-thrombotischen Wirkung von Flavonoiden (26). Flavonoide hemmen die Blutplättchenaggregation in vitro. Allerdings ist unklar, ob diese Wirkung auch in vivo besteht (27, 28). Da Alkoholkonsum auch eine anti-thrombotische Wirkung hat, und die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Teekonsum sich besonders positiv bei Antialkoholikern auswirkt, wäre dies ein möglicher Mechanismus (29).

Ob der beobachtete Zusammenhang zwischen Teekonsum und Überleben nach Herzinfarkt diese physiologischen Effekte von Tee widerspiegelt oder ob möglicherweise Einflüsse anderer Faktoren, die im Zusammenhang mit Teetrinken stehen, verantwortlich sind, kann nach Meinung der Autoren nur in einer groß angelegten, randomisierten Langzeitstudie beantwortet werden.

³ Zystenbildung

Studienbegrenzungen – kritische Betrachtung der Ergebnisse durch die Autoren

In dieser Studie wurden Patienten gebeten, ihren normalen Konsum an koffeinhaltigem Grünen und Schwarzen Tee anzugeben, wobei aber nicht nach Teeart differenziert wurde. Möglicherweise gab es auch missklassifizierte Patienten als Nicht-Teetrinker, die vorwiegend koffeinfreien Tee tranken, obwohl koffeinhaltiger Schwarzer Tee in den USA den Hauptteil des Teekonsums in den Jahren der Untersuchung ausmachte.⁴ Außerdem verließ man sich auf selbstberichtete Angaben bezüglich des Teekonsums, die Methode hatte sich jedoch als verlässlich bei Frauen (31) und Männern (32) bewährt.

Wie bei jeder Beobachtungsstudie kann die beobachtete Beziehung, zumindest teilweise, auch durch andere Unterschiede zwischen Teetrinkern und Nicht-Teetrinkern erklärt werden. Beispielsweise lagen keine detaillierten Informationen über die Ernährungsweise der Patienten vor, so dass die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass Unterschiede in der Ernährung teilweise verantwortlich sind für den gefundenen Zusammenhang zwischen Tee und Überleben. Unter diesem Aspekt sind die Ergebnisse der „Zutphen Elderly Study“ jedoch aufschlussreich: Das Einbeziehen von Alter und Ernährungsweise der Studienpopulation in die statistische Auswertung verstärkte die Beziehung zwischen Flavonoidaufnahme und niedrigerer koronarer Sterblichkeit dort noch (7). Ähnliches fanden die Autoren auch in der vorliegenden Studie: Nach Einbeziehung weiterer Unterschiede zwischen Teetrinkern und Nicht-Teetrinkern in das statistische Modell (siehe Tabelle 2) verstärkte sich die Beziehung zwischen Tee und Sterblichkeit bei Viel-Teetrinkern, sobald nach Alter und Geschlecht kontrolliert wurde. Wenn bei der vorliegenden Studie möglicherweise irgendwelche Störgrößen unberücksichtigt geblieben sein sollten, dann müssten sie nach Ansicht der Autoren in engem Zusammenhang sowohl mit dem Teekonsum als auch der Langzeitsterblichkeit stehen und generell unabhängig von soziodemografischen und klinischen Merkmalen sein, für die statistisch kontrolliert wurde.

Die Möglichkeit, in der vorliegenden Untersuchung Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen den Probanden mit unterschiedlichen Teemengen (mäßiger/hoher Konsum) zu bestimmen, war begrenzt. Obwohl die Autoren einen konsistenten, abgestuften, umgekehrten Zusammenhang zwischen Teeaufnahme und Sterblichkeit fanden, war ein sehr hoher Teekonsum bei den Teilnehmern der Onset-Studie selten. Eine ähnliche Studie mit einer größeren Anzahl von Teetrinkern könnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Tee und Sterblichkeit genauer bestimmen.

⁴ Durch das in den USA übliche Verfahren der Entkoffeinierung wird der Flavonoidgehalt kaum beeinträchtigt (< 5 %).

Zusammengefasst fanden die Forscher um Mukamal bei den untersuchten Teilnehmern der Onset-Studie, dass Teetrinken mit einem längeren Überleben nach akutem Herzinfarkt verbunden war. Dieses Ergebnis galt sowohl für die Gesamtsterblichkeit als auch für die kardio-vaskuläre Sterblichkeit und änderte sich nicht mit zusätzlichen statistischen Schritten, nachdem für Alter und Geschlecht kontrolliert war. Obwohl die Ergebnisse die Hypothese unterstützen, dass Teetrinken möglicherweise das Überleben von Patienten nach einem Infarkt verlängert, ist es nach Meinung der Autoren nötig, diesen Zusammenhang durch weitere Beobachtungsstudien oder besser noch durch kontrollierte klinische Studien untermauern zu lassen.

Literatur:

1. Hoffman PCH, Feskens EJM, Katan MB. Tea flavonols in cardiovascular disease and cancer epidemiology. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 220: 198–202.
2. Yoshida H, Ishikawa T, Hosoi H, et al. Inhibitory effect of tea flavonoids on the ability of cells to oxidize low density lipoprotein. *Biochem Pharmacol.* 1999; 58: 1695–1703.
3. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis: current concepts. *JAMA.* 1990; 264: 3047–3052.
4. Geleijnse JM, Launer LJ, Hofman A, et al. Tea flavonoids may protect against atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2170–2174.
5. Stensvold I, Tverdal A, Solvoll K, et al. Tea consumption: relationship to cholesterol, blood pressure, and coronary and total mortality. *Prev Med.* 1992; 21: 546–553.
6. Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, et al. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med.* 1996; 125: 384–389.
7. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet.* 1993; 342: 1007–1011.
8. Hertog MG, Sweetnam PM, Fehily AM, et al. Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65: 1489–1494.
9. 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.
10. 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.
11. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Coffee, tea, and mortality. *Ann Epidemiol.* 1993; 375–381.
12. 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.
13. Duffy SJ, Keaney JF Jr, Holbrook M, et al. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001; 104: 151–156.
14. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, et al. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA.* 2001; 285: 1965–1970.
15. Mukamal KJ, Mittleman MA, Maclure M, et al. Recent aspirin use is associated with smaller myocardial infarct size and lower likelihood of Q-wave infarction. *Am Heart J.* 1999; 137: 1120–1128.

16. Census of Population and Housing, 1990: Summary Tape File 3. Washington, DC: Bureau of the Census; 1992.
17. Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Coffee consumption and coronary heart disease in women: a ten-year follow-up. *JAMA*. 1996; 275: 458–462.
18. Rich-Edwards JW, Corsano KA, Stampfer MJ. Test of the National Death Index and Equifax Nationwide Death Search. *Am J Epidemiol*. 1994; 140: 1016–1019.
19. Mukamal KJ, Muller JE, Maclure M, et al. Evaluation of sex-related differences in survival after hospitalization for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001; 88: 768–771.
20. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998; 17: 2265–2281.
21. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 101: 1899–1906.
22. Henricksen T, Mahoney EM, Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of biologically modified low density lipoproteins. *Arteriosclerosis*. 1983; 3: 149–159.
23. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, et al. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987; 84: 2995–2998.
24. Hessler JR, Morel DW, Lewis LJ, et al. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity. *Arteriosclerosis*. 1983; 3: 215–222.
25. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet*. 1996; 347: 781–786.
26. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, et al. The red wine phenolic *trans*-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta*. 1995; 235: 207–219.
27. Landolfi R, Mower RL, Steiner M. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids: structure-activity relations. *Biochem Pharmacol*. 1984; 33: 1525–1530.
28. Duffy SJ, Vita JA, Holbrook M, et al. Effect of acute and chronic tea consumption on platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1084–1089.
29. Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, et al. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55: 1012–1017.
30. Cleophas TJM, Tuinenberg E, van der Meulen J, et al. Wine consumption and other dietary variables in males under 60 before and after acute myocardial infarction. *Angiology*. 1996; 47: 789–796.

31. Salvini S, Hunter DJ, Sampson L, et al. Food-based validation of a dietary questionnaire: the effects of week-to-week variation in food consumption. *Int J Epidemiol.* 1989; 18: 858–867.
32. Grobbee DE, Rimm EB, Giovannucci E, et al. Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1026–1032.