

커피와 대사증후군 : 체계적 문헌고찰 및 메타분석*

이유진 · 손자경 · 장지영 · 박 경†

영남대학교 식품영양학과

Coffee and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis*

Lee, Yujin · Son, Jakyung · Jang, Jiyoung · Park, Kyong†

Department of Food and Nutrition, Yeungnam University, Gyeongsbuk 38541, Korea

ABSTRACT

Purpose: Coffee is the most frequently consumed food item in South Korea after rice and cabbage. Coffee contains various substances, including caffeine, cafestol, kahweol, chlorogenic acid, and many other known and unknown ingredients with some health benefits. Especially, cumulative evidence has shown that regular coffee use is associated with lower risk of type 2 diabetes, although limited and inconsistent data are available regarding metabolic syndrome. **Methods:** This study reviewed all available scientific and epidemiologic evidence on coffee consumption, metabolic syndrome, and the association between them. Most epidemiologic research regarding this association was of a cross-sectional design, and a few case-control and cohort studies were available. We conducted meta-analysis with 11 observational studies investigated in Europe, America, and Asia. Summary odds ratios (OR) were calculated using a random-effects model. **Results:** The overall OR of metabolic syndrome was 0.90 (95% Confidence Interval (CI), 0.81–0.99) for the highest category of coffee intake compared with the lowest intake category. These associations were stronger in populations of US and Europe (OR 0.84, 95% CI 0.76–0.94), whereas no association was observed in the Asian population (OR 1.00, 95% CI 0.81–1.23). **Conclusion:** The review results indicate that frequent coffee consumption may be beneficial to metabolic syndrome, but the association between coffee consumption and metabolic syndrome may differ by nations or continents.

KEY WORDS: coffee, metabolic syndrome, meta-analysis

서 론

커피는 세계에서 가장 많이 소비되고 있는 음료 중 하나로, 그 소비량이 꾸준히 증가하고 있다.¹ 우리나라에서도 커피는 쌀과 배추 다음의 순위를 차지할 만큼 다빈도 식품으로 자리잡고 있고, 지난 10년간 국내 커피 소비의 연평균 성장률은 약 3.6%의 수준을 보였다.^{2,3} 국내의 커피 소비 형태는 여과식 원두 커피를 주로 마시는 미국, 유럽 등의 서구 국가와는 달리 물에 녹여먹는 인스턴트 커피믹스가 주를 이루고 있으며, 이러한 형태의 소비가 국내 커피 시장의 약 90% 이상을 차지하고 있다.⁴

커피를 자주 또는 많이 마실수록 당뇨병의 발병 위험이 낮아진다는 연구들이 꾸준히 제시되고 있고,⁵ 당뇨병과

기전이 밀접하게 관련되어 있는 대사증후군과의 연관성도 보고되고 있다.⁶ 대사증후군은 WHO에 의해서 처음 정의되었으며, 죽상경화관련 심혈관계 질환 (atherosclerotic cardiovascular disease)의 직접적인 위험요소로 잘 알려져 있는 대사위험인자들의 집합체로 알려져 있다.⁷ 대사증후군은 각 기관에 따라 진단기준이 조금씩 차이가 있으나, 일반적으로 고혈당, 이상지질혈증 (특히 고중성지방혈증, 저 HDL-콜레스테롤혈증), 고혈압, 복부비만 등과 같은 대사 질환 관련 위험지표가 3가지 이상 복합적으로 나타나는 경우 대사증후군으로 정의 된다.^{7,8} 커피에 포함된 다양한 성분들 (카페인, 카페스톨, 카월, 클로로젠산, 포타슘, 나이아신, 마그네슘 등)이 체내 여러 생리적인 기능에 영향을 미친다고 보고되고 있고,⁹ 특히 커피 섭취의 증가는 혈압, 혈

Received: June 1, 2016 / Revised: June 14, 2016 / Accepted: August 9, 2016

*This research was supported by Basic Science Research Programme through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2014R1A1A3049866).

†To whom correspondence should be addressed.

tel: +82-53-810-2879, e-mail: kypark@ynu.ac.kr

© 2016 The Korean Nutrition Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

중 지질 수준과 같은 대사질환 관련 위험 지표와의 상관관계를 보여주고 있다.⁹⁻¹²

최근 커피와 대사증후군과의 연관성을 분석한 연구들이 다수 출판되고 있으나 그 결과들은 불일치 하는 양상을 보이고 있다.¹³⁻²³ 일부 서구지역에서 진행된 연구들은 커피가 당뇨병에 미치는 영향과 같은 방향으로 대사증후군에 긍정적인 건강 효과를 보인다고 보고한 반면,^{15-17,19} 그 외 연구들은 연관성이 없거나^{13,14,18-20,22} 또는 부정적인 건강 효과를 보고한 바 있다.^{21,23} 최근 보고된 메타분석^{6,24}의 경우에는 이러한 연구 결과들의 이질성을 충분히 고찰하지 못하였고, 이 후 한국인 대상으로 진행한 연구결과가 추가로 보고되었다. 따라서 본 연구에서는 커피와 대사증후군의 연관성에 대한 과학적 근거를 고찰하고, 주요 연구들을 통합 또는 분류하여 커피와 대사증후군과의 연관성을 종합적으로 고찰하는 메타분석을 실시하고자 하였다.

연구방법

문헌검색 및 추출과 선정

문헌검색 및 메타분석은 MOOSE (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology)의 기준을 따랐다.²⁵ Pubmed, Web of Science, ScienceDirect의 전자데이터베이스에서 'coffee'와 'metabolic syndrome'의 키워드로 2016년 5월까지 출판된 연구논문을 중심으로 검색하였다. 검색된 논문은 reference management software (Endnote)를 이용하여 중복되는 논문을 제외한 후 논문의 제목과 초록을 검토하여 문헌선정기준에 적합한지를 확인하였다. 논문의 제목과 초록만으로 판단하기 어려울 경우 본문을 검토하여 선정 여부를 결정하였다. 또한 선정된 논문들의 참고문헌과 관련 리뷰논문도 검토하여 적합한 문헌을 검색하였다. 이러한 과정으로 선정된 문헌들의 본문을 재검토한 후 최종적으로 포함된 논문들은 메타분석에 포함되었다.

문헌선정기준은 다음과 같다. (1) 연구디자인은 횡단연구, 환자-대조군연구, 또는 코호트 연구; (2) 주요 노출인자는 커피; (3) 주요 결과인자는 대사증후군. 문헌검색 당시 임상시험연구 (randomized clinical trials)를 포함하였지만 관련 연구가 없어 본 메타분석에는 포함하지 않았다. 문헌검색 및 선정은 두 명의 연구자에 의해 독립적으로 실시하여 교차 검토하였으며, 선정결과가 일치하지 않는 논문에 대해서는 본문을 재검토하는 회의를 통하여 합의하였다.

선정기준 (1)~(3)에 충족하는 문헌 16편의 본문을 검토하여 저자명과 출판연도, 대상국가, 연구디자인, 참가자수와 연령 (평균 또는 범위), 성별, 오즈비 (odds ratio, OR)나 위험비 (relative risk, RR 또는 hazard ratio, HR), 커피 섭취

정보, 진단기준, 보정변수에 대한 정보를 추출하였고, 문헌의 질 평가를 실시하였다. 문헌의 질 평가는 STROBE 기준에 따라 실시하였으며, 각 항목의 점수는 최대 1점으로 부여하고, 전체 22개 항목의 점수를 합산하여 계산하였다. 본문을 검토한 문헌 중 상대위험도 (OR, RR, HR)와 그에 따른 95% 신뢰구간 (confidence interval, CI) 정보를 제공하지 않거나, 문헌의 질 평가 점수가 100점 만점 기준 50점 (22점 기준 11점) 미만인 경우는 분석에서 제외하였다. 또한 데이터가 중복인 경우 가장 최근 데이터를 분석한 연구만 포함하였다. 최종적으로 11편의 연구논문이 메타분석에 포함되었다. 문헌 검색 및 선택 과정은 Fig. 1에 나타내었다.

통계분석

본 메타분석에서 효과크기는 커피 섭취가 가장 적은 군 대비 가장 많은 군의 상대위험도와 95% CI를 이용하여 분석하였다. 커피 1컵당 상대위험도 (연속형 변수)만을 제시한 경우 같은 나라 또는 대륙에서 진행된 연구에서 보고한 가장 높은 커피 섭취 카테고리의 중앙값을 이용하여 상대위험도를 산출하였다. 본 분석에 포함된 11편 연구에 대한

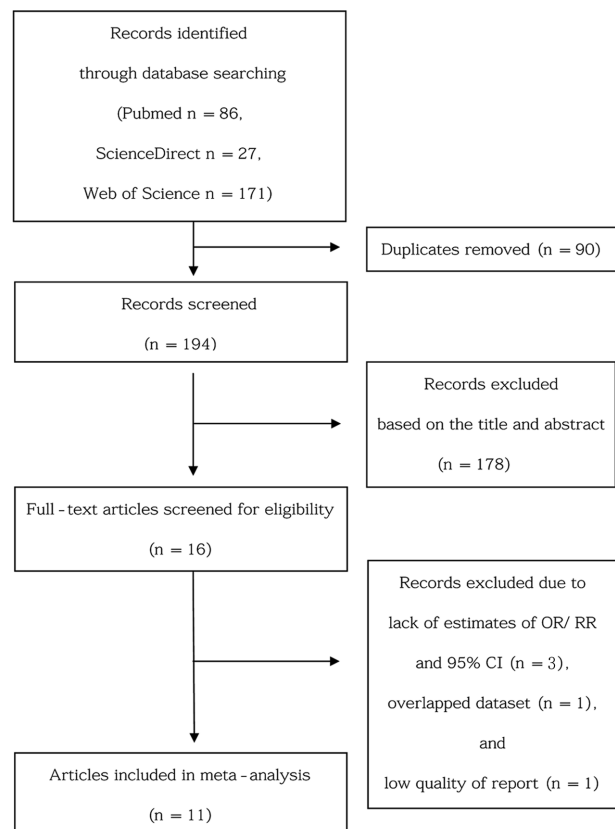


Fig. 1. Flow diagram of study selection for meta-analysis

이질성 검사는 Higgin's I^2 통계량과 Cochrane's Q 검정 (χ^2 test)을 통해 실시하였고, $I^2 > 50\%$ 이거나 Q통계량의 $p < 0.10$ 이면 이질적인 것으로 간주하였다.²⁶ 연구 결과들의 통합에 앞서, 연구논문의 효과크기가 이질적이지 않은 경우에는 고정효과모형 (fixed-effect-model)을 사용하였고, 이질적인 경우에는 변량효과모형 (random-effect-model)을 사용하였다.²⁷ 또한 연구결과들의 이질성을 낮추기 위해 하위그룹분석을 실시하였다. 그 외에도 민감도 분석을 위해 "leave-one-out" 방법을 이용하였다. 출판편향 (publication bias)의 여부를 판단하기 위해 funnel plot을 이용하여 시각적으로 편향이 있는지 살펴보았으며, Begg and Mazumdar's rank correlation test²⁸와 Egger's test를 이용하여 통계검정을 실시하였다.²⁹ 메타분석 통계프로그램은 Stata14.0 (Stata Corp., College station, TX, US)을 사용하였다.³⁰

결과 및 고찰

대사증후군 진단 기준 비교

메타분석을 실시하기에 앞서 각 연구에서 사용된 대사증후군의 진단기준을 정리하여 Table 1에 제시하였다. 일

반적으로 NCEP ATP III criteria (national cholesterol education program-third adult treatment panel)가 가장 보편적으로 사용되고 있지만, 허리둘레 기준은 인종 또는 나라별로 다르게 적용하고 있다.^{7,8} 예를 들면 우리나라의 연구에서 주로 적용하는 허리둘레 기준은 2000년 WHO가 제정한 서태평양 지역 복부비만 기준 남성 > 90 cm, 여성 > 80 cm를 주로 사용하고 있으나 (modified NCEP ATP III), 최근에는 대한내분비학회와 비만학회에서 여성의 허리둘레 cut-off를 85 cm로 조정할 것을 제안하고 있다.^{7,8,31} IDF (International Diabetes Federation) criteria도 인종에 따라 복부비만 기준을 다르게 제시하고 있으며, 아시아인의 기준은 WHO의 서태평양 지역 진단기준과 같았다. JASSO (Japan Society of the Study of Obesity) criteria는 일본인의 내장지방 CT scan 데이터를 근거로 하여 정의되었고, 위의 두 criteria와는 대조적으로 여성 (> 90 cm)의 허리둘레 cut-off를 남성 (> 85 cm)보다 더 높은 기준으로 사용하고 있다.^{32,33}

각 대사증후군의 진단기준은 주요 위험인자의 우선 순위 설정에도 차이를 보이는데, NCEP ATP III는 인자간 중요도에 차이 없이, 5가지 인자 중 어느 것이든 3가지 이상

Table 1. Criteria of metabolic syndrome by various organizations^{7,8,19,32}

Risk components			NCEP ATP III	Modified NCEP ATP III	IDF	AHA/NHLBI	JASSO
Central obesity	WC	Men	≥ 102 cm	≥ 90 cm	Population specific ³⁾	≥ 102 cm	> 85 cm
		Women	≥ 88 cm	≥ 80 cm ¹⁾ or ≥ 85 cm ²⁾		≥ 88 cm	> 90 cm
Blood lipids	TG	Men & Women	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL or specific treatment for this lipid abnormality	≥ 150 mg/dL or drug treatment for elevated TG	≥ 150 mg/dL or medical treatment for elevated TG
		Men	< 40 mg/dL	< 40 mg/dL		< 40 mg/dL	< 40 mg/dL
	HDL-C	Women	< 50 mg/dL	< 50 mg/dL		< 50 mg/dL or drug treatment	< 50 mg/dL or medical treatment for low HDL-C
Blood pressure	Systolic	Men & Women	≥ 130 mmHg	≥ 130 mmHg	≥ 130 mmHg	≥ 130 mmHg	≥ 130 mmHg
		Men & Women	≥ 85 mmHg	≥ 85 mmHg	≥ 85 mmHg or treatment previously diagnosed hypertension	≥ 85 mmHg or antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension	≥ 85 mmHg or hypertension treatment
	Diastolic	Men & Women	≥ 85 mmHg	≥ 85 mmHg	≥ 85 mmHg or treatment previously diagnosed hypertension	≥ 85 mmHg or antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension	≥ 85 mmHg or hypertension treatment
Blood fasting glucose		Men & Women	≥ 110 mg/dL (before 2004)	≥ 110 mg/dL (before 2004)	≥ 100 mg/dL or previously diagnosed Type 2 diabetes	≥ 100 mg/dL or drug treatment for elevated glucose	≥ 110 mg/dL or antidiabetic medication
		Men & Women	≥ 100 mg/dL (since 2004)	≥ 100 mg/dL (since 2004)		≥ 100 mg/dL or drug treatment for elevated glucose	≥ 110 mg/dL or antidiabetic medication

NCEP ATP III, national cholesterol education program-third adult treatment panel; IDF, international diabetes federation; AHA, American heart association; NHLBI, national heart lung and blood institute; JASSO, Japan society for the study of obesity; WC, waist circumference; TG, triglycerides

1) WC cut points for Asian population by WHO (Western Pacific Region) and the International Obesity Task Force 2) WC cut points for Korean population by Korean Endocrine Society and for Asian population according to WHO (for any Asian) 3) Population specific cut points for WC: Europoids, Sub-Saharan Africans, Eastern Mediterranean and Middle East (Arab) populations M ≥ 94 cm, W ≥ 80 cm; South Asians, Chinese, Japanese, Ethnic South and Central Americans Men > 90 cm Women > 80 cm

Table 2. Summary of the studies on the relationship between coffee consumption and metabolic syndrome

	Author (publication year)	Country	Study design	No. of participants	Mean or range of age (year)	Sex	OR or HR (95% CI)	Comparison	Diagnostic criteria	Multivariable adjustments	STROBE
America & Europe	Lutsey ¹³ (2008)	US	Prospective	9,514	53.6	Both	HR: 0.93 (0.86 ~ 1.01)	3. tertile vs. 1. tertile	AHA	Age, sex, race, education, center, total calories, smoking, pack-years, physical activity, diet intakes	15.0
	Wilsgaard ¹⁴ (2007)	Norway	Prospective	17,014	20 ~ 56	Men Women	HR: 0.93 (0.70 ~ 1.22) HR: 1.09 (0.77 ~ 1.56)	> 8 vs. < 1 cups/day	Modified NCEP ATP III ²⁾	Alcohol, smoking, education, physical activity	13.5
	Nordestgaard ¹⁵ (2015)	Denmark	Cross-sectional	83,436	42 ~ 64	Both	0.89 (0.83 ~ 0.95)	> 5 vs. 0 cups/day	Modified NCEP ATP III ¹⁾	Age, sex, smoking, physical activity, anti-hypertensive and lipid-lowering medication	12.0
	Grosso ¹⁶ (2014)	Italy	Cross-sectional	1,889	50.2	Both	0.43 (0.27 ~ 0.70)	Drinker vs. non-drinker	IDF	Age, gender, BMI, education, socio-economic status, energy intake, smoking, alcohol, physical activity, MedDietScore, caffeine, and source of caffeine	16.6
	Grosso ¹⁷ (2015)	Poland	Cross-sectional	M 4,291 W 4,530 Total 8,821	56.8	Men Women Both	0.82 (0.67 ~ 0.99) 0.69 (0.57 ~ 0.83) 0.75 (0.66 ~ 0.86)	> 2 vs. < 1 cups/day	IDF	Age, (gender), education, occupation, physical activity, smoking, alcohol, total energy intake, tea consumption	16.1
Asia	Takami ¹⁸ (2013)	Japan	Cross-sectional	554	M 52.2 W 52.4	Both	0.59 (0.32 ~ 1.10)	≥ 3 vs. < 1.5 cups/day	JASSO	Age, sex, total energy intake, physical activity, smoking, drinking	13.0
	Matsuura ¹⁹ (2012)	Japan	Cross-sectional	M 2,335 W 948	M 46.4 W 46.4	Men Women	0.61 (0.39 ~ 0.95) 0.48 (0.11 ~ 2.09)	≥ 4 vs. 0 cups/day	JASSO	Age, alcohol, smoking, exercise	14.9
	Chang ²⁰ (2012)	Taiwan	Cross-sectional	361	74.6	Men	0.92 (0.27 ~ 3.14)	Drinker vs. non-drinker	Modified NCEP ATP III ³⁾ + IDF	Age, BMI, UA, HOMA index, hs CRP, physical activity, psycho-social factors (occupational, marital, educational status), alcohol	13.3
	Yen ²¹ (2006)	Taiwan	Cross-sectional	19,839	30 ~ 79	Men	1.02 (1.00 ~ 1.05)	≥ 7 vs. never times/week	Modified NCEP ATP III ³⁾	Age, education, occupation, dietary intake, family history of disease, physical activity	13.3
	Ki ²² (2016)	Korea	Cross-sectional	M 256 W 172	M 42.7 W 38.7	Men Women	1.13 (0.92 ~ 1.39) ⁴⁾ 1.31 (0.92 ~ 1.87) ⁴⁾	cups/day	N.A	No	13.0
	Kim ²³ (2014)	Korea	Cross-sectional	17,953	39.7	Both	1.25 (1.02 ~ 1.53)	≥ 21 vs. < 1 cups/week	Modified NCEP ATP III ³⁾	Age, sex, smoking, physical activity, alcohol, total energy, education, income	16.4

1) Modified WC cut points are > 94 cm for men, > 80 cm for women. 2) Due to lack of information, participant taking antihypertensive medication is regarded as having hypertension; diabetes are diagnosed by self-report; missing WC values are calculated from regression model. 3) Modified WC cut points are > 90 cm for men, > 80 cm for women for Asian population according to WHO (Western Pacific Region). 4) ORs for a 3 cups/day vs. none were calculated for the meta-analysis. 5) Modified WC cut points are > 90 cm for men, > 85 cm for women for Asian population according to WHO (for any Asian).

N.A: not available

이면 대사증후군으로 판정되는 반면, IDF의 경우 복부비만이 전제조건으로 들어가고 나머지 4개 인자 중 2개 이상 위험인자를 동반할 때 대사증후군으로 진단하고 있다.^{8,32} 이러한 기준의 차이는 대사증후군 유병률에도 영향을 줄 수 있다.^{7,34}

커피와 대사증후군과의 연관성

본 메타분석에 포함된 11편의 특성을 Table 2에 정리하였다. 미국 및 유럽 내 연구결과를 살펴보면, 건강한 사람 17,014명을 대상으로 한 노르웨이의 종단연구에서는 커피와 대사증후군 발병률 간의 유의적인 연관성을 보이지 않았고,¹⁴ 27~36세 성인 남녀 368명을 9년간 follow-up 한 네덜란드 코호트 연구 결과 또한 장기간의 커피소비와 대사증후군과의 유의미적인 관계가 없음을 나타내었다.³⁵ 미국의 전향적인 코호트 연구 역시 커피 섭취와 대사증후군 발병률 간의 유의적인 연관성을 제시하지 못하였다.¹³ 이와는 대조적으로 Mendelian randomization study 참가자 중 83,436명을 대상으로 커피섭취와 대사증후군과의 연관성을 분석한 결과, 하루에 커피를 한잔 이상 마시는 군이 커피를 한잔도 마시지 않는 군보다 대사증후군 유병률이 낮았고, 특히 하루 3.1~4잔을 섭취하였을 때 대사증후군 유병률이 가장 낮았다 (OR 0.89, 95% CI 0.83~0.95).¹⁵ 이탈리아인 1,889명을 대상으로 한 횡단연구에서도 커피 섭취와 대사증후군이 음의 관계를 나타내었고 (OR 0.43, 95% CI 0.27~0.69),¹⁶ 폴란드인 8,821명을 대상으로 한 연구에서도 1컵 미만으로 마시는 그룹과 비교하였을 때 하루에 3컵 이상 커피를 마시는 그룹의 대사증후군 유병률이 낮았다 (OR 0.75, 95% CI 0.66~0.86).¹⁷

미국 및 유럽 지역의 연구들은 커피와 대사증후군과의 연관성이 없거나 음의 관계를 보인다고 보고한 반면, 일부 아시아 지역의 연구들 (특히 한국)은 커피 소비가 많을수록 대사증후군의 유병률이 오히려 높아진다고 보고한 결과도 있다. 일본의 한 코호트 연구의 baseline 조사에 참가했던 성인 554명을 대상으로 한 횡단분석에서는 하루 1.5컵 미만으로 섭취하는 군에 비해 그 이상 커피 섭취를 하는 군에서 대사증후군의 유병률이 낮게 나타났고,¹⁸ 일본인 공무원 3,284명을 대상으로 한 횡단연구에서도 커피 섭취와 대사증후군의 음의 관계를 나타냈는데, 하루에 4컵 이상 마시는 군이 커피를 하루에 한 잔도 마시지 않는 군보다 대사증후군 유병률이 유의하게 낮게 나타났다. 특히 고혈압이나 고혈당으로 인해 약 처방을 받고 있는 사람들까지 포함시켰을 때, 하루 4컵 이상 마시는 남성들은 하루 1~3컵 마시는 남성들보다 대사증후군 유병률이 유의하게 낮았지만 (OR 0.61, 95% CI 0.39~0.95), 여성의 경우 유의적인

연관성을 나타내지 않았다.¹⁹ 그러나 대만에서 진행된 3개의 횡단연구에서 성인 및 노인의 커피 섭취 빈도는 대사증후군과 연관성이 없는 것으로 나타났다.^{20,21,34}

Kim 등²³ 이 우리나라 2007~2011 국민건강영양조사에 참가한 19~65세 성인 17,953명의 데이터를 이용해 횡단 분석한 결과에서는 기존의 연구결과들과 달리 오히려 커피 섭취가 대사증후군 위험을 1.25배 높이는 것으로 보고되었다 (OR 1.25, 95% CI 1.02~1.53).²³ 이 연구에서는 습관적인 커피 섭취자가 약 76%이었는데, 이 중 약 96%는 설탕과 분말크림이 함유된 인스턴트 커피믹스 형태로 섭취하였고 이러한 형태의 커피를 많이 마시는 경우, 커피 섭취로 인한 건강에 이로운 효과보다는 가공커피에 첨가된 당, 분말크림, 합성첨가물 등으로 인해 오히려 건강에 부정적인 영향을 미칠 수 있다고 설명하였다. 또한 원두커피를 마신 군에서는 대사증후군과의 연관성을 보이지 않았지만, 혈중 중성지방을 낮췄다고 보고하였다. Song 등³⁶도 2010 국민건강영양조사에 참여한 19세 이상 성인 4,806명의 데이터를 이용하여 커피-대사증후군 연관성을 분석하였다. 이 연구에서는 Kim 등²³이 사용한 대사증후군 진단기준과는 다소 상이한 (허리둘레 여성 80 cm 대신 85 cm 사용) 기준을 이용하였고, 그 결과 커피 섭취와 대사증후군의 연관성이 유의적이지 않다고 제시하였다 (OR 1.12, 95% CI 0.89~1.40). 최근 서울 소재 병원 건강검진 내원자 428명을 대상으로 한 횡단연구에서도 커피 섭취가 대사증후군 유병률과 유의미한 관계를 보이지 않았다고 보고하였다.²²

본 메타분석에 포함된 11편 연구논문 결과의 이질성 ($I^2 = 78.3\%$)을 고려하여 고정효과모형 이 아닌 변량효과모형으로 분석을 실시한 결과, 커피 섭취와 대사증후군과의 연관성은 음의 관계를 보였다 (OR 0.90, 95% CI 0.81~0.99, Fig. 2). 그러나 국가 및 지역별 하위그룹분석 결과, 미국인 및 유럽인들의 커피 섭취는 대사증후군에 긍정적인 영향을 보였고 (OR 0.84, 95% CI 0.76~0.94, $I^2 = 68.6\%$), 아시아인의 경우 커피 섭취와 대사증후군과의 연관성은 유의적이지 않았다 (OR 1.00, 95% CI 0.81~1.23, $I^2 = 57.3\%$, Table 3). 남성의 연구 요약 결과는 여성 보다 상대적으로 더 낮은 이질성을 보였으며 ($I^2 = 56.2\%$ vs. 68.0%), 성별 하위그룹분석 결과 남녀 모두에게 커피 섭취와 대사증후군은 연관성을 보이지 않았다. 연구디자인에 따라 하위그룹 분석한 결과, 종단연구에서는 이질성을 보이지 않았지만 ($I^2 = 0$), 횡단연구에서는 이질성을 보였고 ($I^2 = 82.1\%$), 단면연구에서는 커피 섭취가 대사증후군과의 음의 연관성을 나타낸 반면 (OR 0.87, 95% CI 0.76~0.99), 종단연구 결과에서는 커피 섭취와 대사증후군과의 연관성을 보이지 않았다 (OR 0.94, 95% CI 0.87~1.01).

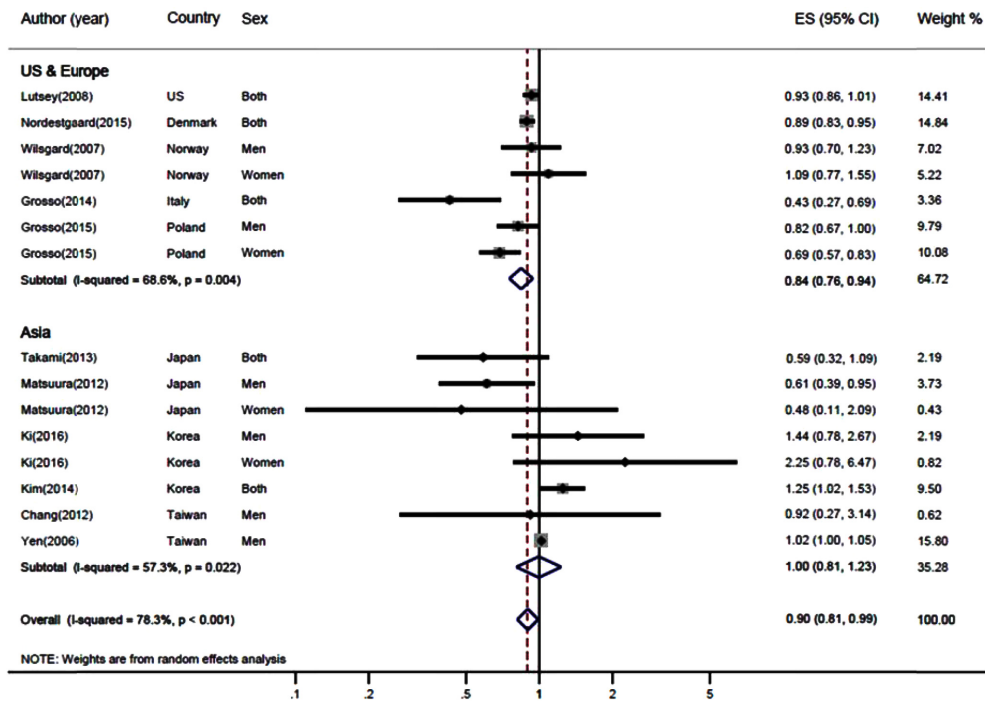


Fig. 2. Forest plot of summary odds ratio of metabolic syndrome for the highest versus lowest categories of coffee consumption

전체 결과에 대한 각 개별 연구의 영향분석을 실시하였을 때, 미국 및 유럽지역 연구에서는 Nordestgaard¹⁵와 Grosso,^{16,17} 아시아 지역에서는 Matsuura (남성군)¹⁹ 연구를 제외했을 때 커피와 대사증후군간의 연관성이 유의적이지 않은 결과를 보였다 (Fig. 3).

Funnel plot을 이용하여 시각적으로 출판편향을 살펴본 결과 오른쪽 아랫부분이 비대칭적인 경향을 보였으나 (Fig. 4), Egger's test ($p = 0.107$)와 Begg's test ($p = 0.690$) 모두 출판편향이 없음을 제시하였다.

본 논문은 커피 섭취와 대사증후군과의 연관성을 규명하고자 국내외 주요 연구를 체계적으로 고찰한 후 메타 분석한 연구이다. 문헌 총 11편을 통합 분석한 결과, 커피 섭취와 대사증후군과의 음의 연관성 (0.90, 95% CI 0.81~0.99)을 도출하였다. 그러나 커피 섭취와 대사증후군과의 연관성은 연구가 진행된 국가 및 지역별로 차이를 보였다. 미국 및 유럽연구를 통합한 결과에서는 대사증후군에 대한 커피 섭취의 긍정적인 효과가 뚜렷하게 나타났으나 (0.84, 95% CI 0.76~0.94), 아시아 지역 연구에서는 연관성 없다는 결과를 얻었다 (1.00, 95% CI 0.81~1.23).

기존 여러 문헌들은 커피의 몇몇 성분이 대사증후군에 영향을 미칠 수 있다고 제안하고 있다. 특히 카페인 (caffeine), 카페스톨 (cafestol), 카월 (kahweol), 클로로젠산 (chlorogenic acid), 마그네슘 (magnesium) 등의 생리기능에 관한 연구가

꾸준히 보고되고 있다.⁹ 커피의 대표적인 성분인 카페인은 phosphodiesterase 활성을 억제하여 혈관수축을 증대하는 cAMP의 축적을 통해 혈압을 상승시키며,³⁸ 혈장 유리지방산 및 혈당을 증가시키고, 이노 작용을 촉진 한다.³⁹⁻⁴¹ 반면, 카페인이 교감신경흥분제와 교감신경계의 과작용을 유도하여 에너지의 소비와 체지방의 손실을 가속화함으로써 대사증후군의 위험을 낮춘다고 보고되었으며,⁴²⁻⁴⁴ 미국 하버드 코호트 연구에서도 카페인 섭취가 체중 감소에 영향을 주었다고 보고하였다.⁴⁵ 카페스톨과 카월은 혈중 지질 수준에 부정적인 영향을 미친다고 알려져 있으며,¹⁰ 특히 LDL 수용체에 작용하여 혈중 지질을 증가시킨다고 하였다.^{12,46} 카페스톨과 카월의 지질에 대한 부정적인 효과는 커피 필터를 사용하지 않는 커피 (끓이는 커피 등) 섭취와 관련이 있는데, 주로 혈중 지질 수준을 증가시킬 수 있다고 보고된 바 있다.^{9,47,48} 무작위 임상 비교시험을 기반으로 한 메타 분석결과에 따르면 커피 필터를 사용하는 커피 섭취는 혈청 지질 수준과 연관성이 없었으나 커피 필터를 사용하지 않는 커피 섭취는 혈청 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤의 수준을 증가시켰다.¹⁰ 이와 대조적으로 카페스톨과 카월이 내피세포에서 사이토카인 발현을 억제하여 항염증작용에 영향을 미친다고 보고되었다.⁴⁹ 클로로젠산은 제 2형 당뇨병과 관련하여 인체에 긍정적인 영향을 미친다고 알려져 있다.⁵⁰ 인간 대상 연구에서 클로로젠산이 포도당을 포도당-6인산으로 전환되는 것

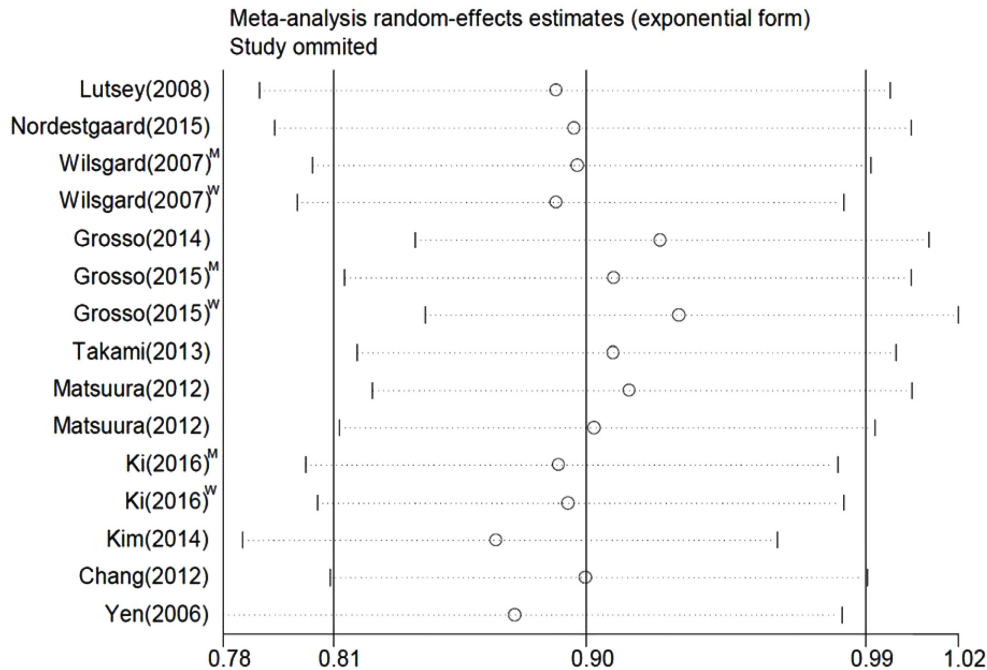


Fig. 3. Influence analysis of coffee consumption and metabolic syndrome among all selected studies

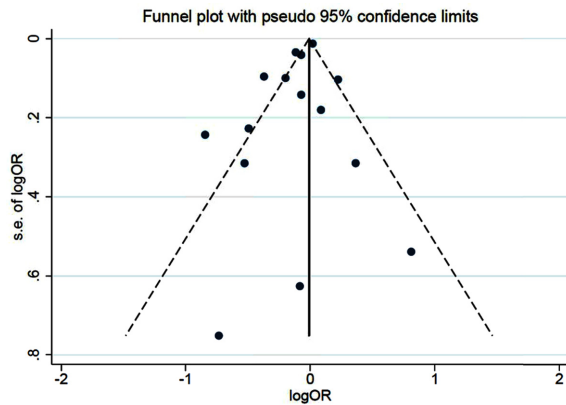


Fig. 4. Funnel plot testing for publication bias

Table 3. Pooled odds ratios/relative risks and 95% CI for coffee consumption and metabolic syndrome by subgroups

Study	No. of studies	Odds Ratio (95% CI)	Heterogeneity	
			p	I ² (%)
All studies	15	0.90 (0.81 ~ 0.99)	<0.001	78.3
Sex				
Men	6	0.92 (0.78 ~ 1.08)	0.044	56.2
Women	4	0.92 (0.59 ~ 1.45)	0.025	68.0
Study design				
Prospective cohort	3	0.94 (0.87 ~ 1.01)	0.690	0.0
Cross-sectional	12	0.87 (0.76 ~ 0.99)	<0.001	82.1
Country of study				
US and Europe	7	0.84 (0.76 ~ 0.94)	0.004	68.6
Asia	8	1.00 (0.81 ~ 1.23)	0.022	57.3

을 억제시켜 간세포로부터 포도당 방출을 감소시켰으며, 소장에서는 포도당의 흡수를 억제하는 결과를 보였고,^{51,52} 동물 실험에서도 혈당 농도를 감소시키고,⁵³ 인슐린 민감성을 높인다고 보고하였다.⁵⁴ 이 밖에도 산화질소의 이용률을 증가시키고 내피기능을 향상시켜 혈압감소를 유도한다고 보고하였다.⁵⁵ 반면 당뇨병의 간과 신장에서는 HMG-CoA 환원효소의 활성을 증가시키고, 혈장에서 지단백지질분해효소 (LPL)와 레시틴콜레스테롤 아실전이효소 (LCAT) 활성을 감소시켜서, 지방 (콜레스테롤, 중성지방, 유리지방산, 인지질)과 LDL, VLDL의 수준이 증가되고 HDL이 감소하였다.⁵⁶ 마

그네슘과 인슐린 민감성 및 당조절에 관한 무작위 임상 시험 연구를 기반으로 한 메타분석연구에서는 4개월 이상 마그네슘 보충제를 섭취한 당뇨병환자와 비당뇨환자 모두에게서 HOMA-IR와 공복혈당수치가 개선됨이 보고되었고,⁵⁷ 관찰 연구를 기반으로 한 메타분석 결과에서도 대사증후군에 걸린 사람들의 마그네슘 수준이 그렇지 않은 사람보다 유의하게 낮게 나타났다.⁵⁸ 이 외에 커피에는 포타슘, 나이아신, 토코페롤 등을 함유되어 있으며, 이러한 물질은 항산화, 항염증 그리고 항섬유화에 긍정적으로 작용한다고 보고되었다.^{9,59,60}

메타분석은 비슷한 연구들을 하나로 통합하여 요약 결과를 제시함으로써 개별 연구들보다 더 견고한 결과를 제시할 수 있다. 그러나 본 연구의 메타분석에 이용된 선행연구들 간의 이질성이 크게 나타나 하나의 통합된 요약 결과를 해석하는 데는 주의를 기울일 필요가 있다. 본 연구에서도 11편의 연구논문의 통합분석결과는 커피를 자주 섭취하거나 많이 마실수록 대사증후군의 유병 또는 발병률이 약 10% 낮아지는 음의 연관성을 보였다. 그러나 하위그룹 분석결과 미국 및 유럽지역에서는 이러한 연관성이 더욱 강하게 나타난 반면 (약 16% 감소), 아시아지역에서는 유의적인 연관성이 없게 나타났고, 특히 한국을 비롯한 몇 개의 연구에서는 오히려 커피 섭취가 대사증후군 유병 및 발병률을 높이는 방향을 보였다.

커피 섭취와 대사증후군과의 연관성이 인종 및 지역별로 차이를 보이는 이유는 커피의 종류 및 첨가물의 영향일 수 있다는 연구결과가 있다.^{11,23} 예를 들어, 인스턴트 커피믹스는 한국인의 대표적인 다빈도 식품 중에 하나이므로, 커피믹스의 섭취가 높아질수록, 성분 중 높은 비율을 차지하는 설탕을 과다하게 섭취할 위험도 높아진다. 선행연구에 따르면 가당음료의 섭취가 증가되면 열량도 지나치게 많이 섭취하여, 체중증가, 제2형 당뇨병, 고혈압, 심혈관계 질환의 발병위험을 높인다고 하였다.⁶¹⁻⁶⁴ 커피믹스의 또 다른 주요 성분인 분말크림은 주재료가 경화식물성유인데 제조과정에서 다량의 트랜스지방이 생성될 수 있다.⁶⁵ 트랜스 지방의 과도한 섭취는 지단백의 농도 조성을 변화시켜 심혈관계 질환의 위험성을 증가시킬 뿐만 아니라,⁶⁶ 염증을 증가시킨다고 알려져 있다.⁶⁷ 이 밖에도 무침가 블랙커피를 섭취하였을 때 폴리페놀 성분의 생체이용률은 우유를 첨가한 커피와는 유의적인 차이를 보이지 않았지만, 커피크림 (non-dairy creamer)을 첨가한 커피 섭취에서는 블랙커피에서보다 클로로젠산을 비롯한 폴리페놀 성분들의 흡수속도가 느려지고, 흡수되는 양 또한 줄어들었다고 보고한 연구도 있다.⁶⁸

본 연구는 편향이 없는 메타분석 결과를 제시하기 위해 다양한 방법을 이용하여 심층분석 하였고 이질성의 원인을 과학적으로 추정하고자 하였다. 방법적인 이질성과 임상적인 이질성은 논문을 검색하는 과정에서 키워드나 선정기준을 명확하게 하여 최소화하였다. 또한 민감도 분석을 이용하여 한 연구가 전체통합결과에 미치는 영향을 분석하였고, 다각적인 출판편향 검정을 실시하였다. 하위그룹분석과 이에 대한 과학적 근거 중심의 문헌고찰을 통해 커피-대사증후군 연관성을 명확하게 해석하고자 하였다. 지금까지 출판된 몇 편의 커피-대사증후군 메타분석 연구들은 하위그룹분석을 실시하지 않았거나⁶ 영향분석 결과

를 제시하지 않았고,²⁴ 분석 결과를 충분히 고찰하지 않은 문제가 있다.⁶ 본 연구는 이러한 제한 점들을 보완 하고 가장 최근 출판된 문헌도 추가로 포함하여 커피 섭취와 대사증후군의 연관성에 대한 근거를 제공하고자 하였다.

결론적으로, 커피 섭취-대사증후군 연관성 관련 국내외 문헌을 체계적으로 고찰하고 메타분석을 실시한 결과, 전체 문헌을 요약하면 커피 섭취와 대사증후군과의 음의 연관성을 보이거나 이는 인종 및 지역에 따른 이질성을 보였다. 메타분석에 포함된 다수의 문헌은 횡단연구이고, 환자대조군 연구나 전향적 코호트 연구는 매우 적으며 임상시험 연구는 전무한 실정이다. 추후 분석에서는 대규모 전향적 연구 및 임상시험연구를 다수 포함하고 다양한 교란인자를 보정하여 고찰할 필요가 있다.

References

1. Grigg D. The worlds of tea and coffee: patterns of consumption. *GeoJournal* 2002 57(4): 283-294.
2. International Coffee Organization. Monthly coffee market report: August 2012 [Internet]. London: International Coffee Organization 2012 [cited 2016 May 26]. Available from: <http://www.ico.org/documents/cmr-0812-e.pdf>.
3. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2010: Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1). Cheongwon: Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
4. USDA'S Global Agriculture Information Network. Coffee market brief update: Korea - Republic of (GAIN report number: KS1109). Washington, D.C.: U.S. Department of Agriculture Foreign Agricultural Service; 2011 Feb 16 [cited 2016 May 26]. Available from: http://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/Coffee%20Market%20Brief%20Update_Seoul%20ATO_Korea%20-%2020Republic%20of_2010-12-09.pdf.
5. Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam RM, Hu FB. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care* 2014 37(2): 569-586.
6. Shang F, Li X, Jiang X. Coffee consumption and risk of the metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016 42(2): 80-87.
7. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F American Heart Association National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005 112(17): 2735-2752.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood

- cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 285(19): 2486-2497.
9. Ranheim T, Halvorsen B. Coffee consumption and human health--beneficial or detrimental?--Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Mol Nutr Food Res* 2005 49(3): 274-284.
 10. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2001 153(4): 353-362.
 11. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2005 294(1): 97-104.
 12. Cai L, Ma D, Zhang Y, Liu Z, Wang P. The effect of coffee consumption on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2012 66(8): 872-877.
 13. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2008 117(6): 754-761.
 14. Wilsgaard T, Jacobsen BK. Lifestyle factors and incident metabolic syndrome. The Tromsø Study 1979-2001. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 78(2): 217-224.
 15. Nordestgaard AT, Thomsen M, Nordestgaard BG. Coffee intake and risk of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol* 2015 44(2): 551-565.
 16. Grosso G, Marventano S, Galvano F, Pajak A, Mistretta A. Factors associated with metabolic syndrome in a mediterranean population: role of caffeinated beverages. *J Epidemiol* 2014 24(4): 327-333.
 17. Grosso G, Stepaniak U, Micek A, Topor-Mądry R, Pikhart H, Szafraniec K, Pajak A. Association of daily coffee and tea consumption and metabolic syndrome: results from the Polish arm of the HAPIEE study. *Eur J Nutr* 2015 54(7): 1129-1137.
 18. Takami H, Nakamoto M, Uemura H, Katsuura S, Yamaguchi M, Hiyoshi M, Sawachika F, Jutta T, Arisawa K. Inverse correlation between coffee consumption and prevalence of metabolic syndrome: baseline survey of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study in Tokushima, Japan. *J Epidemiol* 2013 23(1): 12-20.
 19. Matsuura H, Mure K, Nishio N, Kitano N, Nagai N, Takeshita T. Relationship between coffee consumption and prevalence of metabolic syndrome among Japanese civil servants. *J Epidemiol* 2012 22(2): 160-166.
 20. Chang CS, Chang YF, Liu PY, Chen CY, Tsai YS, Wu CH. Smoking, habitual tea drinking and metabolic syndrome in elderly men living in rural community: the Tianliao old people (TOP) study 02. *PLoS One* 2012 7(6): e38874.
 21. Yen AM, Chiu YH, Chen LS, Wu HM, Huang CC, Boucher BJ, Chen TH. A population-based study of the association between betel-quid chewing and the metabolic syndrome in men. *Am J Clin Nutr* 2006 83(5): 1153-1160.
 22. Ki NK, Lee HK, Cho JH, Kim SC, Kim NS. Factors affecting metabolic syndrome by lifestyle. *J Phys Ther Sci* 2016 28(1): 38-45.
 23. Kim HJ, Cho S, Jacobs DR Jr, Park K. Instant coffee consumption may be associated with higher risk of metabolic syndrome in Korean adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 106(1): 145-153.
 24. Marventano S, Salomone F, Godos J, Pluchinotta F, Del Rio D, Mistretta A, Grosso G. Coffee and tea consumption in relation with non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr*. Forthcoming 2016.
 25. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000 283(15): 2008-2012.
 26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003 327(7414): 557-560.
 27. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986 7(3): 177-188.
 28. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994 50(4): 1088-1101.
 29. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997 315(7109): 629-634.
 30. Cooper H, Hedges LV, Valentine JC. The handbook of research synthesis and meta-analysis. 2nd edition. New York (NY): Russell Sage Foundation; 2009.
 31. Korean Endocrine Society Korean Society for the Study of Obesity. Management of obesity, 2010 recommendation. *Endocrinol Metab* 2010 25(4): 301-304.
 32. International Diabetes Federation. IDF worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation [cited 2016 May 26]. Available from: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
 33. Matsuzawa Y. Metabolic syndrome--definition and diagnostic criteria in Japan. *J Atheroscler Thromb* 2005 12(6): 301.
 34. Wan CJ, Lin LY, Yu TH, Sheu WH. Metabolic syndrome associated with habitual indulgence and dietary behavior in middle-aged health-care professionals. *J Diabetes Investig* 2010 1(6): 259-265.
 35. Driessen MT, Koppes LL, Veldhuis L, Samoocha D, Twisk JW. Coffee consumption is not related to the metabolic syndrome at the age of 36 years: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Eur J Clin Nutr* 2009 63(4): 536-542.
 36. Song F, Oh J, Lee K, Cho MS. The effect of coffee consumption on food group intake, nutrition intake, and metabolic syndrome of Korean adults-2010 KNHANES(V-1). *NFS J* 2016 4: 9-14.
 37. Dos Santos PR, Ferrari GS, Ferrari CK. Diet, sleep and metabolic syndrome among a legal Amazon population, Brazil. *Clin Nutr Res* 2015 4(1): 41-45.
 38. Echeverri D, Montes FR, Cabrera M, Galán A, Prieto A. Caffeine's vascular mechanisms of action. *Int J Vasc Med* 2010 2010: 834060.
 39. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci* 2010 75(3): R77-R87.
 40. Gray J. Caffeine, coffee and health. *Nutr Food Sci* 1998 98(6): 314-319.
 41. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* 2000 39(2): 127-153.
 42. Westerterp-Plantenga M, Diepvens K, Joosen AM, Bérubé-Parent S, Tremblay A. Metabolic effects of spices, teas, and caffeine. *Physiol Behav* 2006 89(1): 85-91.

43. Acheson KJ, Gremaud G, Meirim I, Montigon F, Krebs Y, Fay LB, Gay LJ, Schneiter P, Schindler C, Tappy L. Metabolic effects of caffeine in humans: lipid oxidation or futile cycling? *Am J Clin Nutr* 2004 79(1): 40-46.
44. Andriantsitohaina R, Auger C, Chataigneau T, Étienne-Selloum N, Li H, Martínez MC, Schini-Kerth VB, Laher I. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols. *Br J Nutr* 2012 108(9): 1532-1549.
45. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Rajpathak S, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006 83(3): 674-680.
46. Godos J, Pluchinotta FR, Marventano S, Buscemi S, Li Volti G, Galvano F, Grosso G. Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. *Int J Food Sci Nutr* 2014 65(8): 925-936.
47. Urgert R, Kosmeijer-Schuil TG, Katan MB. Intake levels, sites of action and excretion routes of the cholesterol-elevating diterpenes from coffee beans in humans. *Biochem Soc Trans* 1996 24(3): 800-806.
48. Bak AA, Grobbee DE. The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *N Engl J Med* 1989 321(21): 1432-1437.
49. Buscemi S, Verga S, Batsis JA, Tranchina MR, Belmonte S, Mattina A, Re A, Rizzo R, Cerasola G. Dose-dependent effects of decaffeinated coffee on endothelial function in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 2009 63(10): 1200-1205.
50. Pimentel GD, Zemdeg JC, Theodoro JA, Mota JF. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetol Metab Syndr* 2009 1(1): 6.
51. Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, Schindler PW, Burger HJ, Hemmerle H, Schubert G, Below P, Herling AW. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys* 1997 339(2): 315-322.
52. Clifford MN. Chlorogenic acids and other cinnamates - nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *J Sci Food Agric* 2000 80(7): 1033-1043.
53. Andrade-Cetto A, Wiedenfeld H. Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* on streptozotocin diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2001 78(2-3): 145-149.
54. Shearer J, Farah A, de Paulis T, Bracy DP, Pencek RR, Graham TE, Wasserman DH. Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats. *J Nutr* 2003 133(11): 3529-3532.
55. Suzuki A, Yamamoto M, Jokura H, Fujii A, Tokimitsu I, Hase T, Saito I. Ferulic acid restores endothelium-dependent vasodilation in aortas of spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2007 20(5): 508-513.
56. Karthikesan K, Pari L, Menon VP. Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents. *Chem Biol Interact* 2010 188(3): 643-650.
57. Simental-Mendia LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res* 2016 111: 272-282.
58. La SA, Lee JY, Kim do H, Song EL, Park JH, JuSY. Low magnesium levels in adults with metabolic syndrome: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res* 2016 170(1): 33-42.
59. Viani R. Physiologically active substances in coffee. In: Clarke RJ, Macrae R, editors. *Coffee: Volume 3 Physiology*. London: Elsevier Applied Science; 1988. p. 1-31.
60. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Fernando Costa. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: executive summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005 4(4): 198-203.
61. Israel KD, Michaelis OE 4th, Reiser S, Keeney M. Serum uric acid, inorganic phosphorus, and glutamic-oxalacetic transaminase and blood pressure in carbohydrate-sensitive adults consuming three different levels of sucrose. *Ann Nutr Metab* 1983 27(5): 425-435.
62. Raben A, Vasilaras TH, Møller AC, Astrup A. Sucrose compared with artificial sweeteners: different effects on ad libitum food intake and body weight after 10 wk of supplementation in overweight subjects. *Am J Clin Nutr* 2002 76(4): 721-729.
63. Faeh D, Minehira K, Schwarz JM, Periasamy R, Park S, Tappy L. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2005 54(7): 1907-1913.
64. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004 292(8): 927-934.
65. Gil BI, Rho JH. Hazardous effect of dietary trans fats on human health and regulations. *Korean J Food Cookery Sci* 2007 23(6): 1015-1024.
66. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2001 20(1): 5-19.
67. Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ, Meydani SN. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002 43(3): 445-452.
68. Renouf M, Marmet C, Guy P, Fraering AL, Longet K, Moulin J, Enslen M, Barron D, Cavin C, Dionisi F, Rezzi S, Kochhar S, Steiling H, Williamson G. Nondairy creamer, but not milk, delays the appearance of coffee phenolic acid equivalents in human plasma. *J Nutr* 2010 140(2): 259-263.