

난소 절제 흰쥐에서 카페인 첨가가 혈액과 간 지질 농도에 미치는 영향

최 미 자¹ · 조 현 주^{2*}

¹계명대학교 식품영양학과, ²세계사이버대학 약용건강식품과

Effects of Caffeine Supplementation on Lipid Concentrations of Serum and Liver in Ovariectomized Rats

Mi-Ja Choi¹ and Hyun-Ju Jo^{2*}

¹Dept. of Food & Nutrition, Keimyung University, Taegu 704-701, Korea

²Dept. of Medicinal Food & Health, World Cyber College, Gyeonggi 464-895, Korea

Abstract

The purpose of this study was to examine the impact of caffeine on lipid concentrations in ovariectomized rats. Forty-four rats (75±5 g) were randomly divided into ovariectomy(ovx) and sham groups, each of which were randomly divided into two subgroups that were fed the control diet or a caffeine-supplemented diet (0.03%/diet). The experimental groups were classified into 1) sham-control, 2) sham-caffeine, 3) ovx-control and 4) ovx-caffeine groups. All rats had been fed on experimental diet and deionized water ad libitum for 6 weeks. Triglyceride concentration and total cholesterol were measured in serum and liver. Serum HDL-cholesterol was measured. Serum LDL-cholesterol and atherogenic index were calculated. Weight gain and food efficiency ratio were higher in ovx groups than in sham groups ($p < 0.05$). Caffeine intake did not affect weight gain and food efficiency ratio. Mean food intake was significantly increased in ovx-caffeine group than other three groups. There were no significant differences in serum triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and atherogenic index between the control diet group and caffeine diet group. In addition, hepatic triglyceride and cholesterol level was unaffected by caffeine intake or ovariectomy. Therefore, we suggest that caffeine (0.03%/diet) intake may not have adverse effects on serum lipid level in ovariectomized rats.

Key words : Caffeine, serum cholesterol, ovariectomized rats.

서 론

경제수준과 의학의 발전 등으로 인하여 평균 수명이 길어짐에 따라 심혈관계 질환 발병률이 최근 10여년에 걸쳐 급증하고 있는 추세이다. 특히, 폐경 후 여성인 경우에는 여성 호르몬인 에스트로겐의 분비 중지라는 생리적 변화 요인이 첨가됨으로써 심혈관계 질환 발생의 위험인자인 고지혈증의 발생 위험이 더욱 높아지게 된다(Preuss HG 1993). 선행된 연구에서 식습관 관련 인자들이 혈중 지질 농도에 영향을 미칠 수 있는 것으로 보고되었으며(Kannel WB 1976), 커피와 같은 기호 음료를 통하여 섭취하고 있는 카페인에 혈중 지질에 영향을 미치고, 심혈관계 질환에 대한 발병 위험을 높일 수 있다고 지적하였다(Akinyanju & Yudkin 1967, Bellet *et al* 1968).

카페인(caffeine)은 1,3,7- trimethylxanthin으로 1820년 스위스의 생리학자 Range에 의해 발견되었으며, 냄새가 없고 쓴맛을 내는

alkaloid계 화합물로서 methylxanthin의 1번 위치에 metylation이 카페인의 다양한 약리학적 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다(Dorfman & Jarvik 1970). 카페인은 체내 대사 작용과 관련하여 뇌, 근육의 자극제로 흥분 작용을 일으키는 흥분제, 강심제, 이뇨제 등 심리적, 약물적인 효과를 가지고 있는 자극제로 알려져 있다(Lee HW 2000). 또한 카페인은 중추신경계에 대해서는 수면, 감각 작용, 일의 수행 능력, 정서 반응 등의 행동 변화를 초래하며, 심근의 자극과 혈압의 상승을 유도하여 심계항진과 심계이완에도 영향을 미치는 것으로 보고되었다(Robertson *et al* 1978).

카페인(caffeine)이 함유된 식품은 60여 종으로 커피, 차, 코코아, 콜라, 초콜릿 등이 대표적이며, 식품 이외에도 두통약, 감기약, 이뇨제 및 식욕 억제제를 위시한 비처방 의약품에 함유되어 있어 식생활의 범위를 넘어 일상생활에 밀접하게 다가와 있다(Lovallo *et al* 2004). 시중에 판매되는 카페인 제품의 함량을 살펴보면, 인스턴트 커피 85 mL에는 14~30 mg의 카페인이 함유되어 있고, 캔 커피 180 mL에는 23~44 mg의 카페인이 함유되어 있다. 또한 코코아 240 mL에는 5 mg, 콜라 355

* Corresponding author : Hyun-Ju Jo, Tel : +82-31-528-1292, Fax : +82-31-528-1294, E-mail : hjjo@world.ac.kr

mL에는 30 mg, 밀크 초콜릿 캔디 57 g에 12 mg, 초콜릿 57 g에 40 mg, 진통제 타블렛에는 32~65 mg, 감기와 알레르기 약 타블렛에는 15~32 mg의 카페인이 함유되어 있다(Greenberg *et al* 2007). 차의 카페인 함량은 농도에 따라 차이가 많아 1컵에 24~131 mg의 카페인을 함유하고 있다고 한다(Greenberg *et al* 2007). 우리나라의 경우 1인당 하루 평균 소비 카페인량은 평균 128.8 mg으로 보고되었고, 카페인 섭취 범위는 5~100 mg을 섭취하는 사람이 32%로 가장 많았고, 50 mg 이하가 7%, 100~150 mg이 14%, 150~200 mg이 9%, 200 mg 이상이 11%였다(Yoon *et al* 2001). 이는 카페인의 1일 평균 섭취량이 오스트리아의 240 mg, 미국의 206 mg에 비해 적은 편이다(Kwon & Yoon 1993).

이처럼 다양한 형태로 카페인의 섭취 범위와 섭취량이 증가하면서 카페인의 유해성과 안정성에 대한 논란이 지속되는 가운데 카페인 섭취에 따른 대사 작용의 변화에 관한 연구들이 다양한 각도에서 진행되어 오고 있다.

선행 연구에서 카페인 섭취가 혈중 지질을 높이는 것으로 보고된 바 있다. 건강한 청년을 대상으로 카페인을 첨가(560~840 mL/day)한 군의 혈중 LDL-콜레스테롤 수준이 대조군보다 높게 나타났으며(Bak & Grobbee 1991), 중년 남자를 대상으로 1일 800 mL의 카페인을 첨가한 결과 혈중 콜레스테롤 농도가 높아졌다(Happonen *et al* 2004). Superko *et al* (1991)의 연구에서도 성인 남자에게 하루 5~6컵의 카페인 첨가는 혈중 콜레스테롤을 높였다. 한편, 적당량의 커피 섭취는 유해하지 않다고 보고된 바 있으며(Sakamoto *et al* 2005, George *et al* 2008), 카페인 섭취가 혈중 지질 농도에 영향을 미치지 않는다고 보고되었다(Lopez-Garcia *et al* 2006a, Cornelis & El-Sohemy 2007). 폐경 후 여성을 대상으로 한 Kim *et al*(2000)의 연구에서는 고콜레스테롤군의 카페인 섭취량이 정상 콜레스테롤군의 카페인 섭취량보다 적은 경향이었으나, 유의적인 차이는 없었다고 보고하였다. 성장기 암컷 쥐를 대상으로 한 Song SJ(1993)의 연구에서도 0.035% 카페인 식이 섭취 시 혈중 콜레스테롤 농도에 영향을 미치지 않았다. 이와 같이 카페인이 체내 지질농도에 미치는 영향은 대상과 섭취 형태 및 섭취량 등에 따라 서로 상이한 결과들이 나타나고 있다.

기대 수명의 연장으로 폐경이 된 후에도 1/3 이상의 여성을 살아야 하는 여성들에 있어서 고지혈증의 발생을 감소시키기 위한 여러 관련 요인들을 정확히 파악하는 것은 폐경 후 여성의 삶을 질적으로 향상시키기 위하여 중요하다.

따라서 본 연구는 여성 호르몬의 결핍으로 고지혈증의 발병 위험이 높아지는 폐경 여성의 경우, 카페인 섭취가 체내 지질 농도 변화에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 인위적으로 폐경 상태를 만든 난소 절제 흰쥐를 대상으로 6주간 0.035%의 카페인을 공급하여 혈중 지질과 간 지질 수

준의 변화를 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

1. 실험 동물 및 실험 식이

Sprague-Dawley 암컷 쥐(200±5 g) 40마리를 대한 동물사육센터로부터 분양받아 1주일간의 적응 기간 동안 고히 사료(rat chow, 삼양사)로 사육한 후 난과법을 이용하여 각각 24마리씩 나누어 sham 수술과 난소 절제 수술을 시행하였다. 수술은 마취제 ketamine hydrochloride(유한양행, 50 mg/mL)를 사용하여 체중 1 kg당 75 mg의 용량으로 근육주사하여 마취한 후에 실시하였다. 수술 후 2일간의 회복 기간을 둔 뒤에 sham 군과 난소 절제 군 내에서 다시 두 군으로 나누어 대조 실험식이와 카페인 첨가 식이를 공급하였다. 수술 여부와 카페인 첨가 여부에 따라 실험군은 총 4군(sham-control, sham-caffeine, ovx-control, ovx-caffeine)으로 나누어 6주간 실험식을 공급하였다.

대조 실험식은 AIN-93G에 기준하여 조제하였으며(Reeves *et al* 1993), 카페인 첨가식은 대조군 식이와 동일한 조성에 선행 연구(Choi & Lee 2008)에서 사용된 수준과 동일한 수준의 카페인 334 mg/kg diet을 첨가하여 조제하였다(카페인 0.33% 식이). 실험 식이의 조성은 Table 1과 같다.

실험 동물은 stainless steel wire cage에서 한 마리씩 분리 사육하였으며, 사육실의 온도는 25±2°C, 습도는 63±5%로 유지하였고, 자동 조절 장치를 이용하여 매일 광주기와 암주기를 12시간이 되도록 조절하였다. 실험 기간 동안 식이와 물은 자유롭게 섭취케 하였으며, 물은 모두 2차 이온 교환수를 사용하였다.

2. 실험 분석

1) 식이 섭취량 및 체중 측정

실험 기간 동안 식이 섭취량은 이틀에 한 번씩 오전 11시에 측정하였다. 체중은 주 1회 측정하는 것을 원칙으로 하였으며, 실험 시작일로부터 매 7일이 되는 요일의 오전 10시에 측정하였다.

2) 혈액 및 간 지질 분석

6주간 사육 후 12시간 동안 절식시킨 후 에테르로 마취하고 복부를 절개하여 대동맥에서 혈액을 채취하였으며, 간 문맥을 통하여 약 4°C의 차가운 식염수 20 mL를 관류시킨 후 간 조직을 적출하였다. 채취한 혈액은 30분간 방치한 후 3,000 rpm에서 20분간 원심 분리하여 혈청을 분리한 후 -70°C에서 냉동 보관하였으며, 적출한 간 조직은 액체 질소로 급속 냉동시켰으며, 분석 시까지 -70°C에서 냉동 보관하였다.

혈중 지질의 분석은 효소법을 이용한 분석용 kit을 사용하여 비색정량 하였다. 혈청 중성지질 분석은 TG kit(Youngdong Pharmacy, Seoul, Korea)을 이용하였으며, 혈청 총 콜레스테롤은 콜레스테롤 E kit(Youngdong Pharmacy, Seoul, Korea)

을 이용하였고, HDL-콜레스테롤은 HDL-콜레스테롤 kit(Youngdong Pharmacy, Seoul, Korea)을 이용하여 측정하였다. LDL-콜레스테롤의 농도는 Friedewald 식을 이용하여 계산하였다 (Friedewald *et al* 1972). Atherogenic index는 동맥경화의 위험률을 예측할 수 있는 변인으로 산출 방법은 다음과 같다.

Table 1. Composition of experimental diets (g/kg diet)

Ingredient	Dietary group	
	Control	Caffeine
Corn starch	529.5	529.5
Sucrose	100	100
Casein ¹⁾	200	200
Soybean oil	70	70
Cellulose ²⁾	50	50
Mineral-Mix ³⁾	35	35
Vitamin-Mix ⁴⁾	10	10
L-Cystein ⁵⁾	3.0	3.0
Choline ⁶⁾	2.5	2.5
TBHQ ⁷⁾	0.014	0.014
Caffeine ⁸⁾	0	0.334

¹⁾ Casein, Maeil Dairy Industry Co. Ltd. 480 Gagok-Ri, Jinwi-Myun, Pyungtaek-City, Kyunggi-Do.

²⁾ α -Cellulose, supplied by SIGMA Chemical company.

³⁾ AIN-93G-MX, Teklad Test Diets, Medison, Wisconsin, USA.

⁴⁾ AIN-93-VM, Teklad Test Diets, Medison, Wisconsin, USA.

⁵⁾ L-Cystine, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA.

⁶⁾ Choline bitartate, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA.

⁷⁾ Tert-bulyl Hydroquione, Sigma-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA.

⁸⁾ Caffeine, ACROS ORGANICS, 1-800-ACROS-01 New Jersey, USA.

$$\text{Atherogenic index} = \frac{\{(\text{Total cholesterol} - \text{HDL cholesterol}) / \text{HDL cholesterol}\}}$$

간 조직의 중성지방과 콜레스테롤의 추출은 Folch 법 (Folch *et al* 1957)을 사용하였으며, 지질을 추출한 후 간 조직의 중성지질과 총 콜레스테롤 분석은 효소법을 이용한 분석용 kit으로 혈액에서와 같은 방법으로 비색정량 하였다.

3. 자료 처리 및 분석

본 실험에서 얻은 결과는 SAS package(Statistical Analysis System, SAS Institute Inc. Cary, NC)를 이용하여 분석하였다. 각 실험 군 당 평균과 표준편차를 구하였으며, 각 군의 비교는 ANOVA-test를 이용하였다. 실험 군 간의 통계적 유의성은 $\alpha=0.05$ 수준에서 Duncan's multiple range test에 의해 검증하였다.

결과 및 고찰

1. 카페인 첨가가 체중 증가량, 식이 섭취량 및 식이효율에 미치는 영향

실험 시작 시 체중과 희생 전 체중, 6주간의 체중 증가량, 평균 식이 섭취량 및 식이효율을 Table 2에 나타내었다. 실험 시작 당시의 군별 평균 체중은 유의적인 차이가 없었으며, 202.6~210.7 g 으로 네 군 모두 유사하였다. 난소 절제 수

Table 2. Body weight, food intake and FER of rats fed experimental diet

Variables	Sham		OVX	
	Control	Caffeine	Control	Caffeine
Initial body weight(g)	207.4 \pm 6.7 ^{1)a2)}	202.6 \pm 4.7 ^a	210.7 \pm 5.3 ^a	205.2 \pm 7.2 ^a
Final body weight(g)	282.3 \pm 17.4 ^b	270.8 \pm 14.9 ^b	321.5 \pm 36.31 ^a	327.9 \pm 31.5 ^a
Weight gain(g)	74.9 \pm 11.6 ^b	68.1 \pm 14.8 ^b	110.8 \pm 37.0 ^a	122.7 \pm 28.3 ^a
Food intake(g/day)	17.7 \pm 1.1 ^b	17.3 \pm 1.1 ^b	18.7 \pm 1.8 ^b	21.1 \pm 2.5 ^a
FER ³⁾	0.09 \pm 0.01 ^b	0.09 \pm 0.01 ^b	0.13 \pm 0.03 ^a	0.13 \pm 0.02 ^a

¹⁾ Mean \pm S.D.

²⁾ Values with different superscripts within a row are significantly different at $p < 0.05$.

³⁾ FER : Food efficiency ratio.

Groups: 1) sham-control diet, 2) sham-caffeine diet, 3) ovx-control diet, 4) ovx-caffeine diet.

술을 시행한 후에는 폐경 모델에서 나타나는 전형적인 체중 증가 현상을 나타내어 회생 전 체중은 ovx 두 군이 sham 두 군보다 유의적으로 높았다($p < 0.05$). 체중 증가량 역시 sham 군과 ovx 군 간에 확연한 차이가 드러나 난소 절제한 ovx-control 군과 ovx-cafeine 군이 sham-control 군과 sham-cafeine 군 보다 유의적으로 높았다($p < 0.05$). 그러나, sham 군과 ovx 군 각각에서 카페인 섭취 여부에 따른 체중 증가의 변화는 나타나지 않았다.

평균 식이 섭취량은 난소 절제하고 카페인을 섭취한 ovx-cafeine 군이 21.1 g/day로 다른 세 군(17.7, 17.3, 18.7 g/day) 보다 유의적으로 높은 것으로 나타났다. 유의적인 차이는 없었으나, 체중 증가량이 가장 높았던 ovx-cafeine 군이 식이 섭취량 또한 네 군 중 가장 높았다. 식이효율은 체중 증가 현상이 뚜렷하였던 ovx-control과 ovx-cafeine 군이 체중 증가량이 적었던 sham-control군과 sham-cafeine군보다 유의적으로 높았다. ovx군과 sham 군 모두 카페인 섭취 여부에 따른 식이효율의 차이는 나타나지 않았다.

본 연구에서 폐경 상태가 체중 증가 패턴에 미친 영향을 살펴보면, 난소 절제군은 sham 군에 비하여 마지막 체중과 체중 증가량이 유의적으로 높았다. 이것은 난소 절제 모델 또는 폐경 후 여성에게서 나타나는 전형적인 체중 증가 현상을 나타낸 것으로 폐경 모델을 이용한 선행 연구들에서도 이와 같은 결과를 알 수 있었다(Bae *et al* 2008, Choi & Kim 2008, Choi & Lee 2008). 난소 절제 쥐의 체중이 증가하는 것은 에스트로젠 결핍을 보충하기 위하여 에스트로젠 생성이 가능한 체지방을 증가시켜 뼈에 가하는 힘을 부과시킴으로써 체중 지탱 능력을 키우기 위한 방어기전이라고 보고하였다(Choi & Kim 2008).

체중 증가량이 많았던 난소 절제 군들은 sham군들에 비해 식이효율이 유의적으로 높았으며, 이와 같은 결과는 난소 절제 모델을 이용한 선행 실험에서도 알 수 있었다(Choi & Kim 2008, Bae *et al* 2008, Choi & Lee 2008).

카페인 섭취가 체중과 식이 섭취량에 미치는 영향을 보면, 난소 절제 쥐와 난소 절제를 하지 않은 쥐 모두에서 카페인 섭취에 따른 체중 증가량과 식이효율의 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 선행된 Choi & Lee(2008)의 연구에서도 본 연구와 동일한 양의 카페인 섭취 시 성장기 수컷 쥐의 체중 증가와 식이효율에는 차이가 없었다고 하여 성장기 수컷 쥐에서도 본 연구와 같은 결과를 보고한 바 있다. 또 다른 동물 실험에서도 자웅의 어린 쥐와 성숙 쥐에 카페인을 체중 100 g당 3.5 mg, 7 mg을 섭취시킨 결과, 대조군과 실험군 사이에 체중 증가량의 유의적인 차이는 없었다고 보고하여(Song SJ 1993) 본 연구 결과에서와 같이 카페인이 체중 증가에 영향을 미치지 않았음을 알 수 있었다.

그러나, Lopez-Garcia *et al* (2006b)은 12년간 남녀를 대상으로 한 조사에서 카페인이 체중을 감소시키는 효과가 있음을 보고하였다. 카페인 섭취량이 증가한 대상자들은 카페인 섭취량이 감소한 대상자들보다 평균 체중 증가량이 낮았으며, 특히 여성의 경우 BMI가 25 이상이고 신체 활동량이 적고 담배를 피울 경우에 커피 섭취량이 낮은 것과 체중 증가량의 상관성이 높은 것으로 나타났다.

평균 식이 섭취량은 난소를 절제하지 않은 경우에는 카페인 섭취에 따른 차이가 없었으나, 난소를 절제한 경우에는 카페인을 섭취한 ovx-cafeine 군이 유의적으로 높게 나타나 생리적 상태에 따라 식이 섭취량에 미치는 영향이 다를 수 있는 것으로 사료된다.

Sham군의 결과는 수컷 쥐에게 본 연구와 동일한 수준의 카페인을 첨가한 Choi & Lee(2008)의 연구에서도 확인할 수 있었다. Ov-x-cafeine 군의 결과는 커피 첨가군의 식이 섭취량이 높았다는 Lee KS(1986)의 보고와 식이 kg 당 14 g의 커피를 첨가시켰을 때 식이 섭취량이 증가하였다는 Kim YS(1984)의 보고를 통해서도 알 수 있었다.

한편, 난소 절제 쥐를 대상으로 한 Choi & Kim(2008)의 연구에서는 난소 절제 시 카페인 첨가에 따른 식이 섭취량의 차이가 없었다고 보고하였다. 이와 같이 동일한 수준의 카페인을 공급한 경우에도 카페인 섭취가 식이 섭취량에 미치는 효과는 일치하지 않았다.

2. 카페인 첨가가 혈청 지질 농도에 미치는 영향

혈청 중성지질, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 atherogenic index에 대한 결과를 Table 3에 제시하였다. 혈청 중성지방 농도는 난소를 절제하지 않은 sham군과 난소 절제한 ovx 군 간에 유의적인 차이가 없었고, 난소 절제하고 카페인을 섭취한 ovx-cafeine군이 네 군 중 가장 높았으나 유의적인 차이는 나타나지 않았다.

혈청 총 콜레스테롤 농도는 sham-control군이 85.4 mg/dL, sham-cafeine군이 86.9 mg/dL, ovx-control군이 87.2 mg/dL, ovx-cafeine이 82.3 mg/dL로 나타나, 난소 절제 여부에 따른 유의적인 차이도 없었으며, sham과 ovx군 내에서 각각 카페인 섭취에 따른 유의적인 차이도 없는 것으로 나타났다.

혈청 HDL-콜레스테롤 농도는 네 군 간에 유의적인 차이가 없었으며, LDL-콜레스테롤 농도는 sham-control군이 37.4 mg/dL, sham-cafeine군이 38.5 mg/dL, ovx-control군이 36.2 mg/dL, ovx-cafeine이 40.8 mg/dL로 ovx-cafeine군이 가장 높았으나, 카페인 섭취나 난소 절제에 따른 유의적인 차이는 없었다.

동맥경화 예견지수는 대조군 식이를 섭취한 경우와, 카페인 함유 식이를 섭취한 경우 모두 난소 절제 여부에 따른 유의적인 차이는 없는 것으로 나타났으며, 카페인 섭취에 따른

Table 3. Serum lipid concentrations and atherogenic index of rats fed experimental diets

Variables	Sham		OVX	
	Control	Caffeine	Control	Caffeine
Triglyceride(mg/dL)	85.4 ± 7.9 ^{1)a2)}	86.9± 5.0 ^a	87.2± 7.7 ^a	82.3± 7.8 ^a
Total cholesterol(mg/dL)	75.7 ± 5.8 ^a	78.6±16.0 ^a	74.8±13.4 ^a	80.2±11.2 ^a
HDL-cholesterol(mg/dL)	21.2 ± 4.2 ^a	24.7± 1.8 ^a	21.5± 2.1 ^a	22.9± 2.5 ^a
LDL-cholesterol(mg/dL)	37.4 ± 10.8 ^a	38.5± 6.0 ^a	36.2± 9.8 ^a	40.8± 7.9 ^a
Atherogenic index ³⁾	2.68± 0.80 ^a	2.3± 0.72 ^a	2.3± 0.37 ^a	2.5± 0.39 ^a

¹⁾ Mean±S.D.

²⁾ Values with different superscripts within a row are significantly different at $p < 0.05$.

³⁾ Atherogenic index=(Total cholesterol - HDL-cholesterol)/HDL-cholesterol.

Groups: 1) sham-control diet, 2) sham-caffeine diet, 3) ovx-control diet, 4) ovx-caffeine diet.

동맥경화지수의 변화도 나타나지 않았다. 이는 28일간의 커피 섭취가 혈중 중성지방 농도에는 영향을 미치지 않았다고 한 Onuegbu & Agbedana(2001)의 연구와 카페인의 섭취 수준에 따라 혈중 중성지방의 농도는 유의적인 차이를 보이지 않았다고 한 Park SJ(1993)의 연구와도 일치하는 결과였다.

Sakamoto *et al*(2005)은 수컷 쥐를 대상으로 140일간 0.62% 커피 식이와 1.36% 커피 식이를 공급한 결과, 대조군과 커피 섭취군 사이에 혈중 콜레스테롤 농도의 유의적인 차이는 없었다고 하였으며, Bak & Grobbee(1991)은 9주간 건강한 평균 24세의 성인을 대상으로 하루에 75 mg의 카페인을 함유한 커피를 섭취한 군과 카페인이 없는 커피를 섭취한 군 간에 혈 중 HDL-콜레스테롤 농도에는 차이가 없었다고 하였다. 또한 Lopez-Garcia *et al*(2006a)이 남성은 14년간, 여성은 20년간 추적 조사한 대규모의 코호트 연구를 통해 커피의 섭취와 심혈관계 질환 발병 사이의 불리한 연관성에 대한 증거는 없다고 하였으며, 총 카페인, 카페인이 제거된 커피 또는 차 섭취와의 관련성도 없었다고 하였다. Sakamoto *et al*(2005)은 커피를 적당히 섭취하는 것은 동맥경화의 위험 요소가 아니라고 결론을 내렸다. Song SJ(1993)의 연구에서도 성숙한 암쥐의 경우, 혈중 총 콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤이 카페인 섭취 수준에 따라 유의적인 차이를 보이지 않아 본 연구와 일치하였으나, LDL-콜레스테롤과 중성지질은 대조군과 저카페인 군에 비하여 고카페인 군에서 유의적으로 증가하였다고 보고하여 본 연구와 다른 결과를 보고하였다. 이는 본 연구보다 높은 수준의 카페인을 공급한 것과 관련이 있는 것으로 사료된다.

그러나 본 연구 결과와 달리 성장기 수컷 쥐에게 0.03%의 카페인을 첨가한 연구(Choi & Lee 2008)에서도 혈중 총 콜레스테롤 농도, 혈중 LDL-콜레스테롤농도와 동맥경화지수가 대조군에 비해 유의적으로 높았다. 또한, Moon *et al*(1993)도

수컷 쥐에서 6주간의 0.2% 카페인 식이 섭취로 총 콜레스테롤 농도가 대조군에 비해 높아졌다고 보고하여 카페인이 혈 중 지질에 유해한 영향을 미칠 수 있음을 보고하였다. 이는 성별과 생리적 상태가 다른 경우 카페인이 미치는 영향이 다를 수 있음을 나타내 주는 결과라 사료된다. 동물 실험뿐만 아니라 인체를 대상으로 한 연구들에서도 카페인 섭취가 혈 중 지질 패턴에 유익하지 못한 영향을 미침이 보고된 바 있다. Thelle *et al*(1983)은 하루에 5~9컵의 커피를 마시는 사람은 1~3컵의 커피를 마시는 사람보다 혈청 내의 총 콜레스테롤 농도가 유의적으로 높았다고 보고하였다. 이 외에도 커피 섭취와 심혈관계 질환 위험률과의 관련성에 대한 case-control 연구(Tavani *et al* 2001, Hammar *et al* 2003)들이 보고된 바 있다.

한편, 커피 섭취가 오히려 심혈관계 질환에 유익하였다는 선행 연구도 있다. Prospective cohort 연구 결과, 커피 섭취가 높은 대상자들이 심혈관계 질환에 대한 위험률이 낮았으며 (Woodward & Tunstall 1999, Kleemola *et al* 2000), 고혈압이 없는 노인의 경우에는 평상시 커피를 섭취하는 것이 심장 질환의 위험률을 낮추었다(Greenberg *et al* 2007). Conelis & El-Sohemy(2007)는 적당한 커피 섭취 시 심혈관계 질환에 대한 위험이 감소한다고 하였다. 그런데 사람을 대상으로 한 연구들은 카페인의 섭취 형태가 정제된 카페인 분말이 아닌 커피 등의 음료 형태로 주로 섭취하였고, 이는 커피에 함유된 카페인의 영향이라기보다 또 다른 항산화 물질의 영향 때문인 것으로 추정하고 있다. 커피는 적어도 393종의 화학 물질을 포함하고 있는 복합적인 화학물로서, 이들 중 일부는 항산화 효과, 항암 효과, 항돌연변이 효과와 같은 생리적 활성을 갖는다고 하였다(Carroll & Kurowska 1995). 따라서 George *et al*(2008)은 적당한 커피 섭취(3~4컵/일)은 인체 건강에 안전하며, 커피의 chemo-protective 효과를 가지게 하는 주된 물

질은 chlorogenic acid와 같은 폴리페놀이라고 설명하였다. 따라서 카페인의 효과는 커피 또는 차의 형태로 섭취하는 것과 본 실험과 같이 순수 분리된 카페인만을 첨가하는 경우에 그 영향이 서로 상이하게 나타날 수 있는 것으로 사료된다.

일부 연구에서는 조건에 따라 카페인의 영향이 다를 수 있음을 지적하였다. 너무 많거나 적은 양의 커피 섭취는 적당량의 커피 섭취와 비교하여 심혈관계 질환에 대한 위험률을 증가시킬 수 있음이 보고되었고(Panagiotakos *et al* 2003, Haponen *et al* 2004), 노인 여성의 경우 1주에 5컵 정도의 커피 섭취는 심장질환과 상관이 없다고 하여 섭취량에 따라서도 카페인의 영향이 다르게 나타났음을 지적하였다(Rosner *et al* 2007).

또한, 동물 실험에서도 카페인 섭취 수준에 따라 혈중 지질 패턴이 다르게 나타났다. 성장기 수컷 쥐에게 0.6%, 1.2%, 2.4% 인스턴트 커피를 첨가한 식이를 공급한 결과, 혈청 콜레스테롤은 모두 증가하였으나, 중성지방 농도는 2.4% 식이 섭취 시 감소하였다(Kang *et al* 2004). 성별에 따라서도 카페인에 대한 반응이 다르게 나타났다. 성숙한 쥐에서 수컷의 경우, 혈중 총콜레스테롤과 HDL-콜레스테롤 함량이 카페인 섭취 수준에 따라 유의적인 차이를 보였으며, 혈청 중성지방과 LDL-콜레스테롤 함량은 수컷에서는 고카페인 식이 섭취 시 유의적으로 증가하였으나, 암쥐의 경우에는 혈 중 지질 수준이 모두 카페인 섭취 수준에 따른 유의적인 차이가 나타나지 않았다(Song SJ 1993).

카페인은 생체막 투과율이 높아 섭취 후 체내에 매우 빠르게 흡수되고, 보통 5분 이내 몸 전체 확산된 후 산화되어 축적되지 않고 24시간 이내 methyluric acid와 methylxanthine으로 대사되어 신장을 통해 요로 배설되고 섭취 카페인량 중 3~6% 정도는 대사되지 않고 바로 신장으로 배설된다(Lee HW 2000). 카페인의 약 80%가 paraxanthine으로 대사되는데, 카페인과 paraxanthine이 adenosine receptor를 경쟁적이면서 비선택적으로 방해하기 때문에 사람에게서 카페인의 섭취는 혈중 epinephrine 농도를 높이는 데 작용하는 것으로 보인다. 이것은 sympathetic 자극에 의해 조절되며, epinephrine은 thermogenesis를 증가시키고 특히 부분적으로 β -adrenergic stimulation을 증가시킨다(Benowitz *et al* 1995). 또한 카페인인 혈장 카테콜아민 방출을 증가시키고 증가된 카테콜아민은 지방분해를 증가시켜 adenylate-cyclase를 활성화시켜 cAMP 농도를 증가시킴으로써 혈청 내 유리 지방산, 콜레스테롤, 중성지방 등의 농도 상승에 작용하는 것으로 보여진다(Shirlow & Mathers 1988). 그러나 앞서 기술한 바와 같이 실제 카페인 섭취 시 어느 정도 양의 카페인 섭취가 이러한 작용에 의한 혈 중 지질 대사 변화가 나타나는지는 연구자들의 견해가 일치하지 않고 있다. 본 연구에서 난소 절제 쥐를 대상으로

0.03% 카페인이 함유된 식이를 6주간 섭취시킨 경우 혈중 지질 패턴에 유의적인 영향을 미치지 않았다. 미국은 2006년 미국 국민들에게 음료수 섭취의 가이드에서 카페인 500 mg/day까지는 탈수나 만성 수분 불균형을 일으키지 않으며, 건강한 성인은 400 mg/day 정도 섭취할 경우, 심장병, 고혈압, 골다공증, 콜레스테롤 상승에 위험이 없다고 보고하였다(Lopez-Garcia *et al* 2006a). 2006년 캐나다 정부는 카페인 섭취량을 하루에 400~450 mg으로 추천하고 있다(Health Canada Food Program 2006). 본 실험에서 0.03%의 카페인 식이를 섭취시킨 경우를 실험 동물 체중 당으로 환산하면 약 33 mg/kg 체중이다. 미국인 하루 허용 추천량인 400 mg/day(Barone & Roberts 1996, Lopez-Garcia *et al* 2006a)를 평균 50~60 kg의 성인의 체중 1 kg당으로 환산하면 6.6~8.0 mg/kg 체중이며, 한국인 일일 성인 카페인 허용 추천량은 6 mg/kg 체중(KFDA 2008)으로 이에 비하면 약 4~5배에 해당하는 양이다. 따라서 난소 절제 쥐에서 영양소의 섭취가 알맞은 경우 6주간의 0.03% 카페인 첨가 식이는 에스트로겐 결핍 상태에서도 혈청 중성지방, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 농도에 유해한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 이는 실험 동물에서 카페인을 6주간 섭취시킨 경우 적용된 효과인 지 영양소의 섭취가 알맞은 경우 효과가 나타나지 않은 것인지 추후 연구가 요망된다.

3. 카페인 첨가가 간 지질 농도에 미치는 영향

난소 절제와 카페인 섭취에 따른 간 중성지질과 총 콜레스테롤 농도에 대한 결과를 Table 4에 제시하였다. 간 중성지방의 농도는 sham-control 군이 23.0 mg/g, sham-caffeine 군이 21.6 mg/g, ovx-control 군이 29.8 mg/g, ovx-caffeine이 22.1 mg/g으로 ovx-control 군이 가장 높았으나 네 군 간에 유의적인 차이는 없었다.

간 중 총 콜레스테롤 함량은 sham-control 군이 38.7 mg/g, sham-caffeine 군이 38.5 mg/g, ovx-control 군이 37.3 mg/g, ovx-caffeine 군이 38.5 mg/g으로 나타났으며, 실험 군 간에 유의적인 차이는 없었다. 따라서, 난소 절제 상태에서 0.03%의 카페인 첨가 식이는 간 지질대사에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다. 이러한 결과는 쥐에게 1%와 4% 커피 첨가 식이를 공급한 결과, 간의 콜레스테롤 함량과 중성지질 함량에 유의적인 차이가 없었다고 보고한 Kim HY(2002)의 연구 결과와 일치하였다. 그러나 쥐에게 0.3% 카페인 식이를 5주와 10주간 섭취시켰을 때 간의 총 콜레스테롤과 중성지방 함량은 카페인을 첨가할수록 감소하였다는 Park & Jo(1993)의 연구와는 일치하지 않았다. 또한, Choi & Sung(1997)의 연구에서 체중 100 g당 7 mg의 카페인을 3주간 섭취시켰을 때 카페인군의 간 콜레스테롤 수준이 대조군보다 증가하였다는

Table 4. Liver lipid content of rats fed experimental diets

Variables	Sham		OVX	
	Control	Caffeine	Control	Caffeine
Total cholesterol (mg/g liver)	38.7±0.2 ^{1)a2}	38.5±0.8 ^a	37.3±1.1 ^a	38.5±0.1 ^a
Triglyceride (mg/g liver)	23.0±4.8 ^a	21.6±6.5 ^a	29.8±6.5 ^a	22.1±4.2 ^a

¹⁾ Mean±S.D.

²⁾ Values with different superscripts within a row are significantly different at $p < 0.05$.

Groups: 1) sham-control diet, 2) sham-caffeine diet, 3) ovx-control diet, 4) ovx-caffeine diet.

상반된 보고도 있었다. 그러나 Choi & Sung(1997)의 연구에서 첨가된 카페인의 수준은 본 연구에서 첨가한 수준의 약 2배에 해당하는 양으로 사람으로 환산하여 볼 때 허용 권장량의 약 10배에 해당하는 많은 양이다. Song SJ(1993)의 선행 연구에서도 이미 간의 총 지질함량은 성별 간에, 어린 쥐와 성숙 쥐 간에 나타나는 경향이 일치하지 않았다고 하여 섭취 대상에 따라서도 서로 상반된 결과가 나올 수 있음을 보고한 바 있다. 간 조직에서는 7α -hydroxyase에 의해 콜레스테롤이 담즙산으로 전환되거나 일부는 분변을 통해 배설되어진다(Norum *et al* 1983). 이러한 복합적인 조절 작용에 의하여 세포 내외의 콜레스테롤 흡수가 결정되고 혈중 콜레스테롤 수준의 항상성이 유지된다(Norum *et al* 1983). 이러한 관점에서 볼 때 본 연구에서 간 중성지질과 총 콜레스테롤 농도에 유의적인 변화가 없는 것은 본 연구에서 첨가한 0.03% 정도의 카페인 수준은 혈중 지질 농도에 영향을 미치지 않았으며, 이는 혈중 콜레스테롤 수준의 항상성이 유지된 것으로 볼 수 있으며, 따라서 간에서의 중성지방과 콜레스테롤 대사에도 영향을 미치지 않은 것으로 사료된다. 또한 선행 연구에서 카페인의 여러 가지 효과들이 섭취 수 일 이후에 나타날 수 있는 부분적인 내성 때문인 경우 일시적일 수 있음이 지적된 바 있고(Lovallo WR 2004), 식이 섭취의 효과는 기간에 따른 적응 효과도 배제할 수 없다고 판단된다.

요약 및 결론

본 연구는 난소 절제한 흰쥐에게 0.03%의 카페인 함유 식이를 6주간 공급하여 카페인이 혈중 지질과 간 지질에 미치는 영향을 알아보려 하였다.

본 연구의 결과를 요약하면 다음과 같다.

1) 체중 증가량은 ovx 군이 sham 군에 비하여 유의적으로

높았으며, sham 군과 ovx군 모두에서 카페인 섭취 여부에 따른 체중 증가의 변화는 나타나지 않았다. 평균 식이 섭취량은 ovx-caffeine 군이 다른 세 군보다 유의적으로 높아 난소 절제 시 카페인 섭취로 식이 섭취량이 증가하였다. 식이효율은 난소 절제 시 유의적으로 증가하였으며, 카페인 섭취에 따른 유의적인 차이는 나타나지 않았다.

2) 혈청 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 농도는 난소 절제 여부에 따른 유의적인 차이가 없었으며, 카페인 섭취 여부에 따른 유의적인 차이도 없었다. 혈중 중성 지질 농도와 atherogenic index에 대한 결과도 난소 절제와 카페인 섭취에 따른 유의적인 차이는 나타나지 않았다.

3) 간의 총 콜레스테롤과 중성지질 함량은 ovx 군과 sham 군 간에 유의적인 차이가 없었으며, 카페인 섭취에 의한 유의적인 차이도 없는 것으로 나타났다.

본 연구에서 나타난 결과로 볼 때, 6주간, 0.03%수준의 카페인 섭취는 폐경 모델 동물인 난소 절제 쥐에서 혈중 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지질 및 atherogenic index에 유의적인 영향을 미치지 않았다. 그러나 이러한 효과는 섭취 수준과 섭취 기간 및 다른 영양소의 섭취 상태에 따라 달라질 수 있으므로 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

문헌

- Akinyanju P, Yudkin J (1967) Effect of coffee and tea on serum lipid in the rat. *Nature* 214: 426-427.
- Bae YJ, Sohn EW, Kim BC, Seo DW, Kim MH (2008) The effects of manganese supplementation on bone status and calcium balance in ovariectomized rat according to the calcium intake level. *Korean J Nutr* 41: 206-215.
- Bak AA, Grobbee DE (1991) Caffeine, blood pressure, and serum lipid. *Am J Clin Nutr* 53: 971-975.
- Barone JJ, Roberts HR (1996) Caffeine consumption. *Food Chem Toxicol* 34: 119-129
- Bellet, S, Feinberg LJ, Sandberg H, Hirabayashi M (1968) The effect of caffeine on free FA and blood coagulation parameters of dogs. *J Pharmacol Exper Ther* 159: 250-254.
- Benowitz NL, Jacob P III, Mayan H, Denaro C (1995) Sympathomimetic effects of paraxanthine and caffeine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 58: 684-691.
- Carroll KK, Kurowska EM (1995) Soy consumption and cholesterol reduction: Review of animal and human studies. *J Nutr* 125(suppl): 594s-597s.

- Choi MJ, Kim SM (2008) The role of the effect of vitamin D supplementation on bone mineral density and bone mineral content in ovariectomized rats. *Korean J Nutr* 41: 127-134.
- Choi MJ, Lee JE (2008) The effect of dietary caffeine supplementation on plasma lipid & liver level concentrations in male rats. *J East Asian Soc of Dietary Life* 18: 466-472.
- Choi MJ, Lee JY (2008) Effect of caffeine on bone mineral density and bone mineral content in ovariectomized rats. *Korean J Nutr* 41: 216-223.
- Choi MK, Sung CJ (1997) Effects of caffeine and calcium intake on lipid contents in rats. *Kor J Soc Lipidology and Atherosclerosis* 7: 165-173.
- Cornelis MC, El-Soheby A (2007) Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10: 745-751.
- Dorfman LJ, Jarvik ME (1970) Comparative stimulant and diuretic actions of caffeine and theobamine in man. *Clin Pharmacol Therap* 11: 869.
- Folch J, Lee M, Sloanestanley GH (1957) A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. *J Biol Chem* 226: 497-509.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502.
- George SE, Ramalakshmi K, Mohan Rao LJ (2008) A perception on health benefits of coffee. *Crit Rev Food Sci Nutr* 48: 464-486.
- Greenberg JA, Dunbar CC, Schnoll R, Kokolis R, Kokolis S, Kassotis J (2007) Caffeinated beverage intake and the risk of heart disease mortality in the elderly: A prospective analysis. *Am J Clin Nutr* 85: 392-398.
- Hammar N, Andersson T, Alfredsson L, Reuterwall C, Nilsson T, Hallqvist J, Knutsson A, Ahlbom A (2003) Association of boiled and filtered coffee with incidence of first non-fatal myocardial infarction: The SHEEP and the VHEEP study. *J Intern Med* 253: 653-659.
- Happonen P, Voutilainen S, Salonen JT (2004) Coffee drinking is dose-dependently related to the risk of acute coronary events in middle-aged men. *J Nutr* 134: 2381-2386.
- Health Canada Food Program (2006) Fact sheet-it's your health: caffeine. Ottawa, Canada. http://www.hc-sc.gc.ca/food-aliment/dg/e_caffeine.html
- Kang KJ, Choi SS, Han SS, Kim KJ, Kwon SY (2004) Effects of instant coffee on weight, plasma lipids, leptin, and fat cell size in rats fed on a high fat diet. *J Kor Sci Technol* 36: 478-483.
- Kannel WB (1976) Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: Perspective from the framingham study. *Am Heart J* 114: 413-452
- Kim HY (2002) Effect of coffee intake on lipid metabolism of white rats. *Bull Nat Sci, Yong-In University* 7: 71-77.
- Kim SY, Jung KA, Choi YJ, Lee SK, Chang YK (2000) Comparisons of nutrients intake of normocholesterolemia and hypercholesterolemia in the postmenopausal women. *Korean J Community Nutrition* 5: 461-474.
- Kim YS (1984) Effect of different kind of protein fed with coffee and/or methionine on the protein & lipid metabolism of rats. *MS Thesis Ewha Women's University, Seoul.* p 13-14.
- Kleemola P, Jousilahti P, Pietinen P, Vartiainen E, Tuomilehto J (2000) Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. *Arch Intern Med* 160: 3393-3400.
- Korea Food and Drug Administration (2008) Internet: <http://www.kfda.go.kr>
- Kwon KI, Yoon JO (1993) Amount of caffeine containing products and the pattern of caffeine consumption. *Kor J Clin Pharm* 3: 21-30.
- Lee HW (2000). The study on effect of caffeine in human and decreased plan. *Culinary Reserach* 6: 343-355.
- Lee KS (1986) The effect of caffeine beverage supplementation on plipid metabolism in rats fed high fat diet. *MS Thesis Sangmyung Women's University, Seoul.* p 18-20.
- Lopez-Garcia E(a), Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Hu FB (2006) Coffee consumption and coronary heart disease in men and women, a prospective cohort study. *Circulation* 113: 2045-2053.
- Lopez-Garcia E(b), van Dam RM, Rajpathak S, Willett WC, Manson JE, Hu FB (2006) Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. *Am J Clin Nutr* 83: 674-80.
- Lovallo WR, Wilson MF, Vincent AS, Sung BH, McKey BS, Whitsett TL (2004) Blood pressure response to caffeine shows incomplete tolerance after short-term regular consumption. *Hypertension* 43: 760-765.
- Moon MN, Chung DL, Seok KY, Lee MY (1993) Effects of onion juice on the lipid peroxidation and antioxidant ac-

- tivity on caffein-fed rat. *J Gene Biotechnology* 3: 1-7.
- Norum KR, Berg T, Helgerud P, Drevon CA (1983) Transport of cholesterol. *Physiol Res* 63: 1343-1397.
- Onuegbu AJ, Agbedana EO (2001) The effects of coffee consumption on serum lipid and lipoprotein in healthy individuals. *Afr J Med Med Sci* 30: 43-45.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, Kokkinos P, Toutouzias P, Stefanadis C (2003) The J-shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *J Nutr* 133: 3228-3232.
- Park ML, Jo SY (1993) Effect of dietary vitamin E on lipid metabolism in caffeine-fed rats. *J Kor Soc Food Sci Nutr* 22: 658-663.
- Park SJ (1993) Effect of caffeine intake levels on iron, copper and zinc metabolism in male and female rats. *MS Thesis* Sook-Myung Women's University, Seoul. p 60-71.
- Preuss HG (1993) Nutrition and diseases of women: Cardiovascular disorders. *J Am Coll Nutri* 12: 417-425.
- Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC (1993) AIN-93 purified diets for laboratory rodents. *J Nutr* 123: 1939-1951.
- Robertson D, Frolich JC, Carr RK, Watson JT, Hollifield JW, Shand DJ, Oates JA (1978) Effect of caffeine on plasma remin activity, Catecholamines and blood pressure. *N Engl J Med* 298: 181-186.
- Rosner SA, Åkesson A, Stampfer MJ, Wolk A (2007) Coffee consumption and risk of myocardial infarction among older swedish women. *Am J Epidemiol* 165: 288-293.
- Sakamoto W, Isomura H, Fujie K, Takahashi K, Nakao K, Izumi H (2005) Relationship of coffee consumption with risk factors of atherosclerosis in rats. *Ann Nutr Metab* 49: 149-154.
- Shirlow MJ, Berry G, Stokes G (1988) Caffeine consumption and blood pressure: an epidemiological study *Int J Epidemiol* 17: 90-97.
- Song SJ (1993) Effect of caffeine levels on lipid content in rats of different age and sex. *MS Thesis* Sook-Myung Women's University, Seoul. p 1-2.
- Superko HR, Bortz WJr, Albers PT, Wood PD (1991) Caffeinated and decaffeinated coffee effects on plasma lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipase activity a controlled, randomized trial. *Am J Nutr* 54: 599-605.
- Tavani A, Bertuzzi M, Negri E, Sorbara L, La Vecchia C (2001) Alcohol, smoking, coffee and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Italy. *Eur J Epidemiol* 17: 1131-1137.
- Thelle DS, Arneson E, Frde OH (1983) The troms hearts study: Dose coffee raise serum cholesterol. *Engl J Med* 308: 1454-1457.
- Woodward M, Tunstall-Pedoe H (1999) 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* 53: 481-487.
- Yoon MH, Lee MJ, Hwang SI, Moon SK, Kim JK, Jeong IH, Yim JR (2001) A evaluation of the caffeine contents in commercial foods. *J Food Hyg Safety* 16: 295-299.

접 수: 2010년 3월 22일
 최종수정: 2010년 6월 1일
 채 택: 2010년 6월 16일