Journal of the Korean Data & Information Science Society
2012, **23**(4), 649–656

http://dx.doi.org/10.7465/jkdi.2012.23.4.649
한국데이터정보과학회지

메타분석을 이용한 카페인의 지질대사효과

김나정[1] · 최기헌[2]

[12]덕성여자대학교 정보통계학과

접수 2012년 3월 30일, 수정 2012년 5월 1일, 게재확정 2012년 6월 7일

요약

카페인의 지질대사효과에 대해 알아보고자 헤지의 표준화된 평균차를 이용하여 메타분석을 하였다. 카페인의 투여여부에 따라 실험군과 대조군으로 나눈 후 실험쥐들의 각 기관의 무게, 혈중 콜레스테롤 등 8개 변수를 관심변수로 두었다. 고정효과모형에서는 체중의 감소, 심장무게의 감소, 혈중 총지질의 감소, 혈중 중성지방의 감소, HDL콜레스테롤의 증가, LDL 콜레스테롤의 증가, 간 중성지방의 감소에 유의한 효과를 보였다. 하지만 모두 동질성을 만족하지 않아 랜덤효과모형을 적용한 결과 체중의 감소, 심장무게의 감소, 혈중 총 총지질의 감소, 혈중 중성지방의 감소, HDL 콜레스테롤의 증가, LDL 콜레스테롤의 감소, 간 중성지방의 감소에 유의한 효과를 보였다.

주요용어: 메타분석, 출판편의, 카페인, 헤지의 표준화된 평균차.

1. 서론

관심 있는 주제에 대한 많은 연구들은 지금 이 순간에도 끊임없이 진행되고 있다. 심리학, 사회학, 교육학, 경제학, 의학 등 많은 분야에서 실험이 이루어지며 그에 따른 결과가 도출된다. 이런 개별연구들의 결과물은 통계적인 방법으로 도출된 것이지만, 실험이 진행되는 과정에서 작은 오류나 실수에 따라 그 결과는 큰 영향을 받는다. 이러한 이유로 같은 주제의 실험이더라도 결과는 다르게 나올 수 있다. 이렇게 연구들 간에 서로 상이한 결론을 갖는 경우에는 실험결과들을 하나로 통합하기란 쉽지 않다. 생명과 관련 있는 의학 분야에서는 이러한 상황에 특히 민감할 수밖에 없다. 이런 문제점들을 보완하기 위해 제시된 통계분석법이 메타분석이다. 하지만 이미 발표된 논문의 연구들을 수집하여 분석하기 때문에 이에 따른 편의가 발생하기도 하며 이를 출판편의라 한다. 이를 해결하는 방법으로는 이질적 연구를 제거하여 새로운 값을 제시하거나 치료효과가 유의하지 않은 연구들이 어느 정도 추가된다면 이 총체적인 연구들로부터 구해진 종합된 치료효과의 결과가 방금 진행된 메타분석결과와 비교하여 달라지겠는가를 따져볼 수 있는 절단과 보충 (trim-and-fill)방법이 있다.

현재 일상생활에서 카페인제품을 쉽게 찾아볼 수 있는 만큼, 본 연구에서는 카페인이 체내 지질대사에 주는 효과에 대한 메타분석을 실시하여 좀 더 객관적이고 체계적인 연구결과를 얻고자 하였다. 카페인의 투여가 실험쥐의 지질대사에 미치는 영향을 연구한 6편의 논문을 병합하여 체중증가량, 간무게, 심장무게, 혈중 총 지질 등 관심변수 8개를 선정한 후 숲그림 (forest plot)을 통하여 선행된 연구들의 특징을 살펴보았다. 각 연구들이 동일한 모집단을 갖는다고 가정할 수 있는지 동질성 검정을 통해 랜덤효과모형을 가정하여 메타분석을 실시 한 후에는 이질성을 만족하지 않은 변수에 대하여 메타회귀분석을 통해 이질성의 원인을 찾아보았다. 또한 앞서 설명한 출판편의의 여부를 깔때기그림 (funnel plot)을 통하여 알아보고 절단과 보충 (trim-and-fill plot)방법을 이용하여 새롭게 수정된 효과크기를 살펴보았다.

[1] (132-714) 서울시 도봉구 삼양로 144길 33, 덕성여자대학교 정보통계학과, 석사과정.
[2] 교신저자: (132-714) 서울시 도봉구 삼양로 144길 33, 덕성여자대학교 정보통계학과, 교수.
E-mail : khchoi@duksung.ac.kr

2. 사례연구

현 사회에서 카페인이 함유된 여러 형태의 제품을 찾기란 어렵지 않다. 피로를 줄이고 정신을 각성시키기 위한 강장음료, 졸음을 막아주고 이뇨작용을 촉진시키는 커피, 차, 소프트드링크 등 많은 제품들은 최근 심장을 튼튼히 하여 심장병이나 편두통 등에도 쓰이고 혈관을 넓혀 혈액순환을 돕고 체내 지방을 분해한다는 효능도 밝혀졌다 (Encyclopedia, 2012). 경제발전과 더불어 생활수준의 향상으로 카페인함유 음료의 소비가 날로 증가하고 (Park 등, 1993) 다이어트를 향한 관심 또한 높아져가며 비만이 사회적 문제로 대두되고 있는 현재 카페인의 효과에 대한 메타분석을 통해 카페인의 효능에 대해 검토할 필요가 있다고 생각한다.

2.1. 자료의 설명

카페인이 체내지방대사에 주는 영향을 알아보고자 1984년부터 최근까지 게재된 식품학, 보건학 등 학술지의 카페인효과에 대한 논문들을 대상으로 하였으며, 대조군이 없거나 중복된 논문 등을 제거하여 총 6편의 논문을 얻었다. (Yu 등, 1984; Park 등, 1993; Cho 등, 1989; 등, Kim 등, 2008; Choi 등, 2008; Lee 등, 1992;). 각 연구로부터 체중증가량, 간 무게, 심장무게, 혈중 총 지질, 혈중 중성지방, 고농도지단백 콜레스테롤, 저농도지단백 콜레스테롤, 간 중성지방을 관심변수 (총 8개)로 선정한 후 어떠한 처리과정도 하지 않은 대조집단과 여러 형태의 카페인을 투여한 실험집단으로 구분하여 카페인의 효과에 대하여 알아보았다. 이때 한 연구에 투여물질의 형태가 다양한 경우 각각 다른 연구로 간주하였으며 그 결과, 체중증가량 15편, 간 무게와 심장무게 8편, 혈중 총 지질 12편, 혈중 중성지방 15편, 고농도지단백 콜레스테롤 8편, 저농도지단백 콜레스테롤 6편, 간 중성지방 11편이었다.

여러 연구들을 비교·종합하기위해서는 동일한 척도를 갖는 통계량이 필요하며 이를 효과크기라고 한다. 연구에 쓰이는 관심변수가 연속형일 경우 대조군과 실험군의 평균차이를 사용하는 것이 좋다. 본 연구에서는 관심변수가 모두 연속형이고, 척도를 보다 통계적으로 동일화시키기 위해 표준화된 평균차 (Hedges's standardized mean difference)를 사용하였다.

2.1.1. 원자료 특성

먼저 자료들의 특성을 알아보기 위하여 고정효과모형을 가정하고 앞서 설명한 숲 그림 (forest plot)으로 각 변수들을 살펴보았다. 숲 그림은 각 연구들의 효과크기와 신뢰구간을 나란히 보여준다. Y축과 평행한 붉은 직선과 붉은 다이아몬드는 병합된 효과크기와 신뢰구간을 나타내며 각 연구의 기호크기는 가중에 비례한다 (Choi 등, 2008; Kim 등, 2010). Figure 2.1은 15개의 원 자료로부터 계산된 신뢰구간과 병합효과크기를 나타낸다. 1번, 5번, 9번, 13번, 15번 연구는 카페인 투여 후 체중이 증가하였고 나머지 11개의 연구는 체중이 감소하였다. Figure 2.2의 병합된 효과크기를 보면 간 무게는 약간 증가하는 것을 볼 수 있다. Figure 2.3은 8개의 연구 중 7번 연구를 제외한 모든 연구에서 심장의 무게가 감소하였고, 5번, 7번, 8번 연구의 신뢰구간이 비교적 작은 것을 보아 표준편차가 작은 것을 확인할 수 있다. Figure 2.4는 6번 연구를 제외한 모든 연구가 카페인 투여 후 혈중 총 지질농도가 줄어들었으며 Figure 2.5 또한 15개 연구 중 12개의 연구가 혈중 중성지방 농도가 줄어들었음을 확인할 수 있다. 11번, 12번 연구는 신뢰구간이 길어 표준편차가 작은 것을 알 수 있다. Figure 2.6에서는 8개의 모든 연구가 카페인 투여 후 HDL콜레스테롤이 증가하였다. Figure 2.7은 6개 연구 중 2개의 연구만 LDL콜레스테롤이 증가하였지만 가중치가 큰 연구들이여서 병합된 효과크기와 신뢰구간에 큰 영향을 미친 것을 알 수 있다. Figure 2.8은 거의 모든 연구에서 간 중성지방이 줄어들었다.

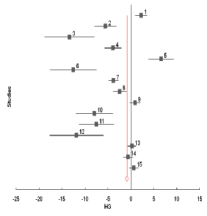


Figure 2.1 Weight gain

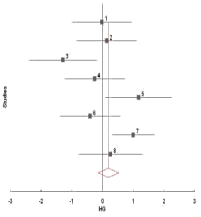


Figure 2.2 Liver weight

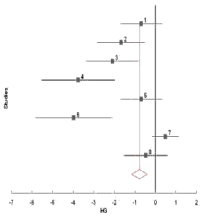


Figure 2.3 Heart weight

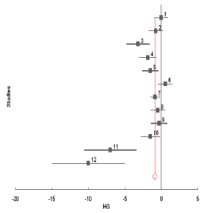


Figure 2.4 Serum total lipid

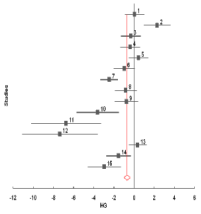


Figure 2.5 Serum triglycerides

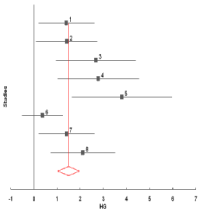


Figure 2.6 HDL cholesterol

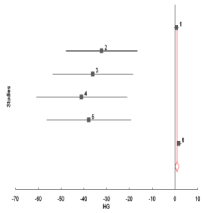


Figure 2.7 LDL cholesterol

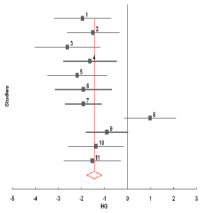


Figure 2.8 Liver triglycerides

2.2. 메타분석 결과

2.2.1. 동질성검정

메타분석을 실행하기 전, 연구결과들의 동질성을 평가하기 위한 방법으로 Q통계량과 I^2 통계량을 확인하였다. Q통계량은 검정에 사용되는 연구의 수가 적기 때문에 실제 차이를 발견해 낼 수 있는 검정력이 낮아 Q통계량과 더불어 I^2 통계량을 동시에 제시하여 연구 간의 이질성 존재여부에 대해 평가한다 (Yun 등, 2011). 검정통계량 Q는 자유도가 k-1인 카이제곱분포를 따르며 I^2 통계량은 max(0, 100%*(Q-df)/Q) 로 정의한다. Q통계량과 I^2 통계량을 살펴본 결과, 8개의 변수 모두 동질성을 만족하지 않았다 (p-value<0.05, I^2 >50%).

Table 2.1 Homogeneity test

Variable	Q value	p-value	I^2 value (%)
Weight gain	201.99	<0.0001	93.07
Liver weight	17.57	0.0141	60.16
Heart weight	42.43	<0.0001	83.5
Serum total lipid	48.37	<0.0001	77.26
Serum triglycerides	88.12	<0.0001	84.11
HDL cholesterol	15.15	0.0342	53.78
LDL cholesterol	69.98	<0.0001	92.86
Liver triglycerides	25.41	0.0046	60.65

2.2.2. 랜덤효과모형

앞의 동질성검정에서 동질성을 만족하지 못한 모든 변수에 대하여 연구 간의 분산 τ^2을 고려한 랜덤효과모형을 적용시켜 보았다. 합병효과크기 추정치는 정규분포를 가정하며 처리효과 검정을 위한 유의확률은 카이제곱분포에서 비롯되었다. 그 결과 HDL콜레스테롤은 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 체중증가량, 심장무게, 혈중 총 지질농도, 혈중 중성지방, LDL콜레스테롤, 간 중성지방은 통계적으로 유의하게 감소하였다 (p-value<0.05). 간 무게는 통계적으로 유의하지 않았다.

Table 2.2 Random effect model

Variable	Number of studies	Outcome (p-value)	95% CI		τ^2
			lower	upper	
Weight gain	15	-2.97 (0.0005)	-4.64	-1.30	8.89
Liver weight	8	0.11 (0.6559)	-0.43	0.66	0.37
Heart weight	8	-1.43 (0.0044)	-2.41	-0.45	1.61
Serum total lipid	12	-1.29 (0.0007)	-2.04	-0.55	1.20
Serum triglycerides	15	-1.14 (0.0052)	-1.93	-0.34	1.92
HDL cholesterol	8	1.76 (<0.0001)	1.04	2.48	0.55
LDL cholesterol	6	-9.15 (0.0006)	-14.34	-3.96	19.09
Liver triglycerides	11	-1.47 (<0.0001)	-2.02	-0.92	0.52

2.2.3. 메타회귀분석

연구 간 이질성의 원인을 알아보기 위해 동질성을 만족하지 못한 모든 변수 대한 회귀분석을 실시해 보았다. 각 연구에서 메타분석의 결과로 얻어진 표준화된 평균차를 연관성 측도로 사용하여 종속변수로 설정하고, 카페인을 투여한 기간과 투여량을 설명변수로 하여 분석하였다. LDL 콜레스테롤에 대해 투여기간만이 유의하였으며, 간 중성지방에 대해서는 투여기간과 투여량 모두 유의하였다 (p-value<0.05).

Table 2.3 Meta regression

Variable	intercept (p-value)	period (p-value)	amount (p-value)	τ^2
Weight gain	-7.56 (0.341)	0.08 (0.613)	0.0000138 (0.994)	33.22
Liver weight	-1.33 (0.558)	0.02 (0.590)	0.0002712 (0.279)	0.29
Heart weight	-3.19 (0.430)	0.02 (0.761)	0.0007263 (0.127)	1.38
Serum total lipid	-5.28 (0.156)	0.07 (0.328)	0.0001801 (0.806)	3.96
Serum triglycerides	-5.73 (0.075)	0.09 (0.140)	-0.0004587 (0.484)	3.83
HDL cholesterol	3.32 (0.179)	-0.03 (0.537)	-0.0002928 (0.585)	0.83
LDL cholesterol	-226.50 (0.004)	5.43 (0.004)	-0.0004977 (0.258)	0
Liver triglycerides	3.32 (0.020)	-0.09 (0.002)	0.0004836 (0.015)	0

2.2.4. 출판편의

동질성검정에서 모든 변수가 동질성을 만족하지 않았기 때문에 랜덤효과모형을 적용하여 각 연구의 표준화된 평균차에 대해 출판편의를 알아보았다. 출판편의 (publication bias)란 메타분석이 출판된 연구들의 결과만으로 분석하는 경우가 많기 때문에 발생하는 문제점이다. 이를 확인하기 위해 많이 사용되고 해석하기 쉬운 그래프는 깔때기그림이다 (Kim 등, 2010; Kook, 등 2008). 깔때기그림 (funnel plot)을 통해 출판편의를 확인하고 절단과 보충 (trim and fill)과정을 통해 새로운 값을 추정해보았다. 깔때기 그림에서 y축과 평행한 직선은 메타분석의 결과를 나타내며 점들이 대칭적으로 깔때기 안쪽에 분포하면 출판편향이 존재하지 않는다. 연구가 한쪽으로 치우친 경우, 메타분석에 포함된 연구와 이질적인 특성을 지닌 연구를 두 세편 포함시킨다고 가정하고 분석한 합병효과크기를 나타내주는 것이 절단과 보충그림 (trim-and-fill plot)이다. y축과 평행한 붉은 직선이 기존의 효과크기이고 회색의 직선이 수정된 효과크기를 나타낸다.

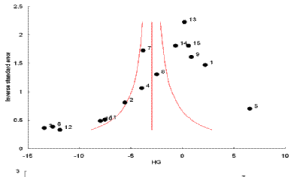
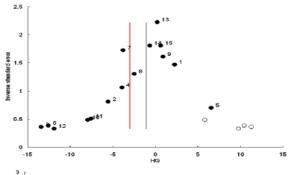
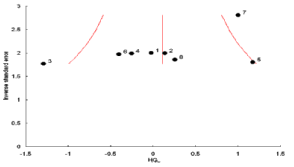
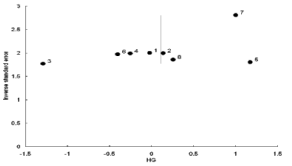
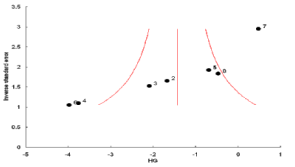
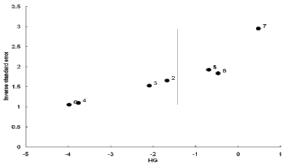
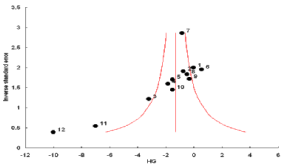
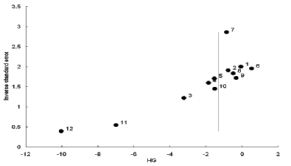
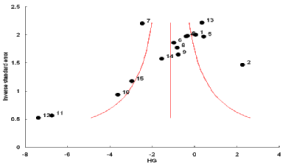
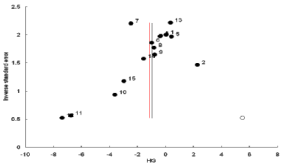
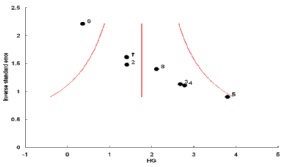
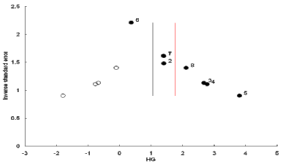
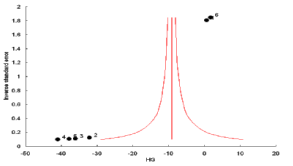
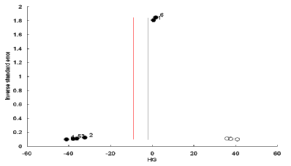
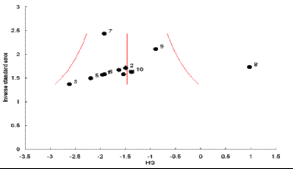
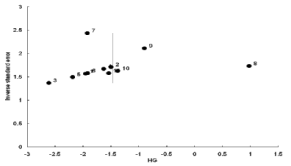
Variable	funnel plot	trim-and-fill plot
Weight gain		
Liver weight		
Heart weight		
Serum total lipid		
Serum triglycerides		
HDL cholesterol		
LDL cholesterol		
Liver triglycerides		

Figure 2.9 Funnel plot and trim-and-fill plot

Table 2.4 Recalculated HG by trim-and-fill method

Vriable	initial outcome			Trim-and-fill method		
	HG	95% CI		HG	95% CI	
		lower	upper		lower	upper
Weight gain	-2.97	-4.64	-1.30	-1.09	-2.78	0.59
Liver weight	0.11	-0.43	0.66	0.11	-0.43	0.66
Heart weight	-1.43	-2.41	-0.45	-1.43	-2.41	-0.45
Serum total lipid	-1.29	-2.04	-0.55	-1.29	-2.04	-0.55
Serum triglycerides	-1.14	-1.93	-0.34	-0.96	-1.78	-0.14
HDL cholesterol	1.76	1.04	2.48	1.05	0.29	1.82
LDL cholesterol	-9.15	-14.34	-3.96	-2.13	-7.71	3.45
Liver triglycerides	-1.47	-2.02	-0.92	-1.47	-2.02	-0.92

깔때기그림 (funnel plot)을 살펴보면 간 무게와 간 중성지방은 한쪽으로 약간 치우쳐 있고, 체중증가량, 심장무게, 혈중 총 지질농도, 혈중 중성지방, HDL콜레스테롤, LDL콜레스테롤은 대칭적이지도 않고 연구들이 깔때기안쪽으로 분포하지 않았다. 모든 8개의 변수에서 출판편의를 보였다. 절단과 보충 (trim and fill)방법으로 보정된 값은 체중증가량이 -2.97에서 -1.09, 혈중 중성지방이 -1.14에서 -0.96, LDL콜레스테롤이 -9.15에서 -2.13로 증가하였고 HDL콜레스테롤이 1.76에서 1.05로 감소하였다. 절단과 보충 방법으로 보정된 값이 기존의 효과크기 값과 다를 경우, 메타분석의 결과가 실제 결과와는 상이하게 나올 수 있기 때문에 주의하여야 한다.

3. 결론

표준화된 평균차 (HG)의 경우 고정효과모형에서 간 무게를 제외한 7개의 변수가 유의하였지만 8개의 모든 변수가 동질성을 만족하지 않아 랜덤효과모형을 적용하여 다시 분석하였다. 그 결과 역시 간 무게를 제외한 7개의 변수가 유의하였고 카페인을 투여한 후 체중증가량, 심장 무게, 혈중 총 지질, 혈중 중성지방, LDL 콜레스테롤, 간 중성지방이 감소하고 HDL 콜레스테롤이 증가하였다. 또한 동질성을 만족하지 않은 모든 변수에 대해 카페인 투여기간과 투여량을 설명변수로 하여 메타회귀분석을 실시한 결과 LDL 콜레스테롤은 카페인을 투여한 기간의 영향을 받았고, 간 중성지방의 경우는 투여기간과 투여량을 같이 고려한 모형에서는 두 변수 모두 영향을 주었으나 각각 변수하나씩만 고려하였을 때에는 투여기간만이 유의하였다. 이는 카페인의 투여량은 간 중성지방함량에 영향을 미치지 않으나 투여기간을 같이 고려하였을 경우에는 간 중성지방함량에 영향을 미친다는 결과이다. 출판편의의 존재 여부를 알아보기 위해 각 변수들의 깔때기 그림을 그려본 결과 8개의 모든 변수에서 출판편의가 있는 것으로 나타났고 절단과 보충 방법을 통해 유의한 변수에 대한 새로운 수정값을 추정해보니 체중증가량이 -2.97에서 -1.09로, 혈중 중성지방이 -1.14에서 -0.96로, LDL 콜레스테롤이 -9.15에서 -2.13로 증가하였고 HDL 콜레스테롤이 1.76에서 1.05로 감소하였다. 본 연구에서 살펴본바 카페인 투여 시 체중을 비롯한 심장무게, 혈중 총 지질농도, 혈중 중성지방, LDL 콜레스테롤이 감소되고 HDL 콜레스테롤은 증가함으로써 체내 지질대사에 영향이 있는 것을 알 수 있었다. 오늘날 커피나 차와 같이 카페인을 첨가한 식품은 현대인들에게 매우 익숙할 것이다. 때문에 카페인의 효과에 대해 잘 알고 음용한다면 꾸준한 관심을 받고 있는 다이어트 문제나 혈관질환과 같은 건강문제에도 많은 도움을 받을 수 있을 것이라 사료된다.

참고문헌

Choi, K. H. and Kook, S. J. (2008). *Meta analysis using MIX*, Free Academy, Seoul.

Cho, S. Y. and Park, M. L. and Park, W. H. and Jeong, J. H. (1989). Effect of caffeine and vitamin E on the lipid composition of serum and liver in cholesterol-fed rats. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, **18**, 53-61.

Choi, M. J. and Lee, J. E. (2008). The effect of dietary caffeine supplementation on plasma and liver lipid concentrations in male rats. *Journal of East Asian Society Dietary life*, **18**, 466-472.

Encyclopedia (2012). http://www.doopedia.co.kr

Kim, M. J. and Choi, K. H. (2010). The anti-diabetic effect of propolis using Hedges' standardized mean difference. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **21**, 447-459.

Kim, J. E. and Choi, K. H. (2010). A meta analysis for anti-hyperlipidemia effect of soybeans. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **21**, 651-667.

Kook, S. J. and Han, H. K. and Kim, G. H. and Choi, K. H. (2008). The anti-hepatotoxic effect of ginseng in rats: meta-analysis. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **19**, 937-949.

Herman P. F. and Judith D. (1996). Meta analysis: An Introduction and point of view. *Hepatology*, **23**, 917-928.

Kim, M. H. and Kim, Y. R. and Lee, J Y. and Park B. K. and Kim, M. K. and Choi, M. K. and Kim, A. J. (2008). The effects of caffeine on lipid and mineral content in the serum of rats. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, **21**, 336-343.

Lee, C. H. and Choi, B. K. and Lee, W. C. and Park, C. I. and Furugawa, Y. and Kimura, S. (1992). Effect of dietary protein level, caffeine and green tea on boy fat deposition in wistar rats. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, **21**, 595-600.

Park, M. L. and Cho, S. Y. (1993). Effect of dietary vitamin E on lipid metabolism in caffeine-fed rats. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, **22**, 658-663.

Rothstein, H. R. and Sutton, A. J. and Borenstein, M. (2005). *Publication bias in meta-analysis : Prevention, assessment and adjustments*, Wiley, England.

Yu, C. H. and Hong, H. O. (1984). The effect of caffeine beverage intake on lipid metabolism of the Rat taking cholesterol supplemented high fat diet. *Sangmyung University Home Culture Research*, **3**, 93-108.

Yun, A. R. and Choi, K. H. (2011). Meta analysis for anti-hyperlipidemia effect of garlic. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **13**, 1197-1208.

Yun, A. R. and Choi, K. H. (2011). Meta-regression analysis for anti-diabetic effect of green tea. *Journal of the Korean Data & Information Science Society*, **22**, 717-726.

Journal of the Korean Data & Information Science Society
2012, **23**(4), 649–656

http://dx.doi.org/10.7465/jkdi.2012.23.4.649
한국데이터정보과학회지

Lipid metabolic effects of caffeine using meta-analysis

Na Jung Kim[1] · Ki Heon Choi[2]

[12]Department of Information and Statistics, Duksung Women's University

Received 30 March 2012, revised 1 May 2012, accepted 7 June 2012

Abstract

The present study was carried out to summarize the effect of caffeine in the lipid metabolic by meta-analysis. The association measure to test effect of caffeine was the Hedges's standardized mean difference (HG). In this particular fixed-effect model of Hedges's standardized mean difference, weight gain, heart weight, serum total lipid, serum triglycerides and liver triglycerides were significantly decreased ($p < 0.05$). Also, serum HDL cholesterol and serum LDL cholesterol were significantly increased. In this case of heterogeneous variable, random effect model was applied. In this model, weight gain, heart weight, serum total lipid, serum triglycerides, serum LDL cholesterol and liver triglycerides were significantly decreased in caffeine treated group. Also HDL-cholesterol was significantly increased in caffeine treated group.

Keywords: Caffeine, Hedges's standardized mean difference, meta analysis, publication bias.

[1] Graduate student, Department of Information and Statistics, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea.
[2] Corresponding author: Professor, Department of Information and Statistics, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea. E-mail: khchoi@duksung.ac.kr