

# ผลของการดื่มชาเขียวและกาแฟต่อการลดความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดสมองในประชากรญี่ปุ่น

ที่มา Kokubo Y, Iso H, Saito I, et al. The impact of green tea and coffee consumption on the reduced risk of stroke incidence in Japanese population : The Japan Public Health Center-Based Study Cohort. Stroke;2013;DOI:10.1161/STROKEAHA.111.677500.

สรุปโดย พญ. ลลิตา พนาวัฒน์วงศ์

ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วิจารณ์โดย รศ.พญ. มารดี เอื้อวัฒนาแพทย์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

## ที่มา

ชาและกาแฟจัดเป็นเครื่องดื่มที่ได้รับความนิยมเป็นอันดับต้นๆ ชาเขียวเป็นชาอีกชนิดที่ได้มีการศึกษาอย่างกว้างขวางด้านคุณสมบัติ anti-oxidant และความเกี่ยวเนื่องกับการลดความเสี่ยงต่อการเกิด cerebrovascular disease (CVD) ส่วนการศึกษาเกี่ยวกับกาแฟ พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับการลดการเกิดโรคเบาหวานและมะเร็ง แต่ยังไม่พบข้อสรุปผลต่อการเกิด CVD จึงได้ทำการศึกษานี้ขึ้นภายใต้สมมุติฐานว่าการดื่มชาเขียวและกาแฟอาจจะช่วยป้องกันการเกิด CVD ในประชากรญี่ปุ่นได้

## วิธีการศึกษา

### Study design and samples

เป็นการศึกษาแบบ Cohort study โดยมีเป้าหมายในการศึกษา CVD และ cancer cohort I ศึกษาในผู้ที่มีช่วงอายุ 40-59 ปี (เริ่มในปี คศ. 1990) และ cohort II ในช่วงอายุ 40-69 ปี (เริ่มในปี คศ. 1993) เป็น ชาย 65,803 ราย และ หญิง 67,520 ราย

### Baseline data collection

การประเมินพฤติกรรมกรรมการบริโภคโดยใช้ food-frequency questionnaire สำหรับ cohort I (คศ.1995) และ cohort II (คศ.1998) แบบสอบถามได้รับตอบกลับจาก ชาย 47,400 คน

(ร้อยละ 72) และหญิง 53,538 คน (ร้อยละ 79) ส่วนการประเมินประเภทอาหารและสารอาหาร ใช้แบบสอบถาม 138 food-item questionnaire นอกจากนั้นยังเก็บข้อมูลพื้นฐาน, การใช้ชีวิตประจำวัน, ส่วนสูง, น้ำหนัก, การสูบบุหรี่, ดื่มสุรา และการออกกำลังกาย ผู้ที่รายงานว่ามี CVD และ cancer ถูกคัดออก 5,061 คน ผู้ที่ขาดการติดตามผลและย้ายภูมิลำเนาถูกคัดออก 1,327 คน ผู้ที่ตอบแบบสอบถามไม่ครบถ้วน 12,572 คน เหลือผู้เข้าร่วมการวิจัย ชาย 38,029 คน และหญิง 43,949 คน ตัวเลือกความถี่ในการรับประทานอาหารเช้า ชนิด ดังนี้ 0, 1-3 ครั้ง/เดือน 1-2, 3-4, 5-6 ครั้ง/สัปดาห์; 1, 2-3, 4-6,  $\geq 7$  ครั้ง/วัน

สารอาหารที่แต่ละคนได้รับในแต่ละวันถูกคำนวณโดยใช้ fifth revised edition of Standard Tables of Food Composition in Japan จากการตอบแบบสอบถามความถี่ของการดื่มชาเขียวและกาแฟ แบ่งเป็น 0, 1-2, 3-4, 5-6 ครั้ง/สัปดาห์ และถ้าดื่มทุกวันเป็น 1, 2-3, 4-6, 7-9 และ  $\geq 10$  แก้ว/วัน เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์จะแบ่งกลุ่มดังนี้ การดื่มชาเขียวแบ่งเป็น 0, 1-2, 3-6 ครั้ง/

สัปดาห์ และ 1, 2-3,  $\geq 4$  แก้ว/วัน การดื่มกาแฟ แบ่งเป็น 0, 1-2, 3-6 ครั้ง/สัปดาห์ และ 1,  $\geq 2$  แก้ว/วัน ไม่ได้เก็บข้อมูลชนิดของกาแฟ (ไม่มี/มีกาแฟอื่น) เนื่องจากชนิดไม่มีกาแฟอื่นไม่เป็นที่นิยมในประเทศญี่ปุ่น

### Confirmation of stroke and coronary heart disease

ในพื้นที่ 9 เขตสาธารณสุข มีโรงพยาบาล 54 แห่งสามารถตรวจ CT scan หรือ MRI ได้ การสืบค้นข้อมูลเวชระเบียนโดยเจ้าหน้าที่, แพทย์, ผู้วิจัย (ซึ่งไม่ทราบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย) เพื่อที่ทราบอุบัติการณ์ของ CVD ในช่วงระยะเวลาการติดตามผล รวมถึงข้อมูลผู้เสียชีวิตจาก CVD จะถูกตรวจสอบจากใบมรณบัตรโดยอิงตาม International classification of Death, 10th Revision : I00-I99

การวินิจฉัย Strokes อิงตาม National Survey of Strokes criteria ส่วนการวินิจฉัย coronary heart disease อิงตาม MONICA project criteria

## ผลการศึกษา

**ตารางที่ 1** Baseline Characteristic Variables in a Cohort Subjects According to Green Tea and Coffee Consumption

	Green Tea						Coffee				
	Times/week			Cups/d			Times/week			Cups/d	
	0	1-2	3-6	1	2-3	≥4	0	1-2	3-6	1	≥2
Number of subjects	17606	8497	7490	8103	17426	23247	19841	18762	13364	15128	15019
Age at baseline, y	54.1	52.7	52.7	53.1	53.8	55.4	56.6	55.2	53.5	53.2	50.4
Sex, % of men	47.3	47.6	50.3	48.9	47.5	42.3	42.2	45.0	51.7	44.3	51.3
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	23.8	23.7	23.8	23.6	23.5	23.4	23.5	23.8	23.7	23.6	23.5
Current smoker, %	24.6	25.4	26.3	25.8	24.6	23.4	16.9	20.2	26.7	25.0	37.2
Current drinker, %	39.8	44.1	49.0	45.6	44.9	40.7	37.3	41.6	47.5	42.8	47.6
Sport and leisure time > 1 time/week, %	17.2	18.7	20.5	20.0	20.0	21.7	18.8	21.0	21.0	21.4	22.5
Anti-hypertensive drug users, %	20.1	16.8	17.6	18.1	19.0	20.0	25.2	22.1	17.0	17.0	11.0
Anti-lipidemic drug users, %	4.5	4.6	5.0	4.7	5.4	5.5	5.9	5.7	4.4	4.7	3.0
History of diabetes mellitus, %	5.1	5.1	5.0	4.9	5.0	5.0	7.1	4.8	4.1	3.9	3.5
Coffee > 1 time/d	38	39	36	41	39	27	-	-	-	-	-
Green tea > 1 time/d, %	-	-	-	-	-	-	60	63	57	59	54

จากตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่ดื่มกาแฟและชาเขียว ผู้ที่ดื่มชาเขียวน้อยกว่ามีแนวโน้มที่จะออกกำลังกายมากกว่า ผู้ที่ดื่มกาแฟน้อยกว่ามีแนวโน้มของอายุที่น้อยกว่าและมีการสูบบุหรี่

และออกกำลังกายมากกว่าและมีประวัติความดันโลหิตสูงและเบาหวานน้อยกว่า ในช่วงระยะเวลาติดตามผล (ประมาณ 13 ปี) มีผู้ป่วย strokes 3,425 ราย และ CHD 910 ราย

ตารางที่ 2 Age and Multivariable-Adjusted Hazard Ratios of Cardiovascular Disease and its Subtypes According to Green Tea Consumption

	Green Tea Consumption						P for Trend
	None	1-2 Times/ Week	3-6 Times/ Week	1 cup/d	2-3 Cups/d	≥4 Cups/d	
<b>Person-years</b>	228788	108408	95222	105019	226579	302703	
<b>Cardiovascular</b>							
Number of cases	1070	434	372	436	839	1184	
Age-adjustment HRs	1	0.95 (0.85-1.06)	0.91 (0.81-1.02)	0.93 (0.83-1.03)	0.81 (0.74-0.88)	0.78 (0.72-0.84)	<0.001
Multivariable-adjusted HRs	1	0.94 (0.84-1.05)	0.93 (0.82-1.05)	0.94 (0.84-1.05)	0.85 (0.78-0.93)	0.84 (0.77-0.92)	<0.001
<b>All strokes</b>							
Number of case	848	361	289	346	672	909	
Age-adjustment HRs	1	0.99 (0.88-1.12)	0.90 (0.79-1.02)	0.94 (0.83-1.06)	0.81 (0.74-0.90)	0.75 (0.69-0.82)	<0.001
Multivariable-adjusted HRs	1	0.97 (0.86-1.10)	0.94 (0.80-1.05)	0.94 (0.83-1.07)	0.86 (0.78-0.95)	0.80 (0.73-0.89)	<0.001
<b>Cerebral Infarction</b>							
Number of case	471	196	165	202	385	545	
Age-adjustment HRs	1	1.00 (0.85-1.17)	0.94 (0.79-1.12)	1.00 (0.80-1.18)	0.84 (0.74-0.95)	0.80 (0.71-0.89)	<0.001
Multivariable-adjusted HRs	1	0.98 (0.83-1.16)	0.99 (0.83-1.19)	1.02 (0.86-1.20)	0.88 (0.77-1.01)	0.86 (0.76-0.98)	0.009
<b>Intracerebral hemorrhage</b>							
Number of case	287	116	89	95	191	222	
Age-adjustment HRs	1	0.92 (0.74-1.13)	0.79 (0.63-1.00)	0.75 (0.60-0.94)	0.68 (0.57-0.81)	0.56 (0.47-0.66)	<0.001
Multivariable-adjusted HRs	1	0.92 (0.74-1.14)	0.81 (0.63-1.03)	0.77 (0.62-0.99)	0.77 (0.63-0.92)	0.65 (0.54-0.78)	<0.001
<b>Coronary heart disease</b>							
Number of case	222	73	83	90	167	275	
Age-adjustment HRs	1	0.77 (0.60-1.00)	0.95 (0.74-1.21)	0.89 (0.70-1.13)	0.77 (0.64-0.93)	0.89 (0.75-1.04)	0.423
Multivariable-adjusted HRs	1	0.80 (0.61-1.04)	0.99 (0.76-1.29)	0.91 (0.70-1.18)	0.82 (0.67-1.02)	0.99 (0.83-1.20)	0.859

HRs indication hazard ratios.

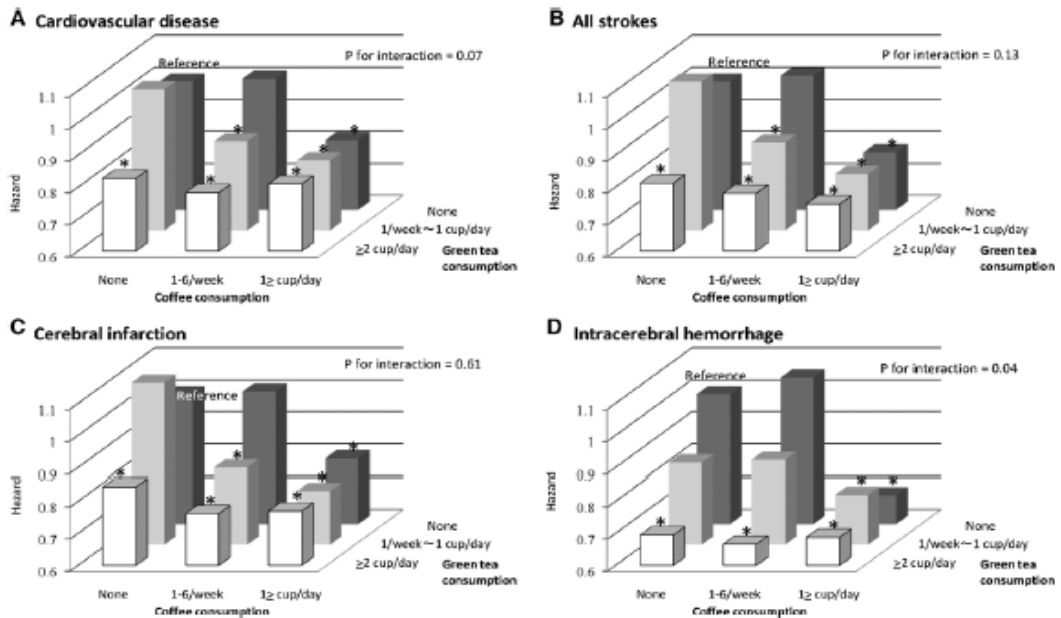
Multivariable were adjusted for age ; sex ; smoking ; alcohol ; body mass index ; history of diabetes mellitus ; medication for anti-hypercholesterolemia and anti-hypertension ; sport; dietary intake of fruits ; vegetable, fish, and energy; public health centers; and coffee consumption.

จากตารางที่ 2 ผู้ที่ดื่มชาเขียวบ่อยกว่ามีแนวโน้มอุบัติการณ์ CVD ที่ลดลง

**ตารางที่ 3** Age and Multivariable-Adjusted Hazard Ratios of Cardiovascular Disease and its Subtypes According to Coffee Consumption

	Coffee Consumption					P for Trend
	None	1-2 Times/Week	3-6 Times/Week	1 cup/d	≥2 Cups/d	
Person-years	254006	242850	172976	199104	196914	
Cardiovascular						
Number of cases	1282	1045	678	679	616	
Age-adjustment HRs	1	0.84 (0.78-0.91)	0.84 (0.77-0.92)	0.77 (0.71-0.85)	0.84 (0.76-0.92)	<0.001
Multivariable-adjusted HRs	1	0.93 (0.85-1.01)	0.89 (0.81-0.98)	0.84 (0.76-0.92)	0.89 (0.80-0.99)	0.004
All strokes						
Number of case	1038	843	534	529	441	
Age-adjustment HRs	1	0.85 (0.78-0.92)	0.82 (0.74-0.91)	0.74 (0.67-0.82)	0.75 (0.67-0.84)	<0.001
Multivariable-adjusted HRs	1	0.94 (0.85-1.02)	0.89 (0.80-0.99)	0.80 (0.72-0.90)	0.81 (0.72-0.91)	<0.001
Cerebral Infarction						
Number of case	614	469	298	298	248	
Age-adjustment HRs	1	0.80 (0.71-0.90)	0.79 (0.69-0.90)	0.73 (0.64-0.84)	0.76 (0.66-0.88)	<0.001
Multivariable-adjusted HRs	1	0.87 (0.78-0.96)	0.83 (0.72-0.96)	0.78 (0.68-0.90)	0.80 (0.68-0.94)	0.001
Intracerebral hemorrhage						
Number of case	293	264	149	161	130	
Age-adjustment HRs	1	0.91 (0.78-1.06)	0.76 (0.63-0.92)	0.76 (0.63-0.91)	0.69 (0.56-0.85)	0.001
Multivariable-adjusted HRs	1	1.04 (0.88-1.22)	0.86 (0.70-1.05)	0.83 (0.68-1.02)	0.82 (0.66-1.02)	0.015
Coronary heart disease						
Number of case	244	202	144	150	175	
Age-adjustment HRs	1	0.82 (0.69-0.98)	0.92 (0.75-1.12)	0.89 (0.73-1.08)	1.21 (1.00-1.46)	0.031
Multivariable-adjusted HRs	1	0.91 (0.76-1.10)	0.92 (0.75-1.14)	0.99 (0.81-1.23)	1.21 (0.98-1.50)	0.081

ตารางที่ 3 ผู้ที่ดื่มกาแฟบ่อยกว่ามีอุบัติการณ์ของ CVD ที่ลดลง



**Figure.** Multivariable-adjusted hazard ratios of cardiovascular disease (A), all strokes (B), cerebral infarction (C), and intracerebral hemorrhage (ICH; D) according to combination of green tea and coffee consumption frequencies. Data were expressed as multivariable-adjusted hazard ratios adjusted for age, sex, smoking, alcohol, body mass index, history of diabetes mellitus, medication for antihypercholesterolemia and antihypertension, sports, dietary intake of fruits, vegetables, fish, and energy, and public health centers. \*indicates  $P < 0.05$  compared with seldom green tea or coffee (reference).

**แผนภูมิ แสดง Multivariable hazard ratios โดยรวมผู้ที่ดื่มกาแฟและชาเขียวพบว่าผู้ที่ดื่มกาแฟหรือชาเขียวบ่อยกว่ามีความเสี่ยงต่อ CVD ลดลง**

**วิจารณ์**

จากการศึกษาที่พบว่า การดื่มชาเขียวและกาแฟปริมาณมากกว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด CVD และ stroke ที่ลดลง การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการดื่มชาเขียวลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจาก CVD และสาเหตุอื่น โดยเมื่อเปรียบเทียบการดื่มชาเขียวน้อยกว่า 1 แก้ว/วัน และมากกว่า 5 แก้ว/วัน ลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจาก CVD และสาเหตุอื่น ร้อยละ 15 และ 25 ตามลำดับ ยังไม่มี prospective study ที่พบว่าการดื่มชาเขียวช่วยป้องกันการเกิด CHD ซึ่งตรงกับผลการวิจัยนี้ ในชาเขียวมีสาร catechin ซึ่งเป็น

สารที่มีผลดีต่อหลอดเลือดโดยเป็นทั้ง antioxidant, anti-inflammatory, anti-proliferation, anti-thrombogenic effect และเพิ่ม plasma antioxidant capacity ผู้ที่ดื่มชาเขียวระดับปานกลางมีแนวโน้มจะเป็นความดันโลหิตสูงที่น้อยกว่า อย่างไรก็ตาม การศึกษา meta-analysis พบว่าชาเขียวไม่ได้มีผลต่อความดันโลหิต แต่เนื่องจากจำนวนการศึกษาที่ยังมีน้อย (n=2) ซึ่งยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม

การศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟและความเสี่ยงต่อการเกิด stroke ยังไม่ได้ข้อสรุป การศึกษาในประชากรที่สุขภาพดีไม่พบ

ความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟและความเสี่ยงต่อการเกิด stroke อย่างไรก็ตาม ยังพบว่าการดื่มกาแฟสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด cerebral infarction ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง

จาก meta-analysis ความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟกับความเสี่ยงการเกิด stroke และ CHD ยังมีผลการศึกษาขัดแย้งกันอยู่ จากการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟและ CHD

ในกาแฟประกอบด้วยสารหลายชนิด เช่น caffeine และ diterpene ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงของ cholesterol, ความดันโลหิตและลดการดูดซึมอินซูลิน นอกจากนี้กาแฟยังมีสาร chlorogenic acid และ quinides ซึ่งมีผลลดน้ำตาลและระดับน้ำตาลในเลือด มีการศึกษาพบว่า ยิ่งดื่มกาแฟปริมาณมากจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานได้ ซึ่งจากการศึกษาพบความชุกของโรคเบาหวานลดลงในผู้ที่ดื่มกาแฟมากกว่า ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นความเสี่ยงอย่างหนึ่งต่อการเกิด cerebral infarction ดังนั้น การดื่มกาแฟอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด cerebral infarction ได้จากการลดระดับน้ำตาลในเลือด จากการศึกษาพบว่า การดื่มชาเขียวและกาแฟปริมาณมากขึ้นช่วยลดความเสี่ยงของ stroke โดยพบว่ามี interaction effect ต่อกัน

การศึกษานี้มีข้อได้เปรียบกว่าการศึกษาที่ผ่านมา คือ 1. เป็น cohort ขนาดใหญ่ มีอัตราตอบกลับแบบสอบถามมาก (มากกว่าร้อยละ 80)

และขาดการติดตามผลน้อย (ร้อยละ 0.4) 2. อุบัติการณ์เกิด CVD เป็นการวัดโดยตรงมากกว่าอัตราการตาย 3. การใช้แบบสอบถามที่น่าเชื่อถือ

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดมาก 1. ข้อมูลได้มาจากการประเมินตนเองของซึ่งสามารถเกิดความผิดพลาดโดย mis-classification ได้ 2. ข้อผิดพลาดจากการวัดปริมาณสารอาหารเกิดขึ้นได้จากการใช้แบบสอบถาม food-frequency questionnaire 3. อุปนิสัยในการดื่มชาเขียวและกาแฟที่เปลี่ยนไปในระหว่างการติดตามผลอาจทำให้เกิด misclassification ได้

## สรุป

การดื่มชาเขียวหรือกาแฟที่มากขึ้นมีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิด cerebrovascular disease ได้

## วิจารณ์โดย รศ.พญ. ภารดี เอื้อวิษญา แพทย์

### จุดเด่นการศึกษานี้

1. การศึกษานี้น่าสนใจมาก เนื่องจากปัจจุบันโดยเฉพาะประชากรในประเทศไทย มีอัตราการดื่มกาแฟและชามากขึ้น การจะทราบประโยชน์และโทษของชา-กาแฟจึงเป็นสิ่งที่มีความสำคัญมาก

2. การศึกษานี้เป็น cohort ขนาดใหญ่ที่ทำในประชากรประมาณแสนคน และใช้แบบสอบถามที่น่าเชื่อถือที่สุดเท่าที่มีในเวลานั้น

3. ผู้วิจัยสรุปว่า การดื่มชา-กาแฟ ปริมาณมากกว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด CVD ที่ลดลง ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการค้นหาคำตอบในเรื่องนี้ต่อไป

### ข้อจำกัดการศึกษานี้

1. การออกแบบการวิจัยนี้คัดเอาเฉพาะผู้ป่วยที่ยังสบายดี (คัดคนเป็น CVD ออกไป) เกิดความไม่ยุติธรรมแต่ต้น เนื่องจากกลุ่มที่ถูกคัดออกนั้นอาจจะเป็นกลุ่มดื่มชา กาแฟมากก็ได้

2. มีการติดตามผู้ป่วยนานประมาณ 10 ปี แล้วเอาอัตราการเจ็บป่วย การตายมาคำนวณหา HR ซึ่งไม่น่าจะ represent ได้ เนื่องจากคนที่เหลือ (ที่ดื่มชา-กาแฟมากๆ) ก็อาจจะเป็น CVD ในเวลาต่อมา และการเป็นก็อาจจะรุนแรงมากกว่า หรือเกิด sudden death ก็ได้

3. การออกแบบการวิจัยที่น่าเชื่อถือน่าจะทำได้ retrospective study ที่เปรียบเทียบพฤติกรรมคนดื่มชา-กาแฟ ในผู้สูงอายุที่เป็น CVD เทียบกับผู้สูงอายุปกติ

4. การเทียบว่าดื่มก็แก้ว ไม่สามารถ represent ปริมาณของสาร catechin ในชา-กาแฟได้ เพราะปริมาณ catechin ขึ้นกับเทคนิคการชงชา (จุ่มชานาน-ไม่นาน) ชนิดของชา (เช่น ชาเขียวจะมีคาเทชินสูงกว่าอยู่หลงหรือชาดำ) ส่วนผสมในน้ำชา (ถ้าใส่นมด้วย การดูดซึมคาเทชินจะน้อยลงมากเลย) และอีกมากมายที่ผู้วิจัยไม่ได้ถาม

5. ปัจจัยเสี่ยงของ CVD มีปัจจัยอื่นๆอีกมาก ควรศึกษาเฉพาะกลุ่มที่ตัดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ออก แล้วมาศึกษาเทียบกันเฉพาะในกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงและเปรียบเทียบได้เฉพาะการดื่มชา กาแฟเท่านั้น จะได้คำตอบที่ชัดเจนกว่า