Thai Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

วารสารโภชนบำบัด

journal homepage: http://www.spent.or.th

Brief Communication

กาแฟและสุขภาพตับ
Coffee and Liver Health

แพทย์หญิงพิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทนำ

นับตั้งแต่มีการสังเกตว่าแพะที่กินผลเบอร์รี่ชนิดหนึ่งเข้าไปแสดงอาการตื่นตัวมากกว่าปกติ และนำไปสู่การค้นพบเมล็ดกาแฟในที่สุด เมื่อราวเกือบ 3,000 ปีที่ผ่านมา นับจากนั้น กาแฟได้กลายเป็นหนึ่งในเครื่องดื่มที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายทั่วโลก ผู้คนส่วนใหญ่ดื่มกาแฟเพื่อกระตุ้นให้สมองตื่นตัวหรือเพื่อดื่มด่ำกับกลิ่นและรสอันเป็นเอกลักษณ์ซึ่งเป็นผลในระยะสั้น แต่มีการศึกษาในช่วงทศวรรษที่ผ่านมามากมายที่พบว่ากาแฟอาจมีผลดีต่อสุขภาพร่างกายในระยะยาว โดยเฉพาะอย่างยิ่งสุขภาพตับ ดังจะได้กล่าวต่อไปในบทความนี้

กาแฟและค่าการทำงานของตับ

มีการศึกษาเชิงระบาดวิทยาอย่างกว้างขวางเกี่ยวกับผลของการดื่มกาแฟต่อผลเลือดค่าการทำงานของตับ ที่แพร่หลายที่สุดคือ ผลต่อ gamma-glutamyl transferase (GGT) โดยการศึกษาทั้งในประเทศอิตาลี นอร์เวย์ และญี่ปุ่น รวมประชากรกว่า 50,000 ราย ได้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกัน กล่าวคือ ผู้ที่ดื่มกาแฟนั้น มีค่า GGT น้อยกว่าผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟ[1-6] แต่อย่างที่ทราบกันดีกว่าผลเลือด GGT นั้น ไม่มีความจำเพาะต่อการทำงานของตับ สามารถมีค่าผิดปกติได้จากหลายสาเหตุมาก จึงมีการทำการศึกษาผลของการดื่มกาแฟต่อค่าเอนไซม์ตับ ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) เพิ่มเติมในเวลาต่อมาด้วย ซึ่งผลการศึกษาก็ยังพบไปในทิศทางเดียวกับ GGT กล่าวคือ การศึกษาในอิตาลี และญี่ปุ่น พบว่า ผู้ที่ดื่มกาแฟเป็นประจำ มีค่าเอนไซม์การทำงานของตับ AST, ALT ต่ำกว่าผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟ[7-9]

กาแฟและผลทางคลินิกต่อตับ

แม้ผลเลือดเกี่ยวกับค่าการทำงานของตับในผู้ที่ดื่มกาแฟจะมีแนวโน้มดีกว่าผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟ แต่ก็ยังเป็นที่สงสัยว่าเป็นเพียงผลดีต่อการตรวจทางห้องปฏิบัติการเท่านั้นหรือเป็นประโยชน์ต่อผลทางคลินิกของตับโดยรวมด้วย มีการศึกษาเชิงระบาดวิทยาที่น่าสนใจการศึกษาหนึ่ง ทำการศึกษาในประชากร 128,934 คน[10] ได้รับการตีพิมพ์เมื่อ พ.ศ. 2536 พบว่าผู้ที่ดื่มกาแฟตั้งแต่ 4 ถ้วยต่อวันขึ้นไป มีแนวโน้มที่อาจเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมากขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามการศึกษาเดียวกันนี้กลับพบว่า อัตราการตายจากโรคตับแข็งในผู้ที่ดื่มกาแฟกลับลดลงร้อยละ 23 และเป็นอัตราที่ลดลงต่อถ้วยของกาแฟที่บริโภคเพิ่มขึ้น ตั้งแต่ 1 แก้ว เป็นต้นไปอย่างมีนัยสำคัญ ผลของกาแฟต่อสุขภาพตับจึงเป็นที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษาเพิ่มขึ้นนับจากนั้น สำหรับผู้ที่ยังไม่มีโรคตับ

แม้ในผู้ที่ยังไม่เป็นโรคตับ กาแฟได้รับการพิสูจน์จากการศึกษาประชากรในโครงการ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ของสหรัฐอเมริกา ที่ติดตามผู้เข้าร่วมโครงการในระยะยาว (ระยะเวลาติดตามมัธยฐาน 19 ปี) พบว่า ในผู้ที่ยังไม่มีโรคตับเรื้อรังมาก่อน แต่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคตับ ได้แก่ ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์ตั้งแต่ 2 ยูนิตต่อวันขึ้นไป ผู้ที่มีค่า transferrin saturation มากกว่าร้อยละ 50 ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 30 และผู้ที่มีสัดส่วนของ subscapular-to-triceps skinfold มากกว่าหรือเท่ากับ 1.2 อย่างใดอย่างหนึ่ง ในประชากรเหล่านี้ กลุ่มที่ดื่มกาแฟมากกว่า 2 ถ้วยต่อวัน เกิดโรคตับเรื้อรังในระยะยาวน้อยกว่าผู้ที่ดื่มกาแฟน้อยหรือไม่ดื่มกาแฟถึงร้อยละ 60 อย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 0.4, 95% confidence interval 0.23-0.68) แต่ไม่พบผลดีดังกล่าวในผู้ที่ไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับ[11]

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังอยู่แล้ว

ในกลุ่มนี้จะขอกล่าวแยกในแต่ละสาเหตุของโรคตับเรื้อรัง ถึงหลักฐานเชิงประจักษ์ของการดื่มกาแฟและผลต่อโรคตับดังกล่าว

1) กาแฟและโรคตับเรื้อรังจากแอลกอฮอล์

มีการศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) ล่าสุดที่ตีพิมพ์ในปีพ.ศ. 2558 พบว่าผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจากแอลกอฮอล์ที่ดื่มกาแฟ มีโอกาสการเกิดตับแข็งต่ำกว่าผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟร้อยละ 51 อย่างมีนัยสำคัญ (hazard ratio 0.49)[12]

2) กาแฟและโรคตับเรื้อรังจากภาวะไขมันเกาะตับ (non-alcoholic fatty liver disease)

เมื่อไม่นานมานี้มีผลการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าจากประเทศอิสราเอลในผู้ป่วย 147 ราย ติดตามเป็นระยะเวลา 7 ปี พบว่าการดื่มกาแฟไม่ช่วยลดโอกาสการเกิดภาวะไขมันเกาะตับในผู้ที่ไม่มีไขมันเกาะตับอยู่เดิม แต่จากการศึกษาเดียวกันพบว่า ในผู้ป่วยที่มีไขมันเกาะตับอยู่เดิมแล้ว กลุ่มที่ดื่มกาแฟมีโอกาสเกิดพังผืดในตับอันเป็นความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับแข็งในอนาคตน้อยกว่าผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟ[13] ซึ่งสอดคล้องไปกับการศึกษาแบบ meta-analysis ที่ได้รับการตีพิมพ์ในปีพ.ศ. 2559 นี้ ที่พบว่าการดื่มกาแฟเป็นประจำลดโอกาสเกิดภาวะพังผืดในตับลงถึงร้อยละ 91 อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันเกาะตับอยู่เดิม[14]

3) กาแฟและไวรัสตับอักเสบบี

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุของโรคตับเรื้อรังที่สำคัญในประเทศไทย ประมาณการณ์ว่าร้อยละ 5-7 ของประชากรไทยมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง[15] แต่เป็นที่น่าเสียดายว่าการศึกษาผลของกาแฟต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมีน้อยมาก นับจนถึงปัจจุบันในปีพ.ศ. 2559 มีการศึกษาทางคลินิกของกาแฟและไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเพียงการศึกษาเดียวจากประเทศฮ่องกง ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง 1,045 ราย ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟกับประโยชน์ในแง่ลดการเกิดพังผืดของตับและตับแข็ง (จากการตรวจวัดด้วยวิธี transient elastography) ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวแต่อย่างใด[16] ซึ่งผลค่อนข้างไม่สอดคล้องกับการศึกษาในโรคตับเรื้อรังอื่นๆ อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตว่าผู้ป่วยในการศึกษาดังกล่าว ผู้ที่ดื่มกาแฟมากขึ้นก็มีสัดส่วนของการดื่มแอลกอฮอล์มากขึ้นด้วยเช่นเดียวกัน อาจเป็นผลให้ไม่เห็นประโยชน์ของกาแฟชัดนักเนื่องจากมีผลจากการดื่มแอลกอฮอล์อันส่งผลเสียต่อตับมาบดบัง ทำให้ต้องการการศึกษาเกี่ยวกับกาแฟและไวรัสตับอักเสบบีมากขึ้นต่อไป

4) กาแฟและไวรัสตับอักเสบซี

ในทางกลับกันกับไวรัสตับอักเสบบี ข้อมูลเกี่ยวกับกาแฟและไวรัสตับอักเสบซีได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง เมื่อได้รับกาแฟวันละ 4 ถ้วย เป็นเวลา 30 วัน เทียบกับไม่ดื่มกาแฟ พบว่า แม้ผู้ป่วยกลุ่มแรกจะมีค่าเอนไซม์ตับและปริมาณไวรัสสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ดื่มกาแฟ แต่ผลเลือดค่า biomarker ที่บ่งถึงภาวะพังผืดของตับกลับน้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่ดื่มกาแฟ[17] สำหรับผลในระยะยาว ก็มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ดื่มกาแฟมีภาวะพังผืดในตับและตับแข็งน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ดื่มกาแฟอย่างมีนัยสำคัญ[12] โดย hazard ratio เท่ากับ 0.65

นอกจากนี้แม้ผู้ป่วยจะเข้าสู่ภาวะตับแข็ง ซึ่งถือเป็นระยะท้ายของการดำเนินโรคในไวรัสตับอักเสบซีแล้ว ก็ยังมีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ดื่มกาแฟมีโอกาสที่จะดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะ decompensation กล่าวคือ มีน้ำในท้อง (ท้องมาน), มีค่า Child-Pugh score >7, มีการติดเชื้อของน้ำในช่องท้อง, มี hepatic encephalopathy, มีการติดเชื้อของน้ำในช่องท้อง (spontaneous bacterial

peritonitis) รวมทั้งการเสียชีวิตอันมีสาเหตุมาจากโรคตับน้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้ดื่มกาแฟอย่างมีนัยสำคัญ[18] โดยประโยชน์ดังกล่าวจะเห็นได้ชัดในผู้ป่วยที่ดื่มกาแฟตั้งแต่ 3 ถ้วยต่อวันขึ้นไป (hazard ratio 0.47)

5) กาแฟและการเกิดมะเร็งตับ

มีการศึกษาแบบ meta-analysis แสดงให้เห็นผลดีของกาแฟต่อการลดโอกาสการเกิดมะเร็งตับในปี พ.ศ. 2556[19] และได้รับการยืนยันอีกครั้งในปี พ.ศ. 2559[20] ด้วยประชากรในการศึกษาที่มากขึ้น พบว่าการดื่มกาแฟอย่างสม่ำเสมอ ลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับได้ราวร้อยละ 34-40 โดยผู้ดื่มมากมีความเสี่ยงน้อยกว่าผู้ที่ดื่มน้อยและไม่ดื่มกาแฟเลยตามลำดับ

ผลของกาแฟต่อสุขภาพด้านอื่นนอกเหนือจากโรคตับ

ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นการดื่มกาแฟอย่างสม่ำเสมอค่อนข้างส่งผลดีต่อตับ ซึ่งสนับสนุนจากหลักฐานเชิงประจักษ์มากมาย แต่ยังเป็นที่สงสัยว่ากาแฟจะส่งผลเสียต่อระบบอื่นๆ ของร่างกายหรือไม่ ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมามีการศึกษาที่น่าสนใจ ได้รับการตีพิมพ์ลงในวารสาร New England Journal of Medicine และ Circulation ได้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกัน กล่าวคือการดื่มกาแฟยังส่งผลดีต่อสุขภาพกายโดยรวมด้วย พบว่าผู้ที่ดื่มกาแฟเป็นประจำลดอัตราการเสียชีวิตโดยรวม รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองอีกด้วย[21,22]

กาแฟส่งผลดีต่อตับได้อย่างไร

ไม่เพียงแต่คาเฟอีนเท่านั้นมีสารประกอบในกาแฟหลากหลายอย่างที่มีรายงานว่าส่งผลดีต่อการทำงานของตับและยับยั้งกระบวนการเกิดโรคตับเรื้อรัง ตัวอย่างในตารางที่ 1

ควรดื่มกาแฟอย่างไรเพื่อจะให้ได้ผลดีต่อตับ

แม้การศึกษาส่วนใหญ่จะพบประโยชน์ของกาแฟต่อตับเมื่อดื่มตั้งแต่ 2 ถ้วยต่อวันขึ้นไป อย่างไรก็ตามพบว่าผลการศึกษาในระยะหลังสามารถพบประโยชน์ของกาแฟได้ ไม่ว่าจะรับประทานเท่าใดเทียบกับเมื่อไม่ดื่มกาแฟ ผู้ที่ดื่มก็ยังคงได้ประโยชน์ด้านโรคตับมากกว่าผู้ที่ไม่ดื่มเลย และประโยชน์ที่ได้รับมักเห็นชัดขึ้นเมื่อปริมาณกาแฟที่ดื่มต่อวันมากขึ้น มีการศึกษาที่ยังคงพบประโยชน์ของกาแฟที่เพิ่มขึ้นแม้ดื่มถึง 8 ถ้วยต่อวัน[26] แต่คงไม่เป็นที่แนะนำในผู้ป่วยทุกราย ผู้ที่ดื่มควรต้องสังเกตอาการของตนเอง ว่าได้รับผลข้างเคียงในทางลบของการดื่มกาแฟบ้างหรือไม่ เช่น นอนไม่หลับ มึนงง คลื่นไส้ ใจสั่น เป็นต้น หากมีอาการดังกล่าวอาจเป็นอาการที่บ่งว่าดื่มกาแฟมาก

ตารางที่ 1 ตัวอย่างสารประกอบในกาแฟและกลไกที่คาดว่าส่งผลต่อการทำงานของตับ[23,24,25]

สาร	คุณสมบัติทางเคมี	ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์	กลไกการออกฤทธิ์
คาเฟอีน (caffeine)	Purine alkaloid ออกฤทธิ์ยับยั้ง A1 และ A2A subtypes ของ adenosine receptor	เซลล์ตับ Hepatic stellate cell (HSC - เซลล์สำคัญในการเกิดพังผืดตับ)	- ลดปริมาณ transforming growth factor beta (TGF-β) - ยับยั้งการสร้าง actin และ focal adhesion kinase (FAK) - เพิ่มการตายของเซลล์ HSC แบบ apoptosis - ยับยั้ง procollagen ชนิดที่ 1c และยับยั้ง alpha-SMA
Cafestol และ Kahweol	สารประกอบไฮโดรคาร์บอนที่ละลายในไขมันได้	เซลล์ตับ	- สารต้านอนุมูลอิสระ - อาจมีส่วนช่วยในกระบวนการป้องกันการเกิดมะเร็ง - เพิ่มโคเลสเตอรอลในกระแสเลือด
Chlorogenic acids	สารเอสเทอร์	เซลล์ตับ	- ยับยั้งการอักเสบ - สารต้านอนุมูลอิสระ

เกินกว่าระดับที่เหมาะสมต่อร่างกายตนเองก็เป็นได้

นอกจากนี้ยังมีข้อที่เป็นที่คำนึงกันอีกอย่างหนึ่งของกาแฟคือ การดื่มกาแฟมากๆจัดเป็นการเสพติดกาแฟหรือไม่ จากเกณฑ์ของ DSM-V ล่าสุด[27] ยังไม่สามารถจัดกาแฟเป็นสารเสพติดได้ ผู้ที่ดื่มกาแฟอาจต้องการการดื่มที่เพิ่มปริมาณมากขึ้น แต่ยังไม่พบผลเสียอย่างชัดเจนของการดื่มกาแฟคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

สำหรับรายละเอียดชนิดและวิธีการชงกาแฟนั้น มีข้อคำนึงอยู่บ้างว่ากาแฟที่ผ่านการชงแต่ละแบบจะให้ผลดีต่อร่างกายที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น มีบางรายงานกล่าวว่ากาแฟธรรมดาหรือกาแฟดริป (regular coffee/drip coffee) ให้ผลดีต่อตับ ลดการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยไขมันเกาะตับได้ แต่ไม่พบผลดังกล่าวในผู้ที่ดื่มกาแฟเอสเพรสโซ (espresso)[28] มีผู้พยายามวิเคราะห์ถึงคำอธิบายต่อปรากฏการณ์ดังกล่าว บ้างก็ว่าเป็นเพราะผู้ที่ดื่มกาแฟชนิดเอสเพรสโซ ใส่น้ำตาลในกาแฟมากกว่าผู้ที่ดื่มกาแฟดริป ทำให้ผลของน้ำตาลอาจบดบังผลดีจากกาแฟต่อตับ แต่ก็เป็นเพียงข้อสันนิษฐานของผู้วิจัยเท่านั้น ไม่ได้มีการเก็บข้อมูลปริมาณน้ำตาลที่ร่วมบริโภคกับกาแฟเพื่อยืนยันแต่อย่างใด บ้างก็ว่าอาจเป็นเพราะส่วนประกอบในกาแฟทั้งสองชนิดแตกต่างกันตามวิธีการชงกล่าวคือ กาแฟธรรมดาหรือกาแฟดริปนั้น จะต้องผ่านการกรอง ทำให้ cafestol และ kahweol ซึ่งอาจส่งผลเพิ่มระดับโคเลสเตอรอลในเลือดได้ถูกกรองไว้ที่กระดาษจนเกือบหมด เหลือเพียงคาเฟอีนและ chlorogenic acids เป็นหลัก ส่วนกาแฟที่ชงแบบเอสเพรสโซนั้น มีปริมาณ chlorogenic acids น้อยและยังมี cafestol รวมทั้ง kahweol หลงเหลืออยู่มาก ทำให้ประโยชน์ที่ได้รับน้อยลง อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวเป็นเพียงการศึกษาเดียวเท่านั้นที่กล่าวถึงว่ากาแฟที่ชงแบบเอสเพรสโซได้ผลดีไม่เท่ากาแฟดริป การศึกษาอื่นๆที่พบประโยชน์ของกาแฟต่อตับก็มิได้จำแนกชนิดของกาแฟที่ผู้ป่วยดื่มแต่อย่างใด รวมทั้ง cafestol และ kahweol ก็ได้รับการกล่าวว่าอาจมีประโยชน์ในแง่การป้องกันการเกิดมะเร็งได้ด้วย ผู้เขียนมีความเห็นว่าคงไม่สามารถด่วนสรุปได้ว่าผลดีต่อตับพบเฉพาะในกาแฟดริปเท่านั้น คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

สรุป

มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการดื่มกาแฟอันส่งผลดีต่อสุขภาพตับมากขึ้นเรื่อยๆในระยะเวลาที่ผ่านมา รวมทั้งประโยชน์ต่อสุขภาพกายด้านอื่นๆด้วย ทำให้ในเวชปฏิบัติปัจจุบัน คงไม่มีความจำเป็นต้องห้ามผู้ป่วยดื่มกาแฟอีกต่อไป แม้จะมีข้อมูลมากขึ้นแต่กาแฟยังคงไม่ใช่การรักษาหลักของโรคตับ เป็นเพียงสิ่งที่อาจเสริมไปกับการรักษาเฉพาะเท่านั้น นอกจากนี้ควรให้คำแนะนำผู้ป่วยถึงการระมัดระวังโรคหรือภาวะที่อาจเกิดได้ หากดื่มกาแฟร่วมกับนมและน้ำตาลในปริมาณที่มากเกินไปอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Pintus F, Mascia P. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase in a random sample of Sardinian inhabitants. 'ATS-SARDEGNA' Research Group. Eur J Epidemiol 1996; 12:71-6.
2. Nilssen O, Førde OH, Brenn T. The Tromsø Study. Distribution and population determinants of gamma-glutamyltransferase. Am J Epidemiol 1990;132:318-26.
3. Nilssen O, Førde OH. Seven-year longitudinal population study of change in gamma-glutamyltransferase: the Tromsø Study. Am J Epidemiol 1994;139:787-92.
4. Skurtveit S, Tverdal A. Sex differences in gamma-glutamyltransferase in people aged 40-42 years in two Norwegian counties. Drug Alcohol Depend 2002;67:95-8.
5. Nakanishi N, Nakamura K, Nakajima K, Suzuki K, Tatara K. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase: a study of middle-aged Japanese men. Eur J Epidemiol 2000;16:419-23.
6. Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu T, Moriyama T, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. Int J Epidemiol 1998;27:438-43.
7. Honjo S, Kono S, Coleman MP, Shinchi K, Sakurai Y, Todoroki I, et al. Coffee consumption and serum aminotransferases in middle-aged Japanese men. J Clin Epidemiol 2001;54:823-9.
8. Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G, Ambrosio GB. Unexpected effects of coffee consumption on liver enzymes. Eur J Epidemiol 1993;9:293-7.

9. Ikeda M, Maki T, Yin G, Kawate H, Adachi M, Ohnaka K, et al. Relation of coffee consumption and serum liver enzymes in Japanese men and women with reference to effect modification of alcohol use and body mass index. Scand J Clin Lab Invest 2010;70:171-9.
10. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Coffee, tea, and mortality. Ann Epidemiol 1993;3:375-81.
11. Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. Gastroenterology 2005;129:1928-36.
12. Liu F, Wang X, Wu G, Chen L, Hu P, Ren H, et al. Coffee Consumption Decreases Risks for Hepatic Fibrosis and Cirrhosis: A Meta-Analysis. PLoS One 2015;10:e0142457.
13. Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M, Lotan R, Yeshua H, Halpern Z, et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. Transl Res 2015;165:428-36.
14. Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, Lipka S, Shahzad G, Kumar A, et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. Therapeutic Advances in Gastroenterology 2016;9:113-20.
15. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30:2212-9.
16. Ong A, Wong VW, Wong GL, Chan HL. The effect of caffeine and alcohol consumption on liver fibrosis - a study of 1045 Asian hepatitis B patients using transient elastography. Liver Int 2011;31:1047-53.
17. Cardin R, Piciocchi M, Martines D, Scribano L, Petracco M, Farinati F. Effects of coffee consumption in chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. Dig Liver Dis 2013;45:499-504.
18. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. Hepatology 2009;50:1360-9.
19. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1413-21.e1.
20. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer Prev 2016 Apr 22. [Epub ahead of print]
21. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. N Engl J Med 2012; 366:1891-904.
22. Ding M1, Satija A, Bhupathiraju SN1, Hu Y1, Sun Q1, Han J, et al. Association of Coffee Consumption With Total and Cause-Specific Mortality in 3 Large Prospective Cohorts. Circulation 2015;132:2305-15.
23. Saab S, Mallam D, Cox GA 2nd, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. Liver Int 2014;34:495-504.
24. Ng V, Saab S. Can daily coffee consumption reduce liver disease-related mortality? Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1422-3.
25. Wadhawan M, Anand AC. Coffee and Liver Disease. J Clin Exp Hepatol 2016;6:40-6.
26. Hu G, Tuomilehto J, Pukkala E, Hakulinen T, Antikainen R, Vartiainen E, et al. Joint effects of coffee consumption and serum gamma-glutamyltransferase on the risk of liver cancer. Hepatology 2008; 48:129-36.
27. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. Am J Psychiatry 2013;170:834-51.
28. Anty R, Marjoux S, Iannelli A, Patouraux S, Schneck AS, Bonnafous S, et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. J Hepatol 2012;57:1090-6.