

# 한국 여성에서의 커피 섭취량과 혈중 알칼리인산분해효소와의 연관성: 2011년도 국민건강영양조사를 이용하여

최원준, 박신애, 정태하, 권유진, 심재용\*

연세대학교 의과대학 가정의학교실

## Relationship between Coffee Intake and Serum Alkaline Phosphatase in the Korean Women: Using the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2011

Won-Jun Choi, Shin-Ae Park, Tae-Ha Chung, Yu-Jin Kwon, Jae-Yong Shim\*

Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Caffeine is a compound of the methylxanthine class and emerging evidence supports its anti-inflammatory effect in addition to its bronchodilatory effect. Also, alkaline phosphatase (ALP) is related to the incidence and mortality of many diseases and its relation with C-reactive protein is being studied, suggesting its role as an inflammation marker. Thus, we examined the relationship between coffee consumption and serum ALP level.

**Methods:** The study included 685 women of 8,518 people who participated in Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHNES), 2011. We categorized daily coffee consumption as follows: less than one cup a day, one cup a day, two cups a day, and three cups a day. Multiple linear regression analyses were conducted to analyze the relationship between coffee consumption and serum ALP level.

**Results:** For the four respective categories of daily coffee consumption, average serum ALP levels were 208.0 ( $\pm 66.6$ ), 203.0 ( $\pm 57.8$ ), 197.5 ( $\pm 61.0$ ), and 186.6 ( $\pm 57.9$ ) (IU/L). Serum ALP level significantly decreased in groups with higher coffee consumption. After adjusting for confounding factor, a significant inverse relationship between coffee consumption and serum ALP level was found in groups that consumed two or three cups a day. On the contrary, no significant relationship was seen in the group that consumed one cup a day ( $P=0.005$ ,  $P=0.000$ , respectively).

**Conclusion:** We found an inverse relationship between consumption of more than two cups of coffee a day and serum ALP level, suggesting a possible anti-inflammatory effect of moderate coffee consumption.

**Keywords:** Caffeine; Methylxanthine; Alkaline Phosphatase; Anti-Inflammatory

## 서론

카페인(caffeine)은 methylxanthine계의 물질로서, 아미노필린(aminophylline), 테오필린(theophylline) 등의 유사체이다. Methylxanthine은 고리일인산아데노신(cyclic adenosine-3',5'-monophosphate)를 분해하는 phosphodiesterase의 작용을 방해하여 고리일인산아데노신의 농도를 높임으로써 기관 평활근을 이완시켜 기관확장제로 작용한

다.<sup>1-4)</sup> 이에 아미노필린과 테오필린 등이 만성 폐쇄성폐질환이나 천식 등의 치료제로 활용된다. 이러한 전통적인 기관확장제로서의 기능 외에 항염증 효과가 있다는 연구가 지속적으로 발표되고 있으며, 인터루킨-10 (interleukin-10) 분비 촉진, 산화 스트레스로 작용하는 phosphoinositide 3-kinases 억제 등의 기전도 이론적 배경으로 제시되고 있다.<sup>5-9)</sup> 카페인 역시 methylxanthine계의 물질로, 테오필린 등과 마찬가지로 항염증 효과 및 진통 효과를 증명하기 위해 진행된 연구

Received March 21, 2016 Revised May 23, 2016 Accepted June 1, 2016  
 Corresponding author Jae-Yong Shim  
 Tel: +82-2-2019-3480, Fax: +82-2-3462-8209  
 E-mail: hope@yuhs.ac

Copyright © 2016 The Korean Academy of Family Medicine  
 This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

들이 있지만, 염증 표지자와 함께 대규모로 진행된 연구는 아직 미미하다.<sup>10)</sup>

알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP)는 일인산 에스테르(monophosphate esters)를 가수분해하여 무기인산을 만들어내는 효소로서, 뼈와 간에서 주로 생성되기 때문에 임상에서 혈중 ALP는 흔히 골격계 질환이나 간담도 질환의 진단과 예후지표로 활용되어 왔다. 그러나 최근 연구에 의하면, 적혈구침강률(erythrocyte sedimentation rate)이나 C-반응단백질(C-reactive protein, CRP)처럼 염증 지표로 활용될 가능성이 제시되고 있다.<sup>11)</sup> 관상동맥질환과 만성 콩팥병 환자에서 혈중 ALP 수치가 높을수록 사망률이 높았으며, 혈중 ALP가 높은 노인군에서 심혈관질환의 발생률 및 사망률이 유의하게 높았다.<sup>12,13)</sup> 또한, 심혈관질환, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 환자에서 혈중 ALP가 높을수록 염증지표인 CRP가 높았다. 이는 ALP가 혈중 CRP와 마찬가지로 염증 표지자 및 각종 질환의 예측적 지표로서 활용 가능하다는 것을 시사한다.<sup>14)</sup>

이러한 선행 연구를 고려할 때, 항염증 효과가 있다고 알려진 카페인을 섭취하는 군에서 염증 지표의 하나인 혈중 ALP의 수치가 낮을 것이라는 가설을 설정해볼 수 있다. 이에 저자들은 2011년 국민건강영양조사자료를 활용하여 커피 섭취량과 혈중 ALP 농도의 연관성에 대해 조사하고자 한다.

## 방법

### 1. 연구대상

이 연구는 제5기 국민건강영양조사 자료 중 2차년도(2011년) 조사의 자료를 분석하였다. 국민건강영양조사는 우리나라 국민의 건강 및 식품섭취 현황 등에 대한 종합적 파악을 목적으로 실시하는 대규모 국가조사로, 본 조사는 질병관리본부 연구윤리심의위원회 승인을 받아 수행되었으며, 참가자는 KHNANES에 응답하고 이를 연구에 이용하는 것에 동의하였다. 제5기 2차년도(2011년) 조사의 총 응답자수는 8,518명이었으며, 건강한 성인 여성을 대상으로 하기 위하여 20세 이상부터 64세까지의 여성을 대상으로 하였다. 고혈압, 당뇨병, B형간염, C형간염, 간경변증, 간세포암, 골다공증, 만성 콩팥병을 진단받은 자는 제외하였으며, aspartate transaminase (AST) >50 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) >50 IU/L, gamma-glutamyltransferase (GGT) >100 mg/dL 수치를 보인 자, 임신 중인 자, 한 달 이상의 여성호르몬제 복용력이 있는 자는 제외하였다. 체질량지수, 최종수축기혈압, 총콜레스테롤, 혈중 백혈구, 페리틴, AST, ALT, GGT, 공복혈당은 ALP에 영향을 줄 수 있는 요인으로 판단하여 통계분석 시 보정하였다. 연구대상의 제외기준 및 혼란 변수는 혈중 ALP 농도를 이

용한 선행 역학 연구들을 참고하였다.<sup>11,14,15)</sup>

### 2. 연구자료

국민건강영양조사는 조사항목에 따라 건강설문조사, 검진조사, 영양조사 3가지 부문으로 구성되어 있다. 대상자들의 기본적인 특성을 파악하기 위하여 건강설문조사 부문의 성별, 연령, 흡연력, 음주력, 과거 및 현재 앓고 있는 질환, 신체활동 자료와 검진조사 부분의 체질량지수 및 혈압 및 혈액 검사자료, 영양조사 부분의 커피 섭취량을 사용하였다. 커피 섭취량은 환자가 설문지에 대답한 것을 토대로, 하루 1잔 미만 섭취군, 하루 1잔 섭취군, 하루 2잔 섭취군, 그리고 하루 3잔 섭취군의 네 군으로 구분하였다. 체질량지수는 체중을 키의 제곱으로 나누어 계산하였다(kg/m<sup>2</sup>). 키는 휴대용 측정기 seca 225 (seca GmbH & Co. KG, Hamburg, Germany)를 사용하여 0.1 cm 단위까지 측정하였다. 체중은 GL-6000-20 (G-Tech International, Uijeongbu, Korea)를 사용하여 0.1 kg 단위까지 측정하였다. 수축기 혈압은 환자가 앉은 자세로 표준화된 측정방법을 사용하여 측정하였으며, 모든 대상자들은 5분의 간격을 두고 3회 측정하였다. 본 연구에서는 2번째와 3번째 측정된 혈압의 평균값을 사용하였다. 혈액 표본은 최소 8시간 이상 금식을 한 후 채혈을 하였다. 공복혈당 및 혈중 지질성분에 대한 분석은 Hitachi Automatic Analyzer 7600 (Hitachi, Tokyo, Japan)을 통해 수행하였다. 혈중 백혈구, 페리틴, AST, ALT, GGT는 표준화된 동적 방법(Modular P; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA)을 통해 측정되었다. AST >50 IU/L, ALT >50 IU/L, GGT >100 mg/dL을 보이는 대상자들은 연구에서 제외하였다. 음주력은 음주군과 비음주군의 두 종류로 구분하였으며, 지난 1달간의 음주 활동에 대한 설문조사 자료를 활용하여 월 2회 미만으로 음주하는 경우를 비음주군으로 정의하였다. 흡연력은 현재 흡연자와 비흡연자로 구분하였다.

### 3. 통계 분석

커피 섭취군에 따른 참가자들의 기본 특성들을 비교하기 위하여 연속성 변수의 평균(표준편차)은 일원배치분산분석(ANOVA test)을 사용하여 분석하였으며, 명목형 변수의 빈도(%)는 chi-square로 분석하였다. 커피 복용량과 혈중 ALP의 독립적인 연관성을 알아보기 위해 체질량지수, 수축기혈압, 총콜레스테롤, 공복혈당, 혈중 백혈구, 페리틴, AST, ALT, GGT를 보정한 후 다중선형회귀분석(multiple linear regression analysis)을 시행하였다. 통계 분석은 PASW Statistics 소프트웨어(ver. 18.0 for Windows; IBM Co., Armonk, NY, USA)를 통해 수행하였으며 유의수준은 P값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

연구에 포함된 685명의 여성을 하루 커피 섭취량으로 4개 군으로 나누었다. 하루 섭취량 1잔 미만인 군 206명, 하루 섭취량 1잔인 군 199명, 하루 섭취량 2잔인 군 167명, 하루 섭취량 3잔인 군 113명이었으며, 각 군에 따른 임상적인 특성은 Table 1과 같다.

연령, 체질량지수, 총콜레스테롤, 공복혈당, 혈중 백혈구, 페리틴, AST, ALT, GGT, 음주군 및 흡연군을 보정한 후 다중선형회귀분석을 이용하여 커피 섭취량과 ALP 간의 독립적인 관계를 확인하였다 (P=0.000). 각각의 회귀계수 및 표준오차는 1잔 섭취군에서는 -13.5 (9.2), 2잔 섭취군에서는 -17.3 (6.1), 3잔 섭취군에서는 -24.0 (6.8)로 커피 섭취량이 증가할수록 ALP가 감소하였다. 하루 1잔 미만 섭취군과 비교 시 하루 2잔, 3잔 섭취하였을 때에 유의하게 ALP가 감소하였다(각각 P=0.005, 0.000) (Table 2).

고 찰

한국인 여성에서 커피 섭취량이 증가할수록 혈중 ALP 농도가 유의하게 감소하였다. 하루 1잔 미만 섭취군과 비교하여 1잔 섭취군과는 ALP 농도에 차이가 없었지만(P=0.142), 2잔 섭취군(P=0.005)과 3잔 섭취군(P=0.000)에서는 하루 커피 섭취량이 증가함에 따라 혈중 ALP가 감소하였다.

임상 진료현장에서 ALP는 일인산 에스테르를 가수분해하여 무기 인산을 만들어내는 효소로서, 주로 골격계 질환이나 간담도 질환에서의 진단 및 추적 관찰에서 활용되어 왔다. 근골격계 질환과 간담도 질환에서의 유용함뿐 아니라 최근 혈중 ALP 수치와 심혈관대사 질환과의 연관성을 뒷받침하는 연구결과가 제시되고 있다. 혈중 ALP 수치가 높을수록 관상동맥질환이나 만성 콩팥병증 환자의 사망률이 높다는 연구와, 심혈관질환, 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 환자에

Table 1. Baseline characteristics of participants according to category of coffee intake, KNHNES 2011 (n=685)

Characteristic	Coffee intake category (cup/d)				P-value*
	<1 (n=206)	1 (n=199)	2 (n=167)	3 (n=113)	
Age (y)	37.4±11.8	41.8±11.6	42.2±9.5	42.1±8.9	0.000
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3±3.5	22.9±3.4	23.1±3.3	22.7±3.0	0.169
SBP (mmHg)	109.4±15.4	110.9±15.4	110.2±12.8	108.4±11.5	0.463
Total cholesterol (mg/dL)	186.0±33.1	190.4±37.3	186.4±34.7	185.6±30.8	0.520
AST (IU/L)	18.3±4.9	18.5±4.9	18.4±4.6	17.6±4.1	0.382
ALT (IU/L)	15.5±6.9	15.3±6.9	15.5±7.1	14.1±6.0	0.301
GGT (mg/dL)	16.7±10.6	18.2±12.3	17.9±11.0	17.1±10.2	0.554
Fasting glucose (mg/dL)	89.5±8.3	90.0±10.5	90.9±10.2	91.4±9.7	0.295
WBC	5.7±1.4	5.4±1.4	5.7±1.6	5.5±1.6	0.351
Ferritin (ng/mL)	35.6±28.3	37.3±29.7	35.5±31.6	30.7±23.7	0.282
ALP (IU/L)	208.0±66.6	203.0±57.8	197.5±61.0	186.6±57.9	0.023
Current drinker	47 (22.8)	62 (31.2)	63 (37.7)	42 (37.2)	0.008
Current smoker	19 (9.2)	10 (5.0)	6 (14.0)	8 (7.1)	0.125

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Patients with hypertension, diabetes mellitus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, osteoporosis, hormone replacement therapy, pregnancy, chronic renal failure, AST/ALT >50 and GGT >100 mg/dL, and under 19 year-old and over 65 year-old patients were excluded.

KNHNES, Korea National Health and Nutrition Examination Survey; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; GGT, gamma-glutamyltransferase; WBC, white blood cell; ALP, alkaline phosphatase.

\*Calculated by chi-square or ANOVA.

Table 2. Associations between coffee intake and alkaline phosphatase, KNHNES 2011 (n=685)

		Coffee intake category (cup/d)				Adjust R <sup>2</sup>	P-value
		<1 (n=206)	1 (n=199)	2 (n=167)	3 (n=113)		
Alkaline phosphatase	Model 1	Reference	-4.9 (6.1)	-10.4 (6.4)	-21.4 (7.2)	0.010	0.023
		P-value	0.418	0.104	0.003		
Model 2	Reference	-13.5 (9.2)	-17.3 (6.1)	-24.0 (6.8)	0.180	0.000	
	P-value	0.142	0.005	0.000			

Values are presented as B (standard error). Calculated by multiple linear regression analysis.

Model 1 was unadjusted; Model 2 was adjusted for age, body mass index, systolic blood pressure, total cholesterol, aspartate transaminase, alanine transaminase, fasting glucose, gamma-glutamyltransferase, white blood cell, ferritin, alcohol group (current/non-drinker), smoking group (current/non-smoker).

KNHNES, Korea National Health and Nutrition Examination Survey.

서 혈중 ALP가 높을수록 CRP가 증가한다는 역학 연구가 있다. 이런 선행 연구들은 혈중 ALP를 일반적인 염증 표지자로 활용할 수 있는 가능성을 시사한다.

전술한 바와 같이 카페인(methylxanthine)계의 물질로, phosphodiesterase의 작용을 억제하여 고리일인산아데노신의 농도를 높임으로써 기관 평활근을 이완시킨다. 이러한 기관지 확장제로서의 기전 외에도 카페인(인테루킨-10 분비 촉진, phosphoinositide 3-kinases 억제 등의 기전을 통해 항염증 및 항산화 작용이 있다는 가능성이 제기되고 있다. 카페인의 항염증 작용을 시사하였던 선행 연구에서는 분자생물학적 연구나 환자들의 임상 증상을 주된 결과로 제시하였지만, 저자들의 연구에서는 혈중 ALP 농도라는 특정한 염증 표지자와의 독립적인 연관성을 분석하였다는 차이점이 있다. 이 연구에서는 항염증 효과가 있다고 알려진 카페인의 섭취량이 증가함에 따라 혈중 ALP의 수치가 독립적으로 감소한다는 점을 제시하였다. 이는 혈중 ALP 농도가 생물학적 염증 표지자로도 활용될 수 있음을 가정하였을 때, 커피 속의 카페인의 항염증 작용을 반영한 결과로 해석할 수 있다.

이 연구는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 이 연구는 단면 연구로서 커피 섭취량과 혈중 ALP 간의 연관성은 암시할 수 있지만 상호 인과 관계를 설명하는 데는 한계가 있다. 둘째, 결측값 및 각종 질환의 환자를 제외한 뒤 685명을 대상으로 시행한 분석으로, 향후 대규모의 전향적 분석에서도 동일한 결과가 도출되는지 후속 연구가 필요하다. 셋째, 2차 자료를 활용한 국민건강영양조사 설문지의 한계점으로 커피 섭취 빈도에 대한 정보만 있을 뿐, 커피의 종류, 커피 한 잔의 양과 같은 보다 자세한 정보를 고려하지 못했다. 커피를 주제로 한 여러 선행 연구에서 커피의 양과 질을 혼란변수로 고려하였던 점을 고려해 본다면, 하루 총 카페인 섭취량이나 녹차와 초콜릿 등 다른 카페인 섭취 경로에 대한 고려도 중요할 수 있다.<sup>16)</sup> 마지막으로 여성에서만 유의한 결과가 도출되어 남녀 성별에 따른 커피 섭취량과 혈중 ALP 농도의 연관성의 차이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 여성에서도 폐경 이전과 이후로 구분하여 통계 분석을 하였을 경우에 두 집단 모두 유의미한 결과가 나타나지 않게 되는데, 이는 집단군의 크기가 지나치게 작아지는 것이 이유로 생각되므로 대규모의 연구가 필요하다고 하겠다(각각 P=0.771, 0.094).

결론적으로 국민건강영양조사를 활용한 이 연구에서 커피 섭취량이 증가할수록 혈중 ALP 농도가 감소하였다. 커피는 가장 흔하게 카페인을 섭취할 수 있는 수단으로, 일상 생활에서 일정량의 커피 섭취가 체내에 항염증 효과를 나타낼 가능성이 있다. 향후 커피 섭취량과 혈중 ALP 농도의 인과 관계적인 의미를 얻기 위한 전향적이고 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## 요약

**연구배경:** 카페인(caffeine)은 methylxanthines계의 물질로서, methylxanthines은 기관 확장 효과 외에 항염증 효과가 있다는 연구들이 있다. 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP)는 각종 질병의 발생률이나 사망률과 관련성이 있으며, 혈중 C-반응단백질(c-reactive protein, CRP) 등과의 연관성이 밝혀져 염증 표지자로서의 역할에 대한 가능성이 제시되고 있어 이에 커피 섭취량과 혈중 ALP 간의 독립적인 연관성을 확인해보고자 한다.

**방법:** 2011년 국민건강조사에 응답한 8,518명 중 연구기준에 맞는 총 685명의 여성을 분석하였다. 커피 섭취군은 하루 1잔 미만 섭취군, 하루 1잔 섭취군, 하루 2잔 섭취군, 그리고 하루 3잔 섭취군의 총 네 군으로 분류하였다. 다중선행회귀분석을 통해 커피 섭취량과 혈중 ALP 사이의 연관성을 분석하였다.

**결과:** 하루 1잔 미만의 커피 섭취군, 하루 1잔 커피 섭취군, 하루 2잔 커피 섭취군, 그리고 하루 3잔 커피 섭취군에서 각각 혈중 ALP의 평균은 208.0 (±66.6), 203.0 (±57.8), 197.5 (±61.0), 186.6 (±57.9) (IU/L)로 커피 섭취량이 많을수록 혈중 ALP가 유의하게 감소하였다(P=0.023). 커피 섭취량과 혈중 ALP와의 관계를 보기 위해 혼란변수를 보정한 후 다중선행회귀분석을 사용하여 분석한 결과 커피를 1잔 미만 섭취한 군에 비해 하루 2잔, 그리고 하루 3잔을 섭취한 군에서는 유의하게 역의 상관관계를 보였다(P=0.005, 0.000).

**결론:** 이 연구에서 여성에서 하루 2잔 이상의 커피 섭취는 혈중 ALP와 역의 상관관계를 보여줌으로써 일상 생활에서 일정량의 커피 섭취가 체내에 항염증 효과를 나타낼 수 있다는 가능성을 제시하고 있다.

**중심단어:** 카페인; Methylxantine; 알칼리인산분해효소; 항염증 작용

## REFERENCES

1. Anderson M. The properties of aminophylline. *Emerg Nurse* 2007; 15: 24-7.
2. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2006; 147 Suppl 1: S252-7.
3. Yildirim E, Yildiz F, Kacar Ozkara S, Basyigit I, Boyaci H, Ilgazli A. Effects of different combined bronchodilator therapies on airway inflammation in COPD. *Clin Drug Investig* 2005; 25: 453-61.
4. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 813-8.
5. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994; 343: 1006-8.
6. Mascali JJ, Cvietusa P, Negri J, Borish L. Anti-inflammatory effects of the-

- ophylline: modulation of cytokine production. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77: 34-8.
7. Patel BS, Rahman MM, Rumzhum NN, Oliver BG, Verrills NM, Ammit AJ. Theophylline represses IL-8 secretion from airway smooth muscle cells independently of phosphodiesterase inhibition. Novel role as a protein phosphatase 2A activator. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 792-801.
  8. Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 334-9.
  9. Kraft M, Torvik JA, Trudeau JB, Wenzel SE, Martin RJ. Theophylline: potential antiinflammatory effects in nocturnal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1242-6.
  10. Hwang JH, Kim KJ, Ryu SJ, Lee BY. Caffeine prevents LPS-induced inflammatory responses in RAW264.7 cells and zebrafish. *Chem Biol Interact* 2016; 248: 1-7.
  11. Wannamethee SG, Sattar N, Papcosta O, Lennon L, Whincup PH. Alkaline phosphatase, serum phosphate, and incident cardiovascular disease and total mortality in older men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 1070-6.
  12. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2193-203.
  13. Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, Sacks F, Thadhani R, Melamed ML, et al. Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality. *Circulation* 2009; 120: 1784-92.
  14. Webber M, Krishnan A, Thomas NG, Cheung BM. Association between serum alkaline phosphatase and C-reactive protein in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 167-73.
  15. Khan AR, Awan FR, Najam SS, Islam M, Siddique T, Zain M. Elevated serum level of human alkaline phosphatase in obesity. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 1182-5.
  16. Nettleton JA, Follis JL, Schabath MB. Coffee intake, smoking, and pulmonary function in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1445-53.