

- 日本産科婦人科学会学術講演会, 2007年4月13-17日, 京都
9. 大原麻美, 岡野浩哉, 宮原優子, 清水真弓, 吉形玲美, 折戸征也, 石谷 健, 池田俊一, 太田博明:メタボリックシンドロームのスクリーニングとしての内臓脂肪面積測定の有用性. 第59回日本産科婦人科学会学術講演会, 2007年4月13-17日, 京都
 10. 太田博明:女性のライフイベントと産婦人科の対応. 第289回岡山四水会, 2007年4月25日, 岡山
 11. 太田博明:特別講演 健康長寿を指向した Women's Health. 出雲医師会学術講演会, 2007年4月27日, 島根
 12. 太田博明:特別講演 骨粗鬆症の予防と治療の最前線-世界における最近の動向とわが国の最新ガイドラインから-. 第66回 東京薬科大学卒後教育講座, 2007年6月10日, 東京
 13. 太田博明:特別講演 女性のライフイベントとウーマンズヘルス. 第9回日本母性看護学会学術集会, 2007年6月16日, 東京
 14. 太田博明:特別講演 「骨粗鬆症」-骨折を回避する意義とその予防戦略-. 鍼灸師会学術講習会, 2007年6月24日, 東京
 15. 折戸征也, 吉形玲美, 酒井牧知子, 大原麻美, 宮原優子, 尾上佳子, 岡野浩哉, 太田博明:閉経後高血圧症におけるPWV(脈波伝播速度)の併用による動脈硬化への傾きの検討. 第7回 日本抗加齢医学会総会, 2007年7月20日, 京都
 16. 吉形玲美, 酒井牧知子, 折戸征也, 大原麻美, 宮原優子, 尾上佳子, 岡野浩哉, 太田博明:血清中性脂肪の随時採血値の臨床的有用性について. 第7回 日本抗加齢医学会総会, 2007年7月20日, 京都
 17. 大原麻美, 岡野浩哉, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 尾上佳子, 太田博明:インピーダンス法による体脂肪率および内臓脂肪量とメタボリックシンドロームとの関わり. 第7回 日本抗加齢医学会総会, 2007年7月20日, 京都
 18. 太田博明:特別講演 骨粗鬆症の予防・治療に関する世界における最近の動向. ベネット錠17.5mg 記念講演会, 2007年7月17日, 東京
 19. 酒井牧知子, 岡野浩哉, 吉形玲美, 宮原優子, 尾上佳子, 大原麻美, 折戸征也, 太田博明:閉経後女性における高LDL-C血症に対するコレステミドの有効性と安全性について. 第31回日本産婦人科栄養・代謝研究会, 2007年8月10日, 岡山
 20. 太田博明:女性のライフイベントに対して骨と血管を守る意義. 第6回 府中生活習慣病研究会, 2007年8月31日, 東京
 21. 太田博明:性差医療とウイメンズヘルス. 東京女子医科大学病院H19年度基本セミナー, 2007年9月8日, 東京
 22. 太田博明:女性のための骨粗鬆症予防について. コツコツ貯めよう骨密度~あなたの骨, 大丈夫?~骨粗鬆症予防教室, 2007年10月3日, 東京
 23. 太田博明:真のウイメンズヘルスとは~輝きながら年齢を重ねるために~. 第13回 からだ情報館, 2007年10月6日, 東京
 24. 太田博明:骨粗鬆症予防・治療におけるSERMの役割. 第9回 日本骨粗鬆症学会骨ドック・健診分科会, 2007年11月14日, 東京

25. 太田博明:市民公開講座 骨の健康が心配なときー受診法と予防・治療法ー. 第9回 日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会, 2007年11月16日, 東京
26. 原田敦, 福永仁夫, 中村利孝, 白木正孝, 太田博明, 大橋靖雄, 細井孝之, 藤原佐枝子, 坂田清美, 堀内敏行, 折茂 肇:骨粗鬆症の全国的診療データベース構築について. 第9回 日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会, 2007年11月14日, 東京
27. 太田博明:シンポジウム JOINT-02の進捗. 第9回 日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会, 2007年11月14日, 東京
28. 太田博明:特別講演 皮膚における加齢変化とホルモン治療によるWellagingとrejuvenation. デイビゲル承認記念講演会, 2007年10月31日, 神奈川
29. 太田博明:シンポジウム 産婦人科の関与の拡大-新ガイドラインから-. 第22回日本更年期医学会学会学術集会, 2007年11月17日, 東京
30. 酒井牧知子, 岡野浩哉, 石谷 健, 吉形玲美, 宮原優子, 尾上佳子, 折戸征也, 太田博明:閉経後女性に対する脂質降下剤コレステミドの多面性と安全性について. 第22回日本更年期医学会学術集会, 2007年11月17日, 東京
31. 太田博明:会長講演 女性のライフイベントと更年期医療の役割. 第22回日本更年期医学会学術集会, 2007年11月18日, 東京
32. 太田博明:特別講演 産婦人科における骨粗鬆症診療の重要性~新ガイドラインから~. 多摩婦人科骨粗鬆症学術講演会, 2007年11月28日, 東京
33. 岡野浩哉, 太田博明:骨量減少症の3例ー新ガイドラインによる管理についてー. 第7回女性 骨・代謝研究会, 2007年11月29日, 東京
34. 太田博明:特別講演 骨粗鬆症診療の現況と今後の課題. 第8回BMC 研究会ーBone Mineral Conference in Western Saitamaー, 2007年11月30日, 埼玉
35. 太田博明:特別講演 女性のライフイベントとSERM治療. 平成19年度 香川県産婦人科医会通常総会 日本産科婦人科学会香川地方部会総会並びに合同研修会・学術講演会, 2007年12月1日, 香川
36. 太田博明:特別講演 生活習慣病としての骨粗鬆症-その接点とエビデンス-. 第195回浦安市医師会学術講演会, 2007年12月10日, 千葉
37. 岡野浩哉, 太田博明:閉経後女性における骨密度と血管硬化度について. 第6回JCBJD研究講演会プログラム, 2008年2月2日, 東京
38. 太田博明:特別講演 女性の骨粗鬆症発症予防におけるライフスタイルの重要性. 第14回近畿骨粗鬆症研究会, 2008年2月9日, 大阪
- G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし
- H. 資料

更年期から取り組むトータルヘルスケア —その重要性と実践のために—

Total Healthcare Starting from Menopause Onwards :
Its Importance and Practice

太田 博明

(東京女子医科大学産婦人科学教室 教授)

Hiroaki OHTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, 162-8666

概要 われわれが行ってきた更年期から取り組むトータルヘルスケアとしての成果を記載した。わが国の閉経後女性においても、その多くが動脈硬化を患っており、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: Met-s) に陥っていることが判明している。また閉経後女性は高脂血症化を来しているが、脂質代謝指標のうち、特に高トリグリセリド血症および低 HDL-C 血症であると、PWV 値は高くなり、動脈硬化との関係がより強いことも判明した。これらの原因として閉経によるエストロゲン欠乏が関係しており、それにより脂質代謝は劣化し高脂血症化を来すとともに、欠乏が長期化すると、動脈硬化を呈する。しかし、閉経後早期から HRT を開始すると、PWV 値は未閉経者と変わらず、血管壁は未閉経者レベルを維持している。さらに閉経とともに骨密度も低下するが、この低骨密度自体も動脈硬化の独立した危険因子であることが判明しつつある。われわれの検討でも骨形成マーカーである BAP は、動脈硬化への傾きを示し、骨血管相関を示唆するものではないかと考えている。女性の致命的ライフイベントを阻止するためには、悪性腫瘍対策もさることながら、Met-s への傾きを回避する必要がある。すなわち、更年期から取り組む骨と血管系を守る意義は、寝たきりや介護を抑止する上において、きわめて重要である。(更年期と加齢のヘルスケア 6: 32—39, 2007)

キーワード トータルヘルスケア, メタボリックシンドローム, 動脈硬化, 脳血管障害, 骨粗鬆症, 骨折・転倒

はじめに

わが国の閉経後女性は、閉経とともに脂質代謝は劣化し、高脂血症の頻度が高まるが、同じ頃か

ら高血圧傾向となる。さらに閉経とともに臓器脂肪の蓄積がはじまり、閉経後 5 年以上、年齢的には 55 歳以上となると、さらに臓器脂肪が増量することが判明している。これらのことは最近の調査

第 5 回更年期と加齢のヘルスケア学術集会 (2006 年 11 月 19 日 東京開催) 特別講演にて発表

[受付日] 2007 年 2 月 5 日 [受領日] 2007 年 2 月 15 日

[別刷請求先] 太田博明 東京女子医科大学 産婦人科学教室

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

においても、60歳以上のわが国の女性におけるBMI (body mass index) が25以上の肥満者の割合は20年前よりも10年前が、さらに10年前より、最近の方が明らかに増加していることと一致している。これらはとりもなおさず、過食や運動不足などの不健康な生活習慣によるものであり、内臓脂肪の蓄積を起因とする各種の代謝異常とアディポサイトカインの分泌異常は遺伝素因的に高血糖、高脂血症、高血圧としてあらわれ、放置し続けると動脈硬化を生ずる。この動脈硬化の傾きを今後はいかにして予防（一次予防）し、進展させない（二次予防）かが重要課題となろう。

動脈硬化が確立してからでは遅きに失するので、その対策は更年期から取り組むことが重要である。そこで、本講演では「更年期から取り組むトータルヘルスケアの重要性と実践のために」と題して講演したので、その要旨を記載する。

わが国の閉経後女性におけるメタボリックシンドロームへの傾き

1988年 Reaven GM¹⁾らの syndrome X (X症候群)にはじまり、1989年の Kaplan NM²⁾の deadly quartet (死の四重奏)、1991年の De Fronzo RA³⁾の syndrome of insulin resistance (インスリン抵抗性症候群)、そしてわが国では Matsuzawa Y⁴⁾によって1995年提唱された visceral fat syndrome (内臓脂肪症候群)はいずれも、肥満、高血糖、高脂血症、高血圧の動脈硬化に関する危険因子が個人に集積して出現することを指摘したものであった。これら4つの症候群の

病態の本態は上記のごとく、ほぼ同一であるところから、これらは一括して multiple risk factor syndrome (多危険因子症候群)と総称されるに至った。

その後、高脂血症では高トリグリセリド血症と低HDL-コレステロール (C)血症が脂質代謝異常の主体となるもので、インスリン抵抗性の増大や small dense LDLやレムナントの増加を惹起することが判明した。これらを受けて、米国高脂血症治療ガイドライン (National Cholesterol Education Program : NCEP, Adult Treatment Panel III : ATP III)では、表1の5項目のうち3項目以上を満たす場合をメタボリックシンドローム (metabolic syndrome : Met-s)と定義した。わが国では、この症候群の基礎となるのは腹腔内脂肪蓄積であることに鑑み、表2のごとく、内科系8学会合同委員会にて Met-S 診断基準を作成した。

久山町の調査 (40~79歳)では Met-s の罹患率は8.2%といわれているが、東京女子医科大学更年期外来受診者における Met-s の罹患率は93例【55.9±6.5歳 (33~74歳)】中6例で6.5%に認められた。久山町の調査対象は一般者であり、われわれの対象は更年期外来受診者という特殊なコホートであるため、久山町よりも若干若年齢であることを反映して、罹患率はやや低値であったが、この罹患率の類似性は特記される。

次に内臓脂肪型肥満の判定として、内臓脂肪面積100cm²に相当するウエスト周囲径を用いているが、わが国では男性85cm以上、女性90cm以上としている。このウエスト周囲径の値に関しては

表1 メタボリック症候群の定義

米国高脂血症治療ガイドライン (NCEP ATP III)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・内臓脂肪型肥満：ウエスト周囲径 (*：日本人の場合)
男性：> 102 (85 *) cm, 女性：> 88 (90 *) cm ・高TG血症：150 mg/dL 以上 ・低HDL-C血症：男性：40 mg/dL 未満, 女性：50 (40 *) mg/dL 未満 ・高血圧：130/85 mmHg 以上 ・空腹時血糖：110 mg/dL 以上 |
|---|

NCEP : National Cholesterol Education Program

ATP III : Adult Treatment Panel III

以上の5項目のうち3項目以上を満たす場合をメタボリック症候群と定義する

JAMA 2001 改変

議論のあるところではあるが、女性は男性と同じウエスト周囲径であっても皮下脂肪によるものが大きく、内臓脂肪はさほどではないということを反映している。

われわれは、腹腔内脂肪蓄積をウエスト周囲径の実測とともに bioelectrical impedance analysis (BIA) 法を用いた内臓脂肪面積 (visceral fat area) の測定を行った。その結果、両者には $r=0.824$,

表2 8学会*合同委員会によるメタボリックシンドロームの診断基準

2005年

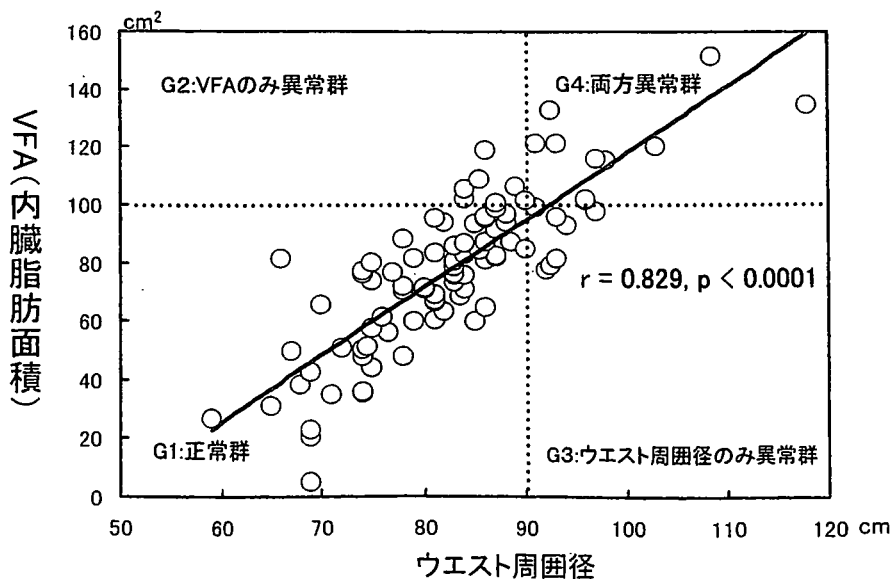
腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$ (内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)
上記に加え以下のうち2項目	
高トリグリセリド血症 かつ/または 低 HDL コレステロール血症	$\geq 150\text{mg/dL}$ $< 40\text{mg/dL}$ 男女とも
最高 (収縮期) 血圧 かつ/または 最低 (拡張期) 血圧	$\geq 130\text{mmHg}$ $\geq 85\text{mmHg}$
空腹時高血糖	$\geq 110\text{mg/dL}$

*日本動脈硬化学会, 日本糖尿病学会, 日本高血圧学会, 日本肥満学会, 日本循環器学会, 日本腎臓学会, 日本血栓止血学会, 日本内科学会

$p < 0.0001$ と強い正相関を認めた (図1)。これら2指標の異常の有無で、4群に層別して Met-s の存在を検討した。その結果、両者とも異常例では11例中4例(36%)に Met-s の存在を認めた。また、両者とも正常例では Met-s の存在はなく、VFAのみ、異常例でも Met-s の存在はなく、ウエスト周囲径のみ、異常例では8例中2例(25%)に Met-s の存在を認めた。このような結果は VFA よりもウエスト周囲径の方が Met-s スクリーニングに関し、鋭敏なようにもみえる。そこで、Met-s 診断基準の該当項目である高トリグリセリド血症、低 HDL-C 血症、高血圧、高血糖の合併症数を4群比較した。その結果、図2に示すように、合併症数はウエスト周囲径 90cm 以上よりも VFA 100cm^2 以上の方が、合併症数の増加とより関係することが判明した。以上より BIA 法を用いた VFA の測定は Met-s の診断・管理に有益な検査法であることが示唆された。

高脂血症による動脈硬化への傾き

閉経後女性はエストロゲンの低下による脂質代謝の劣化から高脂血症の有症率が高まり、動脈硬化へと進展するとされている。そこで、動脈硬化の初期段階の変化である機能的変化の評価法である脈波伝搬速度 (pulse wave velocity : PWV) による血管壁の硬さを測定し、脂質代謝指標との相関



ウエスト周囲径とVFAは強い相関がある
2指標の異常の有無で4群に層別する

図1 ウエスト周囲径とVFAとの相関と対象の層別化

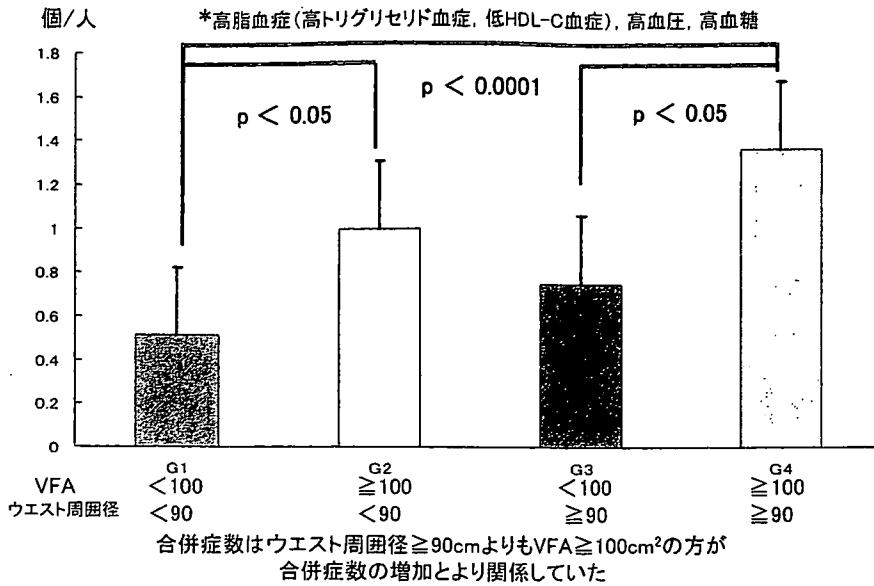


図2 層別した4群における合併症数*の比較

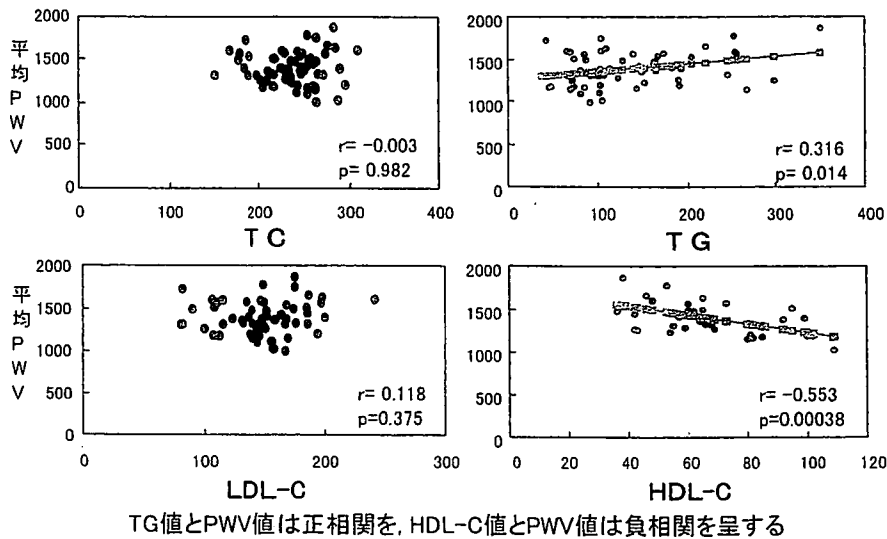


図3 脂質代謝指標とPWV値との相関 n = 62

を検討した。その結果、総コレステロール (total cholesterol: TC) や LDL-C と PWV 値との相関は認められなかったが、トリグリセリドとは有意な正相関 ($r=0.316$, $p=0.014$) を、また HDL-C とは有意な負相関 ($r=-0.553$, $p=0.00038$) を認めた (図3)。なお、ここで Met-s との診断該当項目であるトリグリセリドと HDL-C とのみ PWV 値は相関を認め、TC や LDL-C との相関が認められなかったことは診断基準の妥当性を示すものであるとともに PWV 値は動脈硬化の初期段階の評価法として有用であることを示すものである。

次にこのような動脈硬化性変化の初期段階を評価し得る PWV を用いて、血管壁硬化度から、閉経および HRT が血管に及ぼす影響について検討した。その結果、未閉経例における月経正順と不順とでは PWV 値には有意差はなく、未閉経例と閉経後早期例とでも PWV 値には有意差はなかった。しかし、閉経後後期例では、閉経後早期例と比較すると、PWV 値は上昇し、有意傾向を示した。また、閉経後早期にホルモン補充療法 (hormone replacement therapy: HRT) を導入すると、同じ年齢、閉経後期間であっても PWV は未閉経

表3 エストロゲンによる抗動脈硬化作用

リスクファクターに対する作用	血管に対する直接作用
<p>●脂質代謝に対する作用</p> <p>HDL コレステロール↑ LDL コレステロール↓ Lp (a) ↓</p> <p>・抗酸化作用 ・肥満抑制作用 ・糖代謝改善作用</p>	<p>●内皮依存性血管拡張作用</p> <p>●nitric oxide ↑ ●endothelin-1 ↓</p> <p>・プロスタサイクリン ・内皮細胞保護作用 ・内皮非依存性血管拡張作用 ・カルシウム拮抗作用 ・平滑筋細胞遊走・増殖抑制</p>
<p>●無作為比較試験にて確認</p>	

エストロゲンの動脈硬化抑制作用は、リスクファクターに対する作用と血管に対する直接作用に分けられる

レベルを維持した。以上から、血管硬化度の推移は、月経が正順な時期から閉経後早期までは大きな変化は認められないが、閉経後後期では硬化度が増加する。一方、閉経後早期でのHRT導入は、未閉経と同じPWV値を示したことにより、血管壁弾性力の維持に効果を有すると考えられる。

これらのことはエストロゲンによる抗動脈硬化作用を示すものと思われる(表3)。エストロゲンの間接作用であるリスクファクターに対する作用としては、従来から脂質代謝に対する作用が知られている。すなわち、HDL-Cを上昇させ、LDL-CおよびLp(a)を低下させる。またエストロゲンのリスクファクターに対する作用としては、それ以外にも抗酸化作用、肥満抑制作用、糖代謝改善作用が知られている。一方、血管に対する直接作用として、エストロゲンには内皮依存性の血管拡張作用があり、nitric oxideを上昇させ、endothelin-1を低下させることがRCTにて確認されている。さらにプロスタサイクリンを介する作用のほかに、内皮細胞保護作用、内皮非依存性血管拡張作用、カルシウム拮抗作用、平滑筋細胞の遊走や増殖抑制などもあるとの見解もある。これらのエストロゲンの抗動脈硬化作用から、HRTの導入の時期によっては好結果をもたらすことが十分に考えられる。

動脈硬化と骨粗鬆症との疾患関連性

古くからカルシウム移動説があり、骨粗鬆症に

てカルシウムが溶出すると、それは血管の石灰化、すなわち動脈硬化を来すというものであった。このように単純なものではないが、骨粗鬆症と動脈硬化、動脈硬化と骨粗鬆症との間には相互に疾患関連性があるという骨血管相関が次第に判明しつつある。そして骨粗鬆症と心血管系病変の基盤にある骨量の低下と血管の石灰化とが極めてリンクした疾患関連性を有していることが、臨床的にも分子細胞学的にも示されている。

それらの事実を示すものとして、閉経後女性における四分位骨量と年齢補正死亡率との関係⁵⁾に関して、図4のごとく、骨量が少ないと骨量の多いものの死亡率よりも約3.5倍となり、しかも、その死因の1つとして心血管死亡率は約4.5倍高いという。また最近でもMORE(multiple outcomes of raloxifene evaluation)試験⁶⁾のプラセボ群において、骨粗鬆症であると骨量減少よりも心血管系イベントの発症率が4年間で約4倍高いという(図5)。さらに、椎体骨折数と心血管系イベント発症程度をオッズ比で表した図6では、骨折のないものを1.0とすると、1個の骨折では1.8(95%信頼区間0.9~3.5)、2個では2.1(0.9~5.1)、3個以上では3.4(1.7~6.9)となるという。すなわち、椎体骨折の有無および数で心血管系イベントの発症率は上昇する。なお、この報告では骨粗鬆症と骨量減少における心血管系イベントの発症リスクについてもさらに検討を加えている。心血管系イベントの発症リスクは通常、わが国では男女ともに順

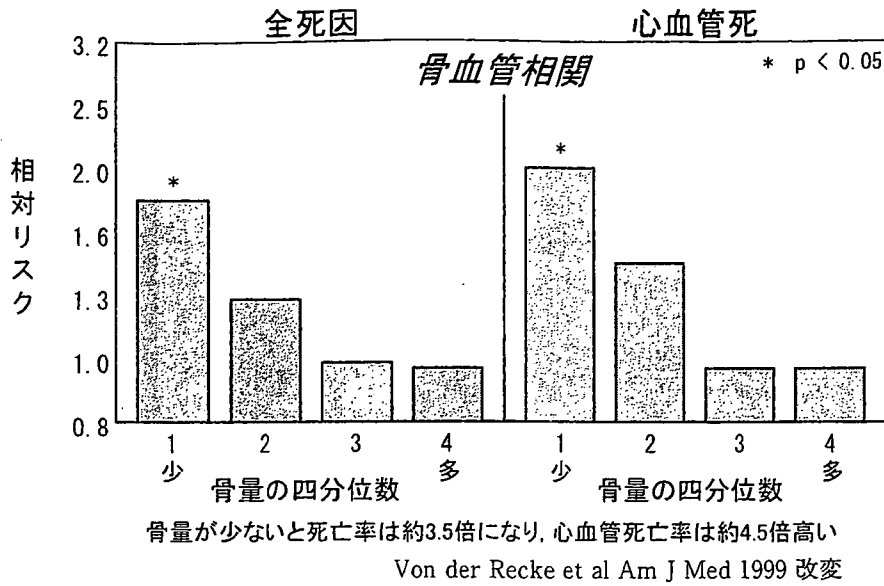


図4 閉経後女性における四分位骨量と年齢補正死亡率との関係

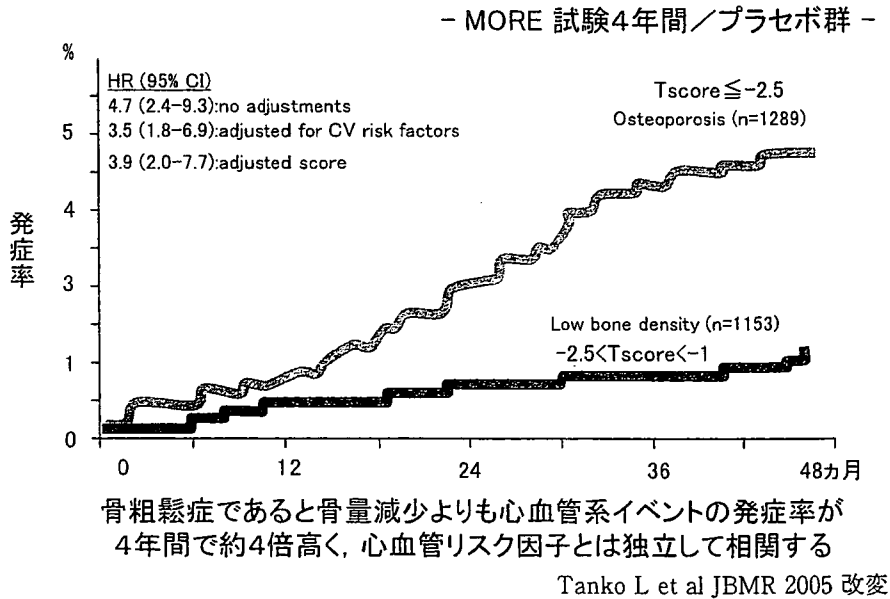


図5 大腿骨近位トータル骨密度と心血管系イベント発症率

番はともかく高血圧、喫煙、糖尿病があげられているが、この報告によると表4に示すごとく、ハザード比は心血管系イベントの既往が5.0、糖尿病4.7、次いで骨粗鬆症が3.5と続き、喫煙の2.7、高血圧の2.6、高脂血症の1.9よりも高いという。なお、骨粗鬆症も63.7歳を超えると3.8と上昇し、さらに70.4歳以上であると4.3となり、糖尿病の4.7に近づく。このように、骨粗鬆症であることは通常考えられている心血管リスク因子とは独立して心血管イベントと相関するといわれている。

またわれわれは骨密度である L_{2-4} BMDと動脈硬化の機能的指標であるPWV値との関係を検討したが、両者は有意な負の相関関係($r = -0.320$, $p = 0.006$)を示し、低骨密度であるとPWV値は高くなり、動脈硬化傾向にあることが判明している。さらに、同一対象に対しPWV値と骨代謝マーカーの骨型アルカリホスファターゼ (bone type alkaline phosphatase: BAP) との関係を検討したが、両者の間には有意な正相関 ($r = 0.248$, $p = 0.032$) を呈した。石灰化を来した中膜の平滑筋細

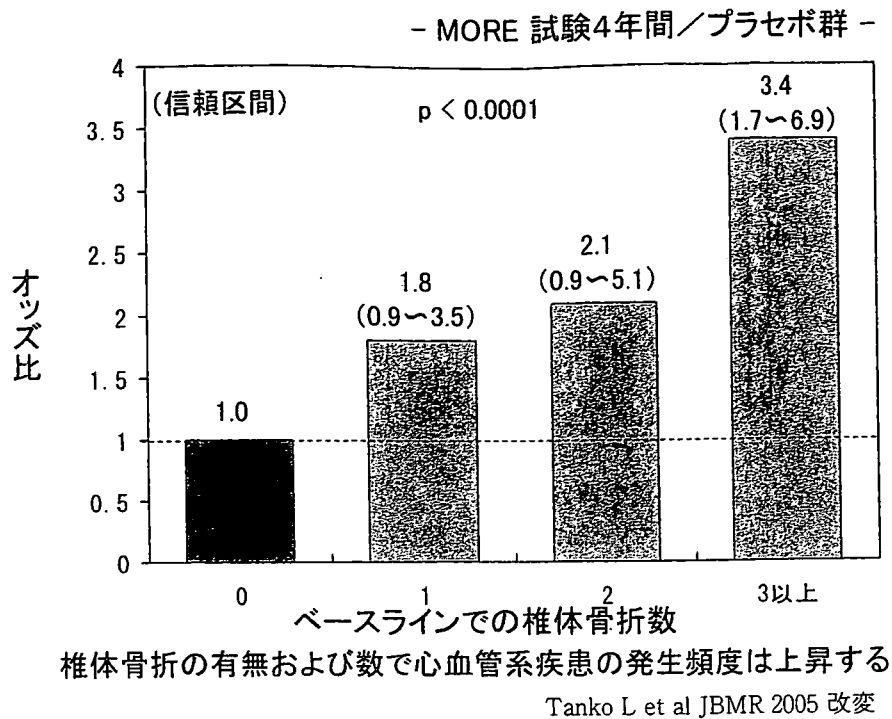


図6 椎体骨折数と心血管系疾患発生頻度

表4 骨粗鬆症と骨量減少における心血管系イベントの発症リスク(各種補正後)

項目	ハザード比	95%信頼区間	p値
骨粗鬆症	3.5	1.8-6.9	< 0.001
年齢 (63.7歳~70.4歳 vs 63.7歳未満)	3.8	1.4-10.0	0.007
年齢 (70.4歳以上 vs 63.7歳未満)	4.3	1.6-11.3	0.003
糖尿病 (有/無)	4.7	1.9-12.1	0.001
心血管系イベントの既往 (有/無)	5.0	2.3-10.8	< 0.001
高血圧 (有/無)	2.6	1.5-4.5	< 0.001
高脂血症 (有/無)	1.9	1.1-3.3	0.02
喫煙 (有/無)	2.7	1.5-4.9	0.001

骨粗鬆症であることは心血管系イベントの既往および糖尿病に次いで心血管系イベントのリスクが高い

Tanko L et al JBMR 2005 改変

胞では骨関連蛋白の発現を伴う形質転換が見出されているが、PWV値の上昇に伴い、骨芽細胞機能の指標である骨形成マーカーのBAPが高値を示すことが判明した。このことは骨密度の多寡とPWV値との関係についてのわれわれの検討でも、骨粗鬆症者のみならず、骨量減少者においてもそれぞれPWV値は骨密度の正常者のそれと比べて、有意に($p < 0.05$)高いことから裏付けられている。

おわりに

現在わが国の介護を受けている人々は440万人いるとされている。このうち、主な介護要因となっているのは男女とも脳血管障害と骨折・転倒であり、これらの2要因は寝たきりの原因としても介護要因同様1位と2位を占めるもので、両者と併せると50%以上にも相当するといわれている。この脳血管障害の基礎疾患は動脈硬化で、高血糖、

高脂血症、高血圧を放置し続けると、動脈硬化を呈し、やがて、脳血管障害である脳卒中をはじめ、心筋梗塞、さらには糖尿病の合併症である腎症や網膜症が悪化し、人工透析や失明に至るとされている。

また、この骨折とは骨粗鬆症性の骨折であり、骨粗鬆症も骨折を来たすと、途端にQOL・ADLの低下をもたらす。脳血管障害と骨粗鬆症は一見関係なさそうであるが、両者の疾患関連性は臨床的にも実証され、さらには細胞生物学的にも示唆されている。すなわち、骨代謝を営む破骨細胞の活性を元来は促進するRANKLは動脈硬化の進展にも、また破骨細胞活性を抑制するOPG(osteoprotegerin)は動脈硬化の防止にも作用するといわれている。このように骨粗鬆症による骨折と動脈硬化、ひいては心血管系イベントは個人に集積して出現することが判明しつつある。したがって更年期から取り組む骨格と血管系を守る意義は、女性のライフイベントを阻止する上で最も重要な課題となっており、そのヘルスケアのもつ意義は超高齢社会を迎え、さらに増大している。

【文献】

- 1) Reaven, GM : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 : 1595—1607, 1998
- 2) Kaplan, NM : The deadly quartet : upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149 : 1514—1520, 1989
- 3) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14 (3) : 173—194, 1991.
- 4) Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, et al : Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res. Suppl 2* : 187S—194S. Review, 1995.
- 5) von der Recke P, Hansen MA, Hassager C : The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 106 : 273—278, 1999
- 6) Tanko L, Christiansen C, Cox DA, et al : Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 20 (11) : 1912—1920, 2005.

ORIGINAL ARTICLE

Yuko Miyabara · Yoshiko Onoe · Akiko Harada
Tatsuhiko Kuroda · Satoshi Sasaki · Hiroaki Ohta

Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese women

Received: December 11, 2006 / Accepted: May 18, 2007

Abstract We explored factors that contributed to bone mineral density (BMD) in Japanese young women by quantifying the factors related to BMD. Between October 2003 and February 2004, we conducted a cross-sectional survey to study the status of nutritional intake and physical activity, and evaluated the various physical and serum parameters in relation to BMD. Subjects included 254 healthy female students who were 19–25 years old and were attending the Nursing School of Tokyo Women's Medical University, Japan. We measured the lumbar BMD (L2–L4) in these women. Multiple regression analysis was used to predict factors that contributed to current L2–L4 BMD. Our results showed that body mass index (BMI) (standardized regression coefficient = 0.45, $P < 0.0001$), past exercise habit (standardized regression coefficient = 0.15, $P < 0.0059$), and current total energy expenditure (standardized regression coefficient = 0.12, $P < 0.03$) were factors that significantly predicted the current L2–L4 BMD, with BMI as a key contributing factor. A BMI of 20.8 kg/m² allowed acquisition of young adult mean (YAM) irrespective of the total energy expenditure. In subjects with low BMI, L2–L4 BMD increased with higher current energy expenditure. A BMI of 20.8 kg/m² or greater and an energy expenditure of 32.9 METS-h/day or greater are required to acquire the YAM. We concluded that BMI and physical activity were factors that affected the BMD of Japanese young women.

Key words bone mineral density · osteoporosis · prevention · nutrition intake · physical activity

Introduction

Osteoporosis is a disease associated with an increased risk for bone fractures as a result of a marked decrease in bone strength [1]. Bone strength is represented by a comprehensive measure of bone mineral density (BMD), bone quality, and bone structure [2]. In Japan, if patients with BMD suggestive of osteoporosis or osteopenia have fractures, the diagnosis of osteoporosis is deemed appropriate and pharmacological intervention is indicated [3]. Therapeutic intervention for osteoporosis is to prevent bone fractures. The incidence of bone fractures in the Japanese elderly population is estimated at 5%–10% annually, and this incidence increases with aging [4]. Osteoporosis has been increasing steadily worldwide in recent years. Femoral neck fractures are estimated to affect as many as 3 million people worldwide in 2025, compared with 1.3–1.7 million in 1900 [5].

Osteoporosis is among the diseases that may be amenable to treatment through lifestyle modification or management. This view has its premise from three research-confirmed hypotheses: (1) BMD increases over time until the age of 20 and remains stable until the age of 44; (2) early acquisition of high BMD helps prevent a steep drop in BMD in later years; and (3) appropriate exercise and nutritional intake are essential in the acquisition of BMD. For the Japanese population, a clear rationale for these hypotheses is yet to be established [6–8]. We designed a cross-sectional study to explore the factors that contribute to an increase of BMD among young women and to quantify each of the factors required for the acquisition of the reference BMD value. Exercise plays a crucial role in the prevention of osteoporosis and in the enhancement of bone mass. Non-Japanese epidemiological studies [9,10] showed that physical activities and sports during growing years affect bone mass status in the perimenopausal period, and calcium intake is an additive contributing factor. There is one pub-

Y. Miyabara · Y. Onoe · T. Kuroda · H. Ohta (✉)
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku,
Tokyo 162-8666, Japan
Tel. +81-3-5269-7347; Fax +81-3-5269-7348
e-mail: ohtah@obgy.twmu.ac.jp

A. Harada
Department of Biostatistics/Epidemiology and Preventive Health
Sciences, School of Health Sciences and Nursing, Graduate School of
Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

S. Sasaki
National Institute of Health and Nutrition, Tokyo, Japan

lished study that evaluated nutritional intake in premenopausal Japanese women [11] but it did not address the impact of exercise on bone mass. Another report evaluated the impact of both exercise and nutritional intake on bone mass in premenopausal young women [12], but the study involved only a small number of subjects and their results were inconsistent.

Subjects and methods

Between October 2003 and February 2004, we conducted a cross-sectional survey with 254 female students, aged 19–25, attending the Nursing School of Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan. These students were healthy female volunteers who gave prior written informed consent. Subjects who had conditions that could affect bone mass or were receiving medications which could affect bone mass were excluded from the study. For all subjects under age 20, informed written consents were also obtained from their parents or guardians. Those who had prior treatment or who were receiving treatment that could affect bone metabolism, and those in pregnancy or in the lactation period, were also excluded from the study.

Information about age, birth weight, age at menarche, and current menstrual status was obtained. Height and body weight were measured, and the BMD of the lumbar vertebrae 2–4 (L2–L4) was also measured using a QDR 4500 DEXA bone densitometer (Hologic, Waltham, MA, USA). The Japanese young adult mean (YAM) of L2–L4 BMD defined by the QDR was $1.011 \pm 0.119 \text{ g/cm}^2$ [13]. For this study, L2–L4 BMD of 1.00 g/cm^2 was used as the reference mean. The manufacturer's lumbar spine phantom was scanned daily for quality control and to correct for instrument drift. Our observed coefficient of variation for the day-to-day quality control scans was $<0.7\%$, which fell within the limit defined in the manufacturer's manual.

Laboratory serum evaluations included calcium, phosphorus (P), albumin (Alb), intact-osteocalcin (I-OC), cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTX), bone alkaline phosphatase (BAP), osteoprotegerin (OPG), and soluble receptor activator of NF- κ B ligand (sRANKL). The enzyme immunoassay (EIA) method was used for i-OC, BAP, and NTX, and the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method for OPG and sRANKL.

Questionnaires were used to investigate energy intake and energy expenditures. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Tokyo Women's Medical University.

Questionnaire used

Diet

Total energy expenditure and the intake of various nutrients such as calcium and vitamins were assessed using the self-administered 1-month recall Diet History Questionnaire (DHQ) developed by Sasaki et al. [14].

Physical activity

Information on past exercise (6–18 years of age) and current physical activity was assessed using the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Physical Activity Questionnaire (PAQ) [15]. The PAQ assesses current overall daily activity encompassing sleep, work, housework, exercise, and leisure. The questionnaire allows total energy and activity-specific energy to be quantified in terms of metabolic equivalent –hour/day (METs-h/day).

Statistical analysis

The subjects' demographic information, laboratory findings, nutritional intake, and physical activities were examined for correlation with L2–L4 BMD (Spearman's rank-correlation coefficient, $P < 0.05$). Factors that significantly correlated with the acquisition of L2–L4 BMD and factors that are generally thought to be associated with BMD were used as independent variables in a multiple regression analysis ($P < 0.01$). Continuous variables that were found to be significant in the multiple regression analysis were determined by analysis of variance (ANOVA, $P < 0.05$).

Results

A total of 254 subjects were enrolled in the study. The demographic profile of the subjects is given in Table 1. The mean BMD of the L2–L4 was 1.00 g/cm^2 . A total of 53 subjects (20.9%) had abnormal menstruation, but the BMD of L2–L4 in the subjects who had irregular menstruation and in those who had regular menstruation were not different.

Table 1. Demographic characteristics of study subjects ($n = 254$)

Variables	Unit	Mean	SD
Age	Years	20.7	± 1.5
Weight at birth ^a	g	3146.1	± 438.8
Age at menarche	Years	11.9	± 1.2
Height	cm	158.5	± 4.9
Body weight	kg	53.5	± 7.8
Body mass index	kg/m ²	21.3	± 2.8
Lumbar vertebrae 2–4 BMD	g/cm ²	1.00	± 0.11
Ca	mg/ml	9.5	± 0.3
P	mg/dl	3.7	± 0.4
ALB	g/dl	4.9	± 0.2
I-OC	ng/ml	8.4	± 2.8
NTX	nMBCE/l	13.5	± 4.5
BAP	U/l	22.3	± 6.5
OPG ^b	pmol/l	3.62	± 2.24
sRANKL ^c	pmol/l	0.33	± 0.27

^a $n = 242$, ^b $n = 250$, ^c $n = 242$. Sample size was different from the total: ^a $n = 242$, ^b $n = 250$, ^c $n = 242$.

BMD, bone mineral density; Ca, serum calcium; P, serum phosphorus; ALB serum albumin; I-OC, serum intact osteocalcin; NTX, serum crosslinked N-telopeptide of type I collagen; BAP, serum alkaline phosphatase (bone type isozyme); OPG, serum osteoprotegerin; sRANKL, serum-soluble receptor activator of NF- κ B ligand

Table 2. Daily nutritional intake and physical activity (*n* = 254)

Variables	Unit	Mean	SD
Nutritional intake as assessed by DHQ			
Proteins	g/day	50.1 ± 18.3	
Lipids	g/day	56.9 ± 20.5	
Carbohydrates	g/day	237.8 ± 54.8	
Fatty acids	g/day	47.8 ± 17.7	
Calcium	mg/day	497.8 ± 224.8	
Phosphorus	mg/day	914.3 ± 316.6	
Magnesium	mg/day	129.9 ± 30.2	
Alcohol	g/day	5.0 ± 9.4	
Cholesterol	mg/day	260.9 ± 115.4	
Vitamin D	µg/day	11.6 ± 7.3	
Vitamin K	µg/day	259.7 ± 161.1	
Retinol	µg/day	244.0 ± 176.8	
Current physical activity			
Total energy expenditure	METs-h/day	33.4 ± 2.6	
Energy expenditure for exercise	kcal/day	221.0 ± 75.1	

DHQ, Diet History Questionnaire; PAQ, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Physical Activity Questionnaire

None of the subjects experienced long hospitalization or skeletal diseases in childhood.

Nutritional intake and physical activity

The daily nutritional intake (mean ± SD) for each nutrient and PAQ results are shown in Table 2. A total of 20 (7.9%) subjects reported that they regularly exercised in the past.

Factors correlated with L2–L4 BMD

Factors found to correlate with the L2–L4 BMD are shown in Table 3: height, body weight, body mass index (BMI), birth weight, BAP, I-OC values, cholesterol intake as calculated based on the DHQ, and current total energy expenditure as calculated based on the PAQ, significantly correlated with the L2–L4 BMD.

Multiple regression analysis

All factors that significantly correlated with L2–L4 BMD (BMI, birth weight, i-OC, BAP, cholesterol, past exercise, and total energy expenditure) and factors that are generally thought to affect BMD (intake of calcium, vitamin D, vitamin K, phosphorus, and magnesium) were used as independent factors, and current L2–L4 BMD was used as a dependent variable in the multiple regression analysis (Table 4). The results showed that BMI, past exercise, and current total energy expenditure significantly contributed to the current L2–L4 BMD, with BMI being the key contributing factor.

L2–L4 BMD values by BMI and total energy expenditure level

To quantify the factors required for the acquisition of the reference L2–L4 BMD, the subjects were divided into four

Table 3. Correlation between lumbar vertebral 2–4 BMD, background parameter, serum parameter, nutrition intake, and physical activity

Item	Correlation coefficient	<i>P</i> value
Demographic parameters		
Age	0.008	0.895
Height	0.18	0.004
Body weight	0.479	<0.0001
BMI	0.444	<0.0001
Age at menarche	-0.122	0.053
Weight at birth	0.181	0.005
Serum parameters		
Ca	-0.041	0.52
P	-0.064	0.309
I-OC	-0.294	<0.0001
NTX	-0.06	0.338
BAP	-0.132	0.036
ALB	-0.02	0.757
OPG	0.006	0.932
sRANKL	0.101	0.117
Nutritional intake (DHQ)		
Proteins	0.065	0.3
Lipids	0.022	0.723
Carbohydrates	-0.044	0.481
Fatty acids	0.007	0.916
Calcium	0.061	0.333
Phosphorus	0.095	0.133
Alcohol	0.013	0.842
Cholesterol	0.172	0.006
Vitamin D	0.059	0.348
Vitamin K	0.061	0.332
Retinol	0.054	0.39
Current physical activity		
PAQ		
Past exercise	0.077	0.003
Total energy expenditure	0.184	0.003
Hours of exercise	0.034	0.587
Accelerometer		
Total energy expenditure	-0.3	<0.0001
Number of steps taken	0.021	0.74

BMD, bone mineral density; Ca, serum calcium; P, serum phosphorus; ALB, serum albumin; I-OC, serum intact osteocalcin; NTX, serum crosslinked N-telopeptide of type I collagen; BAP, serum alkaline phosphatase (bone type isozyme); DHQ, Diet History Questionnaire; PAQ, Physical Activity Questionnaire by Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study

Table 4. Factors found to predict the current lumbar vertebral 2–4 BMD with a significance level of $P < 0.01$ by multiple regression analysis

Variable	Regression coefficient	<i>P</i> value	Standardized regression coefficient
BMI	0.01813	<0.0001	0.45201
PAQ exercise in past	0.06236	0.0059	0.15034
PAQ total energy expenditure	0.005	0.0329	0.11667

PAQ, Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) physical activity questionnaire

Table 5. Analysis of lumbar vertebral 2–4 BMD (g/cm^2) in subjects divided into four groups by median BMI and current total energy expenditure

	BMI (kg/m^2)	
	<20.8	≥ 20.8
Current total energy expenditure (METs/day)		
<32.9	0.94 ± 0.10	1.04 ± 0.12
≥ 32.9	0.98 ± 0.10	1.04 ± 0.10

Data shown as mean \pm SD
 METs, metabolic equivalent; BMI, body mass index
 ANOVA. $P < 0.001$

groups by median BMI and energy expenditure (Table 5). As a result, the subjects with higher BMI ($\geq 20.8 \text{ kg}/\text{m}^2$) were associated with the highest L2–L4 BMD, while those with lower BMI ($< 20.8 \text{ kg}/\text{m}^2$) and total energy expenditure ($< 32.9 \text{ METs-h/day}$) were associated with the lowest L2–L4 BMD. This analysis showed that the subjects with higher BMI ($\geq 20.8 \text{ kg}/\text{m}^2$) showed more than $1.04 \text{ g}/\text{cm}^2$, mean values of L2–L4 BMD, regardless of their current total energy expenditure.

Discussion

Babarousti et al. [16] reported that BMI, Ca intake, and time spent on physical activity affect heel BMD independently but not in an age-dependent manner. However, our cross-sectional survey is the first study to clearly demonstrate that L2–L4 BMD was positively correlated with BMI, past exercise, and current total energy expenditure after adjusting for other confounding factors.

BMI and current total energy expenditure are manageable lifestyle factors. Therefore, lifestyle management that addresses and corrects these factors in a timely fashion may prevent osteoporosis among Japanese women. Our study showed that young Japanese women with a BMI $> 20.8 \text{ kg}/\text{m}^2$ met the reference mean L2–L4 BMD or had the potential to acquire the reference mean with sufficient exercise. Slimness is considered a risk factor for osteoporosis. In our study, the lowest quartile of BMI ($20.8 \text{ kg}/\text{m}^2$) fell within the normal range of the WHO criteria, which define slimness as BMI $18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ or less. However, our study showed that the BMD of the subjects who had a BMI of $20.8 \text{ kg}/\text{m}^2$ or more was higher than the Japanese YAM.

A total energy expenditure of 32.9 METs-h/day translates into 1650 kcal/day in a person weighing 50 kg with an oxygen intake of $1 \text{ kcal}/\text{kg/h}$ in a resting, sitting position; this comes very close to the assumed total energy expenditure of 1550 kcal/day among women of the same age group with low-intensity physical activity [17]. Thus, the mean total energy expenditure of 33.4 METs-h/day measured in our subjects indicates that young women with this level of physical activity met the Japanese YAM. In other words, without recourse to extra physical activity, these women will likely achieve an L2–L4 BMD of $1.00 \text{ g}/\text{cm}^2$ by maintaining just the total energy expenditure level required for daily living.

Past exercise also significantly correlated with L2–L4 BMD in our female subjects. In young women, physical activity generating a high impact is assumed to contribute toward increasing BMD of the femoral neck and other sites of bone that are susceptible to weight loading. Physical activity of a low to moderate intensity is thought to indirectly increase areal BMD by building muscle strength [17]. A report shows that a 10-month high-impact exercise among premenarcheal girls resulted in an increase in both muscle strength and BMD [18]. Furthermore, an 8-month moderate-intensity exercise intervention among prepubertal boys resulted in an increase of areal BMD [19]. These studies suggest that bone is highly responsive to exercise intervention in early years; additionally, it is also assumed that the effect of this exercise may persist well into adulthood [20]. Thus, exercise in growing years appears to play a pivotal role in preventing osteoporosis in later years. Our study confirmed these observations by clearly showing that past physical activity correlated with high L2–L4 BMD. Generally, it also appears that the impact of exercise on L2–L4 BMD is greatest during the few years immediately following menarche when the rate of increase in BMD becomes the highest. Our data on past physical activity may yield additional insights into establishing an exercise methodology required for acquisition of high L2–L4 BMD. Further analysis on the kinds, intensities, durations, and frequencies of the physical activities reported in our study is currently under way.

Only a few reports suggested a potential synergy between calcium intake and exercise [21]. Results with regard to the relationship between calcium intake and peak bone mass were disparate. Greater calcium intake is thought to contribute to the acquisition of a high peak bone mass. A meta-analysis showed that calcium intake correlated with BMD of all areas except in the ulna of postmenopausal women

[22]. Another meta-analysis by Cumming et al. [23] indicated that calcium intake has no appreciable role in preventing fractures. This finding was in agreement with still another meta-analysis published recently [24] that showed no clear correlation between dietary calcium intake and femoral neck fractures. Thus, the relationship between calcium intake and fractures remains far more elusive than that between calcium intake and BMD. Our study did not support the view that calcium intake influences BMD. In addition, the intake of other nutrients did not yield much insight into other factors that would affect BMD values.

The limitation of this study was its cross-sectional design, which could sometimes be misleading in presenting a true causal relation. A longitudinally designed study is needed to confirm the finding obtained in this study.

In summary, our study showed that BMI, past exercise, and physical activity are factors that correlate with current L2–L4 BMD among Japanese young women. A BMI of 20.8 kg/m² allowed the acquisition of the Japanese young adult reference mean (YAM) L2–L4 BMD of 1.00 g/cm², irrespective of the physical activity. The subjects with a BMI of 20.8 kg/m² or greater and a physical activity of 32.9 METS-h/day or greater had the YAM BMD. We concluded that BMI and physical activity were factors that affected the BMD of Japanese young women. BMI is more likely to impact on BMD than physical activity.

Acknowledgments We thank M. Kume, Ph.D. (Professor of Department of Maternal Nursing, School of Nursing, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan) for her cooperation in recruiting study participants from the Nursing School of Tokyo Women's Medical University.

References

- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. (1993) *Am J Med* 94:646–650
- NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. (2001) *JAMA* 285:785–795
- Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, Sone T, Fujiwara S, Shiraki M, Kushida K, Miyamoto S, Soen S, Nishimura J, Oh-hashii Y, Hosoi T, Gorai I, Tanaka H, Igai T, Kishimoto H (2001) Diagnostic criteria for osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab* 19:331–337
- Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M (2003) Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res* 18:1547–1553
- WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000) Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO Scientific Group. Geneva, PA. World Health Organization, Geneva, pp 1–3
- Sasaki S, Yanagibori R (2001) Association between current nutrient intakes and bone mineral density at calcaneus in pre- and postmenopausal Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 47:289–294
- Nordin BE (1997) Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 13:664–686
- Valimaki MJ, Karkkaine M, Lamberg-Allardt C, Laitinen K, Alhaa E, et al. (1994) Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. *BMJ* 309(6949):230–235.
- Cooper C, Cawley M, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L, Barker D (1995) Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res* 10:940–947
- Uusi-Rasi K, Sievanen H, Vuori I, Pasanen M, Heinonen A, Oja P (1998) Associations of physical activity and calcium intake with bone mass and size in healthy women at different ages. *J Bone Miner Res* 13:133–142
- Hirota T, Kusu T, Hirota K (2005) Improvement of nutrition stimulates bone mineral gain in Japanese school children and adolescents. *Osteoporosis Int* 16:1057–1064
- Takada K (2004) Bone mass and lifestyle-effect of exercise and nutrition (in Japanese). *Clin Calcium* 14:1684–1695
- Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, Sone T, Fujiwara S, et al. Osteoporosis Diagnostic Criteria Review Committee: Japanese Society for Bone and Mineral Research (2001) Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab* 19:331–337
- Sasaki S, Ushio F, Amano K, Morihara M, Todoriki T, Uehara Y, Toyooka T (2000) Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol* 59:285–296
- Harada A, Naito Y, Inoue S, Kitabatake Y, Arao T, Ohashi Y, JALS Group (2003) Validity of a questionnaire for assessment of physical activity in the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Med Sci Sports Exerc* 35(suppl 1):S340
- Babaroutsi E, Magkos F, Manios Y, Sidossis LS (2005) Body mass index, calcium index, and physical activity affect calcaneal in healthy Greek males in an age-dependent and parameter-specific manner. *J Bone Miner Metab* 23:157–166
- Yoshimura N (2003) Exercise and physical activities for the prevention of osteoporotic fractures: a review of the evidence (in Japanese). *Nippon Eiseigaku Zasshi (Jpn J Hyg)* 58:328–337
- Morris FL, Naughton GA, Gibbs JL, Carlson JS, Wark JD (1997) Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass. *J Bone Miner Res* 12:1453–1462
- Bradney M, Pearce G, Naughton G, Sullivan C, Bass S, Beck T, Carlson J, Seeman E (1998) Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size volumetric density and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 13:1814–1821
- Bass S, Pearce G, Bradney M, Hendrich E, Delmas PD, Harding A, Seeman E (1998) Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density adulthood: studies in active pre-pubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 13:500–507
- Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM, Bollerslev J, Prince RL (2004) Physical activity and calcium consumption are important determinants of lower limb bone mass in older women. *J Bone Miner Res* 19:1634–1639
- Welten DC, Kemper HCG, Post GB, van Staveren WA (1995) A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 125:2802–2813
- Cumming RG, Nevitt MC (1997) Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 12:1321–1329
- Xu L, McElduff P, D'Este C, Attia J (2004) Does dietary calcium have a protective effect on bone fracture in women? A meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr* 91:625–634

Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women

Miho Mikumo · Hiroya Okano · Remi Yoshikata · Ken Ishitani · Hiroaki Ohta

Affiliations of authors:

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan.

Correspondence to: Hiroaki Ohta, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Address: 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

Tel: +81 3 5269 7347 Fax: +81 3 5269 7348

E-mail: ohatah@obgy.twmu.ac.jp

The total number of pages:

14 pages of the manuscript, 4 tables, and 4 figures

Abstract

Recent studies showed a significant correlation between vascular calcification and bone mineral density (BMD). Therefore an investigation was carried out on the association between arterial stiffness, lumbar BMD and bone metabolic markers in Japanese postmenopausal women. Brachial-ankle PWV (baPWV) and BMD of the lumbar spine and serum bone-specific alkaline phosphatase (BAP) levels in 143 postmenopausal women were measured, where there was a significant negative correlation between baPWV and BMD ($r = -0.21$; $P = 0.0135$). An additional analysis included the remaining 75 subjects but excluded subjects with hypertension and obesity. Here, a more negative correlation between baPWV and BMD ($r = -0.315$; $P = 0.006$), and a positive correlation between baPWV and BAP ($r = 0.248$; $P = 0.032$) were also significant. A group analysis, where the women were age-matched and stratified into three groups of different bone density; i.e. normal BMD, osteopenic, and osteoporotic, were further made. This showed a lower PWV values in the normal BMD group than in the other two groups. A study also showed that the tertile with the highest BAP was associated with significantly higher PWV values than the other tertiles. However, when the multiple linear regression analysis was carried out, there was no correlation between PWV and BAP values. Low BMD and arterial stiffness show some correlation, suggesting that BAP may reflect the degree of arterial stiffness present.

Key words: Bone mineral density • Brachial-ankle PWV • Bone-specific alkaline phosphatase • Arteriosclerosis • Osteoporosis

Introduction

Arteriosclerosis progresses with age and the risk of arteriosclerosis in women increases significantly after menopause [1,2]. On the other hand, bone mass decreases with age regardless of sex. However, women are at higher risk especially after menopause, when bone mass decreases rapidly due to a decrease in estrogen [3,4]. It is recently shown that the degree of vascular calcification is significantly correlated with changes in bone density, suggesting that vascular sclerosis and decreased bone mass are closely linked pathological conditions [5-8].

Pulse wave velocity (PWV) can be used to measure the elasticity of arteries, thus providing an easy measure of progression of arteriosclerosis. Indeed, despite the fact that PWV values do not directly describe calcification of blood vessels, PWV is used as an effective measure of arteriosclerosis. Carotid-femoral PWV (cfPWV) has been a traditional method used to measure pulse wave velocity. However, this method requires some technical skills. On the other hand, brachial-ankle PWV (baPWV), now available as a more convenient method, only requires placing blood pressure cuffs on the extremities. It has been reported that baPWV and cfPWV values are extremely well correlated within the same patient, suggesting that baPWV is as equally reliable as cfPWV as an index for the severity of arteriosclerosis as well as a prognostic indicator in the care of patients with hypertension [9,10].

The most important objective of osteoporosis treatment lies in the prevention of bone fractures, which occur as bone strength, a composite endpoint combining both bone quality and density, diminishes considerably. In clinical studies, an accurate evaluation of bone density and quality is carried out by using the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) method, and by the use of

appropriate bone metabolism makers.

A negative correlation between vascular sclerosis and BMD has already been reported [5-8]. However, DXA has seldom been used for evaluation of bone density and studies exploring the association between vascular sclerosis and bone metabolism markers are very few.

This study aimed to elucidate the relationship between arteriosclerosis and osteoporosis in postmenopausal women by examining their baPWV, bone mineral density by using DXA, and bone metabolic markers for association among these variables.

Subjects and Methods

Subjects

This study enrolled 143 postmenopausal women who visited the Menopause Clinic in our department from January 2004 to April 2005. Their menopausal status was confirmed by interview, where those who had not menstruated for 12 months were considered to be menopausal. Those who could not precisely recall the date of their last menstrual period or who did not answer the questionnaire were excluded from the study. None of the subjects had undergone hormonal replacement therapy or had taken any steroid hormones. Women who has hypertension, diabetes, dyslipidemia and osteoporosis, took appropriate medication for the condition held (Table 1).

Informed consent was obtained from every subject who enrolled in the study. The study protocol was then approved by the Ethics Committee of Tokyo Women's Medical University.

Measurement of Pulse Wave Velocity

All subjects underwent brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) measurement as an index for arteriosclerosis, using a form pulse wave velocity/ankle brachial pressure index (form PWV/ABI) (Nippon Coli). Details of the methodology have been described previously [8].

The subjects were examined while resting in a supine position with the measurement device set to simultaneously record PWV, blood pressure, electrocardiogram and heart sounds. Electrocardiogram electrodes were placed on both wrists, and a heart sound microphone was placed over the left sternal border. The cuffs were wrapped around both arms and ankles and connected to the plethysmographic sensors to evaluate brachial and post-tibial arterial pressure waveforms and volume pulse forms in the subjects. The subjects were also connected to oscillometric sensors to measure blood pressure. baPWV was measured in all subjects after they had rested for at least 5 min. The mean left and the right baPWV values for each subject was used for analysis.

Measurement of Bone Mineral Density

Lumbar spine (L2-L4) BMD was measured by using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA; QDR4500, Hologic Inc, USA) as an index for osteoporosis. BMD values were reported as grams per square centimeter.

Laboratory Measurements

The following variables were evaluated: blood Ca, P, and intact PTH levels; urine Ca/Cr ratios;