

図13 PWVのBMDおよびucOCに対する関与

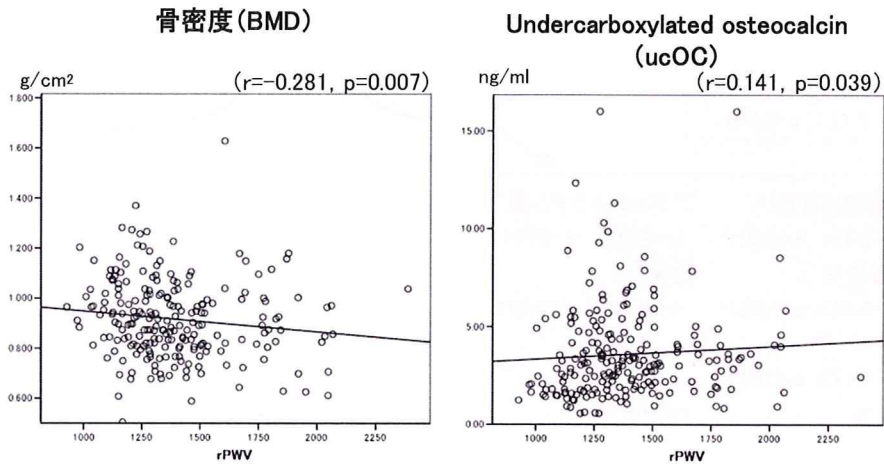


図14 PWVの年齢・体格・血圧に対する関与

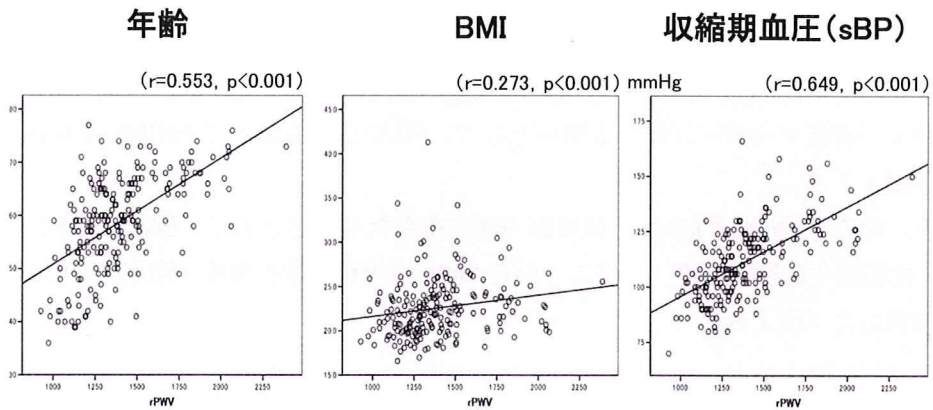


図15 PWVの脂肪蓄積に対する関与

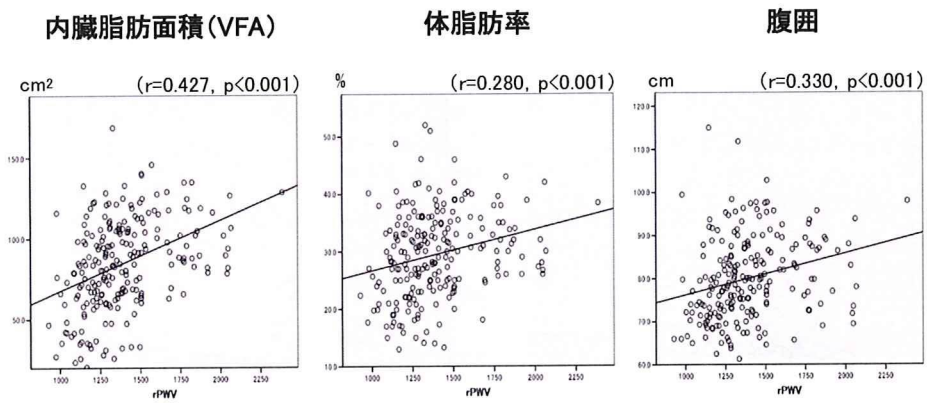


図16 PWVの糖代謝に対する関与

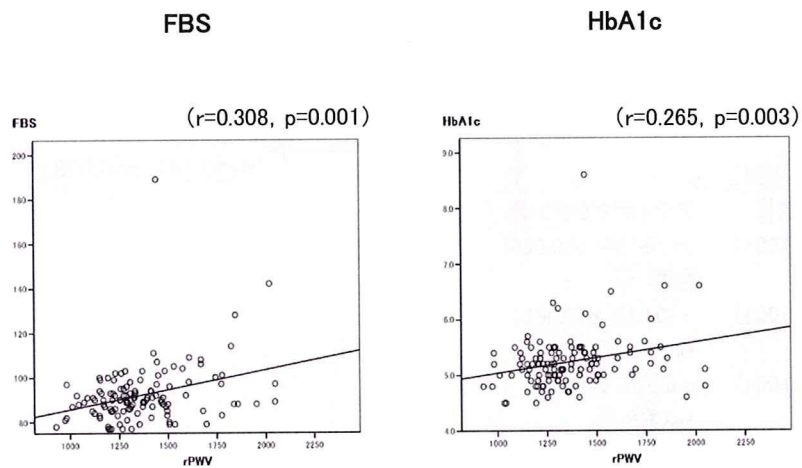


図17 PWVの脂質代謝および炎症マーカーに対する関与

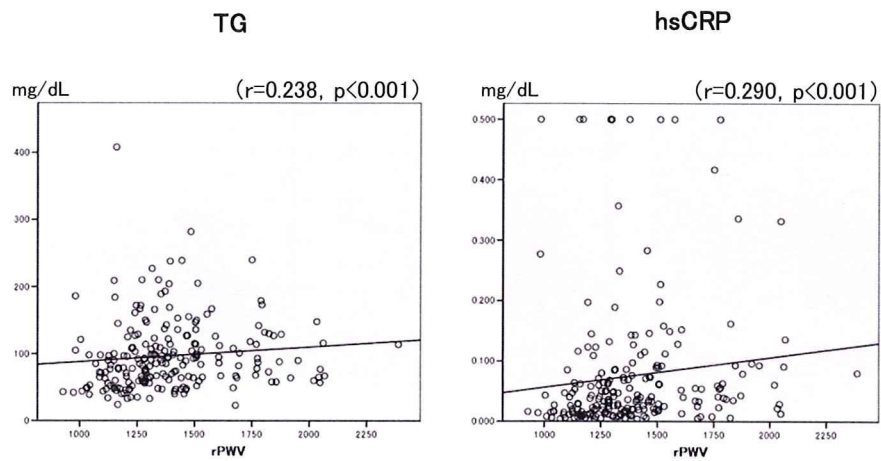
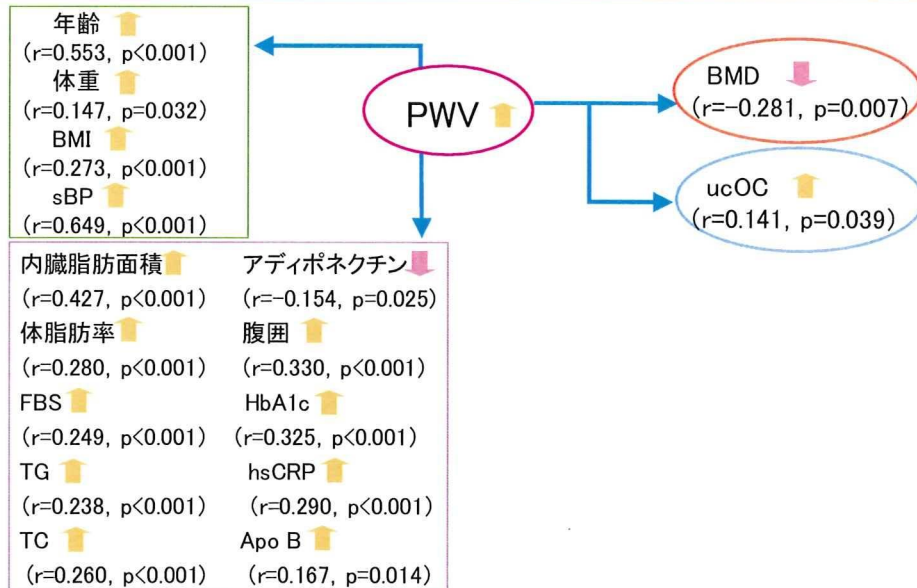


図18 メタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性(6)



以上の研究結果をまとめると図19となり、Metsも内臓脂肪の蓄積だけに留まっている間は体重増加とアディポネクチンの低下により、BMDの増加を呈する。しかし内臓脂肪の蓄積から、高血糖、高HbA1c、高TG血症、高血圧、高CRPを呈するとBMDの低下を来す。Metsの予備段階ではBMDは増加し、骨粗鬆症を併発しないがMetsが進行して血管が硬化し、動脈硬化を来してくるとBMDは低下し、骨粗鬆症化を呈するので、Metsと骨粗鬆症は併発することとなる。

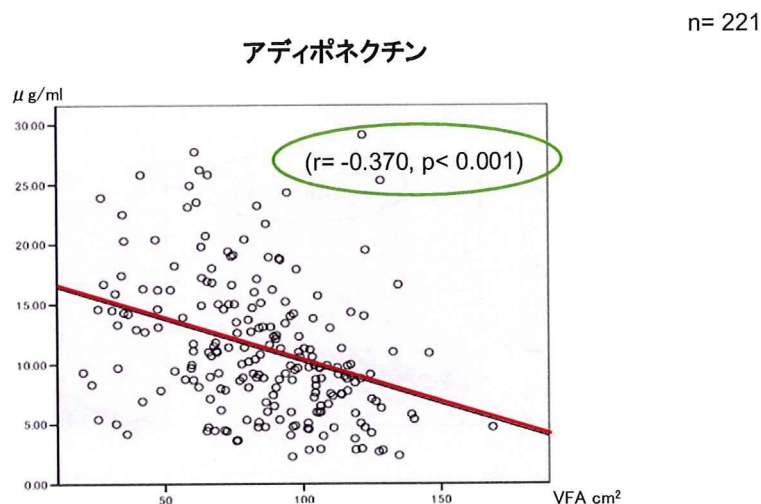
(3) 平成 21 年度

結果 1. 通常老化から生活習慣病への進展

昨年度の解析より各検査の平均値は Met-s の診断基準を超えず、また、Met-s と診断された者はわずか 2.3 % (5 例) であり、対象者の大部分は健常者ないしは通常老化者であることが判明している。そこで、今年度はこれらの対象者の動脈硬化をはじめとした生活習慣病への移行過程の探索をおこなった。その結果、内臓脂肪面積の増加に伴い、脂肪細胞より分泌される分泌蛋白であるアディポネクチンは低値を示すことを確認した (図 1)。一方、血圧、糖代謝指標 (FBS, HbA1c)、炎症マーカー (hsCRP) は上昇しており、脂質代謝指標 (TG, HDL-C, TC) は劣化を示した。さらに PWV 値は高値となり、動脈硬化傾向を呈した (図 2 ~5)。

Met-s は内臓脂肪の蓄積に起因するが、本研究の対象である通常老化者においても、内臓脂肪蓄積によりアディポネクチンは低下する。そのことによって Met-s は進展し、糖代謝・脂質代謝異常と血圧上昇をもたらし、動脈硬化などの生活習慣病をおこすことが判明した。よって、内臓肥満から生活習慣病への進展はアディポネクチンが指標となることが示唆された。

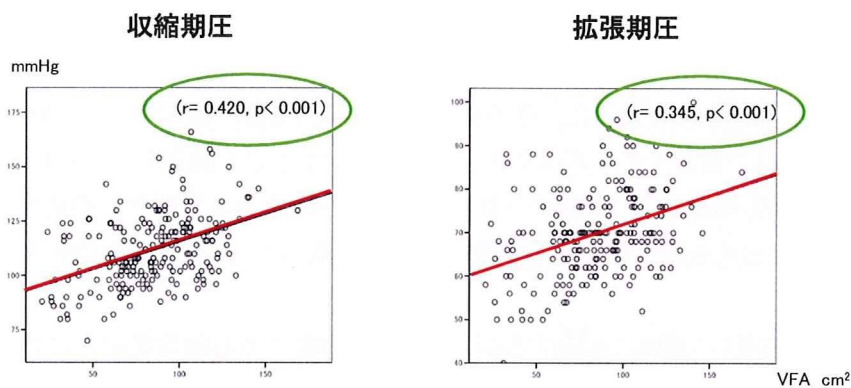
図1. 内臓脂肪面積のアディポネクチンに対する関与



内臓脂肪面積の増加に伴い、アディポネクチンの分泌は低下する

図2. 内臓脂肪面積の血圧に対する関与

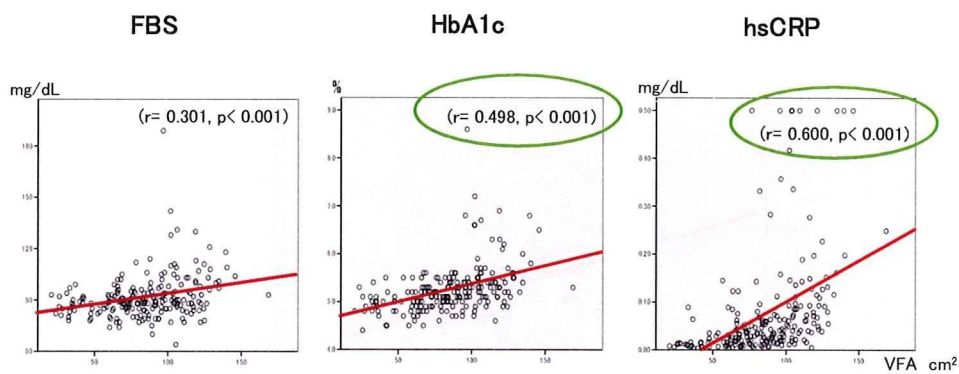
n= 214



内臓脂肪面積が増大すると血圧は上昇し、高血圧化を呈する

図3. 内臓脂肪面積の糖代謝および炎症マーカーに対する関与

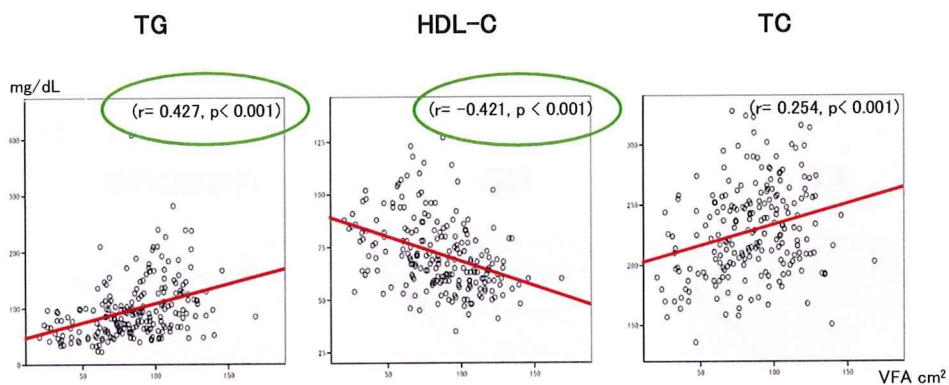
n= 214



内臓脂肪が増大すると、糖代謝指標や炎症マーカーは上昇する

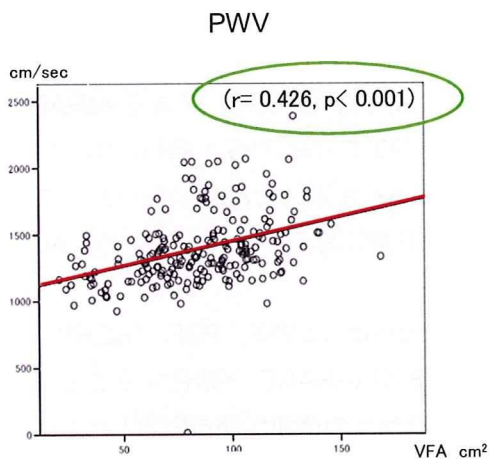
図4. 内臓脂肪面積の脂質代謝指標に対する関与

n= 214



内臓脂肪面積が増大すると脂質代謝指標が劣化する

図5. 内臓脂肪面積と脈波伝播速度(PWV)との関係



内臓脂肪面積が増大するとPWV値は高値となり、動脈硬化傾向を呈する

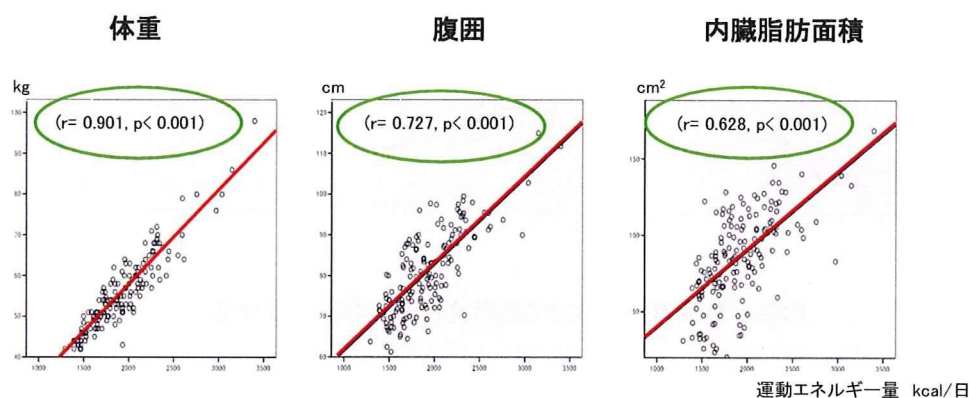
結果 2. ライフスタイルが通常老化に及ぼす影響

また、運動習慣との関連を検討したところ、我々の対象者では、体重、腹囲、内臓脂肪面積 (VFA) が増大する程、運動エネルギー量は大きいことが判明した (図 6)。一方、運動強度や頻度は有意な相関性を示さなかった。身体活動の質を決定する 3 要素は強度・頻度・時間であるが、今回の我々の結果から、強度や頻度は必ずしも重要ではなく、トータルの活動

量が肥満傾向と有意な関係があることが示唆された。すなわち通常老化者は肥満傾向があると、日常生活において、身体活動量を増大させることによって Met-s の確立防止を図っている可能性が示唆された。

図6. 運動エネルギー量の 体重・腹囲・内臓脂肪面積に対する関与

n= 157



**体重, 腹囲, 内臓脂肪面積が増大する程, 運動エネルギー量は大きい
肥満傾向があると, 身体活動量を増大させて
メタボリックシンドロームの確立を防止する**

結果 3. 生活習慣病への進展過程における AGE, esRAGE および PEDF の関与について

終末糖化産物である AGE とその decoy receptor である esRAGE および阻害因子である PEDF との関係について測定し得た 93 名 (59.2±9.1 歳) について解析した。その結果, AGE (5.2±1.5 U/ml) はいずれの指標とも相関性を認めなかった。このことは, 健常者および通常老化者では AGE 生成が顕著な状態には至っていないため, AGE と他の因子との関連性は薄いと推測された。

一方, esRAGE (903.3±567.8 pg/ml) は VFA, PBF, hsCRP, インスリンとの間に有意な負相関を認めた (図 7, 8)。AGE が esRAGE と結合することによって, 本来のレセプターである RAGE との結合による細胞内への情報伝達を阻害していることを考慮すると, この負相関は妥当性を持っているといえる。

また, PEDF (15.2±5.3 µg/ml) はペントシジンとの間には有意な負相関を認めたものの, FBS, HbA1c, ホモシステイン, レプチン, VFA, 体脂肪率 (PBF) とは有意に正相関した。肥満や炎症に伴う代償機転により PEDF は高値傾向になることが報告されている。今回の結果もこのことに起因して正相関を認めた可能性が推測された。

図7. esRAGEと内臓脂肪指標との関係

(n= 73)

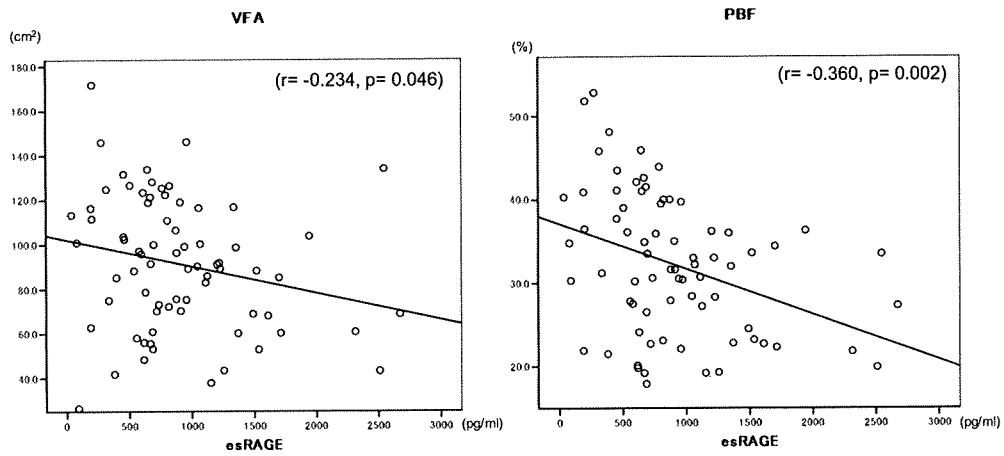
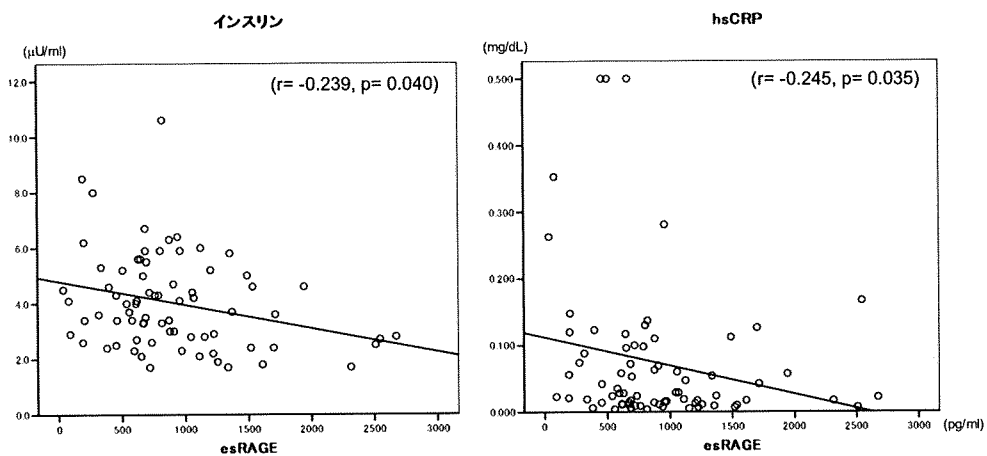


図8. esRAGEとインスリンおよびhsCRPとの関係

(n= 74)



D. 考察

(1) インピーダンス (BIA) 法による体成分分析の有用性について

Met-s 診断の基盤となるものとしてウエスト周囲径があるが、我々は Bioelectrical impedance analysis(BIA)法を用いた内臓脂肪の測定が Met-s 診断・管理に有用であるか否

かを検討した。その結果、臍部ウエスト周囲径と BIA 法によって測定した VFA との関係は $r=0.829$, $p<0.0001$ と有意な正相関を呈した。このようにウエスト周囲径と VFA とは強い相関があることが判明したが、さらにこの 2 指標の異常の有無で 4 群に層別し、Met-s 存在について検討した。ウエスト周囲径によって Met-s の診断は 93 例中 6 例 (6.5%) に認められ、久山町の調査の 8.2% とほぼ同等であった。さらに脂質異常症、高血圧、高血糖の合併症数の比較を行ったところ、合併症数はウエスト周囲径 ≥ 90 cm 以上よりも $VFA \geq 100$ cm² の方が合併症の増加とより関係していることが判明した。以上から、BIA 法による VFA は Met-s 診断および管理に有用性があることが示唆された。

(2) 脂質異常症者における脈波伝搬速度 (PWV) による動脈硬化への傾きの把握

閉経後女性はエストロゲン分泌の低下により脂質代謝の劣化から脂質異常症の有症率が高まり、動脈硬化へ進展するといわれている。そこで、PWV の加齢変化を検討したところ、閉経前は低い PWV 値を維持するが、閉経周辺期から直線的に上昇し、動脈血管は硬化することが判明した。さらに脂質代謝指標と PWV 値との関係を検討した。その結果、総コレステロール (TC) 値および LDL-C 値とは相関を認めなかったが、中性脂肪 (TG) 値と PWV 値とは有意な正相関を、また HDL-C 値とは有意な負相関を呈した。このことは Met-s 診断基準として、TC や LDL-C ではなく TG や HDL-C が取り挙げられていることと一致し、この診断基準の妥当性を示唆するものと思われる。また、PWV 値が脂質代謝の劣化とともに上昇するということは PWV 値の妥当性も示唆するものと思われる。

(3) 腰椎骨密度 (BMD) と PWV による血管硬化度との関係

骨粗鬆症と心血管病変、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。そこで我々は、閉経後女性における腰椎骨密度と PWV 値との関係を検討した。なお骨密度は体格に依存するので、BMI が 18.5 以上、25.0 未満の正常体格例を抽出し、PWV は血圧に依存するので正常血圧者を抽出した。その結果、両者は有意な負相関 ($r=-0.32$, $p=0.006$) を呈し、低骨密度であると PWV 値は高く、動脈硬化傾向にあることが判明した。さらに、骨密度が骨粗鬆症域、骨量減少域、正常域にある 3 群で PWV 値を比較した結果、この検討においても骨密度の正常者に比べ骨量減少者および骨粗鬆症者の PWV 値は有意 ($p<0.05$) に高いことが判明した。特に腰椎骨密度が 0.673 ± 0.009 g/cm² を呈する骨粗鬆症者では、PWV の基準値 1400 cm/sec に近似する 1399.5 ± 54.1 cm/sec であったことは特筆される。

血管の石灰化と骨の粗鬆化との関連については以前からカルシウム移動説として、加齢と共にカルシウムの分布が骨から軟部組織へ変わるといわれてきた。一連の研究から、血管石灰化は単なる血管壁における受動的なカルシウム沈着ではなく、血管構成細胞、特に血管平滑筋細胞が様々な因子によって、骨組織に類似した機構により能動的に石灰化促進方向へと作動する病態であることが想定されている。そして血管平滑筋細胞は骨組織における骨化と極めて類似の機構、すなわち Cbfa-1 によりダイナミックに骨芽細胞様に変化するとされている。

(4) メタボリックシンドロームと骨粗鬆症の併発

平均寿命の延長に伴う高齢化社会においては、高齢者の健康増進や予防医学の重要性は益々増大している。生命寿命を延ばすだけでなく、老化による心身の衰えを防ぎ、いかに高い QOL を維持するかに関わる研究は高齢者の自立を促すのみならず、社会的生産性を維持するためにも重要な実践的医学である。その中においても Mets は進展により動脈硬化から心血管系イベント発症や糖尿病による人工透析・失明を呈することとなる重大疾患であり、国を挙げての Mets 対策として執り行われている。

健全老化のためには、骨粗鬆症対策も Mets と並んで重大疾患である。骨粗鬆症による骨折は 1 年以内に 10% が死亡し、30% は生活機能動作に何らかの後遺症をもたらす、QOL を阻害する。やがては介護要因となったり、寝たきりや死にも至りかねない疾患である。

Mets の基盤となる、糖代謝や脂質代謝は骨代謝と密接に関連することが示されており骨粗鬆症における骨密度の低下や骨折リスクの増大に影響を与える可能性は高い。しかしながら、Mets が骨代謝に与える影響や、これらに共通した介在因子については明確になっていない。また Mets は進展すると動脈硬化を呈するが、動脈硬化と骨粗鬆症との共通因子に関する報告としては慢性炎症とその原因としての酸化ストレスが注目されている。具体的には PWV と超音波にて排出された骨強度指標との関連は呼吸機能 (1 秒量) とも関連し、hsCRP がこれら全てと関連しているとの報告がある (Tomiyama 2005)。さらに IL-6 の値は骨量低下と骨吸収を予測し、抗炎症療法が骨粗鬆症の予防に効果がある可能性があるとされている (Ding 2008)。また hsCRP の上昇が低 BMD、高代謝回転をもたらすとされ、潜在的な全身炎症は骨量と骨代謝回転の重要因子であるとされている (Koh 2005)。さらには、酸化ストレスマーカー 8-iso-PGF₂α の上昇と BMD の低下は関連しているとの報告がある (Basa 2001)。

高齢の骨粗鬆症女性患者では、抗酸化ストレスマーカーである Vit A, Vit C, glutathione peroxidase が低下しているとされ (Maggio 2003)、酸化が進展しているという。加えて、最近では睡眠時無呼吸症候群の男性においては、IL-6 と TNF-α の上昇と骨吸収マーカー CTX の亢進が同時に認められるとされている (Tomiyama 2008)。さらに酸化ストレスが Wnt 系シグナル伝達を改変し、骨形成の低下と骨吸収の亢進をもたらす (Manolagas 2007) といわれている。また一方では、確立された動脈硬化症による血流低下により骨の脆弱化をもたらせるという (Bagger 2007)。

このように Mets と骨粗鬆症は発症機構からも併発の可能性が指摘されている。しかし、本研究結果からは、Mets も内臓脂肪の蓄積だけに留まっている間は体重増加とアディポネクチンの低下により、BMD の増加を呈する。

しかし内臓脂肪の蓄積から、高血糖、高 HbA1c、高 TG 血症、高血圧、高 CRP を呈すると BMD の低下を来す。

Mets の予備段階では BMD は増加し、骨粗鬆症を併発しないが Mets が進行して血管が硬化し、動脈硬化を来たしてくると BMD は低下し、骨粗鬆症化を呈するので、Mets と骨粗鬆症は併発することとなる。

今後の課題としては、内臓脂肪の蓄積がどのぐらいの程度のものが、どのぐらいの期間持

続することにより不可逆的な動脈硬化が形成されるのかを把握する必要がある
これらが把握できれば内臓脂肪をどのぐらいの期間でどこまで減弱すればよいのか判明する
ので、内臓脂肪を指標とする健全老化対策は可能となる。

(5) メタボリックシンドロームから生活習慣病への進展

Met-s は内臓脂肪の蓄積を端緒として、各種代謝異常を惹起することが知られている。この内臓脂肪の蓄積により、本年度はアディポネクチンの低下が見出された。すなわち、内臓脂肪面積とアディポネクチンは有意な負相関関係にある。また内臓脂肪面積の増大により収縮期および拡張期の血圧は上昇し、高血圧化を呈する。さらに FBS, HbA1c の糖代謝指標と炎症マーカーである hsCRP は上昇する。加えて、TG, HDL-C, TC の脂質代謝指標は劣化し、Met-s への進展が確立することが判明した。

一方、Mets への進展が危惧される予備群ともいべき集団に対する栄養摂取と身体活動を主体とするライフスタイル面から検討を加えた。その結果、体重や腹囲および内臓脂肪面積が増大するほど、栄養摂取面には変わりがないが、身体活動が異なることが判明した。身体活動の強度や頻度には相関関係はなかったが、運動エネルギー量が増大することが判明した。このことから肥満傾向にあると、身体活動量を増大させて、Mets の確立を防止しているのではないかと思われる。

以上より、Met-s の生活習慣病への進展における管理指標の 1 つとしてアディポネクチンが候補となり、進展阻止対策としては、身体活動によって運動エネルギー量を高めることが有効であることが示唆された。

一方、AGE の Mets への関与は少ないが、その受容体の 1 つである esRAGE は VFA や PBF の内臓脂肪指標やインスリン、hsCRP と有意な負相関関係にあることから、細胞内の酸化ストレスを抑制することによって、Mets への進展が阻止されるものと考えられる。従って、esRAGE そのものの値が、Mets への進展指標の 1 つとなる可能性が判明した。

E. 結論

BIA 法による VFA (内臓脂肪面積) は体成分分析に有用で、臍部ウエスト周囲径の測定よりも Met-s による合併症を反映する検査法であった。また PWV 法は Met-s 診断基準の TG および HDL-C と相関し、動脈硬化の指標として有用性があることが判明した。

Mets に至らない内臓脂肪の蓄積の段階で予防策を講じれば、脂質・糖代謝異常や高血圧の防止が可能となり、動脈硬化も抑止できる。動脈硬化が抑止できれば骨粗鬆症化も招かない。健全老化のためには健康教育などの介入により Mets の初期段階における内臓脂肪の蓄積を持続させないことが重要である。これによって心血管系イベントや糖尿病合併症の併発および骨粗鬆症性骨折など複数の生活習慣病の防止が可能となる。

アディポネクチンを指標とし、身体活動量を高めることによって、Met-s の進展が阻止され、生活習慣病への罹患を阻止することが可能となることが判明した。また、esRAGE は Met-s の初期段階から生活習慣病を反映する指標のひとつとなりうる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tatsuhiko Kuroda, Masataka Shiraki, Shiro Tanaka, Hiroaki Ohta: Contributions of 25-hydroxyvitamin D, co-morbidities and bone mass to mortality in Japanese postmenopausal women. *Bone* 44:168-172, 2009.
2. 尾上佳子, 黒田龍彦, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 橋本和法, 太田博明: 若年女性における大腿骨頸部骨密度には n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量と身体活動のライフスタイルが関与する *Osteoporosis Japan*, 17(1):19-23, 2009
3. 黒田龍彦, 尾上佳子, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 橋本和法, 久米美代子, 太田博明: 家族3世代の骨密度とライフスタイルの相関性に関して *Osteoporosis Japan*, 17(1):24-28, 2009
4. 石谷 健, 太田博明: 産婦人科領域からみたアンチエイジングと漢方医学の関わり 漢方と最新治療, 18(1)33-36
5. Tatsuhiko Kuroda, Yoshiko Onoe, Yuko Miyabara, Remi Yoshikata, Seiya Orio, Ken Ishitani, Hiroya Okano, Hiroaki Ohta. Influence of maternal genetic and lifestyle factors on bone mineral density in adolescent daughters: A cohort study in 387 Japanese daughter-mother pairs. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 27(3):379-385, 2009
6. Mayumi Shimizu, Yoshiko Onoe, Miho Mikumo, Yuko Miyabara, Tatsuhiko Kuroda, Ken Ishitani, Hiroya Okano, Hiroaki Ohta. Variations in Circulating Osteoprotegerin and Soluble RANKL during Diurnal and Menstrual Cycles in Young Women. *Hormone Research* 71(5):285-289, 2009
7. 太田博明: 産婦人科で果たす女性の健康支援としての役割 (特別講演) *日本産科婦人科学会雑誌* 61(8):1708-1726, 2009.
8. 吉形玲美, 太田博明: 女性ホルモンのデータの読み方と HRT について *アンチ・エイジング医学* 5(5):83-89, 2009.
9. 太田博明: 骨粗鬆症と女性の QOL - 骨粗鬆症にならないために - *産婦人科治療* 99(5):435-441, 2009.
10. Hiroaki Ohta, Tatsuhiko Kuroda, Yoshiko Onoe, Seiya Orito, Mami Ohara, Miyoko Kume, Akiko Harada, Naoko Tsugawa, Toshio Okano, Satoshi Sasaki: The impact of lifestyle factors on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a cross-sectional study in Japanese women aged 19 - 25 years. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 27(6):682-688, 2009.
11. Seiya Orito, Tatsuhiko Kuroda, Yoshiko Onoe, Yasuto Sato, Hiroaki Ohta: TAge-related Distribution of Bone and Skeletal Parameters in 1,322 Japanese Young Women, *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 27(6):698-704, 2009.
12. 太田博明: 産婦人科で果たす女性のメタボリックシンドローム対策 (日本医師会生涯教

- 育講座) 東京都医師会雑誌 62(10):32-43, 2009.
13. 大原麻美, 石谷 健, 中野千枝, 橋本和法, 太田博明: メタボリックシンドロームにおける診断スクリーニングとしての体成分分析の有用性—合併症数および脈波伝播速度による検証— 東京女子医科大学雑誌 79(12):505-509, 2010.
 14. Ikuko Makino, Yoshio Matsuda, M Yoneyama, K Hirasawa, Koichirou Takagi, Hiroaki Ohta: Effect of Maternal Stress on Fetal Heart Rate Assessed by Vibroacoustic Stimulation. The Journal International Medical Research 36:1780-1788, 2009.
 15. Remi Yoshikata, Yuko Miyabara, Yoshiko Onoe, Hiroya Okano, Hiroaki Ohta. Possible risk factor for postmenopausal women : Postprandial hypertriglyceridemia. The Journal of Obstetrics and Gynecology Research 2008; 34(6):1032-1036.
 16. Miho Mikumo, Hiroya Okano, Remi Yoshikata, Ken Ishitani, Hiroaki Ohta: Association between lumber bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 2009; 27(1): 89-94.
 17. 太田博明. 特集によせて 漢方医学とアンチエイジング—メタボリックシンドロームを中心に—. 漢方と最新治療. 2009 ; 18(1) : 3-10.
 18. 太田博明: 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—. 更年期と加齢のヘルスケア 6(1), 32-39, 2007
 19. 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. J Bone Miner Metab, 25,414-418, 2007
2. 学会発表
1. 太田博明: 骨粗鬆症にならないために. 第14回日本更年期医学会ワークショップ, 2009年2月7日, 鹿児島
 2. 太田博明: 産婦人科で果たす女性の健康支援として役割. 第61回日本産科婦人科学会学会術講演会, 2009年4月4日, 京都
 3. 大原麻美, 石谷 健, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 橋本和法, 太田博明: メタボリックシンドロームにおけるスクリーニングとしての体成分分析の有用性—合併症数および脈波伝播速度による検証—. 第61回日本産科婦人科学会学会術講演会, 2009年4月4日, 京都
 4. 中野千枝, 尾上佳子, 黒田龍彦, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 橋本和法, 太田博明: 1,790名の女性における大腿骨の骨強度指標に対するエストロゲンの影響—初経および閉経による検討から—. 第61回日本産科婦人科学会学会術講演会, 2009年4月4日, 京都
 5. 黒田龍彦, 尾上佳子, 中野千枝, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 橋本和法, 太田博明: 親子3世代における体格, 骨密度およびライフスタイルの相関性について. 第61回日本産科婦人科学会学会術講演会, 2009年4月4日, 京都

6. 吉形玲美, 尾上佳子, 黒田龍彦, 中野千枝, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 石谷 健, 橋本和法, 太田博明: 若年女性における大腿骨頸部骨密度に対するn-3系多価不飽和脂肪酸摂取量と身体活動量の影響. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009年4月4日, 京都
7. 折戸征也, 尾上佳子, 黒田龍彦, 中野千枝, 春名由美子, 酒井牧知子, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 橋本和法, 太田博明: 若年女性におけるビタミンK摂取量と血中ucOC値および骨構造力学的指標との関連. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会, 2009年4月4日, 京都
8. 太田博明: 牛乳を含むカルシウム摂取などの食習慣の体格・骨密度に対する影響-母子相関を含めて-. 牛乳に関するセミナー, 2009年3月14日, 東京
9. 太田博明: 中高年女性のメタボリックシンドローム対策〜漢方医学的対応を含めて〜. 本庄市児玉郡医師会学術講演会, 2009年4月24日, 埼玉
10. 太田博明: メタボリックシンドロームからみた生活習慣病への進展. 第9回日本抗加齢医学会総会, 2009年5月28日, 東京
11. 吉形玲美, 太田博明: 女性ホルモンから考える中高年女性の健康管理. 第9回日本抗加齢医学会総会, 2009年5月28日, 東京
12. 橋本和法, 太田博明: 中高年女性の心血管疾患予防. 第9回日本抗加齢医学会総会, 2009年5月28日, 東京
13. 黒田龍彦, 尾上佳子, 太田博明: 若年女性のライフスタイルと骨密度における加齢変化. 第9回日本抗加齢医学会総会, 2009年5月28日, 東京
14. 橋本和法, 野崎雅裕, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 太田博明: 加齢および閉経が中高年女性における頸動脈内膜中膜複合体厚および脈波伝播速度に及ぼす影響について. 第9回日本抗加齢医学会総会, 2009年5月28日, 東京
15. 大原麻美, 石谷 健, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 橋本和法, 太田博明: 体成分分析装置を用いたメタボリックシンドロームスクリーニングの有用性-合併症数および脈波伝播速度による検証-. 第9回日本抗加齢医学会総会, 2009年5月28日, 東京
16. 岡野浩哉, 太田博明: 女性と血圧. 加齢, 性差, 更年期における変化の検討. 第9回日本抗加齢医学会総会, 2009年5月28日, 東京
17. 太田博明: 長寿を保つ健康管理. 第9回日本抗加齢医学会総会市民公開講座, 2009年6月16日, 東京
18. 太田博明: 中高年女性のクライシス: 血管と骨の健康を守る意義. 第9回日本抗加齢医学会総会, 2009年5月28日, 東京
19. 太田博明: 体格・エストロゲン・ライフスタイルと大腿骨Geometry. 第29回日本骨形態計測学会, 2009年5月30日, 大阪
20. 太田博明: 働く女性における40歳からの健康管理. 女子医大医師会産業医研修会, 2009年6月27日, 東京
21. 太田博明: 産婦人科女性医療の意義と重要性. 青森県臨床産婦人科医会. 2009年7月18日, 青森
22. 吉形玲美, 尾上佳子, 中野千枝, 折戸征也, 石谷 健, 黒田龍彦, 橋本和法, 太田博明:

- 若年女性における乳製品摂取および朝食欠食習慣が骨密度獲得に及ぼす影響について．第33回日本産科婦人科栄養・代謝研究会，2009年7月31日，石川
23. 尾上佳子，黒田龍彦，中野千枝，折戸征也，吉形玲美，石谷 健，橋本和法，太田博明：ビタミンBおよびD摂取は若年女性の骨質を強化する．第33回日本産科婦人科栄養・代謝研究会，2009年7月31日，石川
24. 太田博明，尾上佳子，黒田龍彦：若年女性における高骨密度獲得のための生活習慣病管理の重要性（骨粗鬆症予防のための検診の役割）．第11回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，2009年10月14日，愛知
25. 黒田龍彦，尾上佳子，中野千枝，春名由美子，折戸征也，石谷 健，橋本和法，太田博明：思春期における月経症状の変化はライフスタイルおよび骨密度に影響を及ぼす．第11回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，2009年10月14日，愛知
26. 尾上佳子，黒田龍彦，中野千枝，折戸征也，吉形玲美，石谷 健，橋本和法，太田博明：若年女性におけるカルシウムおよび乳製品摂取と朝食欠食習慣が骨密度獲得に及ぼす影響について．第11回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，2009年10月14日，愛知
27. 岡野浩哉，太田博明：健診データから見たFRAXTMの特性と問題点～特に治療開始基準値と骨密度測定の意義について～．第11回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，2009年10月14日，愛知
28. 太田博明，尾上佳子，黒田龍彦，中野千枝，折戸征也性や，吉形玲美，石谷 健，橋本和法：中高年女性におけるメタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性．第11回日本骨粗鬆症学会 骨ドック・健診分科会，2009年10月14日，愛知
29. 中野千枝，石谷 健，折戸征也，春名由美子，大原麻美，吉形玲美，尾上佳子，橋本和法，太田博明：漢方療法によるメタボリックシンドローム予防・改善効果の検討．第29回産婦人科漢方研究会，2009年9月13日，東京
30. 太田博明，宮原優子，吉形玲美，尾上佳子，石谷 健，黒田龍彦，久米美代子，加藤義治，山口直人：母子における骨格（体格・骨密度）指標およびライフスタイルの相関性およびその影響因子に関する研究．第75回東京女子医科大学学会総会，2009年9月26日，東京
31. 太田博明：ウェルエイジングのためのこれからの女性医療．第24回日本更年期医学会学術集会，2009年10月3日，青森
32. 尾上佳子，石谷 健，中野千枝，折戸征也，吉形玲美，橋本和法，太田博明：メタボリックシンドロームから生活習慣病への進展に関わる探索研究．第24回日本更年期医学会学術集会，2009年10月3日，青森
33. 中野千枝，石谷 健，折戸征也，春名由美子，大原麻美，吉形玲美，尾上佳子，橋本和法，太田博明：中高年肥満女性における漢方療法による肥満改善効果の検討．第24回日本更年期医学会学術集会，2009年10月3日，青森
34. 太田博明：骨粗鬆症診療における新たな視点．第15回埼玉県骨粗鬆症研究会，2009年11月7日，埼玉
35. 太田博明：Osteo-Lopo-Vascular連関の臨床的検証ーウィメンズヘルスのためにー．第9回女性骨・代謝研究会，2009年，11月5日，東京

36. 太田博明：健康長寿を目指した女性の健康支援。慶応義塾大学薬学部公開講座C，2009年11月7日，東京
37. 太田博明：若年期からの骨粗鬆症予防。第24回国際学術フォーラム，2009年11月28日，東京
38. 太田博明：ウェルエイジングと産婦人科女性医療。慈恵医大産婦人科学教室同窓会学術講演会，2009年12月5日，東京
39. 太田博明：Peak Bone Massの最大化のために－産婦人科からの提言－。第27回小児代謝性骨疾患研究会，2009年12月5日，東京
40. 太田博明：更年期以降の心身の変化（中高年女性の健康スポーツ）。'10日本臨床スポーツ医学会学術委員会公開シンポジウム，2010年1月23日，東京
41. 太田博明：更年期からのヘルスケアのために。日本薬学会第128年会「製薬協 健康フォーラム in 横浜」，2008年3月27日，神奈川
42. 太田博明：女性の老化と女性ホルモンの低下。日本抗加齢医学会Educational Seminar，2008年4月9日，東京
43. 黒田龍彦，尾上佳子，宮原優子，吉形玲美，折戸征也，酒井牧知子，春名由美子，岡野浩哉，太田博明：390組の母子における骨格（体格・骨密度）指標とライフスタイルとの相関について。第60回日本産科婦人科学会学術講演会，2008年4月13日，神奈川
44. 岡野浩哉，酒井牧知子，石谷 健，吉形玲美，宮原優子，折戸征也，太田博明：脂質降下剤コレステミドの糖代謝，体重，血管硬化度に対する効果。第60回日本産科婦人科学会学術講演会，2008年4月14日，神奈川
45. 太田博明：女性ホルモンとアンチエイジング。第6回抗加齢歯科医学研究会 講習会，2008年4月13日，東京
46. 太田博明：女性医学分野における血管と骨に対する健康支援。第4回東京抗加齢医学研究会，2008年4月18日，東京
47. 太田博明：女性の健康支援とメタボリックシンドローム対策。産婦人科集談会，2008年4月18日，東京
48. 太田博明：健康寿命のために骨の健康を守る意義。第6回大阪内分泌フォーラム，2008年5月29日，大阪
49. 太田博明：女性ホルモン療法とAnti-aging－個別的予防医学としての展開－。第8回日本抗加齢医学会総会，2008年6月6-7日，東京
50. 太田博明：若年期における骨密度獲得のために－遺伝的要因と環境的要因－。第8回日本抗加齢医学会総会，2008年6月6-7日，東京
51. 太田博明：プライマリ・ケア医に必要な女性の健康支援。平成20年度日本医師会生涯教育講座，2008年9月7日，山梨
52. 太田博明：メタボリックシンドロームと骨粗鬆症－その疾患関連性。第6回メタボリックシンドローム研究会，2008年9月18日，東京
53. 太田博明，黒田龍彦，尾上佳子，宮原優子，吉形玲美，折戸征也，酒井牧知子，春名由美子，石谷 健，岡野浩哉：Interaction Between the Skeletal Parameter Bone Mineral Density

- and Lifestyle Factors in 390 Adolescent Daughter–Mother Pairs.(F548) 30th ASBMR Annual Meeting, 2008年9月12–16日, カナダ (モントリオール)
54. 太田博明：骨粗鬆症予防の重要性と新たな潮流. 第26回日本骨代謝学会学術集会, 2008年10月29–31日, 大阪
 55. 太田博明：骨粗鬆症と女性ホルモン. 第10回日本骨粗鬆症学会, 2008年10月31日–11月2日, 大阪
 56. 黒田龍彦, 尾上佳子, 春名由美子, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 橋本和法, 久米美代子, 太田博明：親子3世代における家族間での骨密度, ライフスタイルの相関性に関する検討. 第10回日本骨粗鬆症学会, 2008年10月31日–11月2日, 大阪
 57. 太田博明：骨の老化を防ぐ. 東京女子医科大学第26回公開健康講座, 2008年11月15日, 東京
 58. 橋本和法, 石谷 健, 折戸征也, 酒井牧知子, 宮原優子, 吉形玲美, 太田博明：当科におけるFRAX™による骨折リスクから見た産婦人科更年期外来における治療介入. 第23回日本更年期医学会学術集会, 2008年11月15–16日, 神奈川
 59. 岡野浩哉, 太田博明：健康診断受診者における血圧-加齢, 性差, エストロゲン値による変動-. 第23回日本更年期医学会学術集会, 2008年11月15–16日, 神奈川
 60. 大原麻美, 石谷 健, 酒井牧知子, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 橋本和法, 太田博明：メタボリックシンドロームスクリーニングにおける体成分分析の有用性-脈波伝播速度値による検証-. 第23回日本更年期医学会学術集会, 2008年11月15–16日, 神奈川
 61. 橋本和法, 野崎雅裕, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 太田博明：加齢および閉経が中高年女性における頸動脈内膜中膜複合体厚およびプラークスコアに及ぼす影響について. 第23回日本更年期医学会学術集会, 2008年11月15–16日, 神奈川
 62. 橋本和法, 折戸征也, 宮原優子, 吉形玲美, 石谷 健, 太田博明：当科における大腿骨頸部骨密度測定例のFRAX™による骨折リスクと治療介入の実際. 第19回婦人科骨粗鬆症研究会学術集会, 2008年11月8日, 東京
 63. 太田博明：メタボリックシンドロームと骨粗鬆症とのリンク. 国際統合インスティテュート(IREIIMS)第33回セミナー, 2008年11月10日, 東京
 64. 太田博明：臓器脂肪の蓄積を基盤とするメタボは骨粗鬆症にならないか? 熊本更年期加齢医学フォーラム, 2008年11月28日, 熊本
 65. 橋本和法, 石谷 健, 折戸征也, 酒井牧知子, 宮原優子, 吉形玲美, 太田博明：産婦人科更年期外来におけるFRAX™から見た年代別骨折リスクと治療介入状況. 第9回東京骨・カルシウム・ホルモン代謝研究会, 2008年12月13日, 東京
 66. 太田博明：骨粗鬆症にならないために. 第14回日本更年期医学会ワークショップ (市民公開講座), 2009年2月7日, 鹿児島
 67. 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
 68. 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. 知的所有権の取得状況
特になし

H. 資料



Contributions of 25-hydroxyvitamin D, co-morbidities and bone mass to mortality in Japanese postmenopausal women

Tatsuhiko Kuroda^{a,*}, Masataka Shiraki^b, Shiro Tanaka^c, Hiroaki Ohta^a

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

^b Department of Internal Medicine, Research Institute and Practice for Involuntal Diseases, Nagano, Japan

^c Department of Epidemiology and Biostatistics, Tokyo University, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 December 2007

Revised 3 March 2008

Accepted 27 March 2008

Available online 10 April 2008

Edited by: Toshio Matsumoto

Keywords:

Mortality

25-Hydroxyvitamin D

Osteoporosis

Postmenopausal women

Japanese

ABSTRACT

It was reported that low bone mineral density (BMD), osteoporotic fractures and low serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHVD) levels increase the risk of mortality in elderly Caucasian people. However, there is no data available on the relationship between bone mineral density or 25-OHVD levels and mortality in elderly Asian women. To determine whether or not low bone mineral density (BMD) or low 25-OHVD levels contribute to increased mortality risk, we conducted a prospective observational study in 1232 ambulatory postmenopausal female volunteers. Information was obtained from the subjects on baseline BMD, the serum levels of biochemical indices including 25-OHVD, prevalent fractures, co-morbidities and lifestyle variables. The participants were observed for a total of 6.9 ± 3.6 years (mean \pm SD) and a total of 107 participants (8.7%) were dead during the observation. Mortality was assessed and confirmed on the certificates or hospital records or information from their family. In addition to traditional risks for mortality, such as age (Hazard ratio, 1.73, 95% CI, 1.51–1.98, $P < 0.01$), 25-OHVD level < 50 nmol/l (HR 2.17, 1.27–3.72, $P = 0.01$), prevalent malignancies (HR 5.60, 3.36–9.31, $P < 0.01$) and existing osteoporosis (HR 2.14, 1.22–3.75, $P = 0.01$) were found to be significant independent risk factors for all-cause mortality by using multivariate Cox's regression analysis. It is suggested that prevalent osteoporosis, prevalent malignancy or lower levels of 25-OHVD represent powerful risk factors for mortality.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Osteoporosis as it is characterized by deteriorated bone strength [1] is a national burden in our aging society because of its high susceptibility to bone fractures, which could result in the impaired quality of life of affected patients [2–4]. Fractures are also known to associate with increased morbidity and mortality [5–9]. The increase in mortality after femoral neck fractures has been well documented both in the Caucasian [5,6,10–12] and the Asian populations [13]. In addition to femoral neck fractures, vertebral fractures have been reported to be a risk factor for mortality in the Caucasian population [5,8,10,14]. The phenotypes of osteoporosis accounted for by factors other than fractures, such as low bone mineral density [15,16] or bone density and weight loss [17], were also reported to be associated with mortality. However, the association between the osteoporotic phenotypes and mortality has not been fully investigated in the Asian population. Therefore, the first primary aim of the present study is to clarify whether BMD or fractures correlated with mortality in postmenopausal Japanese women.

The cause of excess mortality in osteoporosis is not understood well. Co-morbidities [5] and frailty [18] were postulated to be causes of high mortality in osteoporosis. However, it is unclear which type(s) of co-morbidities present contributes to increased mortality in osteoporosis. Thus, the secondary aim of the present study is to investigate which of the co-morbidities present is associated with high mortality in osteoporosis.

Recent studies indicated that the serum level of 25-hydroxyvitamin D (25-OHVD) was associated with low BMD or fractures [19,20] and low level of 25-OHVD was shown to be associated with falling [21,22], which is a major cause of fractures [23] and a typical sign of frailty in elderly people. Furthermore, it is reported that low 25-OHVD levels are associated with a greater future risk of nursing home admission and possibly mortality [24]. The third aim of the present study was therefore to examine whether a low baseline serum level of 25-OHVD was associated with mortality in postmenopausal Japanese women.

To address these issues, we conducted the prospective study in Japanese postmenopausal women.

Methods and subjects

Subject selection

This study was a prospective observational study started from 1 April 1993 in Nagano prefecture, Japan. Study participants included ambulatory postmenopausal

* Corresponding author. Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan. Fax: +81 3 5269 7348.

E-mail address: kuroda@csp.or.jp (T. Kuroda).

volunteers over 40 years old who were recruited from clinical visiting patients. The exclusion criteria included: critical illness, bed bound, and irregular clinical visit. The baseline examinations were conducted in the subjects after their informed consent to this longitudinal study was obtained. The period of follow-up for each participant was calculated as the time from inclusion in the study to the occurrence of death, lost to follow-up, or the endpoint reached in 30 April 2007. The present study included only those who were followed for more than one year.

Medical history taking at baseline

As the baseline examination, body weight and height were measured, an interview was carried out on their smoking habit, alcohol drinking, and histories of co-morbidities including diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, dementia, malignancy, and cardio- and cerebrovascular events. When the subject indicated some co-morbidity, the diagnosis of that co-morbidity was made as the following: *diabetes mellitus*, defined as a spot level of blood glucose over 200 mg/dl or HbA1c in excess of 6.5% or the subjects receiving anti-diabetic drugs as confirmed on medical history taking [25]; *hypertension*, defined as those who met the diagnostic criteria for hypertension as proposed by the Japanese Society of Hypertension, in other words, those whose systolic and diastolic blood pressure was above 140 and 90 mmHg or those who were given anti-hypertension drug or diagnosed as having hypertension [26]; and *dyslipidemia*, defined as those with hypercholesterolemia (≥ 220 mg/dl) and/or hypertriglyceridemia (≥ 150 mg/dl in the fasting state), diagnosed as having dyslipidemia [27]. When non-fasting spot serum samples indicated that the serum triglycerides exceeded 200 mg/dl, or the serum total cholesterol exceeded 220 mg/dl, fasting serum samples were obtained in order to confirm the presence or absence of dyslipidemia. The subjects were examined in the course of interview for the presence or absence of dementia, malignancies, or a cardio- and cerebrovascular event.

Measurements of BMD

Axial BMD (lumbar spine (LBMD)) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) using a Lunar DPX-L or DPX-IQ (Lunar Corporation, Madison, WI, USA). The inter-assay variance of LBMD in our laboratory was $0.5 \pm 0.5\%$ (CV \pm SD) [28]. To detect machine drift, a quality assurance test was carried out at every measurement.

Measurements of biochemical indices

Non-fasting serum, plasma and urine samples were collected at the time of enrollment as baseline data. Serum samples were centrifuged and stored at -20° until measurement. Serum 25-OHVD was measured at every 2 to 3 months interval by using a competitive protein-binding assay after extraction and purification of the samples using HPLC [29] at Teijin Bio Science Laboratories (Hino, Tokyo, Japan) blinded to their subject identity. The CV for inter-assay variance of 25-OHVD was calculated as $12.5 \pm 1.2\%$ for the range of 5–50 ng/ml of 25-OHVD ($n=50$). Serum 25-OHVD was classified into four groups using the following cutoffs: <25.0 nmol/l for deficiency, 25.0–49.9 nmol/l for insufficiency, 50.0–74.9 nmol/l for borderline, and >75 nmol/l for normal [24]. Other routine biochemical examinations such as serum and urinary levels of calcium and creatinine, serum levels of total protein, Al-P activity, inorganic phosphate, total cholesterol, creatinine, triglycerides, HbA1c and blood glucose, were analyzed immediately. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated from creatinine, age and body size as a parameter of renal function. The formula for GFR was calculated as follows [30]: $GFR (ml/min/1.73 m^2) = 0.881 \times 186.3 \times S - Cr^{-1.54} \times Age^{-0.203} \times 0.742$.

GFR was classified into five groups on the basis of published cutoffs: <15.0 ml/min/ $1.73 m^2$ for stage 5, 15.0–29.0 ml/min/ $1.73 m^2$ for stage 4, 30.0–59.9 ml/min/ $1.73 m^2$ for stage 3, 60.0–89.9 ml/min/ $1.73 m^2$ for stage 2, and >90.0 ml/min/ $1.73 m^2$ for stage 1 [31].

Diagnosis of osteoporosis and treatment

The diagnosis of osteoporosis was made in accordance with the diagnostic criteria for osteoporosis (2000 version) proposed by the Japanese Society for Bone and Mineral Research [32] where osteoporosis is diagnosed as the presence of fragility fractures in any bone lesion in those with BMD less than 80% (-1.63 SD) of the young adult mean (YAM). Osteoporosis is also diagnosed when the LBMD is less than 70% (-2.45 SD) of the YAM even in those without prevalent fragility fracture. In those diagnosed as having osteoporosis, bone resorption inhibitors (bisphosphonate or estrogen), 1-alpha-OH vitamin D3 or vitamin K2 were administered if they desired to receive treatment. The specific treatment given to each of these subjects was selected in accordance with her preference with our assistance. Some of the patients with osteoporosis did not want to receive any osteoporotic drugs for a variety of reasons and some patients showed very low compliance to the therapeutic regimen prescribed. Therefore, the subjects were categorized into three groups by treatment: no treatment, bisphosphonate or estrogen and vitamin groups.

Definition of prevalent fracture

Whether prevalent fractures of vertebral and long bone (fractures of the femoral neck, distal end of radius, surgical neck or other sites of long bone) were associated with mortality or not, was investigated. Vertebral fractures were diagnosed by a semi-quantitative visual method [33]. The presence of prevalent long bone fractures was

determined during the course of interviews with the participants or on the basis of the medical records or was confirmed on X-ray films.

Assessment of mortality

The death or survival of the study participants was confirmed at their last visit in April 2007. An attempt was made to contact those who did not show up by telephone or letter recommending their visit to the clinic and their death or survival was confirmed through inquiry. Those subjects who lost contact or never responded were treated as missing cases. Those who were followed up for more than 1 year before they lost touch were incorporated into subsequent analyses. The date of death was confirmed on the basis of the death certificates or hospital records available. Some of the participants were confirmed as having been dead by their family, in which cases the reported cause of their death was thought to be inaccurate. Thus, analysis of the causes of the participants' death included cases in which the accurate causes were not known. We also had lost contact with those subjects who moved to nursing homes or to their relative's due to loss of their independency in daily living. The follow-up of these subjects was terminated upon confirmation that they moved.

Ethical considerations

The protocol of the present study was reviewed by the ethical committee of the Research Institute and Practice for Involuntal Diseases (RIPID), and detailed written informed consent was obtained from all the subjects.

Statistical analysis

In the descriptive analysis of the baseline characteristics, the numerical data are expressed as mean \pm SD. The age categories were tested for baseline differences by using ANOVA or chi-square test. Cox's proportional hazards model was used to estimate the association and time dependency between the baseline indices and death as an endpoint. Hazard ratios with 95% confidence intervals for selected variables are reported. First, we estimated the age-adjusted hazard ratios with 95% confidence intervals for study variables. Second, in multivariate Cox's regression analysis, we used the backward variable selection method. The exclusion criterion was a *P*-value of less

Table 1
Baseline characteristics of the study participants by age category

Characteristic	Age category (years)			P
	<60	60–69	≥ 70	
Participants (n, %)	443, 36.0	372, 30.2	417, 33.8	
BMI (%)				
<18.5 kg/m ²	2.3	2.2	5.1	
18.5–25 kg/m ²	27.4	21.8	23.5	<0.01
≥ 25.0 kg/m ²	6.3	6.3	5.3	
25-OHVD (%)				
<25 nmol/l	0.5	0.9	1.2	
25–49.9 nmol/l	16.2	12.5	15.7	0.25
50.0–74.9 nmol/l	15.7	16.5	13.9	
≥ 75.0 nmol/l	2.5	2.5	1.9	
GFR (%)				
15–29.9 ml/min/ $1.73 m^2$	0.1	0.1	0.3	
30.0–59.9 ml/min/ $1.73 m^2$	8.3	10.4	11.7	
60.0–89.9 ml/min/ $1.73 m^2$	17.7	11.2	14.7	<0.01
≥ 90.0 ml/min/ $1.73 m^2$	9.7	8.6	7.3	
Smoking (yes%)	1.0	0.3	0.2	0.01
Alcohol drinking (yes%)	3.2	1.3	0.8	<0.01
Co-morbidities (%)				
Diabetes mellitus	1.1	1.7	2.3	0.04
Hypertension	8.5	11.5	21.2	<0.01
Hyperlipidemia	14.7	12.5	10.1	<0.01
Dementia	0.0	0.4	4.4	<0.01
Malignancy	2.0	2.1	3.5	<0.01
Cardiovascular events	1.1	2.7	7.8	<0.01
BMD category (%)				
Normal	20.5	8.4	6.5	
Osteopenia	8.1	7.7	5.7	<0.01
Osteoporosis	7.4	14.0	21.7	
Prevalent fracture (%)				
Vertebrae	0.8	5.8	13.8	<0.01
Long bone	1.0	1.1	2.8	0.01
Therapy pattern (%)				
No treatment	24.0	16.8	17.1	
Bisphosphonate or estrogen	9.7	8.5	7.3	<0.01
Vitamin	2.0	5.0	9.6	

BMI; body mass index, 25-OHVD; 25-hydroxyvitamin D, GFR; Glomerular filtration rate, BMD; bone mineral density.

P-value was tested by using ANOVA or chi-square.