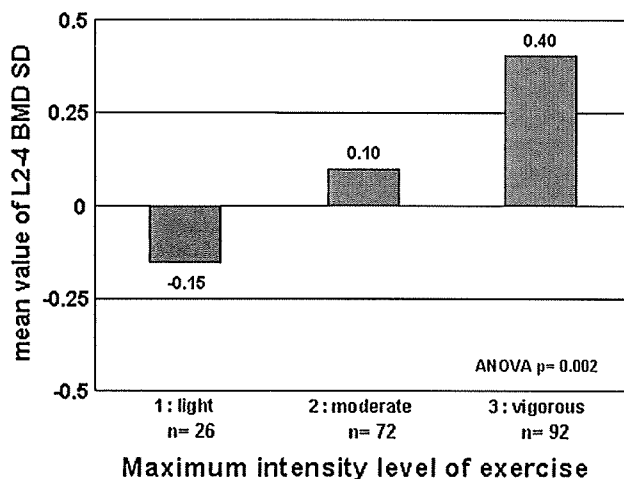


**Fig. 1** Quartiles for body weight and mean lumbar bone mineral density in post-menarche daughters. Mean lumbar bone mineral density was significantly higher in the third and fourth quartiles than in the first and second quartiles (ANOVA,  $P < 0.001$ )



**Fig. 2** Maximum intensity level of exercise and mean lumbar bone mineral density in post-menarche daughters. Lumbar bone mineral density was significantly higher in those reporting intensity level 2 and 3 exercise than in those reporting intensity level 1 exercise (ANOVA,  $P = 0.002$ )

**Discussion**

To avoid steep decreases in BMD after menopause and the associated increased risk of fractures, it is assumed to be effective to achieve high peak bone mass [24]. Both heritable congenital and acquired factors are reported to affect peak bone mass [9, 10], and it is deemed useful to determine how to control these two factors. While the heritability rate for BMD has been reported in previous studies variously as ranging between 40 and 60%, at least there is no doubt that heritability plays a large role in determining BMD [25, 26]. While there are a number of reports showing a significantly positive correlation in bone

mass between mothers and their children [27–29], Bounds et al. [30] reported that such positive correlation was only slightly significant in their study, further showing that both the BMC and BMD of the total hip in the mothers were not correlated with those in their children in a multivariate model, where some other factors, including height, body weight, age and sex, were taken into account. However, in another study, some other factors, including height and body weight, were also shown to be genetic constituents [31]. On the other hand, BMD gain is known to peak during puberty, and intervention through nutrient intake and physical activity during this period is likely to further increase this BMD gain [19–21]. In this study, we investigated if there might be any correlation in BMD, birth- and menarche-related data, and lifestyles between adolescent daughters and their mothers to identify factors influencing the BMD in the daughters as well as their individual influence.

BMD-SD values in both the pre- and post-menarche daughters were significantly correlated with those of their mothers, and the maternal influence on both periods were almost comparable with the  $R^2$  value for the pre-menarche and post-menarche groups shown to be 0.069 and 0.073, respectively (Table 4). In a cross-sectional study in early adolescent daughters and their pre-menopausal mothers ( $n = 72$ ) in which femoral neck and lumbar vertebra BMD were examined for correlation, the heritability rate for femoral neck and lumbar vertebra BMD was shown to be 0.56 and 0.70, respectively [21]. As the heritability rate is calculated as  $R \times 2$ , the heritability rate for lumbar vertebra BMD in this study using the multiple regression value, the  $R \times 2$  was estimated as 0.53 and 0.54 in the pre- and post-menarche daughters, respectively, thus showing a similar maternal influence on both groups, in agreement with previous reports.

Although there was a significant correlation in mean age at menarche between the daughters and their mothers, but menarche occurred significantly earlier in the daughters than in their mothers, suggesting that acquired environmental factors also possibly affected age at menarche in the daughters, while congenital factors were assumed to have had a greater role. We showed that age of menarche independently affected BMD in the daughters, with the highest value of BMD shown in those in whom menarche occurred earliest at the age of 10, given that menarche normally occurs during 10–15 years of age (ANOVA,  $P < 0.05$ ; data not shown). These results suggest that greater age at menarche may be a risk factor for low peak bone mass. There is no discrepancy between this hypothesis and the study results reported above, as this finding has to do with the duration of exposure to estrogen.

Height correlated between the daughters and their mothers without regard to presence of menarche, and

represented an independent explanatory factor for BMD. On the other hand, body weight correlated only between the post-menarche daughters and their mothers. Even though height significantly correlated with body weight, this correlation was found to be weak at 14 years of age or older (data not shown). As the growth of height was not noted beyond the age of 14 years, height was thought to correlate with BMD only before menarche.

In regard to the lifestyle factors examined, of all nutrients, only intakes of vitamin D and vitamin K correlated between the pre-menarche daughters and their mothers, but exercise habit did not. Moreover, none of these nutritional factors were correlated with BMD-SD. On the other hand, all dietary and exercise habits correlated between the post-menarche daughters and their mothers. However, exercise habit was the only factor that correlated with BMD-SD, indicating that exercise habit more strongly affected BMD than dietary habit. Calcium intake did not significantly affect BMD-SD. The daughters had a mean calcium intake of 593.7 mg/day, a lower value than that reported in other studies showing the usefulness of calcium intake [12–15]. As per the report of Kelly et al. [32] demonstrating that the availability of calcium may play a permissive role in allowing the skeleton to respond to both genetic and other environmental influences, such as physical activity, calcium may have affected our subjects to a lesser degree, given that physical activity was thought to be higher in them. Additionally, since both dietary and exercise habits correlated with BMD, it is possible that exercise habit may have affected BMD in the subjects to a greater degree, given their dietary intake, which was thought to be more or less adequate.

In this study, it was shown that intensity of exercise independently correlated with BMD-SD. Many studies have reported the influence of physical activity on BMD in young adults, especially that of high-impact exercises [16–18], which appears to be an established consensus. We aimed in this study to establish a simple questionnaire-based assessment tool. This tool was shown to be highly useful at home and school, as it helped to demonstrate that the influence of exercise habit on BMD-SD was most conspicuous in those who reported level 3 (vigorous) exercise, suggesting that vigorous exercise may lead to higher peak bone mass.

Study findings suggest that future peak bone mass in daughters may be predicted on the basis of BMD measurements in their mothers. Additionally, a greater age at menarche was thought to lead to shorter exposure to estrogen, thus representing a risk for decreased peak bone mass. Furthermore, it was suggested that controlling body weight against normal weight values may be a useful measure in intervening through lifestyle modification aimed at increasing peak bone mass and that maintaining

high-intensity exercise may be very important in achieving maximum peak bone mass.

In conclusion, in this study a strong correlation was confirmed between daughters and their mothers in their BMD and lifestyle factors. And especially, it is suggested that the BMD in the post-menarche daughters may be affected by maternal BMD, age at menarche, body weight and physical activity. Of these factors, body weight and exercise are amenable to intervention. Therefore, controlling adequate weight and maintaining high-intensity exercise may help to achieve higher peak bone mass.

**Acknowledgment** This work was partly supported by a grant-in-aid from the Japan Osteoporosis Foundation.

## References

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285:785–795
2. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W et al (2000) Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 15:1384–1392
3. Kanis JA, McCloskey EV (1992) Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone* 13(Suppl 2):S1–S10
4. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA (1999) Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 353:878–882
5. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R (1991) Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 73:555–563
6. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C et al (1991) Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 303:961–964
7. Takahashi Y, Minamitani K, Kobayashi Y, Minagawa M, Yasuda T et al (1996) Spinal and femoral bone mass accumulation during normal adolescence: comparison with female patients with sexual precocity and with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1248–1253
8. Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Benmalek A, Marcelli C (1999) Evolution of lumbar bone mineral content during adolescence and adulthood: a longitudinal study in 395 healthy females 10–24 years of age and 206 premenopausal women. *Osteoporos Int* 9:476–482
9. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA et al (1991) Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 179:735–738
10. Eastell R, Lambert H (2002) Diet and healthy bones. *Calcif Tissue Int* 70:400–404
11. Ondrak KS, Morgan DW (2007) Physical activity, calcium intake and bone health in children and adolescents. *Sports Med* 37: 587–600
12. Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M (1995) Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res* 10:675–682
13. Zhu K, Du X, Greenfield H, Zhang Q, Ma G et al (2004) Bone mass in Chinese premenarcheal girls: the roles of body composition, calcium intake and physical activity. *Br J Nutr* 92:985–993

14. Lee WT, Leung SS, Ng MY, Wang SF, Xu YC et al (1993) Bone mineral content of two populations of Chinese children with different calcium intakes. *Bone Miner* 23:195–206
15. Mølgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF (2001) The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescents. *Osteoporos Int* 12:887–894
16. Bradney M, Pearce G, Naughton G, Sullivan C, Bass S, Seeman E et al (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
17. McKay HA, Petit MA, Schutz RW, Prior JC, Barr SI, Khan KM et al (2000) Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. *J Pediatr* 136:156–162
18. Bakker I, Twisk JW, Van Mechelen W, Roos JC, Kemper HC (2003) Ten-year longitudinal relationship between physical activity and lumbar bone mass in (young) adults. *J Bone Miner Res* 18:325–332
19. Courteix D, Jaffré C, Lespessailles E, Benhamou L (2005) Cumulative effects of calcium supplementation and physical activity on bone accretion in premenarchal children: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Int J Sports Med* 26:332–338
20. Krall EA, Dawson-Hughes B (1993) Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 8:1–9
21. Runyan SM, Stadler DD, Bainbridge CN, Miller SC, Moyer-Mileur LJ (2003) Familial resemblance of bone mineralization, calcium intake, and physical activity in early-adolescent daughters, their mothers, and maternal grandmothers. *J Am Diet Assoc* 103:1320–1325
22. Sasaki S, Yanagibori R, Amano K (1998) Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women. *J Epidemiol* 8:203–215
23. Sasaki S, Ushio F, Amano K, Morihara M, Todoriki O et al (2000) Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol* 46:285–296
24. Barr SI, McKay HA (1998) Nutrition, exercise, and bone status in youth. *Int J Sport Nutrition* 8:124–142
25. Obermayer-Pietsch B (2006) Genetics of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 156(5–6):162–167
26. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R et al (2000) Peak bone mass. *Osteoporos Int* 11:985–1009
27. Ferrari S, Rizzoli R, Slosman D, Bonjour JP (1998) Familial resemblance for bone mineral mass is expressed before puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 83:358–361
28. Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Jeandel C, Pourel J (1995) Environmental and genetic factors affecting bone mass. *Arthritis Rheum* 38:61–67
29. Margarey AM, Boulton TJC, Chatterton BE, Schultz C, Nordin BEC (1999) Familial and environmental influences on bone growth from 11–17 years. *Acta Paediatr* 88:1204–1210
30. Bounds W, Skinner J, Carruth BR, Ziegler P (2005) The relationship of dietary and lifestyle factors to bone mineral indexes in children. *J Am Diet Assoc* 105:735–741
31. Rubin K, Schiruan V, Gendreau P, Sarfarazi M, Mendola R et al (1993) Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. *J Pediatr* 123:863–870
32. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN (1990) Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporos Int* 1:56–60

第 61 回日本産科婦人科学会・学術講演会 特別講演

## 産婦人科で果たす女性の健康支援としての役割

東京女子医科大学産婦人科学教室

教授 太田 博明

### Role of Obstetrics and Gynecology in Promoting Women's Health

Hiroaki OHTA

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

#### はじめに

わが国の女性は 20 年余に亘り、世界一の長寿をほこっているが、それは生命量としてのものであって、必ずしも健康長寿、すなわち生命の質が十分に獲得されているものではない<sup>1)</sup>。特に、偏食・過食・運動不足など昨今の生活習慣の揺るぎから代謝性疾患を含む生活習慣病が悪性腫瘍とともに生活の質や生命予後を脅かす重大疾患<sup>2)3)</sup>となっており、2008 年 4 月から国を挙げてのメタボリックシンドローム (metabolic syndrome: Mets) 対策が施策されている。

少子高齢化社会において、産婦人科では生涯に亘る女性の健康支援を標榜し、社会的ニーズに対応している。このような中、医療界においては臓器別医療ではなく、全人的医療の必要性が叫ばれているが、産婦人科は元来生殖器を対象疾患としているものの、幼女期から老年期までライフステージに沿った医療<sup>4)5)</sup>を行ってきており、思春期外来から更年期・老年期外来と産婦人科医療の多様性は他科に比類のないものである。さらに女性医療は各ライフステージ毎のたて割りの医療を超えたトータルなヘルスケアを目指すものであり、更年期医療はあくまでも女性医療の一部であっ

て、決してイコールではないという認識をもって女性医療に取り組む必要があると考える。そこで、著者らが目指してきた女性に対する健康支援の一端について記載する。

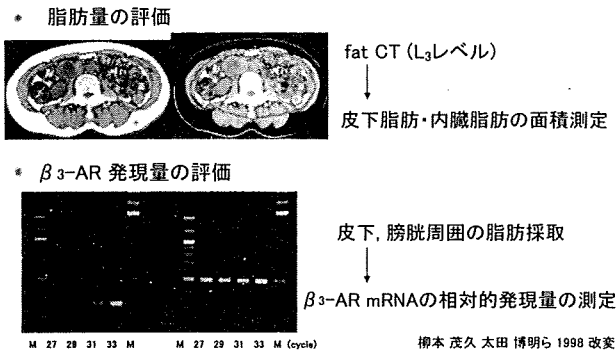
#### わが国における中高年女性の現状

出生時には男性の方が女性よりも 15% くらい多いが、加齢と共に男女差はなくなり 50 歳を超えると女性数は男性数を上回り、高齢になればなる程、総人口のうち女性の占める割合が多くなる。一方で、わが国における高齢化社会は現実のものとなり、2006 年の総務省の統計<sup>6)</sup>によると、2005 年 9 月に男女合わせた 65 歳以上の割合が丁度 20%、5 人に 1 人となった。さらに直近の同統計<sup>7)</sup>では 75 歳以上の後期高齢者は 1,321 万人 (男性 498 万人、女性 823 万人) となり、初めて総人口の 10% を超えた。

これらの 65 歳以上の女性高齢者が訴える症状<sup>8)</sup>は、1 位が腰痛であり、2 位が手足の関節痛、3 位が肩こりと全て運動器の症状である。また福原ら<sup>9)</sup>による健康関連 QOL 評価である SF-36 における年齢別 QOL 国民基準値は、20 歳から 60 歳までは 8 つの下位尺度はいずれも低下しない。しかし、60 歳になると、身体機能、身体的日常役割機

Key Words: Women's Health, Metabolic Syndrome, Atherosclerosis, Osteoporosis, Estrogen Deficiency

— 方法 —

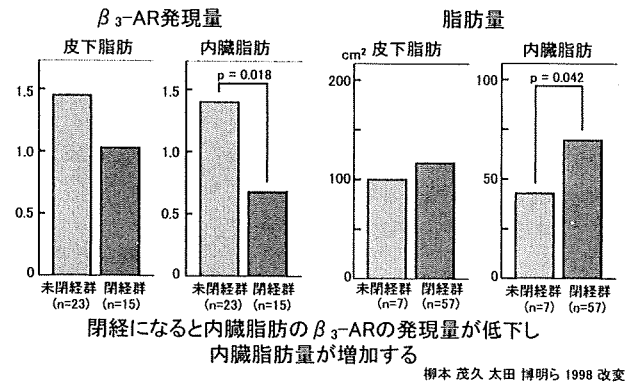


【図1】閉経と内臓脂肪に関する検討

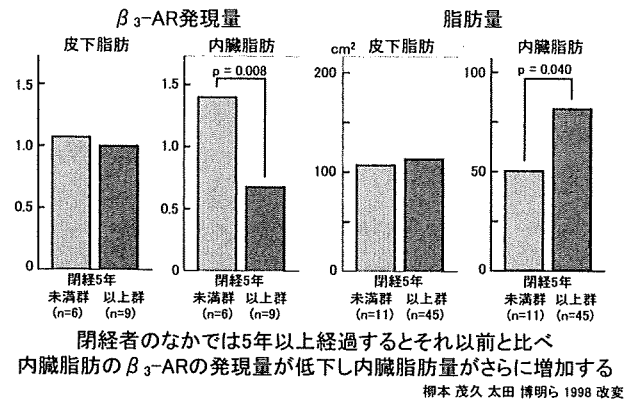
能, 精神的役割機能, 体の痛み, 全体的健康感の5つの下位尺度は低下し, 社会生活機能, 活力, 心の健康の3つは維持される。さらに70歳を超えると, 心の健康以外の7つの下位尺度は低下する。いくつになっても心の健康は喪われていない。つまりいいかえれば, そのような気持ちで過ごしているのがわが国の高齢者の実情である。

また, わが国ではBMI>25を肥満者として一般に定義しているが, 男女別の肥満者の割合を調査した平成18年国民健康・栄養調査<sup>10)</sup>によれば, この20年間男性肥満者の割合は増えている。一方, 女性は40歳未満のやせ傾向, 40歳・50歳代では肥満者は若年代より増えるものの, 経年的には漸減傾向, 60歳以上では肥満者の微増傾向にある。このように閉経後ある期間経過すると女性は肥満傾向になると一般的に考えられていたことが, この調査によって実証されている。この肥満者のメカニズムにノルアドレナリンが関与しているといわれ, ノルアドレナリンが分泌されていると, 白色脂肪細胞の脂肪分解は亢進し, 脂肪は分解される。一方で, 褐色脂肪細胞では熱産出が亢進し, 両者の結果, 体重減少を呈するといわれている。

そこで, われわれはエストロゲン分泌の充足下ではβ<sub>3</sub>-アドレナリンの受容体(β-AR)の関与により脂肪分解は亢進し, エストロゲン分泌の低下にあっては, 脂肪分解は低下し, そのため内臓脂肪の蓄積があるのではないかと考え, 閉経と内臓脂肪に関する検討<sup>11)</sup>を行った。脂肪量の評価として, L<sub>3</sub>レベルのfat CT撮影を行い, 皮下脂肪・内臓脂



【図2】閉経に伴うβ<sub>3</sub>-AR発現量と脂肪量の変化



【図3】閉経後期間によるβ<sub>3</sub>-AR発現量と脂肪量の変化

肪面積の測定を行った。またβ<sub>3</sub>-AR発現量の評価としては, 手術症例に対してIC取得の上, 皮下脂肪組織と臓器脂肪組織のサンプルとして皮下および膀胱脂肪組織を採取し, RT-PCRを行った(図1)。年齢・体格をマッチさせた未閉経例との比較により, 閉経に伴うβ<sub>3</sub>-AR発現量と脂肪量について検討した。

その結果, 閉経になると内臓脂肪のβ<sub>3</sub>-ARの発現量が有意に(p=0.018)に低下し, 内臓脂肪量が有意に(p=0.042)に増加した(図2)。さらに閉経例における閉経後期間によるβ<sub>3</sub>-AR発現量と脂肪量については, 閉経後5年以上経過するとそれ未満に比べて内臓脂肪のβ<sub>3</sub>-ARの発現量が低下し, 内臓脂肪がさらに増加することが判明している(図3)。すなわち, 閉経後女性はMetsへの傾きを有している。このことはわが国の閉経年齢の中央値が50.54歳であることから, 55歳以降60歳に近づくにつれて内臓脂肪の蓄積が増加することを示し, 前述した60歳以降BMI 25以上の肥満者が増

加することとの一致をみている。この肥満はやがて内臓脂肪の蓄積となり、40歳以上の女性の20%に相当する Mets 予備群や該当者へと移行する。

### 骨・脂質・血管の連関

#### Osteo-Lipo-Vascular Interactions

骨・脂質/脂肪細胞・血管の間に連関があることを示唆する各種の成績がある。具体的な例として脂質異常者において骨密度が低いことや、逆に骨粗鬆症者ではコレステロールが高いことが報告されており、2型糖尿病患者において血中総コレステロール値は骨密度と負の相関を呈し、脂質異常症合併者においては、骨量減少症が有意に多い(12.2% vs 32.8%,  $p < 0.001$ )<sup>12)</sup>ことが各々報告されている。これらは脂質異常症と骨粗鬆症との間に何らかの関連があることを示唆している。両者間の正確な機序については不明であるが、いくつかのことが考えられている。その1つとして Demur らのグループでは、マウスにおいて高脂肪食を摂餌させると動脈硬化を惹起するが、一方で骨量を減少させることを見出している。その機序として、酸化 LDL が前駆細胞から骨芽細胞への分化を抑制し、脂肪細胞へ分化させる作用があること、またこの作用には PPAR (Peroxisome Proliferator-activated Receptor) $\gamma$  が関与している可能性を報告<sup>13)14)</sup>している。Koshiyama et al.<sup>12)</sup>はこれを「脂質仮説」と呼んでいるが、これが正しいとすると、脂質異常症で上昇した酸化 LDL が骨密度を減少させることにより、骨粗鬆症を引き起こすという仮説の説明が可能となり、脂質異常症と骨粗鬆症との間における連関を説明できる。

その他にも、レプチンが中枢性に骨密度を減少させること、軟骨内骨化に重要な Hedgehog およびその受容体の patched はコレステロールにより調節を受ける可能性があることが示唆されている。このように骨と脂肪細胞・脂質の間には広い意味でのホルモンを介した連関が報告されている。

加えて、骨と血管との間にも MGP (matrix glaprotein), OPG (osteoprotegerin), BMP (bone morphogenetic protein) をはじめとして、共通の

広義のホルモンによる調節が存在している。このように骨・脂質・血管の連関は内分泌学における新たなフロンティア領域となっている。

しかし、これらの組織を構成する骨芽細胞・脂肪細胞・血管平滑筋細胞は同じ間葉系幹細胞から分化することを考えれば、その間に広義のホルモンを介した共通の調節機構が存在するのは当然のことであろう。従って、各々の疾患である骨粗鬆症、脂質異常症および内臓脂肪型肥満、動脈硬化症はその構成細胞の起源から間葉系機能異常として捉えることも可能かもしれない。さらに、間葉系幹細胞は胚葉を超えて外胚葉由来の神経細胞にも分化するという報告<sup>15)</sup>から、各種の臓器・疾患の間に、ホルモンなどを介したものを含め、各種の連関さえ想定される。

#### メタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性

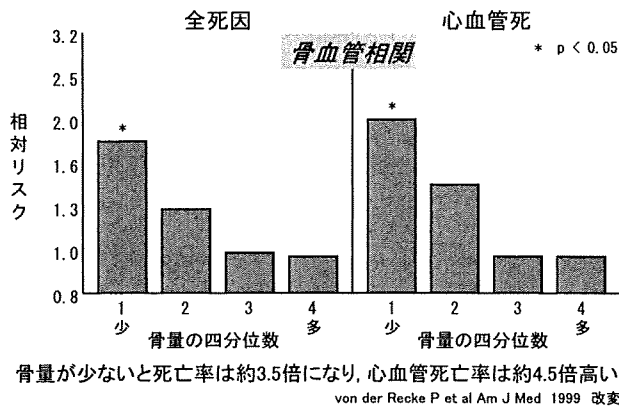
骨血管相関については周知のこととなりつつあるが、前項を踏まえて、脂質・脂肪組織に由来する内臓脂肪型肥満を源流とする Mets と骨粗鬆症との疾患関連性について述べる。

内臓脂肪の蓄積から高血糖・脂質異常症・高血圧の傾きを含めてこれらの疾患を呈する Mets も骨粗鬆症も閉経によるエストロゲン分泌の低下と加齢による脂質・糖代謝および骨代謝異常、すなわち代謝性疾患 (metabolic disease) と捉えることが可能と思われる。

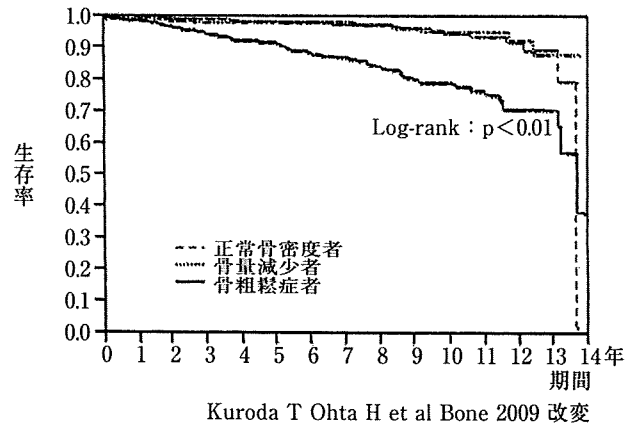
##### (1) 両疾患の関連性に関する背景

わが国においては高齢化に加え、欧米化のライフスタイルにより、Mets が医学的、社会的にも重要課題となっている。一方、骨粗鬆症による骨折は、骨折防止効果のエビデンスのある薬剤の普及にもかかわらず、わが国においては、未だ若干の介入効果が認められているにすぎない。また、Mets は内臓脂肪の蓄積を基盤にインスリン抵抗性が高まり、糖代謝異常、脂質異常症、高血圧を惹起し、放置しておくとう動脈硬化を呈するようになり、やがては心筋梗塞、脳卒中のいわゆる心血管系イベントを発症することとなる。

また、わが国においては介護要因および寝たき



【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】Kaplan-Meierによる骨密度別生存率

り要因の第1位はわが国に特有に多い脳血管障害で、第2位は老衰、第3位は骨粗鬆症による骨折であるといわれている。当然のことながら老衰は疾病ではないので、疾病としては、心血管系イベントである脳血管障害と骨粗鬆症性骨折が第1位と第2位で、特に寝たきり要因としては両者で50%を越すといわれ、これらは女性に多いことも知られており、女性における健康寿命を損なう要因となっている。しかも、この両疾患の基盤である動脈硬化と骨粗鬆症は基礎的にも、臨床的にも疾患関連性があることが報告されている。

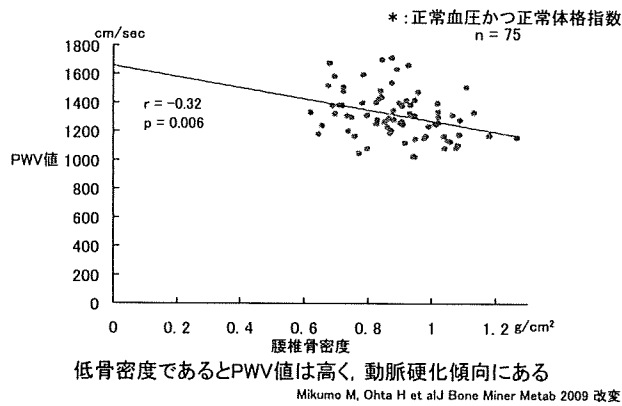
(2) 動脈硬化と骨粗鬆症との疾患関連性

骨粗鬆症による椎体および大腿骨頸部骨折後の5年間における累積生存率は、Cooper C et al.<sup>16)</sup>によると、椎体骨折では約60%、大腿骨頸部骨折で約50%という。このことから骨折後5年間に約半数が死亡するということが判る。また大腿骨頸部骨折は特に骨折後6カ月以内の死亡率が高いことが特筆<sup>16)</sup>されている。骨折後の死因については各種のものがあるが、最近の研究では特に心血管死が多いという。また、骨折に至らなくても骨量が少ないということで死亡率が高くなるという。すなわち図4に示すごとく骨量の四分位解析<sup>17)</sup>にて、骨量が少ないだけで死亡率は約3.5倍となり、心血管死亡率は約4.5倍高いという。このことは骨量が少ないと心血管系イベントの発症率が高くなることに起因する。Tanko L et al.<sup>18)</sup>は骨粗鬆症であると骨量減少症よりも心血管系イベントの発症率が約4倍高いと報告している。また骨粗鬆症

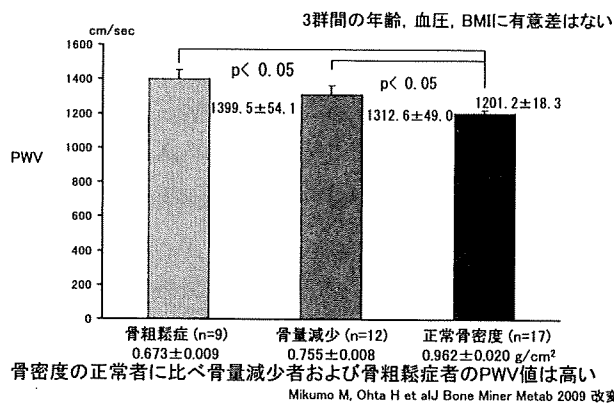
であるということは、わが国においても通常いわれている高血圧、喫煙、糖尿病などのリスク因子とは独立したリスク因子であるという。すなわち、骨粗鬆症であることは心血管系イベントの既往および糖尿病の罹患に次いで心血管系イベントのリスクが高く、心血管系イベントのリスク因子としては骨粗鬆症は喫煙や高血圧よりも高いということになる。

近年、高齢者における25(OH)ビタミン(Vitamin: V)Dの低値は全身性の脆弱性に通じ、移動能力の低下や死亡率を高めることが報告<sup>19)</sup>されている。すなわち、25(OH)VDの低値は、転倒しやすくなり、身体的能力は低下し、筋肉脆弱症や糖尿病および脳血管障害、骨粗鬆症を併発しやすいことに起因するという。我々も最近、25(OH)VDの欠乏は死亡しやすく、悪性腫瘍による死亡率が高くなり、骨粗鬆症であることがその後の死亡率も高くなる(図5)ことをわが国の高齢者において初めて明らかにした<sup>20)</sup>。

このように近年、骨粗鬆症と心血管病変、骨量の低下と血管の石灰化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<sup>21)</sup>にも分子細胞学的<sup>22)</sup>にも示されている。我々も最近、閉経後女性においてDXA法によって測定した腰椎骨密度と血管壁の硬さの評価である脈波伝搬速度(pulse wave velocity: PWV)値との関係を検討<sup>23)</sup>した。なお、動脈硬化の進展は機能的変化が出現し、次いで器質的変化となり、それが進展することが知られており、最初に血管の内皮機能障害が出現す



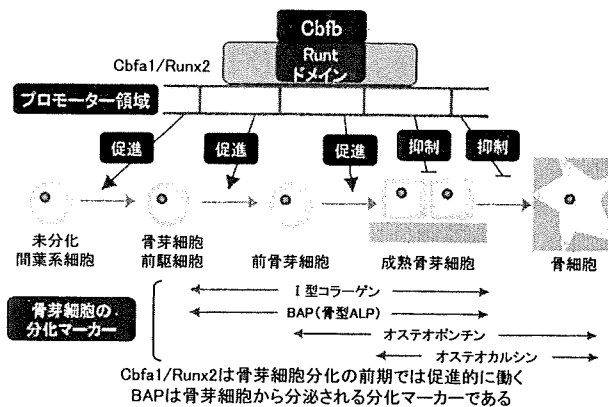
【図6】閉経後女性\*における腰椎骨密度と脈波伝播速度(PWV)値との相関



【図7】腰椎骨密度とPWV値との関係

るが、それを評価するものとしてFMD(flow mediated dilatation)がある。PWV値は器質的な変化における初期段階の評価法であり、本格的な基質的な変化は頸動脈の内膜・中膜厚(intima-media thickness: IMT)の計測であり、器質的な変化がさらに進展すると、プラークの評価や狭窄の計測が必要となり、この時点においては臓器障害が出現してくる。

腰椎骨密度とPWV値との関連の探索として、骨密度は体格に依存するので、BMIが18.5以上、25未満の正常体格者を抽出し、さらにPWV値は血圧に依存するので正常血圧者を抽出した。その結果を図6に示すが、両者は有意な負相関(r = -0.320, 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。さらに骨密度値が骨粗鬆症領域、骨量減少域、正常域にある3群でPWV値を比較した結果が図7である。この検討においても、骨密度の正



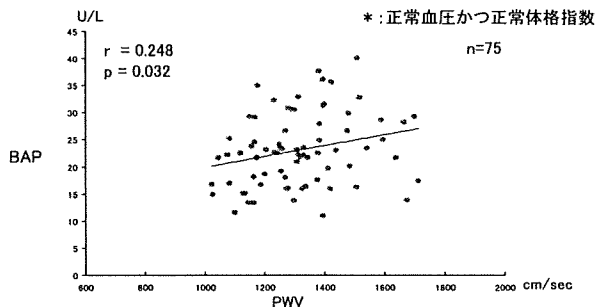
【図8】骨芽細胞分化を促進するCbfa1/Runx2の作用機構

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 ± 0.009g/cm<sup>2</sup>を呈する骨粗鬆症者では、PWVの基準値1,400cm/secに近似する1,399.5 ± 54.1cm/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した異所性骨化現象により骨芽細胞の分化促進に図れる転写因子であるCbfa-1(core binding factor α1)/RunX2(runt-related gene)を介して、ダイナミックに骨芽細胞様に変化するといわれている。Cbfa-1/Runx2(最近Runx2と統一された)は骨芽細胞分化に必須な転写因子であり、保存領域のRuntドメインを介してDNAおよびCbfbと結合し、ヘテロの2量体としてDNA結合および転写活性化能を増強させる<sup>24)~26)</sup>(図8)。

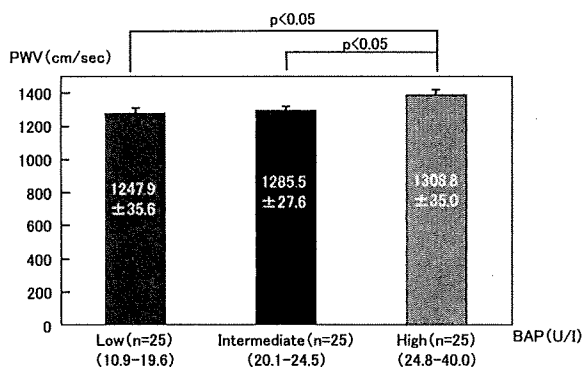
Cbfa1/Runx2欠損マウスでは完全に骨を欠損し、Cbfa1/Runx2は骨格形成、特に骨芽細胞の分化に必須の転写因子であることが示されている<sup>27)28)</sup>。骨芽細胞の起源は未分化間葉系細胞に由来するが、Runx2は未分化間葉系幹細胞から骨芽細胞系列への分化決定に必須である。従って、Runx





石灰化を来した中膜の平滑筋細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骨型ALPが高値を示す  
Mikumo M, Ohta H et al J Bone Miner Metab 2009 改変

【図9】閉経後女性\*におけるPWV値と骨型ALP(BAP)との相関



BAPの高値群は中等度群および低値群に比べてPWVは有意に高値である  
Mikumo M, Ohta H et al J Bone Miner Metab 2009 改変

【図10】BAPの3分位解析によるPWV値の比較

2は骨芽細胞系列への分化決定後、成熟過程の早期では促進的に働き、後期では抑制的に働くと考えられる。またRunx 2は骨芽細胞のマーカー遺伝子であるI型コラーゲン、オステオポンチン、オステオカルシンなどの発現誘導にも関与している<sup>29)30)</sup>。

一方、Runx 2欠損マウスでは破骨細胞は殆ど認められず、破骨細胞の分化にはRANKL(receptor activator of nuclear factor K<sub>B</sub> ligand)が必須であり、RANKLのデコイレセプターであるOPGは破骨細胞の分化を阻害する。Runx 2による破骨細胞の分化調節は骨芽細胞の産生するRANKLおよびOPGを介して行われるようである。またRunx 2欠陥マウスではRANKLの発現は低下しており<sup>31)</sup>、Runx 2欠陥間葉系細胞から樹立した細胞株にRunx 2を強発現させると、RANKLの発現を誘導し、OPGの発現を抑制する。一方でRunx 2

【表1】多変量解析によるPWV値に対する影響因子

Variable	Regression coefficient	p-value
身長	- 8.52	0.0127
収縮期血圧	7.18	< 0.001
BMD	- 72.5	0.539
BAP	4.23	0.037

血圧および体格以外にBAPも有意に影響するが骨密度は有意性が消失した  
PWVとBMDとの間にBAPが介在することが示唆される  
Mikumo M, Ohta H et al J Bone Miner Metab 2009 改変

はRANKLの発現に関与しないという報告<sup>32)</sup>もあり、Runx 2によるRANKL産生調節は骨芽細胞の分化段階に依存して異なる可能性もある。

また、我々はPWV値と図8に示した骨芽細胞の分化マーカーである骨型アルカリホスファターゼ(bone type alkaline phosphatase : BAP)値との間に有意な正の相関(r=0.248, p=0.032)がある<sup>23)</sup>ことを認めている(図9)。異所性石灰化を来した血管における中膜の平滑筋細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が高値を示すことを見出した。さらにBAPの3分位解析によるPWV値の比較を行ってみると、図10に示すごとく、BAPの高値群は中等度群および低値群に比べてPWV値は各々有意に(p<0.05)高値<sup>23)</sup>であった。次にPWV値に対する影響因子について多変量解析<sup>23)</sup>を行うと、表1のごとく血圧および体格以外にBAPも有意に(p=0.037)影響するが腰椎骨密度の有意性は消失した。これはPWV値と骨密度との間にBAPが介在することが示唆されるものであり、骨血管相関を実証したものであると考えている。

以上のごとく、動脈硬化と骨粗鬆症の介在因子として、我々はBAPを見出しているが、両者の共通因子としては慢性疾患とその原因としての酸化ストレスが着目されている。このことを示すものとして、いくつかの報告があり、PWV値と超音波骨強度指標との関連は呼吸機能である1秒量とも関連する<sup>33)</sup>が、これらにhsCRPが関連するとの報告<sup>34)</sup>がある。またIL-6が骨量低下と骨吸収を予測

することから IL-6 を抑制する抗炎症療法が関節リウマチ同様、骨粗鬆症の予防に効果があるという最近の報告<sup>35)</sup>がある。これら炎症マーカーは、睡眠時無呼吸症候群の男性において、IL-6 と TNF $\alpha$  の上昇とともに骨吸収マーカーの CTX の亢進<sup>36)</sup>が認められている。炎症マーカーと骨粗鬆症との関連については、hsCRP の上昇が低骨密度と高代謝回転をもたらすことから、hsCRP が上昇するような潜在的な全身炎症は骨量と骨代謝回転の重要因子<sup>37)</sup>であるという。

また酸化ストレスと骨粗鬆症との関係については、Basu et al.<sup>38)</sup>は酸化ストレスマーカーの 8-iso-PGF2 $\alpha$  の上昇と骨密度の低下は関連するとの報告をしている。また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<sup>39)</sup>しているという。これらのメカニズムとして酸化ストレスが 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<sup>40)</sup>ことによるといわれている。いずれにしろ、確定された動脈硬化症では血流低下があるため骨の脆弱化をきたす<sup>41)</sup>と考えられている。

### (3) メタボリックシンドロームと骨粗鬆症の疾患関連性

以上のように動脈硬化と骨粗鬆症との間には炎症を背景とした酸化ストレスが想定されているが、動脈硬化の基盤の1つとなる Mets におけ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。

### (4) 中高年ボランティア女性を対象とした最近の我々の研究から

(1) 目的：中高年女性における栄養摂取および身体活動などの生活習慣と Mets との傾きの状況を確認し、各種測定値からその指標となるものを見出す。またそれによる新しい知見の発見やそれを支援するデータベースの開発を行うこと、さらに疾病に罹患する前の早い段階、すなわち、未病

レベルにて疾病の予防を行うことを目的とする。

(2) 対象および方法：40~80歳の健常ボランティア女性を対象とし、予め文書による同意を得た221名に対して調査・研究を行った。対象者の背景情報を質問票により回答を得た後、身長・体重・血圧・ウエスト周囲径を実測した。また採血により、脂質代謝(TC, HDL-C, TG), 糖代謝(FBS, HbA<sub>1c</sub>), 骨代謝(ucOC), アディポネクチン, hsCRP, ホモシステイン, ペントシジン等を含む130項目の血中各ファクターを測定した。DHQ (self-administered Diet History Questionnaire)<sup>42)43)</sup>による栄養調査およびJALSPAQ (self-administered Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Physical Activity Questionnaire)<sup>44)45)</sup>による身体活動量調査を行った。その後、腰椎骨密度をQDR-4500を用いたDXA法により、また臓器脂肪面積(Visceral Fat Area: VFA)をImpedance法を用いた体成分分析法であるINBODYで各々測定し、各測定値を解析した。

(3) 結果：基本背景データを表2に示すが、年齢は $58.6 \pm 9.0$ (mean  $\pm$  SD)歳であり、ウエスト周囲径は $79.8 \pm 9.6$ cm, 血圧は $111.5 \pm 16.2/69.9 \pm 9.9$  mmHg, 腰椎骨密度は $0.900 \pm 0.200$ g/cm<sup>2</sup>, VFAは $84.7 \pm 27.9$ cm<sup>2</sup>, 体脂肪率は $29.5 \pm 7.5\%$ であり、平均的に見るとMetsでも、動脈硬化でも、また骨粗鬆症でもない健常者が対象であった。血液検査データを表3に示すが、TCに関しては $228.3 \pm 37.6$ mg/dLとやや基準値よりも高値であるが、TGおよびHDL-Cが基準値内に留まるものであり、FBSは $91.1 \pm 12.5$ mg/dL, HbA<sub>1c</sub>も $5.2 \pm 0.5\%$ にて糖代謝は基準値内であり、骨代謝のucOCも $3.7 \pm 2.6$ ng/mLで、いずれも基準値内であった。またアディポネクチンも $11.3 \pm 5.7$  $\mu$ g/mLと平均的に基準値を上まわる、十分に分泌がなされている集団であった。hsCRPも $0.1 \pm 0.1$ mg/dLと基準値内で、ホモシステインも $7.4 \pm 1.6$ nmol/mL, ペントシジンも $140.5 \pm 39.5$ pmol/mLとVit B<sub>6</sub>関連および葉酸値なども含め、いずれも基準値内にて高値を示す集団ではなかった。次にこの対象者の1日あたりの栄養摂取データを表4に示す。40~70歳のわが国の平均値と比べて、摂取エ

【表2】基本背景データ

		例数	Mean	SD	基準値
年齢	(歳)	221	58.6	9.0	
身長	(cm)	220	155.8	5.5	
体重	(kg)	221	54.7	8.6	
BMI		220	22.5	3.4	18.5 ~ 25
腹囲	(cm)	221	79.8	9.6	< 90
sBP	(mmHg)	221	111.5	16.2	< 130
dBP	(mmHg)	221	69.9	9.9	< 85
BMD	(g/cm <sup>2</sup> )	219	0.9	0.2	80%YAM
T-BMD	1	219	- 0.9	1.4	< - 2.5
Z-BMD		219	0.5	1.1	
rPWV	(cm/s)	221	1,389.7	254.1	< 1,400
lPWV	(cm/s)	221	1,411.1	308.3	< 1,400
内臓脂肪面積	(cm <sup>2</sup> )	221	84.7	27.9	< 100
体脂肪率	(%)	221	29.5	7.5	< 30

平均的に見ると Mets でも動脈硬化でも骨粗鬆症でもない

【表3】血液検査データ

		例数	Mean	SD	基準値
Ca	(mg/dL)	221	9.8	0.4	8.4 ~ 10.3
P	(mg/dL)	221	3.9	0.7	2.5 ~ 4.3
TG	(mg/dL)	221	96.7	51.3	30 ~ 150
TC	(mg/dL)	221	228.3	37.6	130 ~ 220
HDL-C	(mg/dL)	221	71.5	17.0	40 ~ 69
空腹時血糖値	(mg/dL)	221	91.1	12.5	65 ~ 105
HbA1c	(%)	221	5.2	0.5	4.3 ~ 5.8
CK-MB	(U/L)	221	3.8	1.8	≤ 5.2
ホモシステイン	(nmol/mL)	221	7.4	1.6	3.7 ~ 13.5
ペントシジン	(pmol/mL)	221	140.5	39.5	91.5 ~ 431
B6PAM	(ng/mL)	221	0.2	0.1	< 0.6
B6PAL	(ng/mL)	221	24.7	96.4	4.0 ~ 19.0
B6PIN	(ng/mL)	221	3.0	0.4	< 3.0
葉酸	(ng/mL)	221	12.6	4.1	4.4 ~ 13.7
アディポネクチン	(μg/mL)	221	11.3	5.7	5 ~ 10
ucOC	(ng/mL)	221	3.7	2.6	< 4.5
hsCRP	(mg/dL)	221	0.1	0.1	< 0.3
Apo A1	(mg/dL)	221	168.9	26.7	126 ~ 165
Apo B	(mg/dL)	221	98.5	24.4	66 ~ 101

エネルギー量は僅かに多く、三大栄養素の摂取量としては脂肪のみやや多く、Ca 摂取量は  $524.0 \pm 226.2$ mg/日と平均値を上回るが、SD 値も大きいので、摂取量の個人差が大きいことが示されている。ビタミンの B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> はいずれもやや低く、葉酸、VD および VK の摂取量はやや多かつ

た。

Mets 診断基準項目であるウェスト周囲径 90 cm 以上は 33 名 (15.8%)、TG 150mg/dL 以上は 29 名 (13.1%)、HDL-C 40mg/dL 未満は 1 名 (0.5%)、FBS 110mg/dL 以上は 13 名 (5.9%)、血圧 130/85mmHg 以上は 29 例 (13.1%) 存在した。しか

【表4】1日あたりの栄養摂取データ

		例数	Mean	SD	40～70歳代の平均値
摂取重量	(g)	182	2,867.0	898.9	ND
摂取エネルギー	(kcal)	182	1,805.2	465.3	1,738
蛋白質	(g)	182	64.1	20.1	67.35
脂肪	(g)	182	54.3	20.9	48.4
炭水化物	(g)	182	249.4	63.9	251
Ca	(mg)	182	524.0	226.2	474.5
P	(mg)	182	1,013.1	327.9	976.5
K	(mg)	182	2,468.6	870.5	2,488.5
n-3	(g)	182	2.5	1.02	ND
n-6	(g)	182	10.1	3.6	ND
Cholesterol	(mg)	182	265.0	144.0	294
VB1	(mg)	182	0.9	0.3	1.56
VB2	(mg)	182	1.3	0.4	1.47
VB6	(mg)	182	1.2	0.5	1.98
VB12	( $\mu$ g)	182	7.8	5.1	7.1
葉酸	( $\mu$ g)	182	339.2	135.1	332
VD	( $\mu$ g)	182	8.7	4.7	8.28
VK	( $\mu$ g)	182	307.4	171.5	256

し、Metsの診断基準を充たすものは5名(2.3%)であった。また、原発性骨粗鬆症の診断基準により、骨粗鬆症は26名(11.9%)、骨量減少80名(39.3%)、正常107名(48.8%)であった。骨粗鬆症群および骨量減少群は正常群と比較し、低HDL-C、高ucOC、高PWVおよび低体重であった。一方、PWVの基準値1,400cm/sec以上を示すものは88名(39.8%)であった。この基準値の高低で比較すると、血圧と身長における有意差はさることながら、FBS、VFA、年齢が有意に高値を、骨密度は有意な低値を認めた。

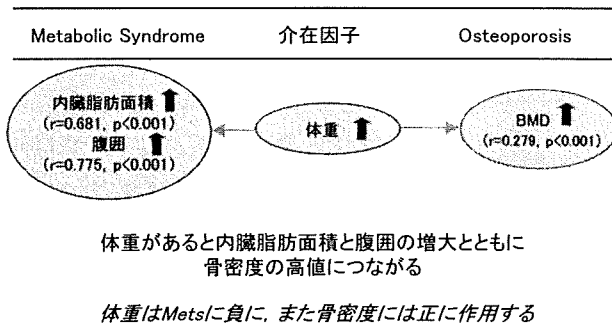
Metsおよび骨粗鬆症の指標であるVFAおよびBMDの両者に関与するものとして、年齢、体重、BMI、アディポネクチン、HDL-C、Apo A<sub>1</sub>、PWVの7因子が抽出された。しかし、Metsや骨粗鬆症が進行して心血管系イベント、糖尿病合併症および骨折を併発しないとホモシステイン、ペントシジンは有意な変動を認めなかった。また、体格指標としての体重がBMDおよびVFAと有意な正相関( $r=0.279$ ,  $p<0.001$ および $r=0.681$ ,  $p<0.001$ )を認め(図11)、さらにHDL-CもBMDおよびVFAと有意な負相関( $r=-0.159$ ,  $p=0.021$ および $r=-0.421$ ,  $p<0.001$ )

を認めた(図12)。加えて、アディポネクチンもBMDおよびVFAと有意な負相関( $r=-0.257$ ,  $p=0.014$ および $r=-0.370$ ,  $p<0.001$ )を呈した(図13)。しかし、PWVはBMDとは有意な負相関( $r=-0.281$ ,  $p=0.007$ )を、またVFAとは有意な正相関( $r=0.427$ ,  $p<0.001$ )を各々呈した(図14)。

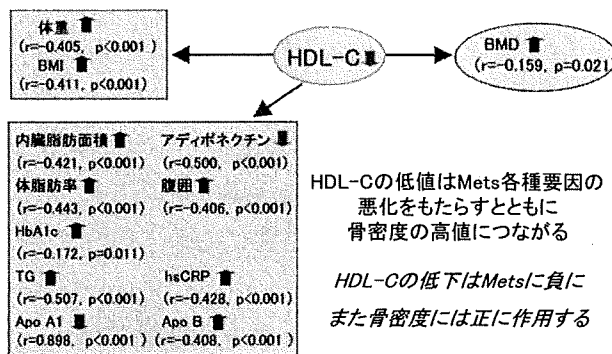
## 考 察

### ①体重の骨密度およびVFAに対する関与

BMDの維持には重力による負荷が必要であり、寝たきりは骨粗鬆症の発症を惹起する。逆に肥満では骨にかかる重力負荷が増大するため、骨量は増加すると考えられる。実際に高齢者を対象としたフラミンガム研究では、体重やBMIと高い相関を示すことが報告<sup>46)</sup>されている。肥満は高い骨密度より低い骨折率と関連<sup>47)</sup>し、肥満と一致する過度の脂肪量は骨格に対する機械的負荷を誘発する<sup>46)</sup>。また、中高年女性や男性を対象とした検討でも体重の増加に従って骨量が増加するという同様の成績が多く得られている。さらにBMIの増加に伴い骨吸収マーカーおよび骨形成マーカーはいずれも低下することから、肥満では骨吸収が低下



【図11】メタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性(1)

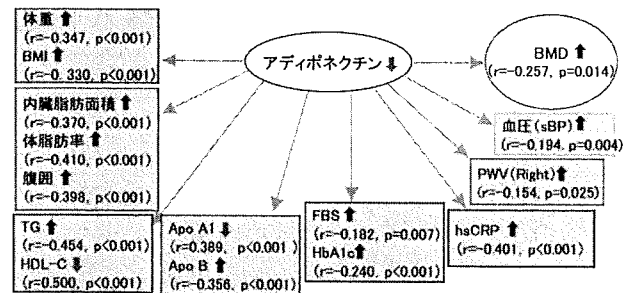


【図12】メタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性(2)

する<sup>48)49)</sup>ことで、骨量が増加すると考えられる。

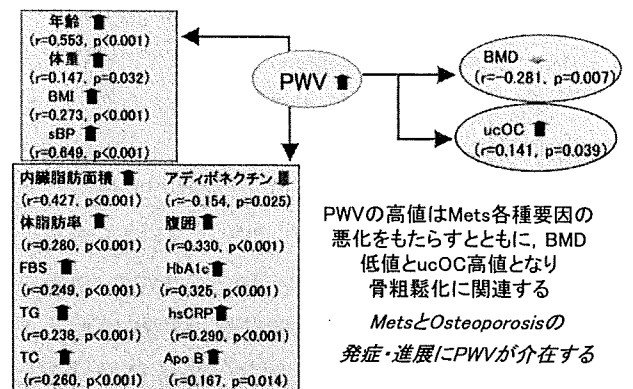
一方で、過体重、すなわち肥満では一般に脂肪量が増加することから、脂肪の増加こそが肥満における骨量増加の誘因であると推察されてきた。他方、脂肪組織を構成する白色および褐色脂肪細胞は、骨芽細胞や軟骨細胞・筋芽細胞と同様に中胚葉由来の細胞を起源とする。実際に、老年期の骨粗鬆症において骨髄中の脂肪細胞が増加し、骨芽細胞が減少する<sup>50)</sup>こと、幼年期における骨折は肥満のリスクを高めること<sup>51)</sup>などからも脂肪細胞と骨代謝との関連性が示されている。そのため、これらの細胞分化方向を制御する分子機構の解明が、Metsの治療法における鍵の1つであると考えられる。

近年、脂肪細胞や骨芽細胞分化を制御する因子群が多数報告されているが、興味深いことにこれらの因子は相互の分化を制御する例が多い。特に脂肪細胞分化促進因子である核内レセプター型転



Adiponectinの低値は内臓脂肪、脂質異常、糖代謝異常、炎症マーカーの高値および血圧の上昇や動脈硬化に関係し、BMD高値となる。Adiponectinの低値は臓器脂肪の増加、脂質・糖代謝異常、血圧・動脈硬化などMetsに負に、また骨密度には正に作用する

【図13】メタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性(3)



【図14】メタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性(4)

写因子 PPAR-γ は同時に骨芽細胞分化抑制機能を有することが知られ、骨代謝における PPAR-γ 機能の重要性が示唆されている。すなわち、本来脂肪細胞分化制御因子として報告された PPAR-γ であるが、骨髄間葉系幹細胞においても PPAR-γ リガンド(チアゾリジン誘導体)が脂肪細胞を促進<sup>52)</sup>し、骨芽細胞分化を抑制することから、PPAR-γ が前駆脂肪細胞から脂肪細胞のみならず、間葉系幹細胞からの分化の方向性を規定する因子であることが見出されている。

また、PPAR-γ 欠損ヘテロマウスの解析からも PPAR-γ が骨量を負に調節する<sup>53)</sup>ことが支持されているが、近年破骨細胞特異的 PPAR-γ KO マウスの結果から、PPAR-γ が C-FOS を標的遺伝子として破骨細胞分化誘導に機能することが示唆された<sup>54)</sup>ため、骨代謝全体における PPAR-γ の作用点は骨芽細胞と破骨細胞のどちらが重要であるかは

今後の課題となっている。

これらのことから、過体重すなわち肥満による脂肪細胞の活性化はPPAR- $\gamma$ によってなされるが、一方でPPAR- $\gamma$ は骨代謝に抑制的に作用するため、骨密度に負に傾く。今回の本研究結果とは逆のことが想定される。このことは2型糖尿病における骨量増加および骨折増加から説明できるかもしれない<sup>55)~57)</sup>とされている。すなわち、過体重から骨密度は増加するが、PPAR- $\gamma$ によって骨代謝が抑制されるので、骨質の劣化につながり、易骨折性を呈する可能性がある。従って過体重であって、インスリン欠乏状態、高血糖状態、それに糖尿病に伴う合併症がある。さらに絶対的・相対的インスリン欠乏が骨芽細胞の機能や数を低下させ、持続は高血糖により骨芽細胞機能のさらなる低下が招来され、骨折の危険性がより高くなるものと思われる。

#### ②HDL-Cの骨密度およびVFAに対する関与

脂肪組織蓄積に並行して出現する高TG血症、低HDL-C血症の骨に対する影響は現在のところ明らかではない。本研究ではTG高値は骨密度との相関はなく、HDL-C低値のみ骨密度との相関を認めている。またTG高値およびHDL-C低値はVFAと正の相関を予想通り認めている。HDL-C低値と骨密度高値との関係については、いくつかの報告があるが、現時点では意見の一致をみていない。すなわち、Hsu et al.<sup>58)</sup>は中国人を対象に7,137人の男性、4,585人の閉経前女性、2,248人の閉経後女性において、年齢、身長、% fat、身体活動性、喫煙、飲酒量等で補正後、男性、閉経前女性、閉経後女性いずれの群においてもTGは全身BMCに対して有意な負相関を示したが、HDL-Cは有意な相関を示さなかったという。さらに70歳以上の中国人男性368人を対象に、年齢、身長、体重、% fat等で補正後、TGは超音波で測定した踵骨骨密度とは正の相関を示し、HDL-Cは有意な相関を示さなかった<sup>59)</sup>。白人閉経後女性1,176人を対象としたBagger et al.の報告<sup>4)</sup>では、年齢、閉経後年数、BMI、% fat、喫煙、身体活動性等で補正後、TGとHDL-Cのいずれも大腿骨頸部および腰椎骨密度と有意な相関を示さなかった。しかし、

椎体骨折群では非骨折群に比較して有意にTGが低値であったという。

一方、日本人閉経後女性214人を対象とした研究<sup>60)</sup>では、年齢、閉経後年数、BMI、% fatで補正後、TGは腰椎、大腿骨頸部、橈骨のいずれの骨密度とも有意な相関がなかったが、HDL-Cは腰椎および橈骨の骨密度と有意な正相関を示し、本研究結果と一致していた。さらにYamaguchi et al.<sup>60)</sup>はBagger et al.<sup>4)</sup>と同様に、椎体骨折群では非骨折群に比較して有意にTGが低値であり、ロジスティック解析ではTGが1SD上昇するごとに、椎体骨折の危険率は0.51倍と有意に低下したという。またノルウェーの白人男女27,159人を対象としたAhmed et al.<sup>61)</sup>は、肥満、高TG血症、低HDL-C血症、高血圧のMetsの各因子が192人に重複するほど非椎体骨折の相対危険率が低下し、3つ以上の重複では危険率が男性においては0.71倍、女性においては0.66倍低下したという。

Metsを構成する高TG血症および低HDL-C血症は、以上のごとく骨折危険率を低下させる可能性が示唆されているが、今後の検討が必要であろう。

#### ③アディポネクチンの骨密度およびVFAに対する関与

次にアディポネクチンと骨密度およびVFAとの関係に関してまとめると以下のごとくなる。アディポネクチンの低値はVFAとウェスト周囲径の増大をもたらすと共に骨密度高値につながるが、VFAとウェスト周囲径の増大は過体重によって示される骨密度の増大に結びつくものと考えられる。アディポネクチンと骨密度との関連性を初めて報告したものはLenchik et al.<sup>62)</sup>であると思われる。この報告によると、年齢、性、人種、喫煙、糖尿病状態を補正後、血清アディポネクチンは部分的骨密度( $r = -0.20$  to  $-0.30$ , all  $p < 0.01$ )、容積測定骨密度( $r = -0.35$  to  $-0.44$ , all  $p < 0.01$ )および内臓脂肪量( $r = -0.30$ ,  $p < 0.01$ )と負に相関したという。これらのデータはアディポネクチンが骨密度に対するVFAの保護効果を示している可能性があるという。しかし、一方でアディポネクチンは骨密度に何の効果も発揮しなかった

が、レプチンは負の効果を発揮するという報告<sup>63)</sup>がある。しかし、Third US National Health and Nutrition Examination Surveyによる大規模研究<sup>64)</sup>ではレプチンと骨密度との相関は明らかにすることはできなかったという。レプチンの骨代謝における役割は研究によって骨密度と正にも負にも相関することが示されており、明らかではない<sup>65)</sup>。また、最近の Jürimäe et al.の研究<sup>66)</sup>によると閉経前女性におけるアディポネクチンは骨密度値の変位の3~12%を説明し、レプチンよりもアディポネクチンの方が骨代謝とより直接的に関係する重要なシグナルを与えている可能性があるとしている。このメカニズムとしてアディポネクチンがCOX-2を介して骨代謝効果<sup>67)</sup>を及ぼすとされている。しかし、一方で血清アディポネクチンと骨密度とは負の関係にあり、これは閉経後女性に限ったことで、閉経前女性ではないという<sup>65)</sup>。このことはエストロゲン補充療法を行っている閉経後女性が、行っていない閉経後女性よりも低いアディポネクチンレベルを有していることが認められ<sup>68)</sup>、エストラジオールレベルがアディポネクチンレベルと負に相関することから示されている<sup>69)</sup>。閉経後女性では脂肪組織がエストロゲンの主な源となり<sup>70)</sup>、続いてBMIが低ければエストロゲンがより低く、アディポネクチンがより高くなる。またアディポネクチンはMAPKシグナル回路を介してRANKLを刺激し、OPGの発現を抑制し<sup>71)</sup>、RANKLは骨吸収への強い刺激であり、OPGはRANKL誘導される骨損失を防ぐ<sup>72)</sup>ことから、アディポネクチンは骨吸収のRANKL回路の促進を通して骨代謝に効果を発揮する<sup>65)</sup>のではないかという。

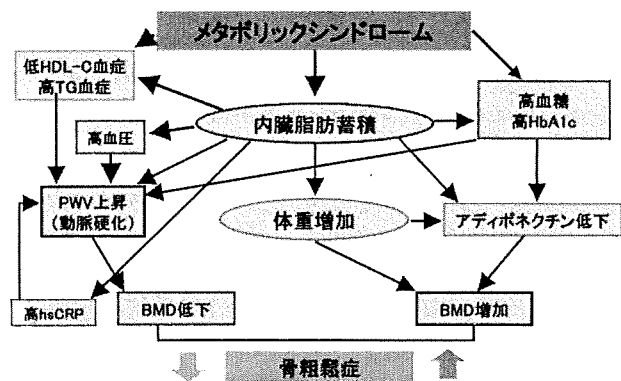
肥満は心血管系疾患や糖尿病を含めた多数の疾患に対しては負の影響を及ぼすにも関わらず、骨粗鬆症に対しては保護している<sup>47)</sup>ように見える。体重とBMIがあると、骨折率は有意に低くなるという複数の報告<sup>73)~76)</sup>がある。骨密度の最も強い保護指標の1つである体重<sup>46)77)~80)</sup>は閉経後の骨密度喪失と骨代謝に対して負の相関<sup>48)81)~85)</sup>を示す。体重はFat MassとLean Massに依存しており、Reid et al.<sup>85)</sup>によってレビューされているごとく、

多くの研究ではFat Massと骨密度との有意な正相関を示してきた。しかし、脂肪代謝は異なる貯蔵庫であるため、Fat Massの分布は均質ではない。従って骨密度と骨代謝が貯蔵庫に依存する影響の可能性はあるが、過去には研究されていなかった。

#### ④PWVの骨密度およびVFAに対する関与

脂肪組織によって主に分泌されるレプチンはFat Massと有意に相関する<sup>86)</sup>ので、レプチンの骨格への影響がより注目されている。一方、別の脂肪特異的蛋白質であり、肥満とともに減少するアディポネクチンの骨量に対する役割については知られていない<sup>87)~89)</sup>。マウスにおけるアディポネクチン療法は、肝の糖新生と筋肉のTGの減少<sup>90)</sup>となり、アディポネクチンが脂肪細胞から筋肉や肝までシグナルを運ぶということを示唆するLenchik<sup>62)</sup>のデータは、アディポネクチンが骨密度およびVFATとの強い負の相関性を呈している。対照的にはレプチンは骨密度と関連しなかったが、SFATやVFATおよび全体脂肪量とは有意に関連したという。アディポネクチンがレプチンよりも骨密度と強い関連性を示したという事実は興味深い。つまり、アディポネクチンが脂肪組織から骨までシグナルを運ぶかもしれないということを示唆している。アディポネクチンの特性として骨代謝調節に関与するといわれている。すなわち、アディポネクチンは破骨細胞形成を調節する。2つの蛋白質であるRANKLやOPGなどのTNFのfamilyと構造類似性を有する。またアディポネクチンは破骨細胞形成に関与する転写因子であるNF- $\kappa$ Bを抑制する<sup>91)</sup>とともに活性化<sup>92)</sup>するなど骨に影響を与える可能性が存在する。組換え型のアディポネクチンはプレアディポネクチンに由来する骨髄中のadipogenesisを抑制する。このことはアディポネクチンは骨髄環境に影響を及ぼす<sup>93)</sup>ということである。

PWVの骨密度およびVFAに対する関与についてはPWVは骨密度と有意な負相関、ucOCとは有意な正相関を呈する。またPWVの年齢、体格、血圧に対する因子はいずれも有意な正相関を呈する。さらにPWVの脂肪蓄積に対する関与に



【図15】メタボリックシンドロームと骨粗鬆症との疾患関連性のまとめ

についてはPWVと脂肪蓄積に対する各指標は有意な正相関を呈する。糖代謝に対する関与としては、PWVは糖代謝の各指標と有意な正相関を呈する。またPWVの脂質代謝および炎症マーカーに対する関与として、PWVはTGおよびhsCRPと有意な正相関を呈する。以上から、PWVの高値はMets各種要因の悪化をもたらすとともに、骨密度低値とucOC高値となり、骨粗鬆症の発症・進展にPWVが介在することが示されたものと考えている。

## 結 論

Metsと骨粗鬆症との疾患関連性をまとめると図15のごとくとなる。すなわち、Metsも内臓脂肪の蓄積だけに留まっている間は、主に体重増加とアディポネクチンの低下により、骨密度の増加を呈し、骨粗鬆症は併発しない。

しかし、内臓脂肪の蓄積を放置しておくと、高血糖、高HbA1c、高TG血症、高CRPを呈するようになり、それらに伴って骨密度の低下を来す。すなわち、Metsの予備段階では骨密度は増加し、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骨密度は低下し、骨粗鬆化を呈するので、Metsと骨粗鬆症は併発することとなる。従って、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、脂質代謝異常・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化も招かないこととなる。すなわち、健全老

化のためには健康教育、予防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となる。これらの教育によって心血管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筈である。このようなことから、内臓脂肪を指標とするわが国における施策である特定健診は的を射ているものと思われる。なお、今後の課題として、内臓脂肪の蓄積がどの程度のものがどの位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。この考え方は約20年のDiabetesに掲載された仮説、高血糖の記憶(hyperglycemic memory or metabolic memory)、すなわちmetabolic exposureが借金となるという考え方とほぼ同様ではないかと思われる。Metabolic exposureの程度と期間が把握できれば、健全老化対策は可能となる筈である。

## 謝 辞

第61回日本産科婦人科学会学術集会にて特別講演の機会を与えて戴きました吉村泰典理事長、嘉村敏治学術集会長に深謝申し上げます。また、座長の労をお執りいただきました水沼英樹教授に御礼申し上げます。加えて、東京女子医大産科婦人科学教室および同門会のご支援に感謝致します。

## 文 献

- 1) 太田博明. 女性の健康寿命の延伸に対する更年期医療の役割. 日本更年期医学会雑誌 2008; 16: 74-81
- 2) 太田博明. トータルヘルスケアとしての更年期医療—メタボリックシンドロームへの傾きにおける実態の把握と対応. 産婦人科治療 2006; 93: 723-732
- 3) 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 2007; 6: 32-39
- 4) 太田博明. わが国における更年期医療. 産婦人科治療 2006; 92: 96-101
- 5) 太田博明. 他医療との比較から更年期を見直す. 産婦人科の世界 2007; 59: 3-12



- 6) 総務省. 平成18年10月1日現在推計人口～統計表第3表 年齢(5歳階級), 男女別人口及び割合—総人口: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001010879>
- 7) 総務省. 平成20年10月1日現在推計人口～全国: 年齢(各歳), 男女別人口・都道府県: 年齢(5歳階級), 男女別人口～第3表: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001054002>
- 8) 厚生労働省. 平成19年国民生活基礎調査 第6表 性・年齢階級別にみた有訴者率の上位5症状: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa07/toukei.html>
- 9) 福原俊一. SF-36 日本語版マニュアル(ver1.2). 東京: (財)パブリックヘルスリサーチセンター; 2001
- 10) 厚生労働省. 平成18年国民健康・栄養調査 図5-1 肥満とやせの状況の推移: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/h0430-2a.html>
- 11) 柳本茂久, 太田博明, 他. 閉経後女性における脂肪蓄積形態の変化とそのメカニズムの解析. 日更年医誌 2000; 8 (Suppl): 130
- 12) Koshiyama H, Wada Y, Nakamura Y. Hypercholesterolemia as a possible risk factor for osteopenia in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1678
- 13) Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, Le V, Balucan JP, Territo M, Demer LL. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 2067—2078
- 14) Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, Gharavi N, Goodman W, Demer LL. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 182—188
- 15) Kohyama J, Abe H, Shimazaki T, Koizumi A, Nakashima K, Gojo S, Taga T, Okano H, Hata J, Umezawa A. Brain from bone: efficient “meta-differentiation” of marrow stroma-derived mature osteoblasts to neurons with Noggin or a demethylating agent. *Differentiation* 2001; 68: 235—244
- 16) Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1001—1005
- 17) von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999; 106: 273—278
- 18) Tanko L, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912—1920
- 19) Visser M, Deeg DJ, Puts MT, Seidell JC, Lips P. Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 616—622
- 20) Kuroda T, Shiraki M, Tanaka S, Ohta H. Contributions of 25-hydroxyvitamin D, co-morbidities and mass to mortality in Japanese postmenopausal women. *Bone* 2009; 44: 168—172
- 21) Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4246—4253
- 22) Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 2004; 95: 1046—1057
- 23) Mikumo M, Okano H, Yoshikata R, Ishitani K, Ohta H. Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2009; 27: 89—94
- 24) Komori T, Kishimoto T. Cbfa1 in bone development. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 494—499
- 25) Komori T. Runx2, a multifunctional transcription factor in skeletal development. *J Cell Biochem* 2002; 87: 1—8
- 26) Yoshida CA, Furuichi T, Fujita T, Fukuyama R, Kanatani N, Kobayashi S, Satake M, Takada K, Komori T. Core-binding factor beta interacts with Runx2 and is required for skeletal development. *Nat Genet* 2002; 32: 633—638
- 27) Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, Shimizu Y, Bronson RT, Gao YH, Inada M, Sato M, Okamoto R, Kitamura Y, Yoshiki S, Kishimoto T. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts.

- Cell 1997; 89: 755—764
- 28) Otto F, Thornell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, Stamp GW, Beddington RS, Mundlos S, Olsen BR, Selby PB, Owen MJ. *Cbfa1*, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development. *Cell* 1997; 89: 765—771
- 29) Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89: 747—754
- 30) Harada H, Tagashira S, Fujiwara M, Ogawa S, Katsumata T, Yamaguchi A, Komori T, Nakatsuka M. *Cbfa1* isoforms exert functional differences in osteoblast differentiation. *J Biol Chem* 1999; 274: 6972—6978
- 31) Gao YH, Shinki T, Yuasa T, Kataoka-Enomoto H, Komori T, Suda T, Yamaguchi A. Potential role of *cbfa1*, an essential transcriptional factor for osteoblast differentiation, in osteoclastogenesis: regulation of mRNA expression of osteoclast differentiation factor (ODF). *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252: 697—702
- 32) O'Brien CA, Kern B, Gubrij I, Karsenty G, Manolagas SC. *Bone* 2002; 30: 453—462
- 33) Hirose K, Tomiyama H, Okazaki R, Arai T, Koji Y, Zaydun G, Hori S, Yamashina A. Increased pulse wave velocity associated with reduced calcaneal quantitative osteo-sono index: possible relationship between atherosclerosis and osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2573—2578
- 34) Tomiyama H, Okazaki R, Koji Y, Usui Y, Hayashi T, Hori S, Yamashina A. Elevated C-reactive protein: a common marker for atherosclerotic cardiovascular risk and subclinical stages of pulmonary dysfunction and osteopenia in a healthy population. *Atherosclerosis* 2005; 178: 187—192
- 35) Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J, Jones G. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1952—1958
- 36) Tomiyama H, Okazaki R, Inoue D, Ochiai H, Shina K, Takata Y, Hashimoto H, Yamashina A. Link between obstructive sleep apnea and increased bone resorption in men. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1185—1192
- 37) Koh JM, Khang YH, Jung CH, Bae S, Kim DJ, Chung YE, Kim GS. Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1263—1271
- 38) Basu S, Michaëlsson K, Olofsson H, Johansson S, Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 275—279
- 39) Maggio D, Barabani M, Pierandrei M, Polidori MC, Catani M, Mecocci P, Senin U, Pacifici R, Cherubini A. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: results of a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1523—1527
- 40) Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 2605—2614
- 41) Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, Werge T, Christiansen C, Tankó LB. PERF study group: Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int* 2007; 18: 505—512
- 42) Sasaki S, Ushio F, Amano K, Morihara M, Todoriki O, Uehara Y, Toyooka E. Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J Nutr Sci Vitaminol* 2000; 46: 285—296
- 43) Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women. *J Epidemiol* 1998; 8: 203—215
- 44) Ainsworth B Jr, Haskell W, Leon A, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis JF, Paffenbarger RS Jr. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 71—80

- 45) Ainsworth B, Haskell W, Whitt M, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR Jr, Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (suppl): S498—516
- 46) Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 567—573
- 47) Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723—1727
- 48) Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1622—1627
- 49) Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1398—1404
- 50) Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 35—43
- 51) Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001; 139: 509—515
- 52) Gimble JM, Robinson CE, Wu X, Kelly KA, Rodriguez BR, Kliewer SA, Lehmann JM, Morris DC. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation by thiazolidinediones induces adipogenesis in bone marrow stromal cells. *Mol Pharmacol* 1996; 50: 1087—1094
- 53) Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004; 113: 846—855
- 54) Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med* 2007; 13: 1496—1503
- 55) Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y. Increased incidence of vertebral fracture in older female hemodialyzed patients with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 256—260
- 56) Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR. Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 32—38
- 57) Hirano Y, Kishimoto H, Hagino H, Teshima R. The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence. *J Bone Miner Metab* 1999; 17: 119—124
- 58) Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain JD, Cummings SR, Bouxsein ML, Rosen CJ, Xu X. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 146—154
- 59) Tang YJ, Sheu WH, Liu PH, Lee WJ, Chen YT. Positive associations of bone mineral density with body mass index, physical activity, and blood triglyceride level in men over 70 years old: a TCVGHAGE study. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 54—59
- 60) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, Chihara K. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002; 49: 211—217
- 61) Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM. Features of the metabolic syndrome and the risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int* 2006; 17: 426—432
- 62) Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, Langefeld CD, Carr JJ, Bowden DW. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat.

- Bone 2003; 33: 646—651
- 63) Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 546—551
- 64) Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1896—1903
- 65) Richards JB, Valdes AM, Burling K, Perks UC, Spector TD. Serum adiponectin and bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1517—1523
- 66) Jürimäe J, Jürimäe T. Adiponectin is a predictor of bone mineral density in middle-aged premenopausal women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1253—1259
- 67) Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, Baek KH, Yoon KH, Kang MI, Yun EJ, Park CY, Ihm SH, Choi MG, Yoo HJ, Park SW. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 131—138
- 68) Im JA, Lee JW, Lee HR, Lee DC. Plasma adiponectin levels in postmenopausal women with or without long-term hormone therapy. *Maturitas* 2006; 54: 65—71
- 69) Szymczak J, Milewicz A, Thijssen JH, Blankenstein MA, Daroszewski J. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids* 1998; 63: 319—321
- 70) Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, Mantzoros CS. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4823—4831
- 71) Luo XH, Guo LJ, Xie H, Yuan LQ, Wu XP, Zhou HD, Liao EY. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1648—1656
- 72) Eghbali-Fatourechi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111: 1221—1230
- 73) Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, Seeley D, Nevitt MC, Scott J, Orwoll ES, Genant HK, Cummings SR. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* 1997; 103: 274—280
- 74) Farmer ME, Harris T, Madans JH, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, White LR. Anthropometric indicators and hip fracture. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 9—16
- 75) Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 287—293
- 76) Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR. Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 477—489
- 77) Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 657—665
- 78) Nordin BE, Need AG, Bridges A, Horowitz M. Relative contributions of years since menopause, age, and weight to vertebral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 20—23
- 79) Slemenda CW, Hui SL, Williams CJ, Christian JC, Meaney FJ, Johnston CC Jr. Bone mass and anthropometric measurements in adult females. *Bone Miner* 1990; 11: 101—109
- 80) Sowers M, Kshirsagar A, Crutchfield M, Updike S. Body composition, age and femoral bone mass of young adult women. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 245—254
- 81) Harris S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Influence of body weight on rates of change in bone den-