

201222066A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

肥満および関連疾患に対する政策に関する国際比較研究

－日本における肥満施策のための基礎分析

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 田中 佐智子

平成 25 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告	3
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	12
III. 研究成果の刊行物・別刷	13

肥満および関連疾患に対する政策に関する国際比較研究

－日本における肥満施策のための基礎分析

研究代表者 田中 佐智子

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター EBM 推進部 特定助教

研究要旨 日本人は肥満の割合は欧米諸国に比べ少ないものの、脂肪分布に特殊性があり、内臓脂肪の蓄積が生活習慣病発症に強く関連していることが示された。我が国の肥満政策を考えるうえで、体格指数 (BMI)により分類される肥満者は当然のことながら、内臓脂肪型肥満者も対象とした予防政策を考慮することが必要であると思われた。

A. 研究目的

本研究の目的は、我が国と諸外国における肥満及び関連疾患予防政策に対する基礎分析を行い、日本における政策提言を行うための基盤研究を行うことである。

B. 研究方法

肥満政策俯瞰のため、まず肥満政策の根拠となる研究として、これまでのコホート研究等から得られた肥満やメタボリックシンドロームに関する知見について情報収集を行った。また、我が国および諸外国の肥満・関連疾患予防に対する、①実施された政策の具体的事例、②提案された政策、③政策の評価に関する情報を、それぞれ収集した。検索データベースはMEDLINE, Cochrane, Web of Scienceを用い、肥満と生活習慣病発症の関連を検討した研究を抽出した。対象言語は英語とした。また関連するレビューとその参考文献や学会などでも情報収集を行った。

情報収集の過程で、BMI は心血管疾患リスク

を十分に予測できないことや、内臓脂肪型肥満が心血管疾患のリスクとなること、また日本人においては BMI>25 kg/m² の肥満者は男 30.3%、女性 21.5%と諸外国に比べその割合は低いものの(平成 23 年度国民健康・栄養調査)、内臓脂肪型肥満者が多く、施策につながる疫学研究として、日本人における内臓脂肪蓄積の意義を明らかにする必要があると考えられた。

そこで、縦断的解析により内臓脂肪蓄積がメタボリックシンドローム(MetS) の診断項目(血圧高値、脂質異常、血統高値)、診断項目重積、高血圧症発症のリスクになるかどうかを検討した。対象は、1994 年～2010 年に NTT 西日本京都病院で人間ドックを受診した 25,255 人のうち、CT で腹腔内臓脂肪面積(Intra-abdominal fat area; IAFA)測定検査を受けた者を対象とし、IAFAと各イベント発症の関連をKaplan-Meier法を用いて検討した。また拝家人氏で調整したうえでCox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、上記各イベント発症における内臓

脂肪蓄積の意義を検討した。同モデルを用い調整後3年及び5年発症率を推定し、3次スプライン補間法を用いてIAFAとイベント発症の関係を検討した。さらにIAFAと腹部皮下脂肪面積(Subcutaneous fat area; SFA)を中央値で2群ずつに分け、その組み合わせの4群間での違いを検討した。また感度分析として、Complete-Case analysis, Available Case analysis, 多重代入法によえる補完を行った場合の解析を行う。IAFAとSFAは平均値およびIAFA 100cm²をカットオフ値とした場合でも検討を行った。

倫理面への配慮

調査は文献・調査研究および2次利用可能なデータベースから解析する研究であり、個人を研究対象者とするものではない。

また、疫学研究(METabolic syndROME and abdominal Obesity: MERLOT 研究)に関しては、既存の人間ドックデータベースから匿名化した後にデータを抽出し解析する後ろ向き研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則ならびに疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施した。データ元であるNTT西日本京都病院と情報提供に関する覚書を結んでいる。データはNTT西日本京都病院の担当者が抽出し、個人が特定できないように匿名化(連結可能匿名化であって対応表は提供しない)した後にデータを提供することで、プライバシーが侵害されないようにする。また、抽出されたデータが外部へ洩れないよう厳重にデータ管理を行った。MERLOT研究は、京都大学医の倫理委員会において承認されている(E-1159号)。

C. 研究結果

C-1. 文献的調査

最近、非伝染性疾患に関する国連会議において、心血管疾患予防および心血管ヘルスを最大化するために、生活習慣の改善が早急に必要であることが確認された(General Assembly

of the United Nations, 2012)。国民の生活習慣改善に向けて、各国ではさまざまな政策が行われている。人々を健康的な生活習慣へ導く教育プログラムやマスメディアを利用したキャンペーンは常に行われているが、持続的な行動変容へ導くのは難しく、肥満者が多い国では、国レベルでの新たな施策も始めている。特に生活習慣改善に対する経済学的なアプローチの可能性に期待が高まっている。代表的なものは課税制度で、これは、果物や野菜などの価格を安くするよりも、高脂肪で糖分の多いジャンクフード等に課税するほうが効果的であるという研究等が根拠となっている(Powell LM, 2009)。例えば、デンマークでは2011年10月から飽和脂肪酸を含む食品への課税(農畜産業復興機構, 2011)、2011年9月ハンガリーでは砂糖や塩分が多く含まれる飲食品に課税する通称ポテトチップス税が施行され、そしてフランスでは2011年12月より砂糖が添加された炭酸飲料に課税するソーダ税が承認された。

さらに我々は、生活習慣の改善のなかで、食習慣改善と運動増進に対する効果的ポピュレーションアプローチ(Rose G, 2008)に関する情報収集を行った(資料1)。生活習慣は個人、社会、経済、規制、マスメディア、そしてそのほかの環境要因によって影響されるものである。これらに対するポピュレーションアプローチには、①メディアキャンペーンや啓発活動、②経済的介入、③ラベルや情報、④学校や職場における介入、⑤地域の環境改善、⑥規制や制限の6つに分けることができるが、それぞれの項目でIIa B以上の有効性のエビデンスが報告されていた(資料1: Mozaffarian, 2012)。しかしながら、多くのエビデンスは欧米からの報告であり、脂肪分布に特殊性のある日本人(Fujioka S, 1987)を含めたアジアからの報告は少なかった。現時点では、生活習慣を改善するための最適な方法は、未だ明らかではなく、個人レベルのアプローチは特定集団においては有用であるが、集団レベ

ルへの適応は難しく、またその効果の長期継続性は不明であった。

C-2. 日本人における内臓脂肪蓄積の意義 内臓脂肪蓄積とメタボリックシンドローム診断 項目発症に関する研究

前記の MERLOT 研究における平均 3.6 年の観察期間中の MetS 診断項目の新規発症頻度は、血圧高値は男性 35.2%、女性 24.4%、脂質異常は男性 30.9%、女性 17.9%、血糖高値は男性 12.8%、女性 11.4%であった。これらの発症リスクは、IAFA の増加に伴い直線的に増加した。多変量解析では、IAFA が 10 cm²増加ごとの調整ハザード比(HR)・95%信頼区間(CI) は、1.08 (1.05-1.13, p<0.01)であり、IAFA は MetS 診断項目新規発症に対する有意な予測因子であることが明らかとなった。更に、非肥満者(BMI <25 kg/m²)肥満者(BMI ≥25kg/m²)での交互作用は認めず、非肥満者においても内臓脂肪蓄積により MetS 診断項目発症リスクとなることが明らかになった。(Nakao YM, 2012).

内臓脂肪蓄積と MetS 重積発症に関する研究

平均観察期間 4.2 年において、MetS 重積は 29%に認めた。多変量解析では、IAFA, SFA, BMI 1 標準偏差増加毎の調整 HR は 1.19 (1.10-1.28, p<0.001)、1.12 (1.04-1.21, p=0.005)、1.11 (1.03-1.20, p=0.006) といずれの肥満指標も MetS 重積発症の有意な予測因子となったが、IAFA の有意性は最も高く、そして HR も最も高値であったことより、IAFA が MetS 重積発症に関する予測能が最も高い指標である可能性が示唆された。さらに BMI を加えて調整すると、IAFA のみが有意な予測因子となった。同多変量解析モデルを用い、IAFA と 5 年発症率の関係を 3 次スプライン補完法にて検討すると、その関係は直線的であることが判明した。さらに、IAFA, SFA の中央値で 4 つのグループに分類し、内臓脂肪蓄積の意義を検討した。多変量解析

では、内臓脂肪(-)皮下脂肪(-)を基準とすると、内臓脂肪(-)皮下脂肪(+)、内臓脂肪(+)
皮下脂肪(-)、内臓脂肪(+)
皮下脂肪(+)
の順に有意に HR が上昇した(p<0.001)。

内臓脂肪蓄積と高血圧発症に関する研究

縦断的解析により高血圧発症における内臓脂肪蓄積の意義を検討した。MERLOT コホート 25,255 人のうち、CT で IAFA 測定検査を受けた者で、高血圧を発症しておらず、また高血圧および糖尿病治療中でない 2,899 人を対象とした。平均 4.9 年の観察期間において、26.3%の高血圧発症を認めた。高血圧発症に対する IAFA10cm²増加毎の調整 HR は、1.08 (1.06-1.10, p<0.001)であり、また BMI で調整後も有意であったことから、IAFA は、BMI と独立して高血圧発症に対する予測因子であることが示された。高血圧発症リスクは、IAFA 増加に伴い直線的に増加し、内臓脂肪蓄積と高血圧発症リスクの上昇度は、非肥満者と肥満者との明らかな差を認めなかった。

D. 考察

肥満は、世界的な流行となっている。小児の肥満も増加しており、過体重・肥満者は 2030 年には 20 億人に達するといわれている。日本では、経済の発展や食事の欧米化にも関わらず、先進国の中でも過体重や肥満者の割合は比較的低い。しかしながら、日本においても肥満の主要な帰結の一つである 2 型糖尿病の有病率が急速に米国に近づいている。また、日本人は BMI が低値でも糖尿病を発症する傾向にあり、糖尿病を含めた生活習慣病に対する遺伝的感受性がより高いと考えられ、西欧的食習慣が組み合わさることにより明らかな肥満でなくとも生活習慣病が発症すると考えられている。つまり、日本人は脂肪量よりも脂肪分布に特徴があるといえる。我々は MERLOT 研究において、縦断的解析により CT で測定した IAFA が MetS

診断項目発症、MetS 重積発症、および高血圧発症の優位な予測因子であることを報告した。また、非肥満者(BMI <25kg/m²)においても肥満者(BMI ≥ 25kg/m²)同様に内臓脂肪蓄積がリスクになることを示し、日本人における内臓脂肪蓄積の意義について明らかにした。

人々の行動変容へのアプローチは各国の政策実施者の注目するところであり、多くの研究が行われている。人の行動は、古典的には2つのシステムによって形成されていると考えられている。つまり、“reflective, goal oriented system (熟慮・目標思考型システム)”と“automatic, affective system (自動・衝動システム)”である(Strack & Deutsch, 2004)。これまでの行動変容に対するヘルスポモーションは、前者に働きかけるものが主流であった。つまり、肥満や生活習慣病に関する情報を与え、考えや態度を変え、将来の健康への動機づけを促すものである。このような方法はやや効果的ではあるが十分ではなく(WHO, 2008)、他の手法が検討されてきた。不健康な行動へつながるきっかけをなくし、特定の選択肢を選ばせようとするナッジは、その効果が期待されているが、現時点でナッジ単独で人々の健康を向上させるというエビデンスは弱く、ナッジの有効性と忍容性の検証のため、一次調査および現存するエビデンスの統合が必要と考えられている(Marteau TM, 2011)。また、合わせて規制や経済的介入なども比較検討されてきた。特定の栄養成分の含有制限や課税は比較的高いエビデンスレベルが報告されているが、持続的な介入と実際の効果、またその評価は非常に多くの問題を含んでいる。たとえば、課税制度は推奨グレード IIa エビデンスレベル B と評価されているが、2011年10月から世界で初めて高脂肪食品への課税制度を導入したデンマークは、導入わずか1年で同制度を廃止することを決めた。この制度は、2.3%以上の飽和脂肪酸を含むバターや乳製品、肉類などの食品に

対し、飽和脂肪酸 1kg あたり 16 クローネを課税し、購入を抑制することで脂肪摂取量を減少させ、健康増進につなげることが目的であった。しかし、導入以降、食品会社の管理費用が増大し、雇用状況が悪化する一方で、消費者はより安い食品を近隣のドイツやスウェーデンで購入するようになったと報告されている。また、同国は 2013 年より加糖食品への課税(すでに導入されているチョコレートやソフトドリンク等に加え、ヨーグルト、ジャム、ピクルス、ケチャップ等を対象)も導入予定であったが、中止となった。有効性が認められる介入政策であっても、効果はすぐには実感しにくく、また一方で経済的な状況から「増税」に対する一般市民の理解が得られにくい中、持続的な介入が難しいことも示唆された(BMJ 2012; 345: e7889)。また、米国や欧州のいくつかの国では加糖飲料に課税する制度が実施されており、さらに加工食品の塩分に対して課税する塩分税への検討が行われている。1日3g減塩すると喫煙や肥満、脂質異常症への介入に匹敵する効果が得られるとする検討結果が報告されている(Bibbins-Domingo, 2010)。一方で、特定の栄養素など原因の1つにだけ介入を行っても解決にならないとの批判や(Neely, 2009)、課税よりも食品メーカーの自発的な減塩のほうが費用対効果がより高いことも報告されており、課税による強制的な減塩戦略よりも食品メーカーとの連携もより重要となると考えられている(Smith-Spangler CM, 2010)。

本研究の限界としては、検索ソースとして言語を英語に特定したことにより、欧米でのエビデンスが多く、日本でのエビデンスが少ないという結果になったと考えられる。今後、日本の情報に関しては科研費の研究班による報告や日本語文献などを含め、広く情報を収集する必要があると考えられた。

E. 結論

諸外国では肥満および関連疾患への色々な予防策が検討されているが、一定条件のもとでは有効で、良いとされている施策であっても、実際実施したところ予測した結果が得られず、継続困難なものも認められた。したがって、有効性のみならず、文化を加味した実施可能性の高い施策が必要であると考えられた。

また、日本人は肥満の割合は欧米諸国に比べ少ないものの、内臓脂肪の蓄積が生活習慣病発症に強く関連していることが示された。我が国の肥満政策を考えるうえで、BMIにより分類される肥満者は当然のことながら、内臓脂肪型肥満者も対象とした予防政策を考慮することが必要であると思われた。本結果を踏まえ、来年は日本人を含めたアジア人を中心に深い情報収集をし、国際比較につなげ、我が国の現状にあった実現可能性の高い政策展開へ向けた提言をしていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Nakao YM, Miyawaki T, Yasuno S, Nakao K,

Tanaka S, Ida M, Hirata M, Kasahara M, Hosoda K, Ueshima K, Nakao K. Intra-abdominal fat area is a predictor for new onset of individual components of metabolic syndrome: METabolic syndrome and abdominal ObesiTy (MERLOT study). Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2012; 88(8): 454-61.

2. 学会発表

- ・第 109 回日本内科学会(平成 24 年 4 月、京都)
- ・第 48 回日本循環器病予防学会(平成 24 年 6 月、東京)
- ・第 33 回日本肥満学会学術集会(平成 24 年 10 月、京都)
- ・第 77 回日本循環器学会学術集会(平成 25 年 3 月、横浜)

G. 知的所有権の取得状況

なし

(資料 1) 食習慣改善、運動習慣増加に対する有効性のエビデンスのまとめ

1-1. 食習慣

	エビデンス グレード	エビデンスの有無	
		欧米(北米、欧州、 アーストラリア、ニュ ージーランド等)	アジア(日本、香 港、韓国、シンガポ ール等)
メディアキャンペーン・啓発活動	IB	✓	✓
食品表示	IIa B	✓	
経済的介入			
健康的な食品の低価格化	IA	✓	
課税	IIa B	✓	
インフラ整備	IIa B	✓	
学校			
総合的介入	IA	✓	
スクールガーデンプログラム	IIa A	✓	
果物野菜プログラム	IIa A	✓	
職場			
総合的介入プログラム	IIa A	✓	
健康的な食品を購入しやすく	IIa B	✓	
地域の環境改善			
スーパーマーケットへのアクセス改善	IIa B	✓	✓
規制や制限			
テレビ食品広告規制	IB	✓	
学校近くの食品広告やマーケティングの規制	IIa B	✓	
特定の栄養成分の食品への含有制限	IIa B	✓	
	IB	✓	

1-2. 運動習慣

	推奨クラス とエビデ ンスレベル	エビデンスの有無	
		欧米（北米、欧州、 オーストラリア、ニュ ージーランド等）	アジア（日本、香 港、韓国、シンガポ ール等）
階段利用を促す表示	IIa A	✓	
経済的介入 ガソリン税の引き上げ	IIa B	✓	
学校			
総合的介入	IIa A	✓	
校庭や遊具の整備	I B	✓	
体育の授業数増加、カリキュラム見 直し	IIa A/IIb A	✓	
休み時間の運動	IIa A	✓	
職場			
総合的介入プログラム	IIa A	✓	
フィットネスセンター	IIa B	✓	
地域の環境改善			
運動スペースの改善	IIa B	✓	
土地活用デザインの見直し	IIa B	✓	

推奨クラス

クラス I: 有益であるという根拠があり、適応であることが一般に同意されている

クラス IIa: 有益であるという意見が多いもの

クラス IIb: 有益であるという意見が少ないもの

クラス III: 有益でないまたは有害であり、適応でないことで意見が一致している

エビデンスレベル

レベル A: 複数のランダム化比較試験より得られた情報

レベル B: 1つのランダム化比較試験、あるいは非ランダム化試験より得られた情報

レベル C: 専門家のコンセンサス、症例報告など

(資料 2) 文献

平成 23 年国民健康・栄養調査結果の概要. 厚生労働省

独立行政法人 農畜産業復興機構. http://www.alic.go.jp/chosa-c/joho01_000537.html

Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012; 366(4): 321-9.

Bibbins-Domingo KB, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions of future cardiovascular disease. *NEJM* 2010;362:650-652.

Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, Birch LL, Brown AW, Bohan Brown MM, Durant N, Dutton G, Foster EM, Heymsfield SB, McIver K, Mehta T, Menachemi N, Newby PK, Pate R, Rolls BJ, Sen B, Smith DL Jr, Thomas DM, Allison DB. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med* 2013; 368(5): 446-54.

de Ruyter JC, Olthof MR, Seidell JC, Katan MB. A trial of sugar-free or sugar-sweetened beverages and body weight in children. *N Engl J Med* 2012; 367(15): 1397-406.

de Ruyter JC, Olthof MR, Kuijper LD, Katan MB. Effect of sugar-sweetened beverages on body weight in children: design and baseline characteristics of the Double-blind, Randomized INtervention study in Kids. *Contemp Clin Trials*. 2012; 33(1): 247-57.

Ebbeling CB, Feldman HA, Chomitz VR, Antonelli TA, Gortmaker SL, Osganian SK, Ludwig DS. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. *N Engl J Med*. 2012; 367(15): 1407-16.

Fujioka S, et al: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 36(1);54-9, 1987.

General Assembly of the United Nations. High-level meeting on non-communicable diseases. 2011. <http://www.un.org/en/ga/president/65/issues/ncdiseases.shtml>. Accessed June 25, 2012.

Huffman MD, Capewell S, Ning H, Shay CM, Ford ES, Lloyd-Jones DM. Cardiovascular health behavior and health factor changes (1988-2008) and projections to 2020: results from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Circulation*. 2012; 125(21): 2595-602.

Ikeda N, Inoue M, Iso H, Ikeda S, Satoh T, Noda M, Mizoue T, Imano H, Saito E, Katanoda K, Sobue T, Tsugane S, Naghavi M, Ezzati M, Shibuya K. Adult mortality attributable to preventable risk factors for

non-communicable diseases and injuries in Japan: a comparative risk assessment. *PLoS Med.* 2012; 9(1): e1001160.

Marteau T, et al. Judging nudging: can nudging improve population health? *BMJ*, 2011; 342: 263-265.

Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, Bittner V, et al. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2012; 126: 1514-1563.

Powell LM, Chaloupka FJ. Food prices and obesity: evidence and policy implications for taxes and subsidies. *Milbank Q.* 2009;87:229-257.

Ramsden CE, Zamora D, Leelarthae-pin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ.* 2013; 346: e8707.

Rose G. *Rose's strategy of preventive medicine.* OXFORD 2008

Smith-Spangler CM, Jusuola JL, Enns EA, Owens DK, Garber AM. Population strategies to decrease sodium intake and the burden of cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2010; 152(8): 481-7.

Stack F, Deutsch R. Reflective and impulsive determinants of social behavior. *Pers Soc Psychol Rev* 2004; 8: 220-47.

Susan K. Neely. *New England Journal of Medicine* opinion column suggests ineffective shortcuts to solve obesity challenge.

<http://www.ameribev.org/news-media/news-releases-statements/more/158/>

Te Morenga L, Mallard S, Mann J. Dietary sugars and body weight: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ.* 2012; 346: e7492.

WHO Regional Committee for Europe. *Behaviour change strategies and health: the role of health systems.* WHO, 2008.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	頁	年
Nakao YM, Miyawaki T, Yasuno S, Nakao K, Tanaka S, Ida M, Hirata M, Kasahara M, Hosoda K, Ueshima K, Nakao K.	Intra-abdominal fat area is a predictor for new onset of individual components of metabolic syndrome: MEtabolic syndrome and abdominaL ObesiTy (MERLOT study).	Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.	88(8)	454-61	2012

Intra-abdominal fat area is a predictor for new onset of individual components of metabolic syndrome: METabolic syndROME and abdominaL ObesiTy (MERLOT study)

By Yoko M. NAKAO,^{*1,*2} Takashi MIYAWAKI,^{*3} Shinji YASUNO,^{*2} Kazuhiro NAKAO,^{*1} Sachiko TANAKA,^{*2} Midori IDA,^{*1} Masakazu HIRATA,^{*1} Masato KASAHARA,^{*2} Kiminori HOSODA,^{*1} Kenji UESHIMA^{*2} and Kazuwa NAKAO^{*1,*2,†}

(Communicated by Masanori OTSUKA, M.J.A.)

Abstract: **Objective:** To investigate the significance of intra-abdominal fat area (IAFA) on new onset of individual components of the metabolic syndrome: high blood pressure, dyslipidemia, or hyperglycemia. **Methods:** We conducted a longitudinal study using checkup data of a hospital from 1994 to 2010. Of 25,255 subjects, we examined 1,380 Japanese, who underwent computed tomography to measure IAFA and had no metabolic syndrome components at baseline. **Results:** During 3.6 years of the mean follow-up period, one of metabolic syndrome components occurred in 752 subjects. Of three components, high blood pressure was more prevalent. The multiple Cox regression analysis disclosed that IAFA is significantly associated with onset of metabolic syndrome components (HR: 1.05 per 10 cm², 95%CI: 1.03–1.07). This finding was independent of BMI, and significant even in non-obese individuals with body mass index <25 kg/m². **Conclusions:** MERLOT study demonstrates that IAFA is an independent predictor for new onset of individual components of the metabolic syndrome, even in non-obese healthy Japanese.

Keywords: intra-abdominal fat area, abdominal obesity, metabolic syndrome, cohort study

Introduction

Metabolic syndrome is a cluster of abdominal obesity and metabolic abnormalities including high blood pressure, dyslipidemia, and hyperglycemia.¹⁾ This constellation of metabolic disturbances is associated with an increased risk of cardiovascular mortality,²⁾ and the increase in risk begins with the presence of just one metabolic syndrome component.³⁾

Although there are several definitions for the metabolic syndrome, abdominal or visceral obesity is an essential element in Japanese definition.¹⁾ Evidence accumulated indicates that intra-abdominal fat area (IAFA) measured by computed tomography (CT) is the most accurate parameter for assessing abdominal obesity.⁴⁾ Several cross-sectional analyses suggest a possible association of higher amounts of IAFA with increased prevalence of metabolic syndrome,^{5),6)} even in normal weight men and women.⁷⁾ To date, however, there are no longitudinal studies to assess the association between IAFA measured by CT and the new onset of one metabolic syndrome component in the population without any metabolic syndrome components. Thus, it is unclear whether abdominal obesity precedes the onset of one of these metabolic syndrome components in Japanese healthy population.

The objective of the present study (METabolic syndROME and abdominaL ObesiTy: MERLOT) was to investigate the significance of IAFA measured by CT reflecting abdominal obesity on the new onset of

*1 Department of Medicine and Clinical Science, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

*2 EBM Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

*3 Health Administration Center, NTT West Kyoto Hospital, Kyoto, Japan.

† Corresponding should be addressed: K. Nakao, Department of Medicine and Clinical Science, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Shogoinkawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan (e-mail: nakao@kuhp.kyoto-u.ac.jp).

Abbreviations: IAFA: intra-abdominal fat area; CT: computed tomography; SFA: subcutaneous fat area; BMI: body mass index; HRs: hazard ratios; CIs: confidence intervals.

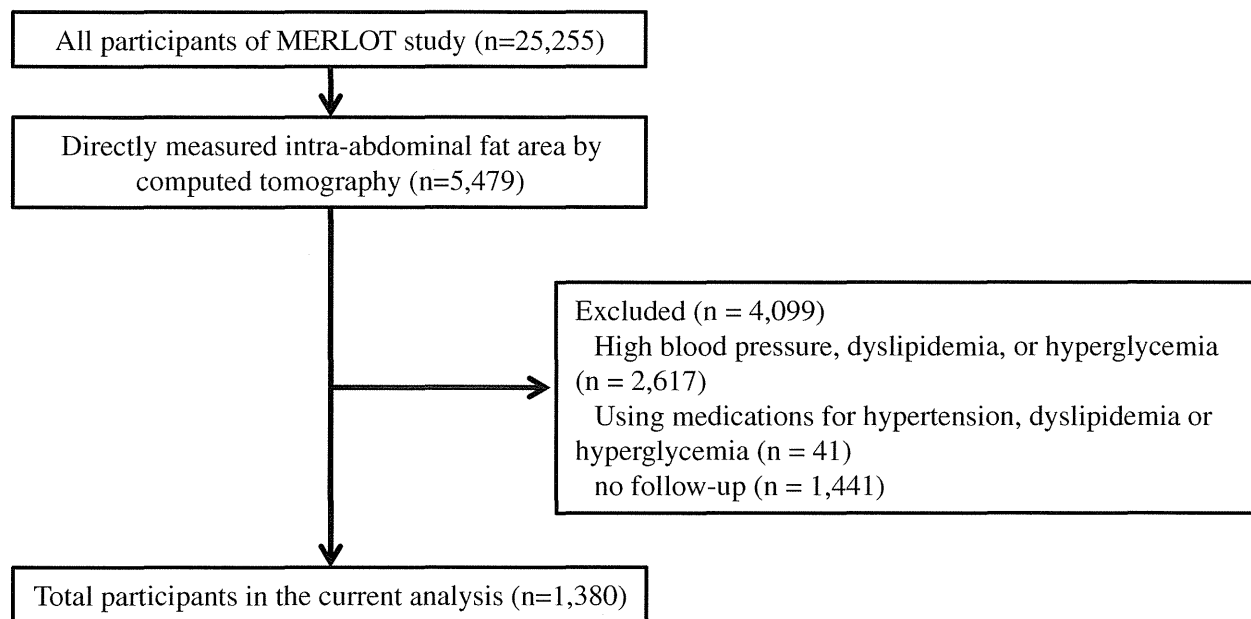


Fig. 1. Study flow chart.

metabolic syndrome components in Japanese. We also studied the role of IAFA as a predictor for the new onset of metabolic syndrome components in non-obese individuals with body mass index (BMI) $<25 \text{ kg/m}^2$.

Materials and methods

MERLOT study is a single-center, hospital-based non-concurrent prospective cohort study designed to investigate the significance of abdominal obesity on components of the metabolic syndrome, high blood pressure, dyslipidemia, and hyperglycemia.¹⁾

The study included 25,255 subjects, aged 21 and 70 years old, from employees of telecommunication company, NTT West who lived in Kinki area of Japan. The cohort members underwent a corporate subsidized general health check program annually offered to the employees at Health Administration Center, NTT West Kyoto Hospital (Kyoto, Japan) from 1994 to 2010. MERLOT study included a part of subjects who participated in MONK study that we conducted.⁵⁾

The checkups were included consulting with physicians, physical examinations and a set of biochemical analyses of blood samples. All subjects voluntarily chose to be examined by CT for the IAFA and subcutaneous fat area (SFA). Registered nurses or physicians recorded information on current medication use and lifestyle using standard question-

naires, from which we identified those taking anti-hypertensive, lipid-regulating, or glucose-lowering drugs, and smoking status. An average blood pressure was calculated from two consecutive measurements over two days in a sitting position. IAFA and SFA were examined at an umbilical level in the supine position using CT, and were determined using a commercial software (Fat Scan, N2 System, Osaka, Japan). The details of measurements have been described previously.⁵⁾

We used data from MERLOT study to assess the new onset of metabolic syndrome components in association with IAFA, as well as potential role of IAFA in non-obese individuals with BMI $<25 \text{ kg/m}^2$. Of the 25,255 cohort members, 5,479 subjects underwent the measurement of IAFA by CT (Fig. 1). We excluded 4,099 subjects with high blood pressure (blood pressure $\geq 130/85 \text{ mmHg}$); dyslipidemia (triglycerides $\geq 150 \text{ mg/dl}$ or HDL-cholesterol $<40 \text{ mg/dl}$); hyperglycemia (fasting plasma glucose $\geq 110 \text{ mg/dl}$); medications including antihypertensive, lipid-regulating, or glucose lowering agents; no follow-up. Data from the remaining 1,380 subjects (1,053 men and 327 women) who had no metabolic syndrome components at baseline were analyzed in the present study.

Our endpoint was the new onset of one of three metabolic syndrome components with the definition by the Examination Committee of Criteria for the Metabolic Syndrome in Japan (blood pressure $\geq 130/$

Table 1. Baseline characteristics

	All (n = 1,380)	Male (n = 1,053)	Female (n = 327)
Age (yr)	47.3 ± 7.4	46.9 ± 7.7	48.6 ± 6.3
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 2.5	23.0 ± 2.4	22.0 ± 2.7
IAFA (cm ²)	71.6 ± 36.5	79.5 ± 35.5	46.4 ± 27.3
SFA (cm ²)	132.0 ± 55.3	123.4 ± 49.2	159.7 ± 64.3
Obesity (BMI ≥25 kg/m ²)	243 (17.6%)	196 (18.6%)	47 (14.4%)
Systolic blood pressure (mmHg)	115.3 ± 8.9	116.3 ± 8.6	112.0 ± 9.2
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.2 ± 6.4	73.1 ± 6.1	69.1 ± 6.5
HDL-cholesterol (mg/dl)	61.0 ± 13.3	59.2 ± 12.8	66.7 ± 13.3
Triglycerides (mg/dl)	85.3 ± 29.6	89.3 ± 29.4	72.6 ± 26.6
Fasting plasma glucose (mg/dl)	97.1 ± 6.4	97.9 ± 6.1	94.7 ± 6.5
HbA1c (NGSP, %)	5.4 ± 0.3	5.4 ± 0.3	5.4 ± 0.3
Past or current smoker	50.8%	62.1%	17.0%

BMI: body mass index; IAFA: intra-abdominal fat area; SFA: subcutaneous fat area; NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program.

85 mmHg; dyslipidemia, triglycerides ≥150 mg/dl or HDL-cholesterol <40 mg/dl; fasting plasma glucose ≥110 mg/dl; new medications for hypertension, dyslipidemia, or hyperglycemia).¹⁾ The subjects without event were censored at last clinical follow-up.

MERLOT study was approved by the ethics committee of Kyoto University Graduate School of Medicine and NTT West Kyoto Hospital (E1159).

Statistical analysis. We assessed IAFA, SFA, and BMI in relation to the endpoint. We generated Kaplan-Meier curves for quartiles of each obesity parameter. We used Cox proportional hazard regression models to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). Multivariate models were adjusted for age, gender, smoking status, systolic blood pressure, triglyceride, HDL-cholesterol, hemoglobin A1c (HbA1c), BMI, and SFA. We calculated the prediction from a linear regression of relative hazard on IAFA and showed the resulting line along with a 95%CI by BMI categories. A potential effect modification by BMI categories (BMI <25 or ≥25 kg/m²) was evaluated by testing a statistical significance of multiplicative interaction terms in models.⁸⁾ We used multiple imputation in the validation cohort to replace missing values for smoking status. All statistical analyses were carried out with STATA (version 12.1, STATA, College Station, TX, USA).

Results

Table 1 showed characteristics of 1,380 subjects (1,053 men and 327 women) at baseline. The mean age was 47.3 ± 7.4 years ranged from 23 to 64 years.

The mean BMI was 22.8 ± 2.5 kg/m² and mean IAFA was 70.6 ± 36.5 cm². Of the 1,380 subjects, 243 (17.6%) were BMI ≥25 kg/m². Figure 2 showed the correlation matrix among IAFA, SFA, and BMI. All parameters showed good correlations (p < 0.001), although the range of IAFA levels varied widely among subjects with the same BMI.

During 3.6 years of the mean follow-up period (maximum 9.7 years), one of metabolic syndrome components occurred in 752 subjects (54.5%) which consisted of 615 men and 137 women. These were 58.4% of men and 41.9% of women, respectively. Of three metabolic syndrome components, high blood pressure was more prevalent (395/615 [64.2%] in men, 79/137 [57.7%] in women) than dyslipidemia (332/615 [54.0%] in men, 59/137 [43.1%] in women) and hyperglycemia (144/615 [23.4%] in men, 36/137 [26.3%] in women). The Kaplan-Meier curves showed the unadjusted incident rate increased in a stepwise fashion across increasing quartiles (Fig. 3; Log-rank test, p < 0.001; p for trend, p < 0.001). This pattern of an increased incidence according to quartiles remained significant for other obesity parameters including BMI and SFA, although quartiles 2–4 of BMI and quartiles 2–4 of SFA were nearly overlapping (Fig. 1A in the Supplementary Appendix at <http://japanlinkcenter.org/DN/JST.JSTAGE/pjab/88.454>).

Multivariate Cox proportional hazards analysis for the endpoint showed that IAFA, SFA and BMI were significant predictors after adjusting for age, gender (Table 2–Model 1). After adjusting for age, gender, and baseline other factors (Model 2), HRs

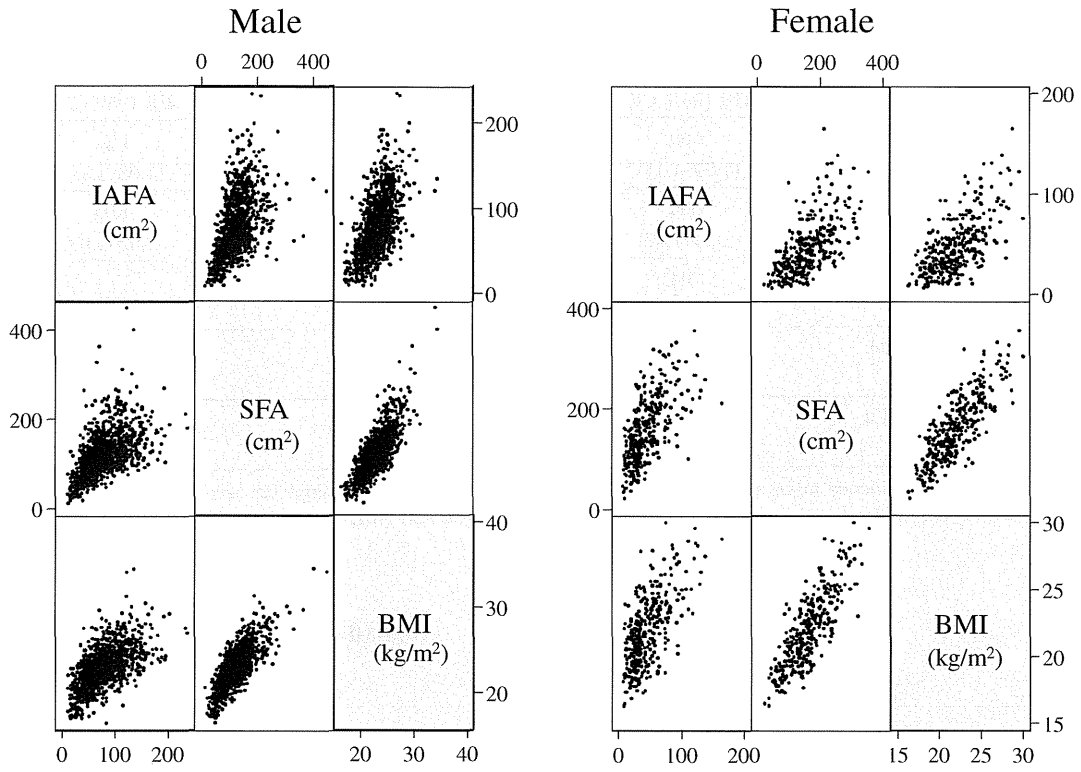


Fig. 2. Correlation matrix. The Pearson's correlation coefficient between IAFAs and SFAs ($r = 0.536$ in male, $r = 0.629$ in female); IAFAs and BMIs ($r = 0.600$ in male, $r = 0.658$ in female); SFAs and BMIs ($r = 0.792$ in male, $r = 0.825$ in female). IAFAs: intra-abdominal fat area; SFAs: subcutaneous fat area; BMIs: body mass index.

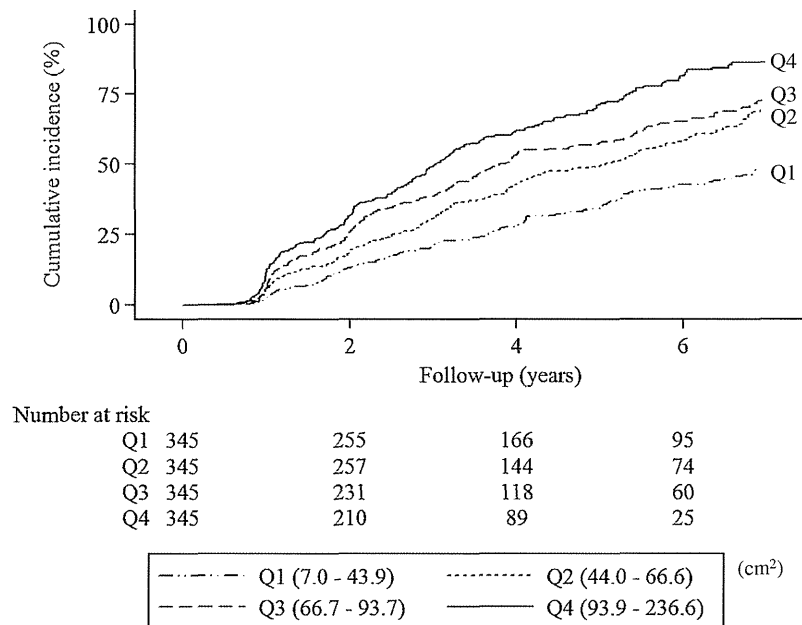


Fig. 3. Kaplan-Meier curves for new onset of components of metabolic syndrome according to intra-abdominal fat area.

Table 2. Hazard ratios for incidence of metabolic syndrome components according to baseline obesity parameters

	IAFA, per 10 cm ²		SFA, per 10 cm ²		BMI, per 1 kg/m ²	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Model 1: Age and gender-adjusted model.	1.09 (1.07–1.11)	<0.001	1.04 (1.03–1.06)	<0.001	1.11 (1.08–1.14)	<0.001
Model 2: Multivariate model. (Model 1 + other factors*)	1.05 (1.03–1.07)	<0.001	1.02 (1.01–1.04)	0.003	1.05 (1.02–1.08)	0.003
Model 3: BMI-adjusted model. (Model 2 + BMI)	1.04 (1.01–1.07)	0.003	1.01 (0.99–1.04)	0.275	—	—
Model 4: SFA-adjusted model. (Model 2 + SFA)	1.04 (1.01–1.07)	0.002	—	—	1.03 (0.98–1.08)	0.318
Model 5: Multivariate model 2. (Model 2 + BMI + SFA)	1.04 (1.01–1.07)	0.004	—	—	—	—

HR: hazard ratio; CI: confidence interval; BMI: body mass index; IAFA: intra-abdominal fat area; SFA: subcutaneous fat area.

* Smoking status, systolic blood pressure, log-triglyceride, HDL-cholesterol, and HbA1c.

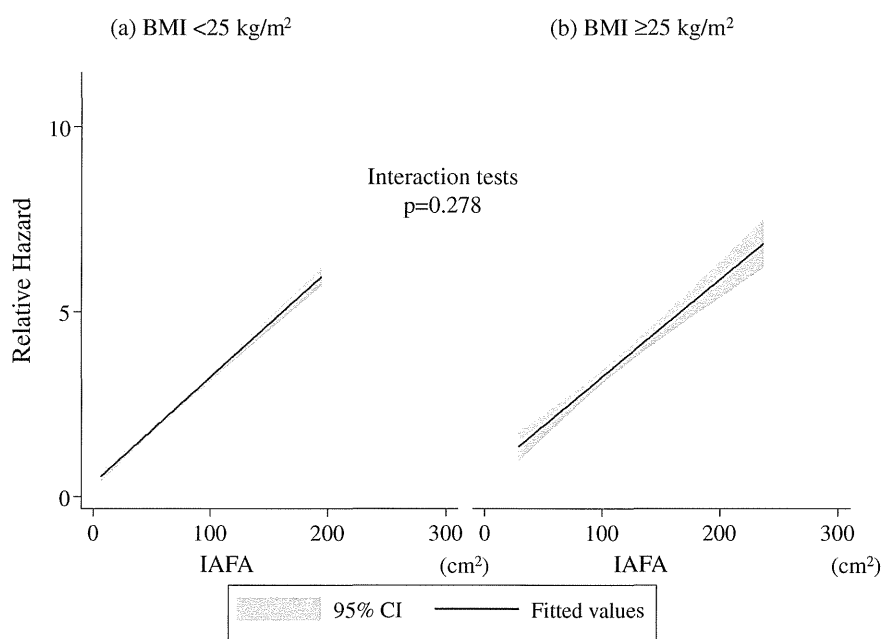


Fig. 4. Relative hazard and intra-abdominal fat area. Relative hazards were calculated on the basis of female gender and baseline data including mean intra-abdominal fat area, mean systolic blood pressure, mean triglyceride, mean HDL-cholesterol, and mean HbA1c in subjects with lower quartile of intra-abdominal fat area. IAFA: intra-abdominal fat area; BMI: body mass index; CI: confidence interval.

were reduced substantially, but broadly similar (IAFA, HR 1.05 per 10 cm², 95%CI 1.03–1.07; SFA, HR 1.02 per 10 cm², 95%CI 1.01–1.04; BMI, HR 1.05 per 1 kg/m², 95%CI 1.02–1.08). After further adjusting for BMI, IAFA remained an independent predictor for the new onset of metabolic syndrome components (HR 1.04, 95%CI 1.02–1.07; Table 2–

Model 3), but SFA did not (HR 1.01, 95%CI 0.99–1.04). In SFA-adjusted model and multivariate model including SFA and BMI, IAFA was still an independent predictor of the endpoint.

In subgroup analyses, we documented 159 cases of the endpoint in obese subjects (BMI ≥25 kg/m²), while 593 cases in non-obese (BMI <25 kg/m²). In

the multiple Cox regression analysis, obese and non-obese subjects showed the same HRs for the endpoint (HR, 1.05; 95% CI, 1.03–1.09 in non-obese; HR 1.05; 95% CI, 1.00–1.10 in obese). There was no significant difference in test for interaction between obese (BMI ≥ 25 kg/m²) or non-obese (BMI < 25 kg/m²) and IAFA in predicting the endpoint ($p = 0.278$; Fig. 4).

Discussion

MERLOT study is the first report of a large-number, long-term follow-up longitudinal analysis on clinical significance of IAFA measured by CT in the metabolic syndrome. MERLOT study demonstrates that IAFA is an independent predictor for the new onset of individual components of the metabolic syndrome in Japanese. In addition, the present study also demonstrates that the finding is significant even in non-obese individuals with BMI < 25 kg/m².

Our findings are in line with previous cross-sectional studies in Japanese that examine the relationship between IAFA measured by CT and metabolic syndrome components.^{5),6),9),10)} Longitudinal studies from a small number of ($n = 300$ – 457) Japanese Americans included patients with high blood pressure, dyslipidemia, and high blood glucose showed that greater abdominal adiposity increased the risk of hypertension,¹¹⁾ insulin resistance,¹²⁾ and coronary heart disease.¹³⁾ While a substudy from the Diabetes Prevention Program for averaged 3.2 years showed IAFA predicted the development of diabetes,¹⁴⁾ this study was limited subjects with BMI ≥ 24 kg/m² (≥ 22 for Asian Americans). MERLOT study includes larger number of subjects with no limits in subjects' BMI, which ranged from 16.3 to 34.5 kg/m².

MERLOT study, using a larger cohort with a long-term follow-up period, verified these preliminary findings observed in a limited number of Japanese-Americans^{11)–13)} and in a relatively short follow-up subgroup study of the Diabetes Prevention Program¹⁴⁾ showing that IAFA is a predictor of the new onset of metabolic syndrome components and further expanded these findings in Japanese without any metabolic syndrome components.

Since another previous study from Japanese Americans showed that the association between IAFA and the future development of the metabolic syndrome appeared to be independent of SFA,¹⁵⁾ the important question is whether or not the association is independent of BMI. MERLOT study documented, for the first time, that the new onset of individual components of the metabolic syndrome is predicted

by IAFA, independently of BMI, in healthy Japanese. There have been debates and research progress on the relative importance of body weight, BMI and abdominal obesity in predicting cardiometabolic disorders.^{7),16)} Although BMI is widely used to classify obesity and identify population at increased risk of obesity-related adverse health outcomes at population level, BMI is an indirect and imperfect measurement of abnormal or excessive body fat accumulation, because it does not distinguish fat mass and lean body mass components. IAFA reflecting abdominal obesity is proposed to be the essential clinical parameter for the metabolic syndrome.¹⁷⁾ MERLOT study demonstrates that IAFA can be a better predictor than BMI for the new onset of individual components of the metabolic syndrome in Japanese.

The results of MERLOT study showed that the important role of IAFA among parameters in rational cardiometabolic risk stratification of Japanese, especially in normal BMI. The “metabolically obese, but normal weight” persons are a subgroup of individuals who have normal weight and BMI but display a cluster of obesity-related abnormalities.¹⁸⁾ These individuals can display premature signs of insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia that may eventually increase their risk for the development of cardiovascular diseases. In general, the presence of these metabolic abnormalities could go undetected for years due to the normal body weight, which may mask the need for early detection and intervention.¹⁹⁾ The previous study reported that abdominal obesity is a good indicator of risk for the metabolic syndrome for non-obese individuals in Western countries (BMI < 30 kg/m²).²⁰⁾ In other study from Nurses' Health Study, abdominal obesity speculated by waist circumference and waist-hip ratio which is essentially limited to apply to differentiate the subcutaneous and intra-abdominal fat is strongly associated with increased coronary heart disease risk among women even with BMI < 25 kg/m².²¹⁾ Our results in MERLOT study using IAFA measured more accurately with CT in Japanese population are consistent with prior findings by using waist circumference in Western population and extended these findings to a large, community-based sample in that we showed that IAFA is associated with a significantly higher prevalence of the metabolic syndrome components in normal-weight subjects (BMI < 25 kg/m²). Furthermore, in MERLOT study, the interaction test for the new onset of metabolic syndrome components between BMI < 25 kg/m² and ≥ 25 kg/m² was not statistically

significant, supporting the risk for the new onset of metabolic syndrome components in non-obese individuals with BMI <25 kg/m² can increase in a similar way compared in obese subjects with ≥25 kg/m². Thus, MERLOT study strongly indicates that IAFA can identify persons who are at greater cardiometabolic risk than are those identified by BMI alone.

IAFA measured by CT involves considerable radiation exposure to subjects, indicated the limited clinical use of IAFA measured by CT. Recently, using the dual bio-impedance method, we succeeded in developing the new equipment detecting IAFA without X ray exposure.^{22),23)}

The limitations of our study include the potential selection bias due to inclusion with subjects who voluntarily chose to be examined by CT. In our study, it was seen in only half of population with IAFA ≥100 cm² (25.6% in men and 5.2% in women) compared with the previous cross-sectional studies, MONK (50.5% in men 11.6% in women)⁵⁾ and VACATION-J (median IAFA was 115.9 cm² in men and 74.2 cm² in women),⁶⁾ in Japan. It was consistent that our study includes healthier population without any metabolic syndrome components. Another limitations include the potential unaccounted confounding by lifestyle changes during the follow-up. However, we performed routine screening of metabolic risk factors and adjusted for several potential confounders.

In conclusion, MERLOT study demonstrates that IAFA is an independent predictor of the new onset of individual components of the metabolic syndrome and also indicates that this finding can be applied to non-obese subjects with BMI <25 kg/m².

References

- 1) The Examination Committee of the Criteria for Metabolic Syndrome in Japan (2005) Definition and criteria of the metabolic syndrome in Japan. *Jpn. Society Intern. Med.* **94**, 188–201.
- 2) Mottillo, S., Filion, K.B., Genest, J., Joseph, L., Pilote, L., Poirier, P., Rinfret, S., Schiffrin, E.L. and Eisenberg, M.J. (2010) The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **56**, 1113–1132.
- 3) Ho, J.S., Cannaday, J.J., Barlow, C.E., Mitchell, T.L., Cooper, K.H. and FitzGerald, S.J. (2008) Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality. *Am. J. Cardiol.* **102**, 689–692.
- 4) Ross, R. and Janssen, I. (2005) *Human Body Composition*. Champaign, IL.
- 5) Miyawaki, T., Hirata, M., Moriyama, K., Sasaki, Y., Aono, H., Saito, N. and Nakao, K. (2005) Metabolic syndrome in Japanese diagnosed with visceral fat measurement by computed tomography. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **81**, 471–479.
- 6) Hiuge-Shimizu, A., Kishida, K., Funahashi, T., Ishizaka, Y., Oka, R., Okada, M., Suzuki, S., Takaya, N., Nakagawa, T., Fukui, T., Fukuda, H., Watanabe, N., Yoshizumi, T., Nakamura, T., Matsuzawa, Y., Yamakado, M. and Shimomura, I. (2012) Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann. Med.* **44**, 82–92.
- 7) Goodpaster, B.H., Krishnaswami, S., Harris, T.B., Katsiaras, A., Kritchevsky, S.B., Simonsick, E.M., Nevitt, M., Holvoet, P. and Newman, A.B. (2005) Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch. Intern. Med.* **165**, 777–783.
- 8) Rothman, K.J. (2002) Measuring interactions. *In Epidemiology; An Introduction*. Oxford University Press: New York, NY, pp. 168–180.
- 9) Oka, R., Kobayashi, J., Yagi, K., Tanii, H., Miyamoto, S., Asano, A., Hagishita, T., Mori, M., Moriuchi, T., Kobayashi, M., Katsuda, S., Kawashiri, M., Nohara, A., Takeda, Y., Hiroshi Mabuchi, H. and Yamagishi, M. (2008) Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **79**, 474–481.
- 10) Eguchi, M., Tsuchihashi, K., Saitoh, S., Odawara, Y., Hirano, T., Nakata, T., Miura, T., Ura, N., Hareyama, M. and Shimamoto, K. (2007) Visceral obesity in Japanese patients with metabolic syndrome: reappraisal of diagnostic criteria by CT scan. *Hypertens. Res.* **30**, 315–323.
- 11) Hayashi, T., Boyko, E.J., Leonetti, D.L., McNeely, M.J., Newell-Morris, L., Kahn, S.E. and Fujimoto, W.Y. (2004) Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Ann. Intern. Med.* **140**, 992–1000.
- 12) Hayashi, T., Boyko, E.J., McNeely, M.J., Leonetti, D.L., Kahn, S.E. and Fujimoto, W.Y. (2008) Visceral adiposity, not abdominal subcutaneous fat area, is associated with an increase in future insulin resistance in Japanese Americans. *Diabetes* **57**, 1269–1275.
- 13) Fujimoto, W.Y., Bergstrom, R.W., Boyko, E.J., Chen, K.W., Leonetti, D.L., Newell-Morris, L., Shofer, J.B. and Wahl, P.W. (1999) Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* **22**, 1808–1812.
- 14) Bray, G.A., Jablonski, K.A., Fujimoto, W.Y., Barrett-Connor, E., Haffner, S., Hanson, R.L., Hill, J.O., Hubbard, V., Kriska, A., Stamm, E. Pi-Sunyer, F.X. and for the Diabetes Prevention Program Research Group (2008) Relation of

- central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Am. J. Clin. Nutr.* **87**, 1212–1218.
- 15) Tong, J., Boyko, E.J., Utzschneider, K.M., McNeely, M.J., Hayashi, T., Carr, D.B., Wallace, T.M., Zraika, S., Gerchman, F., Leonetti, D.L., Fujimoto, W.Y. and Kahn, S.E. (2007) Intra-abdominal fat accumulation predicts the development of the metabolic syndrome in non-diabetic Japanese-Americans. *Diabetologia* **50**, 1156–1160.
- 16) Klein, S., Allison, D.B., Heymsfield, S.B., Kelley, D.E., Leibel, R.L., Nonas, C. and Kahn, R. (2007) Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **30**, 1647–1652.
- 17) Matsuzawa, Y. (2010) Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **86**, 131–141.
- 18) Ruderman, N.B., Schneider, S.H. and Berchtold, P. (1981) The "metabolically-obese," normal-weight individual. *Am. J. Clin. Nutr.* **34**, 1617–1621.
- 19) Karelis, A.D., St-Pierre, D.H., Conus, F., Rabasa-Lhoret, R. and Poehlman, E.T. (2004) Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 2569–2575.
- 20) Ascaso, J.F., Romero, P., Real, J.T., Lorente, R.I., Martínez-Valls, J. and Carmena, R. (2003) Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur. J. Intern. Med.* **14**, 101–106.
- 21) Rexrode, K.M., Carey, V.J., Hennekens, C.H., Walters, E.E., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C. and Manson, J.E. (1998) Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* **280**, 1843–1848.
- 22) Shiga, T., Oshima, Y., Kanai, H., Hirata, M., Hosoda, K. and Nakao, K. (2007) A Simple measurement method of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance analysis. *IFMBE Proceedings* **17**, 687–690.
- 23) Shiga, T., Hamaguchi, T., Oshima, Y., Kanai, H., Hirata, M., Hosoda, K. and Nakao, K. (2009) A new simple measurement system of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance analysis. In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2009. IFMBE Proceedings* **25**, 338–341.

(Received Dec. 27, 2011; accepted Aug. 24, 2012)