

《原著》

非糖尿病罹患者における糖代謝関連物質が骨密度に及ぼす影響：岩木健康増進プロジェクトにおける検討

奥村俊樹¹、高橋一平¹、沢田かほり¹、大久保礼由¹、齋藤勇起²、北川直子¹、福井真司¹、狭戸尾真梨子¹、熊坂義裕³、梅田孝¹、中路重之¹

1 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座
2 大学大学院医学研究科歯科口腔外科講座
3 盛岡大学栄養科学部

キーワード

1. 骨密度
2. 血糖
3. インスリン
4. AGEs
5. 閉経

糖尿病でない一般住民において、骨密度と糖代謝の関係をその機序も含めて疫学的に調査・検討した。

対象は、2011 年度岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診参加者の 529 名であった。骨密度は踵骨の音響的骨評価値 (OSI, Osteo Sono-Assessment Index) により評価した。血液検査で血糖、HbA1c、C-peptide (インスリンの分泌量を反映) 及び AGEs (advanced glycation endproducts) を測定した。

その結果、閉経後女性において OSI の Z 値 (OSI の年齢補正值) は HbA1c 及び C-peptide と正の相関関係を示したが、AGEs とは関連はみられなかった。また血糖、HbA1c は C-peptide と正の相関関係を示したが、AGEs とは関連はみられなかった。

すなわち、糖尿病でない閉経後女性において、血糖の高い状態が続くとインスリンによる骨形成が促進されるが、骨形成の抑制作用を持つ AGEs の産生量には影響を及ぼさないため、相対的に骨形成が優位となり骨密度が上昇する可能性が考えられた。

体力・栄養・免疫学雑誌 第 24 卷 第 2 号 99-105 2014 年

諸言

近年の高齢化により骨粗鬆症は世界的な問題となっている¹⁾。我が国においても、骨粗鬆症による骨折は高齢者の寝たきりの主要な原因であり、これにより QOL が大幅に低下することが明らかとなっている²⁾。このため、骨粗鬆症対策は健康長寿のための重要な課題とされる。一方、骨粗鬆症の有病率は男性に比べ女性で約 3 倍頻度が高く、特に閉経後は骨密度が急激に減少する³⁾。したがって、骨粗鬆症の中でも閉経後骨粗鬆症の予防・対策は特に重要とされる。

現在、糖尿病もまた世界的に急増しており^{4,5)}、近年その合併症として骨粗鬆症が注目されている。すなわち、1 型糖尿病では以前よりその合併症として骨粗鬆症^{6,7)}が指摘されており、これにより骨折リスクが高いことが報告されている⁸⁾。一方、2 型糖尿病については骨密度の減少がみられないために骨粗鬆症との関連はほとんど調査されてこなかった。しかし、2007 年 Vestergaard らは、2 型糖尿病では骨密度が増加しているにもかかわらず、コントロールと比べて全骨折リスクは 1.2 倍、大腿骨頸部骨折は 1.4 倍高いことを報告した⁹⁾。すなわち、2 型糖尿病では骨密度の低下がみられなくとも骨折の危険性が高いことが明らかになって

きた。2 型糖尿病において骨密度が増加する機序としては、インスリンによる骨芽細胞増殖作用が考えられている^{10,11)}。すなわち、インスリン分泌量の増加を伴う 2 型糖尿病では、インスリンにより骨密度が増加すると考えられている¹²⁾。しかし、糖尿病の悪化に伴うインスリン分泌の低下や持続的な高血糖による advanced glycation endproducts (AGEs) の増加は、逆に骨代謝低下を介して骨密度が減少する可能性が報告されている^{13,14)}。また、AGEs は骨中コラーゲンに蓄積することで骨質を低下させ、骨折しやすくなることが指摘されている^{15,16)}。

一方、近年、糖尿病の診断に至らないレベルにおいても、その時点の血糖値が後の糖尿病の合併症のリスクと関連することが報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。すなわち、非糖尿病罹患者 (糖尿病の診断基準に当てはまらない者) においても血糖をより良好に (低く) 保つことが、後の糖尿病合併症の予防に重要である可能性が指摘されている。

しかし、非糖尿病罹患者において、糖代謝と骨密度の関係を検討した研究は以下の 2 本しかみられない^{20,21)}。すなわち、Haffner らは、血糖が高い者はインスリン濃度が増加し、骨密度が高くなる可能性を示した。しかし、この関係は年齢と BMI で補正した後ではみら

れなくなり、この要因として対象数が少なかったことを挙げている²⁰⁾。Abrahamsen らも、血中インスリン濃度と骨密度に関連はみられないことを報告している²¹⁾。このように結果が一致しない要因として糖代謝及び骨密度に影響を及ぼす閉経や生活習慣等の補正がおこなわれていないことが考えられている^{22,23)}。また、そのメカニズムを明らかにするために、インスリン濃度だけでなく AGEs を同時に測定することは重要と考えられる。しかし、骨密度と AGEs を含む糖代謝関連物質の関係を調査した疫学研究はない。

そこで本研究では、糖尿病でない一般成人における骨密度と糖代謝の関連を、インスリン及び AGEs を同時に測定することでその機序も含めて調査・検討した。

対象および方法

(1) 対象者

本研究の対象は、2011 年度岩木健康増進プロジェクトにおけるプロジェクト健診参加者の 809 名であった。このプロジェクトは日本の青森県弘前市の岩木地区住民のうち希望者を対象とし、生活習慣病予防と健康の維持・増進、寿命の延長を目指して企画されたものである。

全参加者から、関連疾患として糖尿病、骨粗鬆症、がんがある者、ステロイド服用者、また HbA1c が 6.1% 以上 (JDS) (6.5% NGSP 値) および空腹時血糖 126mg/dl 以上の者を除いた。さらに欠損値のある者を除外 (計 294 名) して残った男性 209 名、女性 306 名、合計 515 名を対象とした。

(2) 測定項目と測定方法

調査項目は骨密度、血液検査、身体測定、アンケート調査とした。血液検査は、早朝空腹時に座位にて上肢の肘正中静脈より行った。血液検査項目は血清血糖値 (酵素法)、HbA1c (酵素法) とすい臓からのインスリン分泌量を表す C-peptide (免疫測定法) である。尚、HbA1c は JDS 値で測定されたため以降、換算式で算出した NGSP 値も併記する²⁴⁾。

身長、体重を測定し、その値から体格の指標である BMI (body mass index) を算出した。また、対象者には予め自己記入式のアンケートを配布し、プロジェクト健診当日に個人面接を行い回答の確認後に回収した。年齢、性、閉経の有無に関する聞き取りを行った。既往歴は糖尿病、骨粗鬆症、癌に関する聞き取りを行った。薬物服用は骨粗鬆症薬、糖尿病薬、ステロイド服用に関する聞き取りを行った。生活習慣に関する項目は運動習慣、飲酒習慣、喫煙習慣の有無に関する聞き取りを行った。

骨密度は QUS (quantitative ultrasound) 法により踵骨の音響的骨評価値により評価した。踵骨音響的骨評価装置 (ALOKA 社製 AOS-100NW) を用い右踵骨に超音波を照射して測定した。本測定値は超音波伝播速度 (Speed of Sound: 以下 SOS) と超音波透過指標 (Transmission index: 以下 TI) を測定し、その二つから音響的骨評価値 (OsteoSono-Assessment Index; 以下 OSI) を算出する。OSI は演算式 $OSI = TI \times SOS^2$ より算出される演算値であり、本調査では OSI を骨密度の指標とした。本調査では、OSI の値から性・年齢で補正した Z 値を求め、この Z 値と糖代謝関連因子との相関関係を調べた。

Advanced glycation endproducts (AGEs) は加齢とともに体内に蓄積するタンパク質と糖の非酵素的反応により形成された構造物の総称である²⁵⁾。AGEs の形成メカニズムは、メイラード反応と呼ばれ、糖とタンパク質が結合することから始まる。結合により、糖はより安定した形のアマドリ産物 (HbA1c など) に変化する。アマドリ産物は再配置され、最終的にさらに安定した不可逆の AGE 構造物に変化する。

本研究では生体内の AGEs 量を AGE READER (DiagnOptics, Groningen, The Netherlands) により評価した²⁶⁾。この機器は AGEs の蛍光特性を利用して皮膚・皮下の血管壁に蓄積された AGE を非侵襲的に検出する。測定機序は、周囲の光から遮断された状態で前腕皮膚表面 1 cm² の範囲に光を照射し、皮膚からの放出光と励起光を分光計により測定する。その積分データが AGEs として算出される。すでに Meerwaldt らがこの機器による測定値との皮膚生検の AGEs 値との間に強い相関関係を報告している²⁶⁾。

(3) 統計・解析

対象を男女に分け、さらに女性を閉経前女性と閉経後女性で分けた 3 群で、基本属性および生活習慣、血液検査値、AGEs 値、OSI 値を比較した。さらに、女性 (閉経前女性と閉経後女性の両方を含む)、閉経前女性、閉経後女性、男性の各群において、OSI の Z 値 (年齢補正後の OSI 値) と血清血糖、HbA1c、C-peptide、AGEs の相関関係を重回帰分析により検討した。さらに閉経後女性においては血清血糖・HbA1c と C-peptide の相関関係、血清血糖・HbA1c と AGEs の相関関係を重回帰分析により検討した。この際、年齢、BMI、運動習慣、喫煙習慣、飲酒習慣、閉経の有無で補正した。

尚、統計学的解析は SPSS12.0 を利用し、 $p < 0.05$ で有意差ありとし、 $p < 0.1$ で傾向ありとした。

(4) 倫理的配慮

表 1. 対象者の特徴

	男性	閉経前女性	閉経後女性
人数(人)	209	91	215
年齢 (歳)	56.3 ± 13.6	39.1 ± 7.9**	62.7 ± 7.6***††
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 2.8	21.4 ± 2.9**	23.1 ± 3.2††
喫煙習慣のある者 (%)	26.3	14.3	0.7*
飲酒習慣のある者 (%)	75.6	45.1*	20.9***††
週 1 回以上の運動習慣がある者 (%)	35.4	24.2	36.7†
血糖 (mg/dl)	89.4 ± 10.8	81.0 ± 7.2**	88.0 ± 9.4††
HbA1c(JDS) (%)	5.3 ± 0.3	5.1 ± 0.3**	5.3 ± 0.3††
HbA1c(NGSP) (%)	5.7 ± 0.7	5.5 ± 0.7**	5.7 ± 0.7††
C-peptide (pg/ml)	672.2 ± 250.9	625.9 ± 308.7	639.8 ± 267.4
AGEs	2.0 ± 0.7	1.7 ± 0.5*	1.8 ± 0.6*
OSI	2.9 ± 0.4	2.7 ± 0.3**	2.4 ± 0.2***††
OSI の Z 値 (%)	104.5 ± 14.1	100.9 ± 10.2**	102.4 ± 10.6

人数 または 平均値±標準偏差

χ²乗検定 または 一元配置分散分析

* p<0.05 ** p<0.01 : 男性との比較

† p<0.05 †† p<0.01 : 閉経前女性との比較

BMI : body mass index

OSI : 音響的骨評価値

表 2. OSI の Z 値と C-peptide、HbA1c、血清血糖の関連 (女性)

従属変数	β	p 値	R ²
OSI の Z 値 血清血糖	0.01	0.11	0.07
HbA1c	0.14	0.02	0.08
C-peptide	0.04	0.54	0.07
AGEs	-0.01	0.93	0.07

補正項目 : BMI、喫煙、飲酒、運動習慣、閉経の有無

OSI : 音響的骨評価値、AGEs: Advanced glycation endproducts

β : 標準化係数、R² : 決定係数

対象者には、研究の趣旨、研究協力の中断の保証、匿名性の確保およびデータの管理方法について文書および口答にて本人に説明した。その上で、本人に研究協力の承諾を文書で得た。岩木健康増進プロジェクト・プロジェクト健診は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施された。

結果

(1) 対象者の特徴 (表 1)

体格の指標である BMI は男性に比べ閉経前女性は小さかったが、女性の中では閉経前に比べて閉経後女性の方が大きかった (P<0.01)。

喫煙習慣および飲酒習慣のある者は、女性より男性で多かった (P<0.05)。運動習慣のある者は、閉経前女性より閉経後女性で多かった (P<0.05)。

血糖値および HbA1c 値は男性および閉経後女性と比べ閉経前女性は小さかった (P<0.01)。C-peptide 値に関しては男性、閉経前女性、閉経後女性の間には有意差はみられなかった。AGEs 値に関しては女性より男性

で高値であった (P<0.05)。

OSI 値に関しては、男性に比べ女性は低く、女性の中では閉経前に比べて閉経後女性の方が低かった (P<0.01)。

(2) OSI の Z 値と血清血糖、HbA1c、C-peptide AGEs の関係 (表 2-5)

女性全体では OSI の Z 値と HbA1c に有意な正の相関関係がみられたが (P<0.05) (表 2)、閉経前女性では相関関係はみられなかった (表 3)。一方、閉経後女性では OSI の Z 値と HbA1c に有意な正の相関関係がみられ (P<0.05)、さらに C-peptide とも正の相関傾向がみられた (P<0.1) (表 4)。

男性では OSI の Z 値と C-peptide、HbA1c、血清血糖の間に有意な関係はみられなかった (表 5)。

AGEs に関しては、男女共に OSI の Z 値と有意な関連はみられなかった。

(3) 閉経後女性における C-peptide と HbA1c および血清血糖の関係 (表 6)

閉経後女性において C-peptide と HbA1c および血清血糖の間には有意な正の相関関係がみられた (P<0.05)。

表3. OSIのZ値とC-peptide、HbA1c、血清血糖の関連 (閉経前女性)

従属変数		β	P値	R ²
OSIのZ値	血清血糖	0.05	0.63	0.02
	HbA1c	0.04	0.72	0.02
	C-peptide	-0.13	0.25	0.03
	AGEs	0.09	0.40	0.03

補正項目: BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣

OSI: 音響的骨評価値, AGEs: Advanced glycation endproducts

β : 標準化係数, R²: 決定係数

表4. OSIのZ値とC-peptide、HbA1c、血清血糖の関連 (閉経後女性)

従属変数		β	P値	R ²
OSIのZ値	血清血糖	0.10	0.19	0.12
	HbA1c	0.16	0.02	0.13
	C-peptide	0.12	0.09	0.12
	AGEs	-0.05	0.43	0.13

補正項目: BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣

OSI: 音響的骨評価値, AGEs: Advanced glycation endproducts

β : 標準化係数, R²: 決定係数

表5. OSIのZ値とC-peptide、HbA1c、血清血糖の関連 (男性)

従属変数		β	P値	R ²
OSIのZ値	血清血糖	0.05	0.43	0.11
	HbA1c	0.03	0.70	0.11
	C-peptide	0.10	0.15	0.12
	AGEs	-0.00	0.99	0.13

補正項目: BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣

OSI: 音響的骨評価値, AGEs: Advanced glycation endproducts

β : 標準化係数, R²: 決定係数

表6. C-peptideとHbA1c、血清血糖の関連 (閉経後女性)

従属変数		β	P値	R ²
C-peptide	HbA1c	0.14	0.03	0.20
	血清血糖	0.32	0.00	0.27

補正項目: 年齢, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣

β : 標準化係数, R²: 決定係数

表7. AGEsと血清血糖、HbA1cの関連 (閉経後女性)

従属変数		β	P値	R ²
AGEs	血清血糖	-0.08	0.26	0.01
	HbA1c	-0.07	0.35	0.00

補正項目: 年齢, BMI, 喫煙, 飲酒, 運動習慣

AGEs: Advanced glycation endproducts, β : 標準化係数, R²: 決定係数

(4) 閉経後女性におけるAGEsとHbA1cおよび血清血糖の関連 (表7)

閉経後女性においてAGEsとHbA1cおよび血清血糖の間には有意な相関関係はみられなかった。

考察

本調査は、糖尿病でない一般健常者において糖代謝と骨密度の関係について詳細に検討した初めての研究

である。糖尿病罹患患者では骨密度が高くても、骨折のリスクは高く、その機序としてインスリンの関与が指摘されている²⁷⁻²⁹⁾。ロッテルダム研究では、55歳以上の6655名を対象に2型糖尿病と骨密度および骨折の関係について調査し、糖尿病罹患患者は非罹患患者と比べて骨密度が高いにもかかわらず、1.33倍骨折リスクが高いことを報告している³⁰⁾。

一方、実験的研究において、インスリンの注入が注

入部位の骨形成を亢進させることが報告されている³¹⁾。さらに、糖尿病罹患患者においてインスリン濃度と骨密度が正の相関関係を示すことが報告されている¹²⁾。すなわち、糖尿病罹患患者ではインスリン濃度増加により骨密度が上昇すると考えられている。しかし、糖尿病でない一般健常者におけるインスリンと骨密度の関係についてはほとんど調べられておらず、見解も一致していない^{20,21)}。この要因としては、年齢、体格による補正は行われているが、運動を含む生活習慣の補正が行われていないことと対象数が少ないことが考えられる。運動は骨芽細胞を活性化して骨密度に大きく影響を与えるだけでなく、インスリン抵抗性を改善することが知られている²²⁾。喫煙や飲酒もまた骨密度減少のリスク因子である²³⁾。

本結果より、閉経後の女性では、非糖尿病罹患患者（糖尿病の診断基準に当てはまらない者）であっても、C-peptide 値（インスリンの分泌量を反映）が高いと骨密度が高い可能性がみられた。すでに、健常者において、血糖値が高いとインスリン分泌量も増加していることが報告されている³²⁾。本調査においても血糖・HbA1c は C-peptide 値（インスリンの分泌量を反映）と正の相関関係がみられた（表 6）。したがって、閉経後の女性では、糖尿病の有無にかかわらず、血糖の高い状態が続くとインスリンレベルの増加を介して骨密度が高まる可能性が示唆された。

一方、糖尿病における持続的な高血糖は AGEs を増加させ、これが酸化ストレスを介して骨芽細胞を抑制することが報告されている³³⁾。しかし、本調査では血糖および HbA1c と AGEs に関連はみられず、AGEs と骨密度の間にも有意な相関はみられなかった。すなわち、正常範囲内の血糖状態の増減では AGEs 産生に及ぼす影響は少なく、さらに健常者においては AGEs 由来の酸化ストレスが骨代謝に及ぼす影響は小さい可能性が考えられた。したがって、健常者における高血糖は、インスリン濃度の上昇は引き起こすが AGEs の増加は引き起こさないため、相対的に骨形成作用が優位となり、骨密度が上昇した可能性が考えられた。

一方、閉経前女性と男性では、閉経後女性でみられたような“血糖・C-peptide と骨密度の関連”は観察されなかった。この違いの要因として、女性ホルモンの関与が推測された。すなわち、女性ホルモンは女性だけでなく男性においても若い時期の最大骨密度の獲得及びその後の骨密度の維持において重要な役割を果たしているが^{34,35)}、閉経後女性の血中濃度は閉経前女性と比べても男性と比べても低いことが知られている³⁶⁾。すなわち、女性ホルモン濃度が低下した閉経後は、骨密度に対する糖代謝の影響が相対的に表出されやすかった可能性が推測された。

本研究の限界として、女性ホルモンの測定を行っていないために、閉経後女性でのみ糖代謝と骨密度に関連がみられた要因を特定できなかったことが挙げられる。

結論

本調査より、糖尿病に罹患していない閉経後の女性では、高血糖がインスリンレベルの上昇を介して骨密度を増加させる可能性が考えられた。

(受稿 2013/5/22 受理 2013/5/31)

文献

- 1) Giullberg B, Johnell O, Kanis JA: World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-13.
- 2) Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D: Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-61.
- 3) Yamamoto I: Estimate of the osteoporotic population. *Osteoporosis Jpn* 1997;7:10-1.
- 4) Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
- 5) Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, Hu FB: Diabetes in Asia: Epidemiology, Risk Factors, and Pathophysiology. *JAMA* 2009;301:2129-40.
- 6) Christensen JO, Svendsen OL: Bone mineral in pre-and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 1999;10:307-11.
- 7) Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T: Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1196-200.
- 8) Miao J, Brismar K, Nyrén O, Ugarph-Morawski A, Ye W: Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care* 2005;28:2850-5.
- 9) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-9.
- 10) Ogata N, Chikazu D, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Azuma Y, Ohta T, et al: Insulin receptor substrate -1 in osteoblast is indispensable for maintaining bone turnover. *J Clin Invest* 2000;105:935-43.
- 11) Zhang W, Shen X, Wan C, Zhao Q, Zhang L, Zhou Q, Deng L: Effects of insulin and insulin-like growth

- factor 1 on osteoblast proliferation and differentiation: differential signalling via AKt and ERK. *Cell Biochem Funct* 2012;30:297-302.
- 12) Majima T, Komatsu Y, Yamada T, Koike Y, Shigemoto M, Takagi C, Hatanaka I, et al: Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int* 2005;16:907-13.
- 13) Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, Federici A, Odetti P: Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1126:166-72
- 14) Hein G, Wiegand R, Lehmann G, Stein G, Franke S: Advanced glycation end-products pentosidine and N epsilon-carboxymethyllysine are elevated in serum of patients with osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:1242-6.
- 15) Kitayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N: Role of nonenzymatic glycosylation of type 1 collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res* 1996;11:931-7.
- 16) Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, Federici A, Odetti P: Pentosidine effects on human osteoblasts in Vitro. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1126:166-72.
- 17) Paul RG, Bailey AJ: Glycation of collagen: the basis of its central role on the late complications of ageing and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 1996;28:1297-310.
- 18) Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP: Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001;28:195-201.
- 19) Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM: Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002;31:1-7.
- 20) Haffner SM, Bauer RL: The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism* 1993;42:735-8.
- 21) Abrahamsen B, Rohold A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H: Correlations between insulin sensitivity and bone mineral density in non-diabetic men. 2000 British Diabetic Association. *Diabet Med* 2000;17:124-9.
- 22) Kodama S, Shu M, Saito K, Murakami H, Tanaka K, Kuno S, Ajisaka R, et al: Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. *Intern Med* 2007;46:1071-7.
- 23) Flicker L, Hopper JL, Rodgers L, Kaymakci B, Green RM, Wark JD: Bone density determinants in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res* 1995;10:1607-13.
- 24) Atsunori K, Masato K, Eiichi A, Yoshitomo O, Toshiaki H, Hiroshi I, Makoto T, et al: International clinical harmonization of glycated hemoglobin in Japan: From Japan Diabetes Society to National Glycohemoglobin Standardization Program values. *J Diabetes Investig* 2012;3:39-40.
- 25) Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ: Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1146-55.
- 26) Meerwaldt R, Hartog JW, Graaff R, Huisman RJ, Links TP, den Hollander NC, Thorpe SR, et al: Skin autofluorescence, a measure of cumulative metabolic stress and advanced glycation end products, predicts mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3687-93.
- 27) Yamaguchi T, Sugimoto T: Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2011;58:613-24.
- 28) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T: Serum insulin-like growth factor-I level is associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2007;18:1675-81.
- 29) Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, et al: Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993;118:657-65.
- 30) de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA: Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005;16:1713-20.
- 31) Cornish J, Callon KE, Reid IR: Insulin increases histomorphometric indices of bone formation in vivo. *Calcif Tissue Int* 1996;59:492-95.
- 32) Fernandez-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gomez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, Fruhbeck G, et al: The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:237-45.
- 33) Yamagishi S: Role of Advanced Glycation End Products (AGEs) in Osteoporosis in Diabetes. *Curr Drug Targets* 2011 ;12:2096-102.
- 34) Vandenput L, Ohlsson C: Estrogens as regulators of bone health in men. *Nat Rev Endocrinol*

- 2009;5:437-43. Relationship of Serum Sex Steroid Levels to
35) Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL: Estrogens and Longitudinal Changes in Bone Density in Young
bone health in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69:189-92. Versus Elderly Men *J Clin Endocrinol Metab*
36) Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM: 2001;86:3555-61.

Influence of glucose metabolism on the bone density with non-diabetic subjects

Toshiki OKUMURA¹, Ipppei TAKAHASHI¹, Kaori SAWADA¹, Noriyuki OKUBO¹, Yuki SAITO², Naoko KITAGAWA¹,
Shinji FUKUI¹, Mariko SEMATOO¹, Yoshihiro KUMASAKA³, Takashi UMEDA¹, Shigeyuki NAKAJI¹

1 Department of Social Medicine, Hirosaki University Graduate School of Medicine

2 Department of Dentistry and Oral Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine

3 Department of Nutritional Science, Morioka University

The authors examined the relationship between glucose metabolism and bone density among the general population who are not diagnosed with diabetes mellitus. Subjects were 529 adults who participated in the Iwaki Health Promotion Project 2011. Bone density was evaluated using the osteo-sono assessment index (OSI) of the calcaneus using the quantitative ultrasound method. As for blood parameters, serum levels of glucose, HbA1c, C-peptide (which reflects insulin secretion) and AGEs (advanced glycation endproducts) were measured. As a result, Z-score of OSI was significantly correlated with HbA1c and C-peptide level in post-menopausal women, but not AGEs. Therefore, in post-menopausal women, bone density becomes high or maintains its level in those with high blood glucose via increased insulin excretion even those who are not diagnosed with diabetes mellitus.

Key words: bone density, HbA1c, insulin, AGEs, menopause.

別刷請求先：奥村俊樹

〒036-8562 青森県弘前市在府町5

弘前大学医学部大学院医学研究科社会医学講座

TEL: +81-172-39-5041 FAX: +81-172-39-5038

E-mail:okumura@aomoricgu.ac.jp