

目錄

目錄	I
中文摘要	II
Abstract	II
報告內容	
前言	1
研究目的	1
文獻探討	2
研究方法	3
結果	5
討論	7
研究限制	9
結論	10
參考文獻	10
表一 完成介入之實驗組與對照組其基本資料、體位測量、肺功能及使用類固醇藥物情形	15
表二 完成介入之實驗組與對照組其骨質及生化指標情形	16
表三 完成與未完成介入之受試者其基本資料、體位測量及使用類固醇藥物情形	17
表四 完成與未完成介入之受試者其骨質狀況及生化指標	18
表五 實驗組及對照組介入六個月及十二個月後其體組成和肺功能之改變量百分比	19
表六 實驗組與對照組介入六個月及十二個月後其骨質改變量百分比	20
表七 實驗組及對照組介入六個月及十二個月後其血液及尿液生化指標改變量百分比	21
表八 實驗組與安慰劑組於介入後六個月其各變項與骨密度改變量之相關性	22
表九 實驗組與安慰劑組於介入後十二個月其各變項與骨密度改變量之相關性	23
表十 實驗組與對照組於完成介入後各變項與骨密度改變量百分比之複回歸分析	24
表十一 介入後各變項改變量百分比與骨密度改變量百分比之複迴歸分析	25

中文摘要

骨質疏鬆是呼吸道阻塞性疾病患者常見合併症之一，隨著病程發展，腰椎或髖骨骨折發生率也隨之提高。慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者可能因肺功能不佳而使其活動量偏低，且使用糖皮質類固醇藥物可能加速其腰椎及股骨頸骨質流失情形，增加其骨質疏鬆性骨折發生之危險性。本研究以使用吸入性糖皮質固醇藥物的慢性呼吸道阻塞性疾病患者為對象，探討鈣及維生素 D 介入對其骨質狀況之影響。

本研究於中山醫學大學附設醫院胸腔內科門診募集慢性呼吸道阻塞性疾病並使用糖皮質類固醇藥物之患者為受試者，隨機分派為每日補充 550 mg 鈣及 200 IU 維生素 D 之實驗組或安慰劑對照組，介入共十二個月，於基線收集患者的體位測量及醫療史，並於基線與介入後六個月及十二個月分別收集受試者血液樣本及肺功能和骨質檢測資料進行分析；血液分析項目包括 25-羥基維生素 D [25(OH)D]、副甲狀腺素 (parathyroid hormone)、蝕骨指標 (C-terminal telopeptide of type I collagen, 第一型膠原蛋白羧基端胜肽)及成骨指標 (osteocalcin, 骨鈣蛋白)。

結果顯示安慰劑組在介入後十二個月的股骨頸 T-score 較基線時低，而在實驗組則和基線沒有顯著差異。雖然兩組不論在全身平均、腰椎骨及股骨頸骨密度改變量百分比均未發現顯著差異，但可發現在腰椎骨含量及骨密度改變量百分比部分，實驗組在介入後六個月及十二個月均呈現正向增加趨勢，而安慰劑組則均呈現負向減少趨勢。

本研究結果顯示鈣及維生素 D 的介入或許可減少慢性呼吸道阻塞疾病患者腰椎骨骨質流失，但可能需較長的介入時間或較高的劑量。

關鍵詞：鈣、維生素 D、慢性呼吸道阻塞性疾病、骨密度、糖皮質固醇

Abstract

Osteoporosis is one of the most common complications in patients with airway obstructive diseases. The lower physical activity due to poor lung function as well as the use of glucocorticoids for treating diseases may thus increase the risk of osteoporotic fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The current study was carried out to investigate the effects of calcium and vitamin D supplementation on bone status in patients with chronic obstructive airway diseases using glucocorticoids.

Patients with chronic obstructive airway diseases using glucocorticoids were recruited from outpatient department of chest medicine in Chung Shan Medical University Hospital, Taichung. The subjects were randomly assigned to either experimental or placebo group. Daily dose of supplementation was calcium 550 mg plus 200 IU of vitamin D. The duration of intervention was 12 months. All patients were evaluated for anthropometric measurements and medical history at baseline. Collection of blood samples and measurements of bone and pulmonary functions were performed at baseline as well as 6 months and 12 months post-intervention, respectively. The serum levels of 25-hydroxyvitamin D, parathyroid, ICTP(C-terminal telopeptide of type I collagen, bone resorption marker) and OST (osteocalcin, bone formation marker) were analyzed.

The results showed that the mean bone mineral density T-score at femoral neck 12 months post-intervention was lower than at baseline in the placebo group but not in the experimental group. There were no significant differences between groups in the changes in bone mineral density at total body, lumbar spine, and femoral neck. Percentage changes of bone mineral density and bone mineral content at lumbar spine were increased in the experimental group, and were decreased in placebo group 6 months and 12 months post-intervention, respectively.

Supplementation of calcium and vitamin D may decrease bone loss at lumbar spine in patients with chronic obstructive airway diseases using glucocorticoids. Intervention for longer period or with higher dosages may be necessary for observing significant changes in bone measurements.

Key words: Calcium, vitamin D, chronic obstructive airway diseases, bone mineral density, glucocorticoids

前言

骨質疏鬆是慢性呼吸道阻塞性疾病患者常見的合併症之一，且隨著病程的發展，腰椎或髖骨骨折的發生率也隨之提高 [Nishimura *et al.*, 1993; McEvoy *et al.*, 1998; Iqbal *et al.*, 1999; Smith *et al.*, 1999; Brousse *et al.*, 2001; Biskobing, 2002; Katsura and Kida, 2002]。根據研究調查發現，約有35~72%的COPD患者有骨質不足 (osteopenia)情形，且有36~60%的COPD患者已達骨質疏鬆 (osteoporosis)程度 [Iqbal *et al.*, 1999; Incalzi *et al.*, 2000]。另外，長期使用糖皮質類固醇藥物治療的氣喘患者，其骨質下降的程度高達28%，發生骨質疏鬆及骨折的機率也較高 [Adinoff and Hollister, 1983; Luengo *et al.*, 1991; Smith *et al.*, 1999; Kearney and Lockey, 2006]。

目前對於骨質疏鬆的預防及治療，在營養介入部分仍以鈣及維生素 D 的介入為主。對於 50 歲以上成年人建議每天至少攝取 1200 mg 的鈣質；若已經診斷出有因使用糖皮質類固醇而導致骨質疏鬆則建議每天補充 1500 mg 鈣及 400 IU 維生素 D 來維持體內鈣平衡 [Lane and Lukert, 1998; Goldstein *et al.*, 1999; Baxter, 2000; Biskobing, 2002; Grossman *et al.*, 2010]。因此慢性呼吸道疾病患者若適量補充鈣及維生素 D 應可以減緩其骨質流失，進而減少發生骨質疏鬆性骨折的機率。

研究目的

過去的研究指出鈣及維生素 D 的補充有避免骨質流失的作用，而本實驗室過去的研究發現慢性呼吸道阻塞性疾病患者其罹患骨質疏鬆的盛行率是一般健康人的 2~3 倍。因此本研究的目的為：

- (1) 探討鈣及維生素 D 的補充，對於使用糖皮質類固醇藥物治療之慢性呼吸道阻塞性疾病患者其骨密度、骨代謝指標及肺功能之影響。
- (2) 探討鈣及維生素 D 介入後，受試者其體位測量、肺功能及生化指標之改變量百分比與骨密度改變量百分比之相關性。

文獻探討

呼吸道阻塞性疾病 (obstructive airway diseases) 包含氣喘 (asthma) 及慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)。

1. 氣喘

氣喘是一種會反覆發作的慢性呼吸道阻塞性疾病，主要受到遺傳、體質及環境因素影響。主要特徵為氣道的不穩定性，受到內因性或外因性的刺激時會導致過度的氣管收縮。常見的症狀有間歇性呼吸困難、喘鳴、胸悶及咳嗽；一般常在夜晚或凌晨發作。其症狀會自行緩解或經適當治療而恢復。

隨著環境因素的惡化，氣喘的嚴重度及盛行率在近幾年有逐漸升高的趨勢 [Masoli *et al.*, 2004; Kasznia-Kocot *et al.*, 2010; Ljustina-Pribic *et al.*, 2010; Martino and Prescott, 2011]。根據健保局資料統計顯示，民國 89-96 年台灣地區的氣喘盛行率為 11.9% [Hwang *et al.*, 2010]。西元 2004 年全球罹患氣喘多達 3 億人，估計到 2025 年罹患氣喘的人數會增加約 1 億人 [Masoli *et al.*, 2004]。而在氣喘死亡率方面，估計全球每 250 人中就有 1 人死於氣喘 [Masoli *et al.*, 2004]。

2. COPD

COPD 是一種呼氣氣流受阻，而且無法以藥物完全恢復之疾病；其發生是由於肺臟對於有害微粒

或氣體的不正常發炎反應所導致，通常是漸進式惡化。根據台大郭壽雄教授以 2003 年健保碼抽樣調查發現，台灣地區 COPD 盛行率為 6.77%，而國內 40 歲以上成人罹患 COPD 的比率高達 16%〈郭，2004〉。1999 年台灣 COPD 的死亡率為每十萬人口中有 7.36 人 [Kuo *et al.*, 2005]。98 年度健保局資料統計發現國內共有七十四萬六千七百餘人因 COPD 而就醫及住院治療，總醫療支出將近四十億元〈中央健康保險局，2009〉。1990 年 COPD 為全球死因第六位，且隨著吸菸率上升及各國的人口變化，預估到 2020 年時將晉升為全球死因第三位 [Murray and Lopez, 1997; Lopez *et al.*, 2006]。在 2000 年全球有 270 萬人死於 COPD，其中有一半以上發生在亞太地區，並預估未來對於社會及經濟的負擔將持續增加 [Murray and Lopez, 1997; Tan, 2011]。

COPD 除了造成患者呼吸喘鳴等身體不適外，也可能進一步影響患者的情緒、社會功能角色、日常活動及娛樂消遣等生活品質相關因子，甚至造成憂鬱症 [McSweeney *et al.*, 1982]。

根據世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 國際疾病分類第九版 (ICD-9)，2002 年慢性呼吸道阻塞性疾病在台灣佔十大死因第六位 [Kuo *et al.*, 2005]。而根據行政院衛生署所公布民國 98 年國人十大死因中，慢性下呼吸道疾病為第七位，佔所有死亡人口 3.5% 〈行政院衛生署，2009〉。

由以上資料可得知慢性呼吸道阻塞性疾病其盛行率及死亡率均高，且除了造成社會經濟負擔外，也會嚴重影響到患者的日常活動及生活品質。雖然目前對於慢性呼吸道阻塞性疾病其病理機制及疾病管理的知識已有進步，但仍是臨床及公共衛生值得注意的議題。

骨質疏鬆 (osteoporosis) 是一種全身性的骨骼疾病，其特徵是骨組織的微結構破壞進而造成低骨量，增加骨骼的易脆性及骨折發生的風險，特別是在髖骨、腰椎骨及前臂遠端腕骨 [Anonymous, 1993; Heaney, 1998]。根據世界衛生組織於 1994 年所公布的成年人骨質疏鬆症定義為『一種因骨量減少或骨密度降低造成骨骼微細結構發生破壞的疾病，惡化的結果將導致骨骼脆弱，並明顯增加骨折風險』(WHO, 1994)。

從 1996-2000 年的健保資料分析發現國人髖骨骨折的比率位居全華人地區之冠，且發生髖骨骨折的老人一年內死亡率女性佔 15%，男性則佔 22%，顯示骨質疏鬆對國人健康具有相當重大的影響 [Chie *et al.*, 2004]。發生髖骨骨折的病人在急性醫療期的花費至少 10 萬元，且國內每年因骨質疏鬆症引起髖骨骨折而開刀的醫療支出就耗費 10 億元以上，後續的醫療照護及社會資源估計耗費 30 億元〈中華民國骨質疏鬆學會〉。在美國每年也約有一百五十萬人因骨質疏鬆而發生骨折，醫療花費約佔 130 億美元。隨著全球人口的壽命延長，骨質疏鬆和骨質疏鬆性骨折將成為未來一個重大的衛生醫療問題 [Hurley and Khosla, 1997]。

呼吸道阻塞性疾病不僅影響呼吸道功能，也會造成活動力減少、右心室衰竭及降低生活品質。嚴重 COPD 患者常有惡病質 (cachexia) 情形發生，由於肌肉使用減少造成骨骼肌消耗而更顯虛弱，且也使病人發生骨質疏鬆、憂鬱及慢性貧血的機率增加 [Gel'tser *et al.*, 2000; Bon *et al.*, 2010; Cazzola *et al.*, 2010]。骨質疏鬆是慢性呼吸道阻塞性疾病患者常見的合併症之一，且隨著病程的發展，腰椎或髖骨骨折的發生率也隨之提高 [Nishimura *et al.*, 1993; McEvoy *et al.*, 1998; Iqbal *et al.*, 1999; Smith *et al.*, 1999; Brousse *et al.*, 2001; Biskobing, 2002; Katsura and Kida, 2002]。根據研究調查發現，約有 35~72% 的 COPD 患者有骨質不足 (osteopenia) 情形，且有 36~60% 的 COPD 患者已達骨質疏鬆 (osteoporosis) 程度 [Iqbal *et al.*, 1999; Incalzi *et al.*, 2000]。另外，長期使用糖皮質類固醇藥物治療的氣喘患者，其骨質下降的程度高達 28%，發生骨質疏鬆及骨折的機率也較高 [Adinoff and Hollister, 1983; Luengo *et al.*, 1991; Smith *et al.*, 1999; Kearney and Lockey, 2006]。

目前認為造成慢性呼吸道阻塞性疾病患者骨質流失的危險因子包括：(1) 抽菸；(2) 維生素 D 缺乏；(3) 體重減輕及骨骼肌減少；(4) 使用糖皮質類固醇藥物；(5) 性腺低下；在上述危險因子中，糖皮質類固醇藥物是導致續發性骨質疏鬆最常見的原因。長期使用糖皮質類固醇的患者中高達 90% 有明顯的

骨質流失並增加骨折的風險 [Ledford *et al.*, 1998; Laan *et al.*, 1999; Zaqqa and Jackson, 1999]。相較於只使用支氣管擴張劑的COPD患者，使用口服性糖皮質類固醇治療的患者其T-score明顯較低，且骨折發生率明顯較高 [McEvoy *et al.*, 1998; Iqbal *et al.*, 1999]。而長期使用糖皮質類固醇藥物治療的氣喘患者，其骨質下降程度高達28%，發生骨質疏鬆及骨折的機率也較高 [Adinoff and Hollister, 1983; Luengo *et al.*, 1991; Ledford *et al.*, 1998; Smith *et al.*, 1999; Kearney and Lockey, 2006]。吸入型糖皮質類固醇藥物雖然可以減少口服性糖皮質類固醇藥物所造成的全身性影響，但目前許多研究發現使用吸入性類固醇藥物的慢性呼吸道阻塞性疾病患者，其腰椎骨密度有明顯較低的情形，仍可能造成骨質疏鬆而增加骨折風險 [Luengo *et al.*, 1991; Wolff *et al.*, 1991; Packe *et al.*, 1992; Ip *et al.*, 1994; Marystone *et al.*, 1995; Toogood *et al.*, 1995; McEvoy *et al.*, 1998; Goldstein *et al.*, 1999; Dam *et al.*, 2010]。

目前對於骨質疏鬆的預防及治療包括藥物及營養介入。藥物部分包括雙磷酸鹽類 (bisphosphonates)、荷爾蒙替代療法 (hormone replacement therapy)、降鈣素 (calcitonin)及副甲狀腺素荷爾蒙 1-34 (parathyroid hormone 1-34)；營養介入部分則以鈣及維生素 D 的介入為主。目前的研究發現對於停經後婦女給予鈣及維生素 D 補充對其骨質有所幫助 [Eastell, 1998]；而老年婦女每天給予 1~2g 磷酸鈣及 800 IU 維生素 D 介入，發現其髖骨及非椎體性骨折的發生率有顯著降低 [Chapuy *et al.*, 1994]。此外，亦有研究結果顯示老年婦女予以注射維生素 D₂ (ergocalciferol)，其骨折發生率較低 [Heikinheimo *et al.*, 1992]。至於在續發性骨質疏鬆患者方面，有研究以使用低劑量糖皮質類固醇的類風濕性關節炎患者為對象，以 1000 mg 鈣及 500 IU 維生素 D 介入兩年後發現，鈣及維生素 D 的補充可避免腰椎骨的骨質流失 [Buckley *et al.*, 1996]。雖然也有研究指出對於使用高劑量口服性糖皮質類固醇的患者以鈣及維生素 D 介入似乎對骨密度的增加沒有明顯作用，但對於降低早期的骨質流失仍有幫助 [Adachi *et al.*, 1996]。因此目前對於 50 歲以上成年人仍建議每天至少攝取 1200 mg 的鈣質；若已經診斷出有因使用糖皮質類固醇而導致骨質疏鬆則建議每天補充 1500 mg 鈣及 400 IU 維生素 D 來維持體內鈣平衡 [Lane and Lukert, 1998; Goldstein *et al.*, 1999; Baxter, 2000; Biskobing, 2002; Grossman *et al.*, 2010]。

根據美國第三次全國健康及營養調查 (the Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III)發現體內 25(OH)D 濃度與肺功能 FEV₁ 及 FVC 有明顯相關 [Black and Scragg, 2005]。先前的研究發現有吸菸的非裔美國人比白人會較快發展出嚴重呼吸道阻塞的情形，有學者推測這情形和非裔美國人體內的 25(OH)D 濃度較低，因此增加了對慢性呼吸道阻塞性疾病的易感性 [Chatila *et al.*, 2004; Black and Scragg, 2005]。

綜合以上結果，對於慢性呼吸道阻塞性疾病患者補充足夠的鈣及維生素 D 不只是對於骨質疏鬆性骨折有保護作用，還可能對呼吸道的發炎反應產生負調控，同時提高非特異性的免疫防禦。

研究方法

研究設計

本研究為一實驗對照隨機研究。研究計畫經由中山醫學大學附設醫院人體試驗委員會核准同意後進行。所有受試者均簽署受試者同意書。

受試者招募

本研究於中山醫學大學附設醫學中心胸腔內科招募受試者。以經醫師確診為慢性呼吸道阻塞性疾病並使用糖皮質類固醇藥物之患者為對象，患者若有以下情形則予以排除：(1)最近五年內經由醫師診斷發生骨折者；(2)女性若已停經但未超過十年或曾使用荷爾蒙替代療法者；(3)患有有可能影響鈣消化吸收之腸胃道疾病，或可能影響鈣或維生素 D 代謝之肝、腎及內分泌失調疾病者；(4)患有已知可能導致續發性骨質疏鬆之其他疾病。於 2009 年 2 月至 2010 年 2 月共招募 82 位符合本研究條件之受試者。如個案於試驗進行期間發生病況惡化或骨折情形，則提早終止對該個案之介入試驗。

補充劑介入

本研究將受試者隨機分成實驗組或安慰劑組。實驗組給予 550 mg 鈣及 200 IU 維生素 D₃ (以下所稱維生素 D 補充劑均指維生素 D₃)之鈣片複合錠劑，安慰劑組則給予玉米澱粉錠劑，兩組均請受試者在每天早餐飯後服用一顆。每次提供患者三個月所需份量，請受試者於每三個月回診時帶回補充劑罐以計算遵從度，並給予新的補充劑。介入試驗總計十二個月。

資料收集與檢測分析：

I. 基本資料：

於介入前收集受試者之各項基本資料，包括：性別、年齡、病歷紀錄、生活及飲食習慣，並記錄女性是否停經，已停經者予以記錄其停經年齡。

II. 藥物使用情形：

紀錄患者使用口服性及吸入性糖皮質類固醇藥物之情形，以 100 微克 beclomethasone 為基準，以同等劑量概念將 80 微克 budesonide、50 微克 fluticasone 及 200 微克 triamcinolone 均換算為 beclomethasone [Gonnelli *et al.*, 2010]。

III. 體位測量：

● 患者於基線測量其身高 (body height, cm)、體重 (body weight, kg)、腰圍 (waist circumference, cm) 及臀圍 (hip circumference, cm)，並計算其身體質量指數 (BMI, kg/m²) 及腰臀比 (waist to hip ratio, WHR)，且於介入後六個月及十二個月追蹤測量其體重。

IV. 肺功能檢測：

由中山醫學大學附設醫學中心呼吸治療師以肺量計 (spirometry, Vmax 229 Series, Sensor Medics, Yorba Linda, USA) 測量深呼吸後用力呼氣之用力肺活量 (forced vital capacity, FVC, L) 及一秒鐘用力呼氣量 (forced expiratory volume in one second, FEV₁, L)，並進一步計算其用力呼氣一秒率 (FEV₁/FVC %, %)；另外根據受試者之性別、年齡及身高計算其用力肺活量百分比預測值 (FVC% predicted, %) 和一秒鐘用力呼氣量百分比預測值 (FEV₁% predicted, %) [Hankinson *et al.*, 1999]。

V. 骨密度檢測：

由中山醫學大學附設醫院核子醫學科醫事放射師以雙能量 X 光吸收儀 (Lunar DPX Pro™ densitometer, GE Healthcare, Belgium) 測量受試者之全身體脂肪百分比 (body fat %, %) 和瘦體組織百分比 (fat-free mass %, %)，及全身 (total body, TB)、腰椎 (lumbar spine, LS) 第一至四節 (L1-L4) 和兩側股骨頸 (femoral neck, FN) 的骨礦物含量 (bone mineral content, BMC, in g) 和骨礦物密度 (bone mineral density, BMD, in g/cm²)；股骨頸方面以較低一側為依據，若單側股骨頸有使用人工關節置換，則取另一側的數值為代表。所得之骨密度值與同種族且同性別健康成年人〈20-29 歲〉之巔峰平均值比較推算，所得之標準差數為 T 值 (T-score)。並參考世界衛生組織的骨質疏鬆診斷標準 (WHO, 2003) 如下：

骨質疏鬆診斷標準

T-score	診斷標準
> -1	正常
-1 ~ -2.5	骨質不足 (osteopenia)
< -2.5	骨質疏鬆 (osteoporosis)

VI. 血液樣本分析：

血液樣本由中山醫學大學附設醫院醫護人員採集，以不含抗凝血劑之真空採血管收集受試者 15 c.c 的全血，避光靜置於冰中。使用離心機 (Hitachi CT6D, United Kingdom) 以 3000rpm 轉速離心 15 分鐘分離出血清。將血清分裝於 1.5c.c 的微量離心管 (eppendorf) 中，在分析前保存於 -80°C 冰箱中。

- 副甲狀腺素 (parathyroid hormone, PTH) :
本研究採用 PTH 免疫放射檢測分析商業套組 (Total intact PTH IRMA kit, Scantibodies, USA) 檢測受試者血清 PTH 濃度，單位以 pg/mL 表示。健康成人血清中正常 PTH 濃度為 10 - 57 pg/mL。
- 25 羥基維生素 D [25-Hydroxyvitamin D₃, 25(OH)D₃] :
本研究以 25OH-VIT D₃ 放射免疫分析商業套組 (25-Hydroxyvitamin D₃ RIA kit, DIAsource, Belgium) 檢測受試者血清 25(OH)D₃ 濃度，單位以 ng/mL 表示。健康成人 (18-65 歲) 血清中正常 25(OH)D₃ 濃度為 7.6 - 75 ng/mL。
- 第一型膠原蛋白羧基端胜肽 (carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, ICTP) :
本研究採用 ICTP 放射免疫分析商業套組 (C-terminal telopeptide of type I collagen RIA kit, Orion Diagnostica, Finland) 檢測受試者血清 ICTP 濃度，單位以 μg/L 表示。健康成人 (19-74 歲) 血清中正常 ICTP 濃度：男性為 2.1-5.6 μg/L，女性為 2.1-5.0 μg/L。
- 骨鈣蛋白 (osteocalcin, OST) :
本研究採用 hOST 免疫放射檢測分析商業套組 (Human intact osteocalcin IRMA kit, DIAsource, Belgium) 檢測受試者血清 OST 濃度，單位以 ng/mL 表示。健康成人血清中正常 OST 濃度為 5 - 25 ng/mL。

VII. 尿液樣本分析：

尿液樣本於受試者每次回診時發給尿杯收集其尿液。尿液檢體委由中山醫學大學附設醫院檢驗科進行分析。

- 尿鈣 (urine calcium, mg/dL)：評估受試者體內鈣的排出情形。
- 尿磷 (urine phosphate, mg/dL)：評估受試者體內磷的排出情形
- 肌酸酐 (urine creatinine, mg/dL)：以單次尿液所得之肌酸酐值，作為推算 24 小時尿液的基準。並進一步進算尿鈣/肌酸酐比值及尿磷/肌酸酐比值。

統計方法

本研究以 SAS for Windows v9.1 (SAS institute, Inc., Cary, NC, U.S.A) 統計軟體進行資料分析及統計。連續變項以平均值加減標準誤 (mean ± SE) 表示，類別變項則以實際個體數 (n) 或頻率呈現。以 Shapiro-Wilk 檢定 (Shapiro-Wilk test) 或殘差檢定進行常態分佈檢定。類別變項之分佈以卡方檢定 (chi-square test) 或費雪精確檢定 (Fisher's exact test) 進行比較；連續變項則以 Student's t 檢定 (Student's t-test) 或 Wilcoxon 排序和檢定 (Wilcoxon rank sum test) 比較兩組間的差異，並以 Wilcoxon 符號等級檢定 (Wilcoxon signed-rank test) 比較介入前後的差異；以多元線性迴歸 (multiple linear regression) 探討各變項與骨密度之相關性，並以變異數膨脹因子 (variance inflation factor, VIF) 檢視迴歸模式的多元共線性。分析結果以 p < 0.05 代表具有統計上顯著之差異。

結果

完成介入之受試者共有 46 位，分別為實驗組 26 人，安慰劑組 20 人。介入完成率實驗組為 63.4%，安慰劑組為 48.8%。實驗組未完成介入原因有：一人氣切、一人對鈣片過敏、一人病情惡化排除、兩人退出、兩人去世、八人未於時間內回診而排除，安慰劑組未完成介入原因有：一人肺癌、一人頭部骨折、一人血管瘤、一人腎結石、三人退出、一人去世、十二人未於時間內回診而排除。完成介入之受試者其基線之基本資料、體位測量、肺功能及類固醇藥物使用情形列於表一，骨質檢測及生化指標列於表二。完成介入之實驗組與安慰劑組在基線各項資料及檢測均沒有顯著差異。

由於完成介入率僅 56%，因此分析完成介入與未完成介入之受試者於基線之各項資料及檢測結果，觀察兩類受試者間是否有何差異而影響介入完成率。完成介入與未完成介入之受試者其基線之基

本資料、體位測量、肺功能檢測及類固醇藥物使用情形結果列於表三，骨質檢測及生化指標列於表四。在基本資料、類固醇藥物使用情形、骨質狀況及生化指標方面，完成與未完成介入之受試者間並沒有顯著差異；未完成介入之受試者中 COPD 的患者顯著較少。此外，在體重、一秒鐘用力呼氣量及用力肺活量方面，未完成介入的受試者顯著較低（表三）。此結果可能表示未完成介入之受試者雖以氣喘患者居多，但其在醫療遵從度上卻較差，可能因此造成流失率偏高。

表五呈現兩組於介入後六個月及十二個月其體組成和肺功能之改變量百分比。改變量百分比之計算方法為：

- 六個月改變量百分比 (percent change in 6 months, %)
= (介入後六個月檢測值 - 基線值) ÷ 基線值 × 100%
- 十二個月改變量百分比 (percent change in 12 months%)
= (介入後十二個月檢測值 - 基線值) ÷ 基線值 × 100%

可觀察到介入後六個月及十二個月在 BMI 及體脂率改變量百分比方面，實驗組均呈現負向改變，而安慰劑組則均呈現正向改變；此外，可觀察到在瘦體組織改變量百分比方面，實驗組均呈現正向改變，而安慰劑組均呈現負向改變。雖然實驗組與安慰劑組在介入後六個月及十二個月其 BMI、體脂率及瘦體組織率未發生顯著改變，但可由改變量百分比方面觀察到兩組在體組成分布上已逐漸產生改變。介入後六個月及十二個月之肺功能改變量百分比在實驗組與安慰劑組均未發現顯著差異，但實驗組於介入後六個月及十二個月其一秒鐘用力呼氣量百分比預測值與用力肺活量百分比預測值之改變量百分比均為負向改變，安慰劑組均呈現正向改變，且實驗組在介入後十二個月其用力肺活量百分比預測值之改變量百分比與安慰劑組有顯著差異。

表六呈現兩組在全身、腰椎及股骨頸骨含量及骨密度之改變百分比。兩組之全身、腰椎及股骨頸骨含量和骨密度於介入後六個月與十二個月改變量百分比間沒有發現顯著差異，但在全身骨密度改變量百分比方面，實驗組於介入後六個月及十二個月均呈現正向改變，而安慰劑組則均呈現負向改變，且實驗組於介入後六個月其全身骨密度改變量百分比和安慰劑組相較具有顯著差異。在腰椎骨骨礦物量及骨密度改變量百分比方面，兩組間雖然沒有發現顯著差異，但可觀察到實驗組在介入後六個月及十二個月呈現正向改變趨勢，而安慰劑組則呈現負向改變趨勢；股骨頸改變量百分比方面，雖然實驗組在介入後六個月其骨密度改變量百分比呈現負向改變，但於介入後十二個月則呈現正向改變之情形，而安慰劑組在介入後六個月及十二個月均呈現負向改變之情形；但兩組於介入後六個月及十二個月其實際骨密度並未發現顯著差異。

表七呈現兩組於介入後六個月及十二個月其血液及尿液生化指標之改變量百分比。實驗組的蝕骨指標 ICTP 濃度在介入後六個月其改變量百分比為負向改變，且和安慰劑組有顯著差異，雖然在介入後十二個月其改變量百分比有顯著升高，但仍低於安慰劑組；而安慰劑組其蝕骨指標 ICTP 濃度於介入後六個月及十二個月其改變量百分比均為正向改變，且在介入後十二個月其改變量百分比顯著高於六個月改變量百分比。成骨指標 OST 濃度方面，實驗組與安慰劑組在介入後均呈現負向改變情形，且在兩組間未呈現顯著差異。尿液生化指標方面，由於實驗組有使用鈣及維生素 D 介入，因此可觀察到其尿鈣/肌酸酐比值之改變量百分比比較安慰劑組高。

由以上結果可推測雖然兩組在介入後其骨密度尚未有顯著改變，但在骨密度改變量百分比方面，可觀察到安慰劑組呈現骨質流失情形，而實驗組則呈現骨質維持或增加；且在骨代謝指標改變量百分比方面，安慰劑組呈現蝕骨作用增加及成骨作用減少，顯示此類患者持續發生骨質流失，而在實驗組則可觀察到骨質流失趨緩的趨勢。

表八呈現兩組於介入六個月後各變項改變量百分比與骨密度改變量百分比之相關性。實驗組在介入六個月後，全身骨密度改變量百分比與 FEV₁/FVC 比值改變量百分比成顯著正相關，而用力肺活量

和成骨指標 OST 之改變量百分比與腰椎骨骨密度改變量百分比成顯著負相關，股骨頸骨密度改變量百分比則和 BMI 改變量百分比成顯著正相關；而在安慰劑組則觀察到全身骨密度改變量百分比與 BMI 及體脂率改變量百分比成顯著正相關，並和瘦體組織率改變量百分比成顯著負相關，與其他指標改變量則無顯著相關性。

表九呈現兩組於介入十二個月後各變項改變量百分比與骨密度改變量百分比之相關性。在介入後十二個月，實驗組在一秒鐘用力呼氣量之改變量百分比與全身骨密度改變量百分比成顯著正相關，而其尿磷/肌酸酐比值改變量百分比與腰椎骨密度改變量百分比成顯著負相關；安慰劑組方面則是尿鈣/肌酸酐比之改變量百分比與股骨頸骨密度改變量百分比呈顯著正相關。

表十呈現實驗組與安慰劑組於介入結束時各變項改變量百分比與骨密度改變量百分比之複迴歸分析；以變異數膨脹因子檢視迴歸模式中各變項之共線性，發現 ICTP 與尿鈣/肌酸酐比值改變量百分比其共線性均大於 10，故將此兩項變項刪除後進行各變項改變量百分比與骨密度改變量百分比之複迴歸分析。可發現介入後十二個月，安慰劑組經調整年齡、性別、用力肺活量及其他血液生化指標後，其 BMI 及 25(OH)D 濃度改變量百分比與全身骨密度呈顯著正相關。顯示在一般有使用糖皮質類固醇藥物的慢性呼吸道阻塞性疾病患者，體重及體內 25(OH)D 濃度的增加對骨密度有助益。

表十一匯整實驗組及安慰劑組於介入後六個月及十二個月其各變項改變量百分比和骨密度改變量百分比進行複迴歸分析。可發現經調整年齡、性別、組別、BMI、肺功能及各項生化指標後，在全身骨密度方面，實驗組和血清 25(OH)D 濃度改變量百分比與全身骨密度改變量百分比呈顯著正相關，而蝕骨指標 ICTP 濃度改變量百分比則與全身骨密度改變量百分比呈顯著負相關；在腰椎骨方面，成骨指標 OST 濃度改變量百分比與腰椎骨骨密度改變量百分比呈顯著負相關；而在股骨頸方面，可發現性別及尿鈣/肌酸酐比值改變量百分比與股骨頸骨密度改變量百分比呈顯著正相關；顯示當受試者為女性時，其骨質流失情形可能減少；而尿鈣/肌酸酐比值改變量百分比與股骨頸骨密度改變量百分比呈正相關，可推測當鈣質攝取增加對股骨頸骨密度改變量百分比有正向影響。由以上結果可推測鈣及維生素 D 的補充或攝取增加可能對女性避免其股骨頸骨質流失的效果較佳。

討論

過去研究結果指出鈣及維生素 D 對於脂肪組織的代謝具有調控作用； $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 可促進鈣在脂肪細胞中的流動，進而刺激脂肪生成、降低脂肪分解及增加對三酸甘油脂的貯存，而血清鈣升高會抑制腎臟 1α -羥化酶 (1α -hydroxylase) 進而抑制體內 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 生成，因此可減少其對脂肪生成的刺激作用而減少脂肪組織量 [Zemel, 2001]；其他的研究也發現補充鈣及維生素 D 可減少脂肪細胞的大小、減少內臟脂肪面積及減少體脂肪的增加 [Zhou *et al.*, 2010; Caron-Jobin *et al.*, 2011]。因此鈣及維生素 D 的補充可能致使實驗組與安慰劑組其體脂率改變量百分比有所差異。本研究中分析 25(OH)D 作為評估體內維生素 D 營養狀況之指標，但未分析體內 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 濃度，無法確認患者體內維生素 D 的活化情形，因此無法直接推測是否由於 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 的作用造成兩組在體脂率改變量百分比上的差異；此外，也未測量內臟脂肪面積或取脂肪細胞進行分析，雖然有測量全身體組成並計算體脂率，但在介入前後及與安慰劑組相較並未發現顯著差異，因此無法確認鈣及維生素 D 的介入是否確實影響體內脂肪代謝。

由於 COPD 患者其肌肉強度明顯較差 [Roig *et al.*, 2011]，而肌肉強度下降可能造成患者的活動量減少進而影響骨質流失，也可能會增加跌倒甚至發生骨折的風險 [Singh *et al.*, 2003]；此外，糖皮質類固醇藥物可能經由調控轉錄因子 (transcription factor)、核輔因子 (nuclear cofactor) 及過度乙醯化 (hyperacetylation)，而減少肌肉的蛋白質生成及增加蛋白質分解，進而導致肌肉無力、疲勞及萎縮 [Schakman *et al.*, 2008; Hasselgren *et al.*, 2010; Pereira and Freire de Carvalho, 2011]。過去的研究發現鈣及維生素 D 的補充會影響肌肉強度，因此可能可以減少跌倒或發生骨折的風險 [Gloth *et al.*, 1995]；

Annweiler *et al.*, 2010]，雖然目前鈣及維生素 D 的補充對肌肉組織及強度的調控機制尚未明確，但有研究認為鈣對於骨骼肌功能是一個重要的調控物 [Berchtold *et al.*, 2000]，且維生素 D 可能經由影響肌肉細胞上的維生素 D 接受器及透過基因而影響肌肉強度 [Ceglia, 2009; Hamilton, 2010]；研究發現若給予老年婦女補充鈣及維生素 D 約 3~6 個月，發現其肌肉切片中 type IIa 纖維的肌肉纖維組成及纖維面積有相對性增加 [Sorensen *et al.*, 1979]。本研究中雖然未發現鈣及維生素 D 的補充對於受試者其瘦體組織率有顯著改變，但卻可由瘦體組織率改變量百分比發現，安慰劑組呈現瘦體組織減少，而實驗組則呈現增加情形；因此未來的研究可考量增加測量患者之肌肉強度，並持續觀察有使用糖皮質類固醇藥物的慢性呼吸道阻塞性疾病患者補充鈣及維生素 D 後其肌肉量變化。

在骨質狀況方面，實驗組在介入後十二個月其股骨頸骨含量較基線顯著下降，但在股骨頸骨密度及 T-score 卻未發現顯著差異；由於本研究使用之 DXA 儀器其股骨頸骨密度掃描誤差為 $\pm 0.015\text{g/cm}^2$ ，推測可能與掃描誤差有關。

本研究在改變量百分比方面可發現未補充鈣及維生素 D 且使用糖皮質類固醇藥物的慢性呼吸道阻塞性疾病患者其腰椎及股骨頸骨密度有下降的趨勢。過去研究發現由於糖皮質類固醇藥物會抑制腸道對鈣的吸收、增加鈣質排出及減少骨質生成作用，因此會造成骨質流失 [Ringe, 1989; McEvoy *et al.*, 1998; Iqbal *et al.*, 1999; Nishimura and Ikuyama, 2000]；也有研究指出氣喘患者若長期使用糖皮質類固醇藥物治療，其骨質下降的程度高達 28%，發生骨質疏鬆及骨折的機率也較高 [Adinoff and Hollister, 1983; Luengo *et al.*, 1991; Smith *et al.*, 1999; Kearney and Lockey, 2006]；而有使用糖皮質類固醇藥物的 COPD 患者其腰椎及股骨頸骨密度均較未使用者有顯著下降 [Wise R, 2000]；和本研究有一致的結果。

本研究中給予實驗組每天 550 mg 鈣及 200 IU 維生素 D 介入一年，可發現實驗組在全身平均、腰椎及股骨頸骨密度改變量百分比均呈現正向改變，而在安慰劑組則有相反結果，此結果顯示鈣及維生素 D 的介入對於使用糖皮質類固醇藥物的慢性呼吸到阻塞性疾病患者可能具有避免其全身、腰椎骨及股骨頸骨質流失的效果。過去的研究對於有骨質疏鬆風險的老人，每天給予 500 mg 鈣及 700 IU 維生素 D 介入三年，發現可適度降低全身、腰椎及股骨頸之骨質流失，並降低發生非椎體性骨折的風險 [Dawson-Hughes *et al.*, 1997]；對於有使用糖皮質類固醇的患者，每天給予 1000 mg 鈣及 500 IU 維生素 D 介入 2~3 年後，發現可避免其腰椎骨骨質流失 [Adachi *et al.*, 1996; Buckley *et al.*, 1996]，而給予使用口服糖皮質類固醇藥物之氣喘患者每天 1000 mg 鈣及 400 IU 維生素 D 介入六個月，也被發現具有抑制腰椎骨骨質流失效果 [Emel'ianov *et al.*, 2000]。對於使用糖皮質類固醇藥物的慢性呼吸道阻塞性疾病患者，給予鈣及維生素 D 的補充可能有助於減少其骨質流失。我國行政院衛生署所公佈之國人每日建議攝取量建議 31 歲以上成人每日攝取 1000 mg 鈣及 200 IU 維生素 D，51 歲以上成人則建議每日攝取 1000 mg 鈣及 400 IU 維生素 D 〈行政院衛生署，2002〉，而根據 1999 - 2000 國民營養狀況變遷調查顯示，老年人每日平均鈣質攝取於男性為 622 mg，女性為 635 mg 〈潘等，2003〉；因此本研究的劑量設定為 550 mg 鈣及 200 IU 維生素 D，但與過去研究相較可發現本研究中所使用之劑量較低且介入時間較短，可能因此無法觀察到在改變量及實際骨密度上發現顯著差異；未來的研究可考量增加劑量或延長介入時間。

在肺功能改變量百分比方面，實驗組在一秒鐘用力呼氣百分比預測值及用力肺活量百分比預測值均呈現負向改變，但在介入後六個月及十二個月其實際一秒鐘用力呼氣量及用力肺活量並未發現顯著改變。雖然實驗組與安慰劑組在 COPD 及氣喘人數比例上並未有顯著差異，但實驗組其 COPD 人數仍較安慰劑組多 (18 v.s 11)；若進一步將受試者依疾病診斷進行分析，則可發現實驗組中罹患 COPD 的患者其平均一秒鐘用力呼氣百分比預測值為 51.4% 〈第三期〉，安慰劑組則為 63.5% 〈第二期〉，顯示實驗組中 COPD 患者其呼吸道阻塞嚴重度高於安慰劑組，且實驗組之 COPD 患者在介入後六個月及十二個月其平均一秒鐘用力呼氣量及用力肺活量及其百分比預測值均呈現下降；因此實驗組其一秒鐘用力

呼氣百分比預測值及用力肺活量百分比預測值的改變量百分比下降可能是受到此因素之影響。

此外，典型 COPD 患者其一秒鐘用力呼氣量及用力肺活量均會下降，且一秒鐘用力呼氣量會以每年大於 0.04 L 的速度持續下降，而其一秒鐘用力呼氣率亦會隨著阻塞的嚴重程度而下降〈台灣胸腔暨重症加護醫學會，2007〉；本研究中實驗組其一秒鐘用力呼氣量及用力肺活量百分比預測值之改變量百分比雖然均呈現下降，但其一秒鐘用力呼氣率在介入後六個月為正向改變，雖於介入後十二個月呈現負向改變，但未發現顯著差異，且實驗組於介入後六個月及十二個月其平均一秒鐘用力呼氣量呈現上升情形，因此和一般典型 COPD 患者相較，實驗組其肺功能雖呈現下降，但其惡化速度似乎較為緩和。

本研究發現安慰劑組呈現蝕骨作用增加及成骨作用減少，而在實驗組則觀察到蝕骨作用及成骨作用均減少。正常情況下，骨再塑作用 (bone remodeling) 中之蝕骨作用與成骨作用呈現一種循環性的動態平衡，蝕骨細胞進行蝕骨作用後可能藉由趨化作用吸引前成骨細胞到已被破壞的骨質上開始進行成骨作用，蝕骨作用約需 7~10 天，而成骨作用約需 2~3 個月，當骨再塑作用中的蝕骨作用大於成骨作用將會造成骨質流失。過去的研究給予停經婦女荷爾蒙治療以恢復其雌激素對骨骼的保護作用，發現補充 6~8 週後其蝕骨指標與成骨指標會同時下降，可能反應其骨再塑作用下降，因此可減少骨質流失 [Riis *et al.*, 1995]。本研究中在實驗組所觀察到之蝕骨指標 ICTP 及成骨指標 OST 濃度變化趨勢可能反映出受試者體內骨再塑作用趨於緩和下降，而在安慰劑組其骨再塑作用仍持續進行。

本研究中實驗組雖補充鈣及維生素 D，但其體內 25(OH)D 濃度卻沒有提升現象。推測可能是由於基線與介入後的血液生化分析人員不同，因此可能造成系統性誤差；雖曾嘗試以不同分析人員所測相同檢體濃度進行迴歸校正，但由於有部分受試者的濃度超過迴歸校正的範圍，因此仍可能造成誤差。另一方面可能是因為部分患者過去有習慣性補充綜合維生素等營養品，而在介入開始時已請受試者停止使用原先之營養品，但可能由於患者過去所使用之維生素 D 劑量較本研究所補充劑量高，因此反而造成患者在介入後其血清 25(OH)D 濃度下降。而過去也有研究認為，要使血液中 25(OH)D 濃度有顯著提高，所使用劑量須達 800 IU/日 [Lips *et al.*, 2009]，而本研究中實驗組之維生素 D 補充劑量為每日 200 IU，其血中 25(OH)D 濃度可能因此未有顯著上升。

尿鈣/肌酸酐比值具有篩檢及評估尿鈣排泄狀況之功能，隨機取樣尿液的尿鈣/肌酸酐比值為 0.04~0.28，平均值範圍為 0.123~0.165 [Nordin, 1959]。尿鈣的排泄是身體維持體內血鈣恆定的方法之一，但目前對於尿鈣及尿磷的正常排泄量並未有足夠的資料訂定參考量。本研究中兩組之尿鈣/肌酸酐比值於介入前後均在上述平均值範圍內，且實驗組於介入後其尿鈣/肌酸酐比值改變量百分比較安慰劑組高，顯示實驗組應有確實服用補充劑。

匯整兩組資料後可發現尿鈣/肌酸酐比值改變量百分比與股骨頸骨密度改變量百分比成顯著正相關。身體對鈣質的收吸有其閾值，當鈣攝取量不超過每日 1000 mg 時，鈣平衡與鈣攝取量有正相關，但當超過此量時，身體會藉由減少吸收或增加排泄而維持體內平衡，可能會經由調控副甲狀腺素而減少腎臟對鈣的再吸收；本研究中患者之副甲狀腺素濃度均為正常，且已用組別做調整因子，因此尿鈣/肌酸酐比值升高可能表示受試者其飲食中鈣質攝取增加，故推測尿鈣/肌酸酐比值的改變對於骨密度的改變應確實具有正向影響。過去也有研究對於缺乏鈣及維生素 D 的癌症患者調查，發現尿鈣/肌酸酐比值與股骨頸骨密度具顯著正相關 [Bilariki *et al.*, 2010]。

研究限制

本研究對於使用糖皮質類固醇的慢性呼吸道阻塞性疾病患者，給予 550 mg 鈣及 200 IU 維生素 D 介入一年，在各項骨密度並未發現與安慰劑組有顯著差異，可考量提高鈣劑量為 1000 mg 及維生素 D 劑量為 400-800 IU，或延長介入時間為 2~3 年。

本研究中受試者的退出率偏高，部分受試者由於年紀大或行動不便需家人協助，因此在就醫回診上有所限制；亦有患者由於其病況較輕微，因此複診時間延後而造成介入時間上產生不連續之現象，

可考量增加電話追蹤次數以增加患者之回診率，並可考量採用郵寄或到府配送補充劑，以增加患者之遵從度。

過去的研究發現維生素 D 不足的患者，予以補充維生素 D 後，其血清維生素 D 會顯著上升，且血清副甲狀腺素為顯著下降 [Lips *et al.*, 2001]。在本研究中僅一位安慰劑組受試者有維生素 D 不足的情形，且由於樣本數太小，因此無法進一步分組予以分析觀察。

在血液樣本分析方面，本研究於基線及介入後的分析人員不同，因此可能造成系統性誤差，未來須考量以相同人員進行分析檢測以減少誤差性。

此外，完成介入之受試者樣本數偏少，可能因此無法觀察到實驗組與安慰劑組間在骨密度之顯著差異；且由於本研究中的受試者平均年齡偏高且呼吸阻塞嚴重度偏中至重度，可能造成流失率較高，因此未來應考量增加樣本數。

本研究未評估患者飲食中的鈣質攝取量，因此無法以總鈣質攝取量來評估患者在體組成、骨質和血液及尿液生化指標的變化，也無法排除患者飲食中的鈣質攝取對各項指標的潛在影響。

結論

對於有使用糖皮質類固醇藥物的慢性呼吸道阻塞性疾病患者，以 550 mg 鈣及 200 IU 維生素 D 介入一年後，可能可以減少腰椎骨及股骨頸之骨質流失情形；未來可考慮提高補充劑量或延長介入時間並進一步觀察其骨質變化。

參考文獻

- Adachi, J. D., W. G. Bensen, F. Bianchi, A. Cividino, S. Pillersdorf, R. J. Sebaldt, et al. (1996). Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. The Journal of rheumatology **23**(6): 995-1000.
- Adinoff, A. D. and J. R. Hollister (1983). Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. N Engl J Med **309**(5): 265-8.
- Annweiler, C., M. Montero-Odasso, A. M. Schott, G. Berrut, B. Fantino and O. Beauchet (2010). Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. Journal of neuroengineering and rehabilitation **7**: 50.
- Anonymous (1993). Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. The American journal of medicine **94**(6): 646-50.
- Baxter, J. D. (2000). Advances in glucocorticoid therapy. Advances in internal medicine **45**: 317-49.
- Berchtold, M. W., H. Brinkmeier and M. Muntener (2000). Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. Physiological reviews **80**(3): 1215-65.
- Bilariki, K., E. Anagnostou, V. Masse, C. Elie, J. Grill, D. Valteau-Couanet, et al. (2010). Low bone mineral density and high incidences of fractures and vitamin D deficiency in 52 pediatric cancer survivors. Hormone research in paediatrics **74**(5): 319-27.
- Biskobing, D. M. (2002). COPD and osteoporosis. Chest **121**(2): 609-20.
- Black, P. N. and R. Scragg (2005). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. Chest **128**(6): 3792-8.
- Bon, J. M., Y. Zhang, S. R. Duncan, J. M. Pilewski, D. Zaltonis, A. Zeevi, et al. (2010). Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD. COPD **7**(3): 186-91.
- Brousse, C., S. Nguyen-Plantin, S. Friard, D. Grenet and M. Stern (2001). [Bone mineral density in patients with chronic lung diseases]. Revue des maladies respiratoires **18**(4 Pt 1): 411-5.
- Buckley, L. M., E. S. Leib, K. S. Cartularo, P. M. Vacek and S. M. Cooper (1996). Calcium and vitamin D3

- supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of internal medicine **125**(12): 961-8.
- Caron-Jobin, M., A. S. Morisset, A. Tremblay, C. Huot, D. Legare and A. Tchernof (2011). Elevated Serum 25(OH)D Concentrations, Vitamin D, and Calcium Intakes Are Associated With Reduced Adipocyte Size in Women. Obesity.
- Cazzola, M., G. Bettoncelli, E. Sessa, C. Cricelli and G. Biscione (2010). Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration **80**(2): 112-9.
- Ceglia, L. (2009). Vitamin D and its role in skeletal muscle. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care **12**(6): 628-33.
- Chapuy, M. C., M. E. Arlot, P. D. Delmas and P. J. Meunier (1994). Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. BMJ **308**(6936): 1081-2.
- Chatila, W. M., W. A. Wynkoop, G. Vance and G. J. Criner (2004). Smoking patterns in African Americans and whites with advanced COPD. Chest **125**(1): 15-21.
- Chie, W. C., R. S. Yang, J. P. Liu and K. S. Tsai (2004). High incidence rate of hip fracture in Taiwan: estimated from a nationwide health insurance database. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA **15**(12): 998-1002.
- Dam, T. T., S. Harrison, H. A. Fink, J. Ramsdell and E. Barrett-Connor (2010). Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. Osteoporos Int **21**(8): 1341-9.
- Dawson-Hughes, B., S. S. Harris, E. A. Krall and G. E. Dallal (1997). Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. The New England journal of medicine **337**(10): 670-6.
- Eastell, R. (1998). Treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med **338**(11): 736-46.
- Emel'ianov, A. V., S. E. Shevelev, B. A. Murzin and V. I. Amosov (2000). [Mechanisms of steroid osteoporosis development in patients with hormone-dependent bronchial asthma]. Terapevticheskii arkhiv **72**(5): 58-9.
- Gel'tser, B. I., E. A. Kochetkova, V. A. Nevzorova, E. N. Konovalova and I. A. Rubashek (2000). [Chronic obstructive pulmonary diseases and osteoporosis]. Ter Arkh **72**(11): 74-7.
- Gloth, F. M., 3rd, C. E. Smith, B. W. Hollis and J. D. Tobin (1995). Functional improvement with vitamin D replenishment in a cohort of frail, vitamin D-deficient older people. Journal of the American Geriatrics Society **43**(11): 1269-71.
- Goldstein, M. F., J. J. Fallon, Jr. and R. Harning (1999). Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. Chest **116**(6): 1733-49.
- Gonnelli, S., C. Caffarelli, S. Maggi, G. Guglielmi, P. Siviero, S. Rossi, et al. (2010). Effect of inhaled glucocorticoids and beta(2) agonists on vertebral fracture risk in COPD patients: the EOLO study. Calcified tissue international **87**(2): 137-43.
- Grossman, J. M., R. Gordon, V. K. Ranganath, C. Deal, L. Caplan, W. Chen, et al. (2010). American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis care & research **62**(11): 1515-26.

- Hamilton, B. (2010). Vitamin D and human skeletal muscle. Scandinavian journal of medicine & science in sports **20**(2): 182-90.
- Hankinson, J. L., J. R. Odenrantz and K. B. Fedan (1999). Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. American journal of respiratory and critical care medicine **159**(1): 179-87.
- Hasselgren, P. O., N. Alamdari, Z. Aversa, P. Gonnella, I. J. Smith and S. Tizio (2010). Corticosteroids and muscle wasting: role of transcription factors, nuclear cofactors, and hyperacetylation. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care **13**(4): 423-8.
- Heaney, R. P. (1998). Pathophysiology of osteoporosis. Endocrinology and metabolism clinics of North America **27**(2): 255-65.
- Heikinheimo, R. J., J. A. Inkovaara, E. J. Harju, M. V. Haavisto, R. H. Kaarela, J. M. Kataja, et al. (1992). Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. Calcified tissue international **51**(2): 105-10.
- Hurley, D. L. and S. Khosla (1997). Update on primary osteoporosis. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic **72**(10): 943-9.
- Hwang, C. Y., Y. J. Chen, M. W. Lin, T. J. Chen, S. Y. Chu, C. C. Chen, et al. (2010). Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. Acta dermato-venereologica **90**(6): 589-94.
- Incalzi, R. A., P. Caradonna, P. Ranieri, S. Basso, L. Fuso, F. Pagano, et al. (2000). Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med **94**(11): 1079-84.
- Ip, M., K. Lam, L. Yam, A. Kung and M. Ng (1994). Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. Chest **105**(6): 1722-7.
- Iqbal, F., J. Michaelson, L. Thaler, J. Rubin, J. Roman and M. S. Nanes (1999). Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. Chest **116**(6): 1616-24.
- Kaszniak-Kocot, J., M. Kowalska, R. L. Gorny, A. Niesler and A. Wypych-Slusarska (2010). Environmental risk factors for respiratory symptoms and childhood asthma. Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM **17**(2): 221-9.
- Katsura, H. and K. Kida (2002). A comparison of bone mineral density in elderly female patients with COPD and bronchial asthma. Chest **122**(6): 1949-55.
- Kearney, D. M. and R. F. Lockey (2006). Osteoporosis and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol **96**(6): 769-74; quiz 775-8, 857.
- Kuo, L. C., P. C. Yang and S. H. Kuo (2005). Trends in the mortality of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan, 1981-2002. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi **104**(2): 89-93.
- Laan, R. F., T. L. Jansen and P. L. van Riel (1999). Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. Rheumatology **38**(1): 6-12.
- Lane, N. E. and B. Lukert (1998). The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. Endocrinol Metab Clin North Am **27**(2): 465-83.
- Ledford, D., A. Apter, A. M. Brenner, K. Rubin, K. Prestwood, M. Frieri, et al. (1998). Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma. The Journal of allergy and clinical immunology **102**(3): 353-62.
- Lips, P., R. Bouillon, N. M. van Schoor, D. Vanderschueren, S. Verschueren, N. Kuchuk, et al. (2009).

- Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. Clinical endocrinology.
- Lips, P., T. Duong, A. Oleksik, D. Black, S. Cummings, D. Cox, et al. (2001). A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism **86**(3): 1212-21.
- Ljustina-Pribic, R., S. Petrovic and J. Tomic (2010). [Childhood asthma and risk factors]. Medicinski pregled **63**(7-8): 516-21.
- Lopez, A. D., K. Shibuya, C. Rao, C. D. Mathers, A. L. Hansell, L. S. Held, et al. (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology **27**(2): 397-412.
- Luengo, M., C. Picado, L. Del Rio, N. Guanabens, J. M. Montserrat and J. Setoain (1991). Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutinal osteoporosis: a comparative study. Thorax **46**(11): 803-6.
- Martino, D. and S. Prescott (2011). Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. Chest **139**(3): 640-7.
- Marystone, J. F., E. L. Barrett-Connor and D. J. Morton (1995). Inhaled and oral corticosteroids: their effects on bone mineral density in older adults. American journal of public health **85**(12): 1693-5.
- Masoli, M., D. Fabian, S. Holt and R. Beasley (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy **59**(5): 469-78.
- McEvoy, C. E., K. E. Ensrud, E. Bender, H. K. Genant, W. Yu, J. M. Griffith, et al. (1998). Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med **157**(3 Pt 1): 704-9.
- McSweeney, A. J., I. Grant, R. K. Heaton, K. M. Adams and R. M. Timms (1982). Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Archives of internal medicine **142**(3): 473-8.
- Murray, C. J. and A. D. Lopez (1997). Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet **349**(9063): 1436-42.
- Murray, C. J. and A. D. Lopez (1997). Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet **349**(9061): 1269-76.
- Nishimura, J. and S. Ikuyama (2000). Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Journal of bone and mineral metabolism **18**(6): 350-2.
- Nishimura, Y., H. Nakata, M. Matsubara, H. Maeda and H. Yokoyama (1993). [Bone mineral loss in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi **31**(12): 1548-52.
- Nordin, B. E. (1959). Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. Lancet **2**(7099): 368-71.
- Packe, G. E., J. G. Douglas, A. F. McDonald, S. P. Robins and D. M. Reid (1992). Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. Thorax **47**(6): 414-7.
- Pereira, R. M. and J. Freire de Carvalho (2011). Glucocorticoid-induced myopathy. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme **78**(1): 41-4.
- Riis, B. J., K. Overgaard and C. Christiansen (1995). Biochemical markers of bone turnover to monitor the bone response to postmenopausal hormone replacement therapy. Osteoporos Int **5**(4): 276-80.
- Ringe, J. D. (1989). Glucocorticoid-induced osteoporosis. Clinical rheumatology **8 Suppl 2**: 109-15.

- Roig, M., J. J. Eng, D. L. MacIntyre, J. D. Road and W. D. Reid (2011). Deficits in muscle strength, mass, quality, and mobility in people with chronic obstructive pulmonary disease. Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention **31**(2): 120-4.
- Schakman, O., H. Gilson and J. P. Thissen (2008). Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. The Journal of endocrinology **197**(1): 1-10.
- Singh, V., D. C. Khandelwal, R. Khandelwal and S. Abusaria (2003). Pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The Indian journal of chest diseases & allied sciences **45**(1): 13-7.
- Smith, B. J., P. J. Phillips and R. F. Heller (1999). Asthma and chronic obstructive airway diseases are associated with osteoporosis and fractures: a literature review. Respirology **4**(2): 101-9.
- Sorensen, O. H., B. Lund, B. Saltin, R. B. Andersen, L. Hjorth, F. Melsen, et al. (1979). Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. Clinical science **56**(2): 157-61.
- Tan, W. C. (2011). Trends in chronic obstructive pulmonary disease in the Asia-Pacific regions. Current opinion in pulmonary medicine **17**(2): 56-61.
- Toogood, J. H., J. C. Baskerville, A. E. Markov, A. B. Hodsmann, L. J. Fraher, B. Jennings, et al. (1995). Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. The Journal of allergy and clinical immunology **96**(2): 157-66.
- Wise R, C. J., Weinmann G (2000). Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. The New England journal of medicine **343**(26): 1902-9.
- Wolff, A. H., B. Adelsberg, J. Aloia and M. Zitt (1991). Effect of inhaled corticosteroid on bone density in asthmatic patients: a pilot study. Annals of allergy **67**(2 Pt 1): 117-21.
- Zaqqa, D. and R. D. Jackson (1999). Diagnosis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Cleveland Clinic journal of medicine **66**(4): 221-30.
- Zemel, M. B. (2001). Calcium modulation of hypertension and obesity: mechanisms and implications. Journal of the American College of Nutrition **20**(5 Suppl): 428S-435S; discussion 440S-442S.
- Zhou, J., L. J. Zhao, P. Watson, Q. Zhang and J. M. Lappe (2010). The effect of calcium and vitamin D supplementation on obesity in postmenopausal women: secondary analysis for a large-scale, placebo controlled, double-blind, 4-year longitudinal clinical trial. Nutrition & metabolism **7**: 62.

台灣胸腔暨重症加護醫學會：2007 慢性阻塞性肺病診治指引。 <http://www.tsccm.org.tw/>

行政院衛生署國民健康局

<http://www.bhp.doh.gov.tw/BHPnet/Portal/>

行政院衛生署中央健康保險局

<http://www.nhi.gov.tw/>

中華民國骨質疏鬆學會

<http://www.toa1997.org.tw/>

世界衛生組織(WHO)

<http://www.who.int/en/>

美國國家衛生院(National Institutes of Health, NIH)

<http://www.niams.nih.gov/>

(網路資訊取得於 2011 年 6 月)

表一 完成介入之實驗組與對照組其基本資料、體位測量、肺功能及使用類固醇藥物情形¹

Variable	Experimental group (n=26)	Placebo group (n=20)
Age (y)	65.4 ± 2.8 (39.1 - 90.1)	64.2 ± 3.5 (39.5 - 89.6)
Sex (Male/Female)	14 / 12	14 / 6
Diagnosis (Asthma/COPD)	8 / 18	9 / 11
<u>Anthropometrics and Body composition</u>		
Body height (cm)	162.7 ± 1.7 (146.0 - 178.0)	162.9 ± 2.5 (139.0 - 177.0)
Body weight (kg)	62.0 ± 2.4 (32.5 - 94.3)	64.9 ± 2.6 (48.3 - 94.1)
BMI (kg/m ²)	23.3 ± 0.7 (13.7 - 30.0)	24.5 ± 0.9 (17.8 - 31.2)
Waist circumference (cm)	88.0 ± 2.6 (58.0 - 109.0)	89.9 ± 2.1 (76.0 - 105.0)
Hip circumference (cm)	97.3 ± 1.5 (77.0 - 108.0)	96.7 ± 1.5 (85.0 - 113.0)
WHR	0.9 ± 0.0 (0.7 - 1.1)	0.9 ± 0.0 (0.8 - 1.1)
Body Fat (%)	29.1 ± 2.0 (6.8 - 49.0)	30.4 ± 2.3 (10.2 - 46.3)
Fat-free Mass (%)	67.2 ± 1.9 (48.1 - 89.1)	65.9 ± 2.2 (51.3 - 85.2)
<u>Pulmonary function</u>		
FEV ₁ (L) [#]	1.2 ± 0.1 (0.4 - 2.5)	1.5 ± 0.1 (0.7 - 2.7)
FEV ₁ (% predicted)	50.4 ± 4.3 (19.0 - 95.0)	58.4 ± 4.5 (23.0 - 96.0)
FVC (L)	2.2 ± 0.1 (1.1 - 3.8)	2.7 ± 0.2 (1.0 - 4.0)
FVC (% predicted)	73.7 ± 4.0 (39.0 - 117.0)	85.4 ± 5.3 (45.0 - 136.0)
FEV ₁ /FVC (%)	54.5 ± 3.1 (29.0 - 79.0)	55.4 ± 3.3 (34.0 - 76.0)
<u>Medication of steroids</u>		
Oral steroids only (n, %)	0 (0%)	1 (5%)
Inhaled steroids only (n, %)	16 (61.5%)	13 (65%)
Oral and inhaled steroids both (n, %)	10 (38.5%)	6 (30%)

¹Data are presented as means ± SE with the range in parentheses. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index; WHR, waist to hip ratio; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity.

[#]Variable is not normally distributed.

表二 完成介入之實驗組與對照組其骨質及生化指標情形¹

Variable	Experimental group (n = 26)	Placebo group (n = 20)
<u>Total body</u>		
BMC (g)	2286.2 ± 119.5 (1161.0 - 3603.0)	2364.1 ± 107.7 (1439.0 - 3160.0)
BMD (g/cm ²)	1.1 ± 0.0 (0.8 - 1.4)	1.1 ± 0.0 (0.9 - 1.3)
<u>Lumbar spine</u>		
BMC (g)	58.8 ± 3.2 (28.2 - 91.4)	61.7 ± 3.3 (29.6 - 90.9)
BMD (g/cm ²)	1.0 ± 0.0 (0.6 - 1.3)	1.1 ± 0.0 (0.8 - 1.5)
T-score	-1.7 ± 0.3 (-4.6 - 0.7)	-1.3 ± 0.3 (-3.7 - 2.2)
<u>Femoral neck²</u>		
BMC (g)	3.9 ± 0.2 (1.9 - 6.7)	3.9 ± 0.2 (2.4 - 6.2)
BMD (g/cm ²) [#]	0.8 ± 0.0 (0.5 - 1.3)	0.8 ± 0.0 (0.6 - 1.1)
T-score ³	-2.0 ± 0.3 (-4.2 - 2.8)	-2.1 ± 0.2 (-3.8 - 0.9)
<u>Biomarker of blood</u>		
PTH (pg/mL) [#]	27.6 ± 2.0 (14.7 - 51.9)	26.3 ± 2.6 (13.4 - 51.7)
25(OH)D (ng/mL)	62.4 ± 4.9 (25.3 - 114.7)	61.6 ± 5.7 (18.9 - 118.7)
ICTP (μg/L) [#]	4.8 ± 0.5 (2.3 - 12.9)	4.4 ± 0.5 (2.7 - 10.5)
OST (ng/mL) [#]	10.4 ± 0.9 (4.0 - 21.4)	10.0 ± 0.8 (6.2 - 17.3)
<u>Biomarker of urine</u>		
Calcium / creatinine [#]	0.1 ± 0.0 (0.0 - 0.4)	0.2 ± 0.0 (0.0 - 0.4)
Phosphate / creatinine	0.4 ± 0.0 (0.1 - 0.7)	0.4 ± 0.0 (0.1 - 0.9)

¹Data are presented as means ± SE with the range in parentheses. BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; PTH, parathyroid; ICTP, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; OST, osteocalcin.

²Femoral neck data are the lower measurements of either side.

[#]Variable is not normally distributed.

表三 完成與未完成介入之受試者其基本資料、體位測量及使用類固醇藥物情形¹

Variable	Completed subject (n = 46)	Uncompleted subject (n = 36)
Age (y) [#]	64.9 ± 2.2 (39.1 - 90.1)	68.7 ± 1.7 (39.0 - 87.6)
Sex (Male/Female)	28 / 18	28 / 8
Diagnosis (Asthma/ COPD)	17 / 29 ^a	26 / 10 ^b
<u>Anthropometrics and Body composition</u>		
Body height (cm) [#]	162.8 ± 1.4 (139.0 - 178.0)	160.5 ± 1.4 (140.1 - 176.0)
Body weight (kg)	63.2 ± 1.8 (32.5 - 94.3) ^a	57.9 ± 1.9 (36.9 - 83.4) ^b
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 0.5 (14.3 - 32.1)	22.4 ± 0.7 (15.4 - 33.7)
Waist circumference (cm)	88.8 ± 1.7 (58.0 - 109.0)	88.7 ± 1.8 (64.0 - 110.0)
Hip circumference (cm)	97.1 ± 1.1 (77.0 - 113.0)	93.8 ± 1.5 (79.0 - 115.0)
WHR	0.9 ± 0.0 (0.7 - 1.1)	1.0 ± 0.1 (0.8 - 1.1)
Body Fat (%)	29.7 ± 1.5 (6.7 - 49.0)	25.7 ± 1.7 (4.2 - 42.9)
Fat-free Mass (%)	66.7 ± 1.4 (48.1 - 89.1)	70.5 ± 1.6 (54.3 - 91.1)
<u>Pulmonary function</u>		
FEV ₁ (L) [#]	1.3 ± 0.1 (0.4 - 2.7) ^a	0.9 ± 0.1 (0.3 - 2.0) ^b
FEV ₁ (% predicted) [#]	53.8 ± 3.1 (19.0 - 96.0) ^a	41.4 ± 3.0 (15.0 - 86.0) ^b
FVC (L)	2.4 ± 0.1 (1.0 - 4.0) ^a	1.9 ± 0.1 (0.9 - 3.3) ^b
FVC (% predicted)	78.8 ± 3.3 (39.0 - 136.0) ^a	67.2 ± 2.8 (34.0 - 106.0) ^b
FEV ₁ /FVC (%) [#]	54.9 ± 2.2 (29.0 - 79.0) ^a	48.4 ± 2.5 (24.0 - 84.0) ^b
<u>Medication of steroids</u>		
Oral steroids only (n, %)	1 (2.2%)	1 (2.8%)
Inhaled steroids only (n, %)	29 (63%)	26 (72.2%)
Oral and inhaled steroids both (n, %)	16 (34.8%)	9 (25%)

¹Data are presented as means ± SE with the range in parentheses. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index; WHR, waist to hip ratio; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity.

[#]Variable is not normally distributed.

^{ab}Values with different letters are significantly different.

表四 完成與未完成介入之受試者其骨質狀況及生化指標¹

Variable	Completed subject (n = 46)	Uncompleted subject (n = 36)
<u>Total body</u>		
BMC (g)	2320.1 ± 81.5 (1161.0 - 3603.0)	2148.4 ± 81.8 (1170.1 - 3218.0)
BMD (g/cm ²)	1.1 ± 0.0 (0.8 - 1.4)	1.1 ± 0.0 (0.8 - 1.4)
<u>Lumbar spine</u>		
BMC (g)	60.0 ± 2.3 (28.2 - 91.4)	55.3 ± 3.0 (20.4 - 98.4)
BMD (g/cm ²)	1.0 ± 0.0 (0.6 - 1.5)	1.0 ± 0.0 (0.5 - 1.4)
T-score	-1.5 ± 0.2 (-4.6 - 2.2)	-2.1 ± 0.3 (-5.4 - 1.0)
<u>Femoral neck²</u>		
BMC (g) [#]	3.9 ± 0.2 (1.9 - 6.7)	3.9 ± 0.2 (1.9 - 8.6)
BMD (g/cm ²) [#]	0.8 ± 0.0 (0.5 - 1.3)	0.7 ± 0.0 (0.5 - 1.2)
T-score [#]	-2.1 ± 0.2 (-4.2 - 2.8)	-2.5 ± 0.2 (-4.5 - 0.7)
<u>Biomarker</u>		
PTH (pg/mL) [#]	27.1 ± 1.6 (13.4 - 51.9)	29.9 ± 1.9 (13.1 - 56.3)
25(OH)D (ng/mL)	62.1 ± 3.7 (18.9 - 118.7)	60.1 ± 4.1 (21.2 - 120.2)
ICTP (μg/L) [#]	4.6 ± 0.3 (2.3 - 12.9)	5.7 ± 0.6 (1.9 - 20.2)
OST (ng/mL)	10.2 ± 0.6 (4.0 - 21.4)	12.3 ± 0.9 (3.2 - 26.2)

¹Data are presented as means ± SE with the range in parentheses. BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; PTH, parathyroid; ICTP, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; OST, osteocalcin.

²Femoral neck data are the lower measurements of either side

[#]Variable is not normally distributed.

表五 實驗組及對照組介入六個月及十二個月後其體組成和肺功能之改變量百分比^{1,3}

Variable	Percent Change in 6 months ²	Percent Change in 12 months ²
BMI		
Experimental	-0.62 ± 0.52	-1.26 ± 0.84
Placebo	0.90 ± 0.82	0.74 ± 0.87
Body fat ³		
Experimental	-3.77 ± 2.30	-3.58 ± 2.87
Placebo	2.95 ± 2.65	1.61 ± 2.78
Fat-free Mass		
Experimental	0.93 ± 0.59	0.45 ± 0.73
Placebo	-0.59 ± 0.63	-0.19 ± 0.91
FEV ₁ (% predicted)		
Experimental	-0.41 ± 3.16	-0.66 ± 3.88
Placebo	9.51 ± 6.61	11.21 ± 7.04
FVC(% predicted)		
Experimental	-1.78 ± 2.70	-2.75 ± 3.92*
Placebo	3.56 ± 3.53	9.80 ± 4.18*
FEV ₁ /FVC		
Experimental	0.50 ± 3.07	-0.99 ± 2.94
Placebo	4.82 ± 3.89	1.46 ± 5.21

¹Data are presented as means ± SE. BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity.

²Percent change in 6 months=(measurements at 6th month-baseline)/baseline*100%; Percent change in 12 months=(measurements at 12th month-baseline)/baseline*100%.

³Analyzed by Wilcoxon rank sum test and Wilcoxon signed-rank test.

*Significantly different between groups.

表六 實驗組與對照組介入六個月及十二個月後其骨質改變量百分比^{1,3}

Bone Measurement	Percent Change in 6 months ²	Percent Change in 12 months ²
TB BMC		
Experimental	0.19 ± 0.48	-0.13 ± 0.50
Placebo	0.08 ± 0.62	-0.26 ± 0.69
TB BMD		
Experimental	0.42 ± 0.28*	0.05 ± 0.26
Placebo	-0.61 ± 0.39*	-0.78 ± 0.53
LS BMC		
Experimental	3.26 ± 2.41	3.40 ± 2.62
Placebo	-1.39 ± 2.16	-0.58 ± 2.30
LS BMD		
Experimental	1.06 ± 0.81	0.77 ± 0.59
Placebo	-0.33 ± 0.80	-0.36 ± 1.29
FN ⁴ BMC		
Experimental	0.82 ± 1.83	-3.41 ± 1.55
Placebo	-1.07 ± 2.24	0.23 ± 3.32
FN ⁴ BMD		
Experimental	-0.05 ± 1.07	0.25 ± 0.85
Placebo	-1.14 ± 1.05	-1.67 ± 1.12

¹Data are presented as means ± SE. BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; TB, total body; LS, lumbar spine (L1-L4); FN, femoral neck.

²Percent change in 6 months=(measurements at 6th month-baseline)/baseline*100%; Percent change in 12 months=(measurements at 12th month-baseline)/baseline*100%.

³Analyzed by Wilcoxon rank sum test and Wilcoxon signed-rank test.

⁴Femoral neck data are the lower measurements of either side.

*Significantly different between groups.

表七 實驗組及對照組介入六個月及十二個月後其血液及尿液生化指標改變量百分比^{1,3}

Variable	Percent Change in 6 months ²	Percent Change in 12 months ²
PTH		
Experimental	-8.32 ± 5.42	-7.95 ± 7.63
Placebo	-3.51 ± 8.82	-14.71 ± 5.89
25(OH)D		
Experimental	-18.97 ± 4.67	-26.62 ± 5.31
Placebo	-18.72 ± 5.45	-27.68 ± 5.05
ICTP ³		
Experimental	-13.73 ± 4.32 ^{*a}	3.91 ± 7.46 ^b
Placebo	10.71 ± 10.25 ^{*a}	19.75 ± 9.52 ^b
OST ³		
Experimental	-4.02 ± 9.01	-16.89 ± 8.42
Placebo	-10.31 ± 8.15	-11.52 ± 10.37
Calcium / creatinine		
Experimental	46.62 ± 22.33	65.11 ± 33.07
Placebo	3.51 ± 13.69	2.92 ± 22.18
Phosphate / creatinine		
Experimental	-3.50 ± 10.77	-2.37 ± 16.73
Placebo	0.61 ± 10.15	0.96 ± 13.96

¹Data are presented as means ± SE. PTH, parathyroid; ICTP, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; OST, osteocalcin.

²Percent change in 6 months=(measurements at 6th month-baseline)/baseline*100%; Percent change in 12 months=(measurements at 12th month-baseline)/baseline*100%.

³Analyzed by Wilcoxon rank sum test and Wilcoxon signed-rank test.

*Significantly different between groups.

^{ab}Values with different letters are significantly different between percent change in 6 months and percent change in 12 months.

表八 實驗組與安慰劑組於介入後六個月其各變項與骨密度改變量之相關性¹

Variable	Experimental group (n=26)			Placebo group (n=20)		
	TB BMD	LS BMD	FN BMD	TB BMD	LS BMD	FN BMD
Oral GCs (mg/day) ²	-0.034	0.087	0.274	0.419	-0.263	0.107
Inhaled GCs(μ g/day) ²	0.165	-0.001	-0.106	-0.006	-0.247	0.237
BMI (%)	0.294	-0.286	0.420*	0.633**	-0.377	-0.203
Body Fat (%)	0.294	0.106	0.323	0.474*	-0.321	0.012
Fat-free Mass (%)	-0.263	-0.239	-0.244	-0.507*	0.344	0.047
FVC (%)	0.218	-0.401*	0.137	-0.020	0.102	0.158
FEV ₁ (%)	0.009	-0.105	0.261	0.216	-0.121	0.079
FEV ₁ /FVC (%)	0.424*	-0.274	-0.002	-0.104	0.191	0.172
PTH (%)	-0.152	-0.290	0.138	0.145	0.077	-0.022
25(OH) D (%)	0.210	-0.084	0.041	0.049	-0.078	0.092
ICTP (%)	-0.227	0.072	-0.004	0.023	-0.346	0.444
OST (%)	-0.097	-0.435*	-0.193	0.247	-0.337	0.111
CaCr (%) ³	0.110	-0.172	-0.135	-0.292	-0.275	0.079
PCr (%) ³	0.099	-0.361	.0186	0.393	-0.015	-0.394

¹Results are correlation coefficients. BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; TB, total body; LS, lumbar spine (L1-L4); FN, femoral neck; BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; PTH, parathyroid; ICTP, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; OST, osteocalcin.

²Oral GCs, daily dose of oral glucocorticoids; Inhaled GCs, daily dose of inhaled glucocorticoids.

³CaCr, urinary calcium to creatinine ratio; PCr, urinary phosphate to creatinine ratio.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

表九 實驗組與安慰劑組於介入後十二個月其各變項與骨密度改變量之相關性¹

Variable	Experimental group (n=26)			Placebo group (n=20)		
	TB BMD	LS BMD	FN BMD	TB BMD	LS BMD	FN BMD
Oral GCs (mg/day) ²	0.140	-0.029	0.060	0.006	0.066	0.373
Inhaled GCs(μ g/day) ²	0.289	-0.037	-0.069	-0.324	-0.054	0.164
BMI (%)	-0.040	-0.167	0.186	0.421	0.042	0.339
Body Fat (%)	0.089	0.154	0.384	0.193	-0.107	0.300
Fat-free Mass (%)	-0.119	-0.125	-0.370	-0.228	0.109	-0.381
FVC (%)	0.200	-0.235	0.078	-0.184	0.230	-0.355
FEV ₁ (%)	0.424*	0.148	0.107	0.029	0.037	-0.125
FEV ₁ /FVC (%)	-0.169	-0.281	-0.061	0.154	0.071	-0.115
PTH (%)	0.176	-0.057	0.040	0.359	0.468	-0.138
25(OH) D (%)	0.065	-0.326	0.207	0.047	-0.098	-0.235
ICTP (%)	0.001	0.078	0.093	0.044	-0.368	0.167
OST (%)	0.037	0.144	0.113	-0.250	-0.304	-0.127
CaCr (%) ³	0.244	0.374	0.128	0.301	-0.081	0.754**
PCr (%) ³	0.108	-0.408*	-0.105	0.007	0.011	-0.125

¹Results are correlation coefficients. BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; TB, total body; LS, lumbar spine (L1-L4); FN, femoral neck; BMI, body mass index; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; PTH, parathyroid; ICTP, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; OST, osteocalcin.

²Oral GCs, daily doses of oral glucocorticoids; Inhaled GCs, daily doses of inhaled glucocorticoids.

³CaCr, urinary calcium to creatinine ratio; PCr, urinary phosphate to creatinine ratio.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

表十 實驗組與對照組於完成介入後各變項與骨密度改變量百分比之複回歸分析¹

Variable	Experimental group (n=26)			Placebo group (n=20)		
	TB BMD	LS BMD	FN BMD	TB BMD	LS BMD	FN BMD
β (SE)						
Age	0.024 (0.030)	-0.056 (0.084)	-0.041 (0.123)	0.017 (0.032)	0.002 (0.154)	0.041 (0.117)
Sex	0.197 (0.741)	-0.003 (2.058)	0.811 (3.015)	-1.471 (1.175)	-0.503 (5.653)	5.788 (4.280)
BMI	-0.015 (0.083)	-0.074 (0.230)	0.212 (0.337)	0.541* (0.160)	-0.756 (0.771)	0.450 (0.584)
FVC	0.036 (0.017)	0.003 (0.047)	-0.014 (0.069)	-0.081 (0.033)	0.058 (0.159)	-0.204 (0.120)
PTH	0.002 (0.010)	-0.003 (0.026)	0.005 (0.039)	0.040 (0.020)	0.134 (0.097)	0.017 (0.074)
25(OH)D	0.015 (0.014)	-0.026 (0.038)	0.051 (0.056)	0.067* (0.024)	-0.086 (0.116)	-0.027 (0.088)
OST	0.004 (0.008)	-0.012 (0.023)	0.002 (0.034)	-0.011 (0.009)	-0.000 (0.044)	0.001 (0.033)
<i>p</i> value	0.6022	0.9789	0.8822	0.0261	0.7783	0.6009

¹Results are regression coefficients with SE in parentheses. BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; PTH, parathyroid; ICTP, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; OST, osteocalcin; CaCr, urinary calcium to creatinine ratio.

* $p < 0.05$

表十一 介入後各變項改變量百分比與骨密度改變量百分比之複迴歸分析¹

Variable	TB BMD	LS BMD	FN BMD
	β (SE)		
Age	-0.008 (0.015)	0.062 (0.044)	0.023 (0.050)
Sex	-0.532 (0.421)	0.490 (1.210)	2.910* (1.377)
Group	1.494** (0.447)	0.427 (1.284)	2.017 (1.461)
BMI	0.112 (0.061)	0.117 (0.174)	0.370 (0.199)
FVC	0.006 (0.014)	0.011 (0.039)	-0.064 (0.044)
PTH	0.010 (0.008)	0.021 (0.022)	0.059 (0.025)
25(OH)D	0.022** (0.008)	-0.017 (0.022)	0.031 (0.025)
ICTP	-0.001** (0.005)	0.020 (0.015)	0.041 (0.018)
OST	-0.006 (0.006)	-0.037* (0.016)	-0.032 (0.018)
CaCr	0.002 (0.002)	0.007 (0.005)	0.013* (0.005)
<i>p</i> value	0.0006	0.3669	0.0054

¹Results are regression coefficients with SE in parentheses. BMI, body mass index; FVC, forced vital capacity; PTH, parathyroid; ICTP, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; OST, osteocalcin; CaCr, urinary calcium to creatinine ratio.

²Numbers of subjects are 130.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$