

日本人の正常高値血圧及び I 度高血圧者のための改訂版
DASH 食事療法「DASH-JUMP」の効果：非盲検単一群試験

氏名 河村 敦子

所属 山口大学大学院医学系研究科

応用医工学系専攻

器官制御医科学領域生体機能分子制御学分野

平成 28 年 6 月

目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	2
4. 方法	3
5. 結果	6
6. 考察	8
7. 結語	10
8. 研究の限界	10
9. 謝辞	11
10. 参考文献	12

要旨

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 食事療法は、米国心臓病学会によって血圧を下げることで推奨されており、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン (2009) においても、DASH 食事療法を高血圧の人々に推奨している。しかしながら、日本において人々はほとんど DASH 食事療法を認知しておらず、日本人の高血圧の参加者における DASH 食事療法の効果は、今まで厳密に検証されてこなかった。

本研究は、看護師、医師、管理栄養士、食品開発企業の専門家が協働し、日本人向けに改訂した DASH 食事療法 (DASH-Japan Ube Modified Diet Program [DASH-JUMP]) を開発した。そして、社会に DASH 食事療法を普及させていくことを目指し、未治療の正常高値血圧あるいは I 度高血圧の日本人において、DASH-JUMP 食事療法の小規模前向きコホート研究を行い、心血管代謝や炎症性生物マーカーへの効果を評価した。

未治療の正常高値血圧および I 度高血圧を有する参加者 58 名 (30 名の男性, 28 名の女性; 平均年齢 54.1 ± 8.1 歳) は、2 ヶ月間の DASH-JUMP 食事療法 (塩分 8.0g/日) を実施した。介入終了後の 4 ヶ月間は普段の食事を摂取した。DASH-JUMP は、参加者の BMI 値 (研究前 $24.6 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2 \rightarrow$ 介入 2 ヶ月後 $23.2 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$, $P=0.000$)、そして血圧 (研究前 $153 \pm 14/91 \pm 11 \text{ mmHg} \rightarrow$ 介入 2 ヶ月後 $130 \pm 16/80 \pm 9 \text{ mmHg}$, $P=0.000 \rightarrow$ 介入 6 ヶ月後 $139 \pm 16/85 \pm 10 \text{ mmHg}$, $P=0.000$) を有意に減少させる結果を示し、空腹時血糖値 (研究前 $100 \pm 26 \text{ mg/dl} \rightarrow$ 介入 2 ヶ月後 $94 \pm 15 \text{ mg/dl}$, $P=0.003$)、および空腹時インスリン値 (研究前 $6.9 \pm 5.9 \mu \text{ IU/ml} \rightarrow$ 介入 2 ヶ月後 $4.4 \pm 2.7 \mu \text{ IU/ml}$, $P=0.000$) を有意に減少させる結果を示した。DASH-JUMP の平均喫食率は 88.5%であった。研究結果から DASH-JUMP 食事療法は、体重、腹囲、臀囲、AST、ALT そして、 γ -GTP を含む生活習慣病の発現に関連した危険因子を減らすことが明らかとなった。さらに DASH-JUMP は大きな降圧効果を示すだけでなく、脂質プロファイルを改善し、糖質代謝を改善する可能性があることを示した。

本研究の結果から、DASH-JUMP は心血管危険因子を改善して、心血管イベントを予防する有効な栄養学的戦略である可能性がある。

研究の背景

1990年から2010年にかけて、日本における65歳以上の人々の人数は、1500万から2900万人へと増加しほぼ2倍となった。そして2010年には、日本の人口の23%を高齢者が占める、世界において最も高齢社会となった。¹ 厚生労働省の健康日本21（第2次）では、健康寿命の延伸と健康格差の縮小というスローガンを掲げている。² これらの目的を達成するためには、生活習慣病の発症予防と重症化予防が重要である。

高血圧は、健康寿命を低下させる恐れのある心血管疾患や脳血管疾患の主要な危険因子である。³⁻⁵ 高血圧の発症数は日本人の成人のおよそ35%にあたる4300万人といわれている。⁶ 国民医療費において、高血圧は日本社会の疾病の中で2番目に大きな負担となっている。² 国内における主要な高血圧治療は、薬物療法、食事療法、運動療法である。^{4,7-9} 多くの高血圧者は、薬物を使用することなくライフスタイルに基づく治療を受けることを希望する。日本における主な食事療法は、日々の減塩療法である。¹⁰⁻¹⁵

DASH食事療法は、海外で高血圧のために最も広く使われている食事療法の介入の1つであり、米国心臓病学会によって推奨されている。先行研究の結果は¹⁶⁻¹⁸、DASH食事療法が通常より高い、中位、低い量の食塩摂取をした研究参加者の血圧を低下させたことを示し、高血圧の予防および治療にずっと推奨されてきた。運動と体重減少で強化するとき、DASH食事療法は、高い血圧患者に血圧の低下だけではなく、疾患リスクの他の生物マーカーの好ましい修正によっても、相当な有益性を提供することができる。^{19,20} 日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン（2009）では、DASH食事療法を高血圧の人々に推奨している。しかしながら、日本においてほとんど人々はDASH食事療法を認知しておらず、日本人の高血圧の参加者におけるDASH食事療法の効果は今まで検証されてこなかった。

日本料理あるいは和食は、2013年12月に国際教育科学文化機関（ユネスコ）によって人類の無形文化遺産に登録された。²¹ 和食という伝統的な食文化は、日本人の食事療法に強く影響している。しかしながら、DASH食事療法は欧州および米国の食習慣を改善するようにデザインされていたので、西洋と日本との典型的な食生活の大きな違いが理由で、日本においてオリジナルのDASH食事療法をそのまま用いることは、今までずっと困難であった。日本の現地の原料を用いて、DASH食事療法の栄養成分値を満たす献立作成は非常に難しいことも、日本社会でDASH食事療法が普及しにくい原因と考えられている。

目的

本研究の目的は、看護師、医師、管理栄養士、食品開発企業の専門家が協働することにより、日本人向けに改訂したDASH食事療法（DASH-Japan Ube Modified Diet Program [DASH-JUMP]）を開発し、社会にDASH食事療法を普及させていくことを目指し、DASH-JUMPの効果为非盲検単一群試験で明らかにすることである。

方法

DASH-JUMP 食事療法

既存の DASH 食事療法の献立は、コーンフレーク、サラダ、マリネ、ミルク、フルーツジュースなどであり、²² これらの献立は日本人が継続的に摂取することが困難であった。そこで、我々はまず改訂版 DASH 食事療法（DASH-JUMP と名付けた）を開発した。DASH-JUMP は元の DASH 食事療法の栄養組成を満たし、²³ 日本人から広く受け入れられるように、日本の食文化を大切に調整がなされた。米を主食としている日本の食文化に合うように、胚芽米が主食として選択された。一汁一菜を食生活の基本としてきた日本人に適合するように 1 日 1 回は汁物のある食事が入るように心がけた。さらに山口県の郷土料理を多く取り入れ、和食のレパートリーを多く用いた。DASH-JUMP の給食は、14 日間のメニューサイクルで、42 食あり、1650・1820kcal/日の 2 つのカロリー段階があった。DASH-JUMP のメニューは低カロリーであったが、噛み応えのある特質であったため、食事摂取後は十分な満腹感が得られた。

DASH-JUMP メニューは、オリジナルの DASH 食事療法に従って作成された。しかしながら、それが料理されたあと栄養的な構成を測定した結果、DASH-JUMP は全脂肪と飽和脂肪酸の量が最初の DASH 食事療法より少ない構成であった。さらに、それは最初の DASH 食事療法より、タンパク質と炭水化物をより多く含んでいた。DASH-JUMP は果物、野菜と低脂肪乳食品が豊富である。また DASH-JUMP は、日本人の平均食事摂取量の 2 倍に近い量に当たるカリウム、カルシウム、マグネシウム、食物繊維を提供した。²⁴ DASH-JUMP に含まれる塩分量は、約 8.0g/日であった。1820kcal および 1650kcal は同じ塩分量を含んでいた。タンパク質と炭水化物以外は、両方とも同じ栄養組成であった。

表 1 はオリジナルの DASH 食事療法、DASH-JUMP そして日本人の平均栄養摂取量を示す。メニューが料理されたあと、我々はマルハニチロ株式会社（東京）の中央研究所でメニューの食品材料の化学分析によって DASH-JUMP の栄養組成を評価した。加えて、DASH-JUMP のある日の献立のサンプルと画像を示した。

倫理的配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言と日本における臨床研究の倫理指針を遵守した。本研究は、山口大学大学院医学系研究科保健学専攻倫理審査委員会の承認を得た。文書によるインフォームドコンセントは、本研究に参加することに同意した参加者から得られた。

研究参加者

我々は、2011 年 11 月から 2012 年 1 月にかけて、山口県の宇部・山口および下関市の企業や病院への広報活動や地元紙の広告によって研究の参加者を採用した。本研究では 60 名（男性 31 名女性 29 名）の降圧薬を服用していない、36 歳から 69 歳までの参加者が含まれた。彼らの平均血圧値は、収縮期血圧は 130~159mmHg、あるいは拡張期血圧は 85~99mmHg、またはその両方であった。参加者の血圧は、研究前 5 日間の事前調査で、自動血圧計で計測された。

適格基準

選択基準は、参加者の年齢が20歳から70歳までであった。性別は不問であった。自宅で本人あるいは家族が、1日2回血圧測定ができる。研究前の5日間の事前血圧測定調査の結果が正常高値血圧（130-139mmHg/85-89mmHg）あるいはI度高血圧（140-159mmHg/90-99mmHg）の値である。参加者の主な除外基準は、腎臓病と診断されているまたはBUN 22mg/dl以上、Cre（男性1.3mg/dl以上、女性0.9mg/dl以上）、腎機能障害、心血管イベント、臓器障害、インスリンや経口血糖降下剤を要する糖尿病、認知症、食物アレルギーの既往を診断された人、そしてビタミンやミネラルのサプリメントの摂取をやめない人を除外した。また妊娠している、ホルモン療法を受けている女性も除外した。

介入

参加者らは2ヶ月間DASH-JUMP（食塩8.0g/日）を摂取し、介入終了後の4ヶ月間は普段の食事を摂取した。DASH食事療法は2週間で降圧効果があるといわれているが、²²本研究は、日本人の初めてのDASH食事療法の研究であるため、14日間の献立を2回転実施する計画を作成し、効果の出現と参加者の身体症状を観察することにした。また、介入期間が2ヶ月の計画を立てた理由は、メニュー内容が日本人に適合していることにより、2ヶ月もの長期の間DASH-JUMPを実施し続けることが容易かどうかについて確認するためである。

参加者は6ヶ月間、毎日自宅において自動血圧計で自分の血圧値をモニターした。我々は、DASH-JUMPを開始する前、DASH-JUMP摂食1ヶ月後、2ヶ月後、後観察4ヶ月に計測調査を行った。

すべての食品は、共通の研究計画書に準じて1つの食品総合施設で準備され、毎日3食分が研究参加者の職場や自宅に配達された。参加者らは、研究期間中、食事以外はこれまでの生活習慣を変えないように指示された。

成果

研究期間中の検診時の収縮期血圧と拡張期血圧を主要評価項目とした。

参加者の体重、BMI、腹囲、臀囲、家庭での血圧、空腹時血糖値、空腹時インスリン値、血清および尿中カリウム値とナトリウム値、尿中微量アルブミン値、インスリン抵抗性の恒常的な評価（HOMA-IR）、膵臓β細胞機能（HOMA-β）、HbA1Cおよび総コレステロール、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、トリグリセリド、アポリポ蛋白A-1、BそしてE、総ホモシステイン、尿酸、アディポネクチン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノ基転移酵素（ALT）そしてガンマ・グルタミル・トランスペプチダーゼ（γ-GTP）、レニン活性値、インターロイキン6（IL-6）、脳ナトリウム排泄増加薬ペプチド（NT-proBNP）や高感度C反応性蛋白（hs-CRP）は、副次的評価項目とした。さらにまた、我々は第2の効果指標として虚血性心疾患リスクの有効な予測手段である、apoB/apoA-1比を加える。

人体計測的なパラメータとBP測定

臍（体重）の高さで腹囲測定の後、体重およびBMIは生物電気インピーダンス分析法を使用している身体組成アナライザー（DF860K、大和製衡社、明石、兵庫）で測定された。腹囲は、参加者が服を着てない状態で測定された。体重とBMIは、正確に測定するために、参加者は靴を履かないで検査衣服を着て、朝に測定された。BMIは、 kg/m^2 として算出された。自宅の血圧測定は、オシロ・メートル法の装置（HEM-7080HEM-7080 IC11、オムロン、京都）を用いて、日本高血圧学会のガイドラインである、家庭での血圧測定の指針（第2版）に準じて上腕から測定した。血圧測定は、起床後1時間以内で、排尿後、朝の投薬前・朝食前に、椅子に座って1-2分の安静の後測定した（夜も椅子に座って1-2分の安静の後測定した）。²⁵参加者が検査室を訪問した時、血圧は日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインに従って測定された。検査室で血圧は、脚を組まないで、背もたれのある椅子に座って、数分の安静後HEM-7080 ICを用いて測定された。

参加者の体重、BMI、腹囲、臀囲そして血圧は、研究開始前とフォローアップしていた1、2、3そして6ヶ月の訪問時に測定された。

検査室での測定

すべての血液と尿サンプルは、絶食状態で参加者から検査室で集められて、中央研究所（SRL社）で測定された。血清コレステロールとトリグリセリドは酵素の方法によって上澄みで測定され、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）は直接測定で測定され、そして高感度C反応性蛋白（hs-CRP）は、ネフェロメトリー方法で測定された。参加者が30分間安静臥床後に、レニンやNT-proBNPの血液を採取した。血液や尿のサンプルは、研究開始前とフォローアップしていた1、2そして6ヶ月の訪問時に測定された。

食事摂取の評価

DASH-JUMPの食事療法期間、参加者は研究食の摂取量や食事療法以外に摂取したどんな食物も、日々の食物日記を用いて記録した。我々は、すべての参加者が正確に毎日10段階評価で各料理の摂取量を記録するように、写真でメニューの各食事を示した日常生活チェックリストを準備した。彼らはまた、チェックリストの質問票を用いて、毎日の体調の自己評価も記録した。

統計解析

分析は、SPSS version 21.0 [Windows版]（IBM, Armonk, NY, USA）を用いて行った。正規性のない変数は、統計解析のために対数変換された。生活習慣病、血清脂質、インスリン感受性、炎症性サイトカインとその他、そして血清と尿の電解質濃度の項目の効果は反復測定分散分析またはフリードマン検定によって適切に比較された。更に、我々は多重比較のためにボンフェローニまたはフリードマン検定によって事後の分析で各時点を比較した。我々は、表の上で、ベースラインから各点まで有意差を示した。そして、特別な変化について、我々は結果の章でそれを示した。重回帰分析は、心臓代謝性および炎症性生物マーカーの独立予測因子を決定するのに用いられた。我々は、従属変数としてベースラ

インから1ヶ月または2ヶ月への収縮期血圧の変化と拡張期血圧の変化を用いた。我々は、独立変数として、ベースラインからDASH-JUMPの1ヶ月または2ヶ月まで心臓代謝性および炎症性生物マーカーの変化を用いた。

結果

参加者登録

総勢 113 名が研究でスクリーニングされ、60 名の日本人の参加者が登録された。これらの参加者のうち、1 人は除外基準に該当し、試験開始時に除外された。他の 1 人は、感染症に罹患し、研究開始 1 ヶ月後に退いた、その感染症と本研究の因果関係はなかった。図 1 は、DASH-JUMP 研究の流れの図である。全体で、58 名の参加者が研究を完了して、解析された。参加者の平均年齢は、 54.1 ± 8.1 歳であった。表 2 は、研究参加者の基本属性を示す。

DASH-JUMP 食事療法介入のコンプライアンス

研究参加者が記録した日常生活チェックリストの毎日の各料理の摂取量を分析した結果、初めの回転（2 週間）の平均喫食率は、92.2%であった、2 回転目では 89.8%、3 回転目は 86.9%、4 回転目は 84.9%であった。研究参加者の記録は、介入期間のまる 2 ヶ月間、平均 88.5%のコンプライアンスを示した。研究参加者の平均食塩摂取量は、介入期間中の日常生活チェックリストの摂取量から 1 日 6.9g と換算された。

DASH-JUMP 後の血圧

図 2 は、参加者が自宅で 6 ヶ月間、自動血圧計で毎日計測した収縮期血圧と拡張期血圧の推移を示す。研究参加者が、DASH-JUMP 食事療法を開始した後、開始して 3 日から 7 日後より参加者の平均収縮期血圧や拡張期血圧が急激に低下した。さらに、DASH-JUMP 食事療法は、急激な降圧作用があるが、降圧剤の内服治療と異なり、適正血圧まで血圧を下げると、それ以上下げすぎるということはなかった。

表 3-1 は、検診時の収縮期血圧と拡張期血圧および基準から介入で指定された 1, 2, 3, 6 ヶ月後のフォローアップの訪問までの収縮期血圧・拡張期血圧の推移を示す。DASH-JUMP 食事療法後に、検診での収縮期血圧・拡張期血圧ともに有意に低下した。そして食事療法の介入期間が終了してしまった後、収縮期血圧と拡張期血圧の平均値はいずれも高血圧の方向へ戻り始めた。

生活習慣病指標と血清脂質

DASH-JUMP の研究開始前と、介入の 1, 2, 3 そして 6 ヶ月後の各検診時での生活習慣病指標である（体重、BMI、腹囲、臀囲、AST、ALT と γ -GTP）の平均値は、表 3-1 において比較を行った。DASH-JUMP は、参加者の体重、BMI、臀囲、AST、ALT と γ -GTP の平均値を有意に減少させる結果を示した。腹囲値は段階的に減少し、食事療法を終えた 1 ヶ月後に有意

に減少した。DASH-JUMP は、総コレステロール、LDL-C、HDL-C、中性脂肪、アポリポ蛋白 A-1、アポリポ蛋白 B そしてアポリポ蛋白 E の平均値も有意に減少する結果を示した。ApoB/apoA-1 比は有意に後観察 4 ヶ月で減少した (P=0.024 介入 2 ヶ月後と比較して)。これらのデータは、表 3-2 で示した。

インスリン感受性

DASH-JUMP は、ベースラインと比較して、2 ヶ月後の空腹時血糖、1 ヶ月後の HbA1C、2 ヶ月後の空腹時インスリン、2 ヶ月後の HOMA-IR、HOMA- β は有意に減少する結果を示した。これらのデータは、表 3-3 で示す。

炎症系サイトカインと他の測定

DASH-JUMP 介入期間中のベースラインからの有意な減少は、IL-6、NT-proBNP、アディポネクチン、尿中微量アルブミンの血清値において示された。ベースラインからの有意な増加は、レニン活性値で示された。高感度 CRP と尿酸値では有意差が出なかった。NT-proBNP とホモシステインの血清値はベースラインと比較して後観察 4 ヶ月で有意に増加した。これらのデータは、表 3-4 で示した。

血清および尿中の電解質濃度

血清ナトリウム濃度は、ベースラインと比較して後観察 4 ヶ月で有意に増加した。そして、尿中ナトリウム濃度は DASH-JUMP 食事療法の介入期間中は有意に減少し、後観察 4 ヶ月で有意に増加した (P=0.000 介入 1 ヶ月後および 2 ヶ月後と比較して)。血清カリウムと尿中カリウムの濃度は、介入期間中有意に増加した。これらのデータは、表 3-5 に示した。

重回帰分析

我々は、従属変数を DASH-JUMP 食事療法のベースラインから 1 ヶ月あるいは 2 ヶ月までの収縮期血圧あるいは拡張期血圧の変化とし、独立変数をベースラインから DASH-JUMP の 1 ヶ月あるいは 2 ヶ月までの心臓代謝性および炎症性生物マーカーの変化とみなした。我々は重回帰分析を行って、0.4 以上の相関係数で、変数を除外した。従属変数は、2 未満の VIF による変数を用いた。我々は、DASH-JUMP 食事療法のベースラインから介入 1 ヶ月における尿中カリウム濃度の変化が、ベースラインから介入 1 ヶ月後の収縮期血圧の変化の有意な独立予測因子であるとわかった (表 4-1)。同様に、ベースラインから介入 1 ヶ月後までの総コレステロールの変化は、ベースラインから介入 1 ヶ月後までの変化の有意な独立予測因子であった (表 4-2)。そして BMI と尿中微量アルブミンの変化は、ベースラインから介入 2 ヶ月後までの収縮期血圧の変化の有意な独立予測因子であった (表 4-3)。我々は、それから BMI と apoE の変化が、ベースラインから介入 2 ヶ月後までの拡張期血圧の変化の有意な独立予測因子であることが分かった (表 4-4)。

考察

本研究において、我々はDASH-JUMP 食事療法が、日本人の正常高値血圧およびI度高血圧者の血圧と心血管危険因子を有意に減少させたことを示してきた。

我々の共同プロジェクトチームは、これまで困難だといわれてきた海外のDASH 食事療法の栄養基準を満たす42食の異なる食事から成り立つ14日分の日本食の献立を設計した。

DASH-JUMP は参加者に2ヶ月間継続して提供された。参加者らは、毎日10段階で各食事の摂取量を生活チェックリストに記載し、その平均喫食率は88.5%であった。この高い喫食率は、DASH-JUMP 食事療法が日本人にとって継続可能な食事療法であることを示すとともに、劇的な降圧効果を導いた。降圧効果について、介入期間中の3日から7日にかけて血圧が急激に低下していることが明らかになった(図2)。研究前から2ヶ月後では、検診時の収縮期血圧の平均血圧は23.5mmHg、拡張期血圧の平均血圧は11.8mmHg減少した。本研究で考えられる降圧効果の要因として、減塩^{18,26,27}による効果が考えられる。通常日本人の1日平均の食塩摂取量は約10.2g(男性11.1g、女性9.4g)である。しかし、DASH-JUMP 食事療法では、約8g/日と通常より約3g/日低い食塩摂取である。今回の研究において、3g/日の減塩は、先行研究のように、大きな降圧効果を示した。¹⁷

ベースラインから1ヶ月までの収縮期血圧の変化と最も密接に相関した因子を決定するための重回帰分析の結果から、DASH-JUMP 介入期間中のベースラインから1ヶ月までの尿カリウムの平均濃度の増加は、収縮期血圧に影響した。血液中のカリウム濃度の値はDASH-JUMP の介入期間中の1、2ヶ月においてごくわずかに増加しているが、尿中カリウム量は研究開始前のおよそ2倍近い量が確認された。これらの結果や先行研究の結果^{28,29}から、DASH やDASH-JUMP 食事療法の高いカリウムレベルが降圧効果に重要であることが考えられる。オリジナルのDASH 食事療法の研究を基に、WHO は成人の血圧および心血管疾患、脳卒中と虚血性心疾患のリスクの減少のため、食事によるカリウム摂取量の増加を推奨している。WHO のガイドラインでは、90mmol/日(3510mg/日)のカリウムの取入れを成人に提案している。³⁰ DASH 食事療法によるカリウムの過剰摂取によって、高カリウム血症を生じる可能性が指摘され、研究の安全性が懸念された。本研究期間中、4名の参加者にe-GFR 値の低下が生じ、CKDG3aに移行したが、降圧の影響を受けたと考えられた。介入終了後e-GFR 値の低下は改善した。また、介入期間中に高カリウム血症を生じた参加者は4名あったが、e-GFR 値の異常はなく、介入終了と共にカリウム値は正常に戻った。

本研究期間中に重篤な有害事象の発生はなく、参加者の安全は研究期間の全体を通じてモニターされ確認された。

重回帰分析は、DASH-JUMP 介入におけるベースラインから2ヶ月までの収縮期血圧の変化が、主にベースラインから2ヶ月までBMI と尿中微量アルブミン値の変化によって影響されることを示した。低い脂肪含有であり、1日1650~1820kcalを提供するDASH-JUMP 食事療法の介入の間、参加者の平均体重は約4kg減少した。先行研究の結果³¹によれば、より高い食事性繊維の摂取量は、低いBMI と臀囲に対するウエスト比率に関係していた。体重

減少の程度は、改訂されていない DASH 食事療法を調査した先行研究によって報告される内容と類似していた。¹⁷ さらにまた、心不全や腎機能異常の危険因子である尿中微量アルブミン（全身性血管内皮細胞の障害の標識でもある）の値は、正常範囲であるが減少していた。介入期間中に参加者の平均拡張期血圧もまた、減少した、そして、この変化は総コレステロール、apoE と BMI の血清レベルと相関した。本研究の結果から、容易に測定することができる BMI が最も重要な生活習慣病の指標であった点に留意する必要がある。

研究結果は DASH-JUMP 食事療法がいくつかの生物マーカーと参加者の平均体重、BMI、腹囲、臀囲、AST、ALT そして、 γ -GTP を含む生活習慣病の発現に関連した危険因子を減らすことを示した。³² これらの変化の全ては、包括的な健康の改善を示して、他の疾患の間で、心血管疾患を発症するリスクを低下させることが期待できる。DASH-JUMP 介入期間の間に見られる他の有益な変化は、総コレステロール、LDL-C、トリグリセリド、apoB と apoE の血清濃度の有意な減少であった。これらの変化は、おそらく少ない飽和脂肪酸と DASH-JUMP 食事療法のコレステロール内容から生じており、DASH-JUMP が脂質代謝障害（例えば高脂血症）患者の治療を援助するのに用いることができることを示す。^{19,33-35}

先行研究は、³⁶⁻³⁸ 最初の DASH 食事療法が 2 型糖尿病で参加者の健康を増進したことを示した。本研究において、我々は糖代謝に関連したパラメータを測定した。興味深いことに、インスリン抵抗性を評価するのに用いられる、膵臓の β 細胞の機能を測定する、HOMA- β スコアと同程度に、空腹時血糖と空腹時インスリンの血清濃度が DASH-JUMP 介入期間の間に有意に減少することを見つけた。さらにまた、結果はこの高血圧患者の集団の糖質代謝改善を示す。我々は、DASH-JUMP の有意な効果を血清ホモシステインと hs-CRP レベルで発見しなかった。しかしながら、IL-6 と NT-proBNP の血清濃度は有意に減少した。そして、炎症性生物マーカーの改善を示唆した。³⁹ DASH-JUMP は大きな降圧効果を示して、脂質プロファイルと同様に生活習慣病指標を改善した。加えて、DASH-JUMP は、糖質代謝を改善する可能性がある。

後観察 4 ヶ月において、心不全の診断マーカーである NT-proBNP が、正常範囲内ではあるが 52 ± 36 mg/dl（心不全徴候 ≥ 55 ）へと上昇した。DASH-JUMP 介入期間後に、参加者のナトリウム摂取は増加し、カリウム摂取は激減した可能性があり、このことが彼らのナトリウム・カリウム比率が上昇してしまった可能性がある。Yang らが行った研究によれば、より高いナトリウム・カリウム比率は、CVD が有意に増加するリスクと関係していた。⁴⁰ そのような状況において、カリウム・ナトリウム相互作用が NT-proBNP の値を悪化させた可能性がある。この結果は、DASH-JUMP 試験が今後提供されるとき、介入後の半年までフォローアップが必要なことを示唆する。一方、糖尿病、ボディーマスマインデックス、喫煙、収縮期血圧と高感度 C 反応性蛋白のような標準心血管危険因子と LDL コレステロール、HDL コレステロールとトリグリセリド、そして、総コレステロール・HDL コレステロール比率などの脂質値から独立している、将来の CAD イベントと関係している apoB/apoA-1 比率は、アテローム硬化型心血管病の強力な危険因子と考慮されている。⁴¹ アテローム硬化型心血管疾

患に発展するリスクが後観察4ヶ月に減少していることが推定できる。

本研究のように食事療法を配給する方法の場合、介入期間終了後、参加者が実生活において食事療法を継続していくことの難しさが懸念される。研究参加者たちは、介入2ヶ月間で食事療法を摂取する行為により視覚、味覚を通してDASH-JUMPを認識した。興味深いことに、介入終了後収縮期血圧も拡張期血圧も上昇したが、後観察1ヶ月と後観察4ヶ月との間で血圧はほとんど変動しなかった。このことから、参加者たちが後観察1ヶ月で血圧が上がったことを反省し、DASH-JUMPに似た食事をし始めたことが考えられる。このように研究参加者たちは、介入2ヶ月間で食事療法を摂取する行為により視覚、味覚を通してDASH-JUMPを理解していた。しかしながら、後観察4ヶ月では、参加者たちの尿中ナトリウムの排泄の平均は高く反跳し、尿中カリウムの排泄の平均はベースラインよりもやや高い結果であった。これらの観察は、DASH食事療法の食習慣が長期間継続していないことを示した。これらの結果から、DASH-JUMP食事療法の体験による知識を定着させるための継続的な栄養指導の実施を今後検討していく必要がある。また、食事の摂取内容による尿中ナトリウムや尿中カリウムの変化など身体の見えない部分の変化を参加者達が確認しながら栄養指導を行うとより効果的であるため、尿中ナトリウムの自己管理装置の導入⁴²なども検討していく必要がある。これらから、DASH-JUMPの降圧効果が相乗効果（例えばミネラル、食物性繊維、低脂肪）によって減塩と同じ程度得られる点に注目する必要がある。DASH-JUMPにはまた、コレステロール逆輸送系と呼ばれる血清HDL-CとapoA-1を減少させるというデメリットな点がある。HDL-CとapoA-1の機能は動脈硬化防衛機構として重要であるため、HDL-Cの血清レベルを増加させるようにDASH-JUMPを改善することが必要である。DASH-JUMPの将来の課題として、HDL-Cの血清レベルを上げるために、サフラワー油、ナッツ類、大豆食品、魚油を多く取り入れた食事構成を検討する必要があることが示唆された。

結語

本研究の結果からDASH-JUMPは血圧が高くなった日本人の方々において、心血管イベントを防止する有効な栄養学的な戦略である可能性があることが示された。

研究の限界

本研究は、問題であると思われるいくつかの限界がある。まず、参加者の人数が少ないこと、それは統計学的検出力を低くさせる。第2に、本研究は非盲検単一群試験であった。参加者が自分たちに効果的な食事療法を提供されるのを知っていることで、コントロール群を設けた研究と比較してコンプライアンスが高まる可能性のバイアスがある。本研

究は、パイロットスタディであり、我々は日本人の正常高値血圧およびI度高血圧のために、よりよくDASH-JUMPの潜在的有益性を評価するために将来無作為化制御試験を行うつもりである。

謝辞

我々は、マルハニチロ株式会社の研究資金の支援を受けて実施した。

参加者の皆様の研究への誠意に深く感謝申し上げます。ならびに本研究にご協力いただいたすべての方々にも深く感謝申し上げます。さらに、長い間研究のご指導をいただいた小林誠教授と研究にご協力いただいた小林研究室の皆様に心より厚くお礼申し上げます。

参考文献

- 1 Tamiya N, Noguchi H, Nishi A, Reich MR, Ikegami N, Hashimoto H, Shibuya K, Kawachi I, Campbell JC. Population ageing and wellbeing: lessons from Japan's long-term care insurance policy. *Lancet* 2011; **378**: 1183–1192.
- 2 Japanese Health, Labor and Welfare Statistics Association. Health and welfare statistics (in Japanese). *Journal of Health and Welfare Statistics* 2013; **60**: 88-103.
- 3 Ueshima H (ed). Evidence of circulatory disease based on NIPPON DATA (in Japanese). *Japan Medical Journal*: Tokyo, Japan, 2008, 3–41.
- 4 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7). *JAMA* 2003; **289**: 2560–2571.
- 5 Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood- pressure- related disease, 2001. *Lancet* 2008; **371**: 1513–1518.
- 6 Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, Imai Y, Imaizumi T, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Itoh H, Iwao H, Kai H, Kario K, Kashihara N, Kawano Y, Kim-Mitsuyama S, Kimura G, Kohara K, Komuro I, Kumagai H, Matsuura H, Miura K, Morishita R, Naruse M, Node K, Ohya Y, Rakugi H, Saito I, Saitoh S, Shimada K, Shimosawa T, Suzuki H, Tamura K, Tanahashi N, Tsuchihashi T, Uchiyama M, Ueda S, Umemura S on behalf of The Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014; **37**: 260–392.
- 7 Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; **114**: 82–96.
- 8 World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens* 2003; **21**: 1983–1992.
- 9 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. The 2013 ESH/ESC guidelines for

- the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; **34**: 2159-2219.
- 10 Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int. J. Epidemiol* 2009; **38**: 791–813.
 - 11 Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K, Fujita T, Ueshima H. Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension: (2) assessment of salt intake in the management of hypertension. *Hypertens Res* 2007; **30**: 887–893.
 - 12 Sasaki N. High Blood Pressure and the Salt Intake of the Japanese. *Jpn Heart J* 1962; **3**: 313–324.
 - 13 National Institute of Health and Nutrition, Japan. Overview of dietary reference intakes for Japanese (2015). Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan 2015, 1–42.
 - 14 Toda A, Ishizaka Y, Tani M, Yamakado M. Current dietary salt intake of Japanese individuals assessed during health check-up. *Hypertens Res* 2015; **38**: 163–8.
 - 15 Okuda N, Nishi N, Ishikawa-Takata K, Yoshimura E, Horie S, Nakanishi T, Sato Y, Takimoto H. Understanding of sodium content labeled on food packages by Japanese people. *Hypertens Res* 2014; **37**: 467–71.
 - 16 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; **344**: 3–10.
 - 17 He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; **42**: 1093–1099.
 - 18 Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, Sacks FM, Smith SC Jr, Vafiadis DK, Van Horn LV. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation* 2011; **123**: 1138–1143.
 - 19 Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; **289**: 2083–2093.
 - 20 Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, Watkins LL, Craighead L, Lin PH, Caccia C, Johnson J, Waugh R, Sherwood A. Effects of the DASH Diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: The ENCORE Study. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 126–135.
 - 21 United Nations Educational Scientific and Cultural Organization (UNESCO). Washoku, traditional dietary cultures of the Japanese, notably for the celebration of New Year <http://www.unesco.org/culture/ich/RL/00869> Accessed 12 May 2015.
 - 22 Moore T, Svetkey L, Lin PH, Karanja N, Jenkins M. *The DASH Diet for Hypertension*. The

- Free Press; New York. USA, 2001: 125–203.
- 23 Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N; A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1117–24.
 - 24 A summary of nationwide health / nutrition survey results (in Japanese). Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan:
<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000068070.pdf> Accessed 12 May 2015.
 - 25 Imai Y, Kario K, Shimada K, Kawano Y, Hasebe N, Matsuura H, Tsuchihashi T, Ohkubo T, Kuwajima I, Miyakawa M; Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home. The Japanese Society of Hypertension guidelines for self-monitoring of blood pressure at home (second edition). *Hypertension Res* 2012; **35**: 777–795.
 - 26 Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; **54**: 475–481.
 - 27 Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK; Trials of Hypertension Prevention collaborative Research Group. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: The Trials of Hypertension Prevention Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 32–40.
 - 28 Weaver CM. Potassium and Health. *Adv Nutr* 2013; **4**: 368S–377S.
 - 29 Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary Approaches to Prevent and Treat Hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; **47**: 296–308.
 - 30 World Health Organization. *Guideline: Potassium intake for adults and children*. WHO: Geneva, Switzerland, 2012: 1–38.
 - 31 Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, Boutron-Ruault MC. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**: 1185–94.
 - 32 Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; **288**: 1882–1888.
 - 33 Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; **289**: 2083–2093.

- 34 Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER 3rd, Lin PH, Karanja NM, Most-Windhauser MM, Moore TJ, Swain JF, Bales CW, Proschan MA; DASH Research Group. Effects on blood lipids of a blood pressure–lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001; **74**: 80–89.
- 35 Erlinger TP, Miller ER 3rd, Charleston J, Appel LJ. Inflammation modifies the effects of a reduced-fat low-cholesterol diet on lipids: results from the DASH-sodium trial. *Circulation* 2003; **108**: 150–154.
- 36 Hodson L, Harnden KE, Roberts R, Dennis AL, Frayn KN. Does the DASH diet lower blood pressure by altering peripheral vascular function? *J Hum Hypertens* 2010; **24**: 312–319.
- 37 Liese AD, Bortsov A, Günther AL, Dabelea D, Reynolds K, Standiford DA, Liu L, Williams DE, Mayer-Davis EJ, D’Agostino RB Jr, Bell R, Marcovina S. Association of DASH diet with cardiovascular risk factors in youth with diabetes mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Circulation* 2011; **123**: 1410–1417.
- 38 Hinderliter AL, Babyak MA, Sherwood A, Blumenthal JA. The DASH diet and insulin sensitivity. *Curr Hypertens Rep* 2011; **13**: 67–73.
- 39 Ard JD, Grambow SC, Liu D, Slentz CA, Kraus WE, Svetkey LP. The effect of the PREMIER interventions on insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2004; **27**: 340–347.
- 40 Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Sabihi SS, Esmailzadeh A. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition* 2013; **29**: 619–624.
- 41 Yang Q, Liu T, Kuklina EV, Flanders WD, Hong Y, Gillespie C, Chang MH, Gwinn M, Dowling N, Khoury MJ, Hu FB. Sodium and Potassium Intake and Mortality Among US Adults Prospective Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2011; **171**: 1183–1191.
- 42 Yasutake K, Horita N, Murata Y, Koyama S, Enjoji M, Tsuchihashi T. Estimated urinary salt excretion by a self-monitoring device is applicable to education of salt restriction. *Hypertens Res* 2015; **38**: 143–8.

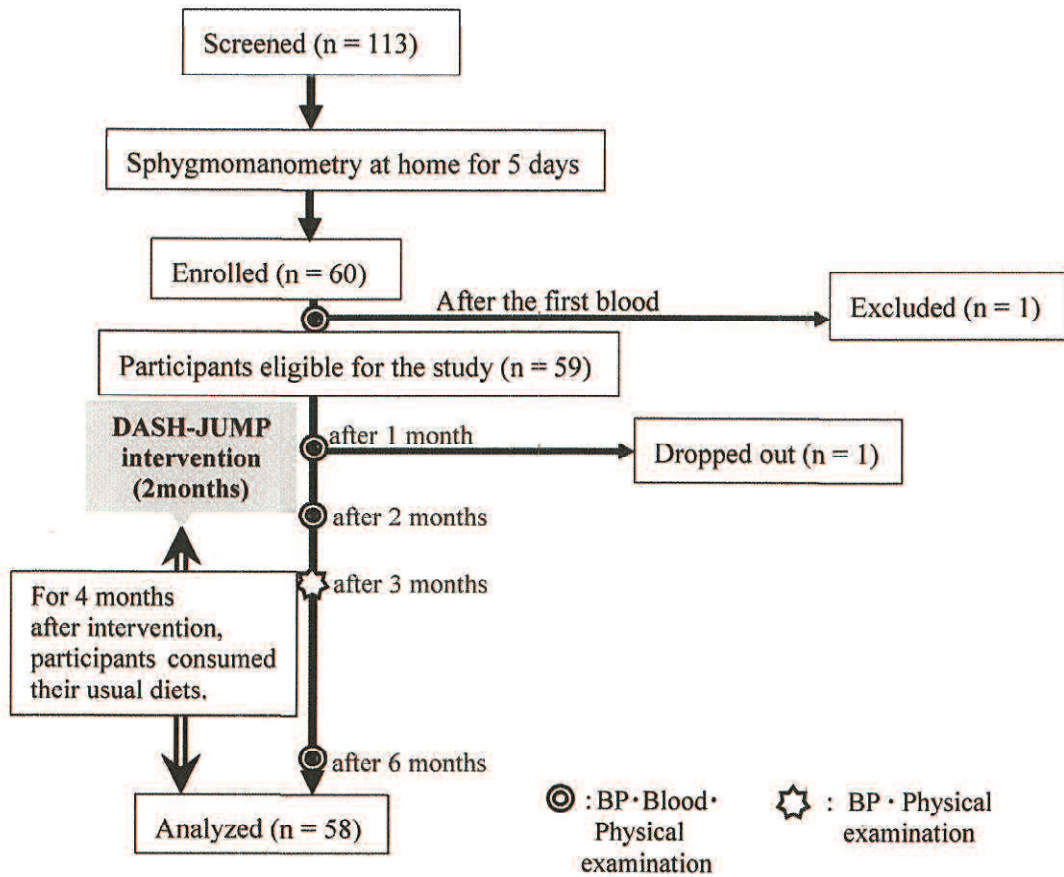


Figure 1 Flow diagram of the phases of the DASH-JUMP study.

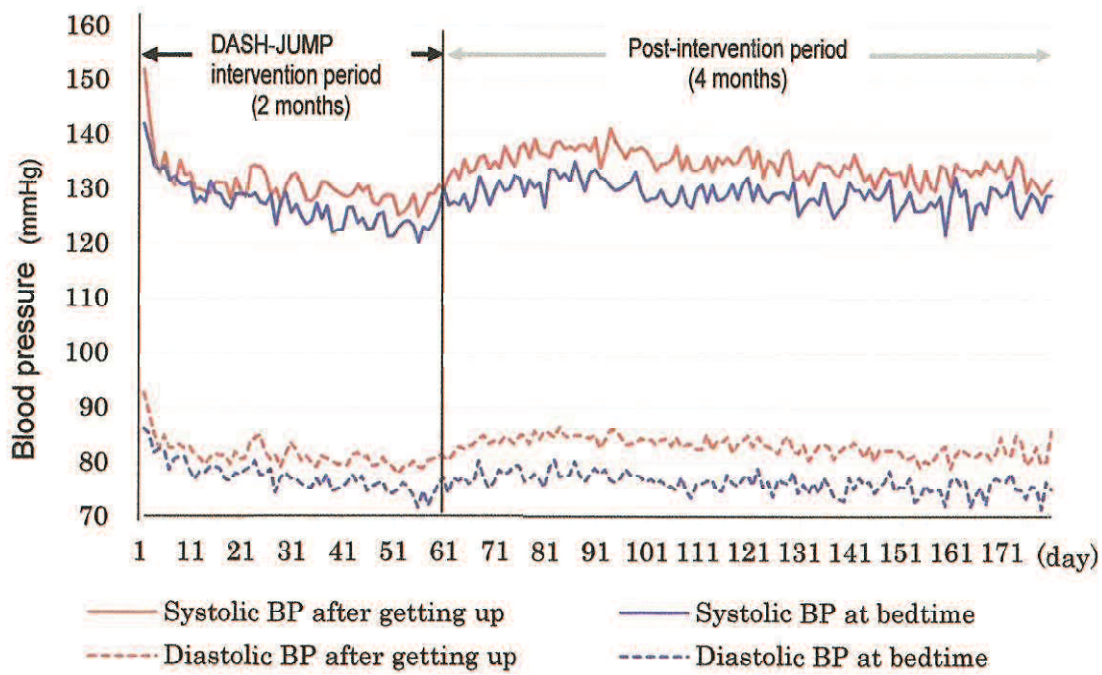


Figure 2 Blood pressure measured by subjects at home during and after the DASH-JUMP intervention period. Participants monitored BP with an automatic monitor in their home every day for 6 months.

Table 1 Nutrient composition of DASH-JUMP diet

Baseline nutrient content (per day)	Original DASH diet	DASH-JUMP	Average Japanese intake
Energy (kcal)	2,100	1,820(male and hard worker) * 1,650 (female)	1,887
Total fat (% of energy)	27	18 (16:*)	26
Saturated fatty acid (g)	14	6	16
Protein (% of energy)	18	21 (19:*)	15
Carbohydrates (% of energy)	55	61 (65:*)	55
Cholesterol (mg day ⁻¹)	150	147	308
Sodium (mg day ⁻¹)	3,000	3,057	4,010
Potassium (mg day ⁻¹)	4,700	4,333	2,293
Calcium (mg day ⁻¹)	1,240	1,242	498
Magnesium (mg day ⁻¹)	500	461	247
Fiber (g day ⁻¹)	30	28	15
Salt (g day ⁻¹)	7.6	8	10.2

Sample of the menus

Morning

- Tea rice gruel
- Food boiled and seasoned with tofu, Japanese radish and carrot
- Lotus root dumplings
- Low sodium soy sauce
- Citrus natsudaidai jelly



Lunch

- Green tea-soba, a shredded omelet and laver, noodles soup
- Boiled greens with dressing of rape
- Food item formed by wrapping and twisting a tea cloth into the shape of a pumpkin



Dinner

- Rice germs
- Miso soup containing spinach and turnip
- Pickled vegetables with red pepper and horse mackerel
- Mushrooms sautéed in butter
- Powdered green tea milk



Data of nutrient composition are means, n = 42 menus. As for the energy content of DASH-JUMP of 1,820 kcal/day, the diet had a baseline nutrient constitution of 1,650 kcal/day and we regulated it by increasing the quantity of rice by 60 g for breakfast and supper.

Table 2 Baseline characteristics of analyzed participants

Characteristic		
n		58
Sex (male/female)		30/28
Age (years)		54.1 ± 8.1
Weight (kg)		66.4 ± 12.1
Sleep (hour)		6.5 ± 0.7
Family history (%)		54
Current smokers (%)		15
Past smokers (%)		33
Alcohol drinking (%)		56
Taking snacks (%)		80
Physical activity (%)	Light	24
	Moderate	26
	High	50

Table 3 Effects of the DASH-JUMP diet on indices of lifestyle-related diseases, serum lipids, insulin sensitivity, inflammatory cytokines and other measurements

Indices	n	Baseline	After 1 month	After 2 months	4 months after		a P
					ceasing intervention	ceasing intervention	
1							
Systolic blood pressure (mmHg)	58	153 ± 14	135 ± 17**	130 ± 16**	138 ± 18**	139 ± 16**	0.000
Diastolic blood pressure (mmHg)	58	91 ± 11	81 ± 9**	80 ± 9**	84 ± 11**	85 ± 10**	0.000
Weight (kg)	58	66.4 ± 12.1	64.1 ± 11.5**	62.5 ± 11.3**	62.9 ± 11.5**	63.7 ± 11.8**	0.000
Body mass index (kg m ⁻²)	58	24.6 ± 3.5	23.8 ± 3.4**	23.2 ± 3.3**	23.3 ± 3.3**	23.6 ± 3.4**	0.000
Abdominal circumference (cm)	58	86.2 ± 9.7	84.6 ± 9.5	84.4 ± 9.2	83.4 ± 9.2**	85.3 ± 9.3	0.001
Hip circumference (cm)	58	96.1 ± 7.6	95.6 ± 7.2	93.9 ± 7.0*	93.9 ± 6.7	94.2 ± 7.2	0.000
AST (IU L ⁻¹)	58	26 ± 9	24 ± 11	22 ± 7**		23 ± 8**	0.000
ALT (IU L ⁻¹)	58	28 ± 14	25 ± 14	21 ± 10**		22 ± 14**	0.000
γ-GTP (IU L ⁻¹)	58	51 ± 48	38 ± 37**	31 ± 26**		50 ± 69	0.000
2							
Total cholesterol (mg dl ⁻¹)	58	216 ± 33	184 ± 32**	182 ± 34**		199 ± 34**	0.000
LDL-C (mg dl ⁻¹)	58	127 ± 28	109 ± 27**	108 ± 26**		123 ± 31	0.000
HDL-C (mg dl ⁻¹)	58	56 ± 15	48 ± 14**	47 ± 13**		54 ± 15*	0.000
Triglycerides (mg dl ⁻¹)	55	111 ± 60	95 ± 38	90 ± 40**		104 ± 67	0.010
ApoA-I (mg dl ⁻¹)	58	154 ± 27	127 ± 26**	125 ± 28**		142 ± 25**	0.000
ApoB (mg dl ⁻¹)	58	106 ± 21	90 ± 20**	88 ± 20**		94 ± 20**	0.000
ApoB/ApoA-I	58	0.72 ± 0.19	0.74 ± 0.22	0.74 ± 0.22		0.68 ± 0.20	0.019
ApoE (mg dl ⁻¹)	58	4.5 ± 1.5	3.8 ± 1.2**	3.9 ± 1.3**		4.3 ± 1.7	0.000
3							
Fasting serum glucose (mg dl ⁻¹)	58	100 ± 26	97 ± 17	94 ± 15**		94 ± 13**	0.001
HbA1C (%)	58	5.58 ± 0.84	5.45 ± 0.73**	5.62 ± 0.57		5.59 ± 0.45	0.000
Fasting insulin (μIU ml ⁻¹)	58	6.9 ± 5.9	7.5 ± 9.1	4.4 ± 2.7**		5.4 ± 3.3	0.000
HOMA-IR	58	1.8 ± 2.3	1.9 ± 2.4	1.1 ± 0.8**		1.3 ± 0.8	0.000
HOMA-β	58	71 ± 39	83 ± 79	54 ± 31**		67 ± 36	0.000
4							
IL-6 (pg ml ⁻¹)	58	2.7 ± 1.6	2.3 ± 6.3**	1.5 ± 1.5**		1.7 ± 1.4**	0.000
Homocysteine (nmol ml ⁻¹)	58	10.3 ± 3.3	9.9 ± 2.2	9.7 ± 2.3		11.0 ± 2.8**	0.000
NT-proBNP (pg ml ⁻¹)	58	43 ± 38	28 ± 24**	30 ± 22*		52 ± 36*	0.000
Adiponectin (μg ml ⁻¹)	58	9.0 ± 4.9	8.1 ± 4.1**	8.5 ± 4.2		9.5 ± 5.2	0.000
hs-CRP (ng ml ⁻¹)	58	894 ± 1538	649 ± 1531	1068 ± 2451		540 ± 592	0.039
Renin (ng ml ⁻¹ hr ⁻¹)	57	1.0 ± 0.7	1.8 ± 1.3**	1.5 ± 1.3**		0.9 ± 0.6	0.000
Urinary microalbumin (mg g ⁻¹ cre)	58	15 ± 17	9 ± 13**	7 ± 8**		8 ± 11**	0.000
Uric acid (mg dl ⁻¹)	58	5.6 ± 1.4	5.6 ± 1.4	5.6 ± 1.4		5.5 ± 1.2	0.381
5							
Serum potassium (mEq l ⁻¹)	58	4.3 ± 0.4	4.6 ± 0.4**	4.6 ± 0.4**		3.9 ± 0.3**	0.000
Serum sodium (mEq l ⁻¹)	58	140 ± 2	141 ± 2	140 ± 1		142 ± 2**	0.000
Urinary potassium (mEq l ⁻¹)	58	45 ± 23	81 ± 37**	85 ± 35**		60 ± 29**	0.000
Urinary sodium (mEq l ⁻¹)	58	135 ± 7	82 ± 5**	87 ± 5**		146 ± 8	0.000

1: Indices of lifestyle-related diseases, 2: Serum lipids, 3: Insulin sensitivity, 4: Inflammatory cytokines and others, 5: Electrolyte concentrations in serum and urine. Data are means ± SD. *P-values derived from repeated measures ANOVA or Friedman's test. **P-values derived from post-hoc analysis with Bonferroni or Friedman's test for multiple comparisons. ** indicates ^b P < 0.01 vs baseline; * indicates ^b P < 0.05 vs baseline. A value of P < 0.05 was considered significant. We excluded 3 outliers of triglyceride, and analyzed 55 cases.

Table 4 Multiple regression analysis for determinants of the change in blood pressure

Dependent variable	Independent variable	Unadjusted		β	P
		r	P		
1 The change in SBP from baseline to 1 month	(R-square = 0.181)				
	urinary potassium	-0.335	0.008	-0.316	0.024
	urinary microalbumin	0.219	0.059	0.165	0.227
	apoE	0.165	0.121	0.197	0.144
	serum sodium	0.066	0.320	0.090	0.502
2 The change in DBP from baseline to 1 month	(R-square = 0.243)				
	total cholesterol	0.395	0.002	0.480	0.001
	NT-proBNP	0.027	0.426	0.194	0.168
	apoE	0.224	0.057	0.219	0.098
	uric acid	0.008	0.479	-0.094	0.481
3 The change in SBP from baseline to 2 months	(R-square = 0.470)				
	BMI	0.539	0.000	0.598	0.000
	urinary microalbumin	0.276	0.025	0.424	0.002
	apoA-1	0.294	0.018	0.036	0.783
	fasting serum glucose	0.102	0.238	0.080	0.520
	urinary potassium	-0.120	0.200	0.077	0.551
	serum potassium	-0.059	0.341	-0.038	0.765
	serum sodium	0.028	0.423	-0.023	0.852
	NT-proBNP	-0.197	0.082	-0.102	0.431
4 The change in DBP from baseline to 2 months	(R-square = 0.345)				
	BMI	0.392	0.002	0.403	0.003
	apoE	0.343	0.006	0.270	0.047
	uric acid	0.213	0.064	0.078	0.556
	serum potassium	0.135	0.170	0.211	0.128
	serum sodium	0.010	0.471	-0.019	0.882
	fasting serum glucose	0.031	0.412	0.099	0.458
	urinary microalbumin	0.220	0.590	0.209	0.117

1: The change independent variables from baseline to 1 month

2: The change independent variables from baseline to 1 month

3: The change independent variables from baseline to 2 months

4: The change independent variables from baseline to 2 months