

チベット高所住民における低酸素と耐糖能異常 — 「糖尿病アクセル仮説」の検証に関する Review—

奥宮清人^{1,2)}、坂本龍太^{2,3)}、石本恭子⁴⁾、木村友美²⁾、福富江利子²⁾、
石川元直⁵⁾、諏訪邦明⁵⁾、今井必生⁶⁾、陳玫玲²⁾、加藤恵美子²⁾、
中塚晶博⁷⁾、笠原順子⁸⁾、藤澤道子²⁾、和田泰三²⁾、Hongxin
Wang⁹⁾、Qingxiang Dai⁹⁾、Huining Xu⁹⁾、Haisheng Qiao¹⁰⁾、
Ri-Li Ge¹¹⁾、Tsering Norboo¹²⁾ Norboo Tsering¹²⁾ 小坂泰之¹³⁾
野瀬光弘²⁾、山口哲由¹⁴⁾、月原敏博¹⁵⁾、安藤和雄²⁾、稲村哲也¹⁶⁾、
竹田晋也¹³⁾、石根昌幸¹⁷⁾、大塚邦明⁵⁾、松林公蔵²⁾

- 1) 総合地球環境学研究所
- 2) 京都大学東南アジア研究所
- 3) 京都大学白眉センター京都大学大学院医学研究科
- 4) 三重大学医学部
- 5) 東京女子医科大学東医療センター内科
- 6) 京都大学大学院医学研究科社会健康医学
- 7) 榊原白鳳病院
- 8) 関東学院大学看護学部
- 9) Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, China
- 10) Qinghai Academy of Animal and Veterinary Sciences, Xining, Qinghai, China
- 11) Research Center for High Altitude Medicine, Qinghai University, Xining, Qinghai, China
- 12) Ladakh Institute of Prevention, Leh, Ladakh, India
- 13) 京都大学大学院アジア・アフリカ地域研究研究科
- 14) 農業環境技術研究所
- 15) 福井大学教育地域科学部
- 16) 放送大学
- 17) やすぎクリニック
- 18) 東京女子医科大学

本稿は、高所プロジェクトの提唱してきた「糖尿病アクセル仮説」の一部について検証した科学論文 (Glucose intolerance associated with hypoxia in people living at high altitudes in the Tibetan highland. *BMJ open* 2016)¹⁾ のレビューである。

耐糖能障害がライフスタイルと低酸素血症といかに関連するかを、中国からインドにわたるチベット高原 (2900-4800 m) の 1258 人の住民において研究された。社会経済的要因、高度 3500 m 以上在住、および低酸素血症が、高所住民の耐糖能異常の増加に大きく関与していることが報告された。低酸素血症、多血症、耐糖能異常の 3 者には密接な関係があり、加齢とライフスタイル変化がその関係を促進している (糖尿病アクセル仮説) ことが検証された。

はじめに

高所住民は生態資源の乏しい高地に適応したライフスタイルを長年にわたり獲得してきた²⁻³⁾。低所住民に比べて、高地住民には糖尿病は本来少なかったと考えられる⁴⁻⁷⁾。生活習慣病は世界的

に、寿命の延長と高齢化により急激に増加している。ピマインディアン (1300 m の高地住民) の生活の西洋化により、糖尿病が顕著に増加した例は特に有名である⁸⁻¹⁰⁾。低地住民においては、特に開発途上国において、糖尿病の増加がより急激

で深刻である^{11,12)}。低経済および高経済状態は、中間に比較して糖尿病の頻度が高いJカーブを示した^{13,14)}。低体重児は、将来成人になったときに、糖尿病になるリスクが大きい¹⁶⁾。以上の例は、低栄養に適応した人々が、ライフスタイルの急速な変化による高カロリーの暴露に脆弱であるという、エピジェネティックスのメカニズムが関与している可能性がある^{17,18)}。

厳しい自然環境の中で、高所住民は、上記に示した糖尿病に脆弱な多くのリスクを有するとともに、何よりも「低酸素」という特異な環境にさらされてきた¹⁹⁾。低酸素環境に対して、高所住民は、遺伝的に特異な適応を獲得した^{20,21)}。アンデス高所住民は、ヘモグロビン増加（多血症）により適応したが、その一方で、低酸素の非適応状態としての、極度の多血症を有する慢性高山病を、チベット高所住民に比べて発症しやすい²²⁾。高齢、閉経、呼吸障害、肥満、高血圧などの生活習慣病も、慢性高山病のリスクである²³⁻²⁶⁾。高所にも経済的なグローバル化の影響で、糖尿病が増加している²⁷⁻³⁰⁾。肥満になった場合、チベット高所住民は、アンデス住民に比べて、より糖尿病に脆弱であることを示す報告もある^{5,32)}。ライフスタイルの変化により、高所住民は、低所住民と比較して、糖尿病により脆弱かどうかという証拠はない。一方、高血圧は、高所住民に、より脆弱であるという証拠はある^{4,33-36)}。

1200-3000 m 在住の高所チベット民族の耐糖能異常の頻度を調べると、より高所において、耐糖能異常の頻度は低いという結果であった³⁷⁾。3500 m 以下に居住する低所住民の調査でも、より高所では耐糖能異常の頻度は低かった³⁸⁾。さらに、穏やかな高所に在住する糖尿病患者の方が、コント

ロール状態が良かった³⁹⁾。しかし、3500 m 以上の厳しい高所が、糖尿病のリスクにどう影響するかは報告はない。著者らにより、チベット高所住民において、多血症が糖尿病に密接に関連することが初めて報告された⁴⁰⁾。チベット高所住民は、遺伝的に多血症を抑制することにより低酸素適応を獲得したことを考えると、多血症の合併は、低酸素への非適応状態とも考えられる。この研究の目的は、低酸素環境・高所居住が、糖尿病とどう関連するかを明らかにすることである。さらに、チベット高所住民が糖尿病への脆弱性を有しており、それがライフスタイル変化と高齢化により加速されるという仮説を検証することである。この仮説の根拠は上記のとおり二つの理由がある。伝統的な生活を子供時代に過ごした高所の中高齢者が、まさに急速に近代的な生活変化にさらされているということ、さらに、多血症がチベットの若者とは対照的に中高齢者に多く認められたということにある。

対象と方法

対象は、40-87 歳（平均年齢 58 歳）の 1258 人である。内訳は、インド・ラダーク・ドムカル Domkhar に居住する農民（2900-3800 m）、中国・青海省・海晏 Haiyan（3000-3100 m）と中国・青海省・隆宝 Ryuho（4400 m）、インド・ラダーク・チャンタン Changthang（4300-4800 m）に居住する牧民、インド・ラダーク・レー Leh（3300 m）と中国・青海省・玉樹 Jiegu（3700 m）に居住する都市住民である⁴¹⁻⁴⁷⁾。人数と男女差は、表 1 のとおりである。

身長、体重、Body mass index（BMI）、血圧^{48,49)}、SpO₂、HbA1c（NGSP）が測定された。従来の血糖

表 1 調査地域と対象者（参照文献 1 より引用）

	調査地域	高度 (海拔)	人数 (男/女)	生業
農牧地域	Domkhar in Ladakh	2900-3800 m	295 (113/ 182)	Farmer
	Changthang in Ladakh	4300-4800 m	204 (113/ 91)	Livestock rearing nomads
	Haiyan in Qinghai	3000-3100 m	86 (40/ 46)	Livestock rearing nomads
	Ryuhuo in Qinghai	4200-4400 m	41 (22/ 19)	Livestock rearing nomads
市街地域	Leh Town in Ladakh	3300 m	308 (126/ 182)	Urban lifestyle
	Jiegu Town in Yushu, Qinghai	3700 m	324 (127/ 197)	Urban lifestyle



写真1 青海医学院での調査の打ち合わせ会議



写真4 ラダーク・チャンタン高原での健診に集まってこられた牧民の方達。



写真2 ラダーク・レーにおける健診風景



写真5 ラダーク・チャンタン高原での健診の診察を終えて、放牧に出かける女性。



写真3 ラダーク・ドムカルにおける健診終了後のスタッフと住民の記念写真



写真6 ラダーク・ドムカルにおける健診後の夜に、3村を回って、健康教室を開いた。

ポータブル測定器はヘモグロビンや高度の影響を受けたが、この調査では、ヘモグロビンや高度の影響を受けない最新の計測器が使用された⁵⁰⁻⁵⁴。ヘモグロビンも測定した^{55,56}。耐糖能異常（糖尿病と境界型）は、空腹時血糖（FBS）による診断と、75gブドウ糖負荷試験（OGTT）による診断の両方で評価された（WHO基準）⁵⁷。

結果

表2に、各指標の全体の平均値と、平均値の男女差が比較された。男性が女性に比べて、耐糖能異常、脂質異常、極度の多血症の頻度が多かった。

表3に、各指標と年齢の関連が示された。脂質異常、高血圧、低酸素血症（SpO₂<89%）の頻度が、高齢者に多かった。

表4に、耐糖能異常（境界型・糖尿病）を、空

表2 調査指標の特徴と男女別比較

	全員	男	女	P
人数 (%)	1258	541	717	
年齢 (歳)	58.0±11.5	58.9±11.8	57.3±11.2	0.0120
身長 (cm)	157.4±9.4	163.9±8.1	152.4±7.0	<0.0001
体重 (kg)	60.8±13.9	64.8±13.1	57.8±13.7	<0.0001
BMI	24.4±4.5	24.0±4.1	24.7±4.9	0.0064
過体重 (BMI ≥ 25) (%)	40.1	36.6	42.8	0.0259
血糖				
空腹時血糖 (FBS) (mg/dL)	101.3±24.5	104.7±29.6	98.7±19.5	<0.0001
2時間血糖 (mg/dL)	124.9±50.1	129.3±58.6	121.6±42.3	0.0068
空腹時境界型高血糖/空腹時糖尿病 (FBS) (%)	12.7 / 6.5	15.3 / 9.6	10.7 / 4.2	<0.0001
境界型高血糖/糖尿病 (OGTT) (%)	25.1 / 8.9	27.5 / 12.0	23.3 / 6.6	0.0002
脂質異常症				
中性脂肪	34.8	38.3	32.2	0.0259
中性脂肪 ≥ 150 mg/dL (%)	98.5±58.3	104.8±56.5	93.7±59.3	0.0012
総コレステロール	12.3	16.0	9.6	0.0011
総コレステロール ≥ 220 mg/dL (%)	187.3±46.2	185.5±45.2	188.4±47.4	ns
HDL コレステロール	21.9	20.1	23.3	ns
HDL コレステロール < 40 mg/dL (%)	52.6±16.2	50.7±20.2	54.1±12.0	0.0003
HDL コレステロール < 40 mg/dL (%)	13.8	19.3	9.6	<0.0001
収縮期血圧 (mmHg)	134.0±25.1	135.6±23.4	132.8±26.3	0.0507
拡張期血圧 (mmHg)	85.6±14.4	86.0±14.2	85.2±14.5	ns
高血圧 (%)	40.4	42.7	38.7	ns
生業				
農民 (%)	23.5	20.9	25.4	0.0001
牧民 (%)	26.3	32.3	21.8	
都市住民 (%)	50.2	46.8	52.9	
高度 (m)	3641.7±523.3	3691.7±562.3	3603.9±488.9	0.0032
高度レベル				
2500-3499 m (%)	45.6	44.4	46.6	0.0002
3500-4499 m (%)	41.9	38.8	44.2	
4500+ m (%)	12.5	16.8	9.2	
酸素飽和度 (SpO ₂) (%)	90.6±4.3	90.8±4.1	90.5±4.4	ns
低酸素血症 (SpO ₂ < 89%) (%)	25.2	25.0	25.4	ns
ヘモグロビン (g/dL)	15.6±2.7	17.1±2.3	14.5±2.4	<0.0001
ヘモグロビンレベル				
貧血 (%)	7.5	2.0	11.6	<0.0001
正常 (%)	56.4	59.3	54.3	
多血症 (%)	27.7	24.8	29.8	
極度多血症 (%)	8.4	13.9	4.3	

P: カイ二乗検定、対応のない t 検定

平均値 ± 標準偏差

BMI, body mass index; FBS, fasting blood sugar; SpO₂, oxyhemoglobin saturation measured by pulse oximeter; Hb, hemoglobin; HDL, high density lipoprotein; ns, not significant.

2時間血糖: 75-g ブドウ糖経口負荷テスト; OGTT, oral glucose tolerance test; (参照文献1より引用)

表3 調査指標の年齢別比較
P: カイ二乗検定 (参考文献1より引用)

	年齢 (歳)				P
	40-49	50-59	60-69	70+	
人数	354	287	384	233	
男 (vs 女) (%)	42.1	38.3	41.9	51.9	0.0152
過体重 (BMI \geq 25) (%)	39.8	38.0	42.7	39.1	ns
脂質異常症	29.1	30.7	42.7	35.6	0.0005
中性脂肪 \geq 150 mg/dL (%)	10.7	13.3	14.2	10.8	ns
総コレステロール \geq 220 mg/dL (%)	12.4	16.1	34.6	24.1	<0.0001
HDL コレステロール < 40 mg/dL (%)	17.9	10.7	11.3	15.1	0.0259
高血圧 (%)	23.4	39.0	44.8	61.0	<0.0001
生業					
農民 (%)	25.1	28.6	18.8	22.3	0.0125
牧民 (%)	29.4	23.7	28.4	21.5	
都市住民 (%)	45.5	47.7	52.9	56.2	
高度レベル					
2500-3499 m (%)	41.5	46.3	43.5	54.5	<0.0001
3500-4499 m (%)	42.1	36.9	47.1	39.1	
4500+ m (%)	16.4	16.7	9.4	6.4	
低酸素血症					
SpO ₂ < 89 % (%)	20.1	23.7	26.3	33.0	0.0043
ヘモグロビンレベル					
貧血 (%)	13.3	5.2	4.7	6.0	<0.0001
正常 (%)	49.4	54.4	59.9	63.9	
多血症 (%)	24.9	31.0	29.9	24.0	
極度多血症 (%)	12.4	9.4	5.5	6.0	

腹時血糖 (FBS) のみで診断した場合と、糖負荷試験 (OGTT) で診断した場合に分けて、各指標との関連が調べられた。いずれの耐糖能異常とも、年齢、男性、過体重、脂質異常、高血圧、低酸素血症、多血症、高所居住、農民や市街民 (牧民に比較して) が関連していた。

表5に、3つの生業別 (農民、牧民、都市住民) に対象者を分けた上に、さらに高度別に居住民を3群 (2500-3499 m、3500-4499 m、4500 m以上) に分類して、耐糖能異常などの頻度が比較された。農民や牧民は、高度が上昇すると、過体重の頻度が減少したにもかかわらず、耐糖能異常 (FBSによる空腹時高血糖) の頻度が増加した。都市住民は、より高い高度の玉樹ガレーに比較して、過体重の頻度が高く、耐糖能異常 (FBSとOGTT) の頻度も高値を示した。

各指標 (ヘモグロビン、過体重、耐糖能障害) の低酸素血症との関連を、性、年齢、高度とともに上記の3指標を共変量として、多変量解析 (ロジスティック回帰) で調べられた。多血症 (オッズ比 1.46, P=0.0128), 過体重 (オッズ比 1.37, P=0.0367), 耐糖能障害 (FBSによる空腹時高血糖) (オッズ比 1.60, P=0.0063), 耐糖能障害 (OGTT) (オッズ比 1.56 オッズ比, P=0.0032) が、高度とは独立して、低酸素血症と有意に関連していた (結果 @; 表なし)。

表6に、各指標の耐糖能異常との関連を、多変量解析で年齢と性別の影響を調整して、オッズ比で示された。年齢と性別の影響を除外しても、過体重、脂質異常、高血圧、低酸素血症、多血症、高所居住、農民や市街民 (牧民に比較して) が関連していた。

表4 各指標の耐糖能異常との関連

	All	空腹時血糖による診断				負荷テスト(OGTT)による診断			
		空腹時 正常血糖	空腹時 境界型高血糖	空腹時糖尿病	P	正常血糖	境界型高血糖	糖尿病	P
人数	1258	1016	160	82	830	316	112		
%		80.8	12.7	6.5	66.3	24.9	8.8		
性	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		
男	541	75.0	15.3	9.6	60.4	27.5	12.0	0.0002	
女	717	85.1	10.7	4.2	70.2	23.3	6.6		
年齢 (歳)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	0.0005	
30-49	354	84.7	10.5	4.8	72.6	21.8	5.7		
50-59	287	82.2	11.2	6.6	70.7	20.2	9.1		
60-69	384	75.8	15.9	8.3	60.9	27.6	11.5		
70+	233	81.1	12.9	6.0	58.4	32.2	9.4		
BMI	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		
正常	753	84.1	11.0	4.9	72.0	21.4	6.6	<0.0001	
過体重 (BMI ≥ 25 %)	505	75.8	15.2	8.9	57.0	30.7	12.3		
脂質異常症	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		
正常	820	84.1	11.5	4.4	70.0	24.3	5.7	<0.0001	
脂質異常症	438	74.4	15.1	10.5	58.4	26.7	14.8		
血圧	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		
正常	749	83.3	11.5	5.2	70.9	22.3	6.8	<0.0001	
高血圧	509	77.4	14.3	8.3	59.1	29.3	11.6		
生業	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		
農民	295	75.6	18.3	6.1	63.1	28.5	8.5	0.0001	
牧民	331	84.6	9.7	5.7	76.1	15.7	8.2		
都市住民	632	81.2	11.7	7.1	62.0	28.5	9.5		
高度レベル	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		
2500-3499 m	574	88.3	8.5	3.1	70.7	23.2	6.1	<0.0001	
3500-4499 m	527	73.1	17.5	9.5	58.1	30.2	11.8		
4500+ m	157	79.0	12.1	8.9	75.2	15.3	9.6		
酸素飽和度 (SpO₂)	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		
正常	941	83.2	11.5	5.3	68.2	24.4	7.3	0.0010	
低酸素血症 (SpO₂ < 89 %)	317	73.5	16.4	10.1	59.3	27.1	13.6		
ヘモグロビンレベル	n	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)		
貧血	94	86.2	11.7	2.1	73.4	23.4	3.2	<0.0001	
正常	710	86.3	10.1	3.5	71.3	23.2	5.5		
多血症	348	73.3	16.4	10.3	57.5	29.0	13.5		
極度多血症	106	63.2	18.9	17.9	51.9	26.4	21.7		
血糖	n								
空腹時血糖 (mg/dL)	1258	93.9±9.6	115.2±4.2***	166.0±53.3***††	<0.0001	93.3±9.3	105.3±12.2***	148.8±54.4***†††	<0.0001
2時間血糖 (mg/dL)	1258	116.4±31.1	130.7±41.2***	224.5±114.3***†	<0.0001	105.5±19.2	141.3±29.4***	226.2±98.1***†††	<0.0001
人数	949	769	123	57	619	253	77		
HbA1c (%)		5.7±0.5	5.9±0.6**	7.2±2.4***†††	<0.0001	5.7±0.5	5.8±0.4*	7.0±2.2***†††	<0.0001
HbA1c ≥ 6.0% (%)		22.4	36.6	59.6	<0.0001	18.9	34.4	61.0	<0.0001
HbA1c ≥ 6.5% (%)		2.3	14.6	35.1	<0.0001	1.8	7.1	35.1	<0.0001

空腹時正常血糖（空腹時血糖 <110 mg/dL）；正常血糖（空腹時血糖 <110 mg/dL かつ 2時間血糖 <140 mg/dL）（OGTT 負荷テスト）

P：カイ二乗検定、ANOVA

*；P<0.05，**；P<0.01，***；P<0.0001 vs FNG or NG by ANOVA（Fisher's PLSD）

†††；P<0.0001 vs FIHG or IHG by ANOVA（Fisher's PLSD）（参照文献1より引用）

表7に、各指標の耐糖能異常との関連を、年齢と性別とともに、表6で関連していた全指標を同時に共変量として多変量解析が行なわれた。高度居住と、耐糖能異常（FBS診断）との関連が次のように認められた。2500-3499 m居住者を対照:1.0とすると、3500-3999 m居住者と、4500 m以上居住者の耐糖能異常を有するオッズ比は、2.07、3.59と段階的に増加した。耐糖能異常（OGTT診断）と高所居住との関連は認められなかったが、低酸素血症は、いずれの診断の耐糖能異常とも関連した。多血症、過体重、脂質異常、農民や市街民（牧民に比較して）も、いずれの診断の耐糖能異常ともお互い独立して関連していた。

表8に、3500 m以上居住が、3500 m未満居住と比較して、耐糖能異常（FBS診断）が高いかどうかを、生業別（モデル1～3）、民族別（モデル4～5）に対象者を限定して、表7と同じ多変量解析が行われた。都市住民以外は、有意に3500 m以上居住の方が、耐糖能異常が多いという結果であった。全対象者について、生業、民族を調整（モデル6～7）してもなお、有意に3500 m以上居住の方が、耐糖能異常が多いという結果が示された。

表5 農民・牧民・都市住民別、高度別の耐糖能異常および各指標の比較
P: カイ二乗検定、ANOVA (参照文献 1 より引用)

	高度 (海拔m)			P
	2500-3499 m	3500-4499 m	4500+ m	
農民				
	Dho and Barma (2900-3400m)	Gongma (3800 m)		
	n=180	n=115		
年齢	56.7±12.7	58.0±11.5		ns
男 (%)	41.3	33.9		ns
空腹時高血糖 (FHG) (%)	17.8	34.8		0.0009
空腹時糖尿病 (FDM) (%)	3.3	10.4		0.0129
高血糖 (HG) (%)	32.8	43.5		0.0633
糖尿病 (DM) (%)	7.2	10.4		ns
過体重 (%)	21.7	11.3		0.0227
脂質異常症 (%)	16.7	17.4		ns
高血圧 (%)	34.4	41.7		ns
低酸素血症 (%)	13.3	30.4		0.0004
多血症 (%)	18.4	35.6		0.0014
	n=161	n=107		
HbA1c > 6.0% (%)	15.5	29.9		0.0048
牧民				
	Haiyan (3000-3100 m)	Ryuhō & Chngthang-1 (4100-4400 m)	Changthang-2 (4500-4800 m)	
	n=86	n=88	n=157	
年齢	66.7±5.3	52.6±10.8	54.5±10.5	<0.0001
男 (%)	46.5	50.0	58.0	ns
空腹時高血糖 (FHG) (%)	8.1	12.5	21.0	0.0197
空腹時糖尿病 (FDM) (%)	3.5	2.3	8.9	0.0581
高血糖 (HG) (%)	20.9	25.0	24.8	ns
糖尿病 (DM) (%)	8.1	5.7	9.6	ns
過体重 (%)	40.7	40.9	19.7	0.0002
脂質異常症 (%)	59.3	45.5	26.1	<0.0001
高血圧 (%)	34.9	23.9	24.8	ns
低酸素血症 (%)	25.6	36.2	63.7	<0.0001
多血症 (%)	36.1	64.7	64.3	0.0016
		n=73	n=118	
HbA1c > 6.0% (%)	-	24.7	26.3	ns
都市住民				
	Leh town, Ladakh (3300 m)	Yushu, Qinghai (3700 m)		
	n=308	n=324		
年齢	58.1±12.2	59.3±10.6		ns
男 (%)	40.9	39.2		ns
空腹時高血糖 (FHG) (%)	9.1	28.1		<0.0001
空腹時糖尿病 (FDM) (%)	2.9	11.1		<0.0001
高血糖 (HG) (%)	29.5	46.0		<0.0001
糖尿病 (DM) (%)	4.9	13.9		0.0001
過体重 (%)	42.9	67.6		<0.0001
脂質異常症 (%)	24.0	56.2		<0.0001
高血圧 (%)	48.1	49.4		ns
低酸素血症 (%)	8.4	27.8		<0.0001
多血症 (%)	10.1	49.4		<0.0001
	n=305	n=185		
HbA1c > 6.0% (%)	22.3	41.6		<0.0001

チベット高所住民における低酸素と耐糖能異常（奥宮清人ほか）

表 6 各指標の耐糖能異常との関連—多重ロジスティック回帰（年齢と性で調整）（参考文献 1 より引用）

	空腹時高血糖 (FBS)			空腹時糖尿 (FBS)			耐糖能異常 (OGTT)			糖尿病 (OGTT)		
	オッズ比	9.5% 信頼区間	P	オッズ比	9.5% 信頼区間	P	オッズ比	9.5% 信頼区間	P	オッズ比	9.5% 信頼区間	P
年齢 (歳)												
30-49	Reference			Reference			Reference			Reference		
50-59	1.20	(0.79 to 1.83)	ns	1.41	(0.72 to 2.76)	ns	1.10	(0.78 to 1.55)	ns	1.66	(0.91 to 3.05)	0.0992
60-69	1.78	(1.22 to 2.58)	0.0025	1.80	(0.98 to 3.31)	0.0572	1.70	(1.25 to 2.32)	0.0008	2.16	(1.25 to 3.75)	0.006
70+	1.29	(0.84 to 2.00)	ns	1.27	(0.61 to 2.62)	ns	1.89	(1.33 to 2.68)	0.0004	1.74	(0.93 to 3.27)	0.0843
男 (vs 女)	1.90	(1.43 to 2.52)	<0.0001	2.44	(1.54 to 3.89)	0.0002	1.54	(1.22 to 1.95)	0.0003	1.95	(1.31 to 2.89)	0.0009
過体重 (BMI ≥ 25)	1.77	(1.33 to 2.36)	<0.0001	2.05	(1.30 to 3.23)	0.0022	2.02	(1.58 to 2.57)	<0.0001	2.10	(1.41 to 3.12)	0.0003
脂質異常症	1.70	(1.27 to 2.27)	0.0003	2.38	(1.50 to 3.76)	0.0002	1.56	(1.22 to 1.99)	0.0004	2.69	(1.80 to 4.01)	<0.0001
中性脂肪 ≥ 150	3.28	(2.26 to 4.77)	<0.0001	3.25	(1.93 to 5.48)	<0.0001	2.79	(1.95 to 3.99)	<0.0001	3.7	(2.33 to 5.89)	<0.0001
総コレステロール ≥ 220	1.71	(1.22 to 2.38)	0.0018	2.49	(1.52 to 4.08)	0.0003	1.6	(1.19 to 2.14)	0.0017	2.88	(1.88 to 4.43)	<0.0001
HDL コレステロール < 40	1.50	(1.01 to 2.23)	0.0441	1.70	(0.95 to 3.03)	0.0736	1.4	(0.99 to 1.98)	0.0579	1.39	(0.81 to 2.39)	ns
高血圧	1.40	(1.04 to 1.87)	0.0272	1.58	(0.99 to 2.52)	0.0544	1.53	(1.20 to 1.96)	0.0007	1.68	(1.12 to 2.52)	0.0128
生業												
農民	2.06	(1.37 to 3.11)	0.0005	1.24	(0.63 to 2.43)	ns	2.10	(1.47 to 2.99)	<0.0001	1.17	(0.66 to 2.07)	ns
牧民	Reference			Reference			Reference			Reference		
都市住民	1.38	(0.96 to 2.00)	0.0817	1.40	(0.80 to 2.45)	ns	2.06	(1.52 to 2.80)	<0.0001	1.26	(0.78 to 2.03)	ns
高度レベル (n=1275)												
2500-3499 m	Reference			Reference			Reference			Reference		
3500-4499 m	2.87	(2.07 to 3.97)	<0.0001	3.31	(1.90 to 5.79)	<0.0001	1.80	(1.40 to 2.33)	<0.0001	2.10	(1.36 to 3.26)	0.0009
4500+ m	1.95	(1.22 to 3.13)	0.0055	2.81	(1.35 to 5.88)	0.006	0.82	(0.54 to 1.24)	ns	1.60	(0.84 to 3.05)	ns
低酸素血症												
SpO ₂ < 89 %	1.81	(1.33 to 2.46)	0.0002	2.06	(1.29 to 3.29)	0.0027	1.42	(1.09 to 1.86)	0.0098	1.99	(1.32 to 2.99)	0.0010
ヘモグロビンレベル												
貧血	1.44	(0.76 to 2.75)	ns	0.92	(0.21 to 4.01)	ns	1.17	(0.70 to 1.93)	ns	0.83	(0.25 to 2.78)	ns
正常	Reference			Reference			Reference			Reference		
多血症	2.50	(1.80 to 3.46)	<0.0001	3.48	(2.03 to 5.95)	<0.0001	1.98	(1.50 to 2.60)	<0.0001	2.92	(1.86 to 4.60)	<0.0001
極度多血症	3.67	(2.30 to 5.86)	<0.0001	5.75	(2.97 to 11.14)	<0.0001	2.44	(1.59 to 3.74)	<0.0001	4.97	(2.77 to 8.94)	<0.0001

表 7 各指標の耐糖能異常との関連—多重ロジスティック回帰（全指標を共変量）（参考文献 1 より引用）

	空腹時高血糖 (FBS)			空腹時糖尿病 (FBS)			耐糖能異常 (OGTT)			糖尿病 (OGTT)		
	オッズ比	9.5% 信頼区間	P	オッズ比	9.5% 信頼区間	P	オッズ比	9.5% 信頼区間	P	オッズ比	9.5% 信頼区間	P
年齢 (歳)												
30-49	Reference			Reference			Reference			Reference		
50-59	1.21	(0.77 to 1.91)	ns	1.49	(0.73 to 3.06)	ns	1.05	(0.73 to 1.52)	ns	1.73	(0.91 to 3.30)	0.0951
60-69	2.03	(1.34 to 3.07)	0.0008	2.06	(1.06 to 4.02)	0.0336	1.73	(1.23 to 2.43)	0.0016	2.34	(1.28 to 4.27)	0.0057
70+	1.36	(0.83 to 2.22)	ns	1.38	(0.62 to 3.06)	ns	1.79	(1.21 to 2.65)	0.0035	1.77	(0.89 to 3.54)	ns
男 (vs 女)	2.17	(1.57 to 2.99)	<0.0001	2.5	(1.50 to 4.18)	0.0004	1.68	(1.29 to 2.18)	0.0001	1.95	(1.26 to 3.01)	0.0026
過体重 (BMI ≥ 25)	1.68	(1.18 to 2.40)	0.0041	1.43	(0.82 to 2.52)	ns	1.66	(1.25 to 2.21)	0.0004	1.46	(0.91 to 2.35)	ns
脂質異常症	1.59	(1.14 to 2.22)	0.0058	2.11	(1.26 to 3.54)	0.0048	1.38	(1.05 to 1.81)	0.023	2.51	(1.60 to 3.92)	<0.0001
中性脂肪 ≥ 150	1.09	(0.78 to 1.50)	ns	1.18	(0.71 to 1.96)	ns	1.16	(0.88 to 1.51)	ns	1.26	(0.82 to 1.95)	ns
総コレステロール ≥ 220												
HDL コレステロール < 40	6.62	(3.56 to 12.32)	<0.0001	5.61	(1.90 to 16.55)	0.0018	3.83	(2.38 to 6.15)	<0.0001	3.10	(1.40 to 6.86)	0.0051
高血圧	Reference			Reference			Reference			Reference		
生業	2.53	(1.42 to 4.49)	0.0015	3.47	(1.28 to 9.42)	0.0145	2.66	(1.74 to 4.07)	<0.0001	1.96	(0.96 to 3.99)	0.0641
農民												
牧民	Reference			Reference			Reference			Reference		
都市住民	2.07	(1.44 to 2.98)	<0.0001	1.76	(0.94 to 3.28)	0.0767	1.23	(0.92 to 1.64)	ns	1.08	(0.65 to 1.78)	ns
高度レベル (n=1275)	3.59	(1.75 to 7.37)	0.0005	4.36	(1.33 to 14.31)	0.0150	1.25	(0.70 to 2.23)	ns	1.46	(0.59 to 3.65)	ns
2500-3499 m												
3500-4499 m	1.48	(1.04 to 2.10)	0.0305	1.56	(0.92 to 2.65)	0.099	1.45	(1.07 to 1.97)	0.0183	1.72	(1.09 to 2.73)	0.0202
4500+ m												
低酸素血症	1.47	(0.75 to 2.89)	ns	0.95	(0.21 to 4.24)	ns	1.24	(0.74 to 2.08)	ns	0.84	(0.25 to 2.89)	ns
SpO ₂ < 89 %	Reference			Reference			Reference			Reference		
ヘモグロビンレベル	2.00	(1.39 to 2.87)	0.0002	2.57	(1.44 to 4.60)	0.0014	1.90	(1.40 to 2.58)	<0.0001	2.34	(1.42 to 3.84)	0.0008
貧血	3.58	(2.11 to 6.06)	<0.0001	5.46	(2.62 to 11.38)	<0.0001	3.16	(1.94 to 5.15)	<0.0001	5.35	(2.76 to 10.34)	<0.0001

表8 高度 (≥3500 vs <3500m) と空腹時高血糖との関連—多重ロジスティック回帰：生業別・民族別対象者および、全対象者 (生業と民族で調整) での解析

	n	空腹時高血糖の頻度 (%)		P	空腹時高血糖に対するオッズ比		95% 信頼区間	P
		2500-3499 m	3500 m-		2500-3499 m (対照群)	3500 m- オッズ比		
生業別の対象者								
農民 †1	295	17.8	34.8	0.0009	1.0	2.77	(1.46 to 5.26)	0.0019
牧民 †2	331	8.1	18.0	0.0030	1.0	2.85	(1.01 to 8.11)	0.0489
都市住民 †3	632	9.1	28.1	<0.0001	1.0	1.69	(0.96 to 2.97)	0.0695
民族別の対象者								
Ladakhi †4	463	16.2	28.6	0.0014	1.0	2.53	(1.38 to 4.64)	0.0026
Tibetan †5	795	8.8	23.9	<0.0001	1.0	1.69	(1.02 to 2.79)	0.0401
全対象者(生業らで調整) †6	1258	11.7	25.6	<0.0001	1.0	2.19	(1.53 to 3.12)	<0.0001
全対象者(生業や民族らで調整) †7	1258	11.7	25.6	<0.0001	1.0	2.20	(1.54 to 3.15)	<0.0001

†1：モデル-1：農民 (n=295 人) の多重ロジスティック回帰：高度 (>3500 vs <3500m) と空腹時高血糖との関連 (年齢、性、過体重、脂質異常症、高血圧、低酸素血症、Hb レベルで調整)

†2：モデル-2：牧民 (n=331 人) の多重ロジスティック回帰：高度 (>3500 vs <3500m) と空腹時高血糖との関連 (年齢、性、過体重、脂質異常症、高血圧、低酸素血症、Hb レベルで調整)

†3：モデル-3：都市住民 (n=632 人) の多重ロジスティック回帰：高度 (>3500 vs <3500m) と空腹時高血糖との関連 (年齢、性、過体重、脂質異常症、高血圧、低酸素血症、Hb レベルで調整) (n=632)

†4：モデル-4：Ladakhi (n=463 人) の多重ロジスティック回帰：高度 (>3500 vs <3500m) と空腹時高血糖との関連 (年齢、性、過体重、脂質異常症、高血圧、低酸素血症、Hb レベル、生業で調整)

†5：モデル-5：Tibetan (n=795 人) の多重ロジスティック回帰：高度 (>3500 vs <3500m) と空腹時高血糖との関連 (年齢、性、過体重、脂質異常症、高血圧、低酸素血症、Hb レベル、生業で調整)

†6：モデル-6：全員 (n=1258 人) の多重ロジスティック回帰：高度 (>3500 vs <3500m) と空腹時高血糖との関連 (年齢、性、過体重、脂質異常症、高血圧、低酸素血症、Hb レベル、生業で調整)

†7：モデル-7：全員 (n=1258 人) の多重ロジスティック回帰：高度 (>3500 vs <3500m) と空腹時高血糖との関連 (年齢、性、過体重、脂質異常症、高血圧、低酸素血症、Hb レベル、生業、民族で調整)

(参照文献1より引用)

考察

低酸素血症と耐糖能障害との関連

耐糖能障害がライフスタイルと低酸素血症といかに関連するかを、中国からインドにわたる 1258 人のチベット高原 (2900-4800 m) の住民において研究された。これまでの高度 3500 m 未満の報告では、チベット高所民と低所住民のいずれにおいても、高度の耐糖能障害への影響は抑制的であった^{37,38)}。3500 m 以上の高所および低酸素血症が、耐糖能障害を促進するという結果を示したのはこの論文が初めてである。低酸素血症の空腹時高血糖への影響がより顕著で、対象者全員、あるいは、農民、牧民の対象者での解析において、ライフスタイルと民族を調整しても、有意な関連が示された。SpO₂ で評価した低酸素血症は、高度その他すべての交絡因子で調節しても、耐糖能障

害 (FBS と OGTT の診断) と有意な関連が示された (図1：*2と*3)。

「低酸素血症と耐糖能異常との関連」に関するこれまでの研究との比較

高所住民に関する低酸素血症と耐糖能異常との関連を示した報告はこれまでにない。しかしながら、低所住民⁵⁸⁻⁶³⁾ や動物⁶⁴⁾ を対象とした報告はある。呼吸器疾患⁵⁸⁾、睡眠時無呼吸症候群^{60,61)}、不眠症^{62,63)} には、耐糖能異常が多い。これらに伴う耐糖能異常は、空腹時高血糖優位のインスリン抵抗性を示すパターンが特徴的である⁶⁰⁻⁶³⁾。高所住民は、低酸素環境下における睡眠中の低酸素血症はより顕著であり、睡眠障害も多い。人体への低酸素暴露によるインスリン抵抗性の増大は、エピネフリンやコルチコステロイドの上昇が働くこと

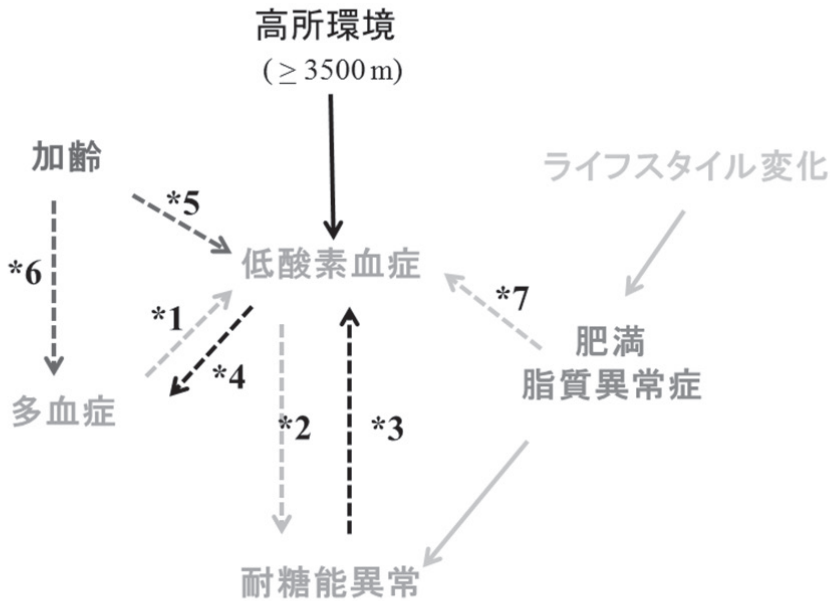


図1 低酸素血症、多血症、耐糖能異常の連関仮説—加齢とライフスタイル変化による促進
仮説1 (*1と*2)の連関を、主に加齢が促進し、仮説2 (*3と*4)の連関を、主にライフスタイル変化が促進している - “糖尿病アクセラ仮説” (参照文献1より引用)

- *1 または 4 の根拠：結果@と表5.
- *2 または 3 の根拠：表6、表7、結果@、文献58-64.
- *1 → *2 の根拠：文献66.
- *3 → *4 の根拠：文献76、77.
- *5 の根拠：Proposed according to Table 3.
- *6 の根拠：我々の結果と文献74の比較.
- *7 の根拠：結果@.

もに、低酸素が直接作用していると報告された⁵⁹⁾。低酸素に暴露された母親から生まれた胎児には耐糖能異常の合併が多いことが、人での報告はないが、子牛の研究で示された⁶⁴⁾ (図1：*2と*3)。

著者らの低地での疫学研究（高知県土佐町、498人、70.0歳、40歳以上）において⁶⁵⁾、耐糖能異常（FBSによる空腹時高血糖）と耐糖能異常（OGTTによる）の割合は、それぞれ、22.7%と46.2%であった。耐糖能異常（OGTT）の中に占める耐糖能異常（FBS）の割合を計算すると、49.1% (22.7/46.2 x 100) であった。この割合を、今回の研究における高所住民について、表5のデータより、2500-3499m、3500-4499m、4500m以上について計算した。農民では54.3%から80.0%に上昇し、牧民では38.8%、50.0%、84.7%

と上昇し、市街住民では30.8%より61.1%に上昇した。農民と牧民では3500m以上で60-80%に、牧民では4500m以上で80%を超えた。高所にいくほど、インスリン抵抗性の増大による、空腹時高血糖が優位になるパターンを示しており、低酸素血症や睡眠障害者にもなうこれまでの報告と一致するものであった⁶⁰⁻⁶³⁾。

これまでの報告と今回の論文の結果より、3500m未満の高所における、軽度の低酸素環境における活動は代謝を促進し、耐糖能異常には予防的に働くが、3500m以上の高所環境に在住し中等度以上の低酸素への暴露には、高血糖（特に空腹時高血糖）を促進するリスクのあることが示された (図1：*2)。

仮説一：多血症→低酸素血症→耐糖能異常

多血症と耐糖能異常の関連は以前に予備報告された⁴⁰⁾。今回の論文では、多くの対象者において、ライフスタイル要因と低酸素血症を多変量解析で調整してもなお、多血症は耐糖能異常と強い関連を示すことが確認された。多血症、低酸素血症、耐糖能異常の3者の強い関連のメカニズムとして、二つの仮説が提唱された。第一仮説では、多血症が低酸素血症を促進し耐糖能異常が引き起こされる(図1：*1→*2)。この仮説の根拠となった今回の結果は、表5と結果@による多血症と低酸素血症の関連と、表6、7に示した低酸素血症と耐糖能異常の関連である。横断的研究であるので、因果関係を証明するためには、縦断研究が必要であるが、高所住民における縦断研究はない。しかし、第一仮説を支持する縦断研究が、低所住民を対象(n=12,881人)としてすでに報告されている⁶⁶⁾。9年間追跡すると、ヘマトクリット44.3%以上の群が、39.0%以下の群に比べて、糖尿病の発症リスクが1.6倍高かった。そのメカニズムは、多血症による粘稠度増加が循環障害を引き起こし、組織の細胞へのインスリン、ブドウ糖、酸素の輸送が滞るため、細胞内へのブドウ糖輸送が低下し、酸素でブドウ糖を代謝する細胞内呼吸が障害されると考えられた⁶⁶⁾。著者らにより、貧血と耐糖能異常の関連が高所住民において報告された⁶⁷⁾。この事実も第一仮説を支持する。貧血は酸素輸送を障害し、組織内低酸素を助長するからである。肉の摂取の少ないラダック農民に鉄欠乏性貧血が多かった^{33,68)}。

チベット高所住民は、多血症を抑制する方法で高所適応を遺伝的に獲得してきたため^{20,21,69-73)}、多血症は、低酸素への適応障害のサインといえる。低酸素への適応障害が、耐糖能異常をひきおこしているとも考えられる。チベット若年者(男/女=75/61;34-35歳;BMI:18.4-18.5;高度4000m)は、アンデス若年者(男/女=91/83;37-38歳;BMI:22.3-23.4;高度4000m)に比べて、ヘモグロビンは低値であった(チベット:15.6/14.2 g/dL vs アンデス19.1/17.8 g/dL)⁷⁴⁾。この研究では、貧血は対象者より除外されている。PPARA、EGLN1、EPAS1における低酸素適応遺伝子が、多血症の抑制に関与している。EPAS1における適応型ハプロタイプを有する割合は、チベット人では87%、

漢人では9%である⁷¹⁾。EPAS1における適応型ハプロタイプを二つとも有する homozygotes の場合、ハプロタイプが一つだけの heterozygotes に比べて、ヘモグロビンは0.8 g/dL低い値を示し(男女を調整)、多血症の抑制効果が強いことを意味する⁶⁹⁾。

今回の研究での、高齢対象者(58.3歳, BMI:男/女:24.0/25.1;n=1164人;高度2900-4800m, 貧血は除外)のヘモグロビン値は、16.1 g/dL(男/女:17.2/15.1)であった。これは、上記のチベット若年者に比べて、ヘモグロビンが1.6/0.9 g/dL高値であった⁷⁴⁾。今回の研究の対象者より過体重者を除いて比較しても、1.4/0.6 g/dL高値であった。年齢と多血症とともに、低酸素適応遺伝子との関係を示した報告がある。慢性高山病を有するチベット高齢者(54歳, n=45人)は、EPAS1における適応型ハプロタイプを96%と高頻度に有しており、多血症を有しないチベット若年者(30歳, n=34人)は72%と少なかった⁷⁵⁾。

以上より、加齢は低酸素血症を促進するのみでなく(表3)、適応型ハプロタイプを有するチベット高所民でさえ⁷⁵⁾、加齢は多血症を促進することが明らかになった(図1:*5と*6)。

仮説二：耐糖能異常→低酸素血症→多血症

第2仮説では、耐糖能異常が微小循環障害を引き起こし、組織低酸素がもたらされると考えられた(図1:*3→*4)。今回の横断研究では因果関係を説明できないが、第2仮説を支持する観察研究がある^{76,77)}。糖尿病を有する母親から生まれた胎児は多血症を合併する。これを仲介するのは、子宮内低酸素である^{76,77)}。

低酸素適応遺伝子のうち、EGLN1とPPARAは代謝にも関連し、嫌気性糖代謝を促進し、脂質代謝を抑制する(血中脂質濃度は上がる)働きがある^{70,78,79)}。伝統的生活スタイルや若年者には有利であるが、近代的な生活や高齢者にとっては、肥満、高脂血症、インスリン抵抗性への脆弱性があるという点で、低酸素適応遺伝子にはライフスタイルの変化に対する脆弱性が潜んでいる。肥満や脂質異常症は、インスリン抵抗性をもたらすとともに(表6、7)、低酸素血症を促進する(結果@)(図1:*7)。

玉樹市街住民の過体重者は正常体重者に比べ

て、ヘモグロビンが、男/女：1.3/0.9 g/dL 高かったが、これは、低酸素適応遺伝子の獲得した 0.8 g/dL のヘモグロビン低下作用を超えていた。ライフスタイル変化による肥満の悪影響が、遺伝子適応を凌駕したともいえる。高度 3700 m の玉樹高齢者は、過体重の頻度が最大で、ライフスタイルの変化と低酸素の両方に促進されて、耐糖能異常（FBS、OGTT とともに）の頻度は最大であり、多血症も多発していた。一方、過体重者の少ないドムカル農民においては、特に耐糖能異常のうち、空腹時高血糖が多発し、多血症も多く合併しており、ライフスタイル変化よりも低酸素の影響が大きいと考えられた。ドムカルは第一仮説のメカニズムが主であると考えられた。ライフスタイル変化に伴って増加する耐糖能異常は、第二仮説とより関連しているといえる。これまでの報告と今回の研究結果より、低酸素血症、多血症、耐糖能異常の密接な関連を考えると、第一仮説と第二仮説のメカニズムは相互に起こっており、玉樹にみられるような耐糖能の高頻度につながっているといえる。以上より、図 1 のように、耐糖能異常は多血症と低酸素と密接に関連し、加齢やライフスタイル変化が、その関係を促進している。そして、その背後には、低酸素適応遺伝子の耐糖能異常に対する脆弱性が潜んでいることが報告された（図 1 “糖尿病アクセル仮説”）。

結論と今後の課題

社会経済的要因、高度 3500 m 以上在住および低酸素が、高所住民の耐糖能異常の増加に大きく関与していることが報告された。ライフスタイル変化の要因を多変量解析で調整後も、低酸素と多血症は耐糖能異常と密接に関連していた。多血症を有するチベット高齢者は、低酸素適応障害のサインと考えられ、それが、耐糖能異常をもたらしている可能性がある。しかし、低酸素が耐糖能異常をもたらすメカニズムは不明である。チベット人は漢人に比べて、酸化ストレスが高値であり、さらに、酸化ストレスの高値は、耐糖能異常と動脈硬化に関連していた^{80,81}。酸化ストレスの代謝メカニズムへの関与とともに、低酸素適応遺伝子がどう影響しているかの観点からの研究が今後必要である。耐糖能異常の WHO 基準が、高所住民にも適用できるかという観点からも、高所住民の

耐糖能異常の予後を縦断的に追跡する必要がある。高所への社会経済的な変化の浸透が今まさに進んでいるため、生活習慣病の予防と高所住民への教育が緊急の課題といえる。

謝辞

総合地球環境学研究所・高所プロジェクト「人の生老病死と高所環境—高地文明における医学生理・生態・文化的適応」により行われた研究であり、総合地球環境学研究所倫理委員会の承諾を得て（RIHN-2007-02）、対象者全員より同意を得た。

下記のスタッフと参加者の皆様のご協力に感謝します。We thank Qinghai University Affiliated Hospital, the People's Hospital of Haiyan and Yushu county, Qinghai, China, Ladakh Institute of Prevention and Health centers in Domkhar and Changthang, and the High-altitude project of Research Institute for Humanity and Nature, Kyoto, Japan. We thank Airong Yang, Zhanquan Li, and Haiying Tong (Qinghai University Affiliated Hospital). We thank Tsering Motup, Rigzin Dolma, Ishey Lhamo, Sherab Dolma, Rinchen Dolma, Kunznag Dolma (Ladakh Institute of Prevention). We thank Naomune Yamamoto (Aino Hospital, Osaka, Japan), Shun Nakajima, and Reiko Hozo (Tokyo Women's Medical University, Medical Center East, Tokyo, Japan). We acknowledge Yukiko Kita and Chizu Wada for their assistance.

参考文献

- 1) Okumiya K, Sakamoto R, Ishimoto Y, et al. Glucose intolerance associated with hypoxia in people living at high altitudes in the Tibetan highland. *BMJ Open* 2016 in press.
- 2) Aldenderfer MS. Moving up in the world. Archaeologists seek to understand how and when people came to occupy the Andean and Tibetan plateaus. *Am Sci* 2003;91:542-49.
- 3) Pawson IG, Jest C. The high-altitude areas of the world and their cultures. In Baker PT, ed. *The Biology of High Altitude Peoples*. New York, NY: Cambridge University Press 1978:17-45.
- 4) Chen W, Liu Q, Wang H, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease: a population study in the Tibetan population.

- Nephrol Transplant* 2011;26:1592-99.
- 5) Santos JL, Pérez-Bravo F, Carrasco E, et al. Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the Aymara natives from Chile. *Nutrition* 2001;17:305-9.
 - 6) Chen F, Yang W, Weng J, et al. Albuminuria: Prevalence, associated risk factors and relationship with cardiovascular disease. *J Diabetes Invest* 2014;5:464-71.
 - 7) Jia W, Gao X, Pang C, et al. Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai diabetic complications study (SHDCS). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3724-31.
 - 8) Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al. Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care* 2006;29:1866-71.
 - 9) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of diagnosed diabetes among American Indians/Alaskan Natives--United States, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:901-4.
 - 10) IDF Diabetes atlas. <http://www.diabetesatlas.org/> (Accessed May 20, 2015)
 - 11) Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
 - 12) Lefèbvre P, Silink M. Diabetes fights for recognition. *Lancet* 2006;368:1625-26.
 - 13) Okumiya K, Ishine M, Wada T, et al. The close association between low economic status and glucose intolerance in the elderly in a rural area in Laos. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:2101-2.
 - 14) Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y, et al. J curve association between economic status and diabetes independently of functional disability in Japanese elderly. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12:755-6.
 - 15) Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998;351:173-7.
 - 16) Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systemic review. *JAMA* 2008;300:2886-97.
 - 17) Gillberg L, Ling C. The potential use of DNA methylation biomarkers to identify risk and progression of type 2 diabetes. *Front Endocrinol* Published Online First: (30 Mar 2015). doi:10.3389/fendo.2015.00043
 - 18) Ling C, Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58:2718-25.
 - 19) Peacock AJ. ABC of oxygen: oxygen at high altitude. *BMJ* 1998;317:1063-6.
 - 20) Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol*. 2006;46:1-7.
 - 21) Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:8655-60.
 - 22) Sahota IS, Panwar NS. Prevalence of chronic mountain sickness in high altitude districts of Himachal Pradesh. *Indian J Occup Environ Med* 2013;17:94-100.
 - 23) Leon-Velarde F, Arregui A, Monge CC, et al. Ageing at high altitude and the risk of chronic mountain sickness. *J Wilderness Med* 1993;4:183-8.
 - 24) León-Velarde F, Arregui A, Vargas M, et al. Chronic mountain sickness and chronic lower respiratory tract disorders. *Chest* 1994;106:151-5.
 - 25) León-Velarde F, Ramos MA, Hernández JA, et al. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am J Physiol* 1997;272:R90-4.
 - 26) Rivera C, Leon-Velarde F, Huicho L. Treatment of chronic mountain sickness: Critical reappraisal of an old problem. *Respir Physiol Neurobiol* 2007;158:251-65.
 - 27) Singh DL, Bhattarai MD. High prevalence of diabetes and impaired fasting glycaemia in urban Nepal. *Diabet Med* 2003;20:170-1.
 - 28) Sasaki H, Kawasaki T, Ogaki T, et al. The prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose/glycaemia (IFG) in suburban and rural Nepal-the communities--based cross-sectional study during the democratic movements in 1990. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:167-74.

- 29) Carrasco EP, Pérez FB, Angel BB, et al. Prevalence of type 2 diabetes and obesity in two Chilean aboriginal populations living in urban zones. *Rev Med Chil* 2004;132:1189-97.
- 30) Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y, et al. Diabetes mellitus and hypertension in elderly highlanders in Asia. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1193-95.
- 31) Sherpa LY, Deji, Stigum H, et al. Prevalence of metabolic syndrome and common metabolic components in high altitude farmers and herdsmen at 3700 m in Tibet. *High Alt Med Biol* 2013;14:37-44.
- 32) Baracco R, Mohanna S, Seclen S. A comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its components in high and low altitude populations in Peru. *Metabolic Syndrome and related Disorders* 2007;5:55-62.
- 33) Norboo T, Stobdan T, Tsering N, et al. Prevalence of hypertension at high altitude: cross-sectional survey in Ladakh, Northern India 2007-2011. *BMJ* 2015;5:e007026. doi:10.1136/bmjopen-2014-007026 (published Online First: 20 April 2015).
- 34) Sun SF. Epidemiology of hypertension on the Tibetan Plateau. *Hum Biol* 1986;58:507-15.
- 35) Hu YS, Yao CH, Wang WZ, et al. Survey on the prevalence of hypertension in different ethnic groups in China in 2002. *Wei Sheng Yan Jiu* 2006;35:573-5.
- 36) Vikal T, Ranjan G. Blood pressure variation among Tibetans at different altitudes. *Ann Hum Biol* 2007;34:470-83.
- 37) Lhamo SY, Supamai S, Virasaldi C. Impaired glucose regulation in a Sherpa indigenous population living in the Everest region of Nepal and in Kathmandu Valley. *High Alt Med Biol* 2008;9:217-22.
- 38) Woolcott OO, Castillo OA, Gutierrez C, et al. Inverse association between diabetes and altitude: a cross-sectional study in the adult population of the United States. *Obesity* 2014;22:2080-90.
- 39) Hessien M. Improved glycemic control in moderate altitude type II diabetic residents. *High Alt Med Biol* 2013;14:27-30.
- 40) Okumiya K, Sakamoto R, Kimura Y, et al. Strong association between polycythemia and glucose intolerance in elderly high-altitude dwellers in Asia. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:609-11.
- 41) Annual report of Health Office in Haibei Province in China. 2008.
- 42) Popular Government of Haiyan county. Homepage of introduction of Haiyan county. 2008. (accessed 7 Nov 2008) Available at: <http://www.qh.xinhuanet.com/haiyan/index.htm>
- 43) Editorial committee of History of Haiyan County. History of Haiyan County (Hai An Xian Zhi). Shanghai: Shanghai Academy of Social Sciences Publisher, 1997.
- 44) Annual report of Health Office in Yushu Province in China. 2011.
- 45) Popular Government of Yushu County. Homepage of introduction of Haiyan county. Available at <http://www.qh.xinhuanet.com/yushu/index.htm> 2009 (Accessed October 4, 2009).
- 46) Zang YS, Zhi ZZ, Zhi Z. History of Yushu Tibetan Autonomous Prefecture. Xian, China: Three Qin Publisher, 2005.
- 47) Yamaguchi T, Ngodup S, Nose M, et al. Land use and its transition in an agro-silvo-pastoral system of a Ladkhi Village, Jammu & Kashmir, India. Himalayan study monographs. Available at <http://www.kyoto-bhutan.org/pdf/Himalayan/014/Himalayan-14-102.pdf> 14, 1-2-113, 2014 (in Japanese) (accessed 7 May 2015).
- 48) Okumiya K, Matsubayashi K, Wada T, et al. A U-shaped association between home systolic blood pressure and four-year mortality in community-dwelling older men. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1415-121.
- 49) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 50) Karon BS, Griesmann L, Scott R, et al. Evaluation of the impact of hematocrit and other interference on the accuracy of hospital-based glucose meters. *Diabetes Technol Ther* 2008;10:111-20.
- 51) Karon BS, Blanshan CT, Deobald GR, et al.

- Retrospective evaluation of the accuracy of Roche AccuChek Inform and Nova StatStrip glucose meters when used on critically ill patients. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:828-32.
- 52) Lockyer MG, Fu K, Edwards RM, et al. Evaluation of the Nova StatStrip glucometer in a pediatric hospital setting. *Clin Biochem* 2014;47:840-3.
- 53) de Mol P, Krabbe HG, de Vries ST, et al. Accuracy of handheld blood glucose meters at high altitude. *PLoS ONE* 2010;5: e15485. doi:10.1371/journal.pone.0015485(published Online First: 12 November 2010).
- 54) Olateju T, Begley J, Flanagan D, et al. Effects of simulated altitude on blood glucose meter performance: Implications for in-flight blood glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:867-74.
- 55) Van Schenck H, Falkensson M, Lundberg B. Evaluation of "HemoCue", a new device for determining haemoglobin. *Clin Chemist* 1986;32:526-9.
- 56) WHO: Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: 2011. World Health Organization (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). Available at <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>. (accessed 7 May 2015).
- 57) WHO: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF consultation. Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf. (accessed 7 May 2015).
- 58) Klein OL, Krishnan JA, Glick S, et al. Systemic review of the association between lung function and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2010;27:977-87.
- 59) Oltmanns KM, Gehring H, Rudolf S, et al. Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1231-7.
- 60) Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
- 61) Rasche K, Keller T, Tautz B, et al. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *Eur J Med Res* 2010;15 Suppl2:152-56.
- 62) Yamaomoto N, Yamanaka G, Ishizawa K, et al. Insomnia increases insulin resistance and insulin secretion in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:801-4.
- 63) Spiegel K, Knutson K, Leproult R, et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008-19.
- 64) Cheng N, Cai W, Jiang M, et al. Effect of hypoxia on blood glucose, hormones, and insulin receptor functions in newborn calves. *Pediatr Res* 1997;41:852-6.
- 65) Fujisawa M, Ishine M, Okumiya K, et al. Trends in diabetes. *Lancet* 2007;369:1257.
- 66) Tamariz LJ, Young JH, Pankow JS, et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factor for type 2 diabetes mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2008;168:1153-60.
- 67) Okumiya K, Sakamoto R, Ishikawa M, et al. The J-curve association of glucose intolerance with hemoglobin and ferritin levels in high-altitude people. *J Am Geriatr Soc* 2015 (in press).
- 68) Kimura Y, Matsubayashi K, Sakamoto R, et al. Food diversity and its relation to health of highlanders-comparison of urban and rural settings in Qinghai and Ladakh. *Himalayan Study Monograph* 2012;13:86-93. Available at <http://www.kyoto-bhutan.org/pdf/Himalayan/013/Himalayan-13-086.pdf> (in Japanese).
- 69) Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11459-64.
- 70) Simonson TS, Yang Y, Huff CD, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 2010;329:72-5.
- 71) Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 2010;329:75-8.
- 72) Beall CM. Genetic changes in Tibet. *High Alt Med Biol* 2012;12:101-2.

- 73) Simonson TS, McClain DA, Jorde LB. Genetic determinants of Tibetan high-altitude adaptation. *Hum Genet* 2012;131:527-33.
- 74) Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol* 1998;106:385-400.
- 75) Buroker NE, Ning XH, Zhou ZN, et al. EPAS1 and EGLN1 association with high altitude sickness in Han and Tibetan Chinese at the Qinghai-Tibetan Plateau. *Blood Cells Mol* 2012. Diseases doi:10.1016/j.bcnd.2012.04.004 (published Online First: 15 May 2012).
- 76) Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996;10:294-301.
- 77) Cetin H, Yalaz M, Akisu M, et al. Polycythaemia in infants of diabetic mothers: β -hydroxybutyrate stimulates erythropoietic activity. *J Int Med Res* 2011;39:815-21.
- 78) Ge RL, Simonson TS, Cooksey RC, et al. Metabolic insight into mechanisms of high-altitude adaptation in Tibetans. *Mol Genet Metab* 2012;106:244-7.
- 79) McClain DA, Simonson TS, Cooksey RC, et al. Metabolic consequences of genetic adaptation to high altitude in Tibetans. 2nd Congress of Asia-Pacific Society for Mountain Medicine (APSMM) [abstract]. 2011;11.
- 80) Sakamoto R, Matsubayashi K, Kimura Y, et al. Comprehensive geriatric assessment of elderly highlanders in Qinghai, China, III: oxidative stress and aging in Tibetan and Han elderly highlanders. *Geriatr Gerontol Int* 2009;9:352-58.
- 81) Sakamoto R, Okumiya K, Wang H, et al. Oxidized low density lipoprotein among the elderly in Qinghai-Tibet Plateau. *Wilderness Environ Med* 2015 in press.

Summary

Glucose Intolerance and Hypoxia in Tibetan Highlanders -Review on Verification of Diabetes Acceleration Hypothesis-

Kiyohito Okumiya^{1,2)}, Ryota Sakamoto^{2,3)}, Yasuko Ishimoto⁴⁾, Yumi Kimura²⁾,
Eriko Fukutomi²⁾, Motonao Ishikawa⁵⁾, Kuniaki Suwa⁵⁾, Hissei Imai⁶⁾, Wenling Chen²⁾,
Emiko Kato²⁾, Masahiro Nakatsuka⁷⁾, Yoriko Kasahara⁸⁾, Michiko Fujisawa²⁾,
Taizo Wada²⁾, Hongxin Wang⁹⁾, Qingxiang Dai⁹⁾, Huining Xu⁹⁾, Haisheng Qiao¹⁰⁾,
Ri-Li Ge¹¹⁾, Tsering Norboo¹²⁾, Norboo Tsering¹²⁾, Yasuyuki Kosaka¹³⁾,
Mitsuhiro Nose²⁾, Takayoshi Yamaguchi¹⁴⁾, Toshihiro Tsukihara¹⁵⁾, Kazuo Ando²⁾,
Tetsuya Inamura¹⁶⁾, Shinya Takeda¹³⁾, Masayuki Ishine¹⁷⁾, Kuniaki Otsuka⁵⁾,
Kozo Matsubayashi²⁾

- 1) Research Department, Research Institute for Humanity and Nature, Kyoto, Japan
- 2) Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University, Kyoto, Japan
- 3) Hakubi Center for Advanced Research, Kyoto University, Kyoto, Japan
- 4) Public health nursing, School of nursing, Faculty of Medicine, Mie University, Tsu, Mie, Japan
- 5) Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East, Tokyo, Japan
- 6) Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
- 7) Sakakibara Hakuho Hospital, Tsu, Mie, Japan
- 8) College of Nursing, Kanto Gakuin University, Yokohama, Japan
- 9) Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, China
- 10) Qinghai Academy of Animal and Veterinary Sciences, Xining, Qinghai, China
- 11) Research Center for High Altitude Medicine, Qinghai University, Xining, Qinghai, China
- 12) Ladakh Institute of Prevention, Leh, Ladakh, India
- 13) Graduate School of Asian and African Area Studies, Kyoto University, Kyoto, Japan
- 14) National Institute for Agro-Environmental Sciences, Ibaragi, Japan
- 15) Faculty of Education and Regional Studies, University of Fukui, Fukui, Japan
- 16) The Open University of Japan, Chiba, Japan
- 17) Yasugi Clinic, Shimane, Japan
- 18) Chronomics & Gerontology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

The association between glucose intolerance and high altitudes (2900-4900 m) was clarified in Tibetan highlanders. The hypothesis was verified that dwelling at high altitudes have vulnerability to diabetes accelerated by lifestyle change or aging. 1258 subjects (40-87 years) were examined; farmers in Domkhar (2900-3800 m), nomads in Haiyan, Ryuho, and Changthang (3000-4800 m), and urban dwellers in Leh

and Jiegu (3300-3700 m). The prevalence of glucose intolerance was higher in urban dwellers and in farmers compared with nomads. Dwelling at a higher altitude was significantly associated with fasting hyperglycemia (odds ratios for >4500 and 3500-3999 m were 3.59 and 2.07 vs 1.0 ; <3500 m) by multiple logistic regression analysis with adjustment of age, sex, and confounding factors. Further hypoxemia and polycythemia were closely associated with glucose intolerance. Socioeconomic factors, hypoxemia, and the effects of altitudes over 3500 m play a major role in the high prevalence of glucose intolerance in highlanders. Tibetan highlanders may be vulnerable to glucose intolerance, with polycythemia as a sign of poor hypoxic adaptation, accelerated by lifestyle change and aging.