

不同低氧暴露時間對體重與葡萄糖耐受度之影響

陳宗興¹ 陳慕聰² 祁崇溥³ 許東雄⁴ 蔡櫻蘭⁵

¹ 國立體育學院體育研究所 ² 實踐大學體育室 ³ 臺北醫學大學體育室

⁴ 臺北市立體育學院水上運動系 ⁵ 國立體育學院運動保健學系

目的：觀察為期一週不同低氧暴露時間對體重與葡萄糖耐受度之影響。方法：18 隻雄性 SD 鼠，在適應一週後，以體重配對的方式將老鼠分成三組，分別為每日低氧暴露一小時組($n=6$)、低氧暴露八小時組($n=6$)與常氧控制組($n=6$)。低氧介入時，使受試動物呼吸於 14% 氧氣濃度的常壓低氧環境中，最後一次實驗介入結束後十三小時立即實施口服葡萄糖耐受度測驗與手術。結果：一週低氧介入後，八小時低氧暴露組顯著降低體重與腹腔脂肪重，同時也提升葡萄糖耐受度，但對胰島素反應並不明顯。結論：低氧刺激可增加葡萄糖耐受度，且在減肥層面上可能扮演調節的角色。但此效果可能會受低氧暴露時間長短所影響。

關鍵詞：腹腔脂肪重，減肥

壹、緒論

現代人因生活環境的改變，大部分的人便養成較少身體活動的生活型態，此現象將大大提高肥胖的風險(Zierath, Krook, & Wallberg-Henriksson, 2000)。肥胖與第二類型糖尿病的關聯已經被研究十幾年，其主要原因為肥胖所造成的胰島素現象。胰島素現象除了是造成糖尿病的主因外，同時也是高血壓、高血脂、動脈粥狀硬化以及某些癌症的共同源頭，而這些因胰島素現象所引起的疾病也被統稱為 X 症候群(metabolic syndrome or syndrome X)(Reaven, 1995)。因此，如何提早預防身體胰島素現象的發生，對於減低罹患慢性疾病的風險上將有很大幫助。

先前離體的研究指出肌肉收縮與低氧刺激能增加肌肉對葡萄糖的運輸能力(Cartee, Douen, Ramlal, Klip, & Holloszy, 1991)，而這樣的結果似乎暗示我們增加身體活動量或處在氧氣較低的环境下，有可能會影響全身的葡萄糖耐受度。研究指出，規律性的運動訓練明顯增加全身葡萄糖耐受度與全身胰島素敏感度(Dela et al., 1995; Duncan et al., 2003; Hughes et al., 1993)，且低氧刺激對於葡萄糖吸收上似乎有類似運動所造成的效果(Broznick, Valladares, Bucan, & Birnbaum, 2001; Winder, 2001)，顯示藉由單純低氧刺激或許可以改善身體對血糖調控的能力。Lee et al.(2004)的研究發現 25 天的高地健行活動明顯增加葡萄糖耐受度與胰島素敏感度，同時也明顯降低腰臀圍比(WHR)，而此改善的效果除了與健行活動有關外，似乎也與生活在高地氧氣較低的环境有關。然而，對於一般人來說，是很難有多餘時間長期生活在高地環境裡，因此，本研究的主要目的想觀察是否短期不同低氧暴露的模式能增加葡萄糖耐受度，希望所觀察的結果能對預防罹患第二類型糖尿病上有所貢獻。

貳、方法

一、實驗設計

自行行政院國科會國家實驗動物繁殖及研究中心購得 18 隻雄性 SD 鼠(Sprag-Dawley rats)，每隻鼠重約 200 克。進駐至北體運動生化營養實驗室恆溫(24-25°C)動物房後，動物以 08:00-20:00 (12 小時/12 小時)日夜方式生活，並給予一週的適應期。在適應一週後各組需先以體重配對(weight-match)的方式將老鼠分成三組，分別為每日低氧暴露一小時($n=6$)、八小時($n=6$)與常氧控制組($n=6$)。低氧暴露採用常壓低氧的方式，以低氧機(GAO₂, Altitude, Australia)供應混合氣，並以氧氣測定器(Fandi Oxygen Sensor, GAO₂, Altitude, Australia)測定低氧箱氧氣濃度維持於 14%。低氧組低氧介入為期一週。一週不同時間低氧介入後，分別由老鼠尾巴抽取各時間點血液樣本以進行血液分析，肌肉檢體將剪取股四頭紅白肌，同時剪取腹腔脂肪

主要聯絡者：陳宗興，國立體育學院體育研究所 台北市士林區忠誠路二段 101 號

聯絡電話：0921-762652

E-mail: fish05100410@yahoo.com.tw

重。血液分析項目有口服葡萄糖耐受度測驗和血清胰島素，肌肉分析方面有 GLUT4 蛋白表現量。

二、口服葡萄糖耐受度測驗

在實施間歇性低氧刺激結束後給予 5 小時的恢復，等恢復後開始進行空腹 8 小時，隔日自老鼠尾巴取血執行口服葡萄糖耐受性測驗。先測空腹血糖濃度後以胃管餵食每公斤體重 1 克葡萄糖溶液(50% w/v)，再測第 30、50 及 80 分鐘的血糖濃度。血糖濃度的測定以 One Touch 血糖測定計(California, USA)測定。

三、血清胰島素分析

血清胰島素分析方面，血液的收集如同口服葡萄糖耐受性測驗的三個時間點收集，每次各取 1 毫升的血液至離心管中，放室溫 5 分鐘後離心取血清，並用酵素免疫分析法(enzyme-linked immunoassay, ELISA)進行分析。

四、腹腔脂肪的取得

本研究以受試動物副睪及小腸黏膜周圍的脂肪組織重量為測量依據，整個取樣過程中都由同一人在相同位置將腹腔脂肪取下，經紗布將殘留血液擦拭後立即稱重。

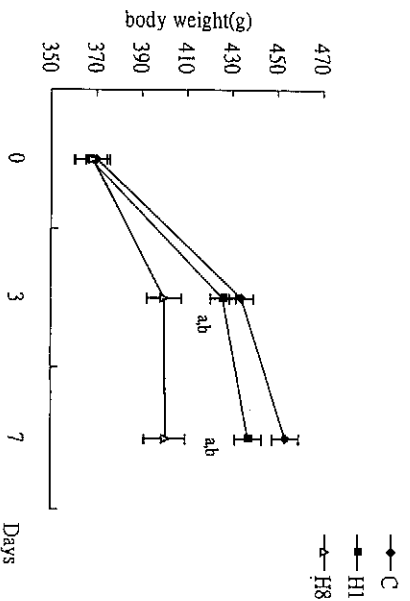
五、統計分析

本研究以 SPSS 之統計軟體進行二因子變異數分析(two-way ANOVA)，並以 Fisher's 做事後比較。數值以平均數±標準誤(means±SE)表示，顯著水準定為 $p < .05$ 。

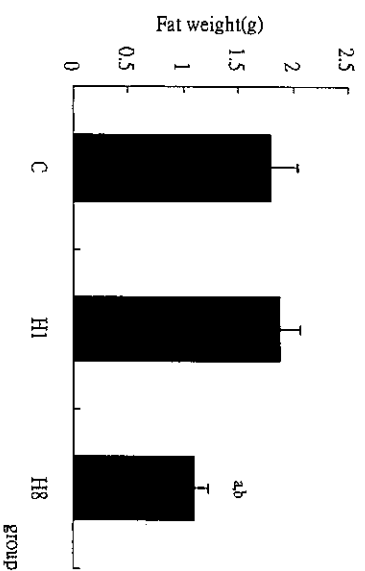
參、結果

一、不同時間低氧暴露後受試動物體重與腹腔脂肪重之變化

一週不同時間低氧暴露受試動物體重變化與腹腔脂肪重如圖一與圖二。在體重變化方面，一週不同時間低氧暴露後，八小時組的體重明顯比控制組與一小時組低，而控制組與一小時低氧介入組則無明顯差別。在腹腔脂肪重方面，八小時組的腹腔脂肪重顯著地低於控制組與一小時組。



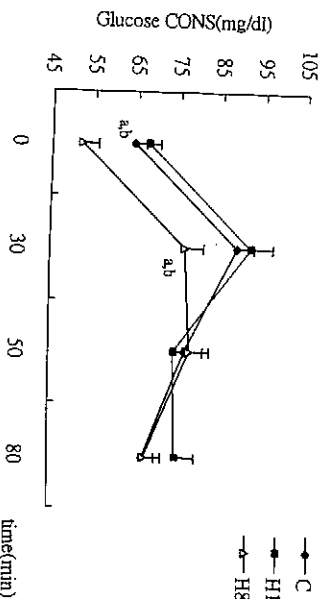
圖一 一週不同時間低氧暴露體重之變化。數值以平均數±標準誤(means ±SE)表示。a 表示與控制組(C)比較達顯著差異($p < .05$)；b 表示與一小時組(H1)與八小時組(H8)比較達顯著差異($p < .05$)。



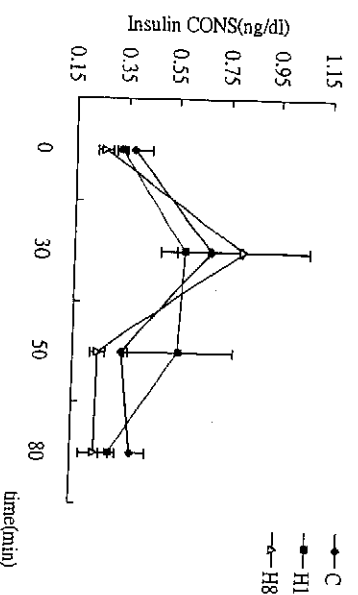
圖二 一週不同時間低氧暴露脂肪重之變化。數值以平均數±標準誤(means ±SE)表示。a 表示與控制組(C)比較達顯著差異($p < .05$)；b 表示與一小時組(H1)與八小時組(H8)比較達顯著差異($p < .05$)。

二、不同時間低氧暴露後三組受試動物葡萄糖耐受度與胰島素反應

不同時間低氧暴露後葡萄糖耐受度與胰島素反應如圖三與圖四。一週不同時間低氧介入後，八小時組的空腹血糖濃度顯著低於控制組與一小時組。以胃管方式餵食每公斤體重 1 克葡萄糖溶液(50% w/v)後第 30 分鐘，八小時的血糖濃度顯著低於控制組與一小時組。口服葡萄糖後第 50 與 80 分鐘，三組血糖濃度均無顯著差異(如圖三)。另外，在血清胰島素反應方面，所有時間點血清胰島素濃度均無顯著差異(如圖四)。



圖三 一週不同時間低氧暴露後口服葡萄糖耐受度之比較。數值以平均數±標準誤(mean±SE)表示。a 表示與控制組(C)比較達顯著差異($p<0.05$)；b 表示與一小時組(H1)與八小時組(H8)比較達顯著差異($p<0.05$)。



圖四 一週不同時間低氧暴露後胰島素反應之變化。數值以平均數±標準誤(mean±SE)表示。

肆、討論

本研究第一個主要發現為每天低氧八小時，持續一週後，明顯降低體重與腹腔脂肪重。第二個主要發現為八小時低氧組，在口服葡萄糖耐受度方面，空腹血糖值與給糖後 30 分鐘血糖值顯著低於控制組與低氧一小時組。因此，一週的低氧刺激可能具有增加葡萄糖耐受度與減低腹腔脂肪的效果。

本研究的結果發現低氧八小時組明顯降低體重與腹腔脂肪重，這結果似乎暗示著低氧刺激可作為體重控制的一種策略。脂肪組織的 peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) 轉錄因子，目前被發現對於脂肪生成上扮演重要的調節角色(Rosen & Spiegelman, 2001)。當轉錄因子 PPAR- γ 表現時，將增加脂肪細胞的增生分化，反之，如抑制其表現，將降低脂肪細胞的分化。AMPK(5'-AMP-activated protein kinase)被發現與調節細胞代謝途徑之運作有關。當細胞內部 PC/C 和 ATP/ADP 的比率下降而使 AMP 濃度增加時，會增加 AMPK 的活性，因此，AMPK 也扮演著身體能量評估者的角色(Winder & Hardie, 1999)。研究發現，低氧、運動訓練和 AICAR (結構類似 AMP 的化合物) 能增加 AMPK 的活性，而產生肌肉組織與脂肪組織結構性與生理性的改變(Bergeron et al., 2001)。在 Susan and Lee(2001)的脂肪細胞(3T3-L1 adipocytes)離體研究中，給予 AICAR 處理後，明顯增加該細胞 AMPK 的活性，且同時抑制了 PPAR- γ 的表現。另外，Aschenbach, Sakamoto, and Goodyear(2004)的研究也發現當細胞處於低氧下時，會加速游離脂肪酸快速進入粒線體氧化，而這個現象可能導致游離脂肪酸儲存三酸甘油酯得比率下降，進而抑制過多脂肪的儲存。在本篇的結果中，低氧八小時組的腹腔脂肪重明顯比控制組低，我們由以上的證據推論，低氧造成腹腔脂肪重減少的原因，可能與低氧造成 AMPK 活性增加而抑制脂肪細胞 PPAR- γ 的表現與增加游離脂肪酸氧化有關，但詳細影響的機轉應再深入的探討研究。

人類與其他不同物種的研究都一致發現運動訓練明顯改善葡萄糖耐受度與胰島素敏感度，而這個改善的效果部分主因與減低腹部脂肪有關(Ivy, Zderic, & Fogt, 1999; Knowler, Pettitt, Savage, & Bennett, 1981)。許多證據顯示，腹部肥胖是導致胰島素現象的主要原因(Steppan et al., 2001)。當身體脂肪組織儲存過多的三酸甘油酯時，體內的游離脂肪酸(FFA)、瘦體蛋白(leptin)、腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、阻抗素(resistin)以及介素-6(interleukin-6, IL6)等細胞激素的濃度將明顯增加。目前，有關 TNF- α 與胰島素訊息路徑的研究發現，由外在注射的方式使體內 TNF- α 濃度升高後，會明顯降低骨骼肌胰島素刺激全身葡萄糖的吸收(Hotamisligil, Budavari, Murray, & Spiegelman, 1994)。其分子機轉可能為 TNF- α 增加胰島素接受器受質-1(IIRS-1) serine 位置的磷酸化，而抑制胰島素刺激第四型葡萄糖轉運體轉位至細胞膜讓葡萄糖進入的能力(Hotamisligil et al., 1994)。然而，如抑制 TNF- α 在體內的濃度，則明顯增加胰島素刺激吸收血糖的能力(Cheung et al., 1998)。另外，先前研究發現有肥胖情形的人，血清的 IL6 濃度會呈現較高的狀況，而這個現象與減低胰島素刺激血糖吸收有關聯(Kem, Ranganathan, Li, Wood, & Ranganathan, 2001)。然而，近年來的研究發現血清中存在著濃度較高的 IL6 與身體產生抗胰島素現象並無直接關係(Steensberg et al., 2003)。此篇研究是利用外在注射的方式，讓人體內 IL6 的濃度增加，其結果發現並不會減低肌肉對葡萄糖吸收的能力，同時也不會影響肝臟正常輸出葡萄糖的功能(Steensberg et al., 2003)。由以上證據發現 IL6、肥胖與抗胰島素現象之間的關聯性似乎還存在著不一致的結果，顯然需要更多的研究再加以釐清。然而，

在我們的研究結果中發現低氧八小時組，口服葡萄糖耐受度明顯變好。我們根據先前的研究證據推論，低氧八小時組增加葡萄糖耐受度的原因，可能與減少腹腔脂肪重而使體內 TNF- α 濃度減少有關。

本研究的結果發現每日低氧暴露 8 小時，持續一週，能減低體重、腹腔脂肪重與增加葡萄糖耐受度。因此，未來在減肥、增加血糖控制能力與降低糖尿病的發生上，低氧刺激似乎可做為一種重要的應用策略。

參考文獻

- Aschenbach, W. G., Sakamoto, K., & Goodyear, L. J. (2004). AMPK, metabolism and exercise. *Sports Medicine*, 34(2), 91-103.
- Bergeron, R., Ren, J. M., Cadman, K. S., Moore, I. K., Perret, P., Pypaert, M., et al. (2001). Chronic activation of AMP kinase results in NRF-1 activation and mitochondrial biogenesis. *American Journal of Physiology Endocrinol Metabolism*, 281(6), E1340-1346.
- Broznick, J. T. Jr., Valladares, O., Bucan, M., & Birnbaum, M. J. (2001). A role for AMP-activated protein kinase in contraction and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. *Molecular Cell*, 7(5), 1085-1094.
- Cartee, G. D., Douen, A. G., Ramal, T., Klip, A., & Holloszy, J. O. (1991). Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 70, 1593-1600.
- Cheung, A. T., Ree, D., Kolls, J. K., Fuselier, J., Coy, D. H., & Bryer-Ash, M. (1998). An in vivo model for elucidation of the mechanism of tumor necrosis factor- α (TNF- α)-induced insulin resistance: Evidence for differential regulation of insulin signaling by TNF- α . *Endocrinology*, 139, 4928-4935.
- Dela, F., Larsen, J. J., Mikines, K. J., Ploug, T., Petersen, L. N., & Galbo, H. (1995). Insulin-stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM: Effects of one-legged physical training. *Diabetes*, 44(9), 1010-1020.
- Duncan, G. E., Perri, M. G., Theriaque, D. W., Hutson, A. D., Eckel, R. H., & Stacpoole, P. W. (2003). Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care*, 26(3), 557-562.
- Hotamisligil, G. S., Budavari, A., Murray, D., & Spiegelman, B. M. (1994). Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesitydiabetes: Central role of tumor necrosis factor- α . *Journal of Clinical Investigation*, 94, 1543-1549.
- Hughes, V. A., Fiarone, M. A., Fielding, R. A., Kahn, B. B., Ferrara, C. M., Shepherd, P., Fisher, E. C., Wolfe, R. R., Elahi, D., & Evans, W. J. (1993). Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *American Journal of Physiology*, 264(6Pt1), E855-862.
- Ivy, J. L., Zderic, T. W., & Fogt, D. L. (1999). Prevention and treatment of non-insulindependent diabetes mellitus. *Exercise & Sport Sciences Reviews*, 27, 1-35.
- Kern, P. A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., & Ranganathan, G. (2001). Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology Endocrinol Metabolism*, 280, E745-E751.
- Knowler, W. C., Pettitt, D. J., Savage, P. J., & Bennett, P. H. (1981). Diabetes incidence in Pima Indians: Contributions of obesity and parental diabetes. *American Journal of Epidemiology*, 113, 144-156.
- Lee, W. C., Chen, J. J., Hunt, D., Hou, C. W., Lai, Y. C., Lin, F. C., Chen, C. Y., Lin, C. H., Liao, Y. H., & Kuo, C. H. (2004). Effects of hiking at altitude on body composition and insulin sensitivity in recovery drug addicts. *Preventive Medicine*, 39(4), 681-688.
- Reaven, G. M. (1995). Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiology Reviews*, 75, 473-486.
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2001). PPAR gamma: A nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 37731-37734.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., Patel, H. R., Ahima, R. S., & Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307-312.

- Steensberg, A., Fischer, C. P., Sacchetti, M., Keller, C., Osada, T., Schjerling, P., Van, H. G., Febbraio, M. A., & Pedersen, B. K. (2003). Acute interleukin-6 administration does not impair muscle glucose uptake or whole body glucose disposal in healthy humans. *Journal of Physiology*, 548, 631-638.
- Susan, A. H., & Lee, A. W. (2001). The effects of AICAR on adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 286, 852-856
- Winder, W. W. (2001). Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 91(3), 1017-1028.
- Winder, W. W., & Hardie, D. G. (1999). AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: Possible roles in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology*, 277(1 Pt 1), E1-10.
- Zierath, J. R., Krook, A., & Wallberg-Henriksson, H. (2000). Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle. *Diabetologia*, 43, 821-835.

THE EFFECT OF DIFFERENT HYPOXIC EXPOSURE DURATION ON BODY WEIGHT AND GLUCOSE TOLERANCE

Chung-yu Chen¹, Mu-tsung Chen², Chung-pu Chi³, Tung-hsiung Hsu⁴, & Ying-lan Tsa⁵

¹Graduate Institute of Physical Education, National College of Physical Education and Sports,
Physical Education Office, Shin-chien University, ³Physical Education Office, Taipei Medical University,

⁴Department of Sport Science-Aquatic, Taipei Physical Education College, &

⁵Department of Athletic Training & Health, National College of Physical Education and Sports

Abstract

The purpose of this study was to investigate that the effect of different hypoxic exposure duration on body weight and glucose tolerance. Methods: After one week adaptation in our animal resource center, eighteen male SD rats were matched the body weight and assigned into following three treatments: control (n=6), 1-hr hypoxia/day (n=6), and 8-hr hypoxia/day (n=6). All animals in treatment group were exposed to hypoxia for one week. Hypoxic treatment consisted of breathing 14% O₂ under normobaric condition. An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed 13h after last treatments. After OGTT, all animals were sacrificed to measure abdominal fat weight. Results: After one week intervention, 8-hr hypoxia/day not only significantly improved glucose tolerance but also decreased body weight and abdominal fat weight. Insulin response did not alter. Conclusion: hypoxia exposure improved glucose tolerance and reduced body weight. This result indicated hypoxia maybe an important role in the regulation of level of losses fat. The effect of the improvement maybe associated with the hypoxia duration and period.

Key words: abdominal fat weight, fat loss