

# 高強度運動對肥胖及其相關影響之探討

徐 欣 億\*

## 摘 要

肥胖已知是許多慢性疾病的危險因子，由於肥胖人口比例快速的增加，對於人類健康的影響也日益加深。許多運動員以高強度運動進行訓練，而高強度運動對於促進健康的功效，也逐漸受到重視，本文欲探討藉由高強度運動的介入，其對於肥胖相關指標的影響。肥胖和第二型糖尿病的關係密切，脂肪細胞透過其分泌的細胞激素，以影響體內控制血糖平衡的器官，而這些脂肪細胞激素的調控亦和體重控制及代謝性疾病關係密切。高強度運動對於 AMPK 訊息傳遞路徑的活化作用較中、低強度運動要好，AMPK 活化後會增加肌肉對葡萄糖的吸收代謝，同時抑制糖質新生，使細胞趨向異化作用，改善胰島素阻抗現象，對於肥胖、第二型糖尿病及代謝症候群等都有改善作用。高強度運動的風險性較中低強度高，因此宜採漸進原則，以達運動健身之效果。關鍵字：高強度間歇運動、內臟脂肪、AMPK 訊息傳遞路徑

## 壹、前 言

近一世紀以來，肥胖對人類健康的威脅程度與日遽增，世界各國肥胖人口的比例不僅快速增加，同時也有年輕化的趨勢。根據世界衛生組織(WHO)公佈肥胖盛行率的調查，肥胖人口比例最高的國家是位於南太平洋的島國諾魯，根據 WHO 報告指出，諾魯民眾飲食習慣甜食，因此在 1994 年的調查中，就有約 80% 的成人患有肥胖症(BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)，近年更發現 55 歲以上患糖尿病的比例，竟超過全國人民的一半以上，嚴重的影響國民健康與國家正常的發展；2004 年美國調查該國成人肥胖比例，也發現肥胖對美國人民健康的影響有相類似的結果，研究指出有 30% 的美國成人是肥胖體型(BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)，男性過重(BMI 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>)的比例接近 40%，女性過重則是接近 30%，因此在美國體重過重及肥胖的成人約有七成之多，造成醫療上極大的負擔(Aranceta, Moreno, Moya, & Anadon, 2009)。

肥胖之所以威脅健康，主要是和許多慢性疾病有關，如第二型糖尿病、心血管疾病、非酒精性肝炎、高血壓、高血脂症及癌症...等，都被認為和肥胖有密切的相關性，和正常體重者相比較，肥胖患者罹患上述代謝性疾病的風險大幅地增加，從預防醫學的角度來說，透過適當的運動、飲食控制及生活作息的調整，將體重控制在正常範圍

(BMI 18.5~24 kg/m<sup>2</sup>)內，是促進健康最有效的方式(Kim & Lee, 2009)。本篇從健康科學相關文獻中，探討肥胖與糖尿病及脂肪細胞激素相關的研究，同時從高強度運動對於生理作用的影響，以討論高強度運動可能的應用方向。

## 貳、肥胖和第二型糖尿病的關係

胰島素阻抗和身體脂肪過多尤其是內臟的脂肪及較低的活動量有極密切的相關性。研究發現胰島素阻抗和脂肪組織間的關連性，可以從血液中的脂肪激素(adipokine)及發炎指標中找到線索，目前已經證實胰島素阻抗現象和血液中較高濃度的 $\alpha$ -腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C 反應蛋白(C-reactive protein, CRP)及較低濃度的脂締素(adiponectin)有關。許多研究指出，肥胖與糖尿病及血脂異常關係最為密切，其中最重要的因素可能為內臟脂肪組織釋放過多的游離脂肪酸進入肝門靜脈循環，導致胰島素阻抗性及血中胰島素增高，進而引起高血壓、糖尿病及心血管疾病等的問題。

目前對於肥胖誘發第二型糖尿病的機制被認為和游離脂肪酸影響胰島素的分泌及作用，而造成胰島素阻抗性增加有關，肥胖者的脂肪組織會增加脂肪細胞激素的分泌，並且造成低度、慢性的發炎反應，而脂肪增加的脂解作用(lipolysis)會增加游離脂肪酸，循環中過多的游離脂肪酸會運送並堆積在肝臟或肌肉等處，造成肝臟、肌肉及其他器官中的三酸甘油酯堆積，因而增加胰島素阻抗性，進而發展為第二型糖尿病(Catalan, Gomez-Ambrosi, Rodriguez, Salvador, & Fruhbeck, 2009)。

## 參、內臟脂肪和脂肪細胞激素對健康的影響

肥胖是大量脂肪累積在身體各部位組織所致，身體累積脂肪的區域主要有 2 處，分別為皮下脂肪及內臟脂肪。皮下脂肪(Subcutaneous adipose tissue, SAT)是指存於皮膚和肌肉之間的脂肪組織，而內臟脂肪(visceral adipose tissue, VAT)則是體腔內的脂肪，主要為腹腔內的脂肪組織，因此內臟脂肪是身體軀幹脂肪組織的主要組成。相當多的研究皆證實內臟脂肪和肥胖所引起的相關疾病關連性高，而皮下脂肪對心血管疾病的威脅性則較內臟脂肪小(Catalan, et al., 2009)。不同於其他部位的脂肪組織，內臟脂肪直接緊連肝臟，透過肝門靜脈循環，內臟脂肪影響肝臟對脂肪及醣類的代謝。研究發現若將已有胰島素阻抗的肥胖者腹部的皮下脂肪移除，對於代謝異常並無影響，但若移除腹部的內臟脂肪，則可明顯的改善胰島素阻抗現象(Tousignant, et al., 2008)。

脂肪組織過去被視為是被動地以脂肪形式，儲存體內過多能量的組織，但這幾年的研究已推翻過去的想法，目前認為脂肪在能透過複雜且主動的方式調節全身的能量

代謝，甚至影響發炎反應及免疫反應。因此脂肪被視為是內分泌組織，分泌多種不同的介質，而這些介質有荷爾蒙的特性藉由 endocrine, paracrine 和 autocrine 的方式調節生理代謝功能，被稱為脂肪細胞激素(adipocytokines 或 adipokines)，包括有 TNF- $\alpha$ 、瘦素(leptin)、脂締素、視黃醇結合蛋白(Retinol-binding protein 4, RBP-4)、Nampt/PBEF/visfatin...等。脂肪細胞激素參與生理調節的功能相當廣泛，包括飲食攝取、胰島素敏感性、免疫功能及發炎反應等，而這些生理作用和肥胖息息相關，因此近年有關肥胖機制、新藥研發或減重方式的相關研究，皆會探討其對脂肪細胞激素的影響，以發展體重控制的參考策略。以下針對脂肪細胞激素的生理作用介紹：

### (1) TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ 是具有多重功能的細胞激素，已被證實和發炎、細胞存活及細胞凋亡等調節有關，雖然 TNF- $\alpha$ 可由脂肪細胞、巨噬細胞及其他細胞分泌，但在肥胖者的脂肪組織分泌的 TNF- $\alpha$ 是體重正常者的 7.5 倍以上，此外血中三酸甘油酯濃度及心臟病也和 TNF- $\alpha$ 成正相關。此外也證實 TNF- $\alpha$ 和肥胖、冠心病及糖尿病都有極密切地關聯。而 TNF- $\alpha$ 造成組織胰島素阻抗可能有以下幾個機制：(1)抑制胰島素接受器(insulin receptor, IR)及胰島素接受器受質(insulin receptor substrate-1, IRS-1)的 tyrosin 磷酸化；(2)刺激脂肪組織的脂解作用；(3)降低 IRS-1、葡萄糖運送蛋白(glucose transporter 4, GLU4)、脂締素、以及 peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )的蛋白質表現(Ruan & Lodish, 2003)。

### (2) 瘦素(leptin)

瘦素主要由脂肪組織分泌，其蛋白質編碼為 ob 基因，透過 JAK/STAT and AMPK 來調節能量平衡。脂肪組織增加時會增加瘦素分泌，可作用在下視丘腹內核的接受器而抑制食慾，並增加產熱，促進脂肪與糖類的代謝及脂肪細胞的脂肪氧化(fat oxidation)。在老鼠模式中發現 ob 缺陷造成瘦素分泌不足的大鼠，會有食慾大增及體重明顯增加，以致肥胖的現象。但在人體中發現肥胖者多有瘦素濃度偏高現象，顯示人類肥胖和瘦素阻抗性(leptin resistance)較有關，目前發現瘦素補充法具有降低血糖的效果，並且推測其路徑應是透過 AMPK 導致胰島素敏感性增加所致(Catalan, et al., 2009)。

### (3) 脂締素

脂締素由白色脂肪細胞分泌，在脂肪細胞分化時血中胰島素會刺激脂締素分泌，其作用可減少肝臟中的脂肪合成與葡萄糖製造，調節三酸甘油酯的代謝，降低血液中

游離脂肪酸和葡萄糖濃度，並增加對胰島素的敏感性，同時肌肉組織中的脂肪氧化和能量消耗會增加，可活化 PPAR $\alpha$ 及 AMPK 路徑，但 TNF $\alpha$ 和 IL-6 會抑制脂締素的生成，因此脂締素的濃度與肥胖呈負相關；體重減輕時，脂締素濃度上升，當熱量過剩時，或在有胰島素阻抗性或高胰島素血症者身上，脂締素的合成與分泌會減少(林育靖、黃麗卿，2005)。

研究發現單次或耐力性運動介入對於正常體重的健康人而言，運動對其血中脂締素的濃度卻沒有明顯的影響。肥胖者經由規律的運動介入後體重下降，同時血中的脂締素增加，因此運動對於脂締素增加的原因可能是由於體脂肪減少/及(或)瘦體組織增加的結果，也有可能和其他荷爾蒙調節有關。以耐力性運動對 96 名肥胖女性介入 7 個月後，體重減少了 11%，血中脂締素增加 43%，同時血中的瘦素、TNF- $\alpha$ 及胰島素皆明顯的減少(Puglisi & Fernandez, 2008)。另一個針對年輕肥胖女性(BMI 31.1 kg/m<sup>2</sup>)研究中，發現在換氣閾值(ventilatory threshold, VT)強度下運動 30 分鐘/每週 3 次，8 週後便可有效增加 8%的脂締素，同時也證實脂締素和脂肪量成負相關(Vu, Riddell, & Sweeney, 2007)。

## 肆、高強度運動對於 AMPK 訊息傳遞路徑的影響

對肥胖症而言，一般採取的減重策略多為「限制熱量減重法」，若能配合運動進行體重管理，不僅可以增加能量的消耗、減少脂肪，同時可維持身體的瘦體組織(lean body mass)、改善心肺適能，減少因為肥胖症所引發的健康風險因子，因此運動無疑是各式健康促進與體重管理策略中最重要的方式之一。目前研究證實透過運動增加胰島素敏感性可能有以下幾個途徑：增加骨骼肌中的 AMP-activated protein kinase (AMPK)活性；增加骨骼肌中 GLUT4 的表現及轉位；降低肝臟內糖質新生作用之限制酶 phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)的活性；降低體重及體脂肪；及維持胰臟功能性 $\beta$ 細胞的數目(Vu, et al., 2007)。

規律運動會明顯增加骨骼肌的葡萄糖轉運蛋白 GLUT4 表現量，進而增加胰島素敏感度與改善葡萄糖耐受度(Ivy, 1999)。運動訓練提高肌肉組織 GLUT4 基因與蛋白表現是受到 AMPK (5'-AMP activated protein kinase)路徑所調控。AMPK 為一異三聚體蛋白質(heterotrimeric protein complex)，由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 三種次單元所組成，當 AMPK 的 $\alpha$ 2 subunit 上 Thr172 磷酸化，將使 AMPK 活性快速增加。AMPK 系統被視為是細胞及全身能量平衡的調節系統，當細胞內部 AMP/ATP 比率增加時，AMP 接上 AMPK 蛋白的  $\gamma$ -subunit 上，將導致 AMPK 蛋白在結構上的改變，並增加 $\alpha$ -subunit Thr-172 位置的磷酸化，使 AMPK 的活性快速增加，並誘發 GLUT4 蛋白轉位到細胞膜表面，

以增加葡萄糖轉運進入細胞的速度及數量(Hardie, 2008)。

AMPK 系統受到脂肪組織分泌的脂肪細胞激素調控，以調節全身的能量平衡，leptin 和脂締素都可以使肌肉組織的 AMPK 活性增加，以促進葡萄糖的吸收及脂肪酸氧化，使全身能量消耗增加；此外脂締素也可活化肝臟中的 AMPK 系統促使脂肪酸氧化及抑制葡萄糖的糖質新生作用。AMPK 開啟異化作用透過葡萄糖吸收；糖解作用；脂肪氧化；及粒線體的生成...等方式來產生 ATP，同時抑制脂肪酸、三酸甘油酯、膽固醇、葡萄糖及肝醣等合成的同化作用，以減少 ATP 的消耗。

AMPK 活化後會增加肌肉及其他組織對葡萄糖的吸收，同時抑制 PEPCK 活性以抑制糖質新生，使血糖下降可改善胰島素阻抗現象，細胞趨向異化作用，因此對於肥胖、第二型糖尿病及代謝症候群等健康狀況，都有改善作用。過多體脂肪堆積，尤其是內臟脂肪增加，也和胰島素阻抗相關，但 AMPK 透過促進脂肪酸的氧化作用及粒腺體合成，同時配合脂肪酸、三酸甘油酯及膽固醇的合成，可減少組織的脂肪堆積，及血中三酸甘油酯的濃度，可減少代謝症候群的風險因子(Hardie, 2008)。

先前研究認為肥胖者骨骼肌上的 AMPK 表現及活性並沒有太大的下降，對於中度肥胖者的而言，其 AMPK 路徑應是可刺激活化的系統(Steinberg, et al., 2004)。但 Sriwijitkamol 等人(2007)卻發現不盡相同的結果，該研究以第二型糖尿病患者為對象，其中 6 名受試者為糖尿病但體重正常者，另 6 名為糖尿病合併肥胖症的受試者，分別以 50% VO<sub>2</sub>max(低強度)及 70% VO<sub>2</sub>max(中強度)的腳踏車運動，進行 4 至 6 週的運動介入。結果發現第二型糖尿病受試者，運動後雖皆可增加 AMPK 活性，但肥胖者肌肉中的 AMPK 活性較體重正常者低，結果顯示運動強度是影響 AMPK 活性的因子，對於肥胖併發第二型糖尿病患者而言，要透過運動達到和體重正常者同樣的 AMPK 活化程度，需要增加運動強度(Sriwijitkamol, et al., 2007)。

大部分減重過程中的運動建議通常是以中強度有氧運動為主，運動時間為 30~60 分鐘，頻率為每週至少 3~5 天，但這類型的減重運動計畫會給減重者帶來相當大的心理壓力，往往會因執行力不足，且運動(減重)成效不佳，而宣告運動計畫失敗。

## 伍、高強度運動的運動效能與生理適應變化

傳統耐力訓練(Endurance training, ET)可有效改善體內氧氣運輸及利用，增加肌肉中有氧能量代謝能力，進而改善運動能力表現。研究證實六至十二週中強度(60~75% VO<sub>2</sub>max)耐力持續跑訓練，可增加有氧能力、增加肌肉粒線體數量、粒線體內酵素(citrate synthase 及  $\beta$ -hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)活性，及全身脂肪氧化能力，有效地增加胰島素敏感性(Kiens, Kristiansen, Jensen, Richter, & Turcotte, 1997; Spina, et

al., 1996)。

近年來訓練方式不斷強調訓練時間的經濟效益，因此發展出短時間高強度間歇訓練模式(High-intensity interval training, HIIT)，HIIT 訓練可在短時間提升受訓者有氧代謝能力。比較耐力訓練與高強度間歇訓練對能量代謝的影響，受試者為 23 歲年輕人，BMI 為 24.1 kg/m<sup>2</sup>，實驗分為 2 組，高強度間歇 HIIT 組：每次包含 4~6 組的(30 秒 ‘all out’ cycling, 4.5 min 間歇休息)，(power output 500 W)，每週 3 次，運動介入 6 週；持續運動 ET 組：65% of  $\dot{V}O_{2\text{ peak}}$  40~60 min cycling，(power output 150 W)，每週 5 天，運動介入 6 週。兩組皆增加肌肉的醣類氧化能力(pyruvate dehydrogenase E1 $\alpha$  蛋白質增加)，兩組皆增加肌肉的脂肪氧化能力 (3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase)，運動中醣類氧化減少，脂肪氧化增加，同時減少運動時對肝醣及磷酸肌酸(creatine phosphate, PCr)的利用，顯示兩種訓練模式的效果相似，但高強度間歇的訓練時間，只有耐力訓練的三分之一，而運動輸出功率更是只有十分之一(Burgomaster, et al., 2008)。

有關高強度間歇運動的研究，Babraj 等人(2009)設計運動介入 2 週後，就有明顯運動成效，實驗設計以 21 歲的年輕人為受試者，平均 BMI 為 23.7 kg/m<sup>2</sup>，進行 2 週 6 次的高強度運動介入，以 30 秒 all out 的溫蓋特腳踏車運動，間歇休息 4 分鐘為一組運動操作，視受試者當天體能狀況操作 4~6 組，研究結果顯示 2 週後可明顯改善 OGTT 試驗中的血糖、胰島素及游離脂肪酸的代謝，平均每次運動所消耗的熱量為 250 kJ，每次實際運動的時間僅為 2 分鐘~3 分鐘(Babraj, et al., 2009)。另一篇由 Trapp 等人(2008)以女性為受試者，平均 BMI 為 23.2 kg/m<sup>2</sup>，進行 15 週的運動介入試驗，運動介入的方式分為控制組(不介入運動)、HIIE 高強度間歇組：腳踏車運動，每組(8 秒衝刺，間歇休息 12 秒)，每次最多 60 組(共 20 分鐘)，漸增式增加阻力及 SSE 中強度持續運動組：腳踏車運動，以 60%  $VO_{2\text{ peak}}$  強度，運動 20~40 分鐘。研究結果為 HIIE 及 SSE 兩組運動介入後皆改善心肺功能，HIIE 組明顯減少脂肪、軀幹脂肪及空腹胰島素濃度，但 SSE 組則無明顯影響，此外 HIIE 組的腿部脂肪減少較手臂多，顯示在高強度運動下仍會動員脂肪組織提供能量，以運動的腿部脂肪消耗較多，但在中強度的持續運動組中並沒有觀察到此現象，顯示由於運動强度高促使能量最多的脂肪組織，成為供應能量的來源，而肌肉利用脂肪的能力也因此增加；而脂締素則是在兩種運動模式介入後皆無明顯變化(Trapp, Chisholm, Freund, & Boutcher, 2008)。

## 陸、結 語

體重控制是促進身體健康，降低肥胖對於健康威脅的最佳作法，運動介入對於控制體重而言，絕對是重要的關鍵因素。中等運動強度、每次 30 分鐘，每週 3~7 天是

理想的運動建議，但從近期文獻發現，高強度運動對於 AMPK 活化路徑的影響較中低強度佳，而 AMPK 訊息路徑被認為是治療像第二型糖尿病可能的新興標的(Harmer, et al., 2008)。目前對於肥胖者以高強度運動介入的研究文獻相當的少，無法完全了解高強度運動對於肥胖者的影響，但從其他的相關文獻了解，高強度運動提供另一種運動模式的選擇，透過增加運動強度的介入，使運動效益能較快速的顯現，雖然對於肥胖者而言，一般建議以中(低)強度運動開始介入，而高強度運動模式，則是提供後續運動介入方式的選項。值得注意的是運動強度增加，運動風險也隨之增加，對於平時不常運動之坐式生活族群，或是原本就有慢性病之高危險族群，應諮詢醫生建議後，配合專業運動指導員，採取漸進原則，待身體各部位機能強健後，方可嘗試高強度運動。

## 參考文獻

- 林育靖、黃麗卿。2005。肥胖機轉的最新研究發展。基層醫學 20(8): 187-193。
- Aranceta, J., Moreno, B., Moya, M., & Anadon, A. (2009). Prevention of overweight and obesity from a public health perspective. *Nutrition Reviews*, 67 Suppl 1, S83-88.
- Babraj, J. A., Vollaard, N. B., Keast, C., Guppy, F. M., Cottrell, G., & Timmons, J. A. (2009). Extremely short duration high intensity interval training substantially improves insulin action in young healthy males. *BMC Endocrine Disorders*, 9, 3.
- Burgomaster, K. A., Howarth, K. R., Phillips, S. M., Rakobowchuk, M., Macdonald, M. J., McGee, S. L., et al. (2008). Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *The Journal of Physiology*, 586(1), 151-160.
- Catalan, V., Gomez-Ambrosi, J., Rodriguez, A., Salvador, J., & Fruhbeck, G. (2009). Adipokines in the treatment of diabetes mellitus and obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10(2), 239-254.
- Hardie, D. G. (2008). AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism. *International Journal of Obesity*, 32 Suppl 4, S7-12.
- Harmer, A. R., Chisholm, D. J., McKenna, M. J., Hunter, S. K., Ruell, P. A., Naylor, J. M., et al. (2008). Sprint training increases muscle oxidative metabolism during high-intensity exercise in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 31(11), 2097-2102.
- Ivy, J. L. (1999). Role of carbohydrate in physical activity. *Clinical Sports Medicine*, 18(3), 469-484.
- Kiens, B., Kristiansen, S., Jensen, P., Richter, E. A., & Turcotte, L. P. (1997). Membrane associated fatty acid binding protein (FABPpm) in human skeletal muscle is increased by endurance

- training. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 231(2), 463-465.
- Kim, Y., & Lee, S. (2009). Physical activity and abdominal obesity in youth. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 34(4), 571-581.
- Puglisi, M. J., & Fernandez, M. L. (2008). Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and adiponectin by diet, exercise, and weight loss. *Journal of Nutrition*, 138(12), 2293-2296.
- Ruan, H., & Lodish, H. F. (2003). Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 14(5), 447-455.
- Spina, R. J., Chi, M. M., Hopkins, M. G., Nemeth, P. M., Lowry, O. H., & Holloszy, J. O. (1996). Mitochondrial enzymes increase in muscle in response to 7-10 days of cycle exercise. *Journal of Applied Physiology*, 80(6), 2250-2254.
- Sriwijitkamol, A., Coletta, D. K., Wajsborg, E., Balbontin, G. B., Reyna, S. M., Barrientes, J., et al. (2007). Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study. *Diabetes*, 56(3), 836-848.
- Steinberg, G. R., Smith, A. C., Van Denderen, B. J., Chen, Z., Murthy, S., Campbell, D. J., et al. (2004). AMP-activated protein kinase is not down-regulated in human skeletal muscle of obese females. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(9), 4575-4580.
- Tousignant, B., Faraj, M., Conus, F., Garrel, D., Brochu, M., Rabasa-Lhoret, R., et al. (2008). Body fat distribution modulates insulin sensitivity in post-menopausal overweight and obese women: a MONET study. *International Journal of Obesity*, 32(11), 1626-1632.
- Trapp, E. G., Chisholm, D. J., Freund, J., & Boutcher, S. H. (2008). The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women. *International Journal of Obesity*, 32(4), 684-691.
- Vu, V., Riddell, M. C., & Sweeney, G. (2007). Circulating adiponectin and adiponectin receptor expression in skeletal muscle: effects of exercise. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 23(8), 600-611.