

本文章已註冊DOI數位物件識別碼

▶ 間歇性低氧對葡萄糖耐受度與胰島素敏感度的影響

The Effect of Intermittent Hypoxia on Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity

doi:10.6127/JEPF.2005.03.06

運動生理暨體能學報, (3), 2005

Journal of Exercise Physiology and Fitness, (3), 2005

作者/Author：吳明杰(Ming-Chieh Wu);蔡櫻蘭(Ying-Lan Tsai);陳美枝(Mei-Chih Chen);許東雄(Tung-Hsun Hsu);王榮錫(Jung-Shi Wang);郭家驊(Chia-Hua Kuo)

頁數/Page：53-61

出版日期/Publication Date：2005/12

引用本篇文獻時，請提供DOI資訊，並透過DOI永久網址取得最正確的書目資訊。

To cite this Article, please include the DOI name in your reference data.

請使用本篇文獻DOI永久網址進行連結:

To link to this Article:

<http://dx.doi.org/10.6127/JEPF.2005.03.06>



DOI Enhanced

DOI是數位物件識別碼 (Digital Object Identifier, DOI) 的簡稱，是這篇文章在網路上的唯一識別碼，用於永久連結及引用該篇文章。

若想得知更多DOI使用資訊，

請參考 <http://doi.airiti.com>

For more information,

Please see: <http://doi.airiti.com>

請往下捲動至下一頁，開始閱讀本篇文獻

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE



間歇性低氧對葡萄糖耐受度與胰島素敏感度的影響

吳明杰¹ 蔡櫻蘭² 陳美枝¹ 許東雄¹ 王榮錫¹ 郭家驊¹

¹台北市立體育學院 ²國立體育學院

摘要

運動訓練有效提昇葡萄糖耐受度與胰島素敏感度已獲得研究證實。目的：觀察不同的間歇性低氧對於葡萄糖耐受度與胰島素敏感度的影響。方法：實驗設計將 39 隻 SD 雄性鼠以體重配對方式進行分組：每日低氧刺激一小時（n=13）、每日低氧刺激八小時（n=13）與常氧對照組（n=13）。在各組中一半動物進行一週的實驗介入，剩餘的一半將持續實驗介入八週。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，實驗介入結束後十三小時立即實施口服葡萄糖耐受性測驗。結果：發現一週間歇性低氧結束後，八小時組顯著提昇葡萄糖耐受度，但未能改變胰島素的反應。八週間歇性低氧結束後，一小時組與八小時組皆能顯著提昇胰島素敏感度。結論：間歇性低氧可提昇葡萄糖耐受度與胰島素敏感度，其程度受實施時間的影響。

關鍵詞：間歇性低氧、葡萄糖耐受度、胰島素敏感度

連絡作者：吳明杰

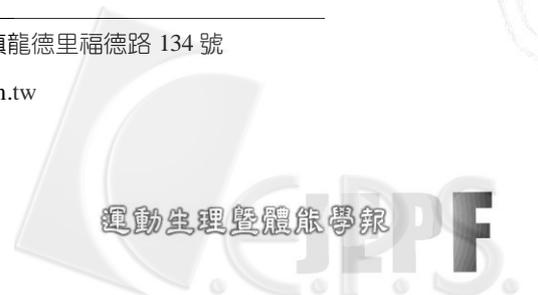
聯絡電話：(03) 9901294

投稿日期：94 年 7 月

通訊地址：270 宜蘭縣蘇澳鎮龍德里福德路 134 號

E-mail：chieh329@yahoo.com.tw

接受日期：94 年 10 月



問題背景

第二型糖尿病已被視為流行疾病之一，據估計至公元 2010 年全球將會有兩億兩千萬人罹患第二型糖尿病 (Quinn, 2001)。在台灣，第二型糖尿病一直為台灣十大死亡原因的前五名，每十萬人死於糖尿病的人數具逐年增加的趨勢 (行政院衛生署, 2004)。因此，第二型糖尿病的治療與預防格外受到重視。

第二型糖尿病的早期症狀為身體組織對於胰島素的敏感性降低，使得胰島素無法發揮正常效能促使組織吸收葡萄糖，以胰島素敏感度較差 (insulin insensitivity) 與葡萄糖耐受度受損 (glucose intolerance) 為主要的生理特徵，此早期的症狀被稱為「抗胰島素現象 (insulin resistance)」(Reaven, 1988)。一般此現象的分析方式除了使用典型的口服葡萄糖耐受度試驗 (oral glucose tolerance test) 外，也需同時配合觀察胰島素濃度的變化 (Kelley & Goodpaster, 1999)。

許多的研究已證實從事規律性運動可有效地改善其胰島素敏感度與葡萄糖耐受度 (Dela et al., 1995; Duncan et al., 2003; Hughes et al., 1993)，此正面效應可能和運動所導致的肌肉 GLUT4 蛋白表現量增加有關 (Ivy, Zderic, & Fogt, 1999; Kuo, Browning, & Ivy, 1999)。已知肌肉收縮與胰島素增加時，GLUT4 蛋白會從細胞內部移位至細胞膜表面來作為葡萄糖進入細胞的通道，以增加肌肉細胞運送葡萄糖的能力 (Coderre et al., 1995)。雖然低氧刺激與運動類似，均可造成組織氧氣相對缺乏，促使 GLUT4 蛋白向細胞膜表面移動，提高細胞膜葡萄糖轉運速度 (Brozinick, Valladares, Bucan, & Birnbaum, 2001; Winder, 2001)。然而，是否與規律性運

動一樣皆可造成肌肉組織醣類能源儲存的適應改變，目前仍有待釐清。

先前的研究結果顯示，間歇性低氧刺激可提昇葡萄糖耐受度與胰島素敏感度，但合併進行運動訓練則無加成作用 (additive effect) (Chiu et al., 2004)。因此，本研究將探討不同模式的間歇性低氧刺激對血糖控制的影響，以期待找出非藥物性的改善血糖控制策略。

研究方法

動物的照料

自行政院國科會國家實驗動物繁殖及研究中心購得一批 39 隻 Sprag-Dawley 雄性鼠，每隻鼠重約 180 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，並給於一週的適應期。

實驗設計

本研究將受試動物 Sprague-Dawley 鼠依體重配對方式 (weight-match) 進行分組，每日低氧刺激一小時 (n=13)、八小時 (n=13) 與常氧控制組 (n=13)。在各組中一半動物進行一週的實驗介入，剩餘的一半將持續實驗介入八週 (如表一)。低氧刺激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 (Handi Oxygen Sensor, GAO₂ Altitude, Australia) 測定低氧箱氧氣濃度維持於 14%。

表一 實驗設計

低氧效應	每日接受時間		
	一小時	八小時	無
持續	一週	一週八小時組 n=6	一週控制組 n=6
時間	八週	八週一小時組 n=7	八週控制組 n=7

口服葡萄糖耐受性測驗

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。

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。

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 (Morimoto,

Tsujita, & Okuda, 1997)，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秤重。

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，顯著水準訂為 $p < .05$ 。

結果與討論

間歇性低氧的受試動物體重變化與腹腔脂肪重

一週間歇性低氧刺激的受試動物體重變化與腹腔脂肪重如表二。一週間歇性低氧刺激後，八小時組的體重比控制組與一小時組顯著較低 ($p < .05$)。八小時組的腹腔脂肪重顯著地低於一小時組 ($p < .05$)。

表二 一週間歇性低氧的受試動物體重與腹腔脂肪重

	分組體重	一週體重	腹腔脂肪重
一週控制組	379.8±3.0	453.6±5.8	1.6±0.2
一週一小時組	370.8±5.3	437.1±5.8	1.8±0.1
一週八小時組	371.8±5.9	400.4±9.0*#	1.0±0.1#

體重與腹腔脂肪重單位為克，肌肉檢體重量單位為毫克。*表示與控制組比較達顯著差異 ($p < .05$)；#表示與一小時組比較達顯著差異 ($p < .05$)。

八週間歇性低氧刺激的受試動物體重變化與腹腔脂肪重如表三。八週間歇性低氧刺激過程中，八小時組的體重均比一小時組顯著較低 ($p < .05$)，與控制組體重相比較下，僅在前五週顯著較低。一小時組與控制組在一週時體重具有顯著差異 ($p < .05$)。另外，八週實驗介入後腹腔脂肪重方面，八小時組顯著地低於控制組 ($p < .05$)。研究證據顯示，低氧介入一週時，體重的增加立即受到抑制，隨後的五週低氧介入過程中，低氧組與控制組具有相同的體重增加速率 (Sillau & Banchemo, 1977)。反觀本實驗以間歇性低氧介入持續一週與八週，皆可發現八小時組在一

週時體重顯著低於控制組與一小時組，且八週八小時組隨後的低氧介入過程中，體重增加的速率與控制組和一小時組類似。一週與八週八小時組在一週時體重的下降，主要可能是身體的脫水現象所造成的 (Fregly, Nelson, & Tyler, 1976)。另有文獻指出低氧環境下醣類是首要的能量來源，在消耗相同氧莫耳數時，醣類可提供較多的 ATP 給身體活動使用 (Hochachka et al., 1991)，而且醣類的含水量亦較高之故，所以肌肉內肝醣消耗較多時，體重也相對地會降得較低。因此，間歇性低氧刺激會造成體重下降和身體代謝過程改變。

表三 八週間歇性低氧的受試動物體重變化與腹腔脂肪重

	分組體重	一週體重	八週體重	腹腔脂肪重
八週控制組	365.1±6.3	439.8±4.6	584.2±25.5	7.0±0.6
八週一小時組	367.1±5.3	426.2±5.4*	612.5±17.8	5.8±0.6
八週八小時組	363.7±7.9	394.8±6.3*#	548.2±16.0#	4.4±0.4*

體重與腹腔脂肪重單位為克，肌肉檢體重量單位為毫克。*表示與控制組比較達顯著差異 ($p < .05$)；#表示與一小時組比較達顯著差異 ($p < .05$)。

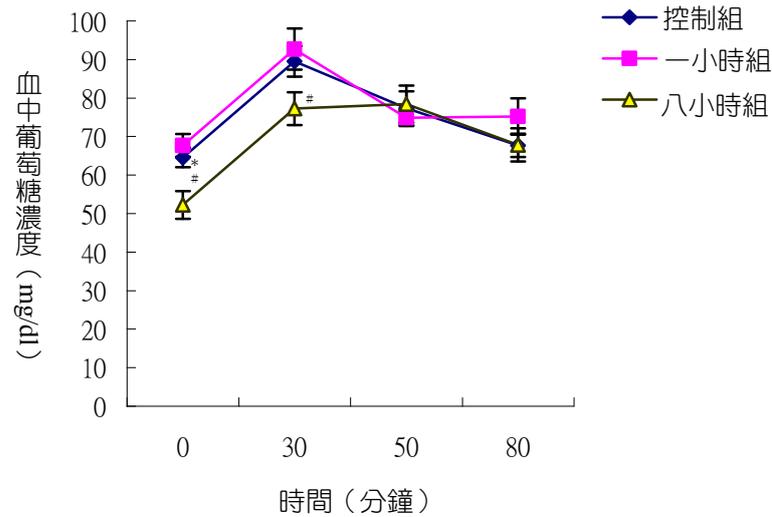
一週間歇性低氧刺激的葡萄糖耐受度與胰島素敏感度

一週間歇性低氧刺激的葡萄糖耐受度與胰島素敏感度如圖一與圖二。一週間歇性低氧刺激後，八小時組的空腹血糖濃度顯著低於控制組與一小時組 ($p < .05$)，以胃管餵食每公斤體重 1 克葡萄糖溶液 (50% w/v) 後第 30 分鐘的血糖濃度顯著低於一小時組 ($p < .05$) (圖一)。另外，在所有時間點血清胰島素濃度均無顯著差異 (圖二)。因此，每日八小時持續一週的間歇性低氧刺激可提昇葡萄糖耐受度。

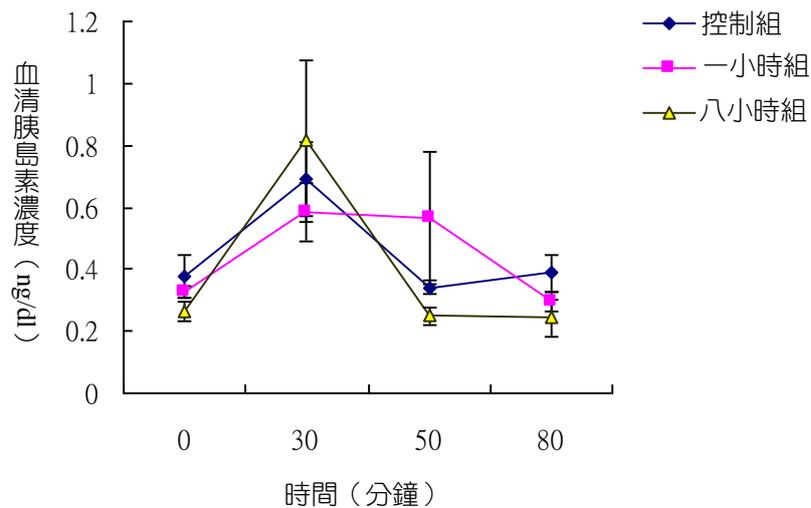
已知運動訓練後可提昇動物及人體的葡萄糖耐受度與胰島素敏感度 (Duncan et al., 2003 ; Chiu et al., 2004)，此適應現象為增加葡萄糖轉運體第四型蛋白 (GLUT4) 從細胞內遷移到細胞膜表面之故，而使細胞膜的通透性增加，進而提昇葡萄糖運送速率 (Goodyear & Kahn, 1998 ; Ivy et al., 1999)。另有研究證據顯示，間歇性低氧與運動訓練的效應類似，亦可造成 GLUT4 蛋白表現增加與葡萄糖耐受度獲得改善，但合併進行運動訓練則無加成作用 (additive effect) (Cartee, Douen, Ramlal, Klip, & Holloszy, 1991; Chiu et al., 2004)。本實驗一週間歇性低氧刺激後，在

口服葡萄糖耐受度測驗及胰島素濃度中發現，各時間點胰島素分泌量無顯著差異的情況下，一週八小時組的空腹血糖濃度顯著低於控制組與一小時組之外，第 30 分鐘的血糖濃度也顯著低於一小時組，雖然與控制組未

達顯著差異，但有明顯較低的趨勢。這可能是一週八小時組的間歇性低氧刺激，可使細胞膜上的葡萄糖轉運體 GLUT4 蛋白增加外，體重顯著下降更增加細胞膜對葡萄糖的通透性，進而提昇葡萄糖耐受度 (Ryan, 2000)。



圖一 一週間歇性低氧刺激後口服葡萄糖耐受度測驗的比較。數值以平均數±標準誤 (mean±SE) 表示。*表與控制組比較達顯著差異 (p<.05); #表與一小時組比較達顯著差異 (p<.05)。



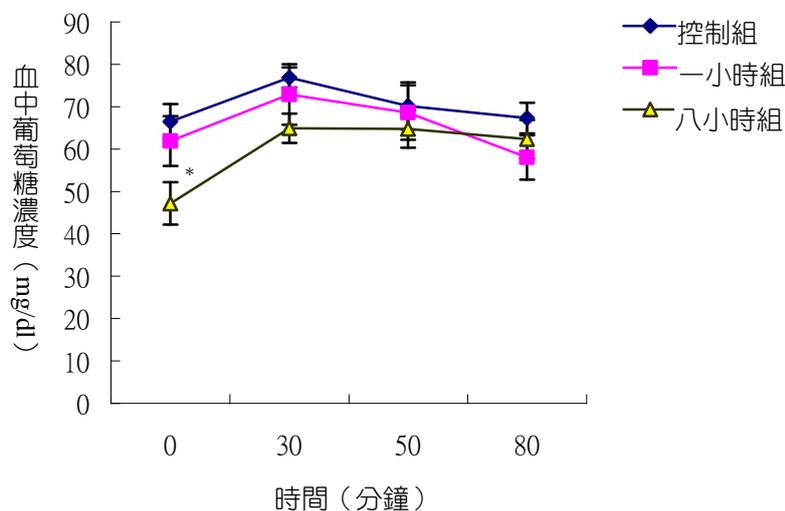
圖二 一週間歇性低氧刺激後血清胰島素濃度的比較，數值以平均數±標準誤 (mean±SE) 表示。

八週間歇性低氧刺激的葡萄糖耐受度與胰島素敏感度

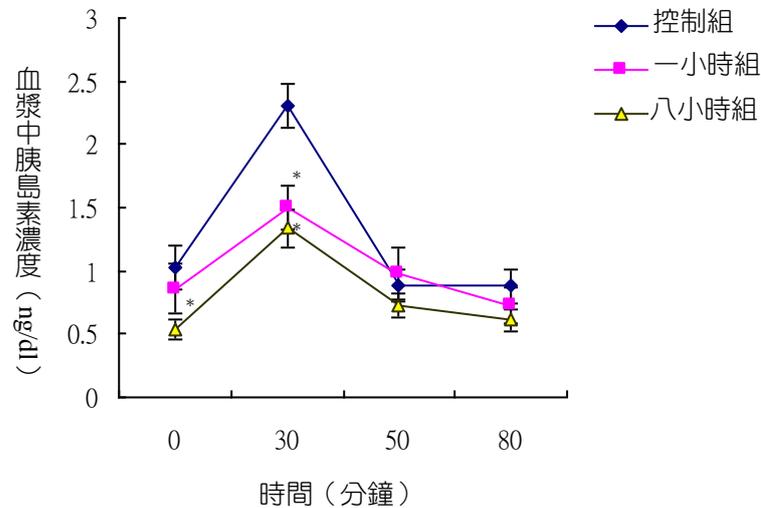
八週間歇性低氧刺激的葡萄糖耐受度與胰島素敏感度如圖三與圖四。八週間歇性低氧刺激後，在葡萄糖耐受度方面，僅八小時組的空腹血糖濃度顯著低於控制組 ($p < .05$) (圖三)。另外，八小時組的空腹血清胰島素濃度也顯著低於控制組，以胃管餵食每公斤體重 1 克葡萄糖溶液 (50% w/v) 後第 30 分鐘的血清胰島素濃度，八小時組與一小時組皆顯著低於控制組 ($p < .05$) (圖四)。因此，八週的間歇性低氧刺激可使胰島素敏感度獲得提昇。

八週間歇性低氧提昇胰島素敏感度，其程度可能與肌肉組織微血管增生和腹腔脂肪重減少有關。研究證據顯示，長期的規律性運動有助於提昇胰島素敏感度，進而降低攝

食葡萄糖狀態下的胰臟胰島素分泌量 (Dela et al., 1995; Pratley, Hagberg, Rogus, & Goldberg, 1995)。因此，長期間歇性低氧刺激也具有類似的效應。至於八週八小時的胰島素敏感度較佳，主要可能是長時間的低氧刺激導致肌肉組織微血管增生 (Deveci, Marshall, & Egginton, 2001; 2002)，由於葡萄糖和胰島素必須穿過微血管腔經由擴散至肌細胞膜表面，所以增加肌肉微血管密度對胰島素敏感度與葡萄糖吸收能力將有所改善 (Ivy et al., 1999)。另外，肥胖與抗胰島素現象具有高度關連，特別是腹腰部肥胖 (Steppan et al., 2001)。長期間歇性低氧可能與規律性運動產生的效應相同，藉由減少體脂肪使得胰島素敏感度獲得改善 (Brown, Moore, Korytkowski, McCole, & Hagberg, 1997; Ferrannini & Camastra, 1998)。



圖三 八週間歇性低氧刺激後口服葡萄糖耐受度測驗的比較。數值以平均數±標準誤 (mean±SE) 表示。*表與控制組比較達顯著差異 ($p < .05$)。



圖四 八週間歇性低氧刺激後血清胰島素濃度的比較。數值以平均數±標準誤 (mean±SE) 表示。*表與控制組比較達顯著差異 (p<.05)。

結果與討論

本研究發現每日八小時持續一週的間歇性低氧刺激即可改善葡萄糖耐受度。因此，未來在預防血糖控制能力下降與糖尿病的發生，間歇性低氧刺激顯然具有其重要性。此

外，八週的間歇性低氧刺激可使胰島素敏感度獲得提昇，以減少攝食葡萄糖狀態下的胰臟胰島素分泌量，在醣類能源儲存上具有正面意義。

引用文獻

行政院衛生署 (2004): 台灣地區十大死亡原因統計調查。台北市: 行政院衛生署。

Brown, M. D., Moore, G. E., Korytkowski, M. T., McCole, S. D., & Hagberg, J. M. (1997). Improvement of insulin sensitivity by short-term exercise training in hypertensive African American women. *Hypertension*, 30(6), 1549-1553.

Brozinick, 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., Ramlal, T., Klip, A., & Holloszy, J. O. (1991). Stimulation of glucose transport in skeletal muscle by hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 70(4), 1593-1600.

Chiu, L. L., Chou, S. W., Cho, Y. M., HO, H. Y., Ivy, J. L., Hunt, D., Wang, P. S., & Kuo, C. H. (2004). Effect of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *Journal of Biomedical Science*, 11(6), 838-826.

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.

Deveci, D., Marshall, J. M., & Egginton S. (2001). Relationship between capillary angiogenesis, fiber type, and fiber size in chronic systemic hypoxia. *American Journal of Physiology*, 281(1), H241-252.

- Deveci, D., Marshall, J. M., & Egginton S. (2002). Chronic hypoxia induces prolonged angiogenesis in skeletal muscles of rat. *Experimental Physiology*, 87, 287-291.
- 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.
- Ferrannini, E., & Camastra, S. (1998). Relationship between impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *European Journal of Clinical Investigation*, 28 (Suppl 2), 3-7.
- Fregly, M. J., Nelson, E. L. Jr., & Tyler, P. E. (1976). Water exchange in rats exposed to cold, hypoxia, and both combined. *Aviation Space & Environmental Medicine*, 47(6), 600-607.
- Goodyear, L. J., & Kahn, B. B. (1998). Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annual Review of Medicine*, 49, 235-261.
- Hochachka, P. W., Stanley, C., Matheson, G. O., McKenzie, D. C., Allen, P. S., & Parkhouse, W. S. (1991). Metabolic and work efficiencies during exercise in Andean native. *Journal of Applied Physiology*, 70, 1720-1730.
- Hughes, V. A., Fiatarone, 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-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exercise & Sport Sciences Reviews*, 27, 1-35.
- Kelley, D. E., & Goodpaster, S. H. (1999). Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 31(11), S619-623.
- Kuo, C. H., Browning, K. S., & Ivy, J. L. (1999). Regulation of GLUT4 protein expression and glycogen storage after prolonged exercise. *Acta Physiologica Scandinavica*, 165(2), 193-201.
- Pratley, R. E., Hagberg, J. M., Rogus, E. M., & Goldberg, A. P. (1995). Enhanced insulin sensitivity and lower waist-to-hip ratio in master athletes. *American Journal of Physiology*, 268(3 Pt 1), E484-490.
- Quinn, L. (2001). Type 2 diabetes epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Diabetes*, 36(2), 175-191.
- Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
- Ryan, A. S. (2000). Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. *Sports Medicine*, 30(5), 327-346.
- Sillau, A. H., & Banchero, N. (1977). Effects of hypoxia on capillary density and fiber composition in rat skeletal muscle. *Pflugers Archiv - European Journal of Physiology*, 370, 227-232.
- 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.
- Winder, W. W. (2001). Energy-sensing and signaling by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 91(3), 1017-1028.

The Effect of Intermittent Hypoxia on Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity

Wu, Ming-Chieh¹ Tsai, Ying-Lan² Chen, Mei-Chih¹ Hsu, Tung-Hsun¹
Wang, Jung-Shi¹ Kuo, Chia-Hua¹

¹Taipei Physical Education College ²National College of Physical Education and Sports

ABSTRACT

The benefit of exercise training on glucose tolerance and insulin sensitivity has previously been demonstrated. The current study was undertaken to investigate the effect of the different intermittent hypoxia on the glucose tolerance and insulin sensitivity. Thirty-nine Sprague-Dawley rats were matched for weight and assigned into following 3 treatments: control (n=13), 1-hr hypoxia/day (n=13), and 8-hr hypoxia/day (n=13). Half of the animals in each group were exposed to hypoxia for one week, and the rest of animals were continuously exposed to hypoxia until 8th weeks. Hypoxic treatment consisted of breathing 14% O₂ under normobaric condition. An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed 13h after treatments. At the end of the one week, 8-hr hypoxia/day significantly improved glucose tolerance, but did not alter insulin response. At the end of the 8th weeks, both 1 and 8-hr hypoxia/day significantly improved insulin sensitivity. This result indicated that intermittent hypoxia improved glucose tolerance and insulin sensitivity. The level of the improvement could be associated with the effect of hypoxia duration and period.

Keywords: Intermittent hypoxia, Glucose tolerance, Insulin sensitivity