

行政院國家科學委員會『保健食品研究開發計畫』期末報告
米麩對糖尿病大白鼠脂質代謝之影響

計畫編號：NSC 89-2316-B038-002

執行期限：89年8月1日至90年7月31日

主持人：鄭心嫻 台北醫學大學 保健營養學系

一、摘要

本研究的主要目的在探討富含膳食纖維的米麩飲食對 streptozotocin(STZ) 誘導的糖尿病老鼠其血糖、血脂及對腎病變之影響。將 40 隻雄性 Wistar 老鼠(平均 300 克)隨機分成兩組，一半利用 STZ 誘導成糖尿病老鼠。再將 STZ 誘導的糖尿病老鼠及無糖尿病老鼠隨機分成兩組，分別餵與 AIN 76 正常老鼠飼料配方飲食及米麩飲食(20g/100g diet)。餵食四週後，不論是餵 AIN 76 飲食或米麩飲食之糖尿病鼠皆有高血糖，但米麩飲食組明顯降低其血中果糖胺值(和其基準值比)，且和 AIN 76 飲食組比有較低的葡萄糖耐量試驗面積。AIN 76 飲食之糖尿病鼠組血中總膽固醇濃度明顯升高(和其基準值比)，但米麩組並沒有變化。糖尿病鼠在 AIN 76 飲食組及米麩飲食組皆有明顯高肌酸酐值及蛋白尿。依數據顯示：米麩飲食能有效降低血中果糖胺值及減緩葡萄糖耐量試驗之血糖反應面積。

關鍵詞：米麩、糖尿病鼠、血糖反應

This study was designed to investigate the effects of fiber-rich rice bran diet on blood glucose, lipid and diabetic nephropathy in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Forty male adult Wistar rats were randomly divided

into four groups in a 2 × 2 factorial design and were fed AIN-76 diets with or with rice bran diet (20g/100g diet), and normal rats or STZ-induced diabetic rats. After 4 wk, STZ-diabetic rats with and without rice bran were significantly ($p < 0.05$) hyperglycemic. The blood fructosamine was ameliorated in rice bran diet-fed STZ-diabetic rats, compared with baseline. Fed rice bran diet was significantly lower blood glucose response than fed without rice bran diet in STZ-diabetic rats. Blood total cholesterol was higher than baseline in AIN-76 diet-fed STZ diabetic rats, but that didn't change in rice bran diet-fed STZ-diabetic rats. In STZ diabetic rats, blood creatinine and proteinuria were significant higher than nondiabetic rats. There were vacuolization of cytoplasm in kidneys of STZ diabetic rats. These results suggest that, the effectiveness of rice bran diet in lowering blood fructosamine and improving glucose response.

Key words: rice bran, diabetic rats, Glycemic response,

二、計畫緣由與目的

近年來，飲食因子中的膳食纖維和糖尿病間的關係逐漸受到重視^(1,2)。根據研究指出，飲食中全穀類及穀類纖維的攝取量增加可降低糖尿病的發生率⁽³⁾，因為膳食纖維可延緩食物的消化和吸收，可藉此改善餐後血糖反應及胰島素濃度，有利於降低胰島素抗性(insulin resistance)及改善葡萄糖之耐受性(Glucose tolerance)⁽⁴⁾。根據第三次國民營養調查⁽⁵⁾指出：國人纖維攝取量明顯不高，如何提升國人的纖維攝取是一重要課題。而稻米是國人的主食，也是國人全穀類食物的主要來源，其中米麩(rice bran)更是富含纖維，若能藉由米麩攝取量增加來增加纖維攝取量，對於糖尿病患者血糖的調節可能有所助益；但米麩對於血糖調節的研究並不多，因此，本研究想探討國人食用之稻米在精白過程原料本身具有之特質中所產生之米麩，對誘導產生的糖尿病大白鼠，其血糖及血脂狀況之影響，並進一步探討對糖尿病腎病變的影響。

三、結果與討論

(一) 在誘導第二型糖尿病老鼠方面

在未打糖尿病誘導劑(STZ)前，大白鼠的體重及空腹血糖值間並無統計上的差異。在施打STZ一週後，各糖尿病組老鼠之空腹血糖值顯著大於控制組，有顯著差異($P < 0.05$)。且血糖超過180mg/dL，顯示糖尿病誘導成功。本次誘導第二型糖尿病老鼠之方法：在打STZ前15分鐘施打Nicotiamide當作保護劑，使 β -cell部分受損，而認定其所得糖尿病為第二型(非胰島素依賴型；

NIDDM) 糖尿病。

(二) 正常鼠與糖尿病鼠之血液及尿液生化值比較方面

1. 在醣類方面：

糖尿病鼠之空腹血糖及果糖胺值顯著大於控制組之正常鼠($p < 0.05$)，顯示糖尿病組老鼠已得糖尿病。在體重方面，糖尿病鼠在得糖尿病後，體重明顯下降，顯示糖尿病組老鼠胰島素作用不良，無法將攝入之飼料充份利用，且糖尿病老鼠的飼料攝取量皆大於控制組之正常老鼠，主要是糖尿病組老鼠體內因胰島素作用不良，使得餵食效率降低，導致體重逐漸下降。在飼料攝取量方面，糖尿病組無法充份吸收利用(類似處於飢餓狀況)，因此必須增加飼料攝取量來滿足其飢餓感；在飲水量方面，糖尿病組老鼠顯著高於控制組之正常老鼠，主要是因為糖尿病組老鼠會大量排出尿液(顯著大於控制組之正常老鼠，data 未列出)，因此以飲水量的增加來補充水份，彌補尿液流失的水份。

2. 在血脂方面：

糖尿病組老鼠之三酸甘油酯顯著高於控制組，顯示糖尿病組老鼠血脂質異常。主要是因胰島素的功能不良，而引起脂質代謝異常。NIDDM 血脂質異常，是胰島素缺乏(insulin deficiency)和胰島素抗性所引起，當胰島素作用不良，會造成脂肪分解，使得血漿中游離脂肪酸及肝臟中三酸甘油酯增加，導致VLDL-TG的增加，造成高三酸甘油酯血症⁽⁶⁾。由於血中游離脂肪酸的增高，加速了膽固醇合成之路徑，造成體內血膽固醇含量增加。

(三) 在補充米麩後之變化:

在果糖胺方面，控制組老鼠在四週後果糖胺值明顯增加($p < 0.05$)，顯示果糖胺值會隨著年齡的增加而增加。在糖尿病組老鼠方面，DA 組四週後，果糖胺值並無統計差異，而 DB 組在四週實驗飲食後，可顯著降低果糖胺值，顯示米麩可以改善中長期的血糖狀況。由飼料配方中可看出，米麩組含高量之膳食纖維，因為膳食纖維會延緩醣類之消化及吸收速率，所以可降低餐後的血糖與胰島素之反應，因此達到控制血糖的目的。此研究結果與 Vinik 等人⁽⁷⁾所做的結果類似。

在血漿總膽固醇值方面，控制組老鼠四週後血膽固醇值並無明顯變化；在糖尿病組老鼠方面，DA 組老鼠血膽固醇值在四週後會明顯上升，而 DB 組老鼠則無惡化情形，可能是米麩對血糖值控制良好，使胰島素的敏感性增加，而幫助脂肪的正常代謝，進而減少膽固醇的合成；也可能是 insulin 促使了膽固醇的代謝加快。此外，根據報導指出：米麩有降膽固醇的作用，餵食米麩組確實能使膽固醇降低，因此和 DA 組比較下，DB 組之總膽固醇值並無增加。至於米麩降低膽固醇之機轉：可能與其中所含膳食纖維量較多及其所含的油脂有關。在膳食纖維量方面，推測可能是米麩中纖維素結合膽酸，增加糞中膽酸的排泄，進而降低血中膽固醇^(8,9)。在米麩所含油脂方面，因為米麩中含有高量的米麩油，根據研究指出：在高膽固醇飲食下，餵予大白鼠 10% 之米麩油，其血清及肝中膽固醇濃度會顯著低於花生油組，可能與米麩中含量之

植物固醇 (oryzanol) 及 tocotrienol 等有關。未皂化的植物固醇其結構與膽固醇類似，故能與膽固醇競爭吸收，因此可增加糞便中膽固醇排出而降低血膽固醇值⁽¹⁰⁾。

本研究結果顯示，高血糖顯著的增加糖尿病老鼠腎臟的相對重量，與 Seyer-Hansen⁽¹¹⁾及 Corters⁽¹²⁾的報告指出，糖尿病老鼠有腎臟增生的現象，且當面臨高血糖的情況時會加速生長因子的作用，改變細胞原來的形狀及功能，最後造成細胞變形、肥大和增生。在組織學的研究顯示，糖尿病老鼠的腎到第四週會發生改變，其中腎小管的基底膜細胞發生空泡化現象 (vacuolization)。Arison 等人報告指出：STZ 對腎並無直接毒性，所以觀察到的腎病變完全是由糖尿病引起的。糖尿病腎臟病變其早期的特徵主要是腎絲球與腎小管細胞的肥大，伴隨發生腎絲球與腎小管基底膜變厚，與腎絲球對白蛋白之通透性增加，最終發展成腎絲球與腎小管細胞外間質增生。在過去的研究發現腎臟肥大 (Renal Hypertrophy) 對於糖尿病腎病變可能扮演重要角色⁽¹³⁾，而高血糖是導致腎臟細胞增生及基底膜增生的誘因，且腎臟肥大的主要特徵是腎絲球及腎小管的肥大、細胞增生及細胞外間質的堆積⁽¹⁴⁾，因此高血糖可能導致腎臟肥大並進而引起腎病變。

四、計畫成果自評

由本研究發現，餵食米麩對於糖尿病老鼠有降低果糖胺值及延緩血糖上升的效果，因此對於糖尿病老鼠有改善血糖狀況之功能，此外，餵食米麩也可避免因糖尿病本身所造成

血膽固醇上升的作用，避免血膽固醇狀況惡化，因此對於糖尿病老鼠的血脂質改善亦有幫助。

五、參考文獻

1. Salmeron J, Manson JE and Stampfer MJ (1997) Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* ; 277 : 472-7.
2. Salmeron J, Ascherio A and Rimm EB (1997) Dietary fiber, glycemic load and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 20 : 545-50.
3. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Slavin J, Sellers TA and Folsom AR (2000) Carbohydrates, dietary fiber and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 71 : 921-30.
4. Hallfrish J and Behall KM (2000) Improvement in insulin and glucose response related to grains. *Cereal Foods World* 45 : 66-69.
5. 潘文涵、章雅惠、陳正義、吳幸娟、曾明淑、高美丁 (1998) 以二十四小時飲食回顧法評估國人膳食營養狀況。1993-1996 國民營養變遷調查結果，p27-50，行政院衛生署。
6. Stinger G and Vranic M (1982) Hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia : a vicious cycle with atherogenic potential. *Intern J Obesity* 6 (suppl 1) : 117-124.
7. Vinik AJ and Jenkins DJA (1998) Dietary fiber in management of diabetes. *Diabetes Care* 11 : 160-73.
8. Mod RR, Conkerton EJ, Ory RL and Normand FL (1978) Hemicellulose composition of dietary fiber of milled rice and rice bran. *J Agric Food Chem* 26 : 1031-35.
9. Normand FL, Ory RL and Mod RR (1981) Interaction of several bile acids with hemicellulose from several varieties of rice. *J Food Sci* 46 : 1159-1161.
10. Sharma RD and Rukmini C (1987) Hypocholesterolemic activity of unsaponifiable matter of rice bran oil. *Indian J Med Res* 85 : 278-281.
11. Seyper-Hansen K (1976) Renal hypertrophy in streptozotocin diabetic rats. *Clin Sci Mol Med* 55 : 551-5.
12. Cortes P, Levin NW, Dumler F, Rubenstein AH, Verghese CP and Venkatachalam KK (1980) Uridine triphosphate and RNA synthesis during diabetes-induced kidney growth. *Am J Physiol* 238 : E349-E357.
13. Schwieger J and Fine LG (1990) Renal hypertrophy, growth factors and nephropathy in diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 10 : 242-253.
14. Striker GE, Peten EP, Caromen MA, Pesce CM, Schmidt K, Yang CW, Elliot SJ and Striker LJ (1993) The kidney disease of diabetes mellitus (KDDM) : a cell and molecular biology approach. *Diabetes Metabolism Rev* 9 : 37-56.

表一、飼料配方組成

Group ¹	NA	NB	DA	DB
	(g/kg diet)			
Ingredient				
Casein	200.0	173.3	200.0	173.3
		26.7		26.7
Corn starch	640.0	541.2	630.0	541.2
		68.2		68.2
Cellulose	10.0		10.0	
		40.6		40.6
Soybean oil	100.0	65.1	100.0	65.1
		34.9		34.9
Mineral mixture	35.0	21.2	35.0	21.2
		13.8		13.8
Vitamin mixture	10.0	10.0	10.0	10.0
D,L-Methionine	3.0	3.0	3.0	3.0
Coline bitartrate	2.0	2.0	2.0	2.0
Rice bran		200		200

1. Normal rats: NA: AIN 76 standard diet; NB: 20% Rice bran diet

DM rats: DA: AIN 76 standard diet; DB: 20% rice bran diet

表二、誘導糖尿病前後大白鼠體重與空腹血糖之變化

Parameter	Before	After
Body weight(g)		
NA	382.2±43.3 ^b	416.0±43.2 ^a
NB	395.8±30.0 ^b	412.3±36.7 ^a
DA	406.5±27.2 ^a	367.0±16.9 ^b
DB	396.8±25.7 ^a	375.1±30.1 ^b
Fasting blood glucose (mg/dL)		
NA	97.5±9.5	97.2±11.9
NB	99.3±6.2	100.3±7.5
DA	96.6±12.0 ^b	315.8±106.5 ^a
DB	102.1±22.2 ^b	327.8±64.6 ^a

1. Each value represents mean ±S.D. (n=10)

2. Normal rats

NA : AIN-76 standard diet

NB : 20 % rice bran diet

Diabetic rats

DA: AIN-76 standard diet

DB: 20 % rice bran diet

3. Values bearing different superscripts of letters in the same row are significantly different from one another at $p < 0.05$ as determined by t test.

表三、實驗初大白鼠血液及尿液生化值

Group	NA	NB	DA	DB
Blood				
Fasting glucose (mg/dL)	98.7±8.2 ^b	91.0±13.5 ^b	315.8±106.5 ^a	327.8±64.6 ^a
Fructosamine (μmol/L)	93.2±22.6 ^b	116.2±26.2 ^b	216.0±49.8 ^a	301.1±38.0 ^a
Triglyceride (mg/dL)	52.3±11.3 ^b	46.7±9.9 ^b	153.9±116.8 ^a	163.8±89.9 ^a
Total cholesterol (mg/dL)	70.4±9.6 ^b	70.5±5.4 ^b	88.5±19.4 ^a	81.2±19.0 ^a
HDL-C (mg/dL)	51.1±10.0	52.1±4.0	51.6±34.7	41.7±29.6
LDL-C (mg/dL)	9.8±3.6	9.0±1.7	6.1±3.0	6.8±2.5
Total protein (g/dL)	5.1±0.3	5.1±0.2	4.6±0.4	5.0±0.4
Creatinine (mg/dL)	0.8±0.2 ^b	0.8±0.2 ^b	1.1±0.4 ^{ab}	1.3±0.4 ^a
Urine				
Total protein (g/dL)	0.5±0.1	0.4±0.2	0.5±0.1	0.5±0.2
Creatinine (mmol/L)	12.4±2.5 ^a	11.5±3.0 ^a	5.6±2.0 ^b	6.2±3.9 ^b
Protein/creatinine	0.4±0.1 ^b	0.3±0.1 ^b	1.1±0.5 ^a	1.0±0.5 ^a

1. Each value represents mean ± S.D. (n=10)

2. Normal rats

NA : AIN-76 standard diet

NB : 20 % rice bran diet

Diabetic rats

DA: AIN-76 standard diet

DB: 20 % rice bran diet

3. Values bearing different superscripts of letters in the same column are significantly different from one another at $p < 0.05$ as determined by one way ANOVA .

表四、大白鼠四週體重變化、腎臟重量及相對腎重、每日平均飼料攝取量、餵食

效率及每日飲水量^{1,3}

Parameter	Group	NA	NB	DA	DB
Initial body weight (g)		392.71 ±9.9	395.81 ±0.0	372.7 ±24.4	375.1 ±2.3
Final body weight (g)		431.9 ±2.8 ^a	444.5 ±8.2 ^a	318.4 ±8.5 ^b	333.0 ±1.5 ^b
Kidney weight (g)		2.5 ±0.3	2.4 ±0.3	2.8 ±0.3	3.1 ±0.4
Relative kidney weight(g)		0.6 ±0.1 ^b	0.6 ±0.1 ^b	0.9 ±0.1 ^a	0.9 ±0.1 ^a
Daily weight gain (g/day)		1.9 ±0.8 ^a	2.3 ±1.7 ^a	-0.2 ±1.7 ^b	-1.6 ±2.2 ^b
Daily food intake (g)		20.9 ±1.9 ^b	21.9 ±2.0 ^b	32.2 ±3.0 ^a	33.7 ±1.4 ^a
Food efficiency (%)		8.8 ±3.1 ^a	10.7 ±7.5 ^a	-6.8 ±5.4 ^b	-4.7 ±6.4 ^b
Daily water intake (mL)		30 ±5 ^b	35 ±5 ^b	170 ±20 ^a	160 ±5 ^a

1. Each value represents mean ±S.D. (N=10)

2. Normal rats

NA : AIN-76 standard diet

NB : 20 % rice bran diet

Diabetic rats

DA: AIN-76 standard diet

DB: 20 % rice bran diet

3. Values bearing different superscripts of letters in the same column are significantly different from one another at p<0.05 as determined by one way ANOVA .

表五、實驗前及四週實驗飲食後大白鼠空腹血糖值及血脂質

Parameter	Initial	Final
Fasting glucose (mg/dL)		
NA	98.7±8.2	90.3±15.5
NB	91.0±13.5	104.6±9.4
DA	315.8±106.5	397.8±48.5
DB	327.8±64.6	375.8±147.5
Fructosamine (μ mol/L)		
NA	93.2±22.6 ^b	134.3±21.4 ^a
NB	116.2±26.2	129.9±19.4
DA	216.0±49.8	227.1±22.3
DB	301.1±38.0 ^a	232.6±40.6 ^b
Triglyceride (mg/dL)		
NA	38.6±20.5	52.3±11.3
NB	58.5±21.2	46.7±9.9
DA	153.9±116.8	144.2±94.2
DB	163.8±89.9	157.1±105.0
Total cholesterol (mg/dL)		
NA	70.4±9.6	61.9±18.0
NB	70.5±5.4	68.5±13.5
DA	88.5±19.4 ^b	114.9±19.6 ^a
DB	81.2±19.0	98.9±20.6
LDL-C (mg/dL)		
NA	9.8±3.6	13.9±3.7
NB	9.0±1.7	15.3±2.0
DA	6.1±3.0	14.8±6.5
DB	6.8±2.5	13.2±6.3
HDL-C (mg/dL)		
NA	51.1±10.0	40.3±16.0
NB	52.1±4.0	41.5±11.6
DA	71.6±34.7	90.1±18.6
DB	61.7±29.6	74.3±32.8

1. Each value represents means ± S.D. (n=10)

2. Normal rats

NA : AIN-76 standard diet

NB : 20 % rice bran diet

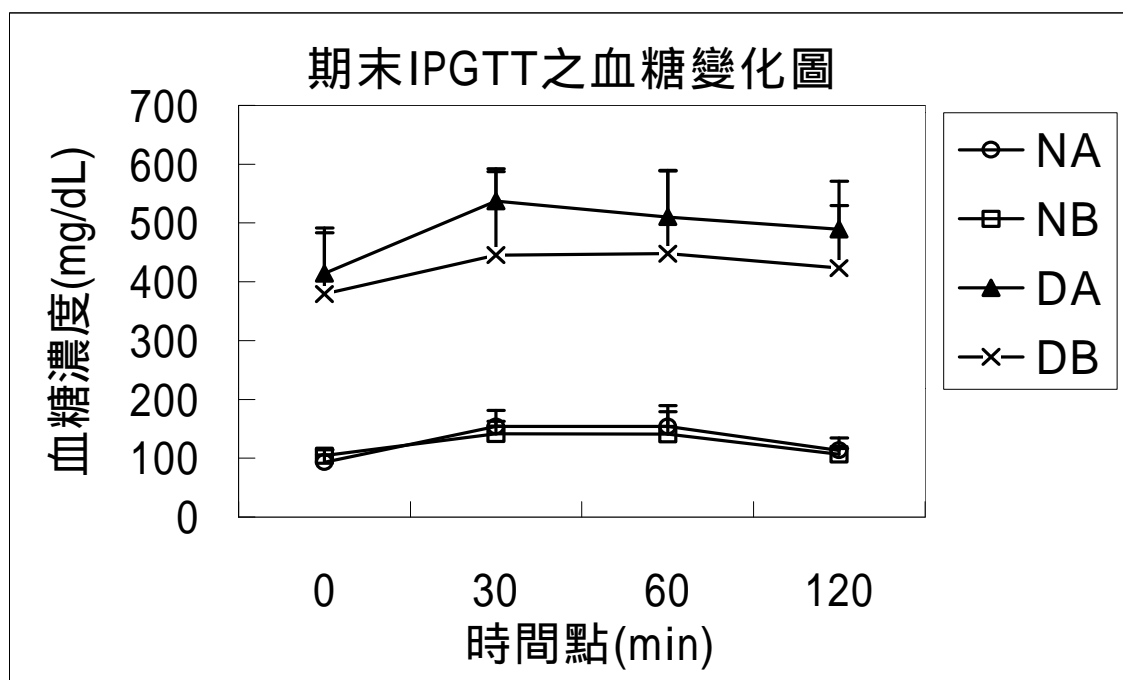
Diabetic rats

DA: AIN-76 standard diet

DB: 20 % rice bran diet

3. Values bearing different superscripts of letters in the same row are significantly different from one another at $p < 0.05$ as determined by t test.

圖一、實驗期末葡萄糖耐量試驗之血



糖變化圖及曲線下面積

