

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของสารสกัดรำข้าวต่อกระบวนการแปรรูปพลังงาน ในหนูที่เหนียวให้อ้วนด้วยอาหารไขมันสูง

ช่อทิพย์ ชากรปัญญา*, สิวบูรณ์ สิริรัฐวงศ์**, สุรัตน์ โคมินทร์***, นุชสิริ เลิศวุฒิสภณ****

บทคัดย่อ

ผู้มีกลุ่มอาการเมตาบอลิกหรือผู้เป็นโรคอ้วนด้วยอาหารไขมันสูง มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน และพัฒนาเป็นโรคเรื้อรังไม่ติดต่อ ข้อมูลทางวิทยาการระบาด พบว่า การบริโภคธัญพืชทั้งเมล็ด ล้มพันธ์ผกผันกับภาวะอ้วน และกลุ่มอาการเมตาบอลิก จึงทำการศึกษานี้ในหนูขาวสายพันธุ์ Sprague-Dawley ที่ได้รับอาหารไขมันสูงเทียบกับเมื่อได้รับสารสกัดรำข้าวในขนาด ๒๒๐.๕, ๒๒๐.๕, ๔๔๑๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวหนูหรือ metformin พร้อมกันไปด้วย เมื่อเลี้ยงหนูครบ ๔ สัปดาห์ ทำการตรวจวัดระดับน้ำตาล ทดสอบการขจัดน้ำตาลในเลือด และวัดระดับไขมันในเลือด จากนั้นผ่าหนูซึ่งน้ำหนักอวัยวะวิเคราะห์ระดับไขมันและระดับเอนไซม์ในตับ และวัดขนาดเซลล์ไขมัน ผลการศึกษาพบว่าอาหารไขมันสูงสามารถเพิ่มน้ำหนักไขมันในช่องท้อง (4.73 ± 0.34 เทียบกับ 7.65 ± 0.24) ขนาดเซลล์ไขมัน (283.5 ± 24.1 เทียบกับ 44.1 ± 4.5) ระดับไตรกลีเซอไรด์ในตับ (1.48 ± 0.08 เทียบกับ 2.50 ± 0.12) แต่ลดระดับ HDL-cholesterol (77.20 ± 2.82 เทียบกับ 67.14 ± 1.62) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สารสกัดจากรำข้าวที่ความเข้มข้นอย่างน้อย ๒๒๐.๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวหรือ metformin อย่างน้อย ๑๙.๑๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว สามารถลดน้ำหนักไขมันในช่องท้อง (6.57 ± 0.25 , 6.26 ± 0.34) ลดขนาดเซลล์ไขมัน (354.5 ± 14.6 , 352.3 ± 9.1) และลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในตับ (1.48 ± 0.11 , 1.64 ± 0.10) เทียบกับหนูที่ได้รับอาหารไขมันสูงเพียงอย่างเดียว และยังพบว่าเอนไซม์ควบคุมปฏิกิริยาสังเคราะห์ไขมันในตับหนูที่ได้รับอาหารไขมันสูงมีแนวโน้มทำปฏิกิริยาในอัตราเร็วกว่าหนูปกติหรือหนูที่ได้รับสารสกัดจากรำข้าวด้วยแม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจสรุปได้ว่าภาวะอ้วนจากการบริโภคอาหารไขมันสูง เป็นภาวะอ้วนที่มีการสะสมไขมันในช่องท้องและในตับสูง ซึ่งอาจเกิดจากอัตราการสังเคราะห์ไขมันเพื่อสะสมพลังงานมากกว่าเผาผลาญ และสารสกัดรำข้าวสามารถปรับกลไกการเสียสมดุลนี้กลับสู่ภาวะใกล้เคียงปกติได้

คำสำคัญ: การสะสมไขมัน, การสังเคราะห์กรดไขมัน, สารสกัดจากรำข้าว

* นักศึกษาปริญญาโท หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาชีวเคมีและชีววิทยาโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

** สาขาเภสัชวิทยา สถานวิทยาศาสตร์ปริทัศน์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

*** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

**** สาขาชีวเคมี สถานวิทยาศาสตร์ปริทัศน์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

ปัจจุบันโรคอ้วนเป็นปัญหาต่อสุขภาพที่เพิ่มมากขึ้นในประเทศแถบเอเชีย^๑ โดยเฉพาะโรคอ้วนลงพุง หรือกลุ่มอาการเมแทบอลิก ซึ่งมักจะมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน ไขมันในเลือดสูง ความดันโลหิตสูงและโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน (cardiovascular disease)^{๑-๓} โรคอ้วนมีสาเหตุมาจากพฤติกรรมกรากินอาหารเป็นส่วนใหญ่ กล่าวคือ ได้รับพลังงานจากอาหารมากเกินไปจนความต้องการของร่างกายในแต่ละวัน พบว่าผู้ที่นิยมบริโภคอาหารจานด่วน (fast food) ซึ่งมีค่าดัชนีน้ำตาล (glycemic index) สูง และมีส่วนประกอบของไขมันสูง นำไปสู่โรคอ้วนและภาวะดื้อต่ออินซูลิน^๔ นักวิจัยหลายคนได้ใช้อาหารไขมันสูงในการเหนี่ยวนำให้หนูเกิดโรคอ้วน และกล่าวว่า การเหนี่ยวนำให้หนูอ้วนด้วยอาหารไขมันสูงเป็นโมเดลที่ดีในการศึกษาพยาธิสภาพ และการรักษาโรคอ้วน^๕ เมื่อสัตว์ทดลองถูกเหนี่ยวนำให้อ้วนด้วยอาหารไขมันสูง จะมีระดับไขมันและระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติ และมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน^{๖,๖,๗} ปัจจุบันพบว่า diacylglycerol จะรบกวนกระบวนการนำน้ำตาลเข้าเซลล์ ส่งผลให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินในกล้ามเนื้อ และการสะสมไขมันในตับ^๘ พบว่าการสะสมไขมันในตับจะเกิดเมื่อมีกระบวนการสร้างกรดไขมัน (de novo fatty acid synthesis) มากกว่ากระบวนการสลายไขมัน (fatty acid oxidation)^๙ โดยหนึ่งในจำนวนเอนไซม์ที่มีความสำคัญคือ acetyl CoA carboxylase (ACC) ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกระบวนการควบคุมการสร้างกรดไขมันและกระบวนการสลายไขมันด้วย^{๑๐-๑๒} ดังนั้น การยับยั้ง ACC จึงน่าจะสามารถควบคุมการใช้และการเก็บไขมันได้ ในปัจจุบัน แม้ยังไม่มีข้อพิสูจน์เกี่ยวกับบทบาทของ ACC ต่อภาวะอ้วนลงพุงมากนัก แต่ก็มีผู้พยายามค้นหาสารที่สามารถยับยั้ง ACC^{๑๓,๑๔} และสามารถนำมาซึ่งคำอธิบายถึงบทบาทของ ACC ต่อการพอกไขมันในช่องท้องได้ จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าการบริโภคข้าวโพสทั้งเมล็ด และสารสกัดจากรำข้าว สามารถลดระดับน้ำตาล คอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในเลือด และช่วยปรับปรุงระดับของอินซูลินได้^{๑๕} และพบว่าน้ำมันรำข้าวสามารถลดระดับคอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันสูงได้^{๑๖}

Metformin เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ ๒ และปัจจุบันแพทย์ให้ metformin แก่ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนลงพุง โดยหวังปรับภาวะดื้อต่ออินซูลิน และป้องกันการเกิดเบาหวานในผู้ป่วยเหล่านี้ กลไกของ metformin คือการส่งเสริมกระบวนการนำกลูโคสเข้าเซลล์ และยัง

สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ACC ส่งผลให้ยับยั้งการสร้างกรดไขมันและกระตุ้นกระบวนการสลายไขมันด้วย^{๑๗}

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยครั้งนี้ จึงต้องการวิเคราะห์การเก็บสะสมและเผาผลาญสารอาหารให้พลังงานของหนูที่เหนี่ยวนำให้อ้วนด้วยอาหารไขมันสูง และหนูที่เหนี่ยวนำด้วยอาหารไขมันสูงที่ได้รับสารสกัดรำข้าวหรือยา metformin ร่วมด้วย เทียบกับหนูที่ได้รับอาหารปกติ โดยสังเกตมวลไขมันในช่องท้อง ระดับไขมันในเลือดและตับ วัดขนาดเซลล์ไขมัน และวิเคราะห์อัตราเร็วของเอนไซม์ ACC

วิธีการทดลอง

๑. การเตรียมหนูทดลอง

การศึกษาในสัตว์ทดลองได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการใช้สัตว์ทดลอง (AE ๐๐๕/๒๕๕๓) คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ สัตว์ทดลองที่ใช้เป็นหนูแรทสายพันธุ์ Sprague Dawley เพศผู้ อายุ ๔-๖ สัปดาห์ น้ำหนัก ๑๕๐-๒๐๐ กรัม จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล จังหวัดนครปฐม เลี้ยงสัตว์ทดลองในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิ 24 ± 1 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ ๖๐ ที่มีแสงสว่างเป็นเวลา ๑๒ ชั่วโมง และในที่มืด ๑๒ ชั่วโมง

๒. การเตรียมสารสกัดรำข้าว

นำรำของข้าวขาวดอกมะลิ ๑๐๕ ที่ได้มาจากการผลิตแบบเกษตรอินทรีย์ จังหวัดยโสธรของประเทศไทย มาทำให้คงสภาพ โดยอบในตู้อบลมร้อน (hot air oven) ที่ $100-120$ องศาเซลเซียส นาน ๓ นาที จากนั้นทำการสกัดตามวิธีของ Kande และคณะ^{๑๘} ได้สารสกัดรำข้าว (rice bran extract; RBE) ที่เป็นผงสีขาวนวล ปริมาณผลผลิตร้อยละ ๑๒.๒๔ ละลายน้ำกลั่นตามความเข้มข้นที่ต้องการสำหรับการป้อนให้สัตว์ทดลอง ทดสอบฤทธิ์ antioxidant ของสารสกัดรำข้าวด้วยวิธีการทดสอบความสามารถในการกำจัดสารอนุมูลอิสระ 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical (DPPH[•]) ตามวิธีของ Yu และคณะ^{๑๙} คำนวณหาค่า half effect concentration (EC₅₀) โดย prism program โดยสารสกัดที่ใช้ในการศึกษานี้มีค่า EC₅₀ = 0.067 ± 0.004 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และนำไปใช้ในการทดลองทันทีหรืออย่างช้าไม่เกิน ๑ เดือน ขณะเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส

๓. การเตรียมอาหารหนูทดลอง

อาหารปกติ (standard chow) จากบริษัทซีพี สมุทรปราการ ประเทศไทย ซึ่งให้พลังงานจากไขมัน การโบไฮเดรต และโปรตีนร้อยละ ๑๓, ๕๕ และ ๓๑ ตามลำดับ ส่วนอาหารไขมันสูงเตรียมตามวิธีของ Kandeel และคณะ^{๑๘} ซึ่งให้พลังงานจากไขมัน การโบไฮเดรต และโปรตีนร้อยละ ๖๕, ๒๓ และ ๑๑ ตามลำดับ โดยเตรียมจากห้องครัวฝ่ายโภชนาการ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์-เฉลิมพระเกียรติ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

๔. แบบการทดลอง

เลี้ยงหนูทั้ง ๕๖ ตัว ในกรงที่เตรียมไว้นาน ๗ วัน ก่อนทำการทดลองจริงเพื่อให้หนูมีการปรับตัว แบ่งหนูโดยการสุ่มออกเป็นกลุ่ม กลุ่มละ ๘ ตัว ๗ กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุม ได้รับอาหารปกติ หนูกลุ่มที่ ๒ ได้รับอาหารไขมันสูง (high fat diet; HFD) หนูกลุ่มที่ ๓, ๔, ๕ ได้รับอาหารไขมันสูงและสารสกัดรำข้าว (rice bran extract; RBE) ที่ความเข้มข้น ๒๒๐.๕, ๒๒๐.๕, ๔๔๑.๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวหนู ตามลำดับ วันละครั้งทุกวัน ตลอดการทดลอง และหนูกลุ่มที่ ๖ และ ๗ จะได้รับอาหารไขมันสูงและ metformin ที่ความเข้มข้น ๕.๕๕ และ ๑๑.๑๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวหนู ตามลำดับ วันละครั้งเป็นเวลา ๕ วันในตอนเช้า นับจากนั้นวันที่ ๓ ของสัปดาห์ที่ ๒ จะให้วันละ ๒ ครั้ง ในตอนเช้าและเย็น จนครบ ๔ สัปดาห์ เป็นเวลา ๑๔ วัน วิธีให้สารสกัดจากรำข้าว และ metformin โดยการป้อนด้วยหลอดฉีดยาปลายโลหะมน หนูทุกตัวได้รับอาหารและน้ำสะอาดอย่างไม่จำกัดปริมาณ

๕. การเก็บและวิเคราะห์ผลเลือดและเนื้อเยื่อ

เลี้ยงหนูในแต่ละกลุ่มนาน ๔ สัปดาห์ วันสุดท้ายของสัปดาห์ที่ ๔ ทำการทดสอบ ระดับน้ำตาลในเลือด (fasting blood glucose; FBG), และทดสอบการตอบสนองของฮอร์โมนอินซูลินต่อระดับน้ำตาลในเลือด (oral glucose tolerance test; OGTT) โดยทำการอดอาหารหนู ๑๖ ชั่วโมง ก่อนทำการทดสอบ จากนั้น ทำการเก็บเลือดจากส่วนหางที่เวลา ๓๐, ๖๐, ๙๐, ๑๒๐, และ ๑๕๐ นาที หลังจากที่ได้ให้กลูโคสทางปาก (๒ กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว) วิเคราะห์ระดับน้ำตาลในเลือดใช้เครื่อง Glucosemeter Accu-Check monitors (Roche, Thailand) ค่าที่ได้จะนำมาคำนวณหาพื้นที่ใต้กราฟ (area under curve of

glucose; AUC-G) จากนั้นทำการฆ่าหนูด้วยยาสลบขนาดสูง เปิดหน้าท้องและเก็บเลือดจากหัวใจ นำไปวิเคราะห์หาปริมาณไขมันในเลือด ได้แก่ total-cholesterol, total-triglyceride (TG), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) และ low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) วิเคราะห์โดยใช้หลักปฏิกิริยาเอนไซม์ด้วยเครื่องอัตโนมัติ (COBAS INTEGRA Automate) นำตัวไปวิเคราะห์หาปริมาณ TG เอนไซม์และชั่งน้ำหนัก หัวใจ ไต ตับ ไขมัน และลำไส้ เก็บดอง epididymal fat pads ใน formalin (ร้อยละ ๑๐)

๖. การวัดปริมาณไตรกลีเซอไรด์ในเนื้อตับ

ใช้ชุดตรวจวัดปริมาณไตรกลีเซอไรด์ในเนื้อตับ (F6428, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) โดยไตรกลีเซอไรด์จะถูกสลายได้ glycerol และ free fatty acid และวัดปริมาณ glycerol โดยวิธีทางปฏิกิริยาเอนไซม์ วัดค่าการดูดกลืนแสง ที่ความยาวคลื่น ๕๔๐ นาโนเมตร

๗. การวัดขนาดของเซลล์ไขมัน

ฝังเนื้อเยื่อ epididymal fat pads ที่ดองไว้ลง paraffin ตัดชิ้นเนื้อที่เตรียมได้ ให้มีความหนาประมาณ ๓-๕ μm และนำมาย้อมด้วยสี hematoxylin และ eosin นำสไลด์ไปดูใต้กล้องจุลทรรศน์ วัดขนาดเซลล์ไขมันด้วยการวิเคราะห์พื้นที่ของเซลล์ไขมันด้วย AxioVision AC program

๘. การสกัด และการวัดปฏิกิริยาของเอนไซม์ Acetyl coA carboxylase

สกัดเอนไซม์ ACC จากตับหนูด้วยวิธีของ Harwood และคณะ^{๑๙} ซึ่งมีวิธีโดยย่อคือ นำตับที่ได้มาปั่นบดให้ละเอียดในบัฟเฟอร์ ตกตะกอนโปรตีนด้วยเกลือ ammonium sulfate และลดปริมาณเกลือ ด้วยการกรองผ่าน column chromatography นำส่วนโปรตีนที่ได้ มาทำการวัด ACC activity โดยวิธีของ Willis และคณะ^{๒๐} ซึ่งมีหลักการ โดยวัดปริมาณ acetyl-coA ที่เหลือจากปฏิกิริยาของ ACC ไปทำปฏิกิริยากับ oxaloacetate มี citrate synthase เป็นตัวเร่ง ผลของปฏิกิริยาให้ CoASH ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับ Ellman's reagent ได้สารประกอบเชิงซ้อน ที่สามารถดูดกลืนแสงที่ ๔๑๒ nm และวัดค่าการดูดกลืนแสงด้วย spectrophotometry นำค่าที่ได้มาคำนวณอัตราเร็วของ acetyl-coA ที่หายไป

๕. การวิเคราะห์ทางสถิติ

ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS ในการคำนวณค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (S.E.M) วิเคราะห์ความแปรปรวนของข้อมูล ANOVA และทดสอบ least significant difference (LSD) ดูความแตกต่างแบบ multiple comparisons

ผลการทดลอง

หนูทดลองทุกตัวไม่มีอาการผิดปกติ ซึมหรือท้องเสีย ตลอดการเลี้ยงทดลอง เป็นเวลา ๔ สัปดาห์ พบว่าหนูกลุ่มที่ได้รับ HFD จะได้รับพลังงานจากอาหาร มากกว่าหนูที่ได้รับอาหารปกติ (standard chow) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า $P < 0.001$) นอกจากนี้พบว่า น้ำหนักตัวหนูเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับ HFD และลดลงเมื่อได้รับสารสกัดรำข้าวหรือ metformin ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบ

กับกลุ่มที่ได้รับ HFD อย่างเดียว ดังตารางที่ ๑ และไม่เห็นความผิดปกติใดๆ ของขนาด สี และรูปร่างอวัยวะ

หนูกลุ่มที่ได้รับ HFD มีแนวโน้มเพิ่มค่าระดับน้ำตาลในเลือดหนูหลังจากอดอาหาร เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และลดลงเมื่อได้รับสารสกัดรำข้าวหรือ metformin ร่วมด้วย แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบความแตกต่างของพื้นที่ใต้กราฟ ดังตารางที่ ๒

ผลการตรวจวัดระดับไขมันในเลือด พบว่า อาหารไขมันสูงมีผลลดระดับ cholesterol, HDL-c และเพิ่มระดับ TG ในตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้แนวโน้มเพิ่มระดับ TG ในเลือด แม้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย RBE และ metformin สามารถลดระดับ TG ในเลือด แม้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่สารทั้งสองนี้ สามารถเพิ่มระดับ HDL-c และลดระดับ TG ในตับได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ ๓

ตารางที่ ๑ แสดงผลของสารสกัดรำข้าว (RBE) ต่อน้ำหนักตัวสัตว์ทดลองและปริมาณอาหารที่กิน

	น้ำหนักตัวหนู (กรัม)			พลังงานที่ได้รับ (กิโลแคลอรี)	
	ก่อน	หลัง	ที่เพิ่มขึ้น	ก่อน	หลัง
Standard chow	๑๘๖.๓๓±๔.๒๕	๓๖๔.๘๐±๕.๐๕	๑๗๘.๐๐±๔.๘๘	๕๘.๕๘±๑.๐๖	๓๔.๕๕±๒.๓๕
High-fat diet (HFD)	๑๕๕.๕๐±๑.๘๖	๓๘๗.๐๐±๔.๐๘*	๑๘๗.๖๗±๗.๒๒	๖๔.๖๐±๒.๒๓	๕๘.๘๔±๒.๑๖*
HFD+RBE ๒๒๐.๕ มก./กก.	๑๕๑.๐๐±๔.๓๑	๓๘๒.๐๐±๖.๒๓	๑๘๓.๒๕±๑๐.๓๓	๖๖.๗๑±๑.๒๘	๑๐๒.๗๖±๓.๒๓
HFD+RBE ๒๒๐๕ มก./กก.	๑๕๑.๖๗±๒.๖๐	๓๕๕.๓๓±๔.๘๑†	๑๗๒.๕๗±๔.๕๕	๖๒.๔๕±๒.๘๓	๕๘.๑๓±๒.๒๓
HFD+RBE ๔๔๑๐ มก./กก.	๑๕๒.๒๕±๑.๘๒	๓๗๗.๖๐±๕.๘๑	๑๗๕.๓๓±๕.๐๓	๖๕.๕๗±๐.๕๕	๑๐๕.๘๗±๓.๒๔
HFD+Metformin ๑๕.๑๐ มก./กก.	๑๘๕.๐๐±๔.๑๓	๓๕๒.๓๓±๔.๕๕†	๑๖๖.๕๐±๕.๖๕†	๖๐.๕๐±๑.๕๕	๕๕.๑๐±๒.๕๕
HFD+Metformin ๓๘.๒๐ มก./กก.	๒๐๑.๐๐±๔.๘๖	๓๗๑.๓๓±๖.๐๘†	๑๗๐.๒๐±๕.๗๕	๖๘.๒๕±๑.๕๘	๑๐๐.๐๐±๔.๘๘

แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (Mean ± S.E.M)

* แสดงความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ (ค่า $P < 0.05$)

† แสดงความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูง (ค่า $P < 0.05$)

ตารางที่ ๒ แสดงผลของสารสกัดรำข้าว (RBE) ต่อระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากอดอาหาร (FBG) และต่อการตอบสนองของอินซูลินต่อระดับน้ำตาลในเลือด (AUC-G)

	FBG (มก./ดล.)	AUC-G (มก./ดล./นาที)
Standard chow	๑๐๒.๐๐±๒.๑	๔๒๔๕.๖๐±๔๖๔.๓๖
High-fat diet (HFD)	๑๑๔.๑๗±๔.๘๕	๓๘๕๘.๐๐±๑๕๕.๓๓
HFD+RBE ๒๒๐.๕ มก./กก.	๑๐๔.๕๐±๒.๗๘	๔๕๓๖.๓๓±๓๒๕.๑๑
HFD+RBE ๒๒๐๕ มก./กก.	๑๐๕.๐๐±๒.๗๒	๓๗๑๗.๕๐±๑๐๕.๒๔
HFD+RBE ๔๔๑๐ มก./กก.	๑๑๒.๑๔±๒.๑๕	๓๒๕๗.๘๖±๒๕๕.๓๘
HFD+Metformin ๑๕.๑๐ มก./กก.	๑๐๓.๕๐±๓.๔๑	๓๗๐๓.๑๗±๒๘๔.๓๔
HFD+Metformin ๓๘.๒๐ มก./กก.	๑๐๐.๖๗±๒.๔๖	๓๖๘๕.๐๐±๒๔๔.๐๒

แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (Mean ± S.E.M)

* แสดงความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ (ค่า $P < 0.05$)

† แสดงความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูง (ค่า $P < 0.05$)

ตารางที่ ๓ แสดงผลของสารสกัดรำข้าวต่อระดับไขมันใน

	Plasma lipid (มก./ดล.)				Triglyceride in liver (มก./ดล.)
	Total-Cholesterol	Total-Triglyceride	HDL- Cholesterol	LDL-Cholesterol	
Standard chow	๗๗.๒๐±๒.๘๒	๓๕.๐๐±๒.๐๒	๒๕.๐๐±๑.๗๑	๑๖.๖๐±๑.๓๖	๑.๔๘±๐.๐๘
High-fat diet (HFD)	๖๗.๑๔±๑.๖๒*	๔๑.๗๑±๓.๗๔	๒๐.๘๓±๐.๗๕*	๑๔.๕๓±๐.๗๒	๒.๕๐±๐.๒๖*
HFD+RBE ๒๒๐.๕ มก./กก.	๖๘.๘๖±๔.๗๘	๓๓.๖๗±๒.๐๑	๔๓.๐๒±๒.๖๕†	๑๔.๐๖±๐.๘๖	๒.๑๔±๐.๑๓
HFD+RBE ๒๒๐๕ มก./กก.	๗๔.๑๗±๒.๘๕†	๕๒.๒๐±๔.๕๕	๒๓.๘๓±๑.๑๑	๑๘.๑๘±๑.๓๕	๑.๕๘±๐.๑๑†
HFD+RBE ๔๔๑๐ มก./กก.	๖๗.๕๐±๔.๖๔	๔๓.๘๖±๗.๕๐	๔๐.๔๓±๓.๔๐†	๑๓.๒๒±๑.๘๘	๑.๗๓±๐.๑๓†
HFD+Metformin ๑๕.๑๐ มก./กก.	๗๐.๖๗±๒.๒๓	๓๒.๔๐±๗.๓๓	๒๕.๐๕±๓.๖๕	๑๕.๘๐±๐.๕๒	๑.๗๔±๐.๐†
HFD+Metformin ๓๘.๒๐ มก./กก.	๖๘.๐๐±๔.๘๘	๒๕.๑๔±๒.๒๖†	๓๒.๑๖±๔.๕๕†	๑๒.๓๖±๐.๕๐	๑.๖๕±๐.๑๐†

แสดงค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ S.E.M)* แสดงความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ (ค่า $P < 0.05$)† แสดงความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูง (ค่า $P < 0.05$)

ผลของการชั่งน้ำหนักอวัยวะ พบว่า น้ำหนักของ
 ตับ หัวใจ abdominal fat และ epididymal fat เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยน้ำหนักของ ตับ และไขมัน
 ในส่วน abdominal fat กลับลดลงเมื่อได้รับสารสกัด
 จากรำข้าว หรือ metformin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดัง
 ตารางที่ ๔

ตารางที่ ๔ แสดงผลของสารสกัดรำข้าวต่อน้ำหนักอวัยวะในหนูทดลอง

	Liver	Kidney	Pancreas	Heart	Abdominal fat	Epididymal fat	Intestinal
Standard chow	๑๒.๘๕±๐.๘๓	๒.๘๖±๐.๑๒	๑.๗๓±๐.๑๑	๑.๒๓±๐.๐๓	๔.๗๓±๐.๓๕	๕.๐๕±๐.๔๓	๑๖.๕๒±๐.๖๐
High-fat diet (HFD)	๑๖.๗๕±๐.๔๕*	๒.๗๑±๐.๐๓*	๑.๗๖±๐.๖๓	๑.๔๕±๐.๐๔*	๗.๖๕±๐.๒๕*	๗.๘๗±๐.๖๕*	๑๖.๑๘±๒.๒๕
HFD+RBE							
๒๒๐.๕ มก./กก.	๑๖.๒๔±๐.๘๑	๒.๘๑±๐.๐๗	๑.๕๘±๐.๑๓	๑.๔๗±๐.๐๔	๗.๐๐±๐.๑๖	๗.๔๔±๐.๔๒	๑๕.๑๓±๐.๓๘
HFD+RBE							
๒๒๐๕ มก./กก.	๑๔.๐๗±๐.๕๑†	๒.๕๕±๐.๐๘	๑.๖๗±๐.๐๕	๑.๓๖±๐.๐๒	๖.๕๗±๐.๒๕	๖.๑๕±๐.๔๑†	๑๗.๓๖±๐.๔๕
HFD+RBE							
๔๔๑๐ มก./กก.	๑๗.๐๐±๐.๓๓	๒.๘๐±๐.๐๘	๑.๕๐±๐.๐๕	๑.๕๑±๐.๐๔	๖.๒๘±๐.๔๑†	๖.๔๖±๐.๖๐	๒๐.๕๒±๐.๖๓
HFD+Metformin							
๑๕.๑๐ มก./กก.	๑๔.๗๑±๐.๕๐	๒.๗๑±๐.๑๐	๑.๘๓±๐.๑๒	๑.๔๐±๐.๐๔	๕.๕๕±๐.๔๗†	๕.๕๕±๐.๔๘†	๑๗.๓๐±๐.๔๔
HFD+Metformin							
๓๘.๒๐ มก./กก.	๑๗.๖๗±๐.๕๔	๒.๕๕±๐.๐๘	๑.๗๖±๐.๐๖	๑.๕๒±๐.๐๔	๖.๒๖±๐.๓๕†	๖.๘๘±๐.๔๘	๑๕.๑๒±๐.๗๑

แสดงค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ S.E.M)* แสดงความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ (ค่า $P < 0.05$)† แสดงความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูง (ค่า $P < 0.05$)

การดูขนาดของเซลล์ไขมันได้กล้องจุลทรรศน์ โดยพบว่า ขนาดของเซลล์ไขมันในกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูง มีขนาดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ

สารสกัดจากรำข้าวในขนาด ๒๒๐๕, ๔๔๑๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว และ metformin ในขนาด ๑๕.๑, ๓๘.๒๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ดังตารางที่ ๕

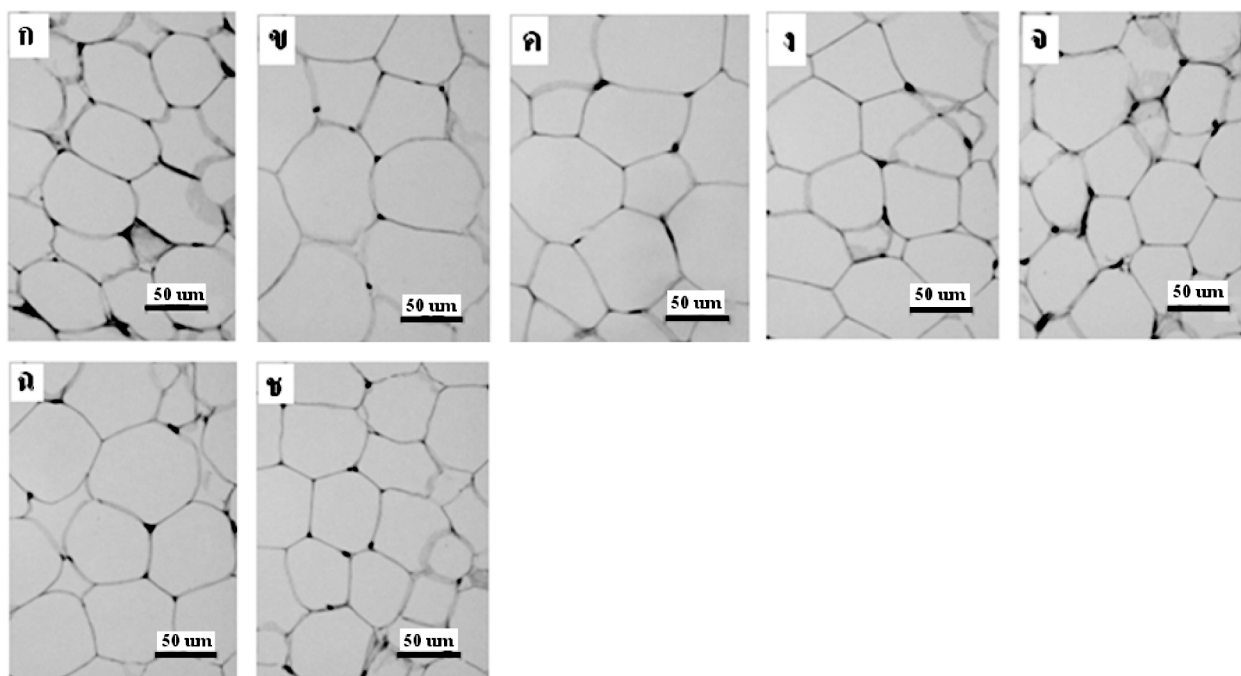
ตารางที่ ๕ แสดงผลของสารสกัดรำข้าวต่อขนาดของเซลล์ไขมัน

	Adipocyte size (μm^2)
Standard chow	๒๘๓๕.๒๓ $\pm$ ๒๔๕.๑๕
High-fat diet (HFD)	๔๕๑๕.๗๖ $\pm$ ๒๓๓.๑๖*
HFD+RBE ๒๒๐.๕ มก./กก.	๔๔๖๒.๗๓ $\pm$ ๑๑๕.๘๘
HFD+RBE ๒๒๐๕ มก./กก.	๓๔๐๕.๗๕ $\pm$ ๑๘๖.๓๗†
HFD+RBE ๔๔๑๐ มก./กก.	๓๐๖๐.๒๗ $\pm$ ๒๑.๗๘†
HFD+Metformin ๑๕.๑๐ มก./กก.	๓๓๔๗.๑๕ $\pm$ ๘๘.๐๓†
HFD+Metformin ๓๘.๒๐ มก./กก.	๓๕๒๓.๖๐ $\pm$ ๕.๑๖†

แสดงค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (Mean $\pm$ S.E.M)

* แสดงความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ (ค่า $p < ๐.๐๕$)

† แสดงความแตกต่างเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูง (ค่า $p < ๐.๐๕$)



รูปภาพที่ ๑ รูปของเซลล์ไขมันที่ย้อมด้วยสี hematoxylin-eosin (ก) หนูกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ (ข) หนูกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูง (ค-จ) หนูกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูงพร้อมกับสารสกัดจากรำข้าวขนาด ๒๒๐.๕, ๒๒๐๕, ๔๔๑๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ตามลำดับ (ฉ-ช) หนูกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูงพร้อมกับ metformin ขนาด ๑๕.๑๐, ๓๘.๒๐ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ตามลำดับ (ภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์ที่ดูด้วย objective กำลังขยายขนาด ๔๐ เท่า สเกลในภาพเท่ากับ ๕๐ μm)

ผลจากการวัด activity ของ ACC พบว่า หนูกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูง ACC activity มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นจากกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ และมีแนวโน้มลดลง

ในกลุ่มที่ได้รับอาหารไขมันสูงร่วมกับรำข้าว หรือ metformin แม้จะไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ ๖

ตารางที่ ๖ แสดงผลของสารสกัดรำข้าวต่อหน้าที่การทำงานของเอนไซม์ ACC ในหน่วย IU enzyme (μ mol acetyl CoA consumed min⁻¹ mg.protein)

	ACC Activity
StanStandard chow	๕.๐๖ ± ๑.๗๓
High-fat diet (HFD)	๑๑.๘๖ ± ๓.๓๘
HFD+RBE ๒๒๐๕ มก./กก.	๗.๕๔ ± ๐.๕๓
HFD+Metformin ๑๕.๑๐ มก./กก.	๗.๕๐ ± ๐.๘๕

แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (Mean ± S.E.M)

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับอาหารปกติ

สรุปและอภิปรายผล

หนูที่ได้รับอาหารไขมันสูงไม่ได้รับการป้องกันอาหารมากขึ้นกว่าหนูที่ได้อาหาร standard chow เหมือนกัน บ่งชี้ว่าผลของ RBE หรือ metformin ใดๆ ที่เกิดขึ้นไม่เกี่ยวข้องกับปริมาณอาหารที่บริโภคหรือความอยากอาหารแต่อย่างใด

จากผลการทดลองที่พบว่า ระดับ FBG มีแนวโน้มสูงขึ้นเมื่อได้ HFD และลดลงเมื่อได้ RBE หรือ metformin แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิตินั้น อาจอธิบายได้ว่า การได้รับอาหารไขมันสูงในเวลาเพียง ๔ สัปดาห์ไม่สามารถทำให้ระดับ FBG สูงขึ้นชัดเจน เมื่อเทียบกับการบังคับให้ได้รับอาหารที่มีน้ำตาลสูง และปริมาณมากเป็นเวลานาน^{๒๐} แต่ก็ไม่ได้เป็นข้อรับรองว่าการได้ HFD ไม่ก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดก่อนอาหารผิดปกติเมื่อหนูได้รับ HFD จะมีการสะสมไขมันและก่อให้เกิดภาวะก่อนเบาหวาน หรือคือต่ออินซูลิน และสนับสนุนข้อสมมุติฐาน กรดไขมันอิสระกระตุ้นให้เมแทบอลิซึมในตับเปลี่ยนแปลง มีการส่งออกกลูโคสสู่กระแสเลือด และสังเคราะห์กรดไขมันมากขึ้น^๒

เมื่อหนูได้รับอาหารไขมันสูง โดยไม่จำกัดปริมาณการกิน แม้น้ำหนักตัวหนูมีได้เพิ่มขึ้นต่างจากกลุ่มควบคุม แต่พบว่า มีปริมาณน้ำหนักรูปร่าง abdominal fat และ epididymal fat มากขึ้น และขนาดเซลล์ไขมัน epididymal ใหญ่ขึ้น ระดับ TG ในตับสูงขึ้น โดยปริมาณดังกล่าวลดลงได้เมื่อได้รับ HFD พร้อมกับป้องกัน RBE หรือ metformin จึงอาจกล่าวได้ว่าภาวะอ้วนจากการบริโภคอาหารไขมันสูง

เป็นภาวะอ้วนที่มีสมดุลพลังงานไปในทางสะสมเป็นไขมัน จึงพบไขมัน TG สะสมในเซลล์ตับ และเซลล์ไขมันมากกว่า หนูที่ได้รับอาหารปกติ โดย RBE และ metformin สามารถลดการสังเคราะห์และสะสมไขมันลงได้ ซึ่งสอดคล้องกับอัตราเร็วของ ACC แม้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การสะสม TG ในเนื้อเยื่อไขมันจะทำให้เกิดกระบวนการ reesterification ลดลง^{๒๒} เพิ่ม non-esterified fatty acid ในกระแสเลือด ซึ่งเชื่อว่าเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน^๒ และเพิ่มกระบวนการสลายไขมันมากขึ้นไปอีก^{๒๓} จึงเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินเป็นวงจรเช่นนี้ซ้ำๆ

ในการศึกษานี้ไม่พบว่า HFD ทำให้ปริมาณไขมันในเลือดสูงขึ้น หรือเปลี่ยนแปลงแม้ได้รับ RBE หรือ Metformin ร่วมด้วย แต่พบว่า HDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและกลับเพิ่มขึ้น เมื่อได้รับ RBE ที่ขนาด ๒๒๐๕ และ ๔๔๑๐ มิลลิกรัมต่อโลกรับน้ำหนักตัวหนู หรือ metformin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อธิบายผลการทดลอง ดังกล่าวได้ว่า อาจเพราะเป็นการศึกษาระยะสั้นเพียง ๔ สัปดาห์ ยังไม่ทันเห็นการเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเตอรอลได้ชัดเจน และระดับ TG ในเลือดยังขึ้นกับปัจจัยอื่นนอกเหนือจากการได้ HFD ระดับ HDL-C ลดลงเมื่อได้รับ HFD

Ferulic acid เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่อยู่ในกลุ่ม phenolic compounds (polyphenols) พบได้ในส่วนของรำข้าว ที่คาดว่าจะเป็นผลต่อกระบวนการเผาผลาญพลังงาน จากงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่า ferulic acid สามารถป้องกันโรคเบาหวานจากการเหนี่ยวนำด้วย streptozotocin^{๒๔} มี

ฤทธิ์ในการต้านโรคหลอดเลือดแดงแข็ง^{๒๕} และสามารถลดระดับไขมันในเลือดที่สูงลงได้^{๒๖-๒๘} ในปี ค.ศ. ๒๐๐๘ Ardiansyah และคณะ พบว่า หนูในกลุ่มที่ได้รับ ferulic acid มีการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของยาและไขมัน จึงสามารถลดระดับไขมันในเลือดได้^{๒๕}

กลไกในการลดระดับไขมันของ ferulic acid ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจเป็นไปได้ว่า ferulic acid เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ สามารถป้องกันภาวะ lipid peroxidation^{๒๔} จึงทำให้ออกซิเดชันของไขมันและทำลายไขมันในตับ^{๒๘} นอกจากนี้ ferulic acid ยังเป็นองค์ประกอบของสารที่ชื่อว่า curcumin ซึ่งมีฤทธิ์ในการเพิ่มการสร้าง HDL (เป็นตัวขนส่งคอเลสเตอรอลจากเนื้อเยื่ออื่นๆ ไปที่ตับเพื่อทำลาย) และ curcumin เพิ่มหน้าที่การทำงานของ 7 α -hydroxylase (เป็นเอนไซม์หลักที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนคอเลสเตอรอลเป็นกรดน้ำดี) จึงเป็นอีกทางที่ช่วยขับคอเลสเตอรอลได้^{๒๕}

จากเหตุผลดังกล่าวจะสรุปได้ว่า HFD มีแนวโน้มทำให้อัตราเร็วของปฏิกิริยา ACC เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้มีการสังเคราะห์ไขมันมากขึ้นและสันดาปไขมันลดลง กรดไขมันอิสระที่มากขึ้นจะกระตุ้นให้เมแทบอลิซึมในตับเปลี่ยนแปลง โดยส่งออกกลูโคสสู่กระแสเลือด และสังเคราะห์กรดไขมันมากขึ้น ทั้งนี้กระบวนการเปลี่ยนแปลงนี้ไม่ปรากฏในเลือด แต่เห็นความเปลี่ยนแปลงได้ที่ช่องท้องและตับ โดยมีการสะสมของไขมันทั้งสองบริเวณนี้อย่างชัดเจน และมวลไขมันที่สูงขึ้นจะทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินตามมา แต่เมื่อให้ RBE กลับพบว่า อัตราเร็วของปฏิกิริยา ACC มีแนวโน้มลดลง ระดับไขมันทั้งในตับและช่องท้องลดลงด้วย ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่า RBE มีสารซึ่งสามารถยับยั้งกลไกดังกล่าวได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ให้ทุนและเอื้อเฟื้อสถานที่และอุปกรณ์ในการทำวิจัยครั้งนี้ และขอขอบคุณฝ่ายโภชนาการ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติที่เอื้อเฟื้อสถานที่และอุปกรณ์ในการประกอบอาหาร

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากโครงการส่งเสริมการวิจัยในอุดมศึกษาและการพัฒนามหาวิทยาลัยของสำนักงานคณะกรรมการอุดมศึกษา

เอกสารอ้างอิง

1. Stolk RP, Suriyawongpaisal P, Aekplakorn W, Woodward M, Neal B. Fat distribution is strongly associated with plasma glucose levels and diabetes in Thai adults-the InterASIA study. *Diabetologia*. 2005;48:657-60.
2. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14[Suppl 1]:S16-S9.
3. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1039-49.
4. Isganaitis E, Lustig RH. Fast food, central nervous system insulin resistance, and obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2451-62.
5. Buettner R, Scholmerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:798-808.
6. Ouwers DM, Boer C, Fodor M, de Galan P, Heine RJ, Maassen JA, et al. Cardiac dysfunction induced by high-fat diet is associated with altered myocardial insulin signalling in rats. *Diabetologia*. 2005;48:1229-37.
7. Jones JR, Barrick C, Kim KA, Lindner J, Blondeau B, Fujimoto Y, et al. Deletion of PPARgamma in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:6207-12.
8. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010;375:2267-77.

๕. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology*. 2010;51:679-89.
๑๐. Willis LB, Omar WSW, Sambanthamurthi R, Sinskey AJ. Non-Radioactive Assay for Acetyl-CoA Carboxylase Activity. *J Oil Palm Res*. 2008;2:30-6.
๑๑. Tong L, Harwood HJ, Jr. Acetyl-coenzyme A carboxylases: versatile targets for drug discovery. *J Cell Biochem*. 2006;99:1476-88.
๑๒. Zang Y, Wang T, Xie WS, Wang-Fischer YL, Getty L, Han JR, et al. Regulation of acetyl CoA carboxylase and carnitine palmitoyl transferase-1 in rat adipocytes. *Obes Res*. 2005;13:1530-9.
๑๓. Chonan T, Oi T, Yamamoto D, Yashiro M, Wakasugi D, Tanaka H, et al. (4-Piperidiny)-piperazine: a new platform for acetyl-CoA carboxylase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19:6645-8.
๑๔. Harwood HJ, Jr., Petras SF, Shelly LD, Zaccaro LM, Perry DA, Makowski MR, et al. Isozyme-nonselective N-substituted bipiperidylcarboxamide acetyl-CoA carboxylase inhibitors reduce tissue malonyl-CoA concentrations, inhibit fatty acid synthesis, and increase fatty acid oxidation in cultured cells and in experimental animals. *J Biol Chem*. 2003;278:37099-111.
๑๕. Qi L, van Dam RM, Liu S, Franz M, Mantzoros C, Hu FB. Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. *Diabetes Care*. 2006;29:207-11.
๑๖. Kuriyan R, Gopinath N, Vaz M, Kurpad AV. Use of rice bran oil in patients with hyperlipidaemia. *Natl Med J India*. 2005;18:292-6.
๑๗. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167-74.
๑๘. Kandee N, Sireeratawong S, Burawat B, Utama-Ang N, Lerdvuthisophon N. The effect of rice bran extract on insulin resistance in high fat diet-induced obese rats. *Thammasat Med J*. 2009;9:140-7.
๑๙. Yu L HS, Perret J, Harris M, Wilson J, Qian M. Free radical scavenging properties of wheat extracts. *J Agric Food Chem*. 2002;50:1619-24.
๒๐. Harris RB, Ramsay TG, Smith SR, Bruch RC. Early and late stimulation of ob mRNA expression in meal-fed and overfed rats. *J Clin Invest*. 1996;97:2020-6.
๒๑. Muoio DM, Newgard CB. Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9:193-205.
๒๒. McGarry JD. What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science*. 1992;258:766-70.
๒๓. El Hafidi M, Perez I, Zamora J, Soto V, Carvajal-Sandoval G, Banos G. Glycine intake decreases plasma free fatty acids, adipose cell size, and blood pressure in sucrose-fed rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287:R1387-93.
๒๔. Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Ferulic Acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *J Clin Biochem Nutr*. 2007;40:92-100.
๒๕. Yokoyama M. Oxidant stress and atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:110-5.
๒๖. Balasubashini MS, Rukkumani R, Viswanathan P, Menon VP. Ferulic acid alleviates lipid peroxidation in diabetic rats. *Phytother Res*. 2004;18:310-4.
๒๗. Jung EH, Kim SR, Hwang IK, Ha TY. Hypoglycemic effects of a phenolic acid fraction of rice bran and ferulic acid in C57BL/KsJ-db/db mice. *J Agric Food Chem*. 2007;55:9800-4.

๒๘. Ardiansyah, Ohsaki Y, Shirakawa H, Koseki T, Komai M. Novel effects of a single administration of ferulic acid on the regulation of blood pressure and the hepatic lipid metabolic profile in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Agric Food Chem.* 2008;56:2825-30.
๒๙. Balasubashini MS, Rukkumani R, Menon VP. Protective effects of ferulic acid on hyperlipidemic diabetic rats. *Acta Diabetologica.* 2003; 40:118-22.

Abstract

Effect of rice-bran water extract on energy metabolism in rats fed a high-fat diet

Chotip Charkhonpunya*, Seewaboon Sireeratawong**, Surat Komindr***, Nusiri Lerdvuthisopon****

* Graduate Programs in Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, Thammasat University

** Division of Pharmacology, Department of Preclinical Science, Faculty of Medicine, Thammasat University

*** Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

**** Division of Biochemistry, Department of Preclinical Science, Faculty of Medicine, Thammasat University

Insulin resistance and some chronic un-communicable diseases have long been known to associate with obesity. The altered energy metabolism is verified, in part, by observing fat accumulation in fat tissues and liver as well as analyzing the acetyl CoA carboxylase (ACC) in liver, lipid profile in blood and oral glucose tolerance. The study was carried out in 7 groups of Sprague Dawley rats. Rats in group 2-7 were fed with high-fat diet (HF) while group 1 is the control group where rats were fed with standard chow. RBE at doses of 220.5, 2205 and 4410 mg/kg rat weight and metformin at the doses of 19.10 and 38.20 mg/kg rat weight were also fed in group 3-7, respectively. Oral glucose tolerance was tested at the end of forth week. Then, all rats were killed and specimens were collected. The results showed that the mean $\pm$ SEM of abdominal fat weight (7.65 ± 0.29 vs. 4.73 ± 0.39), fat cell size (4919.76 ± 453.59 vs. 2835.23 ± 249.15) and triglyceride level in liver (2.50 ± 0.26 vs. 1.48 ± 0.08) were increased whereas HDL-c (67.14 ± 1.62 vs. 77.20 ± 2.82) was decreased in rats fed with HF alone as compared to rats fed with chow. At least 2205 mg RBE/kg rat weight or 19.10 mg metformin/kg rat weight were significantly reduced abdominal fat weight (6.57 ± 0.25 , 6.26 ± 0.39), fat cell size (3545.97 ± 146.60 , 3523.60 ± 9.16) and triglyceride levels in liver (1.98 ± 0.11 , 1.69 ± 0.10) in comparison to rats fed with HF alone. ACC activity was also increased in HF group when compared with the control group and the activities returned to normal when HF groups were also received RBE or metformin, though there were no statistic significance. In conclusion, HF was able to give fat accumulation. One aspect of the mechanism could be the increased fat synthesis in liver as well as poor fat disposition as evidenced by increased triglyceride content in liver but low HDL-c. Both RBE and metformin were able to ameliorate the alteration.

Key words: Rice bran extract, Fat deposit, Fatty acid synthesis