

# Utjecaj beta-glukana na koncentraciju kolesterola u krvi

---

**Matičević, Marija**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:609044>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Matičević

UTJECAJ BETA-GLUKANA NA KONCENTRACIJU  
KOLESTEROLA U KRVI

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

Poslijediplomski specijalistički studij Kliničke farmacije

Mentor: prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, mag.pharm., spec. kliničke farmacije

Specijalistički rad obranjen je dana 13. svibnja 2021.godine na Farmaceutskom-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Sanda Vladimir-Knežević
2. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca
3. nasl.izv.prof.dr.sc. Srećko Marušić

Rad ima 61 list.

## PREDGOVOR

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Vesne Bačić Vrca, mag.pharm., spec. kliničke farmacije

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Vesni Bačić Vrci na ukazanom povjerenju, stručnom vodstvu i pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

## SAŽETAK

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti u industrijskim zemljama. Ukupna vrijednost kolesterola u serumu je direktno povezana sa pojavom srčanih bolesti i LDL kolesterol je uključen u patogenezu aterosklerotskih promjena. Statini su lijekovi izbora za liječenje hiperkolesterolemije koji posjeduju neosporavanu učinkovitost u smanjenju LDL kolesterola. Otkad se uz korištenje statina povezuju nedostatak adherencije i nepodnošenje statina pri većim dozama, postoji potreba za dodatnim načinima smanjenja kolesterola. Topljiva vlakna beta-glukana su opisana kao lako dostupna, jeftina i relativno netoksična nefarmakološka tvar za smanjenje kardiovaskularnog rizika smanjujući koncentraciju kolesterola u krvi. Povećan interes za beta-glukane posljedica je njegovih bioaktivnih svojstava te se sve više koristi kao dodatak prehrani.

Ovim radom identificirani su mogući mehanizmi djelovanja beta-glukana na snižavanje koncentracije kolesterola u krvi te fizikalno-kemijske karakteristike beta-glukana koje su presudne za njihov fiziološki utjecaj. Napravljen je sustavni pregled rezultata publiciranih animalnih i kliničkih studija o utjecaju beta-glukana na koncentraciju kolesterola u krvi. U tu svrhu pretraživana je znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih institucija (FDA, EFSA). Ključne riječi za pretraživanje baze podataka (Pubmed, ScienceDirect) uključivale su sljedeće pojmove: *beta-glucan, dyslipidemia, hypercholesterolemia, lipids, LDL cholesterol, nutraceuticals, soluble fiber*.

Fiziološki učinak beta-glukana posljedica je njegove topljivosti, odnosno sposobnosti da stvori viskoznu otopinu koja produljuje gastrično pražnjenje, smanjuje apsorpciju kolesterola u crijevima i reapsorciju žučnih kiselina. Fizikalno-kemijska svojstva beta-glukana su presudne za njegov pozitivan utjecaj, te obrada i podloga hrane u koju je uklopljen. Brojne studije na životinjama i ljudima su potvrdile pozitivan učinak beta-glukana na smanjenje kolesterola. Istraživanja su pokazala da količina beta-glukana ne mora nužno predvidjeti njegov utjecaj na koncentraciju kolesterola, već je važnija postignuta viskoznost u crijevima. Početne razine kolesterola u krvi i genetske predispozicije ispitanika također imaju određeni utjecaj na smanjenje kolesterola. Iako se prehrambene navike teško mijenjaju, dugoročnije korištenje beta-glukana imat će važnu ulogu pri davanju očekivanih rezultata.

## SUMMARY

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in industrialized countries. The total value of serum cholesterol is directly related to the occurrence of heart disease while LDL cholesterol is involved in the pathogenesis of atherosclerotic changes. Statins are the drugs of choice for the treatment of hypercholesterolemia which show an undeniable efficacy in lowering LDL cholesterol. Since statin deficiency has been associated with a lack of adherence and statin intolerance in higher doses, there is a need for additional ways of lowering cholesterol. Soluble beta-glucan fibers have been described as a readily available, inexpensive, and relatively non-toxic non-pharmacological substances for reducing cardiovascular risk by lowering blood cholesterol levels. The increased interest in beta-glucans is due to their bioactive properties and they have increasingly been used as a dietary supplement.

This paper identifies possible mechanisms through which cholesterol-lowering beta-glucans work and the physicochemical characteristics which are crucial for their physiological impact. A systematic review of the results obtained in animal-related and clinical studies on the effect of beta-glucans on blood cholesterol levels has been made. For this purpose, scientific and expert reference books and publications of professional institutions (FDA, EFSA) have been searched. Database search keywords (Pubmed, ScienceDirect) included the following terms: *beta-glucan, dyslipidemia, hypercholesterolemia, lipids, LDL cholesterol, nutraceuticals, soluble fiber.*

The physiological effect of beta-glucan is due to its solubility, more precisely, its ability to create a viscous solution that prolongs gastric emptying, reduces the absorption of cholesterol in the intestines as well as the reabsorption of bile acids. The physicochemical properties of beta-glucans are crucial for their positive effect, as well as are the processing and substrate of the food in which they are incorporated. Numerous studies including animals and humans have confirmed the positive effect of beta-glucan on lowering cholesterol. Studies have shown that the amount of beta-glucan does not necessarily predict its effect on cholesterol concentration, but what is more important is the achieved viscosity in the intestine. Initial blood cholesterol levels and genetic predispositions found in subjects also have some influence on cholesterol reduction. Although eating habits are difficult to change, longer-term use of beta-glucans will play an important role in delivering the expected results.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA</b> .....	1
1.1. Beta-glukan .....	2
1.1.1. Definicija beta-glukana.....	2
1.1.2. Izvori beta-glukana .....	2
1.1.3. Topljivost i aktivnost beta-glukana.....	3
1.1.4. Hrana obogaćena beta-glukanima.....	4
1.1.5. Utjecaj obrade hrane na biološku aktivnost beta-glukana .....	5
1.1.6. Zdravstvene tvrdnje o beta-glukanima.....	6
1.2. Kolesterol.....	7
1.2.1 Lipoproteini u krvi .....	8
1.2.2. Dislipidemija.....	9
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	12
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	13
3.1. Mehanizmi kojima beta-glukani doprinose smanjenju koncentracije kolesterola.....	13
3.2. Utjecaj beta-glukana na koncentraciju kolesterola kod životinja .....	17
3.3. Utjecaj beta-glukana na koncentraciju kolesterola u ljudi .....	22
3.3.1. Zobeni beta-glukan i promjena koncentracije kolesterola .....	22
3.1.2. Ječmeni beta-glukan i promjena koncentracije kolesterola .....	31
3.1.3. Studije s zobenim i ječmenim beta-glukanom .....	34
3.1.3. Beta-glukan iz kvasca ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ) i promjena koncentracije kolesterola .....	36
<b>4. RASPRAVA</b> .....	38
4.1. Utjecaj podloge i prerade proizvoda s beta-glukanom na učinak smanjenja kolesterola .....	39
4.2. Utjecaj fizikalno-kemijskih svojstava beta-glukana na smanjenje kolesterola.....	42
4.3. Utjecaj početnih razina kolesterola na smanjenje koncentracije kolesterola.....	44
4.4. Utjecaj učestalosti davanja beta-glukana na smanjenje koncentracije kolesterola .....	44
4.5. Utjecaj genetskih polimorfizama na promjenu kolesterola .....	45
4.6. Utjecaj beta-glukana s ostalim komponentama u hrani na smanjenje koncentracije kolesterola .....	46
4.7. Ostali pozitivni učinci beta-glukana .....	46

<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>49</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>51</b>
<b>7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....</b>	<b>59</b>
<b>8. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>61</b>



## 1. UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok invalidnosti i smrtnosti u industrijaliziranim zemljama. Među različitim stanjima koji dovode do uzroka i progresije kardiovaskularnih bolesti, prisutnost visoke razine LDL kolesterola predstavlja vodeći rizični faktor. Stoga, smanjivanje LDL kolesterola predstavlja ključnu ulogu kod pacijenata s visokim i vrlo visokim kardiovaskularnim rizikom. Iako statini predstavljaju zlatni standard u terapiji za smanjenje kolesterola, ne postižu svi pacijenti ciljne vrijednosti. Značajan broj pacijenata je prijavio intoleranciju ili nepodnošenje statina posebno kod povećanja doze, a zabilježeni su i slučajevi statinske rezistencije. Neki prirodni spojevi su postali adekvatna i učinkovita podrška u snižavanju kolesterola.

Zahvaljujući brojnim znanstvenim istraživanjima kojima je dokazan njihov pozitivan učinak na zdravlje, beta-glukani se sve više koriste kao dodaci prehrani i kao sastavnica u obogaćenju hrani. To potvrđuju i zdravstvene tvrdnje koje se smiju navoditi na hrani kojoj je dodan. Smatra se da je fiziološki učinak beta-glukana posljedica njegove topljivosti, odnosno sposobnosti da stvori viskoznu otopinu koja produljuje gastrično pražnjenje, smanjuje apsorpciju kolesterola u crijevima i reapsorciju žučnih kiselina. Inhibicijom reapsorpcije žučnih kiselina, povećava se sinteza žučnih kiselina iz kolesterola i smanjuje koncentracija cirkulirajućeg LDL kolesterola.

Utjecaj beta-glukana na lipidne parametre je intenzivno istraživano, ali su nađeni različiti rezultati. To se može objasniti faktorima uključujući njegov izvor, dozu, molekulsku masu, sastav i pripremu hrane, početnu razinu kolesterola u ispitanika te dizajn studije.

Studije su potvrdile da fizičko-kemijska svojstva beta-glukana igraju presudnu ulogu u određivanju njihovih fizioloških funkcija. Tako smanjenja topljivosti i/ili molekulska masa beta-glukana može biti odgovorna za različit metabolički utjecaj beta-glukana u pojedinim studijama.

Ovim radom objedinit će se saznanja o utjecaju beta-glukana na promjenu koncentracije kolesterola u krvi iz animalnih i kliničkih studija u sustavni rad koji će istaknuti bitne fizičko-kemijske karakteristike beta-glukana koje su odgovorne za njegov metabolički utjecaj.

## 1.1. Beta-glukan

### 1.1.1. Definicija beta-glukana

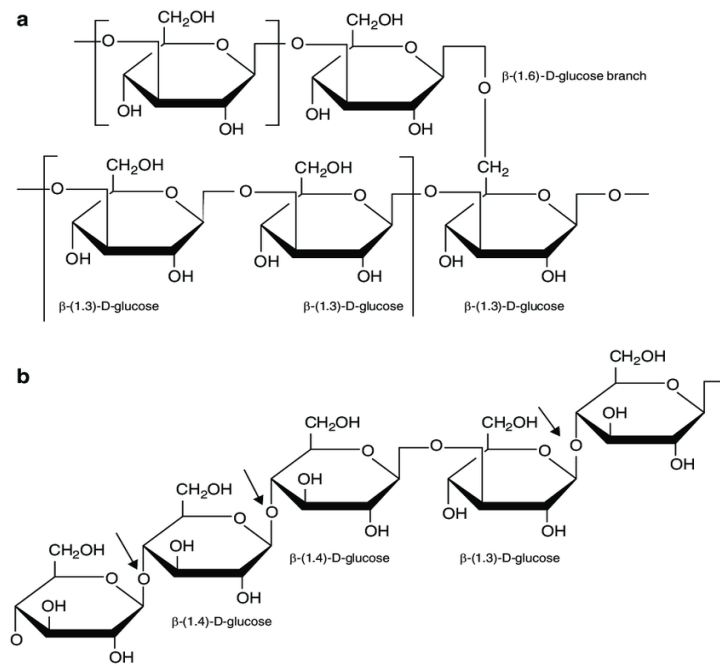
Glukani su polimeri glukoze, a ovisno o vrsti glikozidne veze kojom se molekule glukoze međusobno povezuju, razlikujemo alfa- i beta-glukane. Beta-glukani su heterogena skupina neškrobnih polisaharida koji se sastoje od monomera D-glukoze vezanih beta-glikozidnim vezama. Osim razlika u vrsti glikozidne veze i postojanju bočnih lanaca, tj. grananju, beta-glukani variraju i u učestalosti grananja, u duljini bočnog lanca, stupnju grananja, molekularnoj masi (od  $10^2$  do  $10^6$  daltona), naboju polimera, i/ili konformaciji (nasumična zavojnica ili trostruka odnosno jednostruka zavojnica) i topljivosti. Svi ti faktori utječu na njihovu biološku aktivnost, pa ih znanstvenici trebaju uzeti u obzir kod utvrđivanja njihovog fiziološkog učinka na zdravlje (1).

Struktura beta-glukana ovisi o porijeklu, a može biti linearna ili razgranata. Gljive sadrže razgranate beta-glukane u čijem su linearnom lancu molekule glukoze vezane beta-(1,3) vezom, a na mjestima grananja beta-(1,6) vezom, tvoreći kratke bočne lance za razliku od kvasaca čiji su bočni lanci duži. Beta-glukan s najjednostavnijom strukturom koja je linearna i nerazgranata je kurdlan, koji je izoliran iz bakterije *Agrobacterium biovar* (u trenutku otkrića poznata kao *Alcaligenes faecalis var. myxogenes*) u kojem su molekule glukoze međusobno povezane beta-(1,3) glikozidnom vezom (2). Beta-glukani porijeklom iz ječma i zobi također su linearni, a molekule glukoze su međusobno vezane beta- (1,3/1,4) glikozidnom vezom. Beta veze među molekulama glukoze čine beta-glukan neprobavljivim, odnosno neosjetljivim na djelovanje enzima ljudskog probavnog trakta. S druge strane, beta-glukani su visokofermentabilni u debelom crijevu (1).

### 1.1.2. Izvori beta-glukana

Beta-glukani su ugljikohidrati prirodno prisutni u žitaricama, i to prvenstveno u ječmu i zobi. Osim u žitaricama, nalaze se i u nekim vrstama algi, bakterija, kvasaca i gljiva poput *reishi*, *shiitake* i *maitake*. Beta-glukani su koncentrirani u vanjskom omotaču zrna žitarice (mekinje ili posije) i to u njegovom aleuronskom i subaleuronskom sloju koji obavija endosperm. Sadržaj beta-glukana u žitaricama varira ovisno o okolišnim uvjetima za vrijeme razvoja endosperma. Taj proces regulira enzim beta-(1,3/1,4) glukanaza koja omogućava degradaciju stanične stijenke endosperma za vrijeme klijanja. Među žitaricama, najveću količinu beta-glukana sadrži ječam, i to čak 2-20 g (od toga 65% čini topljiva frakcija u vodi) te zob, 3-8 g

(od toga 82% čini topljiva frakcija u vodi). Ostale vrste žitarica sadrže ga u mnogo manjoj količini, primjerice riža koja sadrži najmanju količinu beta-glukana, i to svega 0,13 g (1). Omjer trisaharida i tetrasaharida u zobenom beta-glukanu je obično 2:1, dok je u ječmu 3:1 i pšenici 4:1. Ove strukturne promjene utječu na fizikalna svojstva tih beta-glukana (3).



Slika 1: a) Beta-glukan iz gljiva, b) Beta-glukan iz žitarica (4)

### 1.1.3. Topljivost i aktivnost beta-glukana

Topljivost polisaharida, pa tako i beta-glukana ne uklapa se u uobičajen pojam topljivosti već podrazumijeva svojstvo disperzije polisaharida u tekućem mediju i formiranje homogenih disperzija u određenim uvjetima (temperatura, pH, probavni enzimi). Ponekad se koristi i riječ ekstraktibilnost polisaharida (3).

Smatralo se da topljiva vlakna smanjuju koncentraciju lipida i kolesterola u krvi, a netopljiva samo doprinose povećanju fekalne mase. Međutim, pokazalo se da ti učinci ovise o stupnju viskoznosti i kapacitetu fermentabilnosti vlakana. Topljiva vlakna koja su otporna na enzimsku razgradnju u tankom crijevu se ne apsorbiraju, ona se djelomično ili potpuno fermentiraju u debelom crijevu (5).

Beta-(1,3) glukani sa visokim stupnjem polimerizacije ( stupanj polimerizacije >100) su potpuno netopljivi u vodi. Topljivost raste što se stupanj polimerizacije smanjuje. Mjesto i učestalost grananja također određuju topljivost molekula beta-glukana. Beta-glukan ima sposobnost stvaranja vrlo viskoznih otopina jer je linearan, nerazgranat, neškroban polisaharid sa vezanim jedinacama glukoze (1,3/1,4). Ipak, viskoznost beta-glukana ovisi o molekulskoj masi, topljivosti i koncentraciji. Beta-glukani velike molekulske mase stvaraju stvaraju viskoznije otopine u odnosu na beta-glukane manje molekulske mase (1).

Najaktivniji oblik beta-glukana sadrži beta-(1,3/1,6) veze, a nalazimo ga primjerice u *shitake* gljivi. Biološki aktivni beta-glukani obično imaju veliku molekularnu masu. S druge strane, beta-glukani niske molekularne mase (manje od 5.000-10.000 Da) su generalno neaktivni, iako neki pokazuju biološku aktivnost in vivo uvjetima. Također, razgranati beta-glukani pokazuju veću aktivnost u odnosu na nerazgranate (1).

Polisaharidi koji pokazuju beta-(1,3/1,4) konformacije, karakteristične biljkama, skloni su smanjenju kolesterola u krvi, smanjenju glukoze i izlučivanja inzulina, dok one koje pokazuju konformaciju beta-(1,3/1,6), karakteristične gljivama, imaju tendenciju prezentirati antitumorske, antivirusne, antimikrobne i imunomodulirajuće karakteristike.

Ciljne stanice beta-(1,3/1,6) glukana su makrofagi i dendritičke stanice, iako djeluju i na aktivaciju drugih stanica imunološkog sustava: neutrofile, B stanice, T stanice i tzv. stanice ubojice. S obzirom na svoju veliku molekulsku masu molekule beta-glukana ne mogu penetrirati kroz staničnu membranu ciljne stanice nego se vezuju na receptore na njenoj površini. Njihovim vezanjem na receptorsko mjesto (prvenstveno CR3 receptora i dektina-1) dolazi do aktivacije same ciljne stanice koja se manifestira nizom različitih procesa poput fagocitoze i proizvodnje citokina, indirektno aktivirajući druge stanice imunološkog sustava. Dektin-1 je primarni receptor za beta-glukan. Struktura trostruke zavojnice formirana od kostura beta-(1,3) glukana je specifično prepoznata od dektina-1 (2).

#### **1.1.4. Hrana obogaćena beta-glukanima**

Kao posljedica nedovoljnog unosa vlakana, sve je veći trend obogaćivanja hrane različitim vrstama vlakana, uključujući i beta-glukanima. Beta-glukan se vrlo često dodaje hrani kao funkcionalna komponenta, zahvaljujući svom izuzetno korisnom učinku na zdravlje. Osim što povećava prehrambenu vrijednost hrane kojoj je dodan, beta-glukan može poboljšati i njena senzorička svojstva. Njima se obogaćuje čitav niz namirnica poput žitarica, kruha, tjestenina i

drugih pekarskih proizvoda. S druge strane obogaćivanje jogurta ili sira beta-glukanima rezultira narušavanjem njihovih senzoričkih svojstava, unatoč tome što poboljšavaju druga reološka svojstva (1).

Smanjivanjem molekulske mase beta-glukana može se poboljšati osjetilna svojstva i oblik u hrani, ali može se i smanjiti viskoznost vlakana, pa zbog toga može biti smanjenja učinkovitost. Čini se da je to razlog što su neke studije s nisko molekulskim beta-glukanima imale smanjenu učinkovitost (7).

### **1.1.5. Utjecaj obrade hrane na biološku aktivnost beta-glukana**

Tijekom obrade hrane mijenjaju se fizikalne, kemijske i fiziološke karakteristike vlakana. Poznato je da se molekulska masa beta-glukana može smanjiti pripremanjem hrane kao što je priprema kruha, pečenje muffina i kolača i opsežnom ekstruzijom. Smanjenje molekulske mase beta-glukana sa 2 200 000 Da na 400 000 Da dovodi do povećanja topljivosti beta-glukana u muffinima sa zobnim mekinjama za 44 do 57%. Međutim kada se molekulska masa smanji na 120 000 Da, topljivost beta-glukana se smanji na čak 26%. Smatra se da naknadno smanjenje topljivosti beta-glukana s vrlo niskom molekulskom masom (120 000 Da) je zbog snažnog međusobnog udruživanja depolimeriziranih beta-glukana što dovodi do formiranja netopljivih agregata. Također se sumnja na interakciju beta-glukana sa ostalim sastojcima hrane, posebno sa proteinima kroz Maillardovu reakciju, što može dovesti smanjenju topljivosti. Nakon nekoliko ciklusa zamrzavanja-odmrzavanja, ekstraktibilnost beta-glukana se smanjila za 50%. Smatra se da smanjenja topljivosti beta-glukana tijekom zamrzavanja dovodi do reorganizacije lanaca beta-glukana zbog intermolekularnih interakcija, što dovodi do povećane uređenosti strukture (3).

Preliminarni eksperimenti su pokazali da je moguće manipulirati molekulskom masom beta-glukana povećavajući temperaturu i smicanje i smanjenjem vode koja se dodaje tijekom ekstruzije. Zbog prisutnosti beta-glukanaza u zobnim sjemenkama, inaktivacijom tih enzima (zagrijavanjem, parenjem, kuhanjem u etanolu) se smatra načinom dobivanja ekstrakta visoko molekulskih beta-glukana iz staničnih stijenki zobnih zrna. Molekulska masa dobivena za pročišćene zobene beta-glukane kroz dobro dizajnirane procese da minimaliziraju molekulske depolimerizacije je u rangu  $2 \times 10^6$  -  $3 \times 10^6$  Da. Kruh od raži i ječma koji uključuje pšenično brašno osobito su sklони depolimerizaciji beta-glukana, zbog prisutnosti beta-glukanaza u pšeničnom brašnu, koje razgrađuje beta-glukan tijekom miješanja i ispitivanja.

Depolimerizacija može također biti rezultat oksidacijsko-reduktivne redukcije zbog sastojaka poput askorbata, što je prisutan, na primjer, u voćnim sokovima (4).

Topljivost beta-glukana u hrani također je bitna. Beta-glukan koji se ne solubilizira pri 37 ° C u fiziološkim uvjetima ne stvara viskoznost u vodenom lumenu crijeva. Zobeni beta-glukan je topljiviji u vrućoj vodi nego na sobnoj temperaturi, tako da je vjerojatno da će se postupci obrade koji uključuju vlagu i toplinu povećati topljivost beta-glukana. Tijekom pečenja, topljivost beta-glukana se povećava. Međutim, u muffinima tretiranim beta-glukanazom, topljivost se u početku povećavala kako se molekulska masa smanjivala i zatim smanjila daljnjom depolimerizacijom. Tijekom ekstruzije, beta-glukan je dispergiran u komadiće tako da je biološki pristupačniji. Stanični zidovi nabubre pod tipičnim komercijalnim uvjetima ekstruzije, ali pod oštrijim uvjetima počinju gubiti svoj integritet. Viskoznost ekstrakta pšeničnih mekinja bila je vrlo niska jer je male topljivosti (8,65%) i male molekulske mase (36,000 g/mol) ekstrahiranog beta-glukana, međutim ekstruzija je povećala topljivost pšeničnog beta-glukana (3).

#### **1.1.6. Zdravstvene tvrdnje o beta-glukanima**

Zdravstvena tvrdnja navodi, sugerira ili daje naslutiti da određena kategorija hrane, određena hrana ili sastojak hrane utječe na zdravlje ljudi ili značajno smanjuje faktor rizika u razvijanju neke bolesti. Odluke o tome što se smije, a što ne, pripisivati pojedinom proizvodu u Republici Hrvatskoj donosi Ministarstvo zdravlja. U Europi evaluaciju zdravstvenih tvrdnji provodi Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA) koja Europskoj komisiji podnosi znanstveno mišljenje o odobrenju, odnosno zabrani određene tvrdnje. Sukladno tom mišljenju izlaze nove Uredbe u Europskoj Uniji (9).

Europska komisija je 2012. godine odobrila dvije zdravstvene tvrdnje koje se smije navoditi na hrani, a odnose se na pozitivan zdravstveni učinak beta-glukana. Zdravstvena tvrdnja "Beta-glukani pridonose održavanju normalne razine kolesterola u krvi" - smije se nalaziti na hrani koja sadrži najmanje 1 g beta-glukana podrijetlom iz zobi, zobnih mekinja, ječma, ječmenih mekinja ili mješavine navedenih izvora, po porciji. Također, uz zdravstvenu tvrdnju treba stajati napomena da se blagotvorni učinak postiže kod dnevnog unosa 3 g beta-glukana iz navedenih izvora.

Zdravstvena tvrdnja “Konzumacija beta-glukana iz zobi ili ječma kao dio obroka pridonosi smanjenju porasta glukoze u krvi nakon obroka“ smije se nalaziti na hrani koja sadrži najmanje 4 g beta-glukana iz navedenih izvora na svakih 30 g probavljivih ugljikohidrata obroka. Također, uz zdravstvenu tvrdnju treba stajati napomena da se blagotvorni učinak postiže konzumiranjem beta-glukana iz zobi i ječma kao sastavnog dijela obroka (9).

## **1.2. Kolesterol**

Kolesterol je poznat kao rizični čimbenik za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti, ali je i neophodan za dobro funkcioniranje organizma. Sastavni je dio stanične membrane, sudjeluje u metaboličkim procesima, služi za sintezu hormona kore nadbubrežne žlijezde i spolnih hormona, te vitamina topivih u mastima kao i za sintezu vitamina D, prekursor je žučnih kiselina koje služe u probavi i apsorpciji masti. Budući je kolesterol neophodan za funkcioniranje organizma, njegova količina ne ovisi samo o unosu putem hrane već se stvara i u tijelu. Smatra se da je oko 20% ukupnog kolesterola u tijelu dobiveno iz hrane, a oko 80% se sintetizira u jetri (10).

Kolesterol sintetiziran u jetri ulazi u cirkulaciju, prelazi u žučne kiseline ili se luči u žuč, a putem nje u tanko crijevo. Oko 50% kolesterola koji je na taj način dospio u tanko crijevo ponovno se apsorbira i vraća u jetru. Ostatak se izlučuje stolicom. U procesu enterohepatičke cirkulacije također su uključene i žučne kiseline. One se putem žuči luče u tanko crijevo, omogućuju otapanje bilijarnog kolesterola u žuči, a u tankom crijevu pospješuju njegovu apsorpciju i apsorpciju masti. Oko 97% svih žučnih kiselina prispjelih u tanko crijevo ponovno se apsorbira i ulazi u sustav portalne cirkulacije, dok se svega 3% izlučuje stolicom. Najvažnije žučne kiseline su kolna i kenodeoksikolna kiselina, koje u jetri nastaju iz kolesterola, te se kiseline spajaju s glicinom i taurinom, te s natrijevim ionima tvore soli. Soli žučnih kiselina imaju dvije važne funkcije u probavi masti: svojim emulgacijskim učinkom razbijaju velike kapljice masti na manje čestice, što povećava površinu na koju djeluju crijevni probavni enzimi lipaze i stvarajući s proizvodima probave masti micelle, olakšavaju njihovu apsorpciju kroz crijevnu sluznicu. Prestanak izlučivanja žuči uzrokuje poteškoće u apsorpciji masti, ali i tvari topljivih u mastima (npr. vitamini A, D, E i K). Postane li žuč prezasićena kolesterolom, on se u žučnome mjehuru može kristalizirati i taložiti, što uzrokuje pojavu žučnih kamenaca (10).

### 1.2.1 Lipoproteini u krvi

Lipidi i kolesterol putuju krvotokom kao makromolekularni kompleksi lipida i proteina poznati kao lipoproteini. Sastoje se od hidrofobne jezgre ( trigliceridi i esteri kolesterola) obložene više hidrofilnim pokrovom od polarnih tvari - fosfolipida, slobodnog kolesterola i pridruženih apolipoproteina. Četiri su glavne skupine lipoproteina koje se razlikuju prema omjeru lipidnih tvari u jezgri i prema tipu apoproteina: hilomikroni, lipoproteini vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoproteins*, VLDL), lipoproteini male gustoće (engl. *low density lipoproteins*, LDL) i lipoproteini velike gustoće (engl. *high density lipoproteins*, HDL).

Putovi prijenosa egzogenih (lipidi iz hrane) i endogenih lipida se razlikuju. U egzogenom putu, kolesteroli i trigliceridi apsorbirani iz gastrointestinalnog trakta prenose se limfom, a zatim plazmom kao hilomikroni prema kapilarama u mišićnom i masnom tkivu. Tu se trigliceridi iz hilomikrona hidroliziraju pomoću lipoprotein lipaza, a tkiva preuzimaju nastale slobodne masne kiseline. Ostaci hilomikrona, u kojima je još uvijek potpun sadržaj estera kolesterola, dolaze do jetre, vežu se za receptore na hepatocitima i podvrgavaju endocitozi. Kolesterol se oslobađa unutar jetrenih stanica te se može pohraniti, oksidirati u žučne kiseline ili izlučiti sa žuči nepromijenjen. Druga mogućnost da uđe u put transporta endogenih lipida u VLDL.

U endogenom putu, kolesterol i novosintetizirani trigliceridi se prenose iz jetre kao VLDL u mišićno i masno tkivo gdje se trigliceridi hidroliziraju, a nastale masne kiseline ulaze u tkivo. Tijekom tog procesa, čestice lipoproteina postaju manje, ali s još uvijek potpunim sadržajem estera kolesterola, pa u konačnici postaju LDL koji je izvor kolesterola za ugradnju stanične membrane, sintezu steroida i žučnih kiselina. Stanice unose LDL endocitozom putem LDL receptora koji prepoznaju LDL apolipoproteine. Kolesterol iz tkiva može se vratiti u plazmu u obliku HDL čestica. U njima se kolesterol esterificira s masnim kiselinama dugih lanaca, a nastali esteri kolesterola se kasnije prenose u VLDL ili LDL čestice pomoću transportnih proteina prisutnih u plazmi (11).



### 1.2.2. Dislipidemija

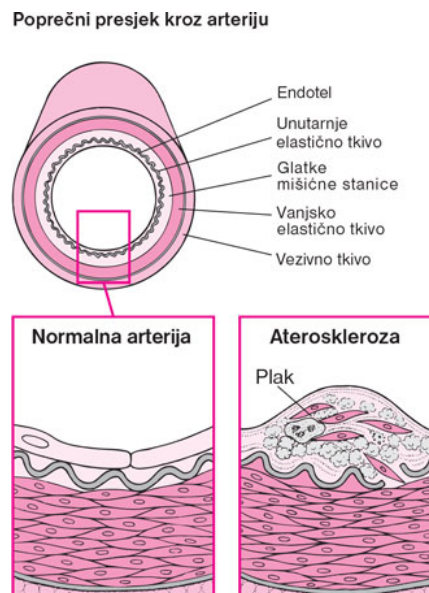
Dislipidemija je poremećaj koncentracije lipida u krvi pri čemu su povišene koncentracije triglicerida i LDL kolesterola, a smanjena je koncentracija HDL kolesterola. Dislipidemije mogu biti primarne ili sekundarne. Primarni oblici su genetski određeni, a sekundarni su posljedica drugih uvjeta kao što su šećerna bolest, alkoholizam, nefrotski sindrom, bolest jetre, kronično zatajenje bubrega, hipotireoza, primjena lijekova kao što je izotretinoin (izomer vitamina A koji se daje oralno i topikalno u liječenju akni) (11).

Metabolizam lipida može biti poremećen na različite načine što dovodi do promjene u funkciji i/ili razini lipoproteina plazme. Takvo stanje samo po sebi, ali i u interakciji s drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika, može utjecati na razvoj ateroskleroze. Ukupna vrijednost kolesterola u serumu je direktno povezana sa pojavom koronarne arterijske bolesti i LDL kolesterol je uključen u patogenezu aterosklerotskih promjena koje se pojavljuju u zidovima krvnih žila. Stoga se smatra da koncentracije kolesterola u serumu trebaju biti ispod preporučene vrijednosti: ukupni kolesterol < 5,0 mmol/l, LDL kolesterol < 3,0 mmol/l, trigliceridi < 1,7 mmol/l, HDL kolesterol > 1,0 mmol/l za muškarce, odnosno > 1,2 mmol/l za žene (11).

Zbog tako velikog javnozdravstvenog značenja ateroskleroze i njenih posljedica, važno je poznavati mehanizme nastanka te bolesti kako bi se djelovanjem na čimbenike koji je uzrokuju i potiču njen razvitak uspio promijeniti, odnosno smanjiti pobol i pomor od bolesti uzrokovanih njome. Glavni čimbenici rizika koji potiču nastanak i razvitak ateroskleroze su poremećaji masnoća u krvi, povišeni krvni tlak, pušenje, šećerna bolest i debljina, posebice ona centralnog tipa kod koje se masno tkivo nakuplja unutar trbušne šupljine.

Danas se općenito smatra da ateroskleroza započinje oštećenjem endotela – sloja stanica koji iznutra prekriva krvne žile. To oštećenje može biti uzrokovano povećanom količinom LDL kolesterola u krvi ili pak pušenjem, a može biti uzrokovano i mehanički, primjerice povišenim krvnim tlakom. Na izmijenjeni endotel počnu se priljubljivati bijele krvne stanice – leukociti, osobito monociti, koji onda odlaze u arterijsku stijenu. Tu se pretvaraju u drugačije stanice – makrofage, a u njih pojačano ulaze oksidacijom izmijenjene LDL čestice, pa se te stanice počnu pretrpavati kolesterolom. Masnoćama prepunjene stanice nazivaju se „pjenaste stanice” jer pod mikroskopom mjehurići masti kojima su ispunjeni izgledaju poput pjene. Ulaz

oksidiranih LDL čestica u makrofage aktivira te stanice, pa one počnu lučiti različite tvari koje potiču upalu. S druge strane, tvari koje izlučuju izmijenjene endotelne stanice i makrofagi potiču pokretanje glatkih mišićnih stanica iz središnjeg sloja stijenke krvne žile u onaj površni i njihovo umnažanje. Nakupine makrofaga i glatkih mišićnih stanica pretrpanih mastima i pretvorenih u pjenaste stanice nazivamo „masnim prugama“. Masne pruge rani su stupanj razvitka ateroskleroze i one mogu nestati, osobito ako se obnovi endotel. Međutim, ako se oštećenje endotela ponavlja jer su čimbenici koji uzrokuju promjenu endotela trajno prisutni, a osobito ako je količina LDL kolesterola u krvi trajno povećana, masna nakupina ne nestaje već se povećava i napreduje. Pjenaste stanice propadaju, pri čemu iz njih izlaze tvari koje potiču umnožavanje glatkih mišićnih stanica i drugih stanica koje luče vezivo, pa ono u obliku kape počne prekrivati masno središte nakupine (12).



Slika 2. Ateroskleroza (13)

Glavni je cilj u borbi protiv bolesti srca i krvnih žila spriječiti da uopće nastane aterosklerotička nakupina, što se postiže suzbijanjem i liječenjem čimbenika rizika. Pri tome se osim na čimbenike rizika koji su već odavno poznati, kao što je povećani ukupni i LDL kolesterol u krvi, u zadnje vrijeme sve veća pozornost posvećuje i drugima, primjerice poremećaju masnoća u krvi obilježenom povećanim trigliceridima i smanjenoj količini zaštitnog HDL kolesterola u krvi. Takav je poremećaj masnoća u krvi čest u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i onih s centralnim oblikom debljine. Ako se, međutim, aterosklerotička nakupina već stvorila, cilj je liječenja pretvoriti nestabilnu nakupinu u stabilnu kako bi se izbjegle kobne posljedice ateroskleroze kao što su infarkt srca ili ishemijski moždani udar. I jedan i drugi cilj mogu se postići promjenom načina života,

poglavito zdravom prehranom, prestankom pušenja i redovitom tjelesnom aktivnošću, smanjenjem prekomjerne tjelesne težine te po potrebi uzimanjem lijekova za smanjenje masnoća u krvi, odnosno za smanjenje previsokoga krvnog tlaka te liječenjem šećerne bolesti radi održavanja zadovoljavajuće količine šećera u krvi (12).

Promjena životnog stila igra važnu ulogu u prevenciji kardiovaskularne bolesti. Ona može utjecati na aterosklerozu direktno ili utjecajem na faktore kardiovaskularnog rizika kao što su vrijednosti lipida, krvni tlak i vrijednosti glukoze. Preporuke dijete kod prevencije kardiovaskularnih bolesti su povećanje unosa hrane bogate vlaknima i niskim glikemijskim indeksom kao što je povrće, voće, cjelovite žitarice i mahunarke i smanjiti unos slatkih pića, slatkiša i ostale hrane bogate dodanim šećerima.

Tradicionalna mediteranska prehrana je koristan primjer za uvođenje promjene u prehrani i promjeni životnog stila. To je bitno za ljude kojima još nije potrebna terapija statinima jer imaju mali/umjereni kardiovaskularni rizik i onima koji uz terapiju promjena načina života predstavlja dodatne pogodnosti (14).

Statini su zlatni standard farmakoterapije za hiperkolesterolemiju posjedujući neosporavanu učinkovitost u smanjenju LDL kolesterola i posjedujući pleiotropne učinke kao što je antitrombotsko, antioksidativno i protuupalno djelovanje. No, zbog nekih terapijskih problema poput statinske rezistencije, intolerancije i mišićnih nuspojava, pacijenti, a i stručna javnost traže opcije za hipokolesterolemijski učinak, koje mogu biti omogućene suvremenim fitofarmacijskim i nutraceutičkim pristupom. Među značajnijim nuspojavama statina spominje se miopatija. Očituje se kao mišićna bol ili jaka slabost mišića povezana sa znatnim porastom kreatin-kinaze (CK) (više od 10 puta od gornje granice normale). Vrlo rijetko je primijećena rabdomioliza, koju može pratiti i akutna bubrežna insuficijencija zbog mioglobinurije. Učestalost i težina miopatije povećani su istodobnom primjenom statina i gemfibrozila te lijekova koji podižu razinu statina u plazmi (ciklosporin, itrakonazol, ketokonazol, makrolidni antibiotici, gemfibrozil). Rijetko dolazi do porasta serumskih transaminaza, alkalne fosfataze i  $\gamma$ -glutamyltranspeptidaze, no pozornost na to treba obratiti ako se povećaju za 3 puta više od gornje normalne granice (15).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti u modernom svijetu, a dislipidemija je jedan od najvažnijih rizičnih faktora za razvoj bolesti. Topljiva vlakna beta-glukana su opisana kao lako dostupna, jeftina i relativno netoksična nefarmakološka tvar za smanjenje kardiovaskularnog rizika, snižavajući koncentraciju kolesterola u krvi. Povećan interes za beta-glukane posljedica je njegovih bioaktivnih svojstava, te se sve više koristi kao dodatak prehrani i kao sastavnica u obogaćenoj hrani. Iako statini predstavljaju zlatni standard u terapiji hiperkolesterolemije, ne postižu svi pacijenti ciljane vrijednosti. Zapravo, značajan broj pacijenata je prijavio nepodnošenje statina posebno kod povećanja doza. Pretpostavlja se da beta-glukani mogu značajno doprinijeti smanjenju LDL i ukupnog kolesterola i time smanjenju kardiovaskularnog rizika.

Cilj ovog rada je napraviti sustavni pregled rezultata do sada provedenih animalnih i kliničkih studija o utjecaju beta-glukana na koncentraciju kolesterola u krvi. Očekivani doprinos je određivanje fizikalno-kemijskih svojstava beta-glukana odgovorne za njegov metabolički učinak.

Ljekarnici se često susreću s osobama koje bi promjenom prehrambenih navika pokušale sniziti koncentraciju kolesterola u krvi, te ovaj rad može služiti boljem razumijevanju mehanizama djelovanja prehrambenih vlakana koje sadrže beta-glukan, doze, oblika i obrade hrane te učestalosti korištenja u svhu ostvarivanja najpogodnijeg metaboličkog utjecaja.

### 3. MATERIJALI I METODE

Pretražena je znanstvena i stručna literatura, publikacije stručnih institucija (FDA, EFSA). Ključne riječi za pretraživanje baze podataka (Pubmed, ScienceDirect) uključivale su sljedeće pojmove: *beta-glucan*, *cholesterol*, *dyslipidemia*, *hypercholesterolemia*, *LDL lipids*, *nutraceuticals*, *soluble fiber*.

Pregledom literature identificirani su mogući mehanizmi djelovanja beta-glukana na snižavanje koncentracije kolesterola u krvi te fizikalno-kemijske karakteristike beta-glukana koje su presudne za njihov fiziološki utjecaj. Proučavani su izvori beta-glukana, doze, molekulska masa, sastav i pripremanje hrane te promjene koncentracije kolesterola te je napravljen kritički osvrt.

#### 3.1. Mehanizmi kojima beta-glukani doprinose smanjenju koncentracije kolesterola

Pozitivni učinci beta-glukana otkriveni su proučavanjem njegovog prolaska kroz probavni sustav. Oslobođanje beta-glukana iz vlakana odvija se najvećim dijelom u želucu. Zbog niskog pH beta-glukani ondje imaju malu hidrodinamičku veličinu i agregata je vrlo malo. U tankom crijevu beta-glukani ostaju nepromijenjeni jer nema hidrolitičkih enzima koji bi ih razgradili. Za vrijeme prolaska kroz tanko crijevo povećava se viskoznost kao posljedica fomiranja agregata. Ovisno o količini mucina, čije stvaranje potiču neka topljiva i netopljiva vlakna, nastaju agregati različitih veličina. Osim mucina povećanje viskoznosti uvjetuje i pH u tankom crijevu. U debelom crijevu odvija se fermentacija beta-glukana djelovanjem bakterija crijevne mikroflore. Pritom nastaju kratkolančane masne kiseline: octena, propionska i maslačna kiselina (16).

Zbog svojstva viskoznosti beta-glukana u tankom crijevu stvara se nepropusan sloj koji služi kao fizička barijera za apsorpciju kolesterola i reapsorpciju žučnih kiselina. Beta-glukani mogu vezati cijele micelle koje sadrže žučne kiseline, i tako onemogućiti interakciju žučnih kiselina s luminalnim membranskim transporterima na crijevnom epitelu. Posljedično se povećava transport kolesterola i žučnih kiselina prema debelom crijevu, gdje dolazi do razgradnje žučnih kiselina djelovanjem crijevnih bakterija. Metaboliti žučnih kiselina se potom zajedno s kolesterolom izlučuju fecesom (16).

Kod povećanog izlučivanja žučnih kiselina fecesom, povećava se i njihova sinteza u jetri. Kolesterol je prekursor za sintezu žučnih kiselina te se uslijed smanjenja koncentracije žučnih kiselina u jetri aktivira enzim CYP7A1 koji aktivira kolesterol-7 $\alpha$ -hidroksilazu odgovornu za pretvorbu kolesterola u žučne kiseline. Ovo djelovanje dovodi do smanjenja udjela kolesterola u jetrenim stanicama, koji regulira sintezu LDL receptora i time ubrzava transport LDL kolesterola iz krvi u hepatocite. Smanjeni unutarstanični kolesterol također regulira jetrenu sintezu HMG-CoA reduktaze, enzim koji ograničava brzinu sinteze kolesterola (17).

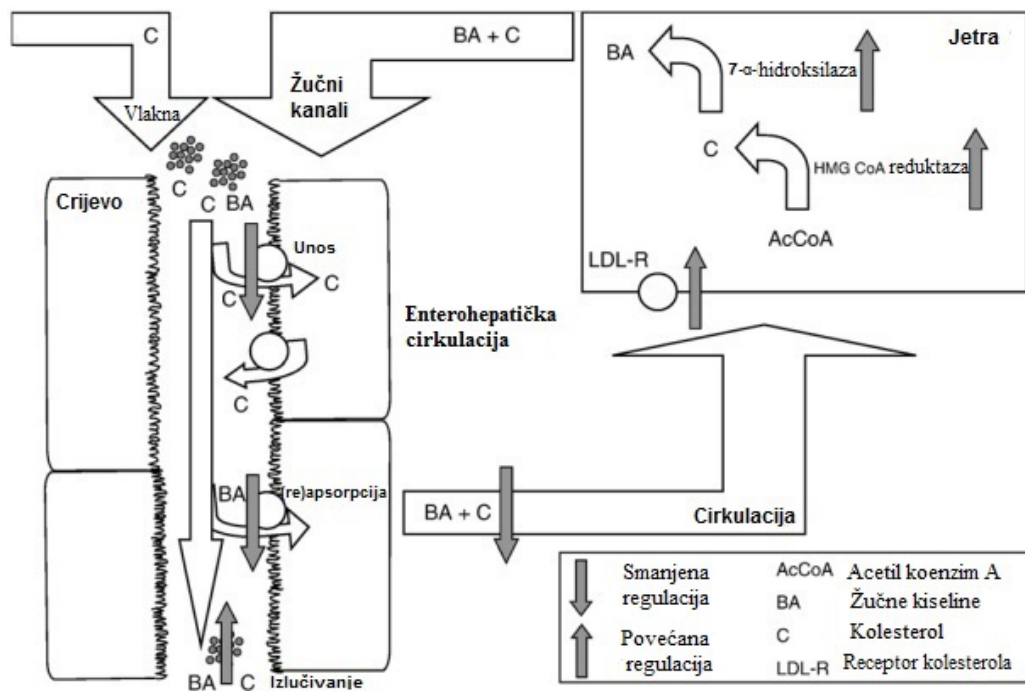
Tablica 2. Predloženi mehanizmi za utjecaj beta-glukana na snižavanje kolesterola (17)

<b>↑ Viskoznost u gastrointestinalnom traktu</b>
<b>↓ Crijevni unos kolesterola</b>
<b>↑ Jetrena pretvorba kolesterola u žučne kiseline</b>
<b>↓ Reapsorpcija žučnih kiselina i njihov povratak u jetru</b>
<b>↓ Koncentracija žučnih kiselina u jetri rezultira:</b>
<b>↓ Jetrenog bazena kolesterola</b>
<b>↑ Aktivnost enzima CYP7A1 koji pretvara kolesterol u žučne kiseline</b>
<b>↑ Regulacija jetrene sinteze HMG-CoA reduktaze</b>
<b>↑ Regulacija sinteze jetrenih LDL-receptora</b>
<b>↑ Prijenos LDL kolesterola iz krvi u hepatocite</b>
<b>↑ Uklanjanje LDL kolesterola iz plazme</b>
<b>(-)Inhibicija sinteze kolesterola neovisna o žučnoj kiselini</b>
<b>↑ Proizvodnja kratkolančanih masnih kiselina</b>

Na smanjenje sinteze kolesterola u jetri utječe i smanjenja apsorpcija glukoze iz crijeva. Zbog smanjenje apsorpcije, smanjuje se koncentracija inzulina u krvi i aktivnost HMG-CoA reduktaze u jetri (inzulin stimulira HMG-CoA reduktazu). S obzirom da enzim HMG-CoA reduktaza sudjeluje u sintezi kolesterola, njegovom inhibicijom zaustavlja se i put sinteze kolesterola (16).

Koncentracije 7 $\alpha$ -hidroksi-4-kolesten-3-ona (7 $\alpha$ -HC) snažno su u korelaciji s aktivnošću enzima kolesterol 7 $\alpha$ -hidroksilaze koja se smatra pouzdanim markerom sinteze žučnih kiselina u ljudi, dok je latosterol prekursor kolesterola. Ellegard i Andersson u svojoj studiji su ispitivali učinak prirodnih zobnih mekinja na žučne kiseline, te su uočili povećanje izlučivanja žučnih kiselina za 144%, apsorpcija kolesterola je smanjena za 19%, 7 $\alpha$ -HC se

povećala za 57% unutar 24h od konzumacije, dok se koncentracija latosterola povećala za 12%. Zaključili su da se 7 $\alpha$ -HC može upotrijebiti za brzo otkrivanje dijetalne prehrane na metabolizam žučnih kiselina. Također ova studija je uspoređivala prirodne zobene mekinje s hidroliziranim zobnim mekinjama na ispitanicima s ileostomom, te su pokazali da je viskoznost stvorene suspenzije važnija od ukupne količine beta-glukana. Prirodne zobene mekinje su imale veći hipokolesterolemijski učinak nego hidrolizirane (18).



**Slika 3.** Hipokolesterolemički učinak topljivih dijetalnih vlakana (19)

Bell i sur. su primjetili da uključivanje zobnih mekinja u konstantu dijetu je bitno izmijenila kinetiku i jednih i drugih primarnih žučnih kiselina. Sintaza i frakcijski omjeri kolne (CA) i kenodeoksikolne (DCA) povećane su značajno. Veličina DCA bazena se više nego udvostručila i veličina CA bazena se smanjila. Ukupne dnevne žučne kiseline u izmetu su više nego udvostručene. Ovo je prvo izvješće koje je pokazalo da su povećana sinteza i smanjena apsorpcija žučnih kiselina dva mehanizma pomoću kojih zobene mekinje snižavaju razinu kolesterola u serumu. Znatno povećanje (za 79%) promatrano u omjeru ukupnog bazena žučne kiseline DCA, dosljedno je s hipotezom da je došlo do promjene ne samo u sintezi jetrenih žučnih kiselina, već i u sintezi i apsorpciji kolesterola. Čini se da čak i velike količine beta-glukana (9 g dnevno) iz jednolikog izvora ne smanjuju razine lipida u serumu. Ipak, autori tvrde da ukupna količina beta-glukana nije toliko bitna kao njegova topljivost i molekulska masa. Jako topljivi beta-glukani, s umjerenom do visokom molekulskom masom

(> 100 kDa), čini se da smanjuju serumsku razinu kolesterola bolja od onih slabe topljivosti i niske molekulske mase. Beta-glukani s većom topljivošću i molekulskom masom stvaraju više viskoznosti u crijevnom lumenu, koje je potrebno okruženje za smanjenje serumskog kolesterola (20).

Malo je vjerojatno da je hipokolesterolemija inducirana vlaknima samo rezultat mehanizma djelovanja smanjenje apsorpcije kolesterola povećanom viskoznošću u crijevima. Egzogeni kolesterol predstavlja samo oko jednu četvrtinu tjelesnog kolesterola i značajna promjena apsorpcije bi dovela do još manjih promjena u razini kolesterola u krvi. Fermentacijski proizvodi također mogu promijeniti metabolizam kolesterola. Fermentabilna prehrambena vlakna najvažniji su izvor za stvaranje kratkolančanih masnih kiselina (SCFA) u debelom crijevu. Beta-glukani, pektin i rezistentni škrob fermentabilni su za 70-100%, dok, npr. celuloza uopće nije fermentabilna. Glavne SCFA proizvedene nakon fermentacije dijetalnih vlakana su acetatna, propionska i maslačna kiselina. Ovo je glavni put kojim organizam dobiva energiju iz neprobavljivih ugljikohidrata. One smanjuju pH crijeva što negativno utječe na patogene (enzimi su osjetljivi na pH), a pozitivno na održavanje ravnoteže crijevne mikroflore. Svojstva mikroflore i sastav supstrata (dijetalna vlakna) važni su čimbenici za stvaranje ukupnih i pojedinačnih SCFA. SCFA su topljive u vodi i apsorbiraju se u krvožilni sustav. Octena kiselina putem portalne vene dolazi do jetre gdje može služiti kao supstrat u sintezi kolesterola. Propionska kiselina inhibira HMG-CoA reduktazu u jetri (i time smanjuje sintezu kolesterola) ili inhibira iskorištavanje octene kiseline u sintezi kolesterola. Maslačna kiselina predstavlja glavni izvor energije za stanice crijevnog epitela te je važan čimbenik u regulaciji staničnog rasta i diferencijacije. Najveća proizvodnja kratkolančanih masnih kiselina odvija se u slijepom crijevu i uzlaznom dijelu debelog crijeva (21).

Proučavanje fermentacije debelog crijeva kod zdravih ljudi je vrlo teško. Epitel debelog crijeva je dinamičan sustav koja neprestano apsorbira SCFA-ove kakvi jesu proizvedene od bakterija. Trenutno ne postoji metoda za mjerenje apsorpcije SCFA preko epitela u ljudi. Koncentracije SCFA u izmetu je razumno mjerenje fermentacije kolona. Međutim, model crijevne fermentacije brža je, neinvazivna, metoda procjene fermentabilnosti i rezultati ove metode odgovaraju fermentaciji in vivo. Fermentacija kolona varira između pojedinaca ovisno o vrsti bakterija iz crijeva i crijevnog tranzitnog vremena. Apsorpcija varira između pojedinaca u vrijeme zadržavanja u kolonu i drugih metabolita prisutnih u izmetu, kao što su bikarbonati ili natrij (51).



Netopljiva prehrambena vlakna se fermentiraju u puno manjoj mjeri od topljivih. Prolaskom kroz probavni sustav zadržavaju vodu i daju volumen fecesu. Povećanje broja dobrih bakterija u crijevima također povećava crijevni sadržaj. Ove bakterije imaju veliku sposobnost zadržavanja vode i doprinose povećanju volumena fecesa u još većoj mjeri od netopljivih vlakana (16).

### **3.2. Utjecaj beta-glukana na koncentraciju kolesterola kod životinja**

Učinci beta-glukana na promjenu koncentracije lipida u krvi proučavani su kod kokoši, hrčaka, štakora, miševa i pasa. Metabolizam kolesterola u kokoši je sličan kod ljudi u tome što je jetra glavno mjesto sinteze kolesterola, HMG-CoA reduktaza je enzim koji ograničava brzinu sinteze kolesterola, a žučni mjehur služi za čuvanje žučnih kiselina sintetiziranih iz kolesterola u stanicama jetre. Sličnost je pokazana i u morfologiji LDL čestica i sastavu HDL-a između kokoši i ljudi (24). Hrčci također predstavljaju koristan model za ljude jer metaboliziraju kolesterol na sličan način. Intenzivno korišteni modeli u studijama koje proučavaju aterosklerozu su miševi s nedostatkom LDL receptora (LDLr<sup>-/-</sup> mice), na kojima je pokazano da statini mogu smanjiti LDL kolesterol mehanizmom neovisnim o reguliranju LDL receptora (25).

Wang L. i sur. su u svojoj studiji proučavali 96 muških pilića koje su podijelili u tri skupine i hranili kukuruznom dijetom, ječmenom dijetom s beta-glukanazom i ječmenom dijetom bez beta-glukanaze. Pilići koji su se hranili kukuruzom dijetom imali su najvišu koncentraciju ukupnog i LDL kolesterola dok pilići koji su se hranili ječmenom dijetom najniže koncentracije. Također viskoznost tankog crijeva bila je značajno različita između dijeta, najniža u prehrani pilića koji su se hranili kukuruzom dijetom i najveća kod pilića koji su hranili ječmenom dijetom. Utvrđeno je da se suplementacijom beta-glukanaze snižava viskoznost crijevnog sadržaja u pilićima hranjenim ječmom. Viskoznost može djelovati kao prepreka kontaktu probavnih enzima sa njihovim supstratima, zadebljanju nepropusnog sloja sluznice i sprečavanju nastanka micela potrebnih za apsorpciju lipida. Pilići koji su se hranili ječmenom dijetom imali su nižu stopu rasta povezanu s nižom koncentracijom kolesterola u plazmi i s višom crijevnom viskoznošću od pilića koji su se hranili kukuruznom dijetom. Beta-glukan može vezati žučne kiseline, tako ometajući probavu i utječući na koncentraciju kolesterola u plazmi. Degradacija ječmenog beta-glukana beta-glukanazom čini se odgovornim za smanjenje viskoznosti sadržaja tankog crijeva u pilićima (24).

Beta-glukan iz zobi kao dodatak prehrani kod pasa pokazao je svoj pozitivan učinak u smanjenju koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-a, VLDL-a pokazujući potencijal u korištenju u prehrani kod pretilih životinja. Ferreira i sur. su proučavali utjecaj zobenog beta-glukana na metaboličke, fiziološke, imunološke i prehrambene varijable kod odraslih pasa. 14 pasa je bilo hranjeno kontrolnom dijetom ili dijetom nadopunjenom 1% beta-glukana tijekom 71 dana. Primjećeno je smanjenje probavljivosti hranjivih sastojaka s većom produkcijom fekalija s nižom konzistencijom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Proizvodi fermentacije, kao i molekule ugljikohidrata koji prolaze kroz procese fermentacije, pokazuju osmotski učinak, privlačeći više vode u crijevni lumen, koji na taj način smanjuje konzistenciju fekalija. Ovaj rezultat dijelom i objašnjava niže serumske koncentracije VLDL-a, LDL-a i ukupnog kolesterola opažane u životinja. Stoga zobeni beta-glukan bi se mogao koristiti kao dodatak prehrani za pse u dozi od 10 g/kg hrane zbog svojih pozitivnih učinaka (26).

Iako je poznato da beta-glukani iz gljiva moduliraju imunološki odgovor, nedavne studije pokazale su zanimljiv metabolički učinak beta-glukana iz kvasaca (*Saccharomyces cerevisiae*).

Araújo i sur. su istraživali metaboličko djelovanje beta-glukana iz kvasca *Saccharomyces cerevisiae* kod pretilih štakora Wistar čija je pretilost inducirana dijetom s visokim udjelom masti. Beta-glukan je uzrokovao značajno smanjenje ukupne razine kolesterola za 13,33% i triglicerida za 16,77% kada se uspoređuju pretila životinja sa prehranom sa i bez beta-glukana. Pokazalo se da konzumacijom beta-glukana iz kvasca *S. cerevisiae* postižu se korisni metabolički rezultati u smanjenju ukupnog kolesterola, triglicerida i smanjenje glukoze u krvi. Mehanizam djelovanja može biti i vezan za stvaranje kratkolančanih masnih kiselina iz razgrađenih vlakana pomoću crijevne mikrobiote, koja smanjuje sintezu jetrenog kolesterola, pored inhibiranja lipogenih enzima (27).

Lobato RV i sur. su primjetili da upotrebom beta-glukana iz kvasca *Saccharomyces cerevisiae* u dozi od 30 mg/kg/dan na štakorima s dijabetesom induciranim pomoću streptozocinom, smanjuju se trigliceridi za 32% i glukoza za 30%. Stoga upotreba ovog beta-glukana može se smatrati pomoćnim alatom u kontroli metabolizma dijabetičara (28). Dijabetes tipa 2 povećava šansu za razvoj ateroskleroze pa su Andrade EF. i sur. u svojoj studiji na dijabetičkim štakorima koristili životinjski aterogeni indeks računat jednadžbom:  $\log(\text{TG})/(\text{HDL})$  koji se koristi kao značajan prediktor za aterosklerozu. U studiji je proučavan učinak beta-glukana (iz *Saccharomyces cerevisiae*) u dozi 30 mg/kg i povezanost njegovog

korištenja s fizičkim vježbanjem na metaboličke parametre dijabetesa tipa 2. Razine triglicerida, ukupnog kolesterola i LDL-a u serumu su značajno smanjenje kod životinja koje su konzumirale beta-glukan neovisno o fizičkom treningu. Aterogeni indeks plazme je smanjen kada je postojala povezanost vježbanja i konzumacije beta-glukana što ukazuje na aditivan učinak poboljšanja lipidnog profila dijetalnim vlaknima i priznate kardiovaskularne prednosti vježbanja (29).

Delaney B i sur. su u svojoj studiji na hrčcima s hiperkolesterolemijom primjetili da je potencijal beta-glukana za snižavanje kolesterola približno identičan neovisno o podrijetlu iz zobi ili ječma. Koncentracije LDL-a u plazmi kod liječenih hrčaka s koncentracijama beta-glukana od 4 i 8 g/100 g u hrani nisu se razlikovali niti u jednom izvoru. U usporedbi sa kontrolnom skupinom, značajno smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola u aorti uočena je i u zobi (71%) i u ječnu (58%). Rezultati trenutne studije pokazali su da koncentracije beta-glukana iz ječma i zobi modificiraju kolesterol u plazmi i druge pokazatelje povezane s aterogenom progresijom kod hrčaka kroz slične mehanizme djelovanja. Učinci su ovisili o koncentracijama beta-glukana, ali bez uočene razlike između preparata ječma i zobi. Ovi rezultati podržavaju antiaterogena svojstva i učinak snižavanja kolesterola beta-glukanom iz ječma i zobi (30).

Posljednjih godina ječam bez trupa privlači pažnju kao hrana, zbog svojih sadržaja topljivih beta-glukana i arabinoksilana. Količina beta-glukana u ječmu bez trupa obično varira od 4% do 8%. Međutim, ječam bez trupa je zrno prepoznato kao funkcionalni i hranjivi potencijal jer sadrži druge bioaktivne spojeve, kao što su fenolni spojevi, vitamini skupine B, tokotrienoli i tokoferoli. Tong L. i sur. su istraživali hipokolesterolemičke učinke beta-glukana iz ječma bez trupa na metabolizam kolesterola u hrčaka koji su hranjeni hiperkolesterolemijskom prehranom. Hrčci su podijeljeni u tri skupine i hranjeni eksperimentalnom dijetom koja je sadržavala 5% beta-glukana iz ječma bez trupa ili 5% zobenog beta-glukana, treća skupina je bila kontrola. U skupinama koje su se hranile ječmenim ili zobenim beta-glukanom, značajno su snižene koncentracije LDL-a u plazmi u usporedbi s kontrolnom skupinom. Zobeni beta-glukan je značajno smanjio koncentraciju ukupnog kolesterola, dok ječmeni beta-glukan nije. Fekalno izlučivanje žučnih kiselina također je bilo povećano u skupini zobenih beta-glukana, dok je u ječmenoj ostalo nepromijenjeno. Ipak aktivost enzima CYP7A1 povećana je u obje skupine u usporedbi s kontrolom. Zaključno, ova studija je pokazala da beta-glukan iz ječma bez trupa smanjuje koncentraciju LDL-a u plazmi promovirajući izlučivanje fekalnih lipida i

reguliranje aktivnosti HMG-CoA reduktaze i CYP7A1 u hiperkolesterolemijskim hrčcima. Hipokolesterolemijska sposobnost ječmenog beta-glukana bila je slabija od zobenog, jer su viskoznost i prebiotička aktivnost beta-glukana ječma bili slabiji od onih iz zobi (31).

Andersson KE i sur. su u svom radu promatrali učinke zobnih mekinja na LDLr/- miševima. Ženski LDLr -/- miševi hranjeni su zapadnjačkom prehranom te su uspoređivane dvije koncentracije zobnih mekinja (40 i 27%) s obzirom na učinke na lipide u plazmi. LDLr/- miševi razvijaju aterosklerotske lezije kada su hranjeni prehranom s visokim udjelom masnoća ("zapadnjačka" prehrana), te dolazi do promjena u lipoproteinima kao i kod ljudi s koronarnim bolestima srca što se vidi na povišenim razinama LDL-a u plazmi, sa ili bez povećanja VLDL-a i smanjenog omjera HDL/(LDL+VLDL). U istraživanju postojalo je smanjenje ovisno o dozi koncentracija kolesterola u plazmi za 42 i 20% s 40 i 27% zobnih mekinja, također sniženi su trigliceridi (za 45 i 33%) i relativne razine LDL + VLDL u plazmi. Smanjivanje lipida popraćeno je povećanim izlučivanjem kolesterola i žučnih kiselina fecesom (40%), a učinkovito se smanjilo područje aterosklerotske lezije u silaznoj aorti (-77%) i korijenu aorte (-33%). Rezultati ovog istraživanja na LDLr -/- miševima pokazuju da zobene mekinje smanjuju razinu ukupnog kolesterola, triglicerida, LDL + VLDL u plazmi i neke važne biljege upale. Također smanjuje se ekspresija adhezijskih molekula i povećava ekspresija eNOS-a u stijenci aorte. Ono što je najvažnije, zobene mekinje ne samo da smanjuju kolesterol u plazmi, nego inhibiraju i aterogenezu. Zob kao dobar izvor beta-glukana, posjeduje i druge komponente kao što su vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol), fenolne kiseline, flavanoidi i steroli koja mogu imati antiaterogena svojstva što ukazuje da se konzumacijom zobi mogu postići pozitivni učinci za smanjenje incidencije i ozbiljnosti ateroskleroze u populaciji (32).

Kusmiati i Dhewantara su iz svoje studije zaključili da što je veća doza ekstrakta beta-glukana, veći je njegov utjecaj na smanjenje ukupnog kolesterola i triglicerida. Oni su proučavali utjecaj beta-glukana iz kvasca *Saccharomyces cerevisiae* na smanjenje kolesterola u štakora. Štakori su podijeljeni u osam skupina: I- kontrola, II- hrana s kolesterolom bez beta-glukana, III- hrana s kolesterolom + atorvastatin (pozitivna kontrola), IV- hrana s kolesterolom + beta-glukan standard, skupine V-VIII- hrana s kolesterolom + beta-glukan iz kvasca u dozama 10, 20, 30 i 40 mg/kg tjelesne težine štakora. Najznačajnije smanjenje kolesterola pokazalo se u VIII grupi koje su hranjenje s 40 mg/kg beta-glukana te je kolesterol u krvi bio smanjen za 63,88%, a u jetri za 92,32% u usporedbi s II skupinom (negativna

kontrola). Također najznačajnije smanjenje triglicerida u krvi pokazalo se u VIII skupini i to za 92,09% u odnosu na negativnu kontrolu. U istoj skupini, trigliceridi u jetri su se smanjili za 24,71% što je manje nego u III skupini (pozitivna kontrola) gdje je smanjenje bilo za 72,62% i u IV skupini (pozitivan beta-glukan standard) za 69,92%. Skupina V (10 mg/kg beta-glukana) je pokazala blago smanjenje kolesterola u krvi i jetri (32,79%, 33,71%) koja se približava normalnoj razini kolesterola kao u grupi I. Rezultati pokazuju da je doza beta-glukana dodana u hrani imalo važan utjecaj na smanjenje kolesterola u krvi i jetri (33).

Zanimljivu studiju su napravili Eussen i sur. koji su istraživali učinke istodobnog i odvojenog unosa atorvastatina i zobnih mekinja u prehrani na razinu lipida u serumu i jetri na LDLr/-miševima. Miševi su podijeljeni u 6 skupina: I-celulozna prehrana, II- zobena prehrana, III-celulozna prehrana s niskom dozom atorvastatina (0,0025%), IV- zobena prehrana s niskom dozom atorvastatina (0,0025%), V- celulozna prehrana s visokom dozom atorvastatina (0,01%), VI- zobena prehrana s visokom dozom atorvastatina (0,01%). Uključivanje atorvastatina u prehranu bez zobnih mekinja snizilo je razinu ukupnog kolesterola za 5,48 mmol/l (-30%) s nižom dozom atorvastatina i za 9,12 mmol/l (-51%) s višom dozom. Također uključivanje zobnih mekinja u prehranu bez atorvastatina rezultiralo je smanjenjem ukupnog kolesterola za 3,82 mmol/l ili 21%. Kada su zobene mekinje dodane atorvastatinu s niskom dozom, smanjenje ukupnog kolesterola bilo je za 2,71 mmol/l (-15%) što je za 50% manje nego u usporedbi s prehranom s istom dozom atorvastatina bez zobnih mekinja. Ukupna razina kolesterola je bila slična u skupinama s višom dozom atorvastatina bez obzira na to jesu li zobene mekinje bile uključene u prehranu ili ne (prehrana s atorvastatinom s zobi -9,98 mmol/l, bez zobi 8,88 mmol/l, razlika između skupina 1,10 mmol/l). Pretpostavlja se da se crijevna apsorpcija atorvastatina smanjuje kada su uključene zobene mekinje u prehranu. Ovo se može objasniti činjenicom da kada je prisutan atorvastatin u crijevima, učinak zobnih beta-glukana koji veže kolesterol i žučne kiseline se smanjuju jer se vežu na atorvastatin, a posljedično i izlučivanje kolesterola i/ili žučnih kiselina je smanjeno. Vezivanje ili tvorba kompleksa između atorvastatina i zobnih mekinja može utjecati na učinak zobnih mekinja na metabolizam kratkolančanih masnih kiselina. Ili, alternativno, visoka doza atorvastatina utječe na crijevnu mikrobiotu i time na koncentracije kratkolančanih kiselina. Zaključno, ova studija pokazuje da su atorvastatin i zobene mekinje učinkoviti u smanjenju razine lipida, ali djelotvornost lijekova se smanjuju kad se daju zajedno kao dio prehrane.

U ovom su istraživanju istovremeno dodani atorvastatin i zobene mekinje u istu dijetu, čime se povećava vjerojatnost da su obje prisutne u crijevima istovremeno. U većini studija na ljudima sudionici su dobili upute da konzumiraju dijetalna vlakna najmanje 2 sata prije ili nakon uzimanja statina dok drugi nisu bili specifični za vrijeme davanja. Atorvastatin može se uzimati sa ili bez hrane i zbog dugog vremena poluživota, može se primijeniti u bilo koje doba dana, čineći proučavanje kombiniranih učinaka atorvastatina i zobenih mekinja relevantne za kliničku praksu. Buduće studije, u životinja kao i ljudi, trebaju se usredotočiti na razumijevanje utjecaja vremena unosa. Također bi trebalo provesti studije in vitro da bismo bolje razumjeli mehanizam koji se krije iza promatranog rezultata, otkriti utjecaj vrste statinskih lijekova i dijetalnih vlakana i identificirati komponente vlakana odgovornih za utjecaj (34).

### **3.3. Utjecaj beta-glukana na koncentraciju kolesterola u ljudi**

#### **3.3.1. Zobeni beta-glukan i promjena koncentracije kolesterola**

Zob je izvrstan izvor beta-glukana i dostupan izvor hrane koji se može lako uvrstiti u prehranu. Početkom 1960. godine De Groot i sur. su bili prvi koji su demonstrirali da svakidašnjom konzumacijom 300 g kruha koji sadrži 140 g zobi za 3 tjedna je rezultiralo padom ukupnog kolesterola u serumu za 11% kod muškaraca. U siječnju 1997. godine FDA je odobrila zdravstvenu tvrdnju za konzumiranje zobi na temelju podataka iz 33 kliničke studije o učinku zobenog beta-glukana na razinu kolesterola u krvi. U svibnju 2004. godine JHCI je odobrila generičku zdravstvenu tvrdnju za zobeni beta-glukan i kolesterol u krvi na osnovu ukupnosti dokaza.

Općenito je poznato da je unos dijetalnih vlakana u tipičnoj zapadnjačkoj prehrani ispod preporuka. Zob je jedna od nekoliko žitarica koja se jede kao dio zapadnjačke prehrane, ali njegova konzumacija i globalna proizvodnja znatno je niža u odnosu na osnovni usjev pšenice, kukuruza, riže i ječma. Zobeni sastojci često se u literaturi nalaze kao mekinje, pročišćeni beta-glukan, zobene pahuljice (također naziva zobena kaša ili valjani zob) i brašno. Oni se mogu ugraditi u druge prehrambene proizvode, poput žitarica za doručak (tj. gotove žitarice, müsli i granola), keksi i kolačići, žitarice, kruh i muffini. Zobeni ekstrakti dobivaju se ekstrahiranjem beta-glukana koristeći enzimske metode i/ili metode solubilizacije. Ovim se metodama pročišćavanja može postići puno veće koncentracije beta-glukana od metode suhog mljevenja. Zapravo je izazovno dobiti čiste ekstrakte beta-glukana velike koncentracije i molekulske mase. Pročišćeni zobeni ekstrakti izvorno su se nazivali zobenim gumama.

Othman, Moghadasian i Jones su u svome radu istraživali jesu li novija istraživanja u skladu s izvornim zaključima do kojih su došli FDA i JHCI. Pretraživali su baze podataka pomoću PubMeda i Cochrane-a od 1997-2010.godine i obradili 22 relevantne studije (20 kliničkih studija, 1 sistematski pregled i 1 meta-analiza) (17).

Tablica 3: Utjecaj beta-glukana na smanjenje kolesterola kod ljudi (17)

Referenca	Donja granica lipida (mmol/L)	Kontrolna dijeta	Trajanje i doza beta-glukana	Promjena lipida u krvi † (P<0.05)
Uсутupa i dr. (1997)	TC = 7.6 ± 0.87	20.5 g pšeničnih posija	10,3g/dan beta-glukana, 8 tjedana	↔TC
Johnston i dr. (1998)	TC = 6.19 LDL = 4.10 HDL = 1.28	0.1 g topljivih vlakana u 90 g žitarica (kukuruzne pahuljice)	2.9 g/dan topljivih vlakana u 90 g zobnih žitarica; 6 tjedana	TC↓ 3.8% LDL↓ 4.2% ↔ HDL
Gerhardt i Gallo (1998)	TC = 7.2 ± 0.5 LDL = 5.0 ± 0.3 HDL = 1.4 ± 0.3	84 g rižinog škroba	3.3 g/dan topljivih vlakana u 84 g zobnih posija; 6 tjedana	TC ↓ 13% LDL ↓ 16.5% ↔ HDL
Onning i dr. (1999)	TC = 6.42 ± 0.7 LDL = 4.35 ± 0.7 TC = 6.42 ± 0.7	0.75 L rižinog mlijeka sa <0.02 g beta-glukana/100g	3.8 g/dan beta-glukana u 0.75L zobnog mlijeka; 5 tjedana	TC ↓ 5% LDL ↓ 5.5% ↔ HDL
Lovegrove i dr. (2000)	TC = 6.4 ± 0.7 LDL = 4.3 ± 0.6 HDL = 1.5 ± 0.4	20 g pšeničnih posija	3 g/dan beta-glukana u 20 g zobnih posija; 12 tjedana	↔ TC ↔ LDL HDL ↓ 6.6%
Van Horn i dr. (2001)	TC = 6.5 ± 0.9 LDL = 4.1 ± 0.8 HDL = 1.7 ± 0.4	žitarice bez zobi gotove za jelo	6.6-7.9 g/dan topljivih vlakana od zobi; 6 tjedana	TC ↓ 3% LDL ↓ 5.6%
Kabir i dr. (2002)	TC = 5.4 ± 0.2	8.7 g vlakana iz pšenice cjelovitog zrna	3 g/dan beta-glukana iz zobnih posija; 4 tjedna	TC ↓ 12% TC ↑ 4% u kontroli

Kerckhoffs i dr. (2003) studija 1	TC = $6.0 \pm 0.2$ LDL = $4.0 \pm 0.2$ HDL = $1.5 \pm 0.1$	6 g pšeničnih vlakana u kruhu i keksima	5.9 g/dan beta-glukana u kruhu i keksima; 4 tjedna	↔ TC LDL i HDL
Kerckhoffs i dr. (2003) studija 2	TC = $5.58 \pm 0.1$ LDL = $3.77 \pm 0.1$ HDL = $1.25 \pm 0.1$	6 g pšeničnih vlakana u 200 mL soka od naranče	5.0 g/dan beta-glukana u 200 mL soka od naranče; 2 tjedna	TC ↓ 3.9% LDL ↓ 7% ↔ HDL
Maki i dr. (2003)	TC = $6.08 \pm 0.1$ LDL = $3.98 \pm 0.1$ HDL = $1.37 \pm 0.0$	< 1.0 g beta-glukana u žitaricama i napicima	1.8 g/dan fitosterola i 2.8 g/dan beta-glukana; 6 tjedana	TC ↓ 5.4% LDL ↓ 7% ↔ HDL
Frank i dr. (2004)	TC = $6.2 \pm 0.9$ LDL = $4.1 \pm 0.8$	6 g/dan beta-glukana sa niskom prosječnom molekulskom masom (217 kDa)	6 g/dan beta-glukana sa visoko molekulskom masom (797 kDa)	TC ↓ 8.5% LDL ↓ 12% (samo kod žena u grupi sa visoko molekulskom masom) ↔ HDL
Biörklund i dr. (2005)	TC = $6.5 \pm 1.0$ LDL = $4.4 \pm 0.8$	4.5 g vlakana u 100 mL napitka od rižinog škroba	5 g/dan beta-glukana u 500 mL napitka (2 x 250 mL) sa 2 glavna obroka; 5 tjedana	TC ↓ 6.4% LDL ↓ 9% ↔ HDL
Karmally i dr. (2005)	TC = $5.3 \pm 0.8$ LDL = $3.7 \pm 0.7$	5 g/dan vlakana od kukuruznih žitarica	3 g/dan beta-glukana zobenim posijama; 6 tjedana	TC ↓ 5.3% LDL ↓ 7% ↔ HDL
Chen i dr. (2006)	TC = $5.12 \pm 1.0$ LDL = $3.20 \pm 0.9$ HDL = $1.3 \pm 0.04$	0.9 g/dan topljivih vlakana u dijeli niske razine vlakana, 93 g rafinirane pšenice u mufinima i 42g kukuruznih pahuljica	7 g/dan beta-glukana ~8 g topljivih vlakana iz zobenih posija u mufinima i žitaricama/dan; 12 tjedana	↔, TC, LDL i HDL
Naumann i dr. (2006)	TC = $\leq 8.0$	5 g/dan rižinog škroba u voćnom	5 g/dan beta-glukana zobi u 500 mL voćnog	TC ↓ 4.8% LDL ↓ 7.7%



		napitku	napitka (2 x 250 mL) sa 2 glavna obroka; 5 tjedana	↔ HDL
Theuwissen i Mensink (2007)	TC = 6.6 ± 0.9 LDL = 4.3 ± 0.8	5 g/dan kontroliranih vlakana iz pšenice	5 g/dan zobenog beta-glukana u müsli-u; 4 tjedna	TC ↓ 3.4% LDL ↓ 5.0% ↔ HDL
Queenan i dr. (2007)	TC = 6.5 ± 0.1 LDL = 4.4 ± 0.2 HDL = 1.4 ± 0.1	6 g/dan dekstroze u obliku koncentriranog praha dekstroze	6 g/dan beta-glukana u obliku koncentriranog praha zobi pomiješanog u napicima s 2 glavna obroka; 6 tjedana	TC ↓ 8.7% LDL ↓ 9% ↔ HDL
Liatis i dr. (2009)	LDL = >3.4	2.6 g ukupnih vlakana u bijelom kruhu bez zobenog beta-glukan	3 g/dan zobenog beta-glukana u najmanje 120g/dan kruha; 3 tjedna	TC ↓ 5% LDL ↓ 10%
Beck i dr. (2010)	TC = 5.03 ± 1.0 LDL = 2.9 ± 0.8 HDL = 1.6 ± 0.3	<0.2 g/serviranja beta-glukana od žitarica, zobene kaše i müsli-a	5-6 g/dan zobenog beta-glukana (srednja doza); 8-9 g/dan beta-glukana (visoka doza); 12 tjedana	↔ TC, LDL i HDL
Cugnet-Anceau i dr. (2010)	TC = 4.9 ± 1.1 LDL = 2.9 ± 0.9 HDL = 1.2 ± 0.3	0.7-1.4 g/100 g vlakana u juhama koje sadrže maltodekstrin	3.5 g/dan zobenog beta-glukana u gotovim juhama; 8 tjedana	↔ TC, LDL i HDL
Wolever i dr. (2010)	TC ≥5.0 i ≤8.0 LDL ≥3.0 i ≤5.0	0.5 g beta-glukana u žitaricama sa pšeničnim vlaknima	3 g/dan visokog MW-a, 4 g srednjeg MW-a, 3 g srednjeg MW-a, ili 4 g niskog MW-a beta-glukana iz zobi/dan (2 x dan); 4 tjedna	TC ↓ 4% (3g visokog MW i 4 srednjeg MW) LDL ↓ 5.5%, 6.5% i 4.7% (3 g visokog MW, 4 g srednjeg MW, i 3 g srednjeg MW)

† Ukazuje značajnu razliku u usporedbi sa kontrolnom skupinom, osim ako je drukčije utvrđeno;  
*Skraćenice i simboli:* ↑ povećanje; ↓ smanjenje; ↔ bez značajne promjene.

Približno 70% ovih studija s zobnim beta-glukanima izvijestile su o značajnom smanjenju koncentracije kolesterola u krvi, dok preostalih 30% nije prijavilo takve učinke. Međutim, ukupna istraživanja jačaju izvorne tvrdnje do kojih je došla FDA i JHCI da postoji veza između potrošnje topljivih vlakana zobi i smanjenja koncentracije kolesterola u krvi. Iako se razina LDL kolesterola smanjila za čak 1,3 mmol/L nakon 6-tjednog tretmana statinima, zobeni beta-glukana je postigao umjereni pad (0,3 mmol/L) LDL kolesterola. Ovo blaže smanjenje kolesterola upotrebom zobi je i dalje statistički značajno i klinički relevantno, jer se pokazalo da povišenjem LDL kolesterola za 0,26 mmol/L povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti za 12%, a pad ukupnog kolesterola za 10% očekuje se smanjenje smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti za 15% (35).

Učinak snižavanja kolesterola beta-glukanom ovisi o podlozi hrane i o metodi prerade zobenih proizvoda. Kerckhoffs i sur. su koristili beta-glukan ugrađen u kruh, kolačiće i sok od naranče i istraživali njihov učinak na lipide u blago hiperkolesterolemičnih ispitanika (srednji dnevni unos zobenog beta-glukana je bio 5,9 g). Izvijestili su da kruh i kolačići obogaćeni zobnim beta-glukanom nisu značajno promijenili LDL kolesterol u usporedbi s kontrolom, dok je obogaćen sok od naranče značajno smanjio LDL kolesterol (0,26 mmol L) (35). Ti se rezultati slažu s rezultatima Naumannove studije gdje su također zaključili da beta-glukan snižava ukupni i LDL kolesterol za 4,8% i 7,7% kada se ugradi u voćni napitak te sugeriraju da se učinkovitost preparata beta-glukana povećava kada su ugrađeni u tekuće proizvode (36). Biörklund i sur. su izvjestili da uzimanjem 2,5 g zobenog beta-glukana u napitcima dva puta na dan uz glavne obroke kroz 5 tjedana značajno smanjuje ukupni kolesterol za 6,4% i LDL kolesterol za 9% kod hiperkolesterolemičnih osoba (37).

Međutim, Beer i sur. nisu otkrili učinak dnevnog unosa 9 g beta-glukana iz zobene gume u obliku instantna na smanjenje kolesterola. Taj se nedostatak objasnio niskom topljivošću i umjerenom molekulskom masom (1000 kDa) korištenog beta-glukana (38). Suprotno tome, Braaten i sur. su učinkovito pokazali snižavanje serumskog kolesterola s manjom dozom 5,6 g beta-glukana iz zobene gume sličnih molekulskih masa (1200 kDa) konzuiranih kao napitak (39). Glavna razlika između ove dvije studije bila je topljivost u primjenjivanim beta-glukanima, što je u studiji Braaten i sur. bilo visoko, a u studiji Beer i sur. slabo. Smanjenje razine kolesterola upotrebom beta-glukana iz tekuće ili čvrste podloge ovisit će o otapanju ili disperziji beta-glukana iz prehrambene matrice za vrijeme bilo koje pripreme, prerade ili potrošnje i probave. Pored molekulske mase i topljivosti, koncentracija beta-glukana također

snažno utječe na viskoznost otopine. Tako, unos beta-glukana mora biti dovoljna za povećanje crijevne koncentracije beta-glukana i samim tim viskoznost sadržaja GIT-a (40).

Wolever i sur. su pokazali da uzimanjem 3 g zobenog beta-glukana s visokom (2210 kDa) ili srednjom (530 kDa) molekulskom masom smanjuju razinu kolesterola za 5% (0,2 mmol/L) u hiperkolesterolemičnih osoba. Međutim učinkovitost je smanjena za 50% kada je molekulska masa smanjena na 210 kDa što potvrđuje da fizikalno-kemijska svojstva beta-glukana treba razmotriti prilikom procjene sposobnosti proizvoda za snižavanje kolesterola. Također, učinak zobenog beta-glukana na LDL kolesterol se značajno odnosio na njegovu viskoznost, koja je određena molekulskom masom (MW) i koncentracijom (C). Zapis (MW x C) bio je pozitivno povezan s log (viskoznosti) otopinama beta-glukana iz in-vitro probave (41). Također Wolever i sur. su utvrdili da zobeni beta-glukan ima tendenciju snižavanja LDL-a više u latinoameričkih Amerikanaca nego u pretežito bijelim ispitanicima (0,37 mmol/L prema 0,18 mmol/L ili 10,3% prema 4,8%) ali ta razlika nije statistički značajna (42).

Beck i sur. su proučavali učinak beta-glukana kod žena s prekomjernom težinom koje su podijeljene u dvije grupe i konzumirale različite doze beta-glukana (5-6 g ili 8-9 g dnevno). Nakon tri mjeseca došlo je do smanjenja tjelesne težine, opsega struka, ukupnog i LDL kolesterola, leptina, PYY i GLP-1, ali promjene nisu bile statistički značajne osim za PYY (43). Suprotno tome, Reyna-Villamil N. i sur. su u svojoj studiji utvrdili da prosječnim uzimanjem 6 g beta-glukana iz zobenih mekinja ugrađenih u kruh smanjuje ukupni kolesterol (-15,9%), LDL kolesterol (-27,3%) i povećava razinu HDL kolesterola (+27,8%) uz AHA dijetu kod muškaraca s prekomjernom težinom. Dobri rezultati ove studije svakako su povezani s korištenjem AHA prehrambenih smjernica za Amerikance koja preporučuje dijetu s manje od 10% kalorija od zasićenih masnih kiselina, do 10% od polinezasićenih masnih kiselina i 15% od mononezasićenih masnih kiselina. To dodatno poboljšava profil lipida i smanjuje čimbenike rizika za kardiovaskularne bolesti (44).

Juhe su dobar vektor za ugrađivanje beta-glukana u prehranu. Cugnet-Anceau i sur. su istraživali učinak 3,5 g beta-glukana kod dijabetičara tipa 2 tijekom 2 mjeseca, koristeći juhu s okusom. Nije bilo značajnih promjena u lipidnom profilu (ukupni, LDL i HDL kolesterol) i kontroli glukoze (razina HbA1c). Ova studija pokazuje da potrošnja beta-glukana u juhi jednom dnevno kao glavni dio obroka nije imalo uočljiv učinak na metabolički profil kod dijabetičara tipa 2. Bolji učinak beta-glukana mogao bi se postići s većim dozama (iako bi moglo doći do smanjenja okusa) ili učestalijim unosima tijekom dana. Također autori navode

da polovica ispitanika je liječena s lijekovima za smanjenje lipida što bi mogao oslabiti učinak vlakana (45). Biörklund M. i sur. su također koristili juhu u svojem istraživanju u koju su uklopili 4 g beta-glukana iz zobi koja je davana hiperkolesterolemičnim ispitanicima jednom dnevno. Došlo je do smanjenja ukupnog i LDL kolesterola, ali se nisu značajno razlikovale u odnosu na kontrolnu juhu. Poželjnije bi bilo konzumirati hranu s beta-glukanima nekoliko puta dnevno zbog utjecaja na izlučivanje žučnih kiselina. Studije koje su koristile 4 g beta-glukana uzimanih kao četiri obroka dnevno i s 2,5 g beta-glukana uzimanih dva puta dnevno, smanjili su koncentraciju lipida u usporedbi s kontrolom. Pored toga, poželjnije je uzimati topljiva vlakna s hranom (a ne između obroka) kako bi maksimalno utjecali na serumski kolesterol (46).

Liatis i sur. su utvrdili smanjenje ukupnog i LDL kolesterola za 11 i 13% kod osoba oboljelih od dijabetesa tipa 2 koji su konzumirali krug obogaćen s 3 g beta-glukana. Također uočili su smanjenje postprajalne glukoze i povećanje inzulinske osjetljivosti. S obzirom da pacijenti s dijabetesom tipa 2 imaju visok rizik od kardiovaskularnih bolesti, osim hiperglikemije često su i pretili i imaju dislipidemiju i hipertenziju, preporuka je da imaju LDL kolesterol manji od 2,6 mmol/L. Konzumacijom beta-glukana kod ovakve populacije pokazalo se vrlo korisnim i učinkovitim u poboljšanju metaboličkog profila (47).

Međutim možemo primijetiti da ispitanici koji koriste lijekove za snižavanje šećera u krvi i/ili lipida koji mogu zamaskirati (smanjiti) učinak vlakana. Povećan viskozitet želučanog i crijevnog sadržaja može odgoditi pražnjenje crijeva, smanjiti apsorpciju hranjivih tvari i ometati tvorbu micela. Još jedan razlog zašto određene studije nisu pokazale učinak snižavanja kolesterola može biti i niska osnovna koncentracija kolesterola. Meta-analiza Ripsin i sur. su izvijestili o umjerenom ali statistički značajnom smanjenju ukupnog kolesterola, te su primjetili izraženije smanjenje kolesterola kod osoba s povećanim početnih vrijednosti kolesterola. Također su uočili povezanost između doze i učinka beta-glukana posebno kad je doza beta-glukana iznad 3 g dnevno (48). S druge strane, Brown i sur. nisu pronašli nikakve dokaze da su početne vrijednosti ukupnog kolesterola u serumu povezane s promjenom ukupnog kolesterola (49). Također Lovegrove i sur. nisu pronašli značajnu razliku u smanjenju ukupnog i LDL kolesterola među svojim ispitanicima tijekom 12 tjedana, niti je uočeno bolje smanjenje u pojedinaca s višim početnim kolesterolom. Ipak zaključili su da su potrebna daljnja istraživanja na većim uzorcima u odnosu na njihovo istraživanje (50).

Charlton i sur. su uspoređivali učinkovitost 1,5 g beta-glukana iz zobenih pahuljica i 3 g beta-

glukana iz zobene kaše kroz 6 tjedana u blago hiperkolesterolemičnih muškaraca i žena. Zanimljivo je da su našli jednaku učinkovitost različito primjenjivanih oblika i doze beta-glukana što potvrđuje da su svojstva za snižavanje kolesterola povezana s fizikalno-kemijskim svojstvima frakcije topljivog beta-glukana, a ne ukupnim sadržajem topljivih vlakana samo po sebi. Rezultati ove studije sugeriraju da manja količina (1,5 g) beta-glukana srednje molekulske mase s velikom topljivošću može biti jednako djelotvorna kao i veća količina (3g) visokog molekuskog beta-glukana. Kao što su Wolever i sur. sugerirali da, molekulska masa x koncentracija, može biti snažnija mjera bioaktivnosti beta-glukana jer su relativno neosjetljivi na vanjske faktore. To je u ovoj studiji i pokazano jer su vrijednosti MW x C bile slične pa je i postignuto slično smanjenje kolesterola (51).

Whitehead i sur. su u svojoj metaanalizi pokušali kvantificirati učinak beta-glukana od 3 g dnevno ali se studije dosta razlikuju zbog izvora zobi ili prirode prehrambenih proizvoda u kojima je uklopljen beta-glukanu što utječe na fizikalno-kemijska svojstva, a samim time i na viskoznost beta-glukana. Utvrdili su da prehrana s 3 g zobenog beta-glukana s MW > 100 kDa smanjuje ukupni i LDL kolesterol za 0,3 i 0,25 mmol/L u odnosu na kontrolu, bez utjecaja na HDL kolesterol i trigliceride. Također su primjetili značajnije smanjenje LDL kolesterola u ispitanika s dijabetesom tipa 2 i kod onih s većim početnim vrijednostima kolesterola (53).

U sustavnom pregledu literature kojeg su napravili Thies F. i sur. studije su pokazale smanjenje ukupnog kolesterola u rasponu od 2-19% i LDL kolesterola u rasponu 4-23%, uglavnom kod hiperkolesterolemičnih osoba, tek nekoliko studija je pokazalo povišenje HDL kolesterola za 4-11%. Međutim, autori su zaključili da smislenu sažetu procjenu nije moguće dobiti metaanalizom iz nekoliko razloga. Prvo, studije su bile previše heterogene, količina i vrsta korištenih zobnih proizvoda bili su različiti i kontrolne skupine uključivale su niz različitih tretmana, na primjer, rafinirana pšenica, proizvodi cjelovite pšenice, rižine mekinje, psyllium, voće ili bez kontrole. Trajanje studija (od 2 tjedna do 6 mjeseci) i početna koncentracija kolesterola u krvi bila je također raznolika. Neke studije su koristile proizvode obogaćene beta-glukanom kao i proizvode temeljene na specifičnim dijelovima zrna poput mekinja, a neki proizvode od cjelovitih žitarica. Idealna kontrolna skupina trebala bi barem uzeti u obzir nepromijenjeni ukupni unos energije tijekom istraživanja, zamjenjujući cjelovite žitarice s prehrambenim artiklima sa sličnom količinom rafiniranih žitarica (bijeli kruh itd.). Kada ispitivanja imaju za cilj identificirati aktivne dijelove ili komponente zrna, također bi

trebala biti uključena pozitivna kontrola (s cjelovitim zrnom). Studije u ovom pregledu općenito bi se mogle podijeliti u tri skupine: zobene mekinje, cjelovite zobene žitarice i zobena kaša. Za one koje su pokazale značajno smanjenje ukupnog kolesterola i/ili LDL-a, raspon korištenih doza je bio 25-135 g/d za zobene mekinje, 45-90 g/d za cjelovite zobene žitarice i 60-150 g/d za zobenu kašu (54).

Ho H. i sur. su u sustavnom pregledu i meta-analizi randomiziranih kontroliranih ispitivanja uočili značajno smanjenje LDL kolesterola, ne-HDL kolesterola i apolipoproteina B (apoB) uz srednju dozu beta-glukana 3,5 g (55). Ne-HDL kolesterol je čimbenik rizika za kardiovaskularnu bolest i izračunava se oduzimanjem razine HDL kolesterola od ukupnog kolesterola. Stoga je uključivao lipoprotein a i apolipoprotein B koji sadrži čestice poput LDL, IDL, VLDL kolesterola i ostale pro-aterogene čestice poput ostatka hilomikrona. Podaci iz nekoliko studija pokazuju da je ne-HDL kolesterol jači prediktor morbiditeta i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti od ostalih lipidnih parametara (44). Ova meta-regresijska analiza pokazala je na značajnu obrnutu povezanost između doze i razine LDL-a. Smanjenje LDL kolesterola u ispitivanjima je bilo gotovo dvostruko niže u onim studijama u kojima su davali  $\geq 3,10$  g/d zobenog beta-glukana u usporedbi s onima koji su davali  $< 3$  g/d. Ti rezultati dodatno podržavaju zdravstvene tvrdnje koje je postavila Health Canada i američka FDA da se snižavanje kolesterola može postići s minimalno 3 g/d zobenog beta-glukana. Ovo je prva metaanaliza randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja daje informacije o učinku zobenih beta-glukana na ne-HDL-kolesterol i apoB. Snižavanje kolesterola je općenito bilo veće kod osoba sa hiperkolesterolemijom. To je potvrđeno i ovom meta-regresijskom analizom pokazujući značajnu obrnutu povezanost između početne vrijednosti razine LDL kolesterola i opsega smanjenja LDL kolesterola (55).

Jedan problem s zobenim proizvodima je da se velika količina mora potrošiti da bi se statistički i klinički ostvarilo smanjenje serumske razine kolesterola. Potrošnja takvog proizvoda koji sadrži 3 g beta-glukana odgovara otpilike 40 g zobenih mekinja ili 60 g zobene kaše. Može se očekivati da konzumiranje zobenih proizvoda u jednom obroku može proizvesti gastrointestinalne nuspojave kod mnogih pojedinaca. Na primjer, literatura o proizvodu iz QuakerOat Tvrtke sugerira da njihovi proizvodi od zobi budu konzumirani nekoliko puta tijekom dana. Također primjećeno je da učestalost dnevnog uzimanja beta-glukana utječe na rezultate istraživanja. Uzimanje beta-glukana više puta dnevno može dovesti do veće učinkovitosti nego jednodnevno uzimanje. Zob je djelotvoran u snižavanju

kolesterola u hiperkolesterolemičnih subjekata, ali normokolesterolemički ispitanici nisu uvijek doživjeti isti učinak. Nažalost, studije kojima se ocjenjuju normokolesterolemički ispitanici obično ne pokazuju učinak snižavanja lipida zobenih proizvoda (20).

### **3.1.2. Ječmeni beta-glukan i promjena koncentracije kolesterola**

Drugi važan izvor beta-glukana je ječam. Dok zob sadrži oko 4% beta-glukana, u ječmu je prisutno 5-10% beta-glukana. Unatoč prirodno visokom sadržaju beta-glukana, manje ispitivanja istraživana su s ječmenim vlaknom s obzirom da je ječam manje ukusan nego zob i manje uobičajena dijetalna komponenta.

Keenan i sur. su ispitivali učinak koncentriranog ječmenog beta-glukana na hiperkolesterolemične ispitanike, tako da su ih podijelili u grupe koje su dobivale ili visoku ili nisku molekulsku masu za doze od 3 ili 5 g ječmenog beta-glukana. Nakon 6 tjedana uočili su da se prosječna razina LDL kolesterola snizila za 15% u grupi 5 g visoke MW, 13% u grupi 5 g niske MW i po 9% u obje grupe od 3 g u odnosu na početnu vrijednost. Slični rezultati zabilježeni su i za ukupni kolesterol, dok HDL kolesterol nije bio promijenjen liječenjem. Ova studija podupire korištenje koncentrata ječmenog beta-glukana u smanjenju kolesterola i rizika od kardiovaskularnih bolesti te smanjenju potrebe za farmakoterapijom ako se prehrana održi dugoročno. Stvaranje koncentrata beta-glukana s prosječnom molekulskom masom (50-400 kDa), praćeno je smanjenjem native molekulske mase ječmenog beta-glukana (1000 kDa). Ovo smanjenje MW poboljšava senzorička svojstva i performanse u hrani (7).

Yang i sur. su uočili smanjenje ukupnog kolesterola za 13,5% i 18,9% i LDL kolesterola za 19,4% i 24,3% kada su muške štakore hranili dijetama s dodatkom 2,5 g pročišćenog beta-glukana i 30% voštanog ječma koji daje oko 2,5 g beta glukana. Dijeta s voštanim ječmom povećala je aktivnost enzima kolesterol 7 $\alpha$ -hidroksilaze za 2,3 puta, a pročišćeni beta-glukan za 1,5. Razina mRNA (CYP7A1) u jetri paralelno je povećana s aktivnošću enzima. Bolji rezultati voštanog ječma u smanjenju kolesterola sugeriraju da posjeduje dodatni hipokolesterolemijski učinci poput tokotrienola ili drugih topljivih vlakana osim beta-glukana koji djeluju na način neovisan o CYP7A1 (56).

Meta-analiza AbuMweis i sur. koja se sastojala od 11 studija pokazala je da konzumacijom ječma ili beta-glukana iz ječma inkorporirana u različite prehrambene proizvode povezana značajno sa smanjenjem koncentracije ukupnog i LDL kolesterola te se potrošnja ječmenih proizvoda može smatrati dijetalnim pristupom smanjenja LDL koncentracije. Sveukupno,

ječam i beta-glukani iz ječma snizili su ukupni i LDL kolesterol za 0,30 mmol/l i 0,27 mmol/l u usporedbi s kontrolom, ali obrazac djelovanje ječma nije se mogao promatrati kao odgovor ovisan o dozi (57).

Međutim nisu sve studije koje istražuju ječam pokazale pozitivne promjene kolesterola. Niska topljivost vjerojatno je bila razlog zašto u studiji Keogh i sur. svakodnevna primjena 10 g beta-glukana u obliku koncentriranog praha, koji se ugrađivao u razne namirnice kao što su kruh, vafli i kolačići, nisu doprinijeli poboljšanju lipidnog profila u hiperkolesterolemičnih muškaraca. Čisti prah beta-glukana je opisan kao uglavnom netopljiv u hladnoj vodi, a očito nije bilo postupka solubilizacije prije ugradnje u prehrambene proizvode. Također ječam, za razliku od zobi, nije lako prihvaćen izvor hrane i teško je u prehranu ugraditi dovoljne količine da bi se postigao preporučeni unos 3 g beta-glukana bez obogaćivanja proizvoda. Izvedive mogućnosti za dijetu mora biti na neki način kapsulacija ili visoko obogaćivanje slično kao što se koristila zobena guma za komercijalne proizvode. Autori su opisali nekoliko mogućih razloga za smanjenu učinkovitost beta-glukana u studiji: nepovoljne strukturne promjene tijekom komercijalnog pročišćavanja, kao što je depolimerizacija linearne strukture što rezultira u smanjenoj molekulskoj masi i viskoznosti u probavnom traktu, blagi ekstrakcijski uvjeti (50–60 °C), koji možda neće deaktivirati endogene beta-glukanaze i mogu također dovesti do povećane depolimerizacije, procesi kuhanja koji su in vitro probavnom sustavu pokazali da mogu smanjiti pik molekulske mase, zamrzavanje i skladištenje, za koje je dokazano da smanjuju ekstraktabilnost, ali ne i molekulsku masu beta-glukana u crijevima. Količina unesenog beta-glukana dijelom utječe na hipokolesterolemijske učinke, jer viskoznost i molekulska masa topljivih vlakana u probavnom sustavu su kritični faktori (58).

Shimizu i sur. su u svojoj studiji na hiperkolesterolemičkim Japancima s BMI > 22 kg/m<sup>2</sup> proučavali uzimanje ječma s visokim sadržajem beta-glukana u svrhu smanjenja LDL i ukupnog kolesterola, te visceralne masnoće i opsega struka. Ispitanici su koristili 7 g beta-glukana dnevno kroz 12 tjedana. Visoki ječmeni beta-glukan je oljušten da bi se uklonile ljuskice (60% svakog zrnca), a preostalih 40% koristi se kao zrnati ječam. Unos ječma značajno je smanjio koncentracije LDL i ukupnog kolesterola u serumu te područje visceralne masnoće i opsega struka. Mehanizam smanjenja visceralne masti zbog unosa ječma različit je nego prilikom gubitka težine zbog vježbanja. Osim toga, neto promjene visceralne masti u ispitnoj skupini u 12 tjedana također nisu u korelaciji s promjenom koncentracije LDL-a u serumu. Mehanizam kojim se smanjuje visceralna masnoća čini se različitom od mehanizma smanjenja kolesterola i može varirati od genetske pozadine ispitanika. Nizak glikemijski



indeks ječma, koji utječe na lipidni metabolizam bi mogao biti jedan od mehanizama smanjenja visceralne masnoće unosom ječma. A ječam sadrži i druge komponente osim beta-glukana koji mogu utjecati na metabolizam lipida (59).

Kao što su proučavali zob, Ho i sur. su napravili sustavni pregled i meta-analizu randomiziranih ispitivanja koja su istraživala potencijal snižavanja kolesterola ječmenog beta-glukana na LDL, ne-HDL kolesterol i apolipoprotein B. Srednja doza 6,5 i 6,9 g/dan ječmenog beta-glukana u trajanju od 4 tjedna značajno je smanjio LDL (-7%) i ne-HDL (-7%), bez značajnih promjena u nivou apoB, u usporedbi s kontrolnim dijetama. Predloženi su lipoprotein koji nema visoku gustoću kolesterola (ne-HDL) i apolipoprotein B (apoB) kao relevantniji ciljevi za smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti. Ne-HDL sadrži sav aterogeni kolesterol, a na svim česticama aterogenih lipoproteina postoji i jedan apoB. Rezultati metaanalize potvrđuju da odnos doze i učinka nije prisutan između ječmenog beta-glukana i snižavanja kolesterola. Ipak, nekoliko faktora mogu objasniti nedostatak odgovora na dozu. Najvažnije, s obzirom da sadržaj beta-glukana u ječmu znatno varira (2–11%) ovisno o genotipu i faktorima okoliša teško je precizno izmjeriti učinak liječenja kada većina pokusa ne prijavi kemijsku analizu sadržaja beta-glukana. Nadalje, varijacija molekulske mase beta-glukana može utjecati na odgovor doze kao njegova fizikalno-kemijska svojstva uključujući topljivost i viskoznost koje su važne odrednice njegovog djelovanja za snižavanje kolesterola. Nedostatak studije je heterogenost s obzirom na ne-HDL kolesterol. Zbog znatne neobjašnjive heterogenosti i ograničenog broja pokusa, treba biti oprezan pri tumačenju podataka. (60).

Behall i sur. su istraživali utjecaj tri različite količine beta-glukana iz ječma na smanjenje kolesterola u umjereno hiperkolesterolemičnih žena i muškaraca. 3 dijeta su dizajnirane da sadrže približno jednaku količinu dijetalnih vlakana, ali različite količine beta-glukana (0, 3 i 6 g). Dijeta je uključivala ječmene pahuljice, ječmeno brašno ili zrnati ječam. Ukupni kolesterol nakon konzumacije dijeta smanjio se za 4%, 9% i 10% po niskoj, srednjoj i visokoj beta-glukan dijeti. Također zabilježen je i pad LDL kolesterola za 8%, 13,8% i 17,4%. Ovi rezultati ukazuju da promjene u prehrani, uključujući veću potrošnju cjelovitih žitarica kao što je ječam, rezultira većim unosom beta-glukana, a nižim unosom masti može smanjiti rizične čimbenike povezane s kardiovaskularnim bolestima. Veći unos beta-glukana rezultirao je većim smanjenjem ukupnog i LDL kolesterola posebno u muškaraca i žena u postmenopauzi (61).

### 3.1.3. Studije s zobnim i ječmenim beta-glukanom

Ibrügger i sur. su istraživali učinak beta-glukana iz tri različita izvora: zob, ječam i mutant ječma slične molekulske mase u dozi od 3,3 g na promjene ukupnog, LDL i HDL kolesterola. Potrošnjom zobenog beta-glukana tijekom tri tjedna rezultiralo je smanjenjem ukupnog i LDL kolesterola, dok to nije bio slučaj za niti jednog ječmenog beta-glukana, što ukazuje na potencijal beta-glukana u zobi, vjerojatno zbog njegove veće topljivosti i viskoznosti. Zob i ječam su bogati topljivi izvori beta-(1,3/1,4) glukana, linearnog polisaharida sadrži oko 70% (1,4)-O povezanih i 30% (1,3)-O povezanih beta-D-glukopiranozilnih jedinica. Polimerni lanac sastoji se od 85–90% celotriozilnih (DP3) i celotetraozilnih (DP4) jedinica spojenih beta-(1,3) vezama. Relativni omjer jedinica DP3 i DP4 naziva se i odnos DP3: DP4 koji se razlikuje između rodova žitarica kao i genotipova istih rodova i smatra se " otiskom prsta " pojedinačnih beta-glukana. Općenito, beta-glukani dobiveni iz zobi pokazuju manje omjere DP3: DP4 (1,5–2,3) od onih dobivenih iz ječma (1,8–3,5). Viskoznost jogurta u kojem je dodan zobeni beta-glukan bila je 3400 mPas, dok su jogurti s ječmenim beta-glukanima pokazivali sličnu viskoznost oko 1000 mPas. Značajnih promjena u koncentraciji ukupnog, LDL i HDL kolesterola nije bilo u odnosu na početne vrijednosti, ali zobeni beta-glukan je ipak pokazao veći hipokolesterolemijski učinak nego ječmeni. Autori su predložili da strukturne razlike između beta-glukana, uglavnom različiti omjeri DP3: DP4 koji utječu na topljivost objašnjavaju zašto su kod zobenih beta-glukana zabilježene promjene koncentracije kolesterola. Smatra se da je povećana viskoznost gornjeg sadržaja GIT-a nakon konzumacije beta-glukana zaslužna za inkapsuliranjemicela žučnih kiselina što dovodi do njihova veća izlučivanja. U trenutnoj studiji molekulske mase od 3 izvora beta-glukana su bile slične, tako uočena razlika u viskoznosti ne može se pripisati razlikama u molekulskoj masi. Drugi faktor koji utječe na viskoznost je topljivost beta-glukanske molekule, jer samo solubilizirani polimeri beta-glukana u stanju su se uplesti i oblikovati visoko viskozne otopine. Iako su beta-glukani iz žitarica klasificirani kao topljiva prehrambena vlakna, samo su djelomično topljivi u vodi. U kojoj su mjeri oni topljivi je usko povezano s njihovom molekularnom strukturom. Ustanovljene su znatne strukturne razlike u ječmu mutanta, matičnom ječmu i zobenom beta-glukanu s omjerima DP3: DP4 od 4,7 > 3,5 > 2,3, što implicira veću količinu DP3 oligomera u beta-glukanima ječma u odnosu na zobeni beta-glukan. Veći broj DP3 jedinica u beta-glukanu ječma mogu rezultirati nižom topljivošću, jer su DP3 jedinice organizirane u duljim ponavljajućim DP3 nastavcima, što je sklono agregaciji i tvorbi netopljivih oblika. Stoga količina netopljivog beta-glukana može odrediti viskoznost i povezane fiziološke učinke (40).

Rabey i sur. su ispitivali utjecaj zobenih i ječmenih mekinja koji su bili zastupljeni 10% u prehrani štakora na parametre lipida i histološke promjene. U svojoj studiji su pokazali na značajno smanjenje razine lipidnog peroksida i povećanje antioksidansa GST i katalaze u usporedbi s kontrolom, što ukazuje na zaštitnu ulogu dijetalnih vlakana koje sadrže beta-glukan. Beta-glukan ima snažne antioksidativne osobine koje pomažu u sprečavanju oštećenja stanica. Također su zaključili da su zobene mekinje djelovale učinkovitije od ječmenih u smanjenju razine lipidnog profila u štakora (62).

O većoj učinkovitosti beta-glukana iz zobi u odnosu na ječam pokazali su i Biörklund i sur. koji su proučavali učinak dvije doze od 5 i 10 g iz zobi i ječma na ljudima. Smanjenje ukupnog kolesterola je bilo 7,4% za 5 g zobi, 4,5% za 10 g zobi, 3,1% za 5 g ječma i 4,2% za 10 g ječma. Ovi različiti rezultati kod ljudi mogu biti posljedica čimbenika kao što su doza beta-glukana, prerada hrane, čvrsti ili tekući oblici ispitivanja, početna koncentracija kolesterola ispitanika ili dizajn studije. Uz to, može postojati razlika u topljivosti između beta-glukana u zobi i ječmu, a prerada hrane može i dalje utjecati na ovo. Lambo i sur. analizirali su topljivost ječma i zobi i ustanovili da samo 15–20% ječmenih beta-glukana je topljivo, dok je gotovo 70% zobenih beta-glukana topljivo. Ovo ispitivanje nije moglo pokazati ovisnost doze i učinka 5 g zobi i ječma u usporedbi s 10 g. Istraživanje je pokazalo da količina beta-glukana u prehrambenom proizvodu ne mora nužno predvidjeti njegov utjecaj na koncentraciju kolesterola u serumu (63).

U meta-analizi Zhu i sur. koja je uključivala 17 randomiziranih kliničkih studija s 916 ispitanika, pokazala je da konzumacijom beta-glukana iz zobi i ječma, značajno se smanjenje ukupni kolesterol (-0,26 mmol/L), LDL kolesterol (-0,21 mmol/L), bez značajnih razlika u HDL kolesterolu, trigliceridima i glukozi. Model doza-učinak u ovoj meta-analizi također pokazuje promjenu LDL kolesterola s odgovarajućim povećanjem doze beta-glukana. Nije nađena značajna heterogenost među ispitivanim studijama. Rezultati podupiru ulogu beta-glukana za snižavanje lipida u smanjenju srčanih bolesti i aterosklerozom povezanih srčanih incidenata (64).

Tiwari i sur. su u svojoj meta-analizi od 126 kliničkih studija podržali preporuku FDA da se korištenjem 3 g beta-glukana dnevno smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti. Utvrdili su da konzumacijom beta-glukana iz zobi i ječma smanjuje se ukupni kolesterol za 0,60 mmol/L, LDL kolesterol za 0,66 mmol/L, omjer triglicerida i triacilglicerola za 0,04 mmol/L i povećava HDL za 0,03 mmol/L. Meta-analiza je pokazala veću heterogenost među studijama

što može biti dijelom povezano s različitom točnošću u procjeni razine unosa beta-glukana zbog različite matrice hrane. Uz to, statistička heterogenost je neizbježna zbog velikih varijacija u dizajnu studije (65).

### **3.1.3. Beta-glukan iz kvasca (*Saccharomyces cerevisiae*) i promjena koncentracije kolesterola**

Kvasac koji se koristi u pivovari i pekarama obiluje beta-glukanima. Nakon prerade, kvasac sadrži do 85% beta-glukana. Za razliku od beta-glukana iz zobi, kvašćev beta-glukan ima malu viskoznost i nisku topljivost u vodi (19). Ipak, to može poboljšati profil lipoproteina u serumu, kao što su potvrdili Nicolosi i sur. u svojoj studiji na 15 hiperkolesterolemičnih muškaraca koji su konzumirali 15 g vlakana putem voćnog soka 8 tjedana, ukupni kolesterol se smanjio za 6%, LDL kolesterol za 8% i HDL se povećao za 9% (66).

Lobato i sur. su proučavali metabolički utjecaj 30 mg/kg beta-glukana iz kvasca *Saccharomyces cerevisiae* na štakorima kojima je induciran dijabetes i utvrdili smanjenje koncentracije glukoze za 30%, triglicerida za 32% i ALT enzima za 41%. Iako je bio korišten beta-(1,3/1,6) glukan za kojeg se zna da posjeduje antitumorske, antivirusne i imunostimulirajuće karakteristike, u ovoj studiji je pokazano da ima i metaboličke aktivnosti u smanjenju glukoze i triglicerida. Stoga upotreba beta-glukana iz kvasca se može smatrati kao pomoćni alat u kontroli metabolizma dijabetičara (6).

Araújo i sur. su pokazali metaboličko djelovanje beta-glukana iz kvasca na pretilim štakorima smanjujući razinu ukupnog kolesterola (-13,33%), triacilglicerola (-16,77%) i glukoze (-23,97%) (27).

Kusmiati i Dhewantara su proučavali utjecaj različitih doza kvašćevog beta-glukana u štakora i utvrdili da je što je veća doza beta-glukana, veći je utjecaj na smanjenje ukupnog kolesterola i triglicerida u štakora, tako da su najveći učinak imali pri dozi od 40 mg beta-glukana u odnosu na 10, 20 i 30 mg (33).

Cao Y i sur. su u svojoj studiji pokazali da kvašćev beta-glukan smanjuje ekspresiju mRNA CYP7A1, CYP8B1 i Aqp8 gena, smanjuju gensku ekspresiju biosinteze kolesterola i mijenjaju metabolizam žučnih kiselina (67). Vetvicka V i sur. su svojom studijom utvrdili da visoko pročišćeni beta-glukani iz kvasca mijenjaju razinu kolesterola u plazmi kao i ostale pokazatelje povezane s aterogenom progresijom u miševa. Činjenica je da i ovi beta-glukani snažno stimuliraju monocite i makrofage podupiru hipotezu osi makrofaga-kolesterola (68).

Beta-glukan iz kvasca je ukusniji nego beta-glukan izoliran iz zobnih mekinja jer nema okusa, mirisa, bezbojan je, nije topljiv u vodi. Proizvod je otporan na toplinu (121 ° C 30 min), pH stabilan (između 2 i 12), a smicanje stabilno jer su većine beta-(1,3) veze netopljive, za razliku od topljivih beta-(1,4) veza koje se nalaze se u zobnim mekinjama. Ovo svojstvo je posebno važno jer proizvod dobiven kvascem može se lako miješati s tekućinama bez geliranja ili tvoreći viskoznu masu. Proizvod od kvasca kada se doda u tekućine ima kremast okus za usta. Beta-glukan iz kvasca je znatno svestraniji od zobnih proizvoda jer se lako ugrađuje u razne namirnice. Potrebno je više kliničkih istraživanja za potvrdu opsega učinka toga beta-glukana iz kvasca na snižavanje kolesterola. Trenutno i kvašćev beta-glukan i zobni mogu sniziti ukupni i LDL kolesterol i tako smanjiti rizik od razvoja srčanih bolesti (20). Pošto beta-glukan iz kvasca je niske topljivosti u vodi i stvara nisku viskoznost, mehanizam snižavanja kolesterola vjerojatno posljedica drugih mehanizama poput vezanja topljivih vlakana na žučne kiseline, smanjenje koncentracije inzulina u serumu ili povećane proizvodnje kratkolančanih masnih kiselina (69).

## 4. RASPRAVA

Unatoč značajnim poboljšanjima u prevenciji, dijagnozi i terapiji, kardiovaskularna bolest ostaje vodeći uzrok obolijevanja i smrtnosti u Sjedinjenim Američkim Državama i većini zapadnih zemalja. Jedan dobro utvrđen način smanjenja rizika od razvoja kardiovaskularne bolesti je snižavanje LDL-a u serumu promjenom prehrane. To uključuje smanjenje unosa zasićenih masti i kolesterola i povećanje unosa nezasićenih cis masti, te važnost drugih prehrambenih pristupa, poput povećanja unosa vlakana topljivih u vodi. Tijekom proteklih desetljeća bilježi se sve veći interes i potrošnja prirodnih ljekovitih biljnih proizvoda za ublažavanje ili smanjenje rizika povezanog s kardiovaskularnom bolešću, dijabetesom i rakom, koji su odgovorni za značajan morbiditet i mortalitet.

Smanjenje 1% serumskog kolesterola može smanjiti smrtnost od srčanih bolesti za 2%. Lijekovi su rezervirani za rizičnu hiperkolesterolemiju kod pacijenata koji ne postignu zadovoljavajuće razine kolesterola s programom prehrane i vježbanja. Najčešće propisani lijekovi su statini od kojih se može očekivati smanjenje ukupnog kolesterola za 25%, smanjenje LDL-a za 35% i povećanje HDL-a u prosjeku za 10%. Prehrana uključena po programu Nacionalnog obrazovanja o kolesterolu (engl. *Nacional cholesterol education program, NCEP*), koja ograničava unos ukupnih masti, zasićenih masti i kolesterola, i terapija lijekovima činili su jednu četvrtinu smanjenja smrtnosti u Americi. Ovo uključuje snižavanje krvnog tlaka, zaustavljanje pušenja i snižavanje razine kolesterola u serumu. Od tih 25%, samo jedna trećina odnosi se na smanjivanje lipida (20).

Nije lako potaknuti ljude da naprave drastične promjene u svojim prehrambenim navikama, ali specifične dijetalne komponentne mogu pomoći u sprečavanju stvaranja poremećaja metabolizma lipida. Jedna od strategija za smanjenje rizika od bolesti je preporuka za povećanom upotrebom hranjivih sastojaka i funkcionalne hrane koja ima visoku hranjivu vrijednost i učinak na snižavanje kolesterola. Topljiva vlakna beta-glukana su opisana kao lako dostupna, jeftina i relativno netoksična nefarmakološka tvar za smanjenje kardiovaskularnog rizika, snižavajući koncentraciju kolesterola u krvi. Topljivi beta-glukan u vlaknima već je prisutan i komercijalno se koristi za modificiranje teksture hrane kao punilo i nadomjestak masti. Rutinska nadopuna prehrane s umjerenom količinom beta-glukana praktičan je, jednostavan i nefarmakološki način za smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti, posebno kod osoba s većim rizikom. Treba napomenuti da se lipidni profili mijenjaju

ubrzo nakon prebacivanja prehrane, a konzumiranje beta-glukana treba održavati dugoročno kako bi se održale niže koncentracije lipida. Usklađenost s potrošnjom bila je prema autorima prihvatljiva, ali dugoročno pridržavanje često predstavlja problem s prehranbenim intervencijama (70).

Kombinacija 2 lipidna faktora rizika, kao što su izračunati omjeri LDL i HDL kolesterola i ukupnog kolesterola i HDL kolesterola se također koristi za procjenu kardiovaskularnog rizika s poboljšanom osjetljivošću i specifičnošću. Ne-HDL-kolesterol je novi čimbenik rizika i izračunava se oduzimanjem razine HDL kolesterola od ukupnog kolesterola. Podaci iz nekoliko velikih studija pokazuju da je ne-HDL kolesterol mnogo jači prediktor morbiditeta i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti od ostalih lipidnih parametara. Tako, rutinska nadopuna prehrane s umjerenom količinom beta-glukana praktičan je, jednostavan i nefarmakološki način za smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti, posebno kod osoba s većim rizikom (44).

#### **4.1. Utjecaj podloge i prerade proizvoda s beta-glukanom na učinak smanjenja kolesterola**

Žitarice se rijetko konzumiraju sirove; najmanje jedan korak kuhanja općenito je potreban da biste ih mogli sigurno jesti. Metode kuhanja i obrade općenito će izmijeniti fizikalno-kemijske karakteristike beta-glukana, poput molekulske mase, ekstraktabilnosti i rezultirajuće viskoznosti. Stoga, zdravstveni utjecaj beta-glukana ovisit će ne samo o primijenjenoj dozi, već i o načinu na koji se prerađuju ili pretvaraju u prehranbene proizvode.

Visoka viskoznost je oznaka beta-glukana i funkcija je koncentracije beta-glukana u otopini i njezine molekulske mase. Vrijedno je naglasiti da mjerenja ekstraktabilnosti glukana ovise o mnogim čimbenicima uključujući temperaturu, pH i prisutnost probavnih enzima. Na primjer, povećanje temperature ekstrakcije povećava topljivost polimera, što rezultira većom ekstrakcijom. Stoga su in vitro postupci ekstraktabilnosti dizajnirani tako da oponašaju gastrointestinalni sustav (71).

Izrada kruha vrlo je popularan način konzumiranja žitarica, ali kruh je pretežito proizveden od pšenice. Međutim, količina beta-glukana u kruhu može se povećati upotrebom brašna s većom količinom beta-glukana (npr. u raženom kruhu) ili dodavanjem frakcija bogatih beta-glukanima (npr. kruh na bazi pšenice obogaćen zobnim mekinjama). Endogeni enzimi prirodno prisutni u pšenici, ali i u brašnu koje sadrži beta-glukane, osjetljivi su na velike izmjene strukture polimera beta-glukana. Ovu specifičnu temu temeljito su proučavali

Andersson i sur. u raženom kruhu s raženim brašnom obogaćenim zobenim mekinjama s različitim aktivnostima endogenih enzima. Autori su izvijestili sustavno smanjenje MW s vremenom fermentacije u prvih nekoliko minuta fermentacije. Zanimljivo je da su endogeni enzimi istodobno odgovorni za povećanu ekstraktabilnost polimera beta-glukana kroz razgradnju staničnih zidova ostalih polisaharida koji su prirodno zapleteni s beta-glukanima u zrnu. S kratkim fermentacijskim vremenima, ekstraktabilnost se udvostručila u odnosu na nativnog brašno, ali je potom smanjen pri dugim fermentacijskim vremenima ispod nativne ekstraktabilnosti. Ovaj posljednji učinak je bio povezan sa samopovezivanjem beta-glukanskih oligomera kako bi se formirali netopljivi kompleksi. Razina aktivnosti endogenih enzima sama po sebi nije utjecala na sadržaj glukana koji se mogu ekstrahirati (71).

Pečenje u pećnici imalo je zanemariv utjecaj na MW i ekstraktibilnost beta-glukana. Nekoliko autora je izvijestilo i o razgradnji polimera i poboljšanoj ekstraktabilnosti tijekom izrade kruha. Tosh i sur. su izvijestili o samoagregaciji enzimskih stvorenih oligomera beta-glukana u proizvodnji muffina uključujući beta-glukanazu. Rezultat djelomične depolimerizacije iz dodatka enzima dobivena je ekstraktabilnost beta-glukana u različitoj mjeri: ekstraktabilnost se povećava sa smanjenjem MW, a zatim se mijenja nakon samosastavljanja mreža gelova u otopinama, koji proizlaze iz djelomično depolimeriziranih beta-glukana. Najniže vrijednosti ekstraktabilnosti izmjerene su na 17% pri niskim MW nasuprot 54% pri visokim MW (72).

Zobene mekinje, kuhana kaša, muffini i žitarice za doručak obično su hrana za koje se pokazalo da sadrže visoko molekulske beta-glukane. Beer i sur. su primjetili da postupak pečenja muffina (20 min na 200°C) doveo je do niže MW, ali do povećanja ekstraktabilnosti beta-glukana. Uključivanje kuhane hrane u cikluse zamrzavanja-odmrzavanja može također utjecati na ekstraktabilnost beta-glukana molekularnim preuređenjem. Kao što su izvijestili Beer i sur. skladištenjem zamrzavanjem smanjuje se ekstraktibilnost beta-glukana u muffinima ali se ne mijenja molekulska masa. Nakon osam tjedana skladištenja u zamrzavanju, ekstraktibilnost je smanjena za 50%. Autori su te promjene pripisali molekularnoj organizaciji tijekom skladištenja (tj. agregaciji lanaca), što dovodi do suzbijanja vode iz polisaharidne matrice (73). Kada se materijal podvrgava u nekoliko ciklusa smrzavanja i odmrzavanja, Lan-Pidhainy i sur. također su opazili smanjenu ekstraktabilnost, od 24% nakon dva ciklusa do preko 50% nakon četiri ciklusa. Iako je MW nakon četiri ciklusa bila su značajno niža, svi su muffini zadržali ukupne visoke vrijednosti MW (74).



Popularan način prerade hrane bogate beta-glukanima je ekstruzija. Ekstruzija (istiskivanje) je istovremeno vrlo intenzivan proces primjenjujući visoki tlak, smicanje i temperaturu za stvaranje proizvoda hrane s nizom struktura i tekstura. Ekstruzija će razgraditi i reorganizirati zobenu matricu u jednoličniju strukturu. To može rezultirati denaturacijom proteina i agregacijom, solubilizacijom i razgradnjom stanične stijenke polisaharida i djelomičnim razaranjem kompleksa amiloze – lipida. Te promjene u strukturi i interakcijama vjerojatno će utjecati na probavljivost hrane i kasnije na fiziološke reakcije (npr. lipemiju, kolesterolemija i glikemija). Ekstrudiranje se može razlikovati od tradicionalnog kuhanja kaše ili pečenja tijesta po visokim tlakom/visokim smicanjem koji će se primijeniti na proizvod. Ekstruzija može utjecati na MW i ekstraktabilnost beta-glukana ovisno o primijenjenim parametrima. Uobičajeni kultivar pokazao je veću ekstraktabilnost nakon ekstrudiranja i povećanu ekstraktabilnost sa povećanjem vlage na svakoj razini temperature. Razlike su pripisane primarnim strukturnim razlikama ovisnim o sorti (71).

Tradicionalna prerada namirnica bogatih beta-glukanom tako će uvijek dovesti do promjene MW ili ekstraktabilnosti ili oboje, kao što je sažeto u Tablici 4. Nadalje, fizički izvor beta-glukana, mekinja, brašna ili valjanih zrna ili po prirodi recepta koji će biti obrađen utjecat će i na strukturne promjene koje je donijela obrada. Promjene u ekstraktabilnosti i MW zauzvat će utjecati na viskozno ponašanje hrane i njegovih okusa i fizioloških učinaka koje može imati. Kombinacija kliničkih pristupa s temeljitom karakterizacijom strukture polimera beta-glukana je kritički aspekt koji treba uzeti u obzir (71).

Tablica 4. Pregled tipičnih promjena beta-glukana uzrokovane različitim procesima (71)

<b>Tip procesa</b>	<b>Učinak procesa</b>
<b>Enzimski procesi (npr. pravljenje kruha)</b>	Velika redukcija MW Povećana ekstraktabilnost Stvaranje forme gela
<b>Kuhanje i ekstruzija</b>	Veliko smanjenje MW pod ekstremnim uvjetima kuhanja (visoka temp., niska vlaga) Povećana ekstraktabilnost
<b>Zamrzavanje i ciklusi zamrzavanja i odmrzavanja</b>	Smanjenja ekstraktabilnost zbog agregacije

*Skraćenice:* MW – molekulska masa

Neki procesi poput fermentacije, hidrolize i drugi mogu utjecati na aktivnosti beta-glukana u snižavanju kolesterola. Tako su Bae i sur. izvijestili da enzimatskom hidrolizom zobnog beta-glukana se poboljšao učinak snižavanja kolesterola više nego u nativnom beta-glukanu. Njegov hidrolizat značajno je smanjio debljanje štakora i poboljšao serumski lipidni profil, posebno razinu triglicerida u serumu koja je bila značajno niža u štakora kada su ih hranili hranom dopunjenom hidrolizatom beta-glukana, dok se sadržaj HDL kolesterola u serumu povećavao od 42%-62%. Nadalje, prehrana koja sadrži hidrolizat beta-glukana smanjila je LDL i VLDL kolesterol za 25%-31%, odnosno 0,2%-2,3%. (75).

Podloga hrane kao i molekulska masa beta-glukana, pokazalo se da utječu na svojstva beta-glukana. Kerckhoffs i sur. izvijestili su da beta-glukan ugrađen u kruh i kolačiće snižava serumski LDL kolesterol neznatno (za 0,020 mmol/L) za svaki gram beta-glukana. Kada je isti izvor beta-glukana ugrađen u voćni sok, smanjenje je bilo 0,052 mmol/L. Pored toga, ugradnja beta-glukana u zobeno mlijeko je snizilo serumske koncentracije LDL kolesterola za 0,063 mmol/L za svaki gram beta-glukana. Ovi rezultati sugeriraju da se učinkovitost preparata beta-glukan povećava kada su ugrađeni su u tekuće proizvode. Međutim, Beer i sur. nisu otkrili učinak instantnog obogaćenog beta-glukana na smanjenje kolesterola. Taj se nedostatak objasnio niskom topljivošću i umjerenom molekulskom masom (1000 kDa) korištenog beta-glukana. Ti rezultati sugeriraju da molekulska masa sama po sebi ne može predvidjeti učinke beta-glukana na snižavanje kolesterola. Rezultati Kerckhoffove studije pokazuju da preparat s beta-glukanom snižava serumske koncentracije ukupnog i LDL-kolesterola kada se ugradi u voćni napitak. (36).

#### **4.2. Utjecaj fizikalno-kemijskih svojstava beta-glukana na smanjenje kolesterola**

Funkcionalno vlakno se sastoji od koncentriranih, neprobavljivih ugljikohidrata koji imaju blagotvorne fiziološke učinke na ljude. Institut za medicinu preporučio je uklanjanje pojmova topljivih i netopljivi. Preporučeni su novi izrazi, viskozni i fermentirani za opisivanje fizikalno-kemijska svojstva vlakana. Viskozna vlakna mogu odgoditi pražnjenje želuca, što rezultira osjetom punoće, što može pomoći u kontroli težine. Odgođeno pražnjenje želuca također može smanjiti postprandijalnu koncentraciju glukoze u krvi što dovodi do veće inzulinske osjetljivosti (52).

Utvrđeno je da su karakteristike beta-glukana, njegova topljivost i molekulska masa, važne odrednice njegovog djelovanja za snižavanje kolesterola. Visoko topljiv u vodi beta-glukan, s umjerenom do velikom molekulskom masom, može smanjiti serumsku razinu LDL

kolesterola bolje od beta-glukana s niskom topljivošću u vodi i niskom molekulskom masom. S druge strane, osjetilna svojstva hrane obogaćena beta-glukanom pozitivnije se osjeti sa nižom molekulskom masom beta-glukana. Nedostatak učinka beta-glukana na snižavanje kolesterola u pojedinim studijama bilo je pripisano manjoj molekulskoj masi te manjoj postignutoj viskoznosti (57).

Fizikalno-kemijska svojstva više nego dnevni unos vlakana su određujući faktori za smanjenje kolesterola. U Kerckhoffs-ovoj studiji, primjećeno je da količina beta-glukana uklopljenog u hrani nužno ne predviđa opseg smanjenja kolesterola (35). U Naumannovoj studiji su zaključili da s tekućom hranom koja se temelji na zobi, smanjenje kolesterola je bilo umjereno, ali konzistentnije nego s čvrstom ili polučvrstom hranom sa sličnim količinama beta-glukana (36). Međutim, rezultati su bili više oprečni kad je matrica hrane bila složenija. Može se istaknuti da dodavanje beta-glukana u napitcima (npr. ekstrakt zobi), posebno kiselim poput napitaka na bazi voća, može rezultirati smanjenjem molekulske mase beta-glukana.

Wolever i sur. su utvrdili da učinak zobenog beta-glukana ovisi o njegovoj viskoznosti koja, zauzvrat, ovisi o molekulskoj masi i topljivosti. 3-4 g dnevno zobenog beta-glukana s molekulskom masom u rasponu od  $5,3 \times 10^5$  do  $2,2 \times 10^6$  g/mol značajno je smanjio LDL za 4,8 do 6,5%, dok 4 g dnevno zobenog beta-glukana sa  $2,1 \times 10^5$  g/mol nije imalo značajnog učinka (42).

Beta-glukani iz zobi su pokazali veći potencijal u smanjenju kolesterola u odnosu na ječmeni zbog bolje topljivosti i viskoznosti (40). Beta-glukan iz kvasca *Saccharomyces cerevisiae*, osim svojih imunomodulatornih aktivnosti, pokazao je i potencijal u smanjenju lipida, ali potrebna su još klinička istraživanja koja bi razjasnila njegov mehanizam djelovanja (69).

Iako većina studija pokazuje trend smanjivanja kolesterola u serumu tijekom konzumacije proizvoda s beta-glukanom, veličina ovog učinka je varijabilna, a u nekim slučajevima nije bilo statistički značajnog učinka. U dopuštanju zdravstvenih tvrdnja, američki FDA predložio je niz mogućih objašnjenja za ovu varijabilnost, uključujući slabu topljivost ili smanjenu molekularnu masu beta-glukana u konzumiranoj hrani, što bi smanjilo sposobnost beta-glukana da stvara viskozne otopine u crijevima (44).

### **4.3. Utjecaj početnih razina kolesterola na smanjenje koncentracije kolesterola**

Većina studija koja je izvijestila o smanjenju koncentracija kolesterola su provedena kod hiperkolesterolemičnih pojedinaca. Ibrügger i sur. su razmatrali u svojoj studiji da su osnovne koncentracije LDL kolesterola bile možda preniske da bi se opažale učinke smanjenja kolesterola. To se slaže s drugim studijama u kojima je uočen nedostatak hipokolesterolemijskih učinaka beta-glukana u osoba koje pokazuju niske početne koncentracije kolesterola (40). Swain i sur. su sugerirali da nedostatak učinaka zobi, može se pripisati niskim početnim koncentracijama kolesterola, a smanjenje od 12,8% ukupnog kolesterola Anderson i sur. su objasnili visokom početnom koncentracijom kolesterola (50).

Metaanalizom Ripsin i sur. pokazano je veće smanjenje ukupnog kolesterola i LDL-a kod osoba s višom razinom kolesterola, posebno kada se koristi doza od 3 g ili više zobnih vlakana (45). Brown i sur. su pokazali veći pad LDL-a u studijama u kojima su ispitanici imali prosječnu početnu razinu LDL-a  $> 4,3$  mmol/L u usporedbi s ispitanicima s LDL-om  $< 4,3$  mmol/L, iako je ta razlika bila neznatno značajna (49).

Dopuna prehrane s beta-glukanom može biti relevantnija u populaciji s općenito malim uobičajenim unosom prehrambenih vlakana kao što je tipična zapadnjačka prehrana (40).

### **4.4. Utjecaj učestalosti davanja beta-glukana na smanjenje koncentracije kolesterola**

Od velike važnosti za ishod može biti učestalost primjene beta-glukana. Da utječe na izlučivanje žučne kiseline, možda je poželjnije konzumirati hranu s beta-glukanima nekoliko puta dnevno. Konzumiranje jednom dnevno žitarica koje sadrže 3 g beta-glukana visoke viskoznosti nisu značajno smanjili ukupni kolesterol i LDL u usporedbi s kontrolnim žitaricama. Suprotno tome, 4 g topljivih vlakana beta-glukana i psylliuma uzimanih kao četiri obroka dnevno smanjila je koncentraciju lipida u usporedbi sa kontrolnom dijetom, kao i 2,5 g beta-glukana konzumiranih dva puta svakodnevno uz glavne obroke. Pored toga, moglo bi biti i poželjnije miješati topljiva vlakna s hranom (a ne uzimati između obroka) kako bi maksimalno utjecali na serumski kolesterol. Dakle, razlika u lipidnom odgovoru između studija mogu se objasniti i učestalosti primjene beta-glukana. Ovo može biti važno pitanje koje treba istražiti ubuduće u razvoju hrane obogaćene sa koncentriranim beta-glukanima (46).

#### **4.5. Utjecaj genetskih polimorfizama na promjenu kolesterola**

Polimorfizmi u genu apolipoproteina e poznati su da utječu na koncentraciju kolesterola i na odgovor kolesterola na dijetu s malo masnoće. U općenitoj populaciji zabilježene su najveće koncentracije kolesterola kod pojedinaca s alelom e4 i najnižim u onima s e2. Također je objavljeno da je reakcija pojedinca na promjenu prehrane koja uključuje prehrabena vlakna može biti pod utjecajem pojedinačnog genotipa apo e; nosači alela e2 više reagiraju nego oni koji nemaju alel e2 (32). Primijećeno je da dugoročno povećanje unosa dijetalnih vlakana, prividno povećava apsorpciju masti kod subjekata s alelom e3 zbog povećanog bazena žučne kiseline i povećane tvorbe micela. Podvrgavanje genotipizaciji može biti dodatan pristup koji bi se mogao razmotriti za potrebe regrutacije predmeta i mogu pomoći objasniti neki diskretan nalaz. Međutim, nedavna meta-analiza sugerira da će 3 g beta-glukana dnevno biti povezano samo s 1,8% smanjenjem koncentracije kolesterola, promjena koja zahtijeva veličinu uzorka od > 500 ispitanika kako bi pokazali statistički značaj. To bi moglo objasniti nedostatak značajne hipokolesterolemije u ovoj studiji (50).

Smanjenje ukupnog kolesterola s 3 g visoko molekulskim beta-glukanom bio je izraženiji za nosače G alela (GG homozigoti i GT heterozigoti) nego za homozigote nosače T alela. G alelni nosači nisu se razlikovali od homozigotnih nosača T alela u smanjenju LDL-a kolesterola. GG homozigoti pokazali su tendenciju prema većem smanjenju LDL kolesterola; međutim, razlika nije dostigla statističku značajnost u usporedbi s homozigotnim T nosačem alela. Ne postoji linearna veza između promjene kolesterola i log viskoznosti kod nosača CYP7A1 SNP rs3808607 T homozigota za LDL kolesterol (76).

Iako je biološka razlika između alela G i T u regulaciji metabolizma žučnih kiselina i kolesterola nije sasvim jasna, rezultati studije Wang i sur. pokazuju da nosači alela rs3808607-G više reagiraju na prekid enterohepatičke cirkulacije žučnih kiselina koju potencijalno inducira beta-glukan. Stoga predlažu da visoko molekulski beta-glukan (visok viskozitet) i pojedine genetske pozadine (posebno G alel rs3808607) dva su ključna faktora odgovorna za djelotvornost snižavanja kolesterola beta-glukanom. Stoga genetske varijante CYP7A1 i MW beta-glukana zajedno mogu pružiti bolje objašnjenje na različit učinak na razinu lipida opaženu u prethodnim studijama. Zaključno, ovi rezultati pokazuju da je visoko molekulski beta-glukan, ali ne i nisko molekulski djelotvoran u snižavanju koncentracije ukupnog kolesterola u serumu. Ova studija pruža dokaze da su pojedinci koji nose alel G na CYP7A1 SNPrs3808607 više odgovorniji na snižavanje koncentracije kolesterola u cirkulaciji

nego pojedinci homozigoti za alel T (76).

#### **4.6. Utjecaj beta-glukana s ostalim komponentama u hrani na smanjenje koncentracije kolesterola**

Sinergija hrane znači da je djelovanje nekih hranjivih sastojaka i fitokemikalija u cjelini prirodnog matriksa hrane veći nego odgovarajuće djelovanje istih sastojaka hrane kad se uzima pojedinačno. Na primjer, beta-glukani su povezani sa staničnim zidovima u vanjskim slojevima endosperma i smatra se da su uključeni u zaštiti od topline ili stresa suše. Stoga njihova svojstva i mjesto u tkivu tijekom hidratacije i obrade može biti presudna za njihov utjecaj na zdravlje tijekom probave. In vitro i in vivo studije jasno su pokazale blagotvoran učinak zobi na hiperkolesterolemiju, što je malo vjerojatno posljedica isključivo beta-glukana, nego kombiniranog i sinergijskog djelovanja nekoliko zobnih spojeva koji djeluju zajedno na smanjenje razine kolesterola u krvi. Jedan od glavnih izazova s kojim se industrija danas suočava je pronalazak pravog balansa između neprerađene ili malo prerađene hrane i visoke razine transformacije hrane. Zob treba preraditi da bi ga se sigurno konzumiralo, ali ne do te mjere da gubi svoje hranjive vrijednosti i obrada postaje štetna. Daljnje istraživanje stoga bi trebalo imati za cilj identificiranje najaktivnijih oblika zobi i kombinacija hranjivih tvari i fitokemikalija ovisno o razini kolesterola i riziku od kardiovaskularnih bolesti.

Nađeno je da pročišćeni oblici beta-glukana su manje učinkoviti u promjeni lipida u krvi nego netaknuta zobena tkiva. Glavne modifikacije koje se događaju s beta-glukanom tijekom prerada zobi i proizvoda od zobi je depolimerizacija. Depolimerizacija beta-glukana događa se ako prisutne beta-glukanaze u zobnim zrcima nisu inaktivirane. Smanjenje molekulske mase beta-glukana je također primijećena tijekom proizvodnje pekarskih proizvoda kao što je prikazano s zobnim kruhom koji sadrži pšenično brašno. Beta-glukanaze prirodno prisutne u pšeničnom brašnu razgrađuje beta-glukan tijekom fermentacije (77).

#### **4.7. Ostali pozitivni učinci beta-glukana**

Blagotvorno djelovanje beta-glukana prijavljeno je kod bolesnika sa šećernom bolešću, hipertenzijom, infekcijama i kardiovaskularnim bolestima. Nadalje, beta-glukan može podnijeti većina ljudi koji pate od celijakije (17).

### ***Beta-glukan i dijabetes tipa 2***

Beta-glukani imaju i druge povoljne metaboličke učinke u većim dozama. Primjenom većih količina prehrambenih vlakana (topljivih i netopljivih) dokazano se poboljšava osjetljivost stanica na inzulin. Beta-glukani smanjuju apsorpciju glukoze iz crijeva zbog čega se smanjuje i lučenje inzulina. Također povećavaju osjetljivost tkivnih stanica na inzulin (22). Produkti fermentacije beta-glukana u debelom crijevu, kratkolančane masne kiseline, pozitivno djeluju na homeostazu glukoze i inzulina smanjujući inzulinsku rezistenciju. Propionska i maslačna kiselina povećavaju ekspresiju transportera glukoze (GLUT-4) u mišićima putem nuklearnog receptora PPAR $\gamma$ . Aktivacijom PPAR $\gamma$  povećava se i ekspresija GLUT-4 u adipocitima. Smanjenje glikemijskog indeksa posljedica je odgođenog pražnjenja želuca i veće viskoznosti hrane u tankom crijevu (1).

### ***Beta-glukani i hipertenzija***

Prehrambena vlakna mogu utjecati na krvni tlak modulacijom metabolizma inzulina. Stanice endotela u krvnim žilama sudjeluju u regulaciji vazokonstrikcije i vazodilatacije. Stvaranje dušikovog oksida (NO) djelovanjem enzima endotelne sintaze dušikovog oksida (eNOS) omogućava vazodilataciju i štiti krvne žile od komplikacija. Smanjenjem koncentracije kolesterola u plazmi povezuje se s poboljšanjem endotelom posredovane vazodilatacije (1). Drugi faktor koji može doprinijeti smanjenju sistoličkog tlaka je je poboljšana inzulinska osjetljivost (47).

### ***Beta-glukani i osjećaj sitosti***

Kratkolančane masne kiseline brzo se apsorbiraju u krv i služe kao izvor energije. One usporavaju motilitet crijeva kontrolirajući tako probavu i apsorpciju hranjivih tvari, a također izazivaju osjećaj sitosti. Kratkolančane masne kiseline reguliraju motilitet crijeva tako što potiču oslobađanje gastrointestinalnog serotonina, putem najvažnijeg receptora za kratkolančane masne kiseline (FFA2 receptor). Također one potiču oslobađanje različitih hormona u probavnom traktu koji imaju važnu ulogu u regulaciji osjećaja sitosti: peptid YY (PYY) dio je obitelji neuropeptida poput glukagon-sličnom peptidu (engl. *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)), kolekistokinin (CCK) i grelin. Visoka koncentracija PYY povezuje se sa smanjenim osjećajem gladi, visoke koncentracije GLP-1 također se povezuju s osjećajem sitosti. Otkriveno je da je potrebno 2-3 tjedna kako bi se bakterije crijeva prilagodile na prehrambena vlakna i kako bi došlo do stvaranja GLP-1 (1).

Robitaille i sur. su primjetili da konzumacija zobnih mekinja blagotvorno djeluje na metabolički profil kod žena s prekomjernom tjelesnom težinom. Povećanje HDL-a nakon dodatka zobnih mekinja vjerojatno se može objasniti smanjenim transportom kolesteril estera iz HDL-a u VLDL. Pokazana je niža aktivnost transportnog proteina kolesteril estera (CETP) nakon dodavanja zobnih mekinja (78).

### ***Prebiotičko djelovanje beta-glukana***

Beta-glukani svrstavaju se u kategoriju prebiotika jer zadovoljavaju sljedeće zahtjeve: ne hidroliziraju se i ne apsorbiraju u gornjem dijelu probavnog sustava, selektivni su supstrat za jedan ili određeni broj crijevnih bakterija, u pozitivnom smislu modificiraju i aktiviraju crijevnu mikrofloru. Osim što djeluju na metaboličku aktivnost crijevne mikroflora, prebiotici sudjeluju u regulaciji razine glukoze i lipida, povećavaju bioraspoloživost i stimuliraju imunostni sustav (23).

Wang i sur. su istraživali promjenu crijevne mikrobiote korištenjem visoko molekuskog i nisko molekuskog beta-glukana iz ječma te utvrdili da visoko molekulski beta-glukani povećava koncentraciju sojeva *Bacterioides* i *Prevotella* u crijevu, dok nisko molekulski beta-glukani nisu pokazali taj učinak. Rezultati sugeriraju da beta-glukani s višom molekulskom masom mogu izmijeniti mikrobiotu crijeva koja je povezana s pozitivnim učinkom na čimbenike rizika kardiovaskularnih bolesti (79).

### ***Beta-glukani i miastenia gravis***

Haggard i sur. su istraživali utjecaj beta-glukana na bolesnike s miastenijom gravis i zaključili da 3 g beta-glukana značajno smanjuje ukupni kolesterol za 5,5%, LDL za 7,5% i ApoB za 6,1% tijekom 8 tjedana. Ovdje se pokazalo da beta-glukani mogu biti korisni za poboljšanje lipidnog profila u bolesnika s miastenijom gravis bez nuspojava povezana s mišićima koje često prate statine (80).

### ***Beta-glukani i upalne bolesti crijeva***

Kratkolančane masne kiseline koje nastaju fermentacijom prebiotika djeluju protuupalno. Pritom su propionska i maslačna kiselina podjednako učinkovite kod upalnih bolesti crijeva, dok je octena kiselina manje učinkovita. Upotrebom prebiotika može se utjecati na upalne bolesti crijeva u smislu ponovnog uspostavljanja ravnoteže u crijevnoj mikroflori (21).



## 5. ZAKLJUČAK

Brojne studije na životinjama i ljudima istraživale su utjecaj beta-glukana na koncentraciju kolesterola. Iako je bilo studija koje nisu pokazale pozitivan učinak beta-glukana na kolesterol, većina se slaže s preporukom stručnih institucija (FDA, EPSA) da korištenjem 3 g beta-glukana dnevno smanjuje se rizik od kardiovaskularnih bolesti. Smatra se da je fiziološki učinak beta-glukana posljedica njegove topljivosti, odnosno sposobnosti da stvori viskoznu otopinu koja produljuje gastrično pražnjenje, smanjuje apsorpciju kolesterola u crijevima i reapsorpciju žučnih kiselina. Inhibicijom reapsorpcije žučnih kiselina, povećava se sinteza žučnih kiselina iz kolesterola i smanjuje koncentracija cirkulirajućeg LDL kolesterola.

Postoje važna fizikalno-kemijska svojstva beta-glukana kao što je njegova viskoznost povezana s topljivošću i molekulskom masom koja, čini se, presudna za njegov pozitivan utjecaj na smanjenje kolesterola, time i kardiovaskularnog rizika. Mnoga su istraživanja pokazala da količina beta-glukana u prehrambenom proizvodu ne mora nužno predvidjeti njegov utjecaj na koncentraciju kolesterola u serumu.

Zobeni beta glukan je pokazao veći potencijal u smanjenju koncentracije kolesterola nego ječmeni, što se povezuje s njegovom boljom topljivosti i stvaraju viskoznijih otopina. Beta-glukan iz kvasca, osim svojih antitumorskih, antivirusnih i imunomodulacijskih učinaka, pokazao je i potencijal u smanjenju kolesterola, ali njegovi učinci se još moraju istražiti.

Veće smanjenje kolesterola primijećeno je korištenjem većih koncentracija i molekulskih masa beta-glukana te učestalijim konzumiranjem tijekom dana. Također uočeno je veće smanjenje kolesterola kada se beta-glukan uklopi u tekuće proizvode. Genetska pozadina ispitanika u polimorfizmima apolipoproteina e i genetske promjene u alelima za enzim CYP7A1 mogu objasniti različit učinak u smanjenju lipida u serumu. Uočeno je bolje smanjenje kolesterola u osoba s višom početnom razinom kolesterola.

Također treba biti oprezan pri tumačenju rezultata zbog znatne heterogenosti u studijama. Različiti rezultati mogu biti posljedica čimbenika kao što su doza beta-glukana, prerada hrane, čvrsti ili tekući oblici ispitivanja, početna koncentracija kolesterola ispitanika ili dizajn studije. Također sadržaj beta-glukana značajno varira ovisno o genetici i okolišnim uvjetima uzgoja.

Beta-glukan se pokazao kao vrlo pristupačan i učinkovit alat u smanjenju kolesterola kod osoba koji su otporni i netolerantni na statine ili pate od visokog rezidualnog rizika unatoč terapiji statinima. Ljekarnici imaju veliku ulogu u savjetovanju, preporuci najpogodnije doze i oblika prehrambenih vlakana te trajanju i očekivanju pozitivnog učinka beta-glukana kako bi se na vrijeme moglo utjecati na smanjenje kardiovaskularnih bolesti i aterosklerozom povezanih srčanih incidenata.

## 6. LITERATURA

1. Khoury DEI, Cuda C, Luhovyy BL, Anderson GH. Beta Glucan: Health Benefits in Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism* 2012(2090-0724):851362.
2. Nakashima A. i sur. B-Glucanin Foods and Its Physiological Functions. *J NutrSciVitamol* 2018;64,8-17.
3. Wang Q, Ellis PR. Oat  $\beta$ -glucan: physico-chemical characteristics in relation to its blood-glucose and cholesterol-lowering properties. *British Journal of Nutrition* 2014;112:S4-S13.
4. Abuajah CI. Functional components and Medicinal Properties of Food. *Bioactive Molecules in Food*; 2017, str. 1-34.
5. Sima P, Vannucci L, Vetvicka V.  $\beta$ -glucans and cholesterol (Review). *International Journal of Molecular Medicine* 2018;41:1799-1808.
6. Lobato RV. i sur. Metabolic effects of  $\beta$ -glucans (*Saccharomyces cerevisiae*) per os administration in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Nutricion Hospitalaria* 2015;32(1):256-264.
7. Keenan JM, Goulson M, Shamliyan T, Knutson N, Kolberg L, Curry L. The effects of concentrated barley beta-glucan on blood lipids in a population of hypercholesterolaemic men and women. *British Journal of Nutrition* 2007;97:1162-1168.
8. Pravilnik o prehranbenim i zdravstvenim tvrdnjama. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2010\\_07\\_84\\_2402.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2010_07_84_2402.html). Pristupljeno: Rujan 14, 2020.
9. Pristup zakonodavstvu Europske unije (EUR-Lex): Uredba Komisije (EU) br. 432/2012 od 16. svibnja 2012. o utvrđivanju popisa dopuštenih zdravstvenih tvrdnji koje se navode na hrani, osim onih koje se odnose na smanjenje rizika od bolesti te na razvoj i zdravlje djece. Dostupno na: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2012/432/oj>. Pristupljeno: Rujan 14, 2020.
10. Miličević Z. Patofiziologija bolesti metabolizma. U: Kujundžić M i sur. *Klinička patofiziologija*, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Zagreb, 2003, str.315-320.
11. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmakologija*, Golden marketing-Tehnička knjiga, Zagreb 2006, str. 306-309.

12. Reiner Ž. Ateroskleroza - bolest od koje umire svaki drugi Hrvat. Radovi Zavoda za znanstveni i umjetnički rad u Požegi;2012,str.169-174.
13. Ateroskleroza, MSD priručnik za pacijente. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-srca-i-krvnih-zila/ateroskleroza>,pristupljeno: Rujan 18, 2020.
14. Riccardi G, Vaccaro O, Costabile G, Rivellese AA. How Well Can We Control Dyslipidemias Through Lifestyle Modifications? Curr Cardiol Rep 2016;18:66
15. Buljević B, Reiner Ž. Kardiovaskularni sustav. U: Franetić I i sur: Farmakoterapijski priručnik, Medicinska Naklada; 2010, str.243-244.
16. Daou C, Zhang H. Oat Beta-Glucan: Its Role in Health Promotion and Prevention of Disease. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety 2012;11:355-365.
17. Othman RA, Moghadasian MH, Jones PJH. Cholesterol-lowering effects of oat  $\beta$ -glucan. Nutrition Reviews 2011;69(6):299-309.
18. Ellegard L, Andersson H. Oat bran rapidly increases bile acid excretion and bile acid synthesis: an ileostomy study. European Journal of Clinical Nutrition 2007;61:938-945.
19. Theuwissen E, Mensink RP. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. Physiology & Behavior 2008;94:285-292.
20. Bell S, Goldman VM, Bistrain BR, Arnold AH, Ostroff G, Forse RA: Effect of  $\beta$ -Glucan from Oats and Yeast on Serum Lipids. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 1999;39(2):189–202.
21. Staka A, Bodnieks E, Pukitis A. Impact of oat-based products on human gastrointestinal tract. Proc. Latvian Acad. Sci. 2015;69:145-151.
22. Garcia CY, Lopez MG, Bocourt R, Rodriguez Z, Savon L. Prebiotics in the feeding of monogastric animals. Cuban Journal of Agricultural Science 2012;46:231-236.
23. Andersson KE, Hellstrand P. Dietary oats and modulation of atherogenic pathways. Molecular Nutrition & Food Research 2012;56:1-11.

24. Wang L, Newman RK, Newman CW, Hofer PJ. Barley  $\beta$ -Glucans Alter Intestinal Viscosity and Reduce Plasma Cholesterol Concentrations in Chicks. *American Institute of Nutrition* 1992;122:2292-2297
25. Eussen S. i sur. Simultaneous intake of oat bran and atorvastatin reduces their efficacy to lower lipid levels and atherosclerosis in LDLr<sup>-/-</sup> mice. *Pharmacological Research* 2011;64: 36-43.
26. Ferreira LG. i sur. Oat beta-glucan as a dietary supplement for dogs. *PLoS One* 2018;13(7):e0201133.
27. Araújo TV. i sur. Effects of beta-glucans ingestion (*Saccharomyces cerevisiae*) on metabolism of rats receiving high-fat diet. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2017;101(2):349-358.
28. Lobato RV. i sur. Metabolic effects of  $\beta$ -glucans (*Saccharomyces cerevisiae*) per os administration in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Nutricion Hospitalaria* 2015;32(1):256-264.
29. Andrade EF. i sur. Exercise and Beta-Glucan Consumption (*Saccharomyces cerevisiae*) Improve the Metabolic Profile and Reduce the Atherogenic Index in Type 2 Diabetic Rats (HFD/STZ). *Nutrients* 2016;8,792.
30. Delaney B. i sur.  $\beta$ -Glucan Fractions from Barley and Oats Are Similarly Antiatherogenic in Hypercholesterolemic Syrian Golden Hamsters. *Nutrient Metabolism* 2003;133:468-495.
31. Tong L, Zhong K, Liu L, Zhou X, Qiu J, Zhou S. Effects of dietary hull-less barley beta-glucan on the cholesterol metabolism of hypercholesterolemic hamsters. *Food Chemistry* 2015;169:344-349.
32. Andersson KE, Svedberg KA, Lindholm MW, Öste R, Hellstrand P. Oats (*Avena sativa*) reduce atherogenesis in LDL-receptor-deficient mice. *Atherosclerosis* 2010;212:93-99.
33. Kusmiati, Dhewantara FXR. Cholesterol-Lowering Effect of Beta Glucan Extracted from *Saccharomyces cerevisiae* in Rats. *Scientia Pharmaceutica* 2016;84:153-165.
34. Eussen S. i sur. Simultaneous intake of oat bran and atorvastatin reduces their efficacy to lower lipid levels and atherosclerosis in LDLr<sup>-/-</sup> mice. *Pharmacological Research* 2011;64: 36-43.

35. Kerckhoffs D, Hornstra G, Mensink RP. Cholesterol-lowering effect of  $\beta$ -glucan from oat bran in mildly hypercholesterolemic subjects may decrease when  $\beta$ -glucan is incorporated into bread and cookies. *Am J Clin Nutr* 2003;78:221-7.
36. Naumann E, Rees AB, Önning G, Öste R, Wydra M, Mensink RP.  $\beta$ -Glucan incorporated into a fruit drink effectively lowers serum LDL-cholesterol concentrations. *Am J Clin Nutr* 2006;83:601-605.
37. Björklund M, Rees A, Mensink RP, Önning G. Changes in serum lipids and postprandial glucose and insulin concentrations after consumption of beverages with beta-glucans from oats or barley: randomised dose-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:1272-1281.
38. Beer MU, Arrigoni E, Amadó R. Effects of oat gum on blood cholesterol levels in healthy young men. *Eur J Clin Nutr* 1995;49(7):517-22.
39. Braaten JT, Wood PJ, Scott FW, Wolynetz MS, Lowe MK, Bradley-White P, Collins MW. Oat beta-glucan reduces blood cholesterol concentration in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr*. 1994;48(7):465-74.
40. Ibrügger S. i sur. Extracted Oat and Barley  $\beta$ -Glucans Do Not Affect Cholesterol Metabolism in Young Healthy Adults. *J. Nutr*. 2013;143:1579–1585.
41. Wolover TMS, Tosh SM, Gibbs AL et al. Physicochemical properties of oat beta-glucan influence its ability to reduce serum LDL cholesterol in humans: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*.2010;92:723-732.
42. Wolever TMS. i sur. Bioactive oat  $\beta$ -glucan reduces LDL cholesterol in Caucasians and non-Caucasians. *Nutrition Journal* 2011;10:130.
43. Beck EJ, Tapsell LC, Batterham MJ, Tosh SM, Huang XF. Oat beta-glucan supplementation does not enhance the effectiveness of an energy-restricted diet in overweight women. *Br J Nutr*. 2010;103:1212-1222.
44. Reyna-Villamil N. i sur. Oat-derived  $\beta$ -Glucan Significantly Improves HDLC and Diminishes LDLC and Non-HDL Cholesterol in Overweight Individuals With Mild Hypercholesterolemia. *American Journal of Therapeutics* 2007;14:203-212.

45. Cugnet-Anceau C. i sur. A controlled study of consumption of  $\beta$ -glucan-enriched soups for 2 months by type 2 diabetic free-living subjects. *British Journal of Nutrition* 2010;103:422-428.
46. Biörklund M, Holm J, Önning G. Serum Lipids and Postprandial Glucose and Insulin Levels in Hyperlipidemic Subjects after Consumption of an Oat  $\beta$ -Glucan Containing Ready Meal. *Ann Nutr Metab* 2008;52:83-90.
47. Liatis S. i sur. The consumption of bread enriched with beta glucan reduces LDL-cholesterol and improves insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes&Metabolism* 2009;35:115-120.
48. Ripsin i sur. Oat products and lipid lowering. A meta-analysis. *JAMA* 1992;268(21):3074.
49. Brown L, Rosner B, Willet WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.
50. Lovegrove JA, Clohessy A, Milon H, Williams CM. Modest doses of beta-glucan do not reduce concentrations of potentially atherogenic lipoproteins. *American Society for Clinical Nutrition* 2000;72:49-55.
51. Charlton KE. i sur. Effect of 6 weeks' consumption of  $\beta$ -glucan-rich oat products on cholesterol levels in mildly hypercholesterolaemic overweight adults. *British Journal of Nutrition* 2012;107:1037-1047.
52. Queenan KM, Stewart ML, Smith KN, Thomas W, Fulcher RG, Slavin JL. Concentrated oat  $\beta$ -glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. *Nutrition Journal* 2007;6:6.
53. Whitehead A, Beck EJ Tosh S, Wolever TMS. Cholesterol-lowering effects of oat  $\beta$ -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Society for Nutrition* 2014;100:1413-21.
54. Thies Frank, Masson LF, Boffetta P, Etherton PK. Oats and CVD risk markers: a systematic literature review. *British Journal of Nutrition* 2014;112: S19-S30.
55. Ho HVT. i sur. The effect of oat  $\beta$ -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: a systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials. *British Journal of Nutrition* 2016;116:1369-1382.

56. Yang J, Kim Y, Lee H, Lee M, Moon Y. Barley  $\beta$ -Glucan Lowers Serum Cholesterol Based on the Up-Regulation of Cholesterol 7 $\alpha$ -Hydroxylase Activity and mRNA Abundance in Cholesterol-Fed Rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2003;49:381-387.
57. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. Beta-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010;64:1472-1480.
58. Keogh GF. Randomized controlled crossover study of the effect of a highly  $\beta$ -glucan-enriched barley on cardiovascular disease risk factors in mildly hypercholesterolemic men. *American Society for Clinical Nutrition* 2003;78:711-8.
59. Shimizu C. i sur. Effect of High  $\beta$ -Glucan Barley on Serum Cholesterol Concentrations and Visceral Fat Area in Japanese Men - A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled Trial. *Plant Foods Hum Nutr* 2008;63:21-25.
60. Ho HVT. i sur. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley  $\beta$ -glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction. *European Journal of Clinical Nutrition* 2016;70(11):1239-1245.
61. Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrish J. Diets containing barley significantly reduce lipids in mildly hypercholesterolemic men and women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:1185-93.
62. Rabey HA, Al-Seeni MN, Amer HM. Efficiency of Barley Bran and Oat Bran in Ameliorating Blood Lipid Profile and the Adverse Histological Changes in Hypercholesterolemic Male Rats. *BioMed Research International* 2013;263594:10
63. Björklund M, Rees A, Mensink RP, Önnings G. Changes in serum lipids and postprandial glucose and insulin concentrations after consumption of beverages with beta-glucans from oats or barley: randomised dose-controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:1272-1281.
64. Zhu W. i sur. Quantitative assessment of the effects of beta-glucan consumption on serum lipid profile and glucose level in hypercholesterolemic subjects. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease* 2015;8:714-723.
65. Tiwari U, Cummins E. Meta-analysis of the effect of beta-glucan intake on blood cholesterol and glucose levels. *Nutrition.* 2011;27:1008-1016.



66. Nicolosi R, Bell SJ, Bistran BR, Greenberg I, Forse RA, Blackburn GL. Plasma lipid changes after supplementation with  $\beta$ -glucan fiber from yeast. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999;70: 208-12.
67. Cao Y, Sun Y, Zou S, Li M, Xu X. Orally Administrated Baker's Yeast Beta-Glucan Promotes Glucose and Lipid Homeostasis in the Livers of ob/ob Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2017;8;65(44):9665-9674.
68. Vetvicka V, Vetvickova J. Effects of yeast-derived  $\beta$ -glucans on blood cholesterol and macrophage functionality. *Journal of Immunotoxicology* 2009;6(1):30-35.
69. Kim SY, Song HJ, Lee YY, Cho KH, Roh YK. Biomedical Issues of Dietary fiber  $\beta$ -Glucan. *J Korean Med Sci* 2006;21:781-9.
70. Zhu X i sur. Quantitative assessment of the effects of beta-glucan consumption on serum lipid profile and glucose level in hypercholesterolemic subjects. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2015; 25(8):714-23.
71. Henrion M, Francey C, Le K, Lamothe L. Cereal B-Glucans: The Impact of Processing and How It Affects Physiological Responses. *Nutrients* 2019;11:1729.
72. Tosh SM, Brummer Y, Wolever TM, Wood PJ. Glycemic response to oat bran muffins treated to vary molecular weight of  $\beta$ -glucan. *Cereal Chem.* 2008;79:449-455.
73. Beer MU, Wood PJ, Weisz J, Fillion N. Effect of cooking and storage on the amount and molecular weight of (1 $\rightarrow$ 3) (1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-Glucan Extracted from Oat Products by an In Vitro Digestion System. *Cereal Chem* 1997;74:705-709.
74. Lan-Pidhainy X, Brummer Y, Tosh SM, Wolever TM, Wood PJ. Reducing Beta-Glucan Solubility in Oat Bran Muffins by Freeze-Thaw Treatment Attenuates Its Hypoglycemic Effect. *Cereal Chem* 2002;13:313-320.
75. Bae IY, Kim SM, Lee S, Lee HG. Effect of enzymatic hydrolysis on cholesterol-lowering activity of oat  $\beta$ -glucan. *New Biotechnology* 2010;27(1):85-8
76. Wang Y. i sur. High-Molecular-Weight  $\beta$ -Glucan Decreases Serum Cholesterol Differentially Based on the CYP7A1 rs3808607 Polymorphism in Mildly Hypercholesterolemic Adults. *The Journal of Nutrition* 2016;146(4):720-7.

77. Grundy M, Fardet A, Tosh SM, Rich GT, Wilde PJ. Processing of oat: the impact on oat's cholesterol lowering effect. *Food Funct.* 2018;9(3):1328-1343.
78. Robitaille J, Fontaine-Bisson B, Couture P, Tchernof A, Vohl M. Effect of an Oat Bran-Rich Supplement on the Metabolic Profile of Overweight Premenopausal Women. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2005;49:141-148.
79. Wang Y, Ames NP, Tun HM, Tosh SM, Jones PJ, Khafipour. High Molecular Weight Barley  $\beta$ -Glucan Alters Gut Microbiota Toward Reduced Cardiovascular Disease Risk. *Front. Microbiol.* 2016;10;7:129
80. Haggard L, Andersson M, Punga AR.  $\beta$ -glucans reduce LDL cholesterol in patients with myasthenia gravis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2013;67:226-227.

## 7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

AHA - Američka udruga za srce (engl. *American Heart Association*)

Apo - apolipoprotein

CA – kolna kiselina

CETP - kolesteril ester transporni protein

CK - kreatin kinaza

CR3 - receptor komplementa 3 (engl. *complement receptor 3*)

CCK - kolekistokinin

Da - Dalton

DCA - kenodeoksikolna kiselina

EFSA - Europska agencija za sigurnost hrane (engl. *European Food Safety Authority*)

eNOS - endotelna sintaza dušikovog oksida (engl. *endothelial nitric oxide synthase*)

FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

FFA 2 - receptor za slobodne masne kiseline 2 (engl. *free fatty acid receptor 2*)

GIT - gastrointestinalni trakt

GLP-1 - peptid sličan glukagonu 1 (engl. *glucagon like peptid 1*)

GLUT-4 - inzulinski regulirani prijenosnik glukoze 4 (engl. *insulin responsive glucose transporter 4*)

GST - glutation S transferaza (engl. *Glutathione S-transferase*)

HbA1c - glikozilirani hemoglobin

HDL - lipoproteini velike gustoće (engl. *high density lipoproteins*)

HMG-CoA reduktaza - 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktaza

JHCI - zajednička inicijativa zdravstvenih tvrdnji (engl. *Joint Health Claims Initiative*)

LDL - lipoproteini niske gustoće (engl. *low density lipoproteins*)

LDLR - LDL-receptor

LDLr-/- mice - miševi s nedostatkom LDL receptora

mPas - mili Paskal sekunda ( mjerna jedinica za viskoznost)

MW - molekulska masa (engl. *molecular weight*)

NCEP - Nacionalni program za edukaciju o kolesterolu (engl. *Nacional cholesterol education program*)

NO - dušikov oksid (engl. *nitric oxide*)

PPAR $\gamma$  - receptori za aktivaciju proliferacije peroksisoma (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor*)

PYY - peptid YY

SCFA - kratkolančane masne kiseline (engl. *short chain fatty acid*)

VLDL - lipoproteini vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoproteins*)