Učinkovitost i sigurnost oralnih i inhalacijskih komercijalnih proizvoda beta-glukana: sustavni pregled randomiziranih kontroliranih studija

Markovina, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:783100

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Nikolina Markovina

Učinkovitost i sigurnost oralnih i inhalacijskih komercijalnih proizvoda beta-glukana: sustavni pregled randomiziranih kontroliranih studija

Diplomski rad

Akademska godina 2016./2017.

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Livia Puljak

Split, listopad, 2017. godine

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje:	Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje:	Farmacija
Nastavni predmet:	Anatomija, histologija i embriologija, Laboratorij za istraživanje boli
Tema rada	prihvaćena je na __. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na __.sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i __. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor:	izv. prof. dr. sc. Livia Puljak
Pomoć pri izradi:	izv. prof. dr. sc. Livia Puljak, dr.sc. Antonia Jeličić Kadić, doc. dr. sc. Viljemka Bučević Popović, doc. dr. sc. Ines Banjari.

Učinkovitost i sigurnost oralnih i inhalacijskih komercijalnih proizvoda beta-glukana: sustavni pregled randomiziranih kontroliranih studija

Nikolina Markovina, broj indeksa 88

Sažetak:

Premda beta-glukane možemo pronaći u komercijalnim preparatima, ali i u različitim namirnicama obogaćenim beta-glukanima, analiza preparata u kojima je vrsta i doza beta-glukana nejasna ne može pružiti jasne smjernice za praksu. Stoga je cilj ovog istraživanja sinteza svih rezultata učinkovitosti i sigurnosti komercijalnih oralnih i inhalacijskih proizvoda beta-glukana. Proveden je sustavni pregled randomiziranih kontroliranih studija o djelovanju komercijalnih proizvoda beta-glukana na zdravlje čovjeka. Pretražene su baze MEDLINE i CENTRAL. Dva autora neovisno su pregledala naslove i sažetke dobivene pretraživanjem, cjelovite tekstove relevantnih istraživanja i izvadila podatke iz uključenih istraživanja. Korišten je Cochraneov alat za procjenu rizika od pristranosti. Uključeno je 28 randomiziranih kontroliranih studija koje su ispitivale djelovanje oralnih ili inhalacijskih komercijalnih pripravaka beta-glukana na zdravlje čovjeka. Dio istraživanja proveden je na odraslima, a dio na djeci. Analiziran je utjecaj beta-glukana na različite aspekte zdravlja bolesnih i zdravih osoba. Studije su prosječno imale samo 33 ispitanika po skupini, imale su visok ili nejasan rizik od pristranosti na barem jednoj domeni, niti jedna nije navela zaključak o sigurnosti u sažetku, i koristile su veliki broj mjera ishoda od kojih su mnogi surogatne mjere. Većina uključenih istraživanja zaključuje da beta-glukan ima povoljno djelovanje na analizirane mjere ishoda. Dokazi iz randomiziranih kontroliranih studija o djelovanju komercijalnih oralnih ili inhalacijskih pripravaka beta glukana vrlo su loše kvalitete, uključuju mali broj ispitanika, previše su heterogeni da bi se njihovi rezutati mogli meta-analizirati, koriste brojne surogatne mjere ishoda i nedovoljno pozornosti pridaju sigurnosti proizvoda. Iako većina zaključuje da beta-glukan ima povoljne učinke na zdravlje i bolest čovjeka u okviru analiziranih tema, ti dokazi su vrlo slabi i nepouzdani zbog metodoloških manjkavosti. Nužna su nova, velika, visoko-kvalitetna randomizirana kontrolirana istraživanja kako bi se djelovanje beta-glukana na zdravlje čovjeka propisno istražilo.

Ključne riječi:beta- glukan, učinkovitost, sigurnost, sustavni pregled.
Rad sadrži: 68 stranica,44 reference,4 tablice, 1 dodatak, 1 slika.
Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. prof. dr. sc. Darko Modun	predsjednik
2. prof. dr. sc. Damir Sapunar	član
3. izv. prof. dr. sc. Livia Puljak	član-mentor

Datum obrane: listopad, 2017.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine

Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area: Biomedicalsciences
Scientific field: Pharmacy
Course title: Anatomy, histology and embriology; Laboratory for pain research
Thesis subject: was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. __ as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. __ and Faculty Council of School of Medicine, session no. __.
Mentor: Assoc. Prof. Livia Puljak, PhD
Technical assistence: Assoc. Prof. Livia Puljak, PhD, Antonia Jeličić Kadić, PhD, doc. dr. sc. Viljemka Bučević Popović, PhD, doc. dr. sc. Ines Banjari, PhD.

Efficacy and safety of oral and inhalation commercial beta-glucan products: systematic review of randomized controlled trials

Nikolina Markovina, index number 88

Abstract:

Beta-glucans can be found in commercial products andin various food enriched with beta-glucans. The aim of this study was to conduct a summary of the results about efficacy and safety of oral and inhalation commercial products of beta-glucan. The systematic review of randomized controlled trials (RCTs) which analyze the effect of commercial beta- glucan products on human health was conducted. Databases MEDLINE and CENTRAL were searched. Two authors independently screened titles and abstracts obtained by searching literature, full texts of potential relevant studies and extracted data from the included studies. A risk of bias was evaluated using Cochrane risk of bias tool. The 28 randomized controlled trials, which analyze the effect of oral and inhalation commercial beta-glucan products on human health, were included. Part of the included studies were conducted on adults, and part on children. Effect of beta-glucan on various conditions related to health and disease was analyzed in those studies. Included studies had average number of 33 participants per group, high or unclear risk of bias of at least one domain, none of the studies had the conclusion including safety in the abstract and used large number of outcomes, many of which were surrogate. The evidence from RCTs about the effect of oral and inhalation commercial beta-glucan products was of poor quality, with small sample size, too heterogeneous to conduct a meta-analysis, using a lot of surrogate outcomes, and did not sufficiently address safety of the products. Although most of the included studies concluded that there is a beneficial effect of beta-glucan on human health and disease within the topics analyzed, this evidence is weak and unreliable due to methodological deficits. New large, high-quality randomized controlled trials are necessary to properly investigate the effect of beta-glucan on human health.

Keywords: beta glucan, efficacy, safety, systematic review.
Thesis contains: 68 pages, 44 references, 4 tables, 1 appendix, 1 figure.
Original in: Croatian

Defence committee:

1. Darko Modun, PhD, full prof. — chair person
2. Damir Sapunar, PhD, prof. — member
3. Livia Puljak, PhD, assoc. prof. — supervisor

Defence date: October, 2017.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology University Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine University, Šoltanska

Zahvala

Zahvaljujem se, u prvom redu, mojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Liviji Puljak na uloženom trudu i vremenu, pomoći, ali i na prijateljskom pristupu. Hvala Vam na mentorstvu i na nesebičnom prenošenju znanja u našem zajedničkom radu.

Hvala i koautorima dr. sc. Antoniji Jeličić Kadić, doc. dr. sc. Viljemki Bučević Popović i doc. dr. sc. Ines Banjari koje su, uz sve svoje obveze, sudjelovale u istraživanju i na taj način doprinijele ovom Diplomskom radu. Hvala na vašem trudu, vremenu i pomoći.

Od srca hvala mojim roditeljima i sestri na ljubavi, razumijevanju, beskonačnom strpljenju i pružanju potpore tijekom cijelog školovanja te svim mojim prijateljima i kolegama hvala na podršci.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Beta-glukan 2
1.2. Hijerarhija dokaza u medicini 3
1.3. Postojeći sustavni pregledi literature o beta-glukanu 3
1.4. Racionalna provedba budućih kliničkih pokusa 4
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 5
3. MATERIJALI I METODE 7
3.1. Protokol 8
3.2. Kriteriji uključenja i isključenja 8
3.2.1. Vrsta uključenih istraživanja 8
3.2.2. Vrsta ispitanika 8
3.2.3. Intervencija 8
3.2.4. Ishodi 8
3.3. Metode identifikacije uključenih randomiziranih kontroliranih studija 9
3.3.1. Izvori podataka 9
3.3.2. Strategija pretraživanja 9
3.4. Sakupljanje i analiza podataka 9
3.4.1. Odabir uključenih randomiziranih kontroliranih studija 9
3.4.2. Proces prikupljanja ključnih podataka 10
3.4.3. Prikupljeni podatci 10
3.5. Mjere ishoda 10
3.6. Ocjena pristranosti u pojedinim studijama 10
3.7. Procjena heterogenosti i sinteza podataka 10
3.8. Pristranost prilikom objavljivanja 11
3.9. Kvaliteta sakupljenih dokaza 11
4. REZULTATI 12
4.1. Rezultati pretraživanja 13
4.2. Obilježja uključenih studija 34
4.2.1. Cilj istraživanja uključenih studija 34

4.2.2. Ustroj uključenih studija 34
4.2.3. Intervencija 35
4.2.4. Komparator 35
4.2.5. Ispitanici u studijama 36
4.2.6. Veličina uzorka 36
4.2.7. Mjere ishoda za djelotvornost 37
4.2.8. Mjere ishoda za sigurnost 37
4.2.9. Registracija uključenih studija 37
4.2.10. Izvor financiranja i sukob interesa u uključenim studijama 37
4.2.11. Studije koje su vjerojatno provedene na istim ispitanicima 38
4.3. Procjena pristranosti uključenih studija 38
4.4. Djelotvornost beta- glukana 47
4.5. Sigurnost beta- glukana 50
5. RASPRAVA 51
6. ZAKLJUČAK 55
7. POPIS LITERATURE 57
8. SAŽETAK 61
9. SUMMARY 63
10. ŽIVOTOPIS 65
Dodatak 1. Strategija pretraživanja 68

1. UVOD

1.1. Beta-glukan

Beta-glukani su prirodni ugljikohidrati koje nalazimo u kvascima, gljivama, algama i žitaricama. Spadaju u skupinu biološki aktivnih molekula koje imaju sposobnost modulacije biološkog odgovora. Glavni razlog zašto im se danas pridaje velika pažnja je upravo njihova biološka aktivnost te je objavljeno nekoliko tisuća studija koje promatraju razne učinke beta-glukana na ljudski organizam: na imunološku reakciju, smanjenje kolesterola, regulaciju glukoze, antitumorsku aktivnost te smanjenje stresa i zaštitu od negativnih okolišnih čimbenika (1).

Beta-glukani su građeni od glukoznih podjedinica koje su međusobno povezane različitim beta-glikozidnim vezama u linearnu ili razgranatu strukturu. Unatoč tome što je njihova osnovna struktura gotovo identična, ipak pokazuju različitu biološku aktivnost ovisno o izvoru. Primjerice, beta-glukani iz žitarica (zob i ječam) imaju linearnu strukturu (1,3/1,4 beta-glikozidne veze), dok beta-glukani iz roda gljiva (gljive i kvasci) imaju razgranatu strukturu (1,3/1,6 beta-glikozidne veze) s različitim brojem postraničnih lanaca koji su vezani na osnovnu strukturu. Učestalost i duljina postraničnih lanaca ima važan utjecaj na biološku aktivnost; u osnovi, što je veći stupanj razgranatosti, veća je i njihova biološka aktivnost (2).

Različita istraživanja predlažu pozitivan terapijski utjecaj beta-glukana na različite bolesti i stanja. Tako se prehrana sa zobi, ječmom i raznim drugim proizvodima obogaćenim beta-glukanima često povezuje s pozitivnim utjecajem na razinu kolesterola (3), odnosno s prikladnom regulacijom postprandijalne razine glukoze (4).Nadalje, beta-glukani izolirani iz stanične stjenke kvasca *Saccharomyces cerevisae* mogu utjecati na imunološki sustav domaćina i pokrenuti upalni proces. Zbog toga se beta-glukani često predlažu kao molekule koje mogu osigurati rezistenciju na različite infekcije i razvoj tumora (5). Također, lentinan, pročišćen 1,3/1,6 beta-glukan, izoliran iz jestive gljive *Lentinus edodes*, u kliničkom istraživanju (6) pacijenata oboljelih od tumora pokazuje koristan utjecaj te povećanje mehanizama obrane domaćina.

1.2. Hijerarhija dokaza u medicini

Obzirom na rastući broj studija koje prikazuju razne eksperimente s beta-glukanom, praćenje literature postaje pravi izazov, kako za kliničare, tako i za istraživače. Stoga je sinteza kliničkih istraživanja nužna prilikom izrade smjernica za praksu. Pritom se često koristi „piramida dokaza“ kao pokazatelj pouzdanosti i opsežnosti zaključka kojeg donosi znanstvena literatura. Ona, u osnovi,prikazuje studije manjeg značaja na dnu (presječna istraživanja, prikaz slučaja), potom slijede studije parova i kohortna istraživanja pa randomizirani kontrolirani pokusi, a na samom vrhu nalaze se sustavni pregledni članci i meta-analize, kao studije s najvećom razinom dokaza (7).

Učinkovitost i sigurnost beta-glukana ispitivana je velikim brojem randomiziranih kontroliranih pokusa. Naime, riječ je o eksperimentima koji se izvode u kontroliranim uvjetima kako bi se maksimalno smanjio rizik od bilo kakve pristranosti prilikom ispitivanja nekog novog tretmana. Pritom su ispitanici nasumično, metodom slučajnog odabira, raspoređeni u pokusne skupine, a pokus sadrži i kontrolnu skupinu koja može primati placebo ili neki drugi oblik terapije. Nastoje se uključiti pacijenti što sličnijih osobina kako bi se skupine razlikovale samo po intervenciji koju dobivaju (8). Ipak, randomizirani kontrolirani pokusi nekad nisu izvor pouzdanih podataka ukoliko se ne planiraju, izvode i analiziraju na metodološki ispravan način, a slična istraživanja nekad imaju različite rezultate i zaključke.

Stoga postaje prilično nepraktično pronaći i revidirati sve studije vezane uz neku temu. Upravo iz tog razloga pregledni članci, koji donose sintezu svih dokaza vezanih uz neku temu, predstavljaju vrlo važan izvor prikupljenih dokaza. No, prilikom izrade takvog članka moraju se koristiti jasne i učinkovite metode kako bi se utvrdila djelotvornost nekog tretmana. Pritom se ističu sustavni pregledni članci, kao vrsta preglednih članaka, koja koristi jasan i opsežan plan i strategiju pretraživanja literature koji su postavljeni *a priori* (9).Ponekad, sustavni pregledi članci uključuju i meta analizu koja donosi statističku komponentu analize podataka u jednu veliku kvantitativnu procjenu.

1.3. Postojeći sustavni pregledi literature o beta-glukanu

Broj sustavnih preglednih članaka o učinkovitosti i sigurnosti beta-glukana kao intervenciji je jako malen. Mi smo pronašli samo tri sustavna pregledna članka; jedan koji pokazuje kako

beta-glukan nije učinkovit u poboljšanju koncentracija glukoze i inzulina u pacijenata s hiperkolesterolemijom (10), jedan koji pokazuje pozitivan utjecaj konzumacije zobi obogaćene beta-glukanom na regulaciju glukoze i lipidnog profila u pacijenata s dijabetesom tipa 2 (11). Treći je jako loše kvalitete i bez jasnih smjernica za praksu (12).

1.4. Racionalna provedba budućih kliničkih pokusa

U novije vrijeme velika pozornost se posvećuje pitanju „otpada“ ili promašaja u istraživanju (engl. *waste in research*). Chalmers i Glasziou su procijenili kako se 85% istraživanja može smatrati otpadom, zbog niza razloga (13). Dio istraživanja smatraju otpadom zbog toga jer jednostavno nisu objavljeni. Dio je loše proveden, a dio je potpuno nepotreban. Kako bi se smanjila količina takvih istraživanja nužno je napraviti rigorozne sinteze literature, koje će ukazati kakva istraživanja već postoje, koji su njihovi nedostatci, jesu li nam potrebna nova istraživanja na tu temu i kako trebaju izgledati ta nova istraživanja. U skladu s tim, novi klinički pokusi o komercijalnim pripravcima beta-glukana ne bi se trebali provoditi dok se ne napravi visoko-kvalitetni, rigorozni sustavni pregled literature o njihovoj djelotvornosti i sigurnosti.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Premda beta-glukane možemo pronaći u komercijalnim preparatima, ali i u različitim namirnicama obogaćenim beta-glukanima, analiza preparata u kojima je vrsta i doza beta-glukana nejasna ne može pružiti jasne smjernice za praksu. Stoga je cilj ovog istraživanja sinteza svih rezultata učinkovitosti i sigurnosti komercijalnih oralnih i inhalacijskih proizvoda beta-glukana.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Protokol

Protokol za istraživanje je pripremljen „*a priori*“ korištenjem PRISMA-P 2015 (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) smjernica (14), a zatim je i registriran u PROSPERO bazi (broj registracije: CRD42016043539).

3.2. Kriteriji uključenja i isključenja

3.2.1. Vrsta uključenih istraživanja

U istraživanje su uključene samo randomizirane kontrolirane studije učinkovitosti i sigurnosti preparata beta-glukana.

Kriteriji isključenja bile su studije na životinjama, „*in vitro*“ studije i opservacijske studije.

3.2.2. Vrsta ispitanika

Uključene su sve studije u kojima su sudjelovali odrasli i/ili djeca bez obzira na njihov spol i rasu.

3.2.3. Intervencija

Primjenjena intervencija uključenih studija je oralni ili inhalacijski, komercijalan preparat beta-glukana, s poznatom vrstom i dozom korištenog beta-glukana.

Kriteriji isključenja su intervencije s beta-glukanom kao sastojkom hrane i pića, studije s nepoznatom količinom primjenjenog beta-glukana ili beta-glukanom koji se primjenjuje intravenski, intramuskularno ili topikalno. Također, isključene su studije kod kojih beta-glukan nije jedinstvena intervencija, već dio kompleksne intervencije.

3.2.4. Ishodi

U istraživanje su uključene studije s beta-glukanom primjenjenim za bilo koju indikaciju povezanu s ljudskim zdravljem, a koja se mjeri različitim mjerama ishoda u svrhu utvrđivanja njegove učinkovitostii sigurnosti primjene.

Pritom su isključene studije kod kojih se beta-glukan primjenjuje kao dijagnostičko sredstvo.

3.3. Metode identifikacije uključenih randomiziranih kontroliranih studija

3.3.1. Izvori podataka

Kao izvore podataka koristili smo slijedeće baze podataka:

MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online);

CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials).

Pritom smo uzeli u obzir sve studije bez obzira na datum objave (objavljene u periodu od osnutka baze do datuma pretraživanja-svibanj, 2015.) ili strani jezik na kojem su objavljene. Kao dodatan izvor podataka pregledali smo i reference i citate uključenih studija kako bi pronašli dodatne studije koje treba razmotriti.

3.3.2. Strategija pretraživanja

Prilikom pretraživanja MEDLINE baze podataka koristili smo kombinaciju ključnih riječi za randomizirani kontrolirani pokus (RCT- randomised controlled trial) i beta-glukan (Dodatak 1), dok su za CENTRAL bazu podataka korištene kombinacije ključnih riječi povezanih s beta-glukanom.

3.4. Sakupljanje i analiza podataka

3.4.1. Odabir uključenih randomiziranih kontroliranih studija

Rezultati pretraživanja prebačeni su EndNote program te su uklonjeni svi duplikati. Dva autora, neovisno jedan o drugom, provjerila su naslove i kratke sadržaje svih studija i pritom odbacili studije koje nisu odgovarale kriterijima uključenja. Potom su autori neovisno analizirali cjelokupne tekstove svih potencijalno uključivih studija i razmatrali njihovu uključivost. Sve diskrepancije tijekom procesa odabira studija razriješio je treći autor. Ukoliko su ključni podatci bili nedostupni, kontaktirani su autori uključenih studija kako bi se došlo do potrebnih informacija o proizvodu ili detaljima vezanim za istraživanje.

Također, kako bi se identificirale identične studije, ali objavljene na različitim mjestima, potrebna je bila usporedba autora, lokacije, datuma i veličine uzorka. Ukoliko bi se veličina uzorka poklapala, studije su smatrane identičnima, bez obzira na različite publikacije.

3.4.2. Proces prikupljanja ključnih podataka

Za svrhu ovog istraživanja dva autora, neovisno jedan o drugom, pripremili su popis svih podataka koji su potrebni za daljnu analizu studija. Potrebni podatci su potom prilagođeni i unešeni u formu Excel tablice kako bi se olakšao proces prikupljanja podataka.

3.4.3. Prikupljeni podatci

Iz uključenih randomiziranih kontroliranih studija prikupljeni su slijedeći podatci: cilj istraživanja, metode (ustroj studije, broj skupina, trajanje studije, lokacija i datum provođenja studije, registracija, provjera suradljivosti), intervencija (ime komercijalnog preparata, način primjene, doza/dan, detalji o proizvodu, kontrola (usporedba/placebo)), podatci o sudionicima (kriteriji uključenja i isključenja, dob, spol, rasa, broj randomiziranih sudionika i onih koji su dovršili studiju), ishodi (mjere ishoda za učinkovitost i sigurnost) te podatci vezani za autore (financiranje studije, sukob interesa).

Dva autora neovisno prikupljaju podatke, a sve nepodudarnosti među njima rješava treći autor.

3.5. Mjere ishoda

Kako bi se omogućila sinteza podataka, sakupljene su sve mjere ishoda koje donosi pojedina studija.

3.6. Ocjena pristranosti u pojedinim studijama

Kvalitetu samih studija ocjenjenjuju dva autora, neovisno jedan o drugom, korištenjem Cochrane alata za provjeru pristranosti za randomizirane kontrolirane studije. Sve diskrepancije autori su rješili konsenzusom.

3.7. Procjena heterogenosti i sinteza podataka

Kako bi procjenili mogućnost meta-analize, provjerena je klinička i statistička heterogenost. Studije uključene u meta- analizu kategorizirat ćemo prema pacijentima, intervenciji,

usporedbi i ishodima. Ukoliko meta-analiza ne bude moguća, provest ćemo opisnu sintezu podataka.

3.8. Rizik od selektivnog izvještavanja

Ukoliko broj uključenih studija bude najmanje 10, analizirat ćemo i rizik od selektivnog izvještavanja te napraviti odgovarajući *funnel-plot*.

3.9. Kvaliteta sakupljenih dokaza

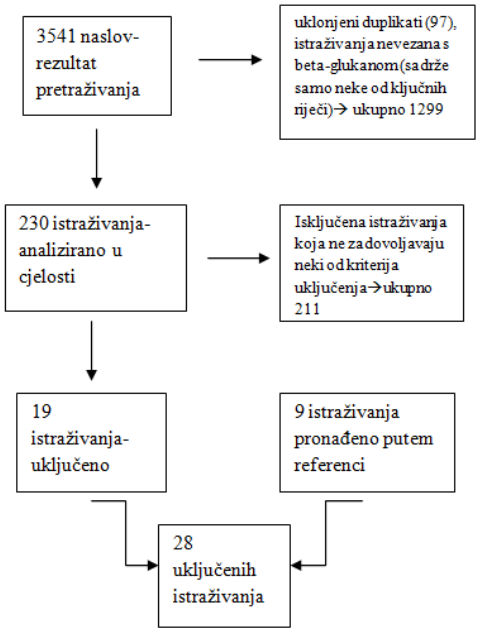
Kvalitetu dokaza procjenjujemo na temelju GRADE (15) sustava ocjenjivanja (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

4. REZULTATI

4.1. Rezultati pretraživanja

Pretraživanjem MEDLINE i CENTRAL baza podataka pronađeno je 3541 naslova i sažetaka. Nakon uklanjanja duplikata i probira naslova/sažetakaizdvojeno je 230 članaka koji su pregledani i analizirani u cjelovitom tekstu. Pritom je isključeno 211 članaka zbog sljedećih razloga: nije bilo riječ o komercijalnom inhalacijskom ili oralnom preparatu, količina beta-glukana nije bila jasno naznačena, istraživanje nije bilo randomizirana kontrolirana studija, beta-glukan je bio dio kompleksne intervencije ili se koristio kao kontrola, odnosno u dijagnostičke svrhe.

U istraživanje je uključeno 28 randomiziranih kontroliranih studija koje su zadovoljile kriterije uključenja: 19 studija (68%) dobivenih kao rezultat pretraživanja (16-34), a 9 studija (32%) pronađenih na temelju referenci prethodno uključenih studija (33, 35-42). Tijek odabira studija prikazan je na Slici 1., a obilježja uključenih studija navedena su u Tablici 1.



Slika 1. Tijek odabira uključenih studija

Tablica 1.Obilježja uključenih studija

Istraživanje (prezime prvog autora, godina, časopis)	**Fuller R, 2012, Nutrition (16).**	**Feldman S, 2009, The journal of applied research (17).**	**Carpenter KC, 2013, British journal of nutrition (18).**
Cilj istraživanja	Primarni: učestalost i trajanje infekcija gornjeg dišnog sustava u periodu učestalih infekcijau zdravih studenata. Sekundarni: plazmatske koncentracije citokina i kemokina.	Rizik i simptomatologija povezana s bolestima gornjeg dišnog sustava (prehlada).	Poremećaji prirođenog imuniteta nakon vježbanja u toplom i vlažnom okolišu.
Intervencija			
Ime komercijalnog proizvoda (oralni ili inhalacijski)	Wellmune WGP (oralni).	Wellmune WGP (oralni).	Wellmune WGP (oralni).
Način primjene	1 kapsula/dan prije doručka.	2 kapsule/dan prije doručka.	1 kapsula/dan 2 sata prije ili nakon jela u isto vrijeme svaki dan.
Doza/dan	250 mg.	500 mg	250 mg
Detalji o proizvodu	Biothera, Inc., Eagen, Minessota, USA. Visoko pročišćen 1,3/1,6 glukopolisaharid dobiven iz stanične stijenke pekarskog kvasca (*Saccharomyces cerevisae*).	Biothera, Inc., Eagen, Minessota, USA. Visoko pročišćen 1,3/1,6 glukopolisaharid dobiven iz stanične stijenke pekarskog kvasca (*Saccharomyces cerevisae*).	Biothera, Inc., Eagen, Minessota, USA. Visoko pročišćen 1,3/1,6 glukopolisaharid dobiven iz stanične stijenke pekarskog kvasca (*Saccharomyces cerevisae*).
Kontrola	Placebo baziran na rižinom brašnu.	Placebo baziran na rižinom brašnu.	Placebo baziran na rižinom brašnu.
Metode			
Dizajn studije	Paralelna studija.	Paralelna studija.	Križna studija.
Broj skupina	2	2	1
Trajanje	90 dana.	90 dana.	2x10 dana (7 dana- period između intervencija).
Lokacija	Southampton, UK.	Miami, FL, USA.	Houston, TX, USA.
Datum	Siječanj 2010.	Siječanj i veljača 2006.	Nema podataka.
Registracija	Nije registrirana	Nije registrirana.	Nije registrirana.
Provjera suradljivosti (da/ne)	Da.	Da.	Ne.
Sudionici			
Kriteriji uključenja	Zdravi studenti (18-65) koji žive u zajednici;pristali na dolaske i sve potrebne postupke u studiji; s minimalno jednom preboljenom prehladom u posljednih 12 mjeseci.	Dob 18-65; indeks tjelesne mase 25-40 kg/m^2, pristali na sve dolaske i postupke u studiji; život u zajednici; minimalno jedna preboljena prehlada u posljednjih 12 mjeseci; za žene kontrola začeća.	Studenti koji se rekreativno bave sportom, koji su redovito izloženi stresnim situacijama;VO_{2peak} ispitanika ocijenjen kao prosječan ili dobar za njihovu dob/spol (prema standardima American College of Sports Medicine).
Kriteriji isključenja	Trenutna respiratorna infekcija; trenutna primjena imunomodulatora (kortikosteroida, antibiotika, imunosupresiva, imunomodulatornih dodataka prehrani) ili korištenje imunosupresiva	Pušači; trenutna respiratorna infekcija; temp. <38.3ºC na razmatranju; trenutna primjena imunomodulatora; imunološka ili autoimuna bolest; korištenje imunosupresiva u posljednjih 5 godina;	Studenti koji su prema VO_{2peak} ocijenjeni kao osobe u odličnoj tjelesnoj formi.

	u posljednjih 5 godina; imunološka ili autoimunabolest; šećerna bolest, nizak indeks tjelesne mase, poremećaj prehrane, preboljena tuberkuloza, prethodna splenektomija; neliječen hipotiroidizam; bubrežna ili jetrena bolest, aktivna astma uz dodatnu terapiju bronhodilatatorima; nedavno sudjelovanje (<3 mj) u kliničkom istraživanju.	preboljena tuberkuloza, prethodna splenektomija; neliječen hipotiroidizam; bubrežna ili jetrena bolest, aktivna astma; gubitak veći od 9.1 kg u posljednja 3 mjeseca; abnormalnosti tijekom fizikalnog pregleda; poremećaj prehrane.	
Broj sudionika koji su randomizirani	100 50 Wellmune 50 placebo.	40 21 Wellmune 19 placebo.	69
Broj sudionika koji su dovršili studiju	97 48 Wellmune 49 placebo.	27 14 Wellmune 13 placebo.	60
Dob sudionika	21.9 ± 4.8 Wellmune 21.3 ± 2.7 placebo.	30.3± 11.4 Wellmune 36.4±16.2 placebo.	Muškarci:23 (±5) Žene:22 (±4).
Spol sudionika	Muškarci: žene 25:25 Wellmune 25:25 placebo.	Muškarci: žene 7:14 Wellmune 5:14 placebo.	Muškarci: žene 29:31.
Rasa sudionika	Nema podataka.	Wellmune: 18 bijela rasa 1 žuta rasa 1 ostali 1 nepoznat placebo: 19 bijela rasa.	Samo podatci za manjine (%, nije specificirano koje točno) Muškarci: 16/29 Žene: 10/31.
Mjere ishoda			
Mjere ishoda za učinkovitost	Brojanje krvnih stanica, urea, elektrolitski i jetreni funkcijski testovi. Citokini (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF-α, TNF-β, and interferon-γ) i kemokini (makrofagni upalni protein-1β, faktor stimuliranja granulocitnih kolonija, interferon γ induciran monkinima te monocitni kemotaktični protein-1). Simptomi infekcija gornjeg dišnog sustava. Dnevnik zdravlja (engl.*daily health log*).	Broj simptomatskih respiratornih infekcija, ukupna i prosječna duljina trajanja infekcije, ukupna i prosječna duljina trajanja pojedinog simptoma. Kvaliteta života (Physical Componenet Summary score).	Promjene u koncentracijama monocita, lipopolisaharidima inducirana sinteza citokina u krvi i njihova koncentracija u plazmi; mjerenje tjelesne temperature (rektalno) kao pokazatelj psihološkog stresa; brzina otkucaja srca i mjerenje razine percipiranog napora.
Mjere ishoda za sigurnost	WURSS-21 ljestvica	Upitnik o nuspojavama koji ispunjavaju sami ispitanici. Laboratorijski (krvna slika, funkcije jetre i bubrega) i fizikalni testovi.	Nema podataka.
Autori			
Izvor financiranja	Biothera, Inc., proizvođač Wellmune-a	Biothera, Inc., proizvođač Wellmune-a.	Biothera, Inc., proizvođač Wellmune-a.
Izjava o sukobu interesa	Ne.	Da (jedan od autora (Clemens) je savjetnik u ETHorn-u, distributeru Biothera- in proizvoda.	Da. Nijedan od autora nema sukob interesa povezan s proizvođačem ili proizvodom.

Istraživanje (prezime prvog autora, godina, časopis)	**Talbott SM, 2012, Journal of the American College of Nutrition (19).**	**McFarlin BK, 2013, E1, Journal of Dietary Supplements (20).**	**Kohl A, 2009, Nutrition Research (22).**
Cilj istraživanja	Utjecaj na infekcije gornjeg dišnog sustava i na zdravstveni status u uvjetima umjerenog stresa.	Utjecaj na imunološki sustav pojedinaca koji su izloženi intenzivnom fizičkom naporu (učestalost simptoma infekcija gornjeg dišnog sustava kod maratonaca 28 dana nakon maratona).	Procjena utjecaja na čimbenike upale i osjetljivost na inzulin u pretilih osoba s povišenom koncentracijom C-reaktivnog proteina (metabolički sindrom).
Intervencija			
Ime komercijalnog proizvoda (oralni ili inhalacijski)	Wellmune WGP (oralni).	Wellmune WGP (oralni).	Biolex-Beta HP (oralni).
Način primjene	1 kapsula/dan prije doručka.	1 kapsula/dan svako jutro uz obrok.	3 kapsule/dan.
Doza/dan	250 mg	250 mg	1,5 g
Detalji o proizvodu	Biothera, Inc., Eagen, Minessota, USA. Visoko pročišćen 1,3/1,6 glukopolisaharid dobiven iz stanične stijenke pekarskog kvasca (*Saccharomyces cerevisae*).	Biothera, Inc., Eagen, Minessota, USA. Visoko pročišćen 1,3/1,6 glukopolisaharid dobiven iz stanične stijenke pekarskog kvasca (*Saccharomyces cerevisae*).	Biolex- Beta HP, Leiber GmbH Njemačka; netopljivi 1,3/1,6 beta-glukan dobiven iz kvasca *Saccharomyces cerevisae* (min 85% čistog suhog ekstrakta).
Kontrola	Placebo baziran na rižinom brašnu.	Placebo baziran na rižinom brašnu	Amioca prah (nefermentirani kukuruzni škrob).
Metode			
Dizajn studije	Paralelna studija.	Paralelna studija.	Križna studija
Broj skupina	2	3	1
Trajanje	12 tjedana	28 dana	2x 4 tjedna (period između intervencija> 4 tjedna)
Lokacija	Nema podataka.	Nema podataka.	Nuthetal, Njemačka.
Datum	Od listopada 2008. do veljače 2009.	Nema podataka.	Nema podataka.
Registracija	Nije registrirana.	Nije registrirana.	www.clinicaltrials.gov NCT00403689.
Provjera suradljivosti (da/ne)	Da.	Ne.	Da.
Sudionici			
Kriteriji uključenja	Zdrave odrasle žene u kojih je razina stresa ocijenjena s umjerenom (6-10 bodova na ispitivanju prilikom probira), a koje su pristale na sve postupke koje zahtijeva studija.	Niska razina konzumacije alkohola (<1 piće/dan); tjelesna aktivnost baremproteklih 6 mjeseci; normalna tjelesna težina (indeks tjelesne mase 20.0-24.9).	Pretile osobe s vrijednostima C-reaktivnog proteina u gornjim granicama normalnih ili s blago povišenim vrijednostima (3.5-9.9 mg/L; referentni interval, <5mg/L) kod minimalno 2 mjerenja; odsustvo znakova akutne infekcije (procijenjeno na temelju kliničkih kriterija i vrijednosti leukocita).
Kriteriji isključenja	Trenutna respiratorna infekcija; nemogućnost ispunjavanja upitnika; niska razina stresa i trenutna uporaba antibiotika ili drugih proizvoda koji utječu na imunitet.	Gubitak >1 kg prethodnog mjeseca; uzimanje lijekova koji utječu na imunološki sustav (antibiotici, kortikosteroidi, antihistaminici, lijekovi za prehladu i slični lijekovi); uzimanje lijekova za	Šećerna bolest, upala; bolesti srca, jetre ili bubrega; korištenje lijekova za sniženje lipida, kortizona, antibiotika ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (uključujući niske doze acetilsalicilatne kiseline).

		hiperlipidemije; autoimuna bolest ili imunokompromitirajuće bolesti (šećerna bolest tip 1, HIV, hepatitis i slične); uzimanje dodataka prehrani koji utječu na imunološki sustav(cink, vitamin C, ...); primljeno cjepivo za gripu u protekla 3 mjeseca; trenutni simptomi infekcije gornjeg dišnog sustava; pušači; astma, šećerna bolest tip 2; aktivni oblik srčane bolesti; pojedinci koji uzimaju ibuprofen, naproksennatrij, paracetamol i/ili aspirin na dnevnoj bazi.	
Broj sudionika koji su randomizirani	90	324	12
Broj sudionika koji su dovršili studiju	77 33 Wellmune 38 placebo.	182 74 topljivi beta-glukan 73 netopljivi beta-glukan 35 placebo.	11
Dob sudionika	41 ± 11 godine (raspon 18-65).	34±9 topljivi beta-glukan 34±11 netopljivi beta-glukan 35±11 placebo.	49.7±3.9
Spol sudionika	Muškarci: žene 0:90.	Muškarci:žene 35:39 topljivi beta-glukan 41:32 netopljivi beta-glukan 20:15 placebo.	Muškarci: žene 4:8.
Rasa sudionika	Nema podataka.	Podatci za manjine (u %, nije definirano koje točno) 20% topljivi beta-glukan 30% netopljivi beta-glukan 22% placebo.	Nema podataka.
Mjere ishoda			
Mjere ishoda za učinkovitost	POMS ljestvica (The Profile of Mood States)- 65 različitih ljestvica za intezitet raspoloženja koje su kategorizirane u 6 faktora (napetost, depresija, ljutnja, umor, energetski status te zbunjenost). Dnevnik zdravlja (engl.*daily health log*); Kvantitavna procjena zdravlja putem 11 specifičnih respiratornih simptoma u gornjem dišnom sustavu.	Zdravstveni status nakon maratona ocijenjen kroz simptome infekcija gornjih dišnih putova (subjektivno i putem WURSS-44 ljestvice- Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey); mentalno zdravlje ocijenjeno POMS upitnikom.	Promjene u proinflamatornim i antiinflamatornim markerima; promjene u ekspresiji gena (mRNA) u adipoznom tkivu i periferna inzulinska osjetljivost izražena kao M vrijednost.
Mjere ishoda za sigurnost	Ima podataka o neželjenim učincima, ali bez metodologije njihove procjene.	Nema podataka.	Navedeno kako uzimanje beta glukana nije prouzročilo neželjene učinke, ali bez metodologije.
Autori			
Izvor financiranja	Biothera, Inc., proizvođač Wellmune-a.	Biothera, Inc., proizvođač Wellmune-a.	German Institute of Human Nutrition, Danone Research Foundation, Leiber GmbH.
Izjava o sukobu interesa	Ne.	Da. Nijedan od autora nema sukob interesa povezan s proizvođačem ili proizvodom.	Ne.

Istraživanje (prezime prvog autora, godina, časopis)	**Bergendiova K, 2011, Eur J Appl Physiol (43).**	**Bobovcak M, 2010, Appl. Physiol. Nutr. Metab. (34).**	**Preus H, 2008, Journal of clinical periodontology (25).**
Cilj istraživanja	Procjena utjecaja pleurana na promatrani celularni imunološki odgovor i učestalost infekcija gornjeg dišnog sustava kod elitnih sportaša.	Procjena utjecaja na imunološki odgovor induciran kratkotrajnom, ali zahtjevnom fizičkom aktivnošću.	Utjecaj topljivog beta-glukana na inducirani gingivitis.
Intervencija			
Ime komercijalnog proizvoda (oralni ili inhalacijski)	Imunoglukan (oralni).	Imunoglukan (oralni).	SBG otopina za ispiranje.
Način primjene	2 kapsule/dan.	1 kapsula/dan.	2x15 ml SBG otopine/dan (ispiranje 2 min pa gutanje).
Doza/dan	200 mg beta-glukana+ 200 mg vitamina C	100 mg beta-glukana+ 100 mg vitamina C	30 ml (1,5 % vodena otopina)
Detalji o proizvodu	Imunoglukan, Pleuran s.r.o., Bratislava, Slovakia (1 kapsula sadrži beta-glukan iz *Pleurotus ostreatus* i 100 mg vitamina C).	Imunoglukan, Pleuran s.r.o., Bratislava, Slovakia (1 kapsula sadrži beta-glukan iz *Pleurotus ostreatus* i 100 mg vitamina C).	SBG Biotec Pharmacon ASA, Tromso, Norveška.
Kontrola	2x100 mg vitamina C	100 mg fruktoze+ 100 mg vitamina C	15 ml vodene otopine za ispiranje/ dan.
Metode			
Dizajn studije	Paralelna studija.	Paralelna studija.	Paralelna studija.
Broj skupina	2	2	3 SBG otopina i gutanje SBG otopina ispiranje bez gutanja Kontrolna otopina.
Trajanje	3 mjeseca+ 3 mjeseca praćenje ispitanika (engl. *follow-up*).	2 mjeseca.	24 dana.
Lokacija	Bratislava, Slovačka.	Pleso, Slovačka.	Odjel za periodontologiju, IKO, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Oslu, Norveška.
Datum	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.
Registracija	Nije registrirana.	Nije registrirana.	Norwegian Medicines Agency and the Regional Committee for Medical Research Ethics (Protocol Code: SBG-1-09, Reference: S-04066).
Provjera suradljivosti (da/ne)	Ne.	Ne.	Da.
Sudionici			
Kriteriji uključenja	Samo navedeno kako su u studiju uključeni elitni sportaši.	Samo navedeno kako su u studiju uključeni sportaši (zimski sportovi).	Zdravi ispitanici; nepušači; oba spola; 18-35 godina; odsustvo gingivitisa; prisutstvo tri zuba od navedena 4 zuba u oba maksilarna kvadranta: kanin, primarni bikuspidalni, sekundarni bikuspidalni, prvi molarni.

Kriteriji isključenja	Nema podataka.	Nema podataka.	Trudnoća, dojenje ili odsustvo odgovarajuće kontracepcije kod žena; kronična bolest; znakovi ili simptomi akutne infekcije u usnoj šupljini; primjena topikalnih ili sustavnih lijekova (iznimka- oralni kontraceptivi) tjedan dana prije studije; hematološki ili klinički parametri ocijenjeni neprihvatljivim; uporaba sistemskih antibiotika u prethodna 3 mjeseca; povijest ovisnosti o alkoholu ili drogama; sudjelovanje u nekoj drugoj studiji u posljednja 4 tjedna.
Broj sudionika koji su randomizirani	50 25 pleuran 25 kontrola.	22 11 glukan 11 kontrola.	30 10 SBG i gutanje 10 SBG ispiranje bez gutanja 10 kontrolna otopina.
Broj sudionika koji su dovršili studiju	50 25 pleuran 25 kontrola.	20 9 glukan 11 kontrola.	30 10 SBG i gutanje 10 SBG ispiranje bez gutanja 10 kontrolna otopina
Dob sudionika	23.6 ± 0.8 pleuran 24.0 ± 0.9 kontrola	23.3±1.7 glukan 22.4±2.1 kontrola	23.4 (raspon 18-35).
Spol sudionika	Muškarci: žene 14:11 pleuran 12:13 kontrola.	Muškarci: žene 16:4	Muškarci: žene 6:24.
Rasa sudionika	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.
Mjere ishoda			
Mjere ishoda za učinkovitost	Venski uzorci krvi su analizirani kako bi se utvrdio broj fagocitnih i prirodnoubilačkih stanica; sudionici su ispunjavali subjektivan upitnik (odgovarajući zdravstveni upitnik o fizičkom zdravlju) o prisutnim simptomima infekcije gornjeg dišnog sustava prije i nakon primjenjene intervencije.	Broj leukocita i trombocita. Diferencijalan broj leukocita i subpopulacija limfocita. Testovi aktivnosti prirodnoubilačkih stanica.	Indeks plaka, gingivalni indeks; indeks toka gingivalne tekućine s mesio-bukalne površine, pregled zuba; provjera 0., 7., 14., 17., 21. i 24. dana od primjene intervencije ili kontrole (za žene zabilježeni podatci prvog i posljednjeg dana menstrualnog ciklusa).
Mjere ishoda za sigurnost	Prije i nakon uzimanja suplementa u pacijenata je provjerena prisutnost visoke temperature, povećan umor, korištenje antibiotika, prisutnost prehlade, kašlja, herpesa.	Metodologija nije navedena, iako ima podataka o prisutnim neželjenim učincima.	Osnovni vitalni znakovi (krvni tlak, brzina otkucaja srca); hematološki parametri (eritrociti, hemoglobin, hematokrit, broj leukocita, broj trombocita, sedimentacija, kreatinin, alkalna fosfataza, AST, ALT, ukupni bilirubin, g-CT, CRP); biokemijski parametri urina (pH, proteini, glukoza, ketoni, hemoglobin, WBC, nitriti).
Autori			
Izvor financiranja	Pleuran s.r.o., Bratislava, Slovačka.	Pleuran s.r.o., Bratislava, Slovačka.	Biotech Pharmacon ASA, Tromso, Norveška.
Izjava o sukobu interesa	Da (jednog od autora financira proizvođač).	Ne.	Da (nijedan od autora nema sukob interesa).

Istraživanje (prezime prvog autora, godina, časopis)	**Jesenak M, 2013, International Immunopharmacology (29).**	**Jesenak M, 2014, Phytotherapy Research (30).**	**Kirmaz C, 2005, Eur. Cytokine Netw (24).**
Cilj istraživanja	Procjena utjecaja na učestalost ponavljajućih infekcija gornjeg dišnog sustava te utjecaj na humoralnu i stečenu imunost.	Prevalencija atopija kod djece s ponavljajućim infekcijama gornjeg dišnog sustava i potencijalni anti-alergijski utjecaj beta-glukana na laboratorijske parametre alergijske upale.	Utjecaj na imunopatološki proces u mikrookolišu kako bi se uočila pretvorba Th2 stanica u Th1 stanice posredovana imunološkim odgovorom kod alergijskog rinitisa.
Intervencija			
Ime komercijalnog proizvoda (oralni ili inhalacijski)	Imunoglukan P4H sirup (oralni).	Imunoglukan P4H sirup (oralni).	Imuneks (oralni).
Način primjene	1 ml/5 kg tjelesne mase.	1 ml/5 kg tjelesne mase.	2 kapsule/dan .
Doza/dan	1 ml intervencije= 10 mg beta-glukana + 10 mg vitamina C	1 ml intervencije= 10 mg beta-glukana + 10 mg vitamina C	20 mg
Detalji o proizvodu	Imunoglukan, Pleuran s.r.o., Bratislava, Slovakia (1 ml sirupa sadrži 10 mg beta-glukana iz *Pleurotus ostreatus*i 10 mg vitamina C).	Imunoglukan, Pleuran s.r.o., Bratislava, Slovakia (1 ml sirupa sadrži 10 mg beta-glukana iz *Pleurotus ostreatus*i 10 mg vitamina C).	Imuneks, Mustafa Nevzat Ilac San., Istanbul, Turska
Kontrola	1 ml placebo=1 ml vitamin C	1 ml placebo=1 ml vitamin C	Nema podataka.
Metode			
Dizajn studije	Paralelna studija.	Paralelna studija.	Paralelna studija
Broj skupina	2	2	2
Trajanje	6 mjeseci+ 6 mjeseci praćenje ispitanika (engl. *follow-up*).	6 mjeseci+ 6 mjeseci praćenje ispitanika (engl. *follow-up*).	12 tjedana.
Lokacija	19 pedijatrijskih odjela za alergije i imunologiju u Češkoj i Slovačkoj.	19 pedijatrijskih odjela za alergije i imunologiju u Češkoj i Slovačkoj.	Turska.
Datum	Između veljače 2009 i listopada 2010.	Nema podataka.	Jesen i zima (nema podataka koje godine).
Registracija	Nije registrirana.	Nije registrirana.	Nije registrirana.
Provjera suradljivosti (da/ne)	Da (bez metodologije).	Da (bez metodologije).	Ne.
Sudionici			
Kriteriji uključenja	Djeca (2-10 godina) s prethodno preboljenim infekcijama gornjeg dišnog sustava. Djeca od 2-5 godina i djeca od 6-10 godina koja su imala >5 i >3 respiratorne infekcije svake godine.	Djeca (2-10 godina) s prethodno preboljenim infekcijama gornjeg dišnog sustava. Djeca od 2-5 godina i djeca od 6-10 godina koja su imala >5 i >3 respiratorne infekcije svake godine.	Ljudi alergični na pelud masline (*Olea europea*).
Kriteriji isključenja	Pacijenti s ozbiljnim poremećajima; pacijenti koji su koristili neke druge imunomodulatore ili antibiotike (14 dana prije uključenja u studiju).	Pacijenti s ozbiljnim poremećajima; pacijenti koji su koristili neke druge imunomodulatore ili antibiotike (14 dana prije uključenja u studiju).	Visoka opstrukcija nosa: nemogućnost izvođenja NPT-a (nosni provokacijski test) zbog potpune opstrukcije ili opstrukcije jedne nosnice, izraženo mjerenjem srednjeg izdisajnog protoka u nosu.

Broj sudionika koji su randomizirani	175 81 Imunoglukan 94 kontrola.	175 94 Imunoglukan 81 kontrola.	24 12 Glucan 12 kontrola.
Broj sudionika koji su dovršili studiju	158	158	24 12 Glucan 12 kontrola.
Dob sudionika	5.65 (+/- 2.39) 5.78±2.53 Imunoglukan 5.51±2.22 kontrola.	5.65 (+/- 2.39) 5.78±2.53 Imunoglukan 5.51±2.22 kontrola.	33.5 ± 3.34 Glucan 32.25 ± 3.75 kontrola.
Spol sudionika	Muškarci: žene 54:40 Imunoglukan 43:38 kontrola.	Muškarci:žene 54:27 Imunoglukan 43:51 kontrola.	Muškarci: žene 7:5 Glucan 6:6 kontrola.
Rasa sudionika	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.
Mjere ishoda			
Mjere ishoda za učinkovitost	Osnovni laboratorijski i imunološki parametri-koncentracija glukoze i specifična IgE protutijela na standardne inhalacijske alergene i alergene u hrani; broj i trajanje infekcija i uporaba antibiotika; subjektivno izvještavanje o simptomima infekcija gornjih dišnih putova, prije i nakon intervencije; broj leukocita i eritrocita; IgE protutijela specifična za učestale aeroalergene; vrijednosti glukoze u plazmi i koncentracije IgG, IgA, IgM i IgE protutijela; broj leukocita, subpopulacija limfocita i prirodnoubilačkih stanica(apsolutni i relativni broj).	Osnovni alergijski laboratorijski parametri-ukupna IgE i specifična IgE protutijela na standardne inhalacijske alergene i alergene u hrani, broj eozinofila; broj leukocita i eritrocita.	NPT (nosni „provokacijski“ test) te nosna tekućina za ispiranje (NLF-nasal lavage fluid) zajedno s pozitivnim NPT-om; citokini, broj eozinofila u uzorki krvi i u nosnoj tekućini.
Mjere ishoda za sigurnost	Upitnik o zdravlju s ocjenom zdravstvenog statusa i simptomima infekcija gornjeg dišnog sustava sadrži pitanja o potencijalnim neželjenim učincima. Pojmovi za neželjene učinke su kodirani korištenjem „Medical Dictionary for Regulatory Activities“.	Upitnik o zdravlju s ocjenom zdravstvenog statusa i simptomima infekcija gornjeg dišnog sustava sadrži pitanja o potencijalnim neželjenim učincima. Pojmovi za neželjene učinke su kodirani korištenjem „Medical Dictionary for Regulatory Activities“.	Nema podataka.
Autori			
Izvor financiranja	Pleuran s.r.o., Bratislava, Slovačka.	Pleuran s.r.o., Bratislava, Slovačka.	Nema podataka.
Izjava o sukobu interesa	Ne.	Da (nijedan od autora nema sukob interesa).	Ne.

Istraživanje (prezime prvog autora, godina, časopis)	**Vetvicka V, 2013, American Journal of Immunology (32).**	**Vetvicka V, 2013, Annals of Translation Medicine (36).**	**Richter J, 2014, Annals of Translation Medicine (39).**
Cilj istraživanja	Utjecaj na imunitet sluznica, moguće neželjene učinke i utjecaj na parametre fizičke aktivnosti te poboljšanje kvalitete pluća koja proizlaze iz onečišćenog okolišau djece s kroničnim respiratornim problemima, alergijama i astmom.	Utjecaj na imunitet sluznica djece s kroničnim respiratornim problemima, alergijama i astmom pod utjecajem onečišćenog okoliša.	Utjecaj na imunitet djece s kroničnim respiratornim problemima.
Intervencija			
Ime komercijalnog proizvoda (oralni ili inhalacijski)	Glucan #300 (oralni).	Glucan #300 (oralni).	Glucan #300 (oralni).
Način primjene	1 kapsula/dan.	1 kapsula/dan.	1 kapsula/dan
Doza/dan	100 mg	100 mg	100 mg
Detalji o proizvodu	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).
Kontrola	Šećer	Šećer	Šećer
Metode			
Dizajn studije	Paralelna studija.	Paralelna studija.	Paralelna studija.
Broj skupina	2	2	2
Trajanje	4 tjedna.	4 tjedna.	30 dana
Lokacija	Zlate Hory, Češka republika (djeca iz sjeverne Bohemije- visoko onečišćene regije), Sjeverna Moravija, Češka (lječilište).	Zlate Hory, Češka republika (djeca iz sjeverne Bohemije- visoko onečišćene regije), Sjeverna Moravija, Češka (lječilište).	Zlate Hory, Češka republika (djeca iz sjeverne Bohemije-visoko onečišćene regije), Sjeverna Moravija, Češka (lječilište).
Datum	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.
Registracija	Nije registrirana.	Nije registrirana.	Nije registrirana.
Provjera suradljivosti (da/ne)	Da.	Da.	Da
Sudionici			
Kriteriji uključenja	Nema podataka, osim da su uključena djeca iz lječilišta za respiratorne bolesti EDEL, Češka republika.	Nema podataka, osim da su uključena djeca iz lječilišta za respiratorne bolesti EDEL, Češka republika.	Nema podataka, osim da su uključena djeca iz lječilišta za respiratorne bolesti EDEL, Češka republika.
Kriteriji isključenja	Prerano napuštanje lječilišta zbog nemedicinskih razloga.	Prerano napuštanje lječilišta zbog nemedicinskih razloga.	Nema podataka.
Broj sudionika koji su randomizirani	50	40	60

Broj sudionika koji su dovršili studiju	40 21 Glucan 19 kontrola.	40 21 Glucan 19 kontrola.	56 29 Glucan 27 kontrola.
Dob sudionika	10.9 ± 2.11 Glucan 10.68 ± 2.29 kontrola.	8-12 (prosjek 10.7±2.3).	7-11 (prosjek 9.7±2.04) Glucan 5-15 (prosjek 10.0±2.67) kontrola.
Spol sudionika	Muškarci: žene 8:13 Glucan 7:12 kontrola.	Muškarci: žene 16:24.	Muškarci: žene 16:13 Glucan 15:12 kontrola.
Rasa sudionika	Nema podataka	Nema podataka.	Nema podataka.
Mjere ishoda			
Mjere ishoda za učinkovitost	Fizička izdržljivost (test šestominutnog hodanja) i koncentracija izdahnutog dušikovog oksida.	Albumin iz sline, C-reaktivni protein i lizozim.	Albumin iz sline, C-reaktivni protein i kalprotektin.
Mjere ishoda za sigurnost	Hematološka analiza i analiza urina; pregled usne šupljine s NCI-CTC sustavom izbjeljivanja.	Nema podataka.	Nema podataka.
Autori			
Izvor financiranja	Tehnološka agencija Češke Republike.	Tehnološka agencija Češke Republike.	Tehnološka agencija Češke Republike.
Izjava o sukobu interesa	Ne.	Da (nijedan od autora nema sukob interesa).	Da (nijedan od autora nema sukob interesa).

Istraživanje (prezime prvog autora, godina, časopis)	**Richter J, 2015, Annals of Translation Medicine (1).**	**Richter J, 2016, International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences (40).**	**Richter J, 2014, Journal of Nutrition and Health Sciences (41).**
Cilj istraživanja	Utjecaj na fizičku aktivnost i imuloški sustav djece s kroničnim respiratornim problemima.	Utjecaj na koncentracije prirodnoubilačkih stanica u jako iscrpljenih onkoloških pacijenata.	Utjecaj na djecu s kroničnim respiratornim problemima, izloženoj pasivnom pušenju.
Intervencija			
Ime komercijalnog proizvoda (oralni ili inhalacijski)	Glucan #300 (oralni).	Glucan #300 (oralni).	Glucan #300 (oralni).
Način primjene	1 kapsula/dan.	Nejasno navedeno.	1 kapsula/dan.
Doza/dan	100 mg	? (navedeno i 100 μg i 200 mg/dan)	100 mg
Detalji o proizvodu	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).
Kontrola	Šećer.	Šećer (91.3% glukoza i 8% manoza).	Šećer.
Metode			
Dizajn studije	Paralelna studija.	Paralelna studija.	Paralelna studija.
Broj skupina	2	2	2
Trajanje	30 dana.	60 dana.	30 dana.
Lokacija	Zlate Hory, Češka republika (djeca iz sjeverne Bohemije- visoko onečišćene regije), Sjeverna Moravija, Češka (lječilište).	Češka	Zlate Hory, Češka republika (djeca iz sjeverne Bohemije-visoko onečišćene regije), Sjeverna Moravija, Češka (lječilište).
Datum	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.
Registracija	Nije registrirana.	Nije registrirana.	Nije registrirana.
Provjera suradljivosti (da/ne)	Da.	Da.	Da.
Sudionici			
Kriteriji uključenja	Nema podataka, osim da su uključena djeca iz lječilišta za respiratorne bolesti EDEL, Češka republika.	Pacijenti koji su prije 2-6 mjeseca imali kiruršku onkološku intervenciju ili završili s kemoterapijom, odnosno radioterapijom; uključeni pacijenti su imali dijagnozu raka dojke (žene), prostate ili gastrointestinalni tumor (muškarci); imunodeficijencija sa znakovima iznimnog umora, febrilne epizode i dodatne kliničke probleme (rinofaringitis, faringitis, ...); ispunjeni svi uvjeti dijagnoze iscrpljenosti na temelju „International Case Definition criteria with Cancer Related Fatigue criteria“; prisutnost komorbiditeta, mogućnost neželjenih	Nema podataka, osim da su uključena djeca iz lječilišta za respiratorne bolesti EDEL, Češka republika.

		učinakaonkološke terapije i prisutnost depresije i anksioznosti.	
Kriteriji isključenja	Prerano napuštanje lječilišta zbog nemedicinskih razloga.	Pacijenti koji nisu dovršili uzimanje intervencije ili nisu došli na konačnu evaluaciju.	Prerano napuštanje lječilišta zbog nemedicinskih razloga.
Broj sudionika koji su randomizirani	77 32 Glucan 45 kontrola.	? (36 navedeno, iako se brojevi kasnije navedeni za opis spola ne poklapaju).	60
Broj sudionika koji su dovršili studiju	Nema podataka.	?	56 29 Glucan 27 kontrola.
Dob sudionika	10.3 ± 2.1	60.75 (43-79) Glucan 60.75 (56-83) kontrola.	7-14 (prosjek 9.7) Glucan 6-16 (prosjek 10.1) kontrola.
Spol sudionika	Muškarci: žene 13:19 Glucan 21:24 kontrola.	Muškarci: žene 10:26	Muškarci: žene 16:13 Glucan 15:12 kontrola.
Rasa sudionika	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka
Mjere ishoda			
Mjere ishoda za učinkovitost	Serumske vrijednosti IgA, eNO i razina fizičke aktivnosti (test 6-minutnog hodanja- 6MWT).	Vrijednosti koncentracije prirodnoubilačkih stanica: CD45+, CD16+, CD56+, CD3-. Apsolutne vrijednosti su izračunate preko broja leukocita i limfocita te relativnog postotka prirodnoubilačkih stanica.	Kortizol, vrijednosti IgE protutijela i kotinina u slini, razina fizičke aktivnosti (test 6-minutnog hodanja- 6MWT)
Mjere ishoda za sigurnost	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka
Autori			
Izvor financiranja	Tehnološka agencija Češke Republike.	Nema podataka.	Tehnološka agencija Češke Republike.
Izjava o sukobu interesa	Da (nijedan od autora nema sukob interesa).	Da (nijedan od autora nema sukob interesa).	Ne.

Istraživanje (prezime prvog autora, godina, časopis)	**Vetvicka V, 2013, American Journal of Immunology (35).**	**Richter J, 2015, Journal of Nutrition and Health Sciences (42).**	**Vetvicka V, 2014, Pathology Discovery (37).**
Cilj istraživanja	Utjecaj na sintezu protutijela u djece s kroničnim respiratornim problemima	Utjecaj na serumske vrijednosti C-reaktivnog proteina, serumskog amiloida A, orozomukoida i prealbumina.	Utjecaj na pacijente s benignom hiperplazijom prostate.
Intervencija			
Ime komercijalnog proizvoda (oralni ili inhalacijski)	Glucan #300 (oralni).	Glucan #300 (oralni).	Glucan #300 (oralni).
Način primjene	1 kapsula/dan.	Nije navedeno.	2 kapsule (100 mg)/ dan.
Doza/dan	100 mg	200 mg	200 mg
Detalji o proizvodu	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).
Kontrola	Šećer.	Šećer (91.3% glukoza i 8% manoza)	Nema podataka.
Metode			
Dizajn studije	Paralelna studija.	Paralelna studija.	Paralelna studija.
Broj skupina	2	2	2
Trajanje	30 dana.	60 dana.	60 dana.
Lokacija	Zlate Hory, Češka republika (djeca iz sjeverne Bohemije- visoko onečišćene regije), Sjeverna Moravija, Češka (lječilište).	Češka.	Češka.
Datum	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.
Registracija	Nije registrirana.	Nije registrirana.	Nije registrirana.
Provjera suradljivosti (da/ne)	Da.	Ne.	Ne.
Sudionici			
Kriteriji uključenja	Nema podataka, osim da su uključena djeca iz lječilišta za respiratorne bolesti EDEL, Češka republika.	Pacijenti koji su imali kiruršku onkološku intervenciju ili su na kraju kemoterapije, odnosno radioterapije; ispunjeni svi uvjeti dijagnoze iscrpljenosti na temelju „International Case Definition criteria with Cancer Related Fatigue criteria“; također analizirana je prisutnost komorbiditeta, mogućnost nuspojava onkološke terapije i prisutnost depresije i anksioznosti.	Pacijenti s benignom hiperplazijom prostate i simptomima povezanim s donjim urinarnim traktom.
Kriteriji isključenja	Prerano napuštanje lječilišta zbog nemedicinskih razloga.	Nema podataka.	Nema podataka.

Broj sudionika koji su randomizirani	40	58	16 7 Glucan 9 kontrola.
Broj sudionika koji su dovršili studiju	Nema podataka.	58 32 Glucan 26 kontrola.	16 7 Glucan 9 kontrola.
Dob sudionika	8-12 (prosjek 10.7 ± 2.3)	59.3 ± 10.2 Glucan 59.9 ± 9.8 kontrola.	63.4± 11.8 Glucan 66.7 ± 11.8 kontrola.
Spol sudionika	Muškarci: žene 16:24.	Muškarci: žene 8:24.	Muškarci: žene 16:0.
Rasa sudionika	Nema podataka.	Nema podataka	Nema podataka.
Mjere ishoda		.	
Mjere ishoda za učinkovitost	Vrijednosti IgA, IgG i IgM protutijela u slini.	Vrijednosti C-reaktivnog proteina, serumskog amiloida, oromukozoida i prealbumina.	Vrijednosti C-reaktivnog proteina, ukupnog prostata specifičnog antigena (PSA) i slobodnog prostata specifičnog antigena (fPSA), broj prirodnoubilačkih stanica.
Mjere ishoda za sigurnost	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.
Autori			
Izvor financiranja	Tehnološka agencija Češke Republike.	Nema podataka.	Tehnološka agencija Češke Republike.
Izjava o sukobu interesa	Ne.	Ne.	Da (nijedan od autora nema sukob interesa).

Istraživanje (prezime prvog autora, godina, časopis)	**Vetvicka V, 2015, Journal of Tumor (38).**	**Thorn J, 2001, Mediators of Inflammation (26).**	**Beijer L, 2002, Mediators of Inflammation (27).**
Cilj istraživanja	Utjecaj na hematopoezu onkoloških pacijenata u periodu nakon terapije.	Utjecaj akutnog izlaganja zdravih sudionika te usporedba utjecaja u krvi i induciranom sputumu	Utjecaj udisanja pročišćenog beta- glukana na pojavu simptoma i utjecaj na upalne čimbenike u krvi.
Intervencija			
Ime komercijalnog proizvoda (oralni ili inhalacijski)	Glucan #300 (oralni).	Grifolan (inhalacijski).	Grifolan (inhalacijski).
Način primjene	1 kapsula/dan.	5x3 µl po udahu (koncentracije 8.3 mg/mL).	27 ng/m^3 skupina G-high (koncentracija beta-glukana u kući > 4 ng/m^3) 28.1 ng/m^3 skupina G-low (koncentracija beta-glukana u kući <2 ng/m^3).
Doza/dan	500 mg	125 ng	3-satno izlaganje
Detalji o proizvodu	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).	Grifolan je 1,3- beta-glukan izoliran iz *Grifola frondosa* (Japan). Nije naveden točan naziv komercijalnog preparata.	Grifolan je 1,3- beta glukan izoliran iz *Grifola frondosa* (Japan). Nije naveden točan naziv komercijalnog preparata.
Kontrola	Nema podataka.	Slina (20 ml 0.8 mM NaOH, ph 7.0).	Slina.
Metode			
Dizajn studije	Paralelna studija.	Križna studija.	Križna studija.
Broj skupina	2	1	skupina G-high (koncentracija beta-glukana u kući > 4 ng/m^3) skupina G-low (koncentracija beta-glukana u kući <2 ng/m^3).
Trajanje	60 dana.	3 mjerenja (prije izlaganja, 24 h i 72 h nakon inhalacije)- period između intervencija: 2 tjedna.	3 mjerenja (prije izlaganja, 24 h i 72 h nakon inhalacije).
Lokacija	Češka.	Gothenburg, Švedska.	Gothenburg, Švedska.
Datum	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.
Registracija	Nije registrirana.	Nije registrirana.	Nije registrirana.
Provjera suradljivosti (da/ne)	Ne.	Ne	Ne.
Sudionici			
Kriteriji uključenja	Pacijenti koji su prije 3-5 mjeseci imali kiruršku onkološku intervenciju ili završili kemoterapiju, odnosno radioterapiju; ispunjeni svi uvjeti dijagnoze iscrpljenosti na temelju „International Case Definition criteria with Cancer Related Fatigue criteria“.	Nepušači, bez trenutnih simptoma prehlade, bez poznatih alergija, kroničnog bronhitisa, astme, bez znakova plijesni kod kuće (prisutan miris plijesni, vidljiv rast, prisutna vlaga ili oštećenje povezano s vodom); pacijenti bez poznatih atopija(negativna reakcija Phadiatop testa).	19-65 godina; nepušači; astma ili stanja koja zahtijevaju terapiju; mjerenje koncentracije beta-glukana u kući (prema toj vrijednosti sudionici su podijeljeni u dvije skupine).
Kriteriji isključenja	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.

Broj sudionika koji su randomizirani	27	21	35 17 G-high 18 G-low.
Broj sudionika koji su dovršili studiju	27	21	32 14 G-high 18 G-low.
Dob sudionika	61.9 59.9 Glucan 65.2 kontrola.	23 (20-31).	45 (19-59) G-high 52 (26-66) G-low.
Spol sudionika	Muškarci: žene 8:19.	Muškarci: žene 8:13.	Muškarci: žene 11:6 G-high 9:9 G-low.
Rasa sudionika	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.
Mjere ishoda			
Mjere ishoda za učinkovitost	Vrijednosti C-reaktivnog proteina, transferina, feritina, topljivog feritinskog receptora i omjer feritina i transferinskog receptora, vrijednosti hemoglobina i broj eritrocita; indeks sindroma kroničnog umora.	Spirometrija, uzorci krvi i sakupljanje induciranog sputuma; diferencijalna krvna slika, eozinofilni protein, mijeloperoksidaza, TNF- alpha (tumor necrosis factor- alpha); interleukin 8 i 10 u sputum supernatanta.	Diferencijalna krvna slika, granulocitni enzimi u serumu i sekrecija citokina iz perifernih mononuklearnih krvnih stanica; mjerenje koncentracije specifičnih IgE protutijela kako bi se uočila atopijska reakcija.
Mjere ishoda za sigurnost	Nema podataka.	Nema podataka.	Nema podataka.
Autori			
Izvor financiranja	Nema podataka.	Vårdalstiftelsen (contract A421), the Center for Indoor Air Research (contract 96–09) i the European Commission (contract BMH4-CT96–0105).	Vårdalstiftelsen (Grant A96 082).
Izjava o sukobu interesa	Da (nijedan od autora nema sukob interesa).	Ne.	Ne.

Istraživanje (prezime prvog autora, godina, časopis)	**Graubaum HJ, 2012, Food and Nutrition Sciences (33).**	**Auinger A, 2013, European Journal of Nutrition (21).**	**Yamada J, 2007, Journal of Allergy and Clinical Immunology (31).**
Cilj istraživanja	Utjecaj na simptome, učestalost i trajanje prehlade.	Učestalost prehlade kod zdravih sudionika.	Utjecaj na alergijski rinitis i rinokonjuktivitis koji su inducirani sezonskom peludi japanske kedrovine.
Intervencija			
Ime komercijalnog proizvoda (oralni ili inhalacijski)	Yestimun (oralni).	Yestimun (oralni).	Visoko pročišćen ekstrakt shiitake-gljiva (oralni).
Način primjene	2 kapsule/dan (1 kapsula-450 mg).	2 kapsule/dan (1 kapsula-450 mg).	100 mL/dan
Doza/dan	900 mg	900 mg	15 mg beta-glukana/ 100 ml
Detalji o proizvodu	Yestimun, Leiber GmbH, Njemačka, netopljiv beta-1,3/1,6-glukan dobiven iz pekarskog kvasca (*Saccharomyces cerevisae*).	Yestimun, Leiber GmbH, Njemačka, netopljiv beta-1,3/1,6-glukan dobiven iz pekarskog kvasca (*Saccharomyces cerevisae*).	Ajinomoto Co, Inc, Tokio , Japan.
Kontrola	Mikrokristalična celuloza.	Maltodekstrin.	Vrući ekstrakt svježih shiitake gljiva (*Lentinus edodes*)- nedispergirani beta-glukan: 15mg/100 ml.
Metode			
Dizajn studije	Paralelna studija.	Paralelna studija.	Paralelna studija.
Broj skupina	2	2	2
Trajanje	26 tjedana.	16 tjedana.	8 tjedana+ 8 tjedana praćenje ispitanika (engl. *follow up*)
Lokacija	Berlin, Njemačka.	Berlin, Njemačka.	Kyoto, Japan (bolnica Meiji sveučilišta orijentalne medicine).
Datum	Od studenog 2006 do rujna 2009.	Od listopada 2010 do svibnja 2011.	Nema podataka.
Registracija	Nije registrirana.	Da (www.isrctn.org ISRCTN16094368).	Da (www.clinicaltrials.gov NCT00276445).
Provjera suradljivosti (da/ne)	Da.	Da.	Da.
Sudionici			
Kriteriji uključenja	Dob > 18, potpisan pristanak na sudjelovanje; minimalno tri preboljene infekcije u posljednja tri mjeseca.	Dob 18-70, potpisan pristanak na sudjelovanje; minimalno tri preboljene infekcije u posljednjih 6 mjeseci.	Sezonski rekurentni alergijski konjuktivitis, sa ili bez rinitisa tijekom proljeća (sezona padanja peludi japanske kedrovine); pozitivan test na alergen specifična IgE- protutijela (>30 IJ/mL) ili pozitivan „skin-prick“ test (promjer >3mm) na pelud japanske kedrovine ili kućnu prašinu. Sudionici su senzibilizirani na pelud japanske kedrovine (88.1%) i kućnu prašinu (67.8%).
Kriteriji isključenja	Alergijski rinitis ili astma, poznata preosjetljivost na sastojke intervencije, temperatura >39ºC; organski ili sustavni poremećaji; gastrointestinalne bolesti;	Akutna ili kronična bolest gornjih dišnih puteva, kronični kašalj (alergijski rinitis) ili astma; organski ili sustavni poremećaj, gastrointestinalne bolesti, kongenitalna ili stečena	Imunoterapija u posljednjih 5 godina; povijest imunoloških ili medicinski relevantnih bolesti.

	uzimanje preparata koji interferiraju s mjerama ishoda, kao primjerice imunosupresivi ili preparati za prehladu, bakterijski tonzilitis; ovisnici o alkoholu, lijekovima ili drogama; tumor; HIV-pozitivni pacijenti; trudnoća ili dojenje; sudjelovanje u kliničkoj studiji u prethodnih 30 dana; problem sa suradljivošću ili praćenjem protokola zbog jezične barijere.	imunodeficijencija; primljeno cjepivo protiv virusa influenceili svinjske gripe tijekom proteklih 21 dana od početka studije; sumnja na gripu ili svinjsku gripu; tjelesna temperatura > 38ºC: poznata preosjetljivost na sastojke intervencije; trudnoća ili dojenje; terapija imunosupresivima ili imunomodulatorima; uzimanje pre- ili probiotika.	
Broj sudionika koji su randomizirani	100 50 Yestimun 50 kontrola.	224 112 Yestimun 112 kontrola.	60 30 Beta-glukan 30 kontrola.
Broj sudionika koji su dovršili studiju	85 41 Yestimun 44 kontrola.	162 81 Yestimun 81 kontrola.	59 29 Beta-glukan 30 kontrola.
Dob sudionika	45.6±16.9 Yestimun 47.1±16.4 kontrola.	43.2± 15.7 svi sudionici 43.7± 15.1 Yestimun 42.7± 16.3 kontrola.	31.3 (± 10.8) raspon od 21-61 godine.
Spol sudionika	Muškarci: žene 22:28 Yestimun 20:30 kontrola.	Muškarci: žene 22:58 Yestimun 27:54 kontrola.	Muškarci: žene 28:32
Rasa sudionika	Svi sudionici bijele rase.	Nema podataka.	Nema podataka.
Mjere ishoda			
Mjere ishoda za učinkovitost	Primarni: broj preboljenih prehlada (subjektivno navedenih u dnevniku pacijenta). Sekundarni: smanjenje simptoma prehlade u prvih 5 dana (subjektivno navedenih u dnevniku pacijenta. Učinkovitost same intervencije ocjenjivali su ispitanici i ispitivači na kraju svake prehlade ocjenama: jako dobra, dobra, prosječna i loša učinkovitost intervencije.	Primarno: broj preboljenih prehlada. Sekundarno: jačina i trajanje prehlade.	Subjektivni dnevni zapisi alergijskih simptoma sudionika; njihova ocjena poboljšanja alergijskih simptoma; ukupna i specifična IgE protutijela, diferencijalna krvna slika; sposobnost vezivanja za CD141 monocite.
Mjere ishoda za sigurnost	Dokumentacija o nuspojavama; generalna ocjena ispitanika i ispitivača na kraju studije.	Dokumentacija o nuspojavama (ocjena ispitanika i ispitivača).	Nema podataka.
Autori			
Izvor financiranja	Leiber GmbH (Bramsche, Njemačka).	Leiber GmbH (Bramsche, Njemačka).	Japansko ministarstvo obrazovanja, kulture i znanosti i istraživački fond Kyoto organizacije za promociju medicine.
Izjava o sukobu interesa	Da (nijedan od autora nema sukob interesa povezan s proizvođačem ili proizvodom).	Da (autori su zaposleni putem ugovora istraživačke organizacije).	Da (autori su primili poticaj Japanskog ministarstva obrazovanja, kulture i znanosti i poticaj istraživačkog fonda za promociju medicine).

Istraživanje (prezime prvog autora, godina, časopis)	**Leentjens, J, 2014, Plos One (23).**
Cilj istraživanja	Utjecaj na imunološki odgovor *ex-vivo* stimuliranih leukocita u zdravih dobrovoljaca.
Intervencija	
Ime komercijalnog proizvoda (oralni ili inhalacijski)	Glucan #300 (oralni).
Način primjene	1 kapsula/ dan.
Doza/dan	1000 mg
Detalji o proizvodu	Netopljivi beta-glukan #300 dobiven iz kvasca (>85% čistog ekstrakta suhe tvari); Transfer Point (Columbia, SC; USA).
Kontrola	Nema podataka.
Metode	
Dizajn studije	Paralelna studija.
Broj skupina	2
Trajanje	7 dana.
Lokacija	Nijmegen, Nizozemska.
Datum	Nema podataka.
Registracija	Da. www.clinicaltrials.gov NCT01727895
Provjera suradljivosti (da/ne)	Ne.
Sudionici	
Kriteriji uključenja	Potpisan informirani pristanak, dob ≥ 18 godina, zdravi muškarci.
Kriteriji isključenja	Alergije ili intolerancija beta- glukana; uzimanje neke druge terapije, sudjelovanje u nekom drugom istraživanju ili darivanju krvi u protekla tri mjeseca; uzimanje antibiotika, aktivnog ugljena ili laksativa u proteklih 6 mjeseci; uzimanje kolestiramina, regulatora kiselosti ili imunosupresiva u protekla 3 mjeseca; ispitanici s povišenom tjelesnom temperaturom u protekla dva tjedna.
Broj sudionika koji su randomizirani	15 10 Glucan 5 kontrola.

Broj sudionika koji su dovršili studiju	15 10 Glucan 5 kontrola.
Dob sudionika	20 (19-22)Glucan 20 (19-24) kontrola.
Spol sudionika	Muškarci: žene 15:0
Rasa sudionika	Nema podataka.
Mjere ishoda	
Mjere ishoda za učinkovitost	Primarni ishod je sekrecija TNF-α kojeg izlučuju *ex vivo* lipopolisaharidi-mononuklearne stanice periferne krvi. Sekundarni ishodi su produkcija ostalih citokina (TNF- α, IL-6, IL-10, IL-1b, IL-17, IL-22, interferon-c) koje izlučuju *ex-vivo* leukociti; koncentracija beta- glukana u plazmi i mikrobiološka aktivnost mononuklearnih stanica u perifernoj krvi.
Mjere ishoda za sigurnost	Podatci o neželjenim učincima; bez metodologije.
Autori	
Izvor financiranja	Radboud sveučilište, Nizozemska.
Izjava o sukobu interesa	Da. Nijedan od autora nema sukob interesa.

4.2. Obilježja uključenih studija

4.2.1. Cilj istraživanja uključenih studija

Premda jedinstven za svaku studiju pojedinačno, cilj istraživanja u 24 (86%) uključene studije bio je ispitivanje utjecaja intervencije na imunološki sustav koji je analiziran kroz različite mjere ishoda. U 9 studija cilj istraživanja odnosi se na utjecaj intervencije na infekcije gornjih dišnih putova, dok se u 6 studija analizira utjecaj intervencije na različite dijelove imunološkog sustava djece s kroničnim respiratornim infekcijama. Ostali ciljevi istraživanja koji se odnose na imunološki sustav uključuju: promjene u imunološkom sustavu nakon fizičke aktivnosti (18, 20, 34), potencijalni anti-alergijski utjecaj intervencije (24, 30, 31), utjecaj na imunološki sustav onkoloških pacijenata (40, 42), utjecaj nakon akutnog izlaganja intervenciji (26, 27) te imunološki odgovor *ex vivo* stimuliranih leukocita (23). Osim imunološkog odgovora, cilj istraživanja odnosio se i na utjecaj intervencije na upalne markere i inzulinsku osjetljivost pretilih osoba (22), klinički utjecaj na inducirani gingivitis (25), utjecaj na benignu hiperplaziju prostate (37) te hematopoezu onkoloških pacijenata (38).

4.2.2. Ustroj uključenih studija

Od 28 uključenih studija samo 3 studije su bile križne studije (engl. *cross-over trial*) (18, 22, 26) u kojima ista skupina prima i intervenciju i placebo, a preostalih 25 uključenih studija su imale paralelni ustroj studije s dvije (23 studije) ili tri ispitivane skupine (20, 25). Samo 4 studije (14%) uzimale su u obzir i praćenje sudionika nakon primanja intervencije (engl. *follow up period*) u trajanju jednakom vremenu uzimanja intervencije.

Trajanje studija je bilo u rasponu od minimalno 7 dana (23) do maksimalno 12 mjeseci (6 mjeseci+ 6 mjeseci „*follow up*“- 29, 30). Većina analiziranih studija je trajala od približno mjesec dana (8 studija), dva mjeseca (5 studija) ili tri mjeseca (5 studija). Dvije studije (26, 27) u kojima su korišteni inhalacijski preparati navode samo duljinu izloženosti intervenciji: u jednoj studiji mjerenja su napravljena na početku, nakon 24 i 72 sata od primanja intervencije (+ period između intervencije i kontrole bio je 2 tjedna), a u drugoj sudionici su bili izloženi intervenciji 3 sata.

U 11 studija nije bilo provjere suradljivost ispitanika, dok u 17 studija postoje naznake provjere suradljivosti, iako metodologija same provjere uglavnom nije navedena.

4.2.3. Intervencija

U 28 uključenih studija analizirano je ukupno 9 komercijalnih preparata beta-glukana. U 26 studija intervencije su bile oralni komercijalni preparati: Glucan #300 (11 studija), Wellmune (5 studija), Imunoglukan (4 studije),Yestimun (21, 33), Biolex-Beta HP (22), Imuneks (24), SBG (soluble beta-1,3/1,6-glucan) otopina za ispiranje (25), SDG (superfine dispersed b-1,3-glucan) ekstrakt (31), a u dvije studije inhalacijski: Grifolan (26, 27)

U 22 uključene studije korišteni su oralni oblici u obliku kapsula primjenjeni 1-3 puta na dan u dozama od minimalno 20 mg dnevno (2x10mg;1 studija-(24)) do maksimalno 1500 mg dnevno (3x500 mg; 1 studija- (22)). Ostale primjenjene doze bile su: 100 mg (7 studija), 200 mg (4 studije), 250 mg (4 studije), 500 mg (17, 38), 900 mg (21, 33) te 1000 mg (23). U 2 studije u kojima se koristi inhalacijski preparat primjenjene doze su: u jednoj studiji (27) 27 ng/m^3 i 28,1 ng/m^3 (3 sata inhalacije), a u drugoj (26) 106 ng/m^3 i 366 ng/m^3 (inhalacija 5x3μl). U 2 studije (29, 30) u kojima je primjenjen preparat u obliku sirupa primjenjena doza bila je 1ml (10 mg beta- glukana)/ 5 kg, doza za SBG otopinu bila je 30 ml (1,5% vodena otopina, 2x15ml), a doza za SDG ekstrakt bila je 15 mg/100 ml (1x15mg/100 ml).

Preparati Imunoglukana (kapsule i sirup) uz beta-glukan sadrže i vitamin C u omjeru 1:1. U 22 (79%) uključene studije izvori beta-glukana su stanična stijenka pekarskog kvasca *Saccharomyces cerevisae*, u 4 studije (28, 29, 30, 34) gljive *Pleurotus ostreatus*, a u 2 studije gljive (26, 27) *Grifola frondosa*.

4.2.4. Komparator

U 7 uključenih studija (25%) nije navedeno što je bio komparator. U jednoj studiji je komparator bio beta-glukan od 15 mg/100 ml, u jednom maltodekstrin, u jednom mikrokristalna celuloza i u jednom nefermentirani Amioca škrob. U tri studije je kontrolna skupina primala vitamin C; dvije od te studije su to nazvale placebom, a treća studija je koristila kombinaciju vitamina C i fruktoze. U 5 studija navedeno je korištenje placeba koji se temeljio na rižinom brašnu kao kontrolne skupine. Četiri studije kao komparator navode samo šećer. Jedna studija navodi da je šećer bio komparator, ali objašnjavaju i sastav. Tri preostale studije su kao komparator koristili ili vodu u jednojstudiji, ili fiziološku otopinu u dvije studije.

4.2.5. Ispitanici u studijama

U 28 uključenih studija, 20 studija (71 %) analiziralo je odrasle ispitanike, a 8 studija djecu. U studijama u kojima su ispitanici bili djeca kriterij uključenja je bila kronična, preboljena ili akutna respiratorna infekcija, a u studijama koje su uključile odrasle ispitanike analizirani su i zdravi i bolesni pojedinci. Tako su ispitanici u uključenim studijama bili: onkološki pacijenti na kraju ili nakon onkološke terapije (3 studije), ispitanici s minimalno jednom preboljenom prehladom u prethodnih 12 mjeseci (2 studije) ili s minimalno 3 prehlade u proteklih 6 mjeseci (2 studije), profesionalni sportaši (2 studije), ispitanici s alergijskim reakcijama na pelud masline (1 studija) ili na pelud japanske kedrovine s prisustvom alergijskog konjuktivitisa (1 studija), osobe s prekomjernom tjelesnom težinom i pretile osobe (1 studija), fizički aktivni studenti redovito izloženi stresnim situacijama (1 studija), fizički aktivni ispitanici s normalnim indeksom tjelesne mase (1 studija), ispitanici bez prisutnog gingivitisa, žene izložene umjernom stresu (1 studija), zdravi muškarci (1 studija) te muškarci s dijagnozom benigne hiperplazije prostate (1 studija). Kod studija s inhalacijskom intervencijom kriteriji uključenja bili su nepušenje, odsustvo alergija ili kroničnih respiratornih bolesti, s prisutnim grinjama u stambenom prostoru (1 studija) ili bez njih(1 studija).

Kriteriji isključenja u 8 studija (29%) nisu navedeni, a kod 5 studija je samo naveden 1 kriterij: nedovršen protokol. Ostali najčešći kriteriji isključenja odnose se na uzimanje imunomodulacijske terapije (primjerice kortikosteroida, antibiotika, imunomodulatora ili dodataka prehrani s potencijalom mijenjanja imunološkog odgovora, 13 studija) ili prisustvo neke imunokomprimitirajuće bolesti (7 studija).

Ispitanici su bili oba spola u većini studija, izuzev dvije studije u kojima su sudjelovali samo muškarci (23, 37) i jedne studije u kojoj su sudjelovale isključivo žene (19). Rasa ispitanika navedena je samo u dvije studije (bijela rasa- 1 studija, bijela, žuta rasa i ostalo- 1 studija), a dvije studije samo navode postotak manjina, ali ne i o kojim manjinama se radi.

4.2.6. Veličina uzorka

U 28 uključenih studija sudjelovalo je ukupno 1950 ispitanika, s prosječnim brojem od 33 ispitanika po grupi. Nakon isključivanja dupliciranja broja ispitanika studija koje su vjerojatno provedene na istom uzorku, ukupan broj ispitanika je 1639, s prosječnim brojem od 32 ispitanika po skupini.

4.2.7. Mjere ishoda za djelotvornost

U 28 uključenih studija korišteno je 94 različita ishoda i mjera ishoda za analizu djelotvornosti. Svega 17 (18%) mjera ishoda je korišteno u više od jedne studije. Primjer takvih rezultata su: kompletna krvna slika (7 studija), CRP (4 studije), trajanje infekcija gornjeg dišnog sustava (4 studije), tjelesna izdržljivost (3 studije), IgE u serumu (3 studije), broj prirodnoubilačkih stanica (3 studije), simptomi infekcija gornjeg dišnog sustava zabilježeni putem dnevnika zdravlja (engl. *daily health log*) (2 studije), lipopolisaharidima stimulirana sekrecija TNF- α perifernih mononuklearnih krvnih stanica (2 studije), proizvodnja citokina: [IL]-1b, IL-4, IL-5,IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, [TNF]-α, TNF-β i interferon-γ (2 studije), POMS (2 studije), broj epizoda prehlade (2 studije), IgA u slini (2 studije), IgG (2 studije), IgM (2 studije), razina izdahnutog dušikovog oksida (2 studije), albumin u slini (2 studije), lizozim (2 studije), postotak eozinofila u perifernoj krvi (2 studije).

4.2.8. Mjere ishoda za sigurnost

U 28 uključenih studija korišteno je 12 različitih ishoda i mjera ishoda za procjenu sigurnosti analiziranih proizvoda. Samo jedan ishod korišten je u više od jedne studije, i to je bio broj neželjenih učinaka, koji je opisan u 9 studija. Međutim, način procjene neželjenih učinaka nije bio uvijek naveden. U 2 studije su se bilježili neželjeni učinci koje su prijavili ispitanici, u 2 neželjeni učinci koje su zabilježili i ispitanici i istraživači, a u 5 studija način procjene neželjenih učinaka nije opisan.

4.2.9. Registracija uključenih studija

Od 28 uključenih studija, samo 4 studije (14%) su navele da su registrirane u registru kliničkih istraživanja: 1 studija registrirana je u ISRCTN registru Svjetske zdravstvene organizacije (21), a 3 studije registrirane su putem Clinicaltrials.gov (22, 23, 44).

4.2.10. Izvor financiranja i sukob interesa u uključenim studijama

Dvanaest studija financirano je iz neprofitnog istraživačkog fonda, 11 studija financirala je industrija koja proizvodi beta-glukan, 1 studiju kombinacija neprofitnog fonda i industrije, a za 4 studije nije naveden izvor financiranja (24, 38, 40, 42). Devet uključenih studija nema izjavu o mogućem sukobu interesa, a 13 autora uključenih studija je izjavilo kako ne postoji nikakav sukob interesa. Tri studije imaju jednog od autora koji je financijski vezan za sponzora studije (17, 21, 28), a u jednoj studiji (31) autori su primili poticaj Japanskog ministarstva obrazovanja, kulture i znanosti te istraživačkog fonda Kyoto zaklade za promicanje medicine.

4.2.11. Studije koje su vjerojatno provedene na istim ispitanicima

Dvije studije (29, 30) su proveli isti autori na uzorku od 175 djece; ispitanici u obje studije primali su ili kombinaciju beta-glukana i vitamina C ili samo vitamin C. Obje studije imaju isti izvor financiranja.

Nadalje, 6 studija navelo jeisti izvor financiranja – projekt Češke tehnološke agencije br. 02020944(32, 33, 35, 36, 39, 41). Dvije od tih studija (39, 41) imaju istu veličinu uzorka: 56 ispitanika, 27 u jednoj skupini, a 29 u drugoj, a tri studije od prethodno navedenih (32, 35, 36) imaju 40 ispitanika, 21 u jednoj skupini, a 19 u drugoj skupini u dvije studije, dok je u trećoj studiji (32) broj ispitanika po skupinama nejasan.

4.3. Procjena pristranosti uključenih studija

Sve studije, izuzev jedne (29), imaju barem jednu domenu za procjenu pristranosti koja je ocijenjena visokim rizikom od pristranosti. Procjene rizika od pristranosti uključenih studija za pojedinu domenu nalaze se u Tablici 2.

Sedam studija kod kojih su metode randomizacije jasno opisane ocijenjene su niskim rizikom od pristranosti prilikom provođenja randomizacije; ostale studije imaju nejasan rizik od pristranosti za ovu domenu jer je samo naznačeno da su studije randomizirane bez navedene metodologije provedbe same randomizacije.

Samo dvije uključene studije(22, 33) imaju navedenu metodologiju sprečavanja pristranosti istraživača prilikom raspodjele intervencije i kontrole ispitanicima, do trenutka raspodjele (engl. *allocation concealment*).

Bilo je 26 studija koje su koristile „dvostruko- slijepi“ model (engl. *double-blind*; ni ispitanici niti provoditelji istraživanja ne znaju raspodjelu ispitanika u ispitivanu, odnosno kontrolnu skupinu) i one su ocijenjene niskim rizikom od pristranosti za tu domenu. Dvije studije ocijenjene su visokim rizikom od pristranosti: studija (23) koja je koristila „otvoreni“ model (engl. *open-label*; i ispitanici i provoditelji istraživanja znaju primaju li intervenciju ili kontrolu) i studija (25) koja je koristila „jednostruko- slijepi“ model (engl. *single-blind*; ili ispitanici ili provoditelji istraživanja ne znaju jesu li dio ispitivane ili kontrolne skupine), a autori također navode da postoji mogućnost komunikacije sudionika o intervencijama koje su primili.

Bilo je 26 studija koje su ocijenjene nejasnim rizikom od pristranosti koja utječe na ishode, obzirom da ne sadrže podatke o „zaslijepljivanju“ procjenitelja ishoda. Dvije studije (18, 20) imaju ocjenu visokog rizika opisuju prosljeđivanju neobrađenih podataka na analizu sponzoru studije bez zaštite podataka koji utječu na procjenu ishoda.

U 22 studije rizik od pristranosti gubitka ispitanika iz studije ocijenjen je kao nejasan jer je nejasno kako su ispitanici izgubljeni ili iznosi 10-20 % po grupi; 4 studije imaju nizak rizik obzirom da nema ispitanika koji nisu dovršili protokol ili je manje od 10% ispitanika izgubljeno. Dvije studije su imale visok rizik od pristranosti na toj domeni: jedna studija (21) gdje 35% ispitanika nije dovršilo studiju i jedna studija (20) gdje 44% ispitanika nije dovršilo studiju.

U 22 studije je ocijenjeno kako je rizik od selektivnog izvještavanja nizak, obzirom da nije uočena naznaka o selektivnom prikazu podataka nakon usporedbe registriranog protokola ili ishoda određenih u Metodama i onih ishoda opisanih u Rezultatima. Devet studija imaju visok rizik jer se objavljeni Rezultati opisani u studiji ne podudaraju u potpunosti s ishodima koji su opisani u Metodama ili registriranom protokolu (21-23) ili u Metodama nije navedeno da je studija registrirana (17, 19, 25, 30, 35, 38).

Ostali potencijalni rizici pristranosti nisu pronađeni u samo dvije studije (20, 21); sve ostale studije imaju vizok rizik od ostalih mogućih izvora pristranosti obzirom na malu veličinu uzorka (≤ 50 ispitanika po skupini u većini studija) ili zbog dodatnih terapija (ko-intervencije) koja je dana ispitanicima.

Tablica 2. Procjena pristranosti u uključenim studijama

Studija	Generiranje slučajnim slijedom (pristranost prilikom randomizacije)	Skrivanje raspodjele (pristranost prilikom raspodjele)	„Zaslijepljivanje“ ispitanika i osoblja(pristranost prilikom izvođenja)	Skrivanje procjene ishoda (pristranost koja utječe na ishod)	Nepotpuni podatci o ishodima (pristranost prilikom gubitka ispitanika)	Selektivno informiranje (pristranost selektivnog izvještavanja)	Ostali rizici pristranosti
Auinger 2013 (21).	Nizak. „Randomizacijski kod su napravili statističari *a priori*, neovisno, prije početka studije. Randomizirani brojevi u skupinama od 4 broja su randomizirani u omjeru 1:1za dvije skupine.“	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Visok. 224 pacijenta su uključena, a 146 ih je preostalo za analizu protokola (što upućuje da ih je 35% izgubljeno); gubitak po skupinama nije naveden.	Visok. Svi ishodi određeni u protokolu (ISRCTN16094368) nisu opisani u Rezultatima.	Nizak. Ostali rizici nisu uočeni.
Beijer 2002 (27).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitkuispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije.Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. Mala veličina uzorka; 34 ispitanika u dvije skupine (18+17).
Bergendiova 2011 (28).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano	Nejasan. Nema podataka o gubitkuispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. Mala veličina uzorka; 50 ispitanika u dvije skupine (25+25).
Bobovcak 2010 (34).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Nije bilo gubitkuispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. Mala veličina uzorka; 20 ispitanika u dvije skupine (9+11).
Carpenter 2013 (18).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Visok. Neobrađeni podatci poslani Biothera-i (sponzor	Nejasan 69 randomiziranih ispitanika; 60 ispitanika dovršilo studiju; broj i	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u	Visok. 1) Mala veličina uzorka; 69 ispitanika randomizirano

				u studije) na analizu bez zaštite podataka.	razlozi gubitka ispitanika nisu navedeni odvojeno za pojedinu skupinu.	Rezultatima.	(nejasno za pojedinu skupinu); 60 ispitanika podijeljenih u dvije skupine dovršilo studiju (29+31). 2) Rižino brašno je placebo.
Feldman 2009 (17).	Nizak. „randomizacija putem www.random.org“	Nejasan. Nije opisano	Nizak. Dvostruko-slijepi model	Nejasan. Nije opisano	Nejasan. Gubitak ispitanika nejasno opisano za svaku randomiziranu skupinu.	Visok. Nema podataka o registraciji. Među ishodima navedenim u Metodama, rezultati za laboratorijsko i fizičko testiranje (sigurnost) nisu navedeni.	Visok. Mala veličina uzorka; 40 ispitanika u dvije skupine (20+20).
Fuller 2012 (16).	Nizak. „Slijepa randomizacija ispitanika u dvije skupine (Wellmune WGP ili placebo) odvijala se prema nasumičnoj sekvenci raspodjele u skupine koju je napravilo Sveučilište u Southampton-u, Dizajn istraživanja“	Nejasan. Nije opisano	Nizak. Dvostruko-slijepi model	Nejasan. Nije opisano	Nizak. Gubitakispitanika u intervencijsko j skupini: 2/50, u kontrolnoj skupini 1/50	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. Mala veličina uzorka; 100 ispitanika podijeljeni u dvije skupine (50+50).
Graubaum 2012 (33).	Nizak. Randomizacija je napravljena korištenjem randomizacijske sheme EDGAR.	Nizak. Vanjska randomizacija.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Gubitakispitanika bilo je 18 % u intervencijsko j skupini, 12 % u kontrolnoj.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima..	Visok. Mala veličina uzorka; 100 ispitanika u dvije skupine (50+50).
Jesenak 2013 (29).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. 158/175 djece završilo je studiju (90 %); Gubitak ispitanika po skupinama nejasno	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Nejasan. Ko-intervencija s vitaminom C, ali placebo skupina također

					opisano.		primala vitamin C.
Jesenak 2014 (30).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitkuispitanika.	Visok. Nema podataka o registraciji studije. Svi ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima (bijele i crvene krvne stanice).	Nejasan. Co-intervention with vitamin C, but placebo group also received vitamin C
Kirmaz 2005 (24).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. 26 ispitanika uključeno, 24 ispitanika dovršila studiju, 2 ispitanika isključena zbog jasno navedenih razloga, ali nije navedeno iz koje skupine su bili ti ispitanici.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. Mala veličina uzorka; 26 ispitanika uključeno, 24 dovršilo studiju (2 skupine, 12 ispitanika u svakoj).
Kohl 2009 (22).	Nizak. Ispitanici su nasumično raspoređeni u skupine korištenjem računalno-generiranog popisa.	Nizak. Vanjska randomizacija.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Gubitakispitanika bilo je 16 % u placebo skupini.	Visok. Studija je registrirana putem www.clinicaltrials.gov (NCT00403689). Svi primarni ishodi iz registracijskog protokola nisu navedeni u studiji. („ Beta-D- glukan izaziva promjene u upalnim markerima, adipokinima i hormonima probavnog sustava. Promjene u inzulinskoj osjetljivosti).	Visok. Mala veličina uzorka: 12 ispitanika (križna studija).
Leentjens 2014 (23).	Nejasan. „ispitanici su randomizirani na temelju zapečaćenih omotnica“- bez dodatnih detalja o	Nejasan. Nije opisano.	Visok. Otvoren model.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Nije bilo gubitka ispitanika.	Visok. Studija je registrirana putem ClinicalTrials.gov as (NCT01727895). Svi ishodi	Visok. Mala veličina uzorka; 15 ispitanika u dvije skupine (10 u

	metodama randomizacije.					navedeni u protokolu za registraciju nisu navedeni u objavljenoj studiji.	intervencijskoj skupini i 5 u kontrolnoj).
McFarlin 2013 (20).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Visok. Neobrađeni podatci poslani Biothera-i (sponzor u studije) na analizu bez zaštite podataka.	Visok. Cjelokupnigubitak ispitanika dosta velik: „324 ispitanika uključeno je pred maraton; međutim, samo 182 ispitanika je dovršilo studiju (44 %).“ Broj ispitanika i razlozi za gubitakispitanika iz studije nisu navedeni za svaku skupinu pojedinačno (Napomena: samo Eksperiment 1 je randomizirana kontrolirana studija).	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Nizak. Ostali rizici nisu uočeni.
Preus 2008 (25).	Nizak. „randomizacija putem kompjutersko g programa“ “randomized using a computer program”	Nejasan. Nije opisano.	Visok. Jednostruko-slijepi model. Iako je samo „zaslijepljivanje“ ispitanika upitno. „Iako je istraživački tim dizajnirao ovu studiju kao dvostruko-slijepu, postoji mogućnost da su ispitanici komunicirali međusobno jesu li progutali intervenciju nakon ispiranja.“ Prema tome, ova studija se može smatrati kao slijepa studija samo po pitanju	Nejasan. Nije opisano	Nejasan. Nema podataka o gubitkuispitanika.	Visok. Nema podataka o registraciji studije. Među ishodima navedenim u Metodama, rezultati ishoda za sigurnost, analize krvi i urina, nisu navedeni.	Visok. Mala veličina uzorka; 30 ispitanika u 3 skupina (10 ispitanika svaka skupina).

			istraživača.				
Talbott 2012 (19).	Nizak. „Ispitanici su nasumično raspodijeljeni na temelju generatora slučajnih brojeva“ “Subjects were randomly assigned through a random number generator”	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. „77 od 90 ispitanika je dovršilo studiju“, nejasno je je li 90 ispitanika bilo randomizirano; broj ispitanika i razlozi za gubitak ispitanika iz studije nisu navedeni za svaku skupinu pojedinačno.	Visok. Nema podataka o registraciji studije. U Metodama navedena procjena cjelokupnog zdravstvenog statusa, ali u Rezultatima nisu navedeni podatci.	Visok. Mala veličina uzorka; 90 ispitanika randomizirano u dvije skupine (nejasno koliko u kojoj skupini), 70 dovršilo studiju (39+38).
Thorn 2001 (26).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitkuispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. Mala veličina uzorka; 21 ispitanik u dvije skupine (križna studija).
Vetvicka 2015 (38).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitkuispitanika.	Visok. Nema podataka o registraciji studije. Metode nisu navele sve ishode koji se navode u Rezultatima. Prema tome, teško je znati koje ishode su autori planirali napraviti.	Visok. Mala veličina uzorka; 27 ispitanika u dvije skupine (10+17).
Richter 2016 (40).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitkuispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	High. 1) Mala veličina uzorka; 36 ispitanika u dvije skupine (broj ispitanika po skupini je nejasan– na jednom mjestu navedeno 10+26, na drugom

							16+20) 2) Nejasno je li doza intervencije bila 100 ili 200 mg na dan (obje informacije u studiji).
Richter 2015 JNHS (42)..	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitkuispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. Mala veličina uzorka; 58 ispitanika u dvije skupine (26+32).
Vetvicka 2014 (37).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitkuispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. Mala veličina uzorka; 16 ispitanika u dvije skupine (7+9).
Yamada 2007 (44).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Samo 1 ispitanik izgubljen od ukupno 60 ispitanika (u intervencijskoj skupini).	Nizak. Studija je registrirana putem clinicaltrials.gov (NCT00276445). Svi ishodi navedeni u protokolu za registraciju opisani su objavljenoj studiji.	Visok. Mala veličina uzorka; 60 ispitanika u dvije skupine (30+30).
Vetvicka 2013 AJI 9:88-93 (35).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitku ispitanika; u sažetku navedeno da je sudjelovalo 50 djece, a u Metodama i Rezultatima navedeno kako su grupe sadržavale 21+19 djece (ukupno 40).	Visok. Nema podataka o registraciji studije. Nisu svi ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. 1) Mala veličina uzorka; u kratkom sadržaju navedeno da je uključeno 50 djece, kasnije u istraživanju (Metodama) navedeno da je veličina uzorka bila 40 (21 u intervencijskoj skupini i 19 u placebo

							skupini). 2) Mogućnost ko-intervencije.*
Vetvicka 2013 ATM 1:26 (36).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitku ispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. 1) Mala veličina uzorka; 40 ispitanika u dvije skupine (21+19). 2) Ko-intervencija (boravak u Sanatoriju).
Richter 2014, ATM 2:15 (39).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitku ispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. 1) Mala veličina uzorka; 56 ispitanika u dvije skupine (27+29) 2) Ko-intervencija (utjecaj klimaterapije, speleoterapije i prehrane s velikom količinom antioksidansa u Sanatoriju; uz dodatak beta-glukana).
Richter 2015 ATM 3:52 (1).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitkuispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. 1) Mala veličina uzorka; 77 ispitanika u dvije skupine (32+45). 2) Mogućnost ko-intervencije.*

Vetvicka 2013 AJI 9:43-7 (32).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano.	Nizak. Dvostruko-slijepi model.	Nejasan. Nije opisano.	Nejasan. Nema podataka o gubitku ispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. 1) Mala veličina uzorka; 40 ispitanika u dvije skupine (nejasno koliko ispitanika u pojedinoj skupini). 2) Mogućnost ko-intervencije.*
Richter 2014 NHS (41).	Nejasan. Metoda randomizacije nije opisana.	Nejasan. Nije opisano	Nizak. Dvostruko-slijepi model	Nejasan. Nije opisano	Nejasan. „60 djece uključeno; 56 opisano“. Nejasno je li 60 djece randomizirano i je li bilo gubitku ispitanika.	Nizak. Nema podataka o registraciji studije. Ishodi navedeni u Metodama opisani u Rezultatima.	Visok. 1) Mala veličina uzorka; 56 ispitanika u dvije skupine (27+29). 2) Mogućnost ko-intervencije.*

*Za 4 studije (32, 33, 35, 41) pretpostavili smo ko- intervenciju; zbog iste veličine uzorka, istih autora i istog izvora financiranja, zaključili smo da se vjerojatno radi o istim studijama (36, 39), gdje je ko- intervencija opisana kao boravak u Sanatoriju gdje su ispitanici također bili izloženi „klimaterapiji, speleoterapiji i prehrani s visokim udjelom antioksidansa.“

4.4. Djelotvornost beta- glukana

Među 28 uključenih istraživanja, jedno zaključuje da se ne podržava uporaba „oralnog beta-glukana za pojačanje prirođenog imunološkog odgovora u ljudi“ (23), a dvije navode u zaključku upozorenje da se radi o preliminarnim podatcima (17, 37). Dva istraživanja u zaključku navode kako su potrebna dodatna istraživanja kako bi se utvrdio mehanizam djelovanja (28), odnosno da su potrebna veća istraživanja kako bi se dokazalo smanjenje trajanja i učestalosti infekcija gornjih dišnih putova (16). Ostala 23 istraživanja navode isključivo pozitivne zaključke o djelovanju beta-glukana na imunitet, različite bolesti ili mjerene surogatne ishode. Svi zaključci uključenih istraživanja djelotvornosti beta glukana nalaze se u Tablici 3.

Tablica 3. Djelotvornost primjene beta- glukana

Istraživanje	Zaključak autora istraživanja o djelotvornosti
Auinger 2013 (21).	„Beta-glukan povećava sposobnost tijela u obrani od patogena.“
Beijer 2002 (27).	„Inhalacija beta-glukana ima utjecaj na upalne stanice i taj učinak je možda povezan s kroničnom izloženošću plijesni u kući.“
Bergendiova 2011 (28).	„Pleuran može poslužiti kao učinkovit dodatak prehrani za atletičare koji su izloženi napornoj tjelovježbi. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdio mehanizam djelovanja pleurana.“
Bobovcak 2010 (34).	„Dodatak beta-glukana izoliranog iz *Pleurotus ostreatus* može imati ulogu na moduliranje promjene aktivnosti prirodnoubilačkih stanica izazvane tjelovježbom.“
Carpenter 2013 (18).	„Beta-glukan možda ima potencijal promijeniti imunitet nakon intenzivne tjelovježbe“
Feldman 2009 (17).	„Ovo preliminarno istraživanje pokazuje da 1,3-1,6 beta-glukan izoliran iz *Saccharomyces cerevisiae* može modulirati imunološki sustav i smanjiti neke rizike povezane s infekcijama influence gornjeg dišnog sustava“.
Fuller 2012 (16).	„Wellmune može smanjiti trajanje i učestalost infekcija gornjih dišnih putova i potrebne su veće studije kako bi se to dokazalo.“
Graubaum 2012 (33).	„Studija pokazuje profilaktički utjecaj beta-glukana iz kvasca na pojavu prehlada u odnosu na placebo. Nadalje, kad se takve epizode pojave, bile su od početka manje izražene i brže su prolazile.“
Jesenak 2013 (29).	„Imunoglukan P4H je učinkovit u prevenciji infekcija gornjeg dišnog sustava u djece. Također, naši rezultati pokazuju kompleksnu imunomodulatornu aktivnost ovog proizvoda.“
Jesenak 2014 (30).	„Pleuran je pokazao potencijalni anti-alergijski učinak. Taj efekt do sada nije opisan. Primjena prirodnih modulatora mogla bi se proširiti na komplementarnu adjuvantnu terapiju pacijenata s alergijom.“
Kirmaz 2005 (24).	„Razine IL-4 i IL-5 koji potječu od pomagačkih Th2 stanica koji su odgovorni za alergijski upalni odgovor u mikro-okolišu pacijenata s alergijskim rinitisom smanjuju se nakon primjene Glucana, dok se razine IL-12 koji potječe od Th1 stanica povećavaju. Nadalje, eozinofili, koji su važne efektorske stanice u upalnom odgovoru, smanjuju se u mikro-okolišu. Kao rezultat, Glucan može imati ulogu kao dodatna terapija u pacijenata s alergijskim rinitisom.“
Kohl 2009 (22).	„Konzumacija beta-D-glikana kroz 4 tjedna značajno povećava razinu i izražaj mRNA upalnog citokina IL-10 u masnom tkivu osoba s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih osoba. Osjetljivost na inzulin, kao i razina cirkulirajućih proupalnih citokina i njihova mRNA nisu se mijenjali pod utjecajem BDG. Povećanje IL-10 nakon konzumacije BDG možda je čimbenik koji doprinosi poznatom blagotvornom učinku unosa prehrambenih vlakana.“
Leentjens 2014 (23).	„Studija ne podržava uporabu oralnog beta-glukana za pojačanje prirođenog imunološkog odgovora u ljudi.“
McFarlin 2013 (20).	„Beta-glukan može smanjiti trajanje simptoma infekcija gornjeg dišnog sustava i poboljšati imunitet sluznice (razinu IgA u slini) nakon tjelovježbe.“
Preus 2008 (25).	„U ovom istraživanju koje je trajalo 24 dana, ispitanici koji su koristili topljivi beta-glukan ili kontrolu za ispiranje usta: (1) svi sudionici su imali povećan plak i gingivitis, (2) količina tekućine iz pukotina gingive povećala se u kontrolnih ispitanika, a smanjena u onih koji su uzimali topljivi beta-glukan. Jedina statistički značajna razlika između skupina bila je povećanje tekućine iz pukotina gingive nakon 7 dana u ispitanika koji su grgljali i progutali topljivi beta-glukan.“
Richter 2014 ATM 2:15 (39).	„Kratkotrajna oralna primjena prirodnog imunomodulatora beta-glukana značajno stimulira imunitet sluznica djece s kroničnim respiratornim tegobama.“
Richter 2014 JNHS (41).	„Pozitivni utjecaj složenog kurativnog liječenja beta-glukanom popraćen je pojačanom tjelesnom izdržljivošću i značajnim smanjenjem negativnih kliničkih problema pogođene djece [s kroničnim respiratornim tegobama].“
Richter 2015 ATM 3:52 (1).	„Kratkotrajna oralna konzumacija prirodnog imunomodulatora beta-glukana stimulira fizičku izdržljivost u djece s respiratornim problemima i putem stabilizacije razine IgA u slini pomaže njihovom imunitetu sluznica.“
Richter 2016 (40).	„Dodavanje glukana u prehranu jako povećava broj prirodnoubilačkih stanica u krvi.“
Richter 2015 JNHS (42).	„Nakon 60-dnevne terapije beta-glukanom pronašli smo smanjenje razine CRP-a, razine serumskog amiloida i oromukozoida. Glukan ne samo da potiskuje upalne manifestacije nego i poboljšava stanje pacijenata.“
Talbott 2012 (19).	„Ovi podatci pokazuju da svakodnevna suplementacija Wellmune-om smanjuje simptome infekcija gornjeg dišnog sustava i poboljšava raspoloženje u osoba koje su u stresu, i stoga može

	biti koristan pristup za održavanje imunološke zaštite protiv svakodnevnih stresora.“
Thorn 2001 (26).	„Ovi rezultati sugeriraju da 1,3 beta-D-glukan uzrokuje različitu vrstu odgovora ukoliko se usporedi s upalnim reagensima kao što je bakterijski endotoksin, koji uzrokuje upalni odgovor u kojem dominiraju neutrofili.“
Vetvicka 2013 AJI 9:43-7 (32).	„Oralna 30-dnevna primjena prirodnog imunomodulatora beta-glukana izoliranog iz kvasca snažno stimulira imunitet sluznice djece s kroničnim respiratornim problemima.“
Vetvicka 2013 AJI 9:88-93 (35).	„Kratkotrajna oralna primjena prirodnog imunomodulatora beta-glukana poboljšava sveukupno zdravlje i regulaciju energetskog metabolizma u djece s kroničnim respiratornim problemima.“
Vetvicka 2013 ATM 1:26 (36).	„Kratkotrajna oralna primjena prirodnog imunomodulatora beta-glukana stimulira imunitet sluznica u djece s kroničnim respiratornim problemima.“
Vetvicka 2014 (37).	„Naša studija daje preliminarne rezultate koji podupiru hipotezu da oralna primjena glukana ima pozitivan utjecaj u pacijenata koji boluju od benigne hiperplazije prostate. Naš zaključak podupire prikaz slučaja koji pokazuje značajne učinke nakon dulje primjene i više doze.“
Vetvicka 2015 (38).	„Kratkotrajna 60-dnevna primjena oralnog glukana značajno je poboljšala neke parametre hematopoeze“.
Yamada 2007 (44).	„Kliničke implikacije: oralno primijenjeni visoko-dispergirani (engl. *superfine*) beta-glukan može jako pridonijeti rješavanju epidemijskih medicinskih problema koji se odnose na sezonsku alergiju uzrokovanu peludom kedrovine.“

4.5. Sigurnost beta- glukana

U zaključcima analiziranih studija niti jedna nije navela rezultate procjene sigurnosti analiziranih intervencija. Petnaest uključenih istraživanja (54%) uopće ne sadrži podatke o sigurnosti primjene beta-glukana. U Rezultatima i/ili Raspravi 13 uključenih istraživanja beta-glukan opisan je kao siguran preparat koji ne dovodi do neželjenih učinaka zabilježenih tijekom istraživanja i dobro se podnosi. Opisan je samo jedan neželjen učinak, pojava akni, koja je zabilježena tjedan dana nakon primjene intervencije (23). Podatci o sigurnosti beta-glukana koji su opisani u uključenim studijama nalaze se u Tablici 4.

Tablica 4. Sigurnost primjene beta- glukana

Istraživanje	**Rezultati ili rasprava autora istraživanja o sigurnosti**
Auinger 2013 (21).	„Sveukupno, ovo istraživanje pokazalo je sigurnost i podnošljivost netopljivog- (1,3)-(1,6) -beta-glukana izoliranog iz pivskog kvasca.“
Bergendiova 2011 (28).	„Nije bilo prijave neželjenih učinaka ispitanika, tijekom istraživanja“
Bobovcak 2010 (34).	„Nije bilo prijave neželjenih učinaka ispitanika, tijekom istraživanja“
Feldman 2009 (17).	„Bez uočenih neželjenih učinaka i bez uočenih sigurnosnih pitanja“
Fuller 2012 (16).	„Ispitanici su dobro podnosili Wellmune, s nekoliko uobičajenih neželjenih učinaka u aktivnoj i placebo skupini. Nijedan ispitanik nije napustio istraživanje zbog neželjenih učinaka ili zbog problema s podnošljivošću preparata.“
Graubaum 2012 (33).	„Približno 2/3 ispitanika, uz suglasnost ispitivača, ocijenilo je sigurnost „jako dobrom“, a 1/3 „dobrom“.“
Jesenak 2013 (29).	„Tijekom istraživanja nismo primjetili relevantne neželjene učinke (kliničke ili laboratorijske) povezane s primjenom Imunoglukan P4H®.“
Jesenak 2014 (30).	„Primjena beta-glukana je dobro podnošljiva te nismo pronašli nijedan neželjen učinak povezan s primjenom.“
Kohl 2009 (22).	„Nijedan ispitanik nije izvijestio relevantnu nuspojavu ili neželjeni učinak tijekom primjene BDG-a.“
Leentjens 2014 (23).	„ Nije bilo ozbiljnih neželjenih učinaka tijekom istraživanja. Uzimanje beta- glukana dobro se podnosi, bez prijavljenih nuspojava, osim jednog ispitanika koji je prijavio pojavu akni tjedan nakon prekida uzimanja beta- glukana, o čemu je izvijestio svog liječnika.“
Preus 2008 (25).	„Nije bilo neželjenih učinaka koji su rezultat uzimanja topljivog beta-1,3/1,6- glukana.“
Talbott 2012 (19).	„ Dva ispitanika izvijestila su bol u trbuhu prilikom uzimanja odgovarajućih doza, ali oba ispitanika dio su placebo skupine; dodatni neželjeni učinci (osim simptoma u gornjem dišnom sustavu, primarnom ishodu ove studije) nisu zabilježeni u ovom istraživanju.“
Vetvicka 2013 AJI 9:88-93 (35).	„Nisu zabilježeni neželjeni učinci u glukan ili placebo skupini.“

5. RASPRAVA

U ovom sustavnom pregledu pronađeno je ukupno 28 randomiziranih kontroliranih ispitivanja o djelotvornosti i/ili sigurnosti komercijalnih oralnih ili inhalacijskih pripravaka beta-glukana. Te studije bile su vrlo heterogene po pitanju vrste ispitanika, analiziranih intervencija, komparatora i ishoda.

Ispitanici su bili i odrasli i djeca, u dijelu istraživanja zdravi pojedinci, a u dijelu istraživanja oboljeli od različitih bolesti: respiratornih infekcija, malignih bolesti, prisutne alergijske reakcije na pelud, odnosno dijagnoza benigne hiperplazije prostate. Respiratorne infekcije kod odraslih odnose se isključivo na prehladu, a kod djece na širi spektar akutnih i kroničnih respiratornih infekcija. Onkološki ispitanici su pacijenti nakon završene kirurške, kemoterapije ili radioterapije, ali uglavnom nisu podijeljeni po vrsti karcinoma. U dvije studije uključene su bile isključivo žene (19), odnosno muškarci (23), izuzev studije (37) koja analizira benignu hiperplaziju prostate koja je moguća samo kod muškaraca; rasa ispitanika u većini studija nije navedena.

Važnost uloge spola i etničke pripadnosti u patologiji, dijagnozi, prevenciji i liječenju bolesti sve se više naglašava u znanstvenoj zajednici danas. Ovo usmjeravanje pažnje na razlike u spolu ipak je dovelo do skromnog povećanja uključivanja oba spola i izvještavanja o specifičnim analizama spola u randomiziranim kontroliranim ispitivanjima. Primjerice, analiza provedena u istraživanjima objavljenim u devet istaknutih medicinskih časopisa u 2009. godini pokazala je da je medijan udjela žena u istraživanjima koja uključuju muškarce i žene bio 37% (45). Godine 2016. takva analiza istraživanja objavljena u dva istaknuta časopisa pokazala je da je taj udio bio 41% (46). Pronađen je sličan nedostatak usmjeravanja pažnje na razlike u rasi/etničkoj pripadnosti. Istraživanje iz 2009. godine pokazalo je da 21% ispitivanja nije prijavilo rasu ili etničku pripadnost ispitanika, a 64% nije napravilo nikakvu analizu rase/etničke pripadnosti (45).

Istraživanja su većinom uključivala malen broj ispitanika; prosječno su uključile 32 ispitanika po skupini. Također, postoje naznake da je više studija provedeno na istim ispitanicima.

Analizirano je ukupno 9 različitih komercijalnih proizvoda koji su uglavnom primjenjeni *per os*. Doze su se razlikovale od studije do studije, i prema farmaceutskom obliku intervencije (kapsule, sirupi, otopina, inhalacija) i prema primjenjenoj količini, a izvor beta- glukana za većinu studija bila je stanična stijenka pekarskog kvasca *Saccharomyces cerevisae*. Za studije u kojima se koristi Grifolan kao intervencija nije jasno naznačeno kako se radi o komercijalnom preparatu, iako postoji preparat s tim nazivom na tržištu. Više studija koristilo

je i ko-intervencije. Komparatori su se značajno razlikovali, uključujući uglavnom različite vrste placeba.

Većina uključenih studija nije navelo da su registrirane premda ICMJE (engl. *International Committee of Medical Journal Editors*) zahtijeva da se od 2005. godine pa nadalje svi klinički pokusi prospektivno registriraju (47). Samo su dvije uključene studije (26, 27) objavljene prije 2005.godine, a jedna studija (24) 2005.godine. Sva ostala istraživanja podliježu pravilu o obveznoj registraciji.

Kvaliteta istraživanja bila je redom loša; studije su imale nejasan ili visok rizik od pristranosti za brojne analizirane domene rizika od pristranosti. Također, mogući izvor pristranosti predstavlja i izvor financiranja; broj studija koje financira industrija koja proizvodi beta-glukan je značajan, a neke od studija uopće ne navode izvor financiranja, a značajan je i broj studija koje ne sadrže izjavu o mogućem sukobu interesa.

Istraživanja su koristila veliki broj različitih mjera ishoda o djelotvornosti, koji se uglavnom mogu smatrati surogatnim mjerama ishoda, kao što su različite pretrage krvi i imunoloških komponenti u tijelu. U svojim zaključcima većina studija navodi pozitivne utjecaje beta-glukana, ali uglavnom koristeći surogatne ishode za zaključivanje o djelovanju beta-glukana na imunitet ili aktivnost bolesti.

Svega 15 istraživanja analiziralo je ishode o sigurnosti, a mjere ishoda za sigurnost bile su također heterogene; od ukupno 12 mjera, samo jedan ishod korišten je u više od jedne studije (broj neželjenih učinaka). Način procjene sigurnosti uglavnom nije naveden ili je oskudno opisan. Od studija koje su analizirale sigurnost, nijedna nije navela zaključak o sigurnosti. Već je ranije pokazano da je sigurnost u intervencijskim istraživanjima zanemarena. Prema CONSORT smjernicama za kliničke pokuse, trebalo bi navesti ishode o sigurnosti. Međutim, analiza objavljenih kliničkih pokusa pokazuje da se autori te preporuke nedovoljno pridržavaju. Čak i kad koriste ishode o sigurnosti, nedovoljno ih opisuju (48).

Broj objavljenih sustavnih preglednih članaka o učinkovitosti i sigurnosti beta- glukana kao intervenciji je jako malen i većinom se uzima u obzir beta- glukan koji je sastavni dio tzv. funkcionalne hrane (topljiva vlakna iz zobi, ječma, kvasca ili gljiva), a ne isključivo komercijalni proizvodi. Samo jedan od njih (12) analizira, između ostalog, i neke od komercijalnih preparata beta- glukana, ali njegova kvaliteta je jako loša jer uglavnom sadrži analize objavljenih studija bez nekih jasnih smjernica za praksu. Za utjecaj beta- glukana na

imunološki sustav navodi kako „nema dovoljno kvalitetnih dokaza kako bi se podržala ili opovrgnula primjena beta- glukana za stimulaciju imunološkog sustava“, što se poklapa s rezultatima našeg sustavnog preglednog članka. Dva sustavna pregledna članka analiziraju metabolički utjecaj beta-glukana; jedan u zaključku navodi:„pozitivan utjecaj konzumacije zobi obogaćene beta-glukanom na regulaciju glukoze i lipidnog profila u pacijenata s dijabetesom tipa 2“(11); drugi (10) u zaključku navodi kako „beta-glukan nije učinkovit u poboljšanju koncentracija glukoze i inzulina u pacijenata s hiperkolesterolemijom“. Naš sustavni pregledni članak uključuje samo jednu studiju (22) koja analizira metabolički utjecaj; ona u zaključku navodi da beta-glukan nema utjecaj na osjetljivost na inzulin u osoba s prekomjernom tjelesnom težinom, što treba uzeti s oprezom jer je se radi o studiji loše kvalitete s jako malom veličinom uzorka.

6. ZAKLJUČAK

Ovim sustavnim pregledom literature pronađeno je 28 randomiziranih kontroliranih studija koje su bile vrlo heterogene po pitanju vrste ispitanika, analiziranih intervencija, komparatora i ishoda (brojne surogatne mjere ishoda; 94 različite mjere ishoda za djelotvornost od kojih je manji dio korišten u više od jednog istraživanja). Uključene studije ujedno uključuju mali broj ispitanika (prosječno ≤33 po skupini), a nedovoljno pozornosti pridaju sigurnosti proizvoda (niti jedna studija nije u zaključku navela podatke o sigurnosti analiziranih proizvoda). Također, pronađeni dokazi iz randomiziranih kontroliranih studija o djelovanju komercijalnih oralnih ili inhalacijskih pripravaka beta-glukana bili su jako loše kvalitete te previše heterogeni da bi se njihovi rezutati mogli meta-analizirati.

Iako većina zaključuje da beta-glukan ima povoljne učinke na zdravlje i bolest čovjeka u okviru analiziranih tema, ti dokazi su vrlo slabi i nepouzdani zbog metodoloških manjkavosti. Nužna su nova, velika, visoko-kvalitetna randomizirana kontrolirana istraživanja kako bi se djelovanje beta-glukana na zdravlje čovjeka propisno istražilo.

7. POPIS LITERATURE

1. Richter J, Svozil V, Kral V, Rajnohova Dobiasova L, Vetvicka V. beta-glucan affects mucosal immunity in children with chronic respiratory problems under physical stress: clinical trials. Ann Transl Med. 2015;3(4):52.
2. Driscoll M, Hansen R, Ding C, Cramer DE, Yan J. Therapeutic potential of various beta-glucan sources in conjunction with anti-tumor monoclonal antibody in cancer therapy. Cancer biology & therapy. 2009;8(3):218-25.
3. AbuMweis SS, Jew S, Ames NP. Beta-glucan from barley and its lipid-lowering capacity: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Eur J Clin Nutr. 2010;64(12):1472-80.
4. Behall KM, Scholfield D, Hallfrisch J, Liljeberg-Elmstahl H. Comparison of glucose and hormone responses to different levels of amylose and beta-glucan. American Journal of Clinical Nutrition [Internet]. 2002; (2):[S380 p.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/040/CN-00493040/frame.html.
5. Ooi VE, Liu F. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. Current medicinal chemistry. 2000;7(7):715-29.
6. Ochiai T, Isono K, Suzuki T, Koide Y, Gunji Y, Nagata M, et al. Effect of immunotherapy with lentinan on patients' survival and immunological parameters in patients with advanced gastric cancer: Results of a multi-centre randomized controlled study. Int J Immunother [Internet]. 1992; (3):[161-9 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/778/CN-00194778/frame.html.
7. Sibbald B, Roland M. Understanding controlled trials. Why are randomised controlled trials important? Bmj. 1998;316(7126):201.
8. Randomized Control Trial (RCT) PubMedHealth: NCBI. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0025811/ Datum pristupa: 18.06.2017.
9. Uman L. Systematic Reviews and Meta-Analyses. . Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2011;1:57-9.
10. Zou Y, Liao D, Huang H, Li T, Chi H. A systematic review and meta-analysis of beta-glucan consumption on glycemic control in hypercholesterolemic individuals. Int J Food Sci Nutr. 2015;66(4):355-62.
11. Hou Q, Li Y, Li L, Cheng G, Sun X, Li S, et al. The Metabolic Effects of Oats Intake in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2015;7(12):10369-87.
12. Ulbricht C. An evidence-based systematic review of beta-glucan by the natural standard research collaboration. Journal of dietary supplements. 2014;11(4):361-475.
13. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. Lancet. 2009;374(9683):86-9.
14. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015;349:g7647.
15. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.
16. Fuller R, Butt H, Noakes PS, Kenyon J, Yam TS, Calder PC. Influence of yeast-derived 1,3/1,6 glucopolysaccharide on circulating cytokines and chemokines with respect to upper respiratory tract infections. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif) [Internet]. 2012; 28(6):[665-9 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/709/CN-00880709/frame.html.
17. Feldman S, Schwartz HI, Kalman DS, Mayers A, Kohrman HM, Clemens R, et al. Randomized phase II clinical trials of Wellmune WGP for immune support during cold and flu season. Journal of applied research [Internet]. 2009; (1-2):[30-42 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/194/CN-00754194/frame.html.
18. Carpenter KC, Breslin WL, Davidson T, Adams A, McFarlin BK. Baker's yeast beta-glucan supplementation increases monocytes and cytokines post-exercise: implications for infection risk? British Journal of Nutrition. 2013;109(3):478-86.
19. Talbott SM, Talbott JA. Baker's yeast beta-glucan supplement reduces upper respiratory symptoms and improves mood state in stressed women. Journal of the American College of Nutrition

[Internet]. 2012; 31(4):[295-300 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/896/CN-00907896/frame.html.
20. McFarlin BK, Carpenter KC, Davidson T, McFarlin MA. Baker's yeast beta glucan supplementation increases salivary IgA and decreases cold/flu symptomatic days after intense exercise. Journal of dietary supplements [Internet]. 2013; 10(3):[171-83 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/168/CN-00982168/frame.html.
21. Auinger A, Riede L, Bothe G, Busch R, Gruenwald J. Yeast (1,3)-(1,6)-beta-glucan helps to maintain the body's defence against pathogens: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric study in healthy subjects. European journal of nutrition [Internet]. 2013 PMC3832763]; 52(8):[1913-8 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/711/CN-00961711/frame.html.
22. Kohl A, Gögebakan O, Möhlig M, Osterhoff M, Isken F, Pfeiffer AF, et al. Increased interleukin-10 but unchanged insulin sensitivity after 4 weeks of (1, 3)(1, 6)-beta-glycan consumption in overweight humans. Nutrition research (New York, NY) [Internet]. 2009; (4):[248-54 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/365/CN-00706365/frame.html.
23. Leentjens J, Quintin J, Gerretsen J, Kox M, Pickkers P, Netea MG. The effects of orally administered beta-glucan on innate immune responses in humans, a randomized open-label intervention pilot-study. PloS One [Internet]. 2014; (9). Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/928/CN-01013928/frame.html.
24. Kirmaz C, Bayrak P, Yilmaz O, Yuksel H. Effects of glucan treatment on the Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. European cytokine network [Internet]. 2005; 16(2):[128-34 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/428/CN-00528428/frame.html.
25. Preus HR, Aass AM, Hansen BF, Moe B, Gjermo P. A randomized, single-blind, parallel-group clinical study to evaluate the effect of soluble beta-1,3/1,6-glucan on experimental gingivitis in man. Journal of clinical periodontology [Internet]. 2008; 35(3):[236-41 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/036/CN-00630036/frame.html.
26. Thorn J, Beijer L, Rylander R. Effects after inhalation of (1-->3)-beta-D-glucan in healthy humans. Mediators of inflammation [Internet]. 2001 PMC1781709]; 10(4):[173-8 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/114/CN-00374114/frame.html.
27. Beijer L, Thorn J, Rylander R. Effects after inhalation of (1-->3)-beta-D-glucan and relation to mould exposure in the home. Mediators of inflammation [Internet]. 2002 PMC1781656]; 11(3):[149-53 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/235/CN-00409235/frame.html.
28. Bergendiova K, Tibenska E, Majtan J. Pleuran (?-glucan from Pleurotus ostreatus) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes. European journal of applied physiology [Internet]. 2011; 111(9):[2033-40 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/764/CN-00812764/frame.html.
29. Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, Kyselovic J, Banovcin P, Hrubisko M. Immunomodulatory effect of pleuran (?-glucan from Pleurotus ostreatus) in children with recurrent respiratory tract infections. International immunopharmacology [Internet]. 2013; (2):[395-9 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/291/CN-00966291/frame.html.
30. Jesenak M, Hrubisko M, Majtan J, Rennerova Z, Banovcin P. Anti-allergic effect of pleuran (beta-glucan from pleurotus ostreatus) in children with recurrent respiratory tract infections. Phytotherapy research : PTR [Internet]. 2014; 28(3):[471-4 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/025/CN-00981025/frame.html.
31. Yamada J, Hamuro J, Hatanaka H, Hamabata K, Kinoshita S. Alleviation of seasonal allergic symptoms with superfine beta-1,3-glucan: a randomized study. Journal of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. 2007; 119(5):[1119-26 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/477/CN-00587477/frame.html.
32. Vaclav V, Josef R, Vladimir S, Dobiasova Lucie R, Vlastimil K. Placebo-driven clinical trials of transfer point glucan #300 in children with chronic respiratory problems: Antibody production.

American journal of immunology [Internet]. 2013; (2):[43-7 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/914/CN-00905914/frame.html.
33. Graubaum HJ, Busch R, Stier H, J G. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Nutritional Study Using an Insoluble Yeast Beta-Glucan to Improve the Immune Defense System. Food and Nutrition Sciences. 2012;3:738-46.
34. Bobovcak M, Kuniakova R, Gabriz J, Majtan J. Effect of Pleuran (beta-glucan from Pleurotus ostreatus) supplementation on cellular immune response after intensive exercise in elite athletes. Applied Physiology, Nutrition, & Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme. 2010;35(6):755-62.
35. Vetvicka V, Richter J, Svozil V, Rajnohova Dobiasova L, Kral V. Placebo-driven clinical trials of Transfer Point Glucan #300 in children with chronic respiratory problems: III. Clinical findings. American Journal of Immunology. 2013;9:88-93.
36. Vetvicka V, Richter J, Svozil V, Rajnohova Dobiasova L, Kral V. Placebo-driven clinical trials of yeast-derived β-(1,3) glucan in children with chronic respiratory problems. Annals of Translational Medicine. 2013;1.
37. Vetvicka V, Richter J, Kral V, Pohorska J, Stiborova I, Rajnohova Dobiasova L, et al. Effects of β-glucans on benign hyperplasia of prostate. Pathology Discovery. 2014;2.
38. Vetvicka V, Richter J, Kral V, Rajnohová Dobiasova L, Stiborova I, Pohorsk J. Regulation of Hematopoiesis in Cancer Patients: Placebo-Driven, Double-Blind Clinical Trials of β-Glucan. Journal of Tumor 2015;18(3):305-8.
39. Richter J, Svozil V, Kral V, Rajnohova Dobiasova L, Stiborova I, Vetvicka V. Clinical trials of yeast-derived β-(1,3) glucan in children: effects on innate immunity. Annals of Translational Medicine. 2014;2(2).
40. Richter J, Svozil V, Pohorska J, Rajnohova Dobiasova L, Vetvicka V. Effects of b-Glucan on Natural Killer Cells in Patients Recovering from Cancer Treatment: Clinical Trial. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences 2016;2(2):26-30.
41. Richter J, Kral V, Svozil V, Rajnohova Dobiasova L, Pohorska J, Stiborova I, et al. Effects of Transfer Point Glucan #300 Supplementation on Children exposed to Passive Smoking - Placebo-driven Double-blind Clinical Trials. Journal of Nutrition and Health Sciences. 2014;1(1).
42. Richter J, Kral V, Rajnohova D, Stiborova I, Vetvicka V. Anti-Inflammatory Effects of Beta-Glucan in Cancer Related Fatigue. Journal of Nutrition and Health Sciences. 2015;2(3).
43. Bergendiova K, Tibenska E, Majtan J. Pleuran (beta-glucan from Pleurotus ostreatus) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes. European journal of applied physiology [Internet]. 2011; 111(9):[2033-40 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/764/CN-00812764/frame.html.
44. Yamada J. [Alleviation of seasonal allergic symptoms with superfine beta-1,3-glucan: a randomized study]. Nihon Ganka Gakkai zasshi [Internet]. 2009; 113(11):[1082-7 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/131/CN-00728131/frame.html.
45. Geller SE, Koch A, Pellettieri B, Carnes M. Inclusion, analysis, and reporting of sex and race/ethnicity in clinical trials: have we made progress? Journal of women's health. 2011;20(3):315-20.
46. Avery E, Clark J. Sex-related reporting in randomised controlled trials in medical journals. Lancet. 2016;388(10062):2839-40.
47. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Croatian medical journal. 2004;45(5):531-2.
48. Lineberry N, Berlin JA, Mansi B, Glasser S, Berkwits M, Klem C, et al. Recommendations to improve adverse event reporting in clinical trial publications: a joint pharmaceutical industry/journal editor perspective. Bmj. 2016;355:i5078.

8. SAŽETAK

Naslov: Učinkovitost i sigurnost oralnih i inhalacijskih komercijalnih proizvoda beta-glukana: sustavni pregled randomiziranih kontroliranih studija

Cilj: Premda beta-glukane možemo pronaći u komercijalnim preparatima, ali i u različitim namirnicama obogaćenim beta-glukanima, analiza preparata u kojima je vrsta i doza beta-glukana nejasna ne može pružiti jasne smjernice za praksu. Stoga je cilj ovog istraživanja sinteza svih rezultata učinkovitosti i sigurnosti komercijalnih oralnih i inhalacijskih proizvoda beta-glukana.

Materijali i metode: Proveden je sustavni pregled randomiziranih kontroliranih studija o djelovanju komercijalnih proizvoda beta-glukana na zdravlje čovjeka. Pretražene su baze MEDLINE i CENTRAL. Dva autora neovisno su pregledala naslove i sažetke dobivene pretraživanjem, cjelovite tekstove relevantnih istraživanja i izvadila podatke iz uključenih istraživanja. Korišten je Cochraneov alat za procjenu rizika od pristranosti.

Rezultati: Uključeno je 28 randomiziranih kontroliranih studija koje su ispitivale djelovanje oralnih ili inhalacijskih komercijalnih pripravaka beta-glukana na zdravlje čovjeka. Dio istraživanja proveden je na odraslima, a dio na djeci. Analiziran je utjecaj beta-glukana na različite aspekte zdravlja bolesnih i zdravih osoba. Studije su prosječno imale samo 33 ispitanika po skupini, imale su visok ili nejasan rizik od pristranosti na barem jednoj domeni, niti jedna nije navela zaključak o sigurnosti u sažetku, i koristile su veliki broj mjera ishoda od kojih su mnogi surogatne mjere. Većina uključenih istraživanja zaključuje da beta-glukan ima povoljno djelovanje na analizirane mjere ishoda.

Zaključak: Dokazi iz randomiziranih kontroliranih studija o djelovanju komercijalnih oralnih ili inhalacijskih pripravaka beta glukana vrlo su loše kvalitete, uključuju mali broj ispitanika, previše su heterogeni da bi se njihovi rezutati mogli meta-analizirati, koriste brojne surogatne mjere ishoda i nedovoljno pozornosti pridaju sigurnosti proizvoda. Iako većina zaključuje da beta-glukan ima povoljne učinke na zdravlje i bolest čovjeka u okviru analiziranih tema, ti dokazi su vrlo slabi i nepouzdani zbog metodoloških manjkavosti. Nužna su nova, velika, visoko-kvalitetna randomizirana kontrolirana istraživanja kako bi se djelovanje beta-glukana na zdravlje čovjeka propisno istražilo.

9. SUMMARY

Title: Efficacy and safety of oral and inhalation commercial beta- glucan products: systematic review of randomized controlled trials

Aim: Beta-glucans can be found in commercial products andin various food enriched with beta-glucans. The aim of this study was to conduct a summary of the results about efficacy and safety of oral and inhalation commercial products of beta-glucan.

Materials and methods: The systematic review of randomized controlled trials (RCTs) which analyze the effect of commercial beta- glucan products on human health was conducted. Databases MEDLINE and CENTRAL were searched. Two authors independently screened titles and abstracts obtained by searching literature, full texts of potential relevant studies and extracted data from the included studies. A risk of bias was evaluated using Cochrane risk of bias tool.

Results: The 28 randomized controlled trials, which analyze the effect of oral and inhalation commercial beta-glucan products on human health, were included. Part of the included studies were conducted on adults, and part on children. Effect of beta-glucan on various conditions related to health and disease was analyzed in those studies. Included studies had average number of 33 participants per group, high or unclear risk of bias of at least one domain, none of the studies had the conclusion including safety in the abstract and used large number of outcomes, many of which were surrogate.

Conclusion: The evidence from RCTs about the effect of oral and inhalation commercial beta-glucan products wasof poor quality, with small sample size, too heterogeneous to conduct a meta-analysis, using a lot of surrogate outcomes, and did not sufficiently address safety of the products. Although most of the included studies concluded that there is a beneficial effect of beta-glucan on human health and disease within the topics analyzed, thisevidence is weak and unreliable due to methodological deficits. New large, high-quality randomized controlled trials are necessary to properly investigate the effect of beta-glucan on human health.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Nikolina Markovina

Datum rođenja: 11.07.1992

OIB: 39467574920

Mjesto rođenja: Split

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Hrvatske mornarice 37, 21315, Dugi Rat

e-mail: nmarkovina@gmail.com

OBRAZOVANJE:

- Osnovna škola "Jesenice", Dugi Rat, Republika Hrvatska.
- Jezična gimnazija "Jure Kaštelan", Omiš, Republika Hrvatska.
- Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Kemijsko-tehnološki fakultet, smjer: farmacija.

NAGRADE I PRIZNANJA:

- Dekanova nagrada Medicinskog fakulteta u Splitu (2014.).
- Sudjelovanje u znanstvenom radu*: Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews.* (objavljen 2017. godine u časopisu Anesthesia and Analgesia).
- Sudjelovanje u znanstvenom radu: *Interventions for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews.*(objavljen 2017. godine u časopisu Pediatric Anesthesia).

RADNO ISKUSTVO:

Ožujak, 2017. – rujan. 2017. – Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Trstenik.

CPSA Split(Udruga studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske).

POSEBNE VJEŠTINE:

Rad na računalu: MS Office, Eskulap 2000.

Strani jezici: engleski jezik.

Vozačka dozvola: B kategorija.

Dodatak 1. Strategija pretraživanja

Beta-glukan

1. (1-3,1-6-beta-glucan or 1-3,1-6-beta-glucane).ab,kw,ti.
2. (d glucan s pavoine or barley beta-glucan).ab,kw,ti.
3. (barley b-glucan or beta-1,3-d-glucan).ab,kw,ti.
4. (Beta-1,3 glucan or beta 1,6-D-Glucan).ab,kw,ti.
5. (1-3 beta glucan$ or 1-6-beta-glucan$).ab,kw,ti.
6. (Beta-1,3-D-glucane or Beta-1,3-Glucan).ab,kw,ti.
7. (beta glucanservice de lalevure or beta glucans).ab,kw,ti.
8. (beta glucan$ or beta-glucan$).ab,kw,ti.
9. (beta glycan$ or beta-glycan$).ab,kw,ti.
10. (grifolan$ or GRN).ab,kw,ti.
11. (lentinan$ or oat beta glucan$).ab,kw,ti.
12. (oat b-glucan$ or pggglucan$).ab,kw,ti.
13. (pgg-glucan or poly-1-6-beta-d-glucopyranosyl-1-3-beta d glucopyranose).ab,kw,ti.
14. (schizophyllan or spg).ab,kw,ti.
15. (SSG or yeast-derived beta glucan).ab,kw,ti.
16. "(1,3) beta d glucan$".ab,kw,ti.
17. "(1,6) beta d glucan$".ab,kw,ti.
18. 1-17 OR

Randomizirani kontrolirani pokus (RCT)

19. randomizedcontrolledtrial$.af,ab,kw,ti.
20. RCT.af,ab,kw,ti.
21. 19 or 20