

dr. n med. Jacek Michalak

**Czy tylko suplement? Zdrowotne skutki stosowania preparatu BioMarine570 u osób zdrowych i chorych**

*Just a supplement? The health effects of BioMarine570 application to healthy and sick persons.*

Zakład Jakości Świadczeń, Procedur i Standardów Medycznych. Katedra Polityki Ochrony Zdrowia, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Zakładu: dr n. med. Krzysztof Kuszewski

**Streszczenie**

Oceniono dostępne w piśmiennictwie prace dotyczące stosowania preparatu BioMarine570 z wątroby rekina, jego wpływu na wybrane parametry immunologiczne u osób chorych i u zdrowych ochotników. 5 publikacji spełnia kryteria *Natural Standard*<sup>®</sup> stopnia C, ze względu na niewielkie liczby badanych przypadków. Jednak zmiany parametrów immunologicznych pod wpływem BioMarine570 wskazują na istotne, immunomodulujące właściwości składników tego preparatu. Niezbędne jest kontynuowanie prac na większych grupach pacjentów.

**Summary**

*The available reports on health effects of shark-liver oil preparation – BioMarine570 were evaluated with respect to its effects on immune parameters in healthy and sick persons. 5 reports fulfill Natural Standard<sup>®</sup> criteria grade C, because of small numbers of patients studied. However, the significant changes of immune parameters exerted by BioMarine570 indicate that the preparation is an immunomodulating agent. The continuing the studies on larger numbers of patients is necessary.*

**Słowa kluczowe:**

Meta-analiza, alkiloglicerole, skwalen, NNKT omega 3, immunonutrition, olej z wątroby rekina, odporność wrodzona i nabyta, nawracające infekcje

**Key words:**

*Meta-analysis, alkiloglycerols, squalene, PUFA omega 3; immunonutrition, shark liver oil, innate immunity, immune response, recurrent infections,*

Znaczenia wpływu diety na odporność organizmu nikt nie kwestionuje, chociaż zazwyczaj myśli się o niedoborach immunologicznych u osób z różnych przyczyn niedożywionych. Szereg pokarmów w istotny sposób oddziałuje na reakcje immunologiczne, ukuto nawet określenie *immunonutrition* na stosowanie, zarówno dojelitowo jak i parenteralnie, substancji odżywczych, które wspomagają siły obronne organizmu (Klek i wsp. 2005, Chen i wsp. 2005). *Immunonutrition* u pacjentów chirurgicznych czy onkologicznych polega przede wszystkim na podawaniu niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, argininy, glutaminy, cynku, EGCG (*epigallocatechin galate*), i probiotyków, które modulują odpowiedź immunologiczną (Philpott i Fergusson 2005, Chuntrasakul i wsp. 2003). Do *immunonutrition* zalicza się także podawanie olejów rybich. Stosunkowo niewiele wiadomo o mechanizmach działania tych substancji, zwłaszcza u pacjentów chorych na przewlekłe i nawracające choroby infekcyjne (Grimble 2001). Z drugiej strony obfite dane epidemiologiczne wskazują na korzystny wpływ spożywania olejów rybich – pochodzących z dorsza a zwłaszcza z różnych gatunków rekinów - na stan zdrowia różnych populacji (Brustad i wsp. 2004). Ponadto w piśmiennictwie można spotkać sprzeczne dane dotyczące skuteczności różnych olejów rybich w różnych stanach chorobowych. Na rynku dostępnych jest wiele preparatów zawierających oleje rybnie („*Fish oil*”, „*Shark liver oil*”) pochodzące z różnych gatunków np. rekinów grenlandzkich, śródziemnomorskich czy tasmańskich. Oceniając skuteczność tych preparatów należy uwzględnić nie tylko źródło pochodzenia, ale i ich skład, innymi słowy posługiwać się nie tylko składnikiem diety, ale precyzyjnie obliczoną dawką konkretnego preparatu.

Preparat BioMarine570 w istotnym stopniu różni się od innych preparatów „rybich” ze względu na skład, pochodzenie i sposób pozyskiwania. Zawiera on około 70 substancji czynnych, m.in. skwalen – 120 mg, alkiloglicerole (AKG) – 120 mg, kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy (EPA/DHA) – 25 mg, niewielkie ilości witaminy A i D. Preparat otrzymuje się przez wyciskanie z wątroby 5 gatunków rekinów tasmańskich żyjących na głębokości 1,5 do 4 km. Do preparatu nie dodawane są żadne konserwanty, a przed utlenieniem chronią kapsułki żelatynowe jednocześnie stanowiące formę przyjmowania preparatu. 75% zawartości preparatu to substancje czynne, w innych preparatach substancje czynne stanowią 30 do 50% zawartości kapsułek. Jeśli potraktujemy preparat BioMarine570 jedynie jako suplement to 4 do 5 kapsułek pokrywa dzienne zapotrzebowanie na skwalen (ok. 500 mg) i alkiloglicerole

(ok. 700 mg). Jednakże istnieją doniesienia wskazujące na lecznicze działanie preparatu. Dlatego też podjęto próbę dokonania meta-analizy wyników badań przeprowadzonych w Polsce i opublikowanych w ciągu ostatnich 6 lat, w celu ustalenia skuteczności preparatu i zweryfikowania wskazań do jego stosowania.

### **Material i metody**

Dokonano przeglądu piśmiennictwa przy pomocy dostępnych baz MEDLINE i PubMed. Znaleziono 5 pozycji dotyczących stosowania preparatu BioMarine570 opublikowanych w czasopismach naukowych i 1 doniesienie zjazdowe. Posłużono się kryteriami *Natural Standard® Patient Monograph*, (2004) stosowanymi w klinice Mayo (2005) do oceny siły dowodów naukowych w badaniach medycznych. Stopień A – silny dowód naukowy (co najmniej 2 badania randomizowane i jedna meta-analiza), B – dobry dowód naukowy (statystycznie znamienne wyniki 1-2 badań randomizowanych), C – dowód niejasny lub dane sprzeczne (mała grupa pacjentów – pomimo stosowania metod statystycznych, brak badania randomizowanego, *case-control* lub sprzeczne wyniki różnych opracowań), D – dostateczny negatywny dowód naukowy (brak działania preparatu), F – silny dowód naukowy na szkodliwe działanie preparatu.

### **Wyniki**

Wszystkie oceniane prace zostały opublikowane w latach 2001 – 2005, w czasopismach recenzowanych o dużym współczynniku IF „Polskim Merkuriuszu Lekarskim” i „Problemach Terapii Monitorowanej”. Jedną pracę, opublikowaną w postaci streszczenia, wykluczono z oceny. Dane dotyczące ocenianych prac przedstawiono w tabeli I. Część kliniczną zawierały 3 prace dotyczące nawracających infekcji górnych dróg oddechowych (Lewkowicz i wsp. 2002), nawracających aft (Gurańska i wsp. 2001) reumatoidalnego zapalenia stawów opornego na leczenie niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (Tchórzewski i wsp. 2002). Ponadto ocenie klinicznej poddano uczestników badań zdrowych osobników w dawkach 5 x 6 kapsułek dziennie (Lewkowicz i wsp. 2005) bądź 3 x 3 kapsułki (Tchórzewski i wsp. 2005). W żadnej z prac nie stwierdzono niekorzystnego działania BioMarine570. Zwraca uwagę brak wystąpienia czynnika reumatoidalnego, nawet po dużych dawkach preparatu. Jedynie w przypadku dużych dawek preparatu stwierdzono u 4 zdrowych ochotników przejściowe dolegliwości bólowe stawów oraz przejściowy wzrost poziomu cholesterolu (u 10 z 13 badanych), który wrócił do normy po 4 tygodniach od odstawienia preparatu.

W tabeli II zgromadzono wyniki badań immunologicznych.. Zwracają uwagę różne efekty stosowania BioMarine570 w różnych chorobach. Nie można twierdzić, że preparat działa tylko prozapalnie czy wyłącznie przeciwzapalnie. W zależności od rodzaju schorzenia BioMarine hamuje nadmierną odpowiedź immunologiczną, bądź ją stymuluje poprzez pobudzenie lub zahamowanie poszczególnych mechanizmów odpornościowych. Można zatem mówić o działaniu immunomodulującym wyciągu z wątroby rekina tasmańskiego. Ujawnienie wszystkich mechanizmów sterujących tym działaniem wymagają jednak dalszych badań.

### **Dyskusja**

Większość doniesień dotyczących stosowania tłuszczów jako *immunonutrients* dotyczy kwasów omega 3 (Alexander 1998), których wyciąg z wątroby rekina tasmańskiego zawiera stosunkowo niewiele (ok. 25 mg EPA/DHA). Zatem efekty obserwowane w omawianych pracach zależeć muszą także, a może przede wszystkim, od AKG i skwalenu. AKG to grupa związków chemicznych (Bordier i wsp. 1996, Wetherbee i Nicholas 2000). Trudno więc mówić o konkretnym związku chemicznym wywołujące określony efekt zdrowotny. Co prawda AKG wykazują m.in. działanie przeciwnowotworowe czy przeciwzapalne (Pedrono i wsp. 2004, Krotkiewski i wsp. 2003, Chorostowska-Wynimko i wsp. 2001, Pugliese i wsp. 1998) *via* kwas arachidowy (Robinson i wsp. 1995) bądź poprzez wapń (Pedrono i wsp. 2004). Z kolei skwalen jest nie tylko prekursorem cholesterolu, ale i czynnikiem wywierającym istotny wpływ na odpowiedź immunologiczną – jako naturalny adjuwant. Zrozumiałe jest zatem, że preparat zawierający wspomniane związki może działać immunomodulująco – innymi słowy - leczyć.

Ustawa z dnia 11 maja 2001 r. o warunkach zdrowotnych żywności i żywienia podaje definicję „suplementy diety – środki spożywcze, których celem jest uzupełnienie normalnej diety, będące skoncentrowanym źródłem witamin lub składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny”. Co prawda rozporządzenie Ministra Zdrowia z 19 grudnia 2002 w sprawie suplementów diety nie wymienia nienasyconych kwasów tłuszczowych, ani innych składników preparatów z wątroby rekina. Można jednak przyjąć, że uzupełnianie niedoborów NNKT, AKG czy skwalenu jest „innym efektem fizjologicznym” i funkcją omawianego preparatu jako suplementu.

Bez wątpienia podawanie BioMarine570 w dawce 2 do 6 razy większej niż niezbędna do uzupełnienia niedoboru tych związków spowodowało przywrócenie

prawidłowych funkcji immunologicznych u pacjentów ze zaburzoną odpornością. Jeżeli jednak potraktować sprawę szerzej, zwłaszcza oceniając wpływ dawki BioMarine570 na parametry immunologiczne okazuje się, że zwiększenie dawki preparatu wywiera określone działania lecznicze. Zatem mamy do czynienia z zarówno z lekiem jak i z suplementem diety. Stwarza to problem natury legislacyjnej nie przewidziany przez Ustawodawcę wymagający jednak rozwiązania

### **Informacja dotycząca ewentualnego konfliktu interesów:**

Autor jest głównym konsultantem naukowym firmy Marinex International

### **Wnioski**

1. Analizowane prace ze względu na niewielką liczebność pacjentów odpowiadają stopniowi C w klasyfikacji EBM Natural Standard<sup>®</sup>. Niemniej jednak można ustalić główne wskazania do stosowania BioMarine570 (wspomaganie leczenia skojarzonego infekcji wirusowych, bakteryjnych, alergii i nowotworów) oraz zasadnicze mechanizmy działania immunomodulacyjnego preparatu.
2. Uzyskane wyniki są potwierdzeniem obserwacji klinicznych i danych epidemiologicznych dotyczące stosowania oleju z wątroby rekina tasmańskiego w chorobach przebiegających z zaburzeniami odporności.
3. Niezbędne jest prowadzenie dalszych badań w celu dokładnego wyjaśnienia mechanizmów działania preparatu BioMarine570 – nie tylko w stanach zapalnych.

### **Piśmiennictwo**

1. Chorostowska-Wynimko J., Krotkiewski M., Radomska-Leśniewska D., Sokolnicka I., Skopińska-Różewska E: The synergistic effect of lactic acid bacteria and alkylglycerols on humoral immunity in mice. *Int. J. Tissue React.* 2001, 23, 3, 81. 2. Pugliese P.T., Jordan K., Cederberg H., Brohult J.: Some biological actions of alkylglycerols from shark liver oil. *J. Altern. Complement. Med.* 1998, 4, 1, 87. 3. Krotkiewski M., Przybyszewska M., Janik P.: Cytostatic and cytotoxic effects of alkylglycerols (Ecomer). *Med. Sci. Monit.* 2003, 9, 11, PI131. 4. Robinson M., Burdine R., Warne T.R.: Inhibition of phorbol ester-stimulated arachidonic acid release by alkylglycerols. *Biochim. Biophys. Acta*, 1995, 1254, 3, 361. 5. Alexander J.W.: Immunonutrition: the role of omega-3 fatty acids. *Nutrition* 1998, 14, 7-8, 627. 6. Bordier C.G., Sellier N., Foucault A.P., Le Goffic F.: Purification and characterization of deep sea shark *Centrophorus squamosus* liver oil 1-O-alkylglycerol ether lipids. *Lipids* 1996, 31, 5, 521. 7. Brustad M; Braaten T; Lund E.: Predictors for cod-liver oil supplement use - the Norwegian Women and Cancer Study. *Eur J Clin Nutr* 2004, 58, 1, 128. 8. Chen D.W., Fei Z.W., Zhang Y.C., Ou J.M., Xu J.: Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery. *Asian J Surg.* 2005, 28, 2, 121. 9. Chuntrasakul C., Siultham S., Sarasombach S., Sittapirochana C., Leowattana W., Chockvivatanavanit S., Bunnak AQ.: Comparison of a immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with

a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *J. Med. Assoc. Thai* 2003, 86, 6, 552. **10.** Grimble R.F.: Nutritional modulation of immune function. *Proc. Nutr. Soc.* 2001, 60, 3, 389.

**11.** Gurańska N., Lewkowicz P., Urbaniak B., Banasik M., Głowacka E., Lauk-Puchała B., Petersom R., Tchórzewski H.: Ocena skuteczności leczenia aft nawrotowych olejem z wątroby rekina w aspekcie badań klinicznych i immunologicznych *Pol. Mercuriusz Lek.* 2001, 11, 63, 233. **12.** Hammond J.L., Koontz D.L., Bazmi H.Z., Beadle J.R., Hostetler S.E., Kini G.D., Aldern K.A., Richman D.D., Hostetler K.Y., Mellors J.W.: Alkylglycerol prodrugs of phosphonoformate are potent in vitro inhibitors of nucleoside-resistant human immunodeficiency virus type 1 and select for resistance mutations that suppress zidovudine resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001, 45, 6, 1621. **13.** Klek S., Kulig J., Szczepanik A.M., Jędras J., Kołodziejczyk P.: The clinical value of parenteral immunonutrition in surgical patients. *Acta Chir Belg* 2005, 105, 2, 175. **14.** Lewkowicz P., Banasik M., Głowacka E., Lewkowicz N., Tchórzewski H.: Modyfikujący wpływ dużych dawek preparatu z wątroby rekina na polaryzację limfocytów T i funkcję neutrofilii krwi. *Pol. Mercuriusz Lek.* 2005, 18, 108, 686. **15.** Lewkowicz P., Lewkowicz N., Głowacka E., Banasik M., Tchórzewski H.: Rola alkilogliceroli, skwalenu i wielonasyconych kwasów omega 3 w zwalczaniu infekcji bakteryjnych – modyfikacja naturalnych (wrodzonych) mechanizmów odporności. *Probl. Ter. Monitor.* 2002, 13, 4, 163. **16.** Mayo Clinic: Omega-3 fatty acids, fish oil, alpha-linolenic acid <http://www.mayoclinic.com/printinvoker.cfm?objectid=17D4C06F-508B-D3DD-1703236F9E03A009>. **17.** Natural Standard® Patient Monograph, ([www.naturalstandard.com](http://www.naturalstandard.com)). **18.** Pedrono F., Martin B., Leduc C., Le Lan J., Saiag B., Legrand P., Moulinoux J.P., Legrand A.B.: Natural alkylglycerols restrain growth and metastasis of grafted tumors in mice. *Nutr. Cancer* 2004, 48, 1, 64. **19.** Pedrono F., Khan N.A., Legrand A.B.: Regulation of calcium signalling by 1-O-alkylglycerols in human Jurkat T lymphocytes. *Life Sci.* 2004, 74, 22, 2793. **20.** Philpott M., Fergusson L.R.: Immunonutrition and cancer. *Mutat. Res.* 2004, 55, 1-2, 29.

**21.** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 19 grudnia 2002 w sprawie suplementów diety *Dz. U.* 2002, 27, 236. **22.** Sachs G.S., Genton L., Kursk K.A.: Controversy of immunonutrition for surgical critical-illness patients. *Curr Opin. Crit. Care* 2003, 9, 4, 300. **23.** Suchner U., Kuhn K.S., Furt P.: The scientific basis of immunonutrition. *Proc. Nutr. Soc.* 2000, 59, 4, 553. **24.** Tchórzewski H., Banasik M., Głowacka E., Lewkowicz P.: Modyfikujący wpływ niektórych składowych oleju z wątroby rekina na odporność naturalną u ludzi. *Pol. Mercuriusz Lek.* 2002, 13, 76, 329. **25.** Tchórzewski H., Głowacka E., Banasik M., Lewkowicz P.: Wpływ diety bogatej w związki alkilogliceroli, skwalenu oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych szeregu n-3 na niektóre zjawiska odporności naturalnej u zdrowych. *Pol. Mercuriusz Lek.* 2005, 18, 105, 303. **26.** Ustawa z dnia 11 maja 2001 r. o warunkach zdrowotnych żywności i żywienia *Dz. U.* 2001, 63, 634. **27.** Weterbee B.M., Nicholas P.D.: Lipid composition of the liver oil of deep sea sharks from the Chatham Rise, New Zealand. *J. Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.*, 2000, 125, 4, 511.

Tabela I. Zestawienie prac poświęconych stosowaniu preparatu BioMarine570 u osób chorych i zdrowych

Autorzy	Pacjenci	Dawka preparatu	Efekty kliniczne
Gurańska i wsp. 2001	16 kobiet i 9 mężczyzn z aftami nawrotowymi występującymi co najmniej raz na miesiąc	3 x 3 kapsułki dziennie, czas podawania – 3 m-ce	Zmniejszenie częstości występowania aft w 1 i 3 miesiącu leczenia. Nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia
Tchórzewski i wsp. 2002	10 osób z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów opornym na NLPZ	3 x 3 kapsułki dziennie, czas podawania – 3 m-ce	Poprawa stanu klinicznego
Lewkowicz i wsp. 2002	11 kobiet i 8 mężczyzn z nawracającymi infekcjami górnych dróg oddechowych	3 x 3 kapsułki dziennie, czas podawania – 2 m-ce	Spadek częstości infekcji w ciągu 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. U 7 pacjentów ani jednej infekcji
Tchórzewski i wsp. 2005	10 zdrowych mężczyzn	3 x 3 kapsułki dziennie, czas podawania – 1 miesiąc	Żadnych działań ubocznych
Lewkowicz i wsp. 2005	8 zdrowych kobiet i 5 zdrowych mężczyzn	5 x 6 kapsułek dziennie, czas podawania – 1 miesiąc	Przejściowe dolegliwości bólowe ze strony stawów, ustąpiły samoistnie

Tabela II Zakres przeprowadzonych badań immunologicznych

Źródło	Zakres badań	Po BioMarine 570
Gurańska i wsp. 2001 Chorzy na aftę nawrotową	Wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez neutrofile (bez pobudzenia i po stymulacji)	Wzrost
	Skład populacji limfocytów T (CD3, CD4 CD8), odsetek limfocytów B (CD19)	Wzrost
	Odsetek limfocytów T CD3 z ekspresją HLA-DR	Spadek
	Poziom składowych dopełniacza C3c i C4	Spadek
Tchórzewski i wsp. 2002 Chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów	Wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez neutrofile (bez pobudzenia i po stymulacji)	Spadek
	Poziom składowych dopełniacza C1q, C3c, C4, CH50	Spadek
	Aktywność komórek NK w stosunku do linii K562	Spadek
Lewkowicz i wsp. 2002 Nawracające infekcje dróg oddechowych	Wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez neutrofile (bez pobudzenia i po stymulacji)	Wzrost
	Skład populacji limfocytów T (CD3, CD4 CD8), odsetek limfocytów B (CD19)	Spadek
	Odsetek limfocytów T CD3 z ekspresją HLA-DR	Wzrost
	Odsetek komórek NK (CD16/CD56)	Bez istotnych zmian
	Poziom składowych dopełniacza C3c i C4, CH50	Spadek
Tchórzewski i wsp. 2005 Zdrowi ochotnicy, 9 kapsułek dziennie	Morfologia krwi obwodowej	Wzrost liczby granulocytów
	Wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez neutrofile (bez pobudzenia i po stymulacji)	Zmniejszenie RFT
	Poziom składowych dopełniacza C1q, C3, C4, CH50	Spadek C3, C4, wzrost C1q
	Profil cytokin pozapalnych (IL-12, TNF $\alpha$ , IL-10, IL6, IL1 $\beta$ , IL-8)	Wzrost TNF $\alpha$ , spadek IL1 $\beta$
	Profil cytokin typu Th1/Th2 (INF- $\gamma$ , IL-10, IL-5, IL4, IL-2)	Wzrost IFN- $\gamma$
	Odsetek limfocytów T, B, komórek NK i CD4+CD25+	Spadek CD8
Lewkowicz i wsp. 2005 Zdrowi ochotnicy 30 kapsułek dziennie	Morfologia krwi obwodowej	Brak istotnych zmian
	Wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez neutrofile (bez pobudzenia i po stymulacji)	Wzrost
	Całkowita pojemność antyoksydacyjna surowicy	Wzrost
	Poziom składowych dopełniacza C3 i C4	Wzrost C4
	Poziom IgG, Iga, IgM	Niewielki wzrost IgG
	Profil cytokin typu Th1/Th2 (INF- $\gamma$ , IL-10, IL-5, IL4, IL-2) TNF $\alpha$	Wzrost IFN $\gamma$ i TNF $\alpha$
	Parametry gospodarki lipidowej	Wzrost cholesterolu, obniżenie HDL-Ch, wzrost LDL-Ch
	Czynnik reumatoidalny	Brak czynnika