

# OPINIA

## *odnośnie kwalifikacji i bezpieczeństwa stosowania produktu jako dietetycznego środka specjalnego przeznaczenia medycznego*

Dotycząca wprowadzenia produktów po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jako środki spożywcze

### **BioCardine®Omega-3**

Zgodnie z **ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA**<sup>1)</sup> z dnia 23 marca 2011 r. w sprawie wzoru formularza powiadomienia o produktach wprowadzanych po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, rejestru produktów objętych powiadomieniem oraz wykazu krajowych jednostek naukowych właściwych do wydawania opinii<sup>2)</sup>

Na podstawie art. 31 ust. 6 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2010 r. Nr 136, poz. 914, Nr 182, poz. 1228 i Nr 230, poz. 1511)

**Institut Medycyny Wsi** został wpisany do WYKAZU KRAJOWYCH JEDNOSTEK NAUKOWYCH WŁAŚCIWYCH DO WYDAWANIA OPINII.

1. DANE OGÓLNE
2. RECEPTURA PRODUKTU
3. OMÓWIENIE RECEPTURY
4. ANALIZA
5. PODSUMOWANIE
6. PIŚMIENNICTWO

## Ocena poprawności kwalifikacji produktu BioCardine®Omega-3 do grupy dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia medycznego

### 1. DANE OGÓLNE

Podmiot wnioskujący:

Marinex International Sp. z o.o.

93-446 Łódź, ul. Placowa 4

Producent:

Scandinavian Laboratories Inc.

794 Sunrise Boulevard,

Mt. Bethel, PA 18343 USA.

## 2. RECEPTURA PRODUKTU

### **Skład produktów:**

W preparacie BioCardine®Omega-3 substancją aktywną jest skoncentrowany olej z mięśni ryb (sardynki, saldele) - 960 mg. Pojedyncza kapsułka elastyczna preparatu BioCardine®Omega-3 zawiera 650mg niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, w tym: 330 mg kwasu eikozapentaenowego -EPA, 220 mg kwasu dokozaheksaenowego – DHA, substancje pomocnicze: kompleks przeciwutleniaczy (ekstrakt z rozmarynu, palmitynian kwasu askorbowego, naturalne tokoferole, olej roślinny, substancję smakową cytrynową) oraz substancje pomocnicze wchodzące w skład kapsułki: żelatynę i glicerynę.

SKŁAD - 1 kapsułka BioCardine®Omega-3 zawiera 1,1 g skoncentrowanego oleju z mięśni sardynek i sardeli, w tym 330 mg EPA, 220 mg DHA w postaci estrów etylowych, substancje pomocnicze: aromat cytrynowy, naturalna mieszanina substancji o własnościach przeciwutleniających, w tym: ekstrakt z *Rosmarinus officinalis* L., naturalne tokoferole (alfa-, beta-, gamma-, delta-tokoferol), palmitynian askorbylu, składniki otoczki: żelatyna, glicerol (nośnik), woda.

### 3. OMÓWIENIE RECEPTURY

Skład jakościowy i ilościowy produktu BioCardine®Omega-3 obrazuje poniższa tabela:

| Wartość odżywcza              | 1 kapsułka             | 100g zawiera        |
|-------------------------------|------------------------|---------------------|
| Wartość energetyczna          | 47,58 kJ / 11,195 kcal | 4325 kJ / 1018 kcal |
| Zawartość:                    |                        |                     |
| Białko – żelatyna (g)         | 0,23 g / 0,828 kcal    | 20,9 g / 75 kcal    |
| Węglowodany – glicerol (g)    | 0,108 g / 0,467 kcal   | 9,8 g / 42 kcal     |
| Tłuszcze (g), w tym:          | 1,1 g / 9,1 kcal       | 100g/900kcal        |
| nnkt* omega-3 EE (mg), w tym: | 600 mg                 | 54,5 g              |
| EPA EE (mg)                   | 330 mg                 | 30 g                |
| DHA EE (mg)                   | 220mg                  | 20 g                |

\*nnkt – niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe

EE - estry etylowe

#### Zastosowanie:

Zgodnie z deklaracją producenta, produkt przeznaczony jest do postępowania dietetycznego w niedoborach nnkt\* EPA + DHA omega-3, w celu regulacji parametrów kardiologicznych oraz dla poprawy sprawności umysłowej.

- w zaburzeniach budowy i funkcji układu sercowo-naczyniowego, m.in. miażdżycy tętnic,
- nadciśnienie, dyslipidemia, choroba wieńcowa, arytmia i niewydolność serca.
- w stanach po poważnych incydentach sercowo-naczyniowych (np. zawał serca, udar mózgu)
- dla osób stosujących leki przeciwzakrzepowe (kwas acetylosalicylowy)

- w przewlekłych stanach zapalnych i chorobach o podłożu zapalnym (m. in reumatoidalne zapalenie stawów)
- w zaburzeniach budowy i funkcji mózgu oraz układu nerwowego (m.in. depresja, schizofrenia, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane)

BioCardine®Omega-3 przeznaczony do postępowania dietetycznego dla dorosłych. Zgodnie z zapisami preparat należy przyjmować ½ godziny przed posiłkiem. Kapsułki można połykać w całości lub wyciskać ich zawartość. Profilaktycznie należy spożywać 4,4 g oleju dziennie (2,2 g EPA + DHA estry etylowe) lub według wskazań specjalisty. 1 kapsułka zawiera 1,1 g oleju. Nie należy przekraczać zalecanej porcji do spożycia w ciągu dnia. Utrzymanie prawidłowego stanu zdrowia wymaga zrównoważonego odżywiania i prowadzenia zdrowego trybu życia.

Podmiot przedstawił również sposób dawkowania produktów w zależności od różnego rodzaju stanu organizmu. Dodatkowo przekazane zostały informacje na temat stosowania preparatów u dzieci.

Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktów. Produkt należy przyjmować według wskazań lekarza i pod jego nadzorem. Produkt nie stanowi wyłącznego źródła pożywienia. Produkt zawiera olej rybi.

Z materiałów przekazanych przez podmiot wynika dodatkowo preparat powinien być przyjmowany profilaktycznie, jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, dzieci w wieku od 3 do 12 lat 1 kapsułka na dobę, natomiast dzieci powyżej 12 roku życia, dorośli – 4 kapsułki na dobę. Pomocniczo w terapii: jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, dzieci w wieku od 3 do 12 lat 3 kapsułki na dobę (3 razy dziennie po jednej kapsułce) Dzieci powyżej 12 roku życia i dorośli – 6 kapsułek na dobę ( 3 razy dziennie po dwie kapsułki)

Preparat stosować 15-20 minut przed posiłkiem, zażywać kapsułki w całości popijając małą ilością wody. Z materiałów tych wynika ponadto, że przeciwwskazaniem do stosowania preparatu BioCardine®Omega-3 jest: skaza krwotoczna, hemofilia, przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych, stosowanie bezpośrednio przed zabiegiem operacyjnym.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatu BioCardine®Omega-3:

- profilaktycznie -dzieci od 3 do 12 lat, kobiety w ciąży i matki karmiące mogą stosować preparat jedynie po konsultacji z lekarzem;
- od chwili rozpoczęcia stosowania preparatu zalecana kontrola lekarska po 2-3 tygodniach.

Kwasy omega-3 są dobrze tolerowane. Dawki kwasów EPA/DHA powyżej 2g/dz mogą powodować nudności, odbijanie i biegunkę. Wyższe dawki mogą wiązać się ze wzrostem frakcji LDL powodując stres oksydacyjny i mogą być związane ze wzrostem żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych. Istnieją pojedyncze doniesienia o pojawieniu się egzemy w następstwie zastosowania olejów rybich w schorzeniach dermatologicznych, zaburzeniach enzymów wątrobowych i limfadenopatii u osób starszych. Należy zachować ostrożność w zaburzeniach krzepnięcia, przy podawaniu antykoagulantów i nadwrażliwości na aspirynę. Przyjęcie większej dawki niż zalecana preparat może wydłużyć czas krwawienia. Większość badań podkreśla dobrą i bardzo dobrą tolerancję EPA i DHA.

#### 4. ANALIZA

##### **Ocena poprawności kwalifikacji produktu do grupy dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia medycznego**

Zgodnie ze stosownymi przepisami zarówno prawa polskiego, jak i prawa europejskiego dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego mają spełniać określone potrzeby pokarmowe osób niedożywionych lub osób dotkniętych niedożywieniem w związku ze szczególną chorobą, zaburzeniem lub stanem chorobowym; dlatego też muszą one być stosowane pod nadzorem lekarza, który może być sprawowany z pomocą innych kompetentnych pracowników służby zdrowia.

„Dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego” oznaczają kategorię środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, specjalnie przetworzone lub przygotowane, przeznaczone do dietetycznego odżywiania pacjentów i wykorzystywane pod nadzorem lekarza. Środki te przeznaczone są do wyłącznego lub częściowego żywienia pacjentów z ograniczoną, upośledzoną lub zaburzoną zdolnością przyjmowania, trawienia, wchłaniania, przemiany materii lub wydalania zwykłych środków spożywczych lub niektórych składników odżywczych w nich zawartych albo metabolitów, lub pacjentów z innymi ustalonymi medycznie wymaganiami odżywczymi, u których dietetyczne odżywianie nie może zostać osiągnięte jedynie przez zmianę normalnej diety, przez inne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, lub przez kombinację tych powyższych działań.

Dietetyczne środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego są zakwalifikowane do następujących trzech kategorii:

- środki spożywcze kompletne pod względem odżywczym o standardowym składzie odżywczym, które w przypadku przygotowania ich zgodnie z instrukcjami producenta mogą stanowić wyłączne źródło pożywienia dla osób, dla których są one przeznaczone,



- środki spożywcze kompletne pod względem odżywczym ze składem odżywczym dostosowanym do określonej choroby, zaburzenia lub stanu chorobowego, które pod warunkiem przygotowania ich zgodnie z instrukcjami producenta mogą stanowić wyłączne źródło pożywienia dla osób, dla których są one przeznaczone. Te środki spożywcze mogą być również używane do częściowego zastąpienia lub uzupełnienia diety pacjenta,
- środki spożywcze niekompletne pod względem odżywczym o standardowym składzie lub składzie dostosowanym pod względem odżywczym, specyficznym dla określonej choroby, zaburzenia lub stanu chorobowego, które nie mogą być stosowane jako wyłączne źródło pożywienia. Te środki spożywcze mogą być również używane do częściowego zastąpienia lub uzupełnienia diety pacjenta.

**Wobec powyższego zakwalifikowanie produktu BioCardine®Omega-3 do grupy dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia medycznego spełnia warunki wynikające z definicji legalnej.**

§ 35.2 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2010 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (Dz. U. z 2010 r., Nr 180, poz. 1214 z późn. zm.) stanowi, że przy określaniu składu oraz wymagań w zakresie stosowania dietetycznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego uwzględniane są uznane zasady medyczne i żywieniowe oraz ogólnie przyjęte dane naukowe.

Podmiot przedstawił liczną literaturę naukową odnoszącą się zarówno do badań związanych ze spożywaniem olejów rybich, w ogóle, jak i do badań z wykorzystaniem produktów BioCardine®Omega-3 w szczególności. Pozwalają one stwierdzić, iż zastosowane na opakowaniu twierdzenia mają swoje uzasadnienie naukowe.

Poniżej przytoczono jedynie kilka badań potwierdzających właściwości preparatu BioCardine®Omega-3.

W podwójnie zamaskowanym, randomizowanym badaniu klinicznym ze skrzyżowaniem oceniano skuteczność suplementacji kwasem DHA na ryzyko pojawienia się chorób serca u kobiet po menopauzie otrzymujących terapię hormonalną.

Po podaniu DHA stwierdzono u wszystkich kobiet istotne zmiany w obniżeniu o 20% poziomu triglicerydów, podwyższeniem poziomu cholesterolu HDL o 8%, obniżeniem o 28% stosunku triacylogliceroli do cholesterolu HDL w surowicy krwi oraz 7% spadek częstotliwości skurczy serca. [Stark i Holub, 2004].

Na podstawie kolejnych badań stwierdzono, że dieta bogata w ryby, zwiększająca poziom DHA w osoczu jest związana z mniejszą progresją miażdżycy naczyń wieńcowych u kobiet po menopauzie z chorobą tętnicy wieńcowej [Erkkilä i wsp. 2006].

W opisywanym w literaturze badaniu *Health Professional Follow-Up Study* badano wpływ przyjmowania nienasyconych kwasów tłuszczowych EPA i DHA na ryzyko choroby niedokrwiennej serca [Harris i wsp. 2006]. W grupie 45 722 uczestników badania w czasie 14 lat obserwacji doszło do 218 przypadków nagłego zgonu sercowego, 1521 przypadków niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego, a u 2306 osób pojawiły się objawy choroby niedokrwiennej serca. Stwierdzono, że spożycie kwasu eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA), jest powyżej średniej to niskie spożycie kwasów tłuszczowych omega-6 obniża o 48% ryzyko nagłego zgonu sercowego, a ich wysokie spożycie o 60%. Spożycie kwasu alfa-linolenowego (ALA) w ilościach powyżej średniej (tj. 1080 mg/24h) nie wpływało znacząco na ryzyko nagłego zgonu sercowego, stwierdzono jednak istotną statystycznie redukcję (o 11 – 12%) częstości niezakończonych zgonem zawałów serca. Stwierdzono również, że przy spożyciu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3 <100 mg/24h i spożywanie ALA w ilościach przekraczających 1g/24h wiązało się z 50% redukcją wystąpienia niezakończonego zgonem zawału serca oraz incydentów wieńcowych ogółem. Podsumowując, można stwierdzić, że w celu obniżenia ryzyka wieńcowego należy zwiększyć spożycie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3, ale korzystny efekt spożycia ALA jest widoczny, gdy zawartość EPA i DHA w diecie jest niska.

Hypertriglicerydemia jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia choroby tętnicy wieńcowej. Organizacja American Heart Association zaleca przyjmowanie 1000 mg kwasów omega-3, w tym kwasu DHA i EPA u pacjentów z chorobą tętnicy wieńcowej.

Celem kolejnego randomizowanego badania klinicznego była ocena błon komórkowych erytrocytów oraz fosfolipidów w osoczu po podaniu kwasu omega-3 (DHA i EPA). W badaniu wzięły udział zdrowe ochotniczki w wieku przedmenopauzalnym, które zostały losowo przydzielone do grup otrzymujących 485 mg EPA i DHA na tydzień w formie oleju rybiego lub kapsułek. Po 16 tygodniach poziom EPA + DHA zwiększył się w grupie otrzymującej olej z ryb (n=11) z 4.0+/-0.6% całkowitego poziomu fosfolipidów do 6.2+/-1.4%, podczas gdy poziom EPA i DHA w grupie otrzymującej kapsułki wzrósł z 4.3+/-1.0% do 6.2+/-1.4% (różnice istotne statystycznie,  $p < 0.0001$  dla obu grup, NS dla efektu grupy).

Podobny efekt zaobserwowano w przypadku fosfolipidów w osoczu. Stwierdzono ponadto, że poziom EPA w błonach erytrocytów zwiększał się znacząco szybciej w ciągu pierwszych 4 tygodni podawania oleju rybiego ( $p=0.01$ ), w kolejnych tygodniach różnice nie były istotne statystycznie. Stwierdzono podobny efekt działania podawania EPA i DHA w postaci oleju rybiego oraz zawartego w kapsułkach na poziom kwasów n-3 w osoczu oraz w błonach komórkowych erytrocytów [Harris i wsp. 2007].

W podwójnie zamaskowanym, randomizowanym badaniu klinicznym oceniano skuteczność suplementacji olejem z ryb u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Pacjentom podawano preparat Maxepa zawierający 171 mg/kapsułkę kwasu EPA oraz 114 mg/ kapsułkę kwasu DHA. Wykazano dotychczas, że EPA jest alternatywnym substratem w porównaniu z arachidonianem, prowadzącym do formowania prozapalnych prostaglandyn o niższej aktywności oraz leukotrienów. Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie ilości przyjmowanych leków przeciwzapalnych. Czas trwania badania wynosił 1 rok. 64 pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących 10 kapsułek Maxepa dziennie lub placebo. Badania przeprowadzono w odstępach 3-miesięcznych. Zapotrzebowanie na niesteroidowe leki przeciwzapalne oceniono na 100% w chwili rozpoczęcia badania. Stwierdzono statystyczne zmniejszenie użycia niesteroidowych leków przeciwzapalnych w grupie otrzymującej preparat Maxepa w porównaniu z placebo po 3 miesiącach stosowania (średnia ilość przyjmowanych leków 71.1% vs. 89.7%). Efekt ten osiągnął wartość maksymalną po 12 miesiącach (40.6 vs 84.1%) i utrzymywał się do miesiąca 15 (44.7 vs. 85.8%) (różnice istotne statystycznie,  $p < 0.001$ ).

Na podstawie wyników badań stwierdzono zmniejszone zapotrzebowanie na niesteroidowe leki przeciwzapalne po podaniu kwasów DHA i EPA oraz nie stwierdzono pogorszenia parametrów klinicznych i laboratoryjnych związanych z reumatoidalnym zapaleniem stawów [Lau i wsp. 1993].

Podmiot odpowiedzialny dysponuje szerszym przeglądem doniesień naukowych potwierdzających właściwości przedmiotowego preparatu. Populacje osób biorących udział w przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny badaniach klinicznych charakteryzują się dużą reprezentatywnością. Obejmują one przedstawicieli obojga płci, w różnych przedziałach wiekowych i o różnym charakterze objawów.

Dzięki temu profil populacji osób uczestniczących w powyższych badaniach odpowiada przewidywanej populacji osób, dla których przeznaczony będzie preparat BioCardine®Omega-3 jako dietetyczny środek specjalnego przeznaczenia medycznego.

Należy podkreślić, że w badaniach prowadzonych na ludziach nie zaobserwowano, aby przyjmowanie preparatów olejów rybich miało działanie toksyczne, alergizujące, teratogenne, czy też karcinogenne.

## 5. PODSUMOWANIE

Wobec powyższego zasadnym wydaje się być zakwalifikowanie produktu BioCardine®Omega-3 do grupy dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia medycznego.

## 6. PIŚMIENNICTWO

### Akty prawne

1. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. Nr 136, poz. 914)
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2011 r. w sprawie wzoru formularza powiadomienia o produktach wprowadzanych po raz pierwszy do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, rejestru produktów objętych powiadomieniem oraz wykazu krajowych jednostek naukowych właściwych do wydawania opinii (Dz. U. Nr 80, poz. 437)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 maja 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie składu oraz oznakowania suplementów diety (Dz. U. Nr 91, poz. 596)
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2010 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (Dz. U. Nr 180, poz. 1214)
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2010 r. w sprawie dozwolonych substancji dodatkowych (Dz. U. Nr 232, poz. 1525 z późn. zm.)
6. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2010 r. w sprawie substancji wzbogacających dodawanych do żywności (Dz. U. Nr 174, poz. 1184)
7. Rozporządzenie (WE) Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1925/2006 z dnia 20 grudnia 2006 r. w sprawie dodawania do żywności witamin i składników mineralnych oraz niektórych innych substancji
8. Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) nr 307/2012 z dnia 11 kwietnia 2012 r. ustanawiające przepisy wykonawcze dotyczące stosowania art. 8 rozporządzenia (WE) nr 1925/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie dodawania do żywności witamin i składników mineralnych oraz niektórych innych substancji
9. Rozporządzenie Wykonawcze Komisji (UE) nr 489/2012 z dnia 8 czerwca 2012 r. ustanawiające przepisy wykonawcze dotyczące stosowania art. 16 rozporządzenia (WE) nr 1925/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie dodawania do żywności witamin i składników mineralnych oraz niektórych innych substancji
10. Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1243/2008 z dnia 12 grudnia 2008 r. zmieniające załączniki III i VI do dyrektywy 2006/141/WE w odniesieniu do wymogów dotyczących składu niektórych preparatów do początkowego żywienia niemowląt
11. Rozporządzenia Komisji (WE) nr 953/2009 z dnia 13 października 2009 r. w sprawie substancji, które mogą być dodawane w szczególnych celach odżywczych do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego
12. Rozporządzenie Komisji (WE) nr 41/2009 z dnia 20 stycznia 2009 r. dotyczące składu i etykietowania środków spożywczych odpowiednich dla osób nietolerujących gluten
13. Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1170/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. zmieniające dyrektywę 2002/46/WE parlamentu Europejskiego i Rady oraz rozporządzenie (WE) nr 1925/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do wykazów witamin i składników mineralnych oraz ich form chemicznych, które można dodawać do żywności, w tym do suplementów żywnościowych
14. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1924/2006 z dnia 20 grudnia 2006 r. w sprawie oświadczeń żywieniowych i zdrowotnych dotyczących żywności

15. Rozporządzenie Komisji (UE) nr 432/2012 z dnia 16 maja 2012 r. ustanawiające wykaz dopuszczonych oświadczeń zdrowotnych dotyczących żywności, innych niż oświadczenia odnoszące się do zmniejszenia ryzyka choroby oraz rozwoju i zdrowia dzieci

#### Opracowania:

1. Przegląd piśmiennictwa oraz własnych badań dotyczących przemian, działania oraz zastosowania farmakologicznego wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-3 (kwasów eikozapentaenowego (20:5 n-3) I dokozaheksaenowego (22:6 n-3)) P. Lewkowicz, N. Lewkowicz, J. Rykała, H. Tchórzewski
2. Podsumowanie kliniczne BioCardine. prof. A. Pile
3. The role of omega-3 fatty acids in human. Dr. philos. Ola Gumundsen Marine Nutraceutical Corporation
4. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

#### PUBLIKACJE NAUKOWE:

1. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
2. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S; JPHC Study Group. *Circulation*. 2006 Jan 17;113(2):195-202
3. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Harris WS. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65 (5 suppl.): 1645S-1654S
4. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced athero-sclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. Cawood AL, Ding R, Napper FL, Young RH, Williams JA, Ward MJ, Gudmundsen O, Vige R, Payne SP, Ye S, Shearman CP, Gallagher PJ, Grimble RF, Calder PC. *Atherosclerosis*. 2010 Sep;212(1):252-9.
5. Przeciwwzapalne „prowygaszeniowe” pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6. Nowak J. *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64 115-132.
6. Influence of dietary supplementation with long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids on blood inflammatory cell populations and functions and on plasma soluble adhesion molecules in healthy adults. Thies F, Miles EA, Nebe-von-Caron G, Powell JR, Hurst TL, Newsholme EA, Calder PC. *Lipids*. 2001 Nov;36(11):1183-93.
7. N-3 polyunsaturated fatty acids early supplementation improves ultrasound indices of endothelial function, but not through NO inhibitors in patients with acute myocardial infarction N-3 PUFA supplementation in acute myocardial infarction. Haberka M, Mizia-Stec K, Mizia M, Janowska J, Gieszczyk K, Chmiel A, Zahorska-Markiewicz B, Gąsior Z. *Clin Nutr*. 2011
8. Fish oil supplementation improves endothelial function in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes. Rizza S, Tesaro M, Cardillo C, Galli A, Iantorno M, Gigli F, Sbraccia P, Federici M, Quon MJ, Lauro D. *Atherosclerosis*. 2009 Oct;206(2):569-74.
9. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE et al. *J Hypertens*, 2002; 20: 1493-1499.

10. Treatment of aspirin-resistant patients with omega-3 fatty acids versus aspirin dose escalation. Lev EI, Solodky A, Harel N, Mager A, Brosh D, Assali A, Roller M, Battler A, Kleiman NS, Kornowski R. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 12;55(2):114-21.
11. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study. Gajos G, Rostoff P, Undas A, Piwowarska W. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 20;55(16):1671-8.
12. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of the effect of a combination of lemon verbena extract and fish oil omega-3 fatty acid on joint management. Caturla N, Funes L, Pérez-Fons L, Micol V. *J Altern Complement Med*. 2011 Nov;17(11):1051-63.
13. Fish oil supplementation improves large arterial elasticity in overweight hypertensive patients. Wang S, Ma AQ, Song SW, Quan QH, Zhao XF, Zheng XH. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Dec;62(12):1426-31.
14. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. Skulas-Ray AC, Kris-Etherton PM, Harris WS, Vanden Heuvel JP, Wagner PR, West SG. *Am J Clin Nutr*. 2011 Feb;93(2):243-52.
15. Association of plasma phospholipid long-chain  $\omega$ -3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. *Circulation*. 2012 Mar 6;125(9):1084-93. Wu JH, Lemaitre RN, King IB, Song X, Sacks FM, Rimm EB, Heckbert SR, Siscovick DS, Mozaffarian D.
16. *Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study*. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA. *Arch Neurol*. 2006 Nov;63(11):1545-50.
17. Evaluation of docosahexaenoic acid deficiency as a preventable risk factor for recurrent affective disorders: current status, future directions, and dietary recommendations. McNamara RK. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009 Aug-Sep;81(2-3):223-31.
18. Omega 3 fatty acids and the brain: review of studies in depression. Sinclair AJ, Begg D, Mathai M, Weisinger RS. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16 Suppl 1:391-7. Review.
19. Kwasy omega-3 a zaburzenia depresyjne, lękowe i schizofrenia. Krzysztof Knefel, Robert T. Hese. *Psychiatria w Praktyce Klinicznej*, tom 2, nr 3, 140–145
20. Long chain omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation in the treatment of elderly depression: effects on depressive symptoms, on phospholipids fatty acids profile and on health-related quality of life. Rondanelli M, Giacosa A, Opizzi A, Pelucchi C, La Vecchia C, Montorfano G, Negroni M, Berra B, Politi P, Rizzo AM. *J Nutr Health Aging*. 2011 Jan;15(1):37-44.
21. Do long-chain n-3 fatty acids reduce arterial stiffness? A meta-analysis of randomised controlled trials. Pase MP, Grima NA, Sarris J. *Br J Nutr*. 2011 Oct;106(7):974-80.
22. Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: A meta-analysis. Djoussé L, Akinkuolie AO, Wu JH, Ding EL, Gaziano JM. *Clin Nutr*. 2012 Jun 6. [Epub ahead of print]
23. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, Adkins Y, Mackey BE. *J Nutr*. 2009 Mar;139(3):495-501.
24. Prescription omega-3-acid ethyl esters for the treatment of very high triglycerides. Sadovsky R, Kris-Etherton P. *Postgrad Med*. 2009 Jul;121(4):145-53.

25. Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Hwang BS, Glaser R. *Brain Behav Immun*. 2012 Aug;26(6):988-95.
26. The Effects of EPA+DHA and Aspirin on Inflammatory Cytokines and Angiogenesis Factors. Block RC, Dier U, Calderonartero P, Shearer GC, Kakinami L, Larson MK, Harris WS, Georas S, Mousa SA. *World J Cardiovasc Dis*. 2012 Jan 1;2(1):14-19.
27. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. Lee KW, Lip GY. *QJM*. 2003 Jul;96(7):465-80. Review.
28. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w niewydolności serca. Monika K. Duda, Karen M. O'Shea, William C. Stanley. *Kardiologia Polska* 2010; 68, supl. V: 400-404
29. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. Moertl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. *Am Heart J*. 2011 May;161(5):915.e1-9.
30. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. Calder PC. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Jul;107(1):1-11.
31. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of fish-oil-based lipid emulsion infusion for treatment of critically ill patients with severe sepsis. Khor BS, Liaw SJ, Shih HC, Wang LS. *Asian J Surg*. 2011 Jan;34(1):1-10.
32. Improved working memory but no effect on striatal vesicular monoamine transporter type2 after omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation. R. Narendran, G. Frankle, et. al. *PLOS one*, October 2012, vol. 7, issue 10, e45832

*Sporządził*

Dr Wioletta Żukiewicz-Sobczak  
Instytut Medycyny Wsi

*Zatwierdził*

Dr n. med. Andrzej Horoch  
Kierownik  
Instytut Medycyny Wsi