

# Co jsou doplňky stravy a v čem se liší od léčivých přípravků – 1. část

Irena Michalová<sup>1</sup>, Petr Šíma<sup>2</sup>,

1. *Sdružení českých spotřebitelů*
2. *Laboratoř imunoterapie, Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha*

## Úvod

Sdělení je přehledem vybraných studií, které se zabývaly účinky dlouhodobějšího podávání některých doplňků stravy, o nichž se předpokládá, že pozitivně ovlivňují prevenci a léčbu nejzávažnějších nesdělných (chronických) onemocnění, což jsou v současné době především onemocnění kardiovaskulární. Jenom u nás jsou srdeční onemocnění už dlouhodobě příčinou smrti téměř dvou třetin lidí.

Cílem tohoto sdělení bylo ukázat, že navzdory popularitě a masovému rozšíření doplňků stravy jsou jejich zdravotní přínosy sporné.

## Rozdíly mezi doplňky stravy a léčivými přípravky

V současné době najdeme na našem trhu celou řadu doplňků stravy, které se na první pohled podobají léčivým přípravkům, ať již tím, že jsou nabízeny ve formě tablet, kapslí apod., nebo tím, že obsahují některé stejné biologicky aktivní látky a v neposlední řadě tím, že jsou v široké škále nabízeny k prodeji především v lékárnách. Při bližším zkoumání ovšem narazíme na mnoho důležitých rozdílů.

Vůbec nejdůležitější je skutečnost, že léčivý přípravek je určen pro řešení existujícího chorobného stavu, zatímco doplňky stravy jsou určeny pro obohacení běžné stravy.

**Doplňek stravy je určen k obohacení běžné stravy.  
Léčivý přípravek je určen k řešení existujícího chorobného stavu.**

Léčivé přípravky spadají zcela pod legislativu upravenou Zákonem o léčivech (z.č. 378/2007 Sb.), zatímco doplňky stravy se řídí výhradně potravinářskou legislativou <sup>1)</sup>. Každý léčivý přípravek podléhá tzv. registraci. Základním cílem registrace léku je uvést na trh produkt

---

<sup>1)</sup> Například:

Nařízení EPaR č.178/2002, kterým se stanoví obecné zásady a požadavky potravinového práva, zřizuje se Evropský úřad pro bezpečnost potravin a stanoví postupy týkající se bezpečnosti potravin

Nařízení EPaR č. 1169/2011 o poskytování informací o potravinách spotřebitelům

Nařízení EPaR (ES) č. 1924/2006 ze dne 20. prosince 2006 o výživových a zdravotních tvrzeních při označování potravin, v platném znění.

Nařízení EPaR (ES) č. 1925/2006 ze dne 20. prosince 2006 o přidávání vitaminů a minerálních látek a některých dalších látek do potravin, v platném znění.

Nařízení Komise (EU) č.432/2012, kterým se zřizuje seznam schválených zdravotních tvrzení při označování potravin

Zákon o potravinách č. 110/1997 Sb.

Vyhláška č. 58/2018 Sb. o doplňcích stravy a složení potravin

s ověřenou účinností a bezpečností. Zjednodušeně lze tedy říci, že léčivý přípravek není považován za bezpečný, dokud to není prokázáno (tzv. registrace).

Doplňky stravy se řídí plně potravinářskými předpisy, které se zaměřují na bezpečnost a poskytování informací o potravinách spotřebitelům, nikoliv na jejich možné účinky. Před vlastním prodejem je požadováno pouze oznámení o uvedení doplňku stravy do oběhu. Ohlašovacím místem je Ministerstvo zemědělství ČR. Obsah oznámení není posuzován.

Vzhledem k tomu, že doplňky stravy jsou uváděny do prodeje, aniž byly ověřeny jejich účinky systematickými klinickými studiemi, mohou se při jejich dlouhodobějším užívání vyskytnout i nežádoucí účinky na zdraví.

**Doplňky stravy jsou vhodné jen pro zdravé, nemocným mohou škodit**

## Vysvětlení pojmů

### *Léčivé přípravky*

Léčivé přípravky nejsou běžnými výrobky (či obchodním artiklem) a zacházení s nimi podléhá specifickému režimu a podmínkám stanoveným právními předpisy České republiky, Evropské unie, a současně i dohodám v rámci mezinárodního práva, jejichž hlavním účelem je ochrana veřejného zdraví i zdraví jedince prostřednictvím zajištění kvalitních, bezpečných a účinných léčiv. Léčivým přípravkem je látka nebo kombinace látek prezentovaná s tím, že má léčebné nebo preventivní vlastnosti v případě onemocnění lidí nebo zvířat, nebo látka, či kombinace látek, kterou lze použít u lidí nebo podat lidem, nebo použít u zvířat či podat zvířatům, a to buď za účelem regenerace, úpravy či ovlivnění fyziologických funkcí prostřednictvím farmakologického, imunologického nebo metabolického účinku, nebo za účelem stanovení lékařské diagnózy.

Léčivé přípravky procházejí před svým uvedením na trh registračním řízením, v jejichž rámci je hodnocena jakost, bezpečnost a účinnost přípravků ve vymezených léčebných, či preventivních indikacích. Složení léčivých přípravků podmiňující jejich zdravotní účinnost musí být doloženo klinickými studiemi, které podléhají kritériím stanovenými příslušnými právními předpisy. Za uvedení bezpečného a kvalitního léčivého přípravku na trh v České republice odpovídá Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Bezpečnost každého léčivého přípravku se po celou dobu jeho dostupnosti na trhu stále sleduje a vyhodnocuje (farmakovigilance).

Léčivé přípravky musejí mít na obalu nebo na příbalové informaci registrační číslo, které mu bylo uděleno při registračním řízení v České republice, případně v rámci Evropské unie.

### *Doplňky stravy*

Doplňek stravy je definován jako „potravina, jejímž účelem je doplňovat běžnou stravu a která je koncentrovaným zdrojem vitaminů a minerálních látek nebo dalších látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, obsažených v potravině samostatně nebo v kombinaci, určená k přímé spotřebě v malých odměřených množstvích“<sup>2)</sup>. Je vyroben za účelem doplnění běžné stravy spotřebitele na úroveň příznivě ovlivňující jeho zdravotní stav. Vzhledem k tomu, že v současné době je rozsah dostupnosti doplňků stravy velmi široký, je třeba opakovaně zdůrazňovat, že doplňky stravy nejsou určeny k léčení, vyléčení, ale ani k prevenci před

<sup>2)</sup> Zákon o potravinách č. 110/1997 Sb. v platném znění

onemocněním. Přesto se stále můžeme setkávat s jejich nabídkou, zejména na sociálních sítích, která se záměrně snaží přesvědčit spotřebitele o léčivých, ne-li přímo zázračných účincích některých doplňků stravy.

### **Doplňky stravy**

- jsou určeny k podpoře zlepšení a udržení normálního zdravotního stavu**
- nejsou určeny k léčení, vyléčení, ale ani k prevenci před onemocněním**

Na trhu se lze setkat i s doplňky stravy, které mají stejné nebo velmi podobné složení, avšak nejsou deklarovány jako léčivé přípravky, ale jako doplňky stravy. I to stávající předpisy umožňují, pokud doplněk stravy neobsahuje látky vyhrazené pro léčivé přípravky, látky halucinogenní, anabolika a další látky nebo látky, jejichž množství je pro doplňky stravy omezeno. V současné době je většina vitamínů a minerálních látek nabízena v lékárnách jako doplňky stravy.

Odlišné je nejen značení, ale zejména podmínky uvádění na trh. Každý doplněk stravy musí být mj. označen slovy „doplněk stravy“. Protože přezkoumání léčivého přípravku před jeho prodejem je náročné jak na časově (klinické zkoušky), tak finančně (poplatky za registraci), mnozí výrobci uvádějí některé výrobky raději jako doplňky stravy, kde jsou výrazně výhodnější podmínky před vlastním uvedením na trh.

Nejčastějšími důvody pro užívání doplňků stravy je podpora a udržení normálního zdravotního stavu. Nejrozšířenější a nejčastěji používané doplňky stravy obsahují vitamíny, minerální látky a další látky s nutričním nebo fyziologickým účinkem, např. antioxidanty<sup>3)</sup> a polynenasycené omega-3 mastné kyseliny (n-3 PUFA).

Doplňky stravy jsou považovány za potraviny, proto pro ně platí stejná pravidla jak pro bezpečnost, tak i pro označování. Odpovědnost za složení, zdravotní nezávadnost a čistotu má výrobce, dovozce nebo i prodejce, tedy podle legislativy tzv. „provozovatel potravinářského podniku (dále PPP)“. Na všechny ty, co s potravinami dále manipulují než se dostanou ke spotřebiteli, se vztahuje celá řada předpisů, majících za účel uvádět do oběhu potraviny bezpečné. Stejně tak jako ostatní potraviny musí mít PPP zavedeny systémy kvality tak, aby potraviny splňovaly požadavky na bezpečnost. Obdobné předpisy platí i v celé EU. V České republice je před prvním uvedením na trh, zavedena povinnost PPP oznámit Ministerstvu zemědělství v listinné podobě nebo v elektronické podobě dálkovým přenosem dat jeho uvedení na trh formou zaslání českého textu označení, včetně povinných informací o potravinách text, který bude uveden na obale nebo etiketě potraviny. Tato oznamovací povinnost platí i pro potraviny, do nichž byly přidány vitamíny, minerální látky a látky s nutričním nebo fyziologickým účinkem<sup>4)</sup>. Služba je to bezplatná. Za bezpečnost a zdravotní nezávadnost výrobku, včetně způsobu jeho nabízení zodpovídá výhradně provozovatel potravinářského podniku uvedený na obalu, kterým však může být i prodejce, zpravidla označeno „vyroběno pro...“).

<sup>3)</sup> Antioxidanty jsou látky, které předávají jeden elektron (nebo vodík) volným radikálům čímž zastavují jejich řetězovou reakci, takže potlačují procesy oxidace a snižují zánět (Franco et al. 2019) (1). Některé vitamíny např. A, C, E, beta-karoten a minerální látky selen a zinek) jsou klasifikovány jako antioxidanty (Sharifi-Rad et al. 2020) (2). Jejich nedostatečný přísun může vyvolat mimo jiné i kardiovaskulárních onemocnění.

<sup>4)</sup> část B a C, příloha III nařízení EPaR (ES) č. 1925/2006

PPP mají možnost, jak si ověřit bezpečnost výrobku a jeho správné označení. Uvedenou službu poskytuje Státní zdravotní ústav (SZÚ), který na základě předložení dokumentace k výrobku, obsahující úplné složení, návrh textu etikety, příp. další nezbytnou dokumentaci k posouzení, vydá tzv. odborný posudek. Ten je vydáván na základě jak laboratorních rozborů (zaměřených na kontaminující látky, nepovolené látky, mikrobiologickou čistotu příp. další rozborů dokladující např. obsah účinných látek), tak na posouzení shody deklarovaných údajů a tvrzení s legislativou. Tato služba je placená. Obdobné placené služby si provádí i některé soukromé laboratoře.

Na obalu doplňků stravy musí být mimo jiné uvedeny údaje o obsahu vitaminů a minerálních látek i v procentech referenční hodnoty příjmu<sup>5)</sup>, doporučené denní dávkování, varování před překročením doporučeného denního dávkování, upozornění, aby byly výrobky uloženy mimo dosah dětí, upozornění, že doplňky stravy nejsou náhradou pestré stravy.

Podmínky přidávání vitaminů, minerálních látek nebo dalších látek do potravin upravuje přímo použitelný předpis Evropské unie o přidávání vitaminů, minerálních látek a dalších látek do potravin<sup>6)</sup>. Do potravin nelze přidávat jednotlivě nebo ve směsi omamné nebo psychotropní látky, steroidní látky tj. látky s anabolickými a jinými hormonálními účinky, látky hormonální povahy a další látky, u nichž byl prokázán toxický, genotoxický, teratogenní, halucinogenní, omamný či jiný nepříznivý účinek na lidský organismus.

Označování, ale i nabízení a propagace doplňku stravy nesmí:

- přisuzovat vlastnosti týkající se prevence, léčby nebo vyléčení lidských onemocnění nebo na tyto vlastnosti odkazovat,
- obsahovat žádné tvrzení uvádějící nebo naznačující, že vyvážená a pestrá strava obecně nemůže poskytnout dostatečné množství živin.

Výživová a zdravotní tvrzení nejsou povinnou informací. Pokud jsou uvedeny pak musí splňovat podmínky přímo použitelného předpisu Evropské unie o požadavcích na uvádění výživových a zdravotních tvrzení při označování potravin<sup>7)</sup>. To znamená, že jejich opodstatnění bylo přezkoumáno EFSA (Evropský úřad pro bezpečnost potravin) a vydáno jako Nařízení EU<sup>8)</sup>. Nařízení obsahuje tvrzení formulovaná nejčastěji např. slovy „XXX přispívá k normální činnosti, udržení, ochraně, tvorbě, stavu.... nervové soustavy, kostí, vlasů, stavu zraku, energetického metabolismu atd. Nejedná se tedy ani o prevenci ani o léčení nemocných. Zdravotním tvrzením mohou být označeny pouze ty potraviny, tedy i doplňky stravy, které obsahují tzv. významné množství vitamínu, minerální látky nebo stanovených dalších látek. Toto množství se označuje jako ZDROJ sledované látky a obvykle představuje minimálně 15% doporučené denní dávky.

Například:

Aby mohlo být na potravinářském výrobku uvedeno „zdroj omega-3 mastných kyselin“, musí obsahovat nejméně 0,3 g kyseliny alfa-linolenové/100g (a na 100 kcal) nebo dohromady nejméně 40 mg EPA a DHA/100g (a na 100 kcal). Pro označení „s vysokým

---

<sup>5)</sup> příloha č.XIII nařízení EPaR č. 1169/2011

<sup>6)</sup> Nařízení EPaR (ES) č. 1925/2006 ze dne 20. prosince 2006 o přidávání vitaminů a minerálních látek a některých dalších látek do potravin, v platném znění.

<sup>7)</sup> Nařízení EPaR (ES) č. 1924/2006 ze dne 20. prosince 2006 o výživových a zdravotních tvrzeních při označování potravin, v platném znění.

<sup>8)</sup> Nařízení Komise (EU) č.432/2012, kterým se zřizuje seznam schválených zdravotních tvrzení při označování potravin

obsahem omega-3 mastných kyselin“ musí obsahovat nejméně 0,6 g kyseliny alfa-linolenové/100g (a na 100 kcal) nebo dohromady nejméně 80 mg EPA a DHA/100g (a na 100 kcal).

Pro DHA a EPA je schváleno tvrzení, že snižují riziko srdečně-cévních chorob. Přesto jejich přínos pro kardiovaskulární onemocnění, jak ukazují výsledky metaanalýz a náhodnostních kontrolovaných studií (viz část 2, tohoto článku) nebyl jednoznačně prokázán. V literatuře se můžeme setkat i s dalšími příznivými účinky DHA, EPA nebo omega-3 MK, které však by mohly být uváděny pouze na léčivých přípravcích, pokud by tak bylo prokázáno.

Existují však i obavy z nadměrné konzumace omega-3 MK, tzn. více než 3 g denně. Takové množství nemůže být přijato stravou, ale mohlo by k tomu dojít užíváním doplňků stravy. Uvádí se možný vliv na zvýšený výskyt krvácení, včetně krvácení do mozku (mrtvice), na zvýšenou tvorbu biologicky aktivních oxidačních produktů, na zvýšení LDL-cholesterolu nebo apoproteinů u osob s diabetem nebo hyperlipidemií. Riziko je u osob s nízkou srážlivostí krve a u diabetiků se může zvýšit hladina cukru v krvi. Přes tyto obavy není v ČR množství omega-3 MK v doplňcích stravy omezeno – limitováno.

Je třeba mít na mysli, že doplňky stravy se vyrábějí a distribuují ve formách jako léky (tablety, kapsle), ale jsou klasifikovány jako potraviny, nikoliv léky. Pak ovšem ti, co je užívají nejsou pacienti, ale spotřebitelé, a je tedy otázkou, kdo by je měl přednostně brát, zda nemocní, či zdraví. Správná odpověď na tuto otázku je důležitá už vzhledem k stále vzrůstajícím počtům konzumentů doplňků stravy.

Stále častěji se lze setkat s doplňky stravy, které se prodávají nelegálně, zejména formou nabídky na internetu. Jejich kvalita může být velmi rozdílná, takže mohou zdraví poškozovat, či být přímo životu nebezpečné. Kontroly opakovaně zjišťují kontaminace příměsí nečistot či potenciálně toxickými látkami, nepřítomnost nebo jiné množství účinné látky než je deklarované, nebo dokonce obsah látek nebezpečných. Výrobce není v mnoha případech možno vůbec zjistit.

Ohroženi jsou zejména lidé, kteří mají zdravotní problémy, ať už léčené, či neléčené, kteří se uchylují k užívání doplňků stravy v dobré víře, že jim pomohou zvládnout jejich zdravotní stav. Špatných rádců a slibů zázračných vlastností doplňků stravy se najde vždy dost. V případě užívání léků, předepsaných lékaři by užívání doplňků stravy mělo být vždy konzultováno s ošetřujícím lékařem nebo lékárníkem, kteří mohou v případě kontraindikací poučit spotřebitele o jejich nevhodnosti.

Kontroly prováděné dozorovými orgány, kterými jsou Státní zemědělská a potravinářská inspekce (SZPI) a u potravin živočišného původu Státní veterinární služba (SVS), probíhají až po uvedení doplňku na trh převážně namátkově, na upozornění občanů nebo jsou cílené, zaměřené na sledovanou problematiku.

O nedostacích, které v tržní síti zachytily dozorové orgány (obsah škodlivých látek, nepovolených složek atd.) informuje veřejnost mj. i odbor bezpečnosti potravin MZe jak v médiích, tak na webových stránkách [bezpecnostpotravin.cz](http://bezpecnostpotravin.cz), kam se uživatelé mohou zaregistrovat k elektronickému zasílání zpráv o závadných potravinách. Existuje i tzv. systém včasného varování pro potraviny a krmiva (RASFF), kde jsou uvedeny notifikace týkající se nevyhovujících výrobků (potravin tedy i doplňků stravy nebo krmiv) uváděných na trh v celé EU i se výrobků zadržovaných na hranicích vstupu do EU.

Ze zprávy SZPI r.2022

Tradičně vysoké zastoupení při kontrole internetového prodeje měly v roce 2022 doplňky stravy. Tyto výrobky např. na hubnutí, růst svalů, klouby, posílení imunity nebo proti alkoholismu jsou často nabízeny na webových stránkách v českém jazyce za české koruny, ale dodavatel mnohdy sídlí mimo území ČR a obvykle i EU. Protože kontrola takových dodavatelů je limitována územní působností českých kontrolních úřadů, SZPI vytvořila a postupně aktualizuje seznam rizikových webových stránek (viz [www.potravinynapranari.cz](http://www.potravinynapranari.cz) – sekce Rizikové webové stránky).

Množství nevyhovujících doplňků však stravy stále představuje velmi významný podíl zjištěných nedostatků v oblasti potravin.

## Rozdíly mezi doplňkem stravy a léčivým přípravkem – shrnutí

	Doplňek stravy	Léčivý přípravek
Účel použití	Jsou to potraviny, které se od potravin pro běžnou spotřebu odlišují vysokým obsahem vitamínů, minerálních látek nebo jiných látek s nutričním nebo fyziologickým účinkem, a které byly vyrobeny za účelem doplnění běžné stravy spotřebitele na úroveň příznivě ovlivňující jeho zdravotní stav.	Látka nebo kombinace látek s léčebnými či preventivními vlastnostmi.
Schvalovací proces	Nejsou schvalovány. Provozovatel potravinářského podniku (výrobce, dovozce, distributor apod.) mají pouze informační povinnost, před uvedením výrobku na trh zaslat Ministerstvu zemědělství text české etikety. Časové omezení prodeje není žádné.  V ČR nejsou žádné poplatky stanoveny.	Musejí před uvedením na trh projít schvalovacím řízením, tzv. registrací. Při tom se hodnotí jak účinnost, jakost a bezpečnost přípravku. Výrobce předkládá toxikologické a farmakologické zkoušky, klinické hodnocení apod. Po stanovené době se provádí přehodnocení léčivého přípravku. Celý proces je zpoplatněn.
Způsob prodeje	Užívání není vázáno na předpis, doplňky stravy jsou volně prodejné.	Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis nebo je přípravek volně prodejný.
Dostupnost	V lékárnách, ale i v běžných obchodech s potravinami, kosmetikou apod., prostřednictvím internetu.	Mohou být vydávány pouze v lékárnách, prostřednictvím jejich internetových nabídek nebo prodejců vyhrazených léčiv.
Požadavky na prodávajícího	Zákonem není nijak vymezena odborná způsobilost prodávajících.	Mohou je vydávat pouze osoby stanovené zákonem (farmaceuti, farmaceutičtí asistenti, prodejci vyhrazených léčiv).
Prodej prostřednictvím internetových schránek	Jsou běžně nabízeny v internetovém obchodě, prodejce je pouze provozovatelem potravinářského podniku.	Zásilkový prodej léčivých přípravků může provozovat pouze schválená „kamenná“ lékárna. Prostřednictvím zásilkového (internetového) prodeje lze prodávat jen volně prodejné léčivé přípravky.
Jednoznačné povinné označení na obalu	Doplňek stravy musí být označen slovy „doplňek stravy“.	Každý léčivý přípravek musí být označen registračním číslem SÚKL, příp. EMA.
Databáze	Databáze doplňků stravy není volně přístupná ani běžně využívána.	Na webových stránkách SÚKL je k dispozici <b>databáze registrovaných léčivých přípravků</b> , v níž je možné vyhledávat podle názvu přípravku, účinné látky, ATC skupiny nebo kódu SÚKL. V případě pochybností o druhu výrobku je v uvedené databázi možné zjistit, zda se jedná o registrovaný léčivý přípravek či nikoliv.

EMA – Evropská léková agentura (*European Medicines Agency*)

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

Nabízejí se otázky, jejichž odpovědi lze snadno odvodit z výše uvedeného textu.

*Proč se setkáváme v lékárnách s tolika doplňky stravy?*

K uvedení na trh doplňku stravy potřebuji předložit pouze oznámení na MZe ČR, doplněné textem etikety, odpovídající platné legislativě. Seriózní výrobce si zajistí dokumentaci o zdravotní bezpečnosti. Žádné poplatky za oznámení nejsou vyžadovány.

K uvedení na trh léčivého přípravku je nutná dlouhá cesta přezkoumání, předložení toxikologických a farmakologických zkoušek, klinických testů, opakované přehodnocování (cca po 3 letech), což s sebou nese nemalé finanční náklady a je časově náročné.

*Mohou mít doplňky stravy stejnou účinnost jako léčivé přípravky?*

Mohou, zejména mezi nabízenými vitamíny, minerálními látkami, ale i některými dalšími látkami jsou takové výrobky časté. Na doplňcích stravy však nelze uvádět léčebné ani preventivní účinky. Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) si vyhrazuje ve vybraných případech v doplňcích stravy maximální množství účinné látky. Rovněž druhy bylin obsažené v doplňcích stravy a jejich obsah, pokud nejsou zahrnuty v platné potravinářské legislativě (o doplňcích stravy, potravinách nového typu a dalších), jsou vymezeny SÚKL.

#### **Poděkování:**

Studie vznikla díky podpoře projektu RVO 61388971



## **Vliv doplňků stravy obohacených polynenasycenými omega-3 mastnými kyselinami na kardiovaskulární onemocnění (KVO) – 2. část**

**Petr Šíma<sup>2</sup>, Irena Michalová<sup>1</sup>,**

1. *Laboratoř imunoterapie, Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha*
2. *Sdružení českých spotřebitelů*

Je obecně známo, že grónští Eskymáci, ale také Japonci a obyvatelé Středomoří žijící u pobřeží moře vykazují daleko nižší riziko KVO i úmrtí na ně ve srovnání s lidmi ve vnitrozemí a zejména v průmyslově vyspělých státech, u nichž převažuje tzv. „westernizovaný“ styl života (vysoký podíl lidí žijících ve městských aglomeracích, nízký výdej energie následkem nedostatku pohybu a vysoký příjem energie způsobený levnou, nekvalitní, vysokokalorickou, průmyslově vyráběnou stravou) (Bang et al. 1971, Kromann a Green 1980) (3, 4). Jejich stravu tvoří převážně ryby a mořské produkty, které konzumují často i v syrovém stavu. Protože ryby a mořské produkty obsahují vysoký podíl polynenasycených omega-3 mastných kyselin ( $\omega$ -3 PUFA), přisuzuje se jim, že významnou měrou přispívají k prevenci výskytu a ke snížení úmrtnosti na tato onemocnění (Innes et al. 2020, Zock et al. 2016) (5, 6). Zejména to jsou kyseliny eikosapentaenová (EPA) a dokosahexaenová (DHA), protože snižují koncentrace triglyceridů, což má za následek pokles krevního tlaku a snížení agregace krevních buněk a zánětlivých procesů (Kłosiewicz-Latoszek et al. 2020) (7).

### **Nejdůležitější nenasycené mastné kyseliny**

### ***Omega-3***

Omega-3 nenasycené mastné kyseliny, označované také jako PUFA, jsou esenciální látky, které si tělo neumí syntetizovat a musí je proto přijímat v potravě. Omega-3 mají celou řadu pozitivních účinků na lidský organismus zejména na kardiovaskulární systém.

Na omega-3 mastné kyseliny jsou bohaté zejména mořské ryby, proto je doporučováno zařadit mořské ryby pravidelně do jídelníčku. Pokud je množství omega-3 konzumované ve stravě nedostatečné, je vhodné doplnit jejich příjem užíváním doplňků stravy s obsahem omega-3.

#### ***DHA (dokosahexaenová kyselina)***

DHA celým názvem kyselina dokosahexaenová, je jednou ze dvou hlavních omega-3 nenasycených mastných kyselin. DHA má v organismu řadu důležitých funkcí.

DHA je důležitou stavební součástí mozku a sítnice, je proto důležitá pro správný vývoj mozku a zraku i pro udržení normální činnosti mozku a stavu zraku<sup>9)</sup>. Příznivého účinku se dosáhne při přívodu alespoň 250 mg DHA denně.

#### ***EPA (eikosapentaenová kyselina)***

EPA celým názvem eikosapentaenová kyselina druhou hlavní zástupkyní omega 3 polynenasycených mastných kyselin (PUFA).

EPA má příznivý vliv na kardiovaskulární systém a společně s DHA přispívají k normální činnosti srdce<sup>10)</sup>. K dosažení příznivého účinku je zapotřebí přívodu alespoň 250 mg EPA a DHA denně.

Tyto poznatky vedly k doporučení zajistit zvýšený přívod těchto mastných kyselin formou doplňků stravy, zejména pro obyvatele průmyslově pokročilých států, a to nejméně jednou až dvakrát týdně po delší dobu. V konečném důsledku to vedlo k jejich zvýšené poptávce. Vyskytla se však otázka, zda tyto doplňky stravy mají stejnou účinnost jako konzumace mořských ryb a dalších mořských produktů a zda by tedy mohly být doporučovány těm, co z nějakých důvodů ryby nejedí. Byla proto provedena řada studií, které měly za cíl zjistit, jaký jejich podávání ovlivňuje prevenci a léčbu KVO.

Touto otázkou se v posledních 10 letech zabývala řada randomizovaných placebem kontrolovaných studií a metaanalýz, avšak k jednoznačným závěrům se nedospělo. Uvedme si příklady nejvýznamnějších studií.

Bylo publikováno nescíslné množství klinických náhodnostních (randomizovaných) testů (RCT), studií a metaanalýz, které se touto problematikou zabývaly, což zde není možné uvádět. Proto jsou vybrány příklady nejvýznamnějších publikací, které pozitivní přínos těchto doplňků stravy na zmíněná onemocnění potvrzují, či jej neprokazují.

### ***Studie neprokazující pozitivní vliv omega-3 mastných kyselin***

Tři metaanalýzy referované v r. 2012 ukázaly, že suplementace omega-3 mastnými kyselinami nesnížila riziko infarktu myokardu, cerebrovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality (Rizos et al. 2012, Kotwal et al. 2012) (**8,9**) (Kwak et al. 2012) (**10**).

Rovněž dvě studie z roku 2018 neprokázaly žádný vztah mezi spotřebou omega-3 mastných kyselin a četností výskytu nefatálního infarktu myokardu a snížením rizika dalších kardiovaskulárních příhod (Aung et al. 2018, Abdelhamid et al. 2018) (**11,12**).

---

<sup>9)</sup>, <sup>4)</sup> Jedná o tzv. povolená zdravotní tvrzení pro potraviny, mezi které patří, dle Nařízení komise (EU) č. 432/2012 a 1924/2006, tvrzení: „Přispívá k normální činnosti mozku. Přispívá k udržení normálního stavu zraku. Přispívá k udržení normální hladiny triglyceridů v krvi Přispívá k udržení normálního krevního tlaku. Přispívá k normální činnosti srdce.“



V rozsáhlé britské studii ASCEND, rovněž z roku 2018 (The ASCEND study Collaborative Group, 2018) (13), která zahrnovala přes 15 000 diabetických pacientů ve věku do 40 let bez příznaků KVO, jimž byly podávány omega-3 mastné kyseliny anebo placebo po dobu více jak 7 let, nebyly prokázány žádné významné rozdíly ve frekvenci výskytu infarktu myokardu a cévních mozkových příhod (jako jsou tranzitorní ischemická ataka, neboli „malá mrtvice“ a mozková mrtvice), mezi suplementovanou a kontrolní skupinou.

V roce 2019 byly referovány výsledky americké studie VITAL (zahrnujících téměř 26 000 zdravých osob ve věku do 50 let) prováděné po více než 5 let, které také neprokázaly, že by denní přívod 1 g rybího oleje (obsahujícího 840 mg EPA a DHA) významně snížil rizika infarktu, mozkové mrtvice a celkové mortality v porovnání se skupinou, která dostávala placebo (Manson et al. 2019) (14).

Také studie STRENGTH referovaná r. 2020 trvající přes 3 roky a zahrnující více jak 30 000 pacientů z 22 zemí ze všech kontinentů o průměrném věku 62 a půl roku, kteří vykazovali vysoké riziko kardiovaskulárních ohrožení, nepřinesla optimistické výsledky. Podávání 4 g omega-3 přípravku s EPA a DHA pro zvýšení biologické dostupnosti po dobu delší než 3 roky nemělo žádný vliv na léčbu, a proto byla tato studie předčasné ukončena (Nicholls et al. 2020) (15). (Tab. 1).

Tab. 1. Příklady metaanalýz a náhodnostních kontrolovaných studií neprokazujících účinky suplementace doplňků stravy s omega-3 mastnými kyselinami na snížení rizika mortality na kardiovaskulární onemocnění (srdeční ischemie, infarkt myokardu a cévní mozková mrtvice a p.)

počet studií (RCT)	trvání studie (roky)	počet probandů	průměrný věk (roky)	odkaz
20	6,2	~68 680	49–70	Rizos et al. 2012
20	0,5 – 6	~62 850	61	Kotwal et al. 2012
14	1 - 3,5	20 485	40–80	Kwak et al. 2012
10	1,0–6,2	77 917 vysoce rizikových pacientů	nad 64	Aung et al. 2018
79	1–6	~112 060	nad 18	Abdelhamid et al. 2018
1	7,4	15 480	nad 40 (diabetici)	The ASCEND* study 2018
1	5,3	~26 000	do 50-55	Manson et al. 2019 (VITAL** Res. Group)
1	3,5	~13 100***	62,5	Nicholls et al. 2020

\*) ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes)

\*\*\*) VITAL (VITamin D and megA-3 TriaL)

\*\*\*\*) zahrnuje obyvatelstvo 22 států Severní a Jižní Ameriky, Evropy, Asie, Austrálie (a Nového Zélandu) a Jižní Afriky)

### **Studie prokazující pozitivní vliv omega-3 mastných kyselin**

Metaanalýza publikovaná r. 2013 odhalila, že suplementace omega-3 mastnými kyselinami snížila u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním riziko infarktu myokardu o 25 % a riziko úmrtí srdeční selhání o 32 % (Casula et al. 2013) (16), a také další studie o rok později referovala u stejně ohrožených osob, kterým rovněž podávali omega-3 mastné kyseliny 12% pokles úmrtí na srdeční selhání (Wen et al. 2014) (17).

Také závěry jedné ze dvou randomizovaných klinických studií z roku 2019 ukázaly, že užívání omega-3 mastných kyselin snížilo riziko závažných cévních příhod o 5 %, nefatálního infarktu myokardu o 11 % a úmrtí v důsledku koronárního srdečního infarktu. onemocnění o 9 % (Mazidi et al. 2019) (18). Stejně tak studie REDUCE-IT, ve které bylo zahrnuto více jak 19 000 pacientů, jimž byl dvakrát denně podáván etylester EPA (eikosapentaenová omega-3 mastná kyselina) po téměř 5 let, prokázala snížení rizika infarktu myokardu a mozkové mrtvice ve srovnání s placebem až o 25 %. Tato studie (i když byla ukončena, kvůli poměrně vysokým dávkám omega-3 mastných kyselin) ukázala, že suplementace snížila riziko infarktu myokardu o 8 %, ischemické choroby srdeční o 5 %, a počty úmrtí na toto onemocnění o 8 % a úmrtí z ostatních kardiovaskulárních příčin o 7 % (Hu et al. 2019) (19).

Důkazy o příznivém vlivu omega-3 mastných kyselin na pokles rizika kardiovaskulárního onemocnění lze nalézt také ve výsledcích dvou metaanalýz z roku 2020, kterých se zúčastnilo v první přes 80 000 (Casula et al. 2020) (20) a ve druhé více jak 125 000 probandů (Lombardi et al. 2020) (21) (i když v této studii bylo u některých případů zaznamenáno zvýšení rizika krvácivých příhod a srdečních arytmií), a dále v řadě dalších rozsáhlých studií, jež ale zahrnovaly doplňky stravy s vitaminy a minerálními látkami. (Cicero et al. 2017 (22), Cicero et al. 2020 (23), Penson a Banach 2021) (24). (Tab. 2).

Tab. 2. Příklady metaanalýz a náhodnostních kontrolovaných studií prokazujících účinky suplementace doplňků stravy s omega-3 mastnými kyselinami na snížení rizika mortality na KVO

počet studií (RCT)	trvání studie (roky)	počet probandů	průměrný věk (roky)	pokles úmrtí o (%)	odkaz
11	1 – 3,5	~15 350	dospělí (neudáno)	25 riziko infarktu 32 infarktů	Casula et al. 2013
14	0,25 – 4,6	~32 660	dospělí (neudáno)	12 infarktů	Wen et al. 2014
1	neudáno	~127 450	dospělí (neudáno)	5 riziko cév. příhod 11 nefatální infarktu 9 infarktů	Mazidi et al. 2019
13	5	~127 480	~64,3 let	8 riziko infarktu 8 infarktů	Hu et al. 2019
16	1	~81 000	49–74	9 riziko infarktu 17 infarktů	Casula et al. 2020
14	σ 4,6	~125 800	~64,8	<b>pokles</b> rizika cév. příhod, <b>vzrůst</b> rizik krvácivosti a fibrilací	Lombardi et al. 2020

### ***Shrnutí závěrů provedených studií aplikujících přípravky s omega-3 mastnými kyselinami***

Jak je patrné, že výsledky uvedených relativně rozsáhlých randomizovaných metaanalýz se výrazně liší a nelze z nich vyvodit jednoznačné závěry. Rozdílné výsledky mohou být důsledkem nestejného původu, vzájemného či množství nebo podílu jednotlivých omega-3 mastných kyselin v doplňcích stravy aplikovaných jako prevence, či pro léčbu kardiovaskulárních onemocnění (Bhatt et al. 2019) (25). Stejně tak se na výsledcích mohou podílet i další faktory jako jsou typ a délka trvání KVO, nebo ovlivnění souběžným onemocněním probanda, či jeho terapeutická anamnéza, a také stravovací zvyklosti, případně vliv prostředí a jeho zátěž, ve kterém žije (Perez-Martinez et al. 2019) (26).

Konečné, jednoznačné závěry se však dají formulovat velmi nesnadno. Ze všeho lze pouze uzavřít, že použití léčivých přípravků, či doplňků stravy s omega-3 mastnými kyselinami pro léčbu KVO nemá tak jednoznačně pozitivní účinky, jak se očekávalo. Rozhodně ale nemohou být náhradou ryb a mořských produktů, které obsahují daleko širší spektrum nutričních složek, o jejichž působení na zdraví není zatím nic známo.

### **Omega-3 mastné kyseliny nemohou plně nahradit konzumaci ryb a mořských produktů.**

K tomu samozřejmě přispívá i fakt, že se, a to zvláště v posledních letech ukázalo, že řada produktů a doplňků stravy obsahuje nekvalitní omega-3 mastné kyseliny, nebo dokonce byly při jejich výrobě použity jejich kontaminované zdroje. Např. na Novém Zélandu bylo prokázáno, že až 83 % doplňků stravy obsahujících rybí oleje překračuje povolené hladiny peroxidů, které jsou indikátorem zhoršení kvality tuků (Albert et al. 2015) (27). Podobně v USA byly v mnoha doplňcích zjištěny oxidované mastné kyseliny, cholesterol a toxiny (Sheratt et al. 2020) (28), Hilleman a Smer 2016) (29).

#### **Jaký je postoj odborných vědeckých společností k této problematice?**

Mezinárodní panel expertů na lipidy (International Lipid Expert Panel, ILEP) v roce 2017 uvedl důkazy, že omega-3 mastné kyseliny v dávkách 1- 4 g denně snižují triglyceridy (Cicero et al. 2017) (22) a v roce 2020 navíc doporučuje, že je potřebné podávat pacientům po srdečním selhání a po infarktu myokardu zejména EPA a DHA (Cicero et al. 2020) (23). Také Americká kardiologická asociace (American Heart Association) v roce 2017 uvádí, že suplementace omega-3 mastnými kyselinami u pacientů s ischemickou chorobou srdeční by mohla snižovat riziko jejich úmrtnosti až o 10 % (Siscovick et al. 2017) (30), avšak v roce 2019 se její směrnice o primární prevenci KVO omega-3 mastnými kyselinami už nezmiňují (Arnett et al. 2019) (31), čemuž by se dalo v podstatě rozumět, že jejich používání za tímto účelem nedoporučuje.

Také Evropská kardiologická společnost (ESC) a Evropská společnost pro aterosklerózu (EAS) ještě roku 2019 nedoporučovaly pro prevenci KVO suplementaci omega-3 mastnými kyselinami z důvodu nedostatku spolehlivých důkazů o jejich příznivých účincích (Piepoli et al. 2020) (32), přičemž se připouští, že mohou snižovat hladiny triglyceridů až asi o 30 % (Mach et al. 2020) (33).

Je také ale na místě připomenout, že nadměrný příjem omega-3 mastných kyselin z olejů z rybích jater, tak z některých multivitaminových doplňků by mohly podporovat krvácení u pacientů užívajících antikoagulační léky, jako je warfarin (Buckley et al. 2004 (34), Gross et al. 2017 (35).

#### **Vliv doplňků stravy obohacených vitamíny/antioxidanty a minerálními látkami na kardiovaskulární onemocnění (KVO)**

Podobně jako je tomu u doplňků stravy s omega-3 mastnými kyselinami, je k prevenci a léčbě kardiovaskulárních chorob dostupný značný výběr přípravků obsahujících různá množství a rovněž rozličné kombinace vitamínů a minerálních látek včetně antioxidantů z ovoce a zeleniny (Zhan et al. 2017 (36), Piepoli et al. 2020) (32). Možností vzájemných kombinací těchto složek je nepřeberné. Proto je na místě otázka, zda jejich indikace pro prevenci a léčbu kardiovaskulárních onemocnění je skutečně účinná.

Za poslední dobu bylo provedeno množství náhodnostních, placebem kontrolovaných studií zahrnujících statisíce lidí různého věku, ras a národností, jejichž detailnější uvedení by přesáhlo rámec tohoto sdělení. Lze zde jen zmínit, že některé z nich pozitivní vliv těchto doplňků stravy na některé formy KVO prokazují, avšak jiné, a těch je většina, nikoliv.

Jako protikladné příklady je možno zmínit vliv na arteriální hypertenzi. Prospektivní studie Rautiainenové et al. (2016) (37), ve které bylo sledováno přes 28 000 zdravých žen o průměrném věku 45 let, nezjistila žádný vztah mezi suplementací vitamínů a rizikem rozvoje hypertenze. Avšak další studie prokázala, v níž byly obézním ženám, u nichž s vyšším riziko KVO, podávány vitaminy kombinované s minerálními látkami po půl roku, že se u nich, ve srovnání s placebovou skupinou, významně snížily hodnoty krevního tlaku (Wang et al. 2009) (38).

Zajímavá je velmi rozsáhlá mnohonárodnostní studie zahrnující více jak 180 000 lidí žijících v USA (Japonci, Polynésané, Číňané, běloši a Afričané), jimž byly podávány přípravky obsahující vitaminy po 11 let (Park et al. 2011) (39). Ukázalo se, že jejich aplikace vůbec úmrtnost na KVO neovlivňuje. Mezi podskupinami, které se odlišovaly etnickým původem, věkem, tělesnou hmotností, předchozím onemocněním, nebo užíváním doplňků s odlišnou skladbou jednotlivých vitamínů a minerálních látek, a dokonce v aplikaci hormonální substituční terapie, nebyly zaznamenány žádné rozdíly.

K dalším významným, několik let trvajícím studiím, které ovlivnění neprokázaly, patří americká studie aplikující vitaminy (kyselina listová, vitamín B6, vitamín B12) (Albert et al. 2008) (40) a studie francouzská s vitaminy B6, B12 a omega-3 mastnými kyselinami (Galan et al. 2010) (41). Podobné výsledky přinesly i další rozsáhlé studie aplikující multivitaminy v kombinaci s minerálními látkami, či antioxidanty (Sesso et al. 2012 (42), Kim et al. 2018 (43), Li et al. 2018 (44), Khan et al. 2019 (45). (Tab. 3.).

Tab. 3. Příklady metaanalýz a náhodnostních kontrolovaných studií (RCT) neprokazujících účinky suplementace doplňků stravy s vitaminy/antioxidanty minerálními látkami na snížení rizika mortality na KVO

počet studií	skladba doplňku stravy	trvání studie (roky)	počet probandů	průměrný věk (roky)	odkaz
1	B vitaminy + omega-3	7,3	5 442 žen s vysokým rizikem	nad 42	Albert et al. 2008
1 shrnující výsledky z 257 center ve Francii	B vitaminy + omega-3	ø 4,7	2501 pacientů s vysokým rizikem (1987 mužů 514 žen)	45-80	Galan et al. 2010
1 multietnická*	vitaminy + minerální látky	3	180 099 (82 405 mužů 99 694 žen)	45–75	Park et al. 2011
1	vitaminy	11,2	~14 640 mužů	nad 50	Sesso et al. 2012
1	vitaminy	ø 11,5	~28 160 žen	nad 45	Rautiainenová et al. 2016
18	vitaminy + minerální látky	5,0–19,1 let	≤ 2 miliony	Ø 60	Kim et al. 2018

12	vitaminy + minerální látky	1,0–86,4 měsíce5,0– 19,1 let	~23 200	21 - 65	Li et al. 2018
4 RCT + 9 přehledů + 105 metaanalýz	vitaminy + antioxidanty	neudáno	~992 130	neudáno (dospělí)	Khan et al. 2019

\*) Japonci, Polynésané, Číňané, běloši a Afričané žijící v USA

### ***Ovlivnění KVO přídatky s kyselinou listovou a vitamínem E***

Pozitivní nález přinesla čínská studie aplikující enalapril (lék na léčbu vysokého krevního tlaku) spolu s kyselinou listovou. V této velké randomizované studii provedené u mužů a žen (věk 45-75 let) s hypertenzí bez anamnézy cévní mozkové příhody nebo infarktu myokardu snížilo kombinované použití enalaprilu a kyseliny listové v porovnání pouze s enalaprilem riziko první cévní mozkové příhody o 21 %. a riziko kardiovaskulární příhody o 20 % (Huo et al. 2015) (46).

Co se týče suplementace vitamínem E, opět se nedošlo k jednoznačným závěrům. Studie z roku 2015 tvrdí, že vitamin E snižuje riziko srdečního infarktu, ale pokud se podává s dalšími antioxidanty, je účinek neutralizován (Loffredo et al. 2015) (47). Další metaanalýza z roku 2017 uvádí příznivé účinky vitamínu E potvrzuje, konkrétně uvádí snížení rizika kardiovaskulární mortality o 12 % (Schwingshackl et al. 2017) (48).

### ***Shrnutí závěrů provedených studií aplikujících doplňky stravy s vitamíny***

Co se týče přípravků obsahujících omega-3 mastné kyseliny a vitaminy ve vztahu ke KVO, pak navzdory rozšířenému přesvědčení o jejich prospěšnosti, žádná z rozsáhlých klinických studií nezjistila, že by jejich suplementace vedla ke snížení rizika nebo úmrtnosti na cévní mozkové příhody, či infarkt myokardu.

Žádná z rozsáhlých klinických studií nezjistila, že by jejich suplementace vedla ke snížení rizika nebo úmrtnosti na cévní mozkové příhody, či infarkt myokardu.

Žádná z rozsáhlých klinických studií nezjistila, že by jejich suplementace vedla ke snížení rizika nebo úmrtnosti na cévní mozkové příhody, či infarkt myokardu.

**Žádná z rozsáhlých klinických studií nezjistila,  
že by suplementace omega-3 mastnými kyselinami s vitamíny vedla ke  
snížení rizika nebo úmrtnosti na cévní mozkové příhody, či infarkt myokardu.**

Vzhledem k tomu, že obyvatelstvo ve většině průmyslově vyspělých zemích má dostatečný přísun těchto mikroživin, dokonce se jich někdy i v běžné stravě vyskytuje nadbytek, není jejich doplňování formou doplňků stravy potřebné. Dokonce nemusí být bezpečné pro každého, a u některých lidí dokonce koliduje s užívanými léky, což může vyvolat nežádoucí zdravotní účinky, či přímo vážná narušení zdraví. To vše jsou důvody, proč tyto přípravky nejsou vesměs doporučovány. Jako příklad lze odkázat na experty Americké pracovní skupiny pro preventivní služby (US Preventive Services Task Force) a další specialisty (Fortman et al. 2013) (49), Sunkara a Raizner 2019) (50).

Stručně a výstižně názor k užívání těchto doplňků stravy už před deseti lety vystihli profesor E. Guallar se spolupracovníky z Johns Hopkins Bloomberg School of Public

Health z Marylandu, USA, (což je největší instituce na světě zabývající se problematikou veřejného zdraví) v publikaci s názvem: „Dost je dost: přestaňte utrácet peníze za vitamínové a minerální doplňky“ (Guallar et al. 2013 (51), v níž dokonce požaduje zastavit další výzkum jejich účinnosti.

#### **Poděkování:**

Studie vznikla díky podpoře projektu RVO 61388971

#### **Literatura**

1. **Franco R, Casanovas B, Camps J, Navarro G, Martínez-Pinilla E.** Antioxidant supplements versus health benefits of brief/intermittent exposure to potentially toxic physical or chemical agents. *Curr. Issues Mol. Biol.* 43, 650–664, 2021; doi.org/10.3390/cimb43020047
2. **Sharifi-Rad M, Anil Kumar NA, Zucca P. et al.** Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Front. Physiol.* 11, 694, 2020; doi.org/10.3389/fphys.2020.00694
3. **Bang HO, Dyerberg J, Aon N.:** Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 297,1143-1145, 1971; doi:10.1016/S0140-6736(71)91658-8.
4. **Kromann N, Green A.:** Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand.* 208, 401–406, 1980; doi: org/10.1111/j.0954-6820.1980.tb01221.x
5. **Innes JK, Calder PC.:** Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for cardiovascular health: Aan update for 2020. *Int. J. Mol. Sci.* 21,1362, 202; doi: 10.3390/ijms21041362.
6. **Zock PL, Blom WA, Nettleton JA, Hornstra G.:** Progressing insights into the role of dietary fats in the prevention of cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 18,1–13, 2016; doi: 10.1007/s11886-016-0793-y.
7. **Kłosiewicz-Latoszek L, Cybulska B, Tyszko P.:** Current state-of-the-art knowledge on the role of omega-3 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease. *Ann. Agric. Environ. Med.* 27, 519–525, 2020; doi: 10.26444/aaem/126674.
8. **Rizos EC., Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS.:** Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 308,1024–1033, 2012; doi: 10.1001/2012.jama.11374.
9. **Kotwal S, Jun M, Sullivan D, Perkovic V, Neal B.:** Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual. Outcomes* 5, 808–818, 2012; doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966168.
10. **Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG.:** Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 172:686–694, 2012; doi:10.1001/archinternmed.2012.262
11. **Aung T, Halsey J, Kromhout D, et al.** Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks: Meta-analysis of 10 trials involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol.* 3, 225–234, 2018; doi: 10.1001/jamacardio.2017.5205.
12. **Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al.** Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;7:CD003177; doi: 10.1002/14651858.cd003177.
13. **The ASCEND Study Collaborative Group.** Effects of n–3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 1540–1550,2018; doi:10.1056/NEJMoa1804989

14. **Manson JE, Cook NR, Lee, IM et al. VITAL Research Group.** Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N. Engl. J. Med.* 380, 23–32, 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1811403
15. **Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al.** Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324, 2268–2280, 2020; doi: 10.1001/jama.2020.22258
16. **Casula M., Soranna D., Catapano A.L., Corrao G.** Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. *Atheroscler. Suppl.* 2013;14:243–251. doi: 10.1016/S1567-5688(13)70005-9
17. **Wen Y., Dai J., Gao Q.** Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014;24:470–475. doi: 10.1016/j.numecd.2013.12.004]
18. **Mazidi M, Mikhailidis DP, Banach M.** Omega-3 fatty acids and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with 127,447 individuals and a Mendelian randomization study. *Circulation* 140, e964–e1011, 2019
19. **Hu Y, Hu FB, Manson, JE.** Marine Omega-3 Supplementation and Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of 13 Randomized Controlled Trials Involving 127,477 Participants. *J. Am. Heart Assoc.* 8, e013543, 2019; <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013543>
20. **Casula M, Olmastroni E, Gazzotti M, Galimberti F, Zambon A, Catapano AL.** Omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and cardiovascular outcomes: Do formulation, dosage, and baseline cardiovascular risk matter? An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol. Res.* 160, 105060. 2020; doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105060
21. **Lombardi M, Chiabrando JG, Vescovo GM, et al.** Impact of different doses of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: a pairwise and network meta-analysis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 22, 1–10, 2020; doi.org/10.1007/s11883-020-00865-5.
22. **Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G. et al.** Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch. Med. Sci.* 13, 965–1005, 2017;
23. **Cicero AFG, Colletti A, von Haehling S et al.** Nutraceutical support in heart failure: A position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Nutr. Res. Rev* 33, 155–179, 2020; doi:10.1017/S0954422420000049
24. **Penson PE, Banach M.** Natural compounds as anti-atherogenic agents: Clinical evidence for improved cardiovascular outcomes. *Atherosclerosis* 316, 58–65, 2021; doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.015
25. **Bhatt DL, Steg PG, Miller M. et al.** Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.* 380, 11–22, 2019; doi: 10.1056/NEJMoa1812792
26. **Perez-Martinez, P, Katsiki N, Mikhailidis DP.** The Role of n-3 Fatty Acids in Cardiovascular Disease: Back to the Future. *Angiology* 71, 10–16, 2019; doi: 10.1177/0003319719842005
27. **Albert BB, Derraik J, Cameron-Smith, D, et al.** Fish oil supplements in New Zealand are highly oxidised and do not meet label content of n-3 PUFA. *Sci. Rep.* 5, srep07928. 2015; doi: 10.1038/srep07928
28. **Sherratt SCR, Lero M, Mason RP.** Are dietary fish oil supplements appropriate for dyslipidemia management? A review of the evidence. *Curr. Opin. Lipidol.* 31, 94–100, 2020; doi: 10.1097/MOL.0000000000000665
29. **Hilleman D, Smer A.** Prescription Omega-3 Fatty Acid Products and Dietary Supplements Are Not Interchangeable. *Manag. Care* 25, 46–52, 2016]

30. **Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM et al.** Omega-3 polyunsaturated fatty acids (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease. A science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 135, e867–e884, 2017; DOI: 10.1161/CIR.0000000000000482
31. **Arnett DK, Blumenthal RS, Albert, MA, et al.** 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 140, e596–e646, 2019; doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678
32. **Piepoli MF., Abreu A, Albus C, Ambroseti M. et al.** Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Prev. Cardiol* 27,181–205, 2020.; doi: 10.1177/2047487319893035
33. **Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 41, 111–188, 2020; doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826
34. **Buckley MS, Goff AD, Knapp WE.** Fish oil interaction with warfarin. *Ann. Pharmacother* 38:50–53, 2004; doi: 10.1345/aph.1D007
35. **Gross BW, Gillio M, Rinehart CD, Lynch CA, Rogers FB.** 2017. Omega-3 fatty acid supplementation and warfarin: a lethal combination in traumatic brain injury. *J. Trauma Nurs* 24:15–18, 2017; doi: 10.1097/JTN.0000000000000256
36. **Zhan J, Liu YJ, Cai LB, Xu FR, Xie T, He QQ.** Fruit and vegetable consumption and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 57,1650–1663,. . 2017; doi: 10.1080/10408398.2015.1008980
37. **Rautiainen S, Wang, L, Lee I.-M, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD.** Multivitamin use and the risk of hypertension in a prospective cohort study of women. *J. Hypertens.* 34, 1513-1519,2016; doi: 10.1097/HJH.0000000000000973
38. **Wang C, Li Y, Zhu K, Dong Y-M, Sun C-H.** Effects of supplementation with multivitamin and mineral on blood pressure and C-reactive protein in obese Chinese women with increased cardiovascular disease risk. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 18, 121–130 2009
39. **Park S-Y, Suzanne P. Murphy, Lynne R. Wilkens, Brian E et al.** Multivitamin use and the risk of mortality and cancer incidence: The multiethnic cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 173, 906–914, 2011; doi.org/10.1093/aje/kwq447
40. **Albert BB, Derraik J, Cameron-Smith D, et al.** Fish oil supplements in New Zealand are highly oxidised and do not meet label content of n-3 PUFA. *Sci. Rep.* 5, srep07928. 2015; doi:10.1001/jama.299.17.2027
41. **Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S.** Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: A randomised placebo controlled trial. *BMJ* 341, c6273. 2010; doi.org/10.1136/bmj.c6273
42. **Sesso HD, Christen WG, Bubes V et al.** Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: The Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 308, 1751–1760, 2012; doi:10.1001/jama.2012.14805
43. **Kim J, Choi J, Kwon SY, McEvoy JW et al.** Association of multivitamin and mineral supplementation and risk of cardiovascular disease. A systematic review and metaanalysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 11,e004224, 2018; doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004224
44. **Li K, Liu,; Kuang, X., Deng,Q Zhao F, Li,D.** Effects of multivitamin and multimineral supplementation on blood pressure: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. *Nutrients* 10, 1018, 2018; https://doi.org/10.3390/nu10081018



45. **Khan SU, Khan MU, Riaz H. et al.** *Effects of nutritional supplements and dietary interventions on cardiovascular outcomes: An umbrella review and evidence map.* *Ann. Intern. Med.* 171, 190–198, 2019; doi.org/10.7326/M19-0341
46. **Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y. et al.** *Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial.* *JAMA* 13,1325–1335, 2015; doi:10.1001/jama.2015.2274
47. **Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A. et al.** *Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: A meta-analysis.* *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 25, 354–363, 2015; https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.01.008
48. **Schwingshackl L, Boeing H, Stelmach-Mardas M. et al.** *Dietary supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis of primary prevention trials.* *Adv. Nutr.* 8, 27–39, 2017; doi.org/10.3945/an.116.013516
49. **Fortmann SP, Burda BU, Senger CA. et al.** *Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force.* *Ann. Intern. Med.* 159, 824–834 2013; doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00729
50. **Sunkara A, Raizner A.** *Supplemental vitamins and minerals for cardiovascular disease prevention and treatment.* *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* 15, 179–184, 2019; doi: 10.14797/mdcj-15-3-179
51. **Guallar E, Stranges S, Mulrow C. et al.** *Enough is enough: stop wasting money on vitamin and mineral supplements.* *Ann. Intern. Med.* 159, 850–851, 2013; doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00011