

Rola kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w ciąży. Jaką dawkę stosować?

The role of docosahexaenoic acid (DHA) in pregnancy. How much should we use?

© GinPolMedProject 3 (21) 2011

Artykuł poglądowy/Review article

KRZYSZTOF KAMIŃSKI¹, EWA WIETRAK¹, MARTA POPIEL²

¹ Katedra i Klinika Późnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Jan Oleszczuk

² Zakład Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Ul. Pawińskiego 3c, 02-106 Warszawa

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Radkowski

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Krzysztof Kamiński

Ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

tel. +48 81 724 47 77, e-mail: kasekam@wp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 3731/4436

Tabele/Tables 1

Ryciny/Figures 1

Piśmiennictwo/References 77

Received: 15.07.2011

Accepted: 15.08.2011

Published: 14.09.2011

Streszczenie

Zapewnienie odpowiedniej podaży kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w diecie kobiety ciężarnej i karmiącej jest niezwykle ważne, gdyż DHA jest dominującym kwasem tłuszczowym w takich strukturach jak centralny układ nerwowy i siatkówka oka. Ostatnia dekada przyniosła dużo interesujących badań wskazujących na znaczenie DHA dla prawidłowego przebiegu ciąży, rozwoju płodu, a także dla późniejszego życia dziecka. Szczególnie te długookresowe projekty powinny skłonić do jeszcze szerszego przyjrzenia się znaczeniu DHA i rekomendacji w okresie ciąży i karmienia piersią. Z uwagi na różnorodność danych opartych na rozbieżnych dawkach DHA stosowanych w badaniach, kluczowe wydaje określenie właściwej, skutecznej i bezpiecznej dawki tego związku w okresie ciąży i laktacji. W pracach, które bliżej opisują mechanizmy działania kwasów omega-3 zwraca się również uwagę na rolę kwasu eikozapentaenowego (EPA). Kluczowe dzisiaj pytanie brzmi nie tylko jaką dawkę DHA stosować, ale również, czy podawać go łącznie z EPA i w jakich proporcjach.

Słowa kluczowe: kwasy tłuszczowe omega-3, kwas dokozaheksaenowy (DHA), ciąża, dzieci, wytyczne

Summary

Providing an adequate intake of docosahexaenoic acid (DHA) in the diet of pregnant and lactating women is very important because this is predominant fatty acid building such structures as central nervous system and retina. Last decade has brought a lot of interesting research showing the importance in healthy pregnancy, fetal development as well as so the later life of the child. Particularly those long-term projects should encourage to even broaden view at the importance of DHA and wider recommendations during pregnancy and lactation. Due to a lot of data based on different doses of DHA used in research, the key issue is determine the proper, effective and safe dosage this ingredient during pregnancy and lactation. In the papers, which closely describe the mechanisms of action omega-3, it is paid attention to the role of eicosapentaenoic acid (EPA). The key question today is not only the dosage of DHA but also whether DHA and EPA administered together and in what proportions.

Keywords: fatty acids, omega-3, docosahexaenoic acids (DHA), pregnancy, child, guidelines.

WPROWADZENIE

W latach osiemdziesiątych zauważono, że na wyspach o nazwie Faroes należących do terytorium Danii, częstość urodzeń dzieci <2500 g był 1,7 raza niższa niż na pozostałym terytorium Danii (odpowiednio 3,5% vs 5,9%) [1]. Natomiast czas trwania ciąży był przeciętnie 3-4 dni dłuższy, a dzieci ważyły średnio 200 g więcej. Autorzy uznali, że za ten efekt odpowiada jakiś czynnik żywieniowy. Jeszcze wcześniejsze badania z lat trzydziestych XX-go wieku przeprowadzone w Londynie pokazały, że kobiety miały o 31% mniejsze ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego i o 20% rzadziej rodziły dzieci przed 40 tygodniem ciąży [2]. Wynuto wniosek, że czynnikiem odpowiedzialnym za to działanie jest olej rybi [3]. Obserwacje te były bardzo ważne z uwagi na potencjalne korzyści, jakie mogłaby przynieść modyfikacja diety. Dzieci urodzone przedwcześnie są narażone na wiele komplikacji zdrowotnych w całym życiu, dlatego Olsen zaprojektował badanie interwencyjne w celu oceny korzyści płynących z zastosowania oleju rybiego u kobiet ciężarnych [4]. Badanie to obejmowało grupę suplementującą olej rybi (2,7g kwasów omega-3 w tym 920 mg DHA), oliwę z oliwek (4 g) i grupę placebo. Uzyskano wydłużenie czasu trwania ciąży o 4 dni i większą masę urodzeniową o 107 g w stosunku do grupy stosującej oliwę z oliwek. Uzyskane wyniki dały początek wielu innym zaprojektowanym na jeszcze większą skalę badaniom z zastosowaniem różnych, często dużo niższych dawek kwasów omega-3.

METABOLIZM KWASÓW OMEGA-3 W CIĄŻY. CZY WYSTARCZY PODAWAĆ ALA?

Przemiana kwasu alfa-linolenowego (ALA) w DHA jest na poziomie 1% [5]. Oznacza to konieczność spożycia 60 g dziennie oleju lnianego, który jest głównym źródłem ALA w diecie, aby zapewnić odpowiednie spożycie długołańcuchowych kwasów omega-3. Pomijając kwestię ilości kalorii, którą kobieta ciężarna musiałaby dostarczyć, byłoby to niezwykle trudne do realizacji z powodów praktycznych. Mimo, że konwersja ALA do DHA ulega zwiększeniu w okresie ciąży, ALA jako źródło DHA nie jest zalecany w żadnych dotychczas opublikowanych rekomendacjach. W okresie ciąży transport DHA przez łożysko jest preferencyjny. Dlatego też zwiększone spożycie DHA w ciąży skutkuje wyższym poziomem DHA u płodu, a potem u noworodka [6]. Poziom DHA w mleku kobiecym również bezpośrednio zależy od udziału DHA w diecie matki i waha się w różnych populacjach <0,1 do > 1,0 g/100 g mleka [7]. Inne dane wskazują na silniejszą zależność pomiędzy zawartością DHA w mleku matki, a zapasami DHA u matki zgromadzonymi podczas ciąży, niż obecnością DHA w jej diecie podczas karmienia [8]. Mleko kobiece zawiera stosunkowo małe ilości EPA (0-0,1%), większe DHA (0,01-0,56%) [9].

INTRODUCTION

In the 1980ies it was observed that in what is called Faroes Islands that belong to the territory of Denmark the incidence of birth weight below <2500 g was 1.7 times lower than elsewhere in Denmark (respectively, 3.5% vs 5.9%) [1]. Conversely, pregnancy duration averaged 3-4 days longer and the newborns weighed 200 g more. The authors came to think a nutritional factor was involved. A study conducted beforehand, in the 1930ies in London, showed the women encountered a 31% lower risk of preeclampsia and they were less likely to give birth before the 40th gestation week by 20% [2]. Fish oil was concluded to be the factor responsible for the effect was fish oil [3]. The said observation held immense significance in view of potential benefits a modification in diet could bring. Prematurely delivered children run the risk of developing numerous medical complications throughout their lifetime and this led Olsen to design an intervention study to evaluate the benefits that could be obtained by fish oil administration to pregnant women [4]. The study comprised groups supplemented with fish oil (2,7g omega-3 acids, including 920 mg of DHA), olive oil (4 g) and placebo. Gestation prolongation by 4 days was obtained as well as birth weight higher by 107 g as opposed to the group who consumed olive oil. The outcome gave rise to numerous studies designed on a much larger scale and different, often large, omega-3 acids dosing regimens.

OMEGA-3 ACIDS METABOLISM DURING GESTATION. DOES IT SUFFICE TO ADMINISTER ALA?

The transformation of alpha-linolenic acid (ALA) into DHA occurs at a rate of 1% [5], that would translate into the requirement of 60 g daily intake of flaxseed oil, the main source of ALA in diet, in order to secure a suitable supply of long-chain omega-3 acids. Even if we abstract from the concomitant calorie intake this would entail, the very procedure would be challenging in practical terms. Although the conversion of ALA to DHA increases during gestation, ALA as a source of DHA is not recommended in any of the guidelines published heretofore. Transplacental DHA transport is preferential during gestation, with increased GHA intake during pregnancy leading to higher DHAQ levels in the fetus and, subsequently, in the infant [6]. DHA levels in breast milk also depend directly on the mother's DHA content in diet and vary in different populations from <0,1 to > 1,0 g/100 g of milk [7]. Other findings demonstrate a stronger interrelation between the content of DHA in mother's milk and maternal DHA resources stored during pregnancy as opposed to the presence of DHA in her diet during lactation [8]. Human milk contains relatively low levels of EPA (0-0,1%), with a higher DHA content (0,01-0,56%) [9].

ROLA DHA W OKRESIE CIĄŻY I KARMIENTA

■ Wpływ na centralny układ nerwowy

Istnieje wiele hipotez wyjaśniających mechanizm działania DHA w kontekście rozwoju mózgu. Podkreśla się oczywiście rolę budulcową DHA, który stanowi około 35% kwasów tłuszczowych błon synaptycznych. Buduje hydrofobowy rdzeń błon wpływając na ich elastyczność oraz bezpośrednią interakcję z proteinami błonowymi, co przynosi się na szybkość przekazywania sygnałów [10]. Opisano również znaczący wpływ DHA na ekspresję genów odpowiedzialnych za neuroprzebieżność [11]. Ostatnie doniesienia wskazują na rolę DHA w hamowaniu apoptozy w obrębie siatkówki i mózgu. Fosfolipaza A2 uwalnia niezestryfikowany DHA, który następnie jest metabolizowany do neuroprotektyny D1 mającej właściwości hamujące apoptozę i prozapalną cyklooksygenazę 2 (COX-2) [12]. Te mechanizmy mogą również wyjaśniać rolę DHA w chorobach neurodegeneracyjnych u osób starszych. Interesujące prace są również prowadzone na modelu zwierzęcym. W Japonii poddawano niedotlenieniu ciężarne szczury, z których wcześniej część była żywiona dietą bogatą w DHA. W tej grupie stwierdzono mniejszą ilość apoptotycznych neuronów, co świadczyć może o neuroprotekcji poprzez zahamowanie stresu oksydacyjnego w komórkach nerwowych [13]. Innym mechanizmem jest tłumienie reakcji zapalnej w tkance glejowej mózgu poddanej hipoksji, co przyczynia się do mniejszego uszkodzenia mózgu i poprawy wyników neurologicznych u potomstwa szczurów żywionych dietą bogatą w DHA podczas ciąży [14]. Tego typu doniesienia, mimo że niepotwierdzone u ludzi, wydają się szczególnie istotne, gdyż u 2-9 urodzeń na 1000 występuje niedotlenienie i uszkodzenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co jest powodem około 14% przypadków mózgowego porażenia dziecięcego [15].

■ Inteligencja, rozwój, siatkówka oka

Najnowsze badania z 2011 roku nie potwierdzają korelacji pomiędzy stosowaniem dawki 220 mg DHA u kobiet ciężarnych a poprawą w testach oceniających rozwój dziecka [16]. Wpływu DHA na funkcje poznawcze i rozwój językowy nie potwierdza duże badanie z Australii, gdzie stosowano w okresie ciąży większą dawkę DHA - 800 mg [17]. Znamy też dane z niewielkiego badania klinicznego z udziałem 29 matek, które stosowały batony z 300 mg DHA. U 9-miesięcznych dzieci zaobserwowano lepsze wyniki testów oceniających umiejętność rozwiązywania problemów, ale nie pamięci [18]. Inne badanie przeprowadzone w Australii wskazuje na konieczność stosowania znacznie wyższych dawek dla poprawy funkcji związanych z OUN [19]. Badając dzieci w 2,5 roku życia stwierdzono, że miały one lepsze wskaźniki koordynacji oko-ręka, jeśli ich matki suplementowały w ciąży kwasy omega-3 (2,2 g DHA + 1,1 g EPA). Z uwagi na uzyskane przeciwnostawne wyniki w wielu badaniach, w centrum Ana-

THE ROLE OF DHA IN PREGNANCY AND BREASTFEEDING

■ Effect on the Central Nervous System

There is a number of hypotheses that seek to explain the mechanism behind the activity of DHA in the context of brain development. A point is made of DHA's function as building block since it constitutes roughly 35% of the synaptic membranes fatty lipids. It build up the hydrophobic core of the membranes determining their flexibility and direct interaction with membrane proteins that, in turn, affects the speed of signal transmitting [10]. It has also been reported that DHA largely affects the expression of genes responsible for neurotransmitting [11]. Recent findings point to DHA role in the inhibition of apoptosis within the retina and the brain. Phospholipase A2 releases unesterified DHA, that is subsequently metabolized to neuroprotectin D1 with the ability to inhibit apoptosis and pro-inflammatory cyclooxygenase 2 (COX-2) [12]. The said mechanisms may account for the role of DHA in neurodegenerative diseases in elderly patients. There are also interesting studies available that were performed on an animal model. In Japan pregnant rats were subjected to hypoxic conditions. Some of these rats were given a DHA-rich diet beforehand. Fewer apoptotic neurons were found in this group that may testify to neuroprotection via oxidative stress inhibition in nerve cells [13]. A different mechanism consist in the suppression of inflammatory reaction in the brain glial tissue subjected to hypoxia that contributes to lesser brain damage and improved neurological results in the offspring of rats fed a DHA-rich diet during gestation [14]. Although unconfirmed in people, these findings seem of great importance as hypoxia and damage affecting the central nervous system (CNS) occurs in 2-9 cases per 1000 births, leading to approximately 14% cases of cerebral palsy [15].

■ Intelligence, development, eye retina

The latest findings from 2011 fail to corroborate the correlation between a dose of 220 mg of DHA in pregnant women and improvement on tests evaluating the child's development [16]. No effect of DHA on cognitive functions and linguistic development was seen in a major study performed in Australia, in which a large dose of 800 mg of DHA was applied during gestation. [17]. We also have access to a minor clinical study that included 29 mothers who consumed bars containing 300 mg of DHA. Their 9-month-old children evinced superior results at problem-solving tasks but failed to perform better on memory tests [18]. Another study run in Australia indicates that much higher doses are required to obtain improvement with respect to CNS-related functions [19]. Upon the examination of children at 2.5 years of age it was concluded that they showed better eye-to-hand coordination indices, if their mothers supplemented their diet with omega-3 acids during pregnancy (2,2 g of DHA + 1,1 g of EPA). In view of the

liz Rzyzka w Harvardzie wykonano dodatkową analizę badań z DHA u kobiet ciężarnych. Przeliczono, że każde dodatkowe 100 mg DHA w diecie kobiety ciężarnej podnosi poziom IQ ich dzieci o 0,13 punkta [20]. Bezpośredni związek pomiędzy podażą DHA w diecie kobiet ciężarnych, a inteligencją dzieci wykazała jako jedna z pierwszych Helland, która w swojej pracy z 2003 wskazała na wzrost poziomu IQ o 4 punkty u dzieci matek suplementujących 1183 mg DHA (2494 mg kwasów omega-3) [21]. Wcześniej prowadzono duże badania obserwacyjne Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) opublikowane w 2007 roku [22]. Dzieci matek, które nie jadły ryb w ciąży miały częściej niższe wyniki w testach IQ, problemy z zachowaniem, słabsze wyniki testów oceniających zdolności motoryczne, komunikacyjne i socjalne. W badaniach w Wielkiej Brytanii zaobserwowano u dzieci w 3,5 roku życia lepszą ostrość widzenia, jeśli ich matki miały dietę bogatą w ryby [23]. Potencjalny wpływ DHA na dojrzewanie narządu wzroku wynika również z badania Lauritzen, gdzie ostrość wzroku mierzona u 4-miesięcznych niemowląt pozytywnie korelowała z poziomem DHA w erytrocytach [24].

■ Astma i choroby alergiczne

Kolejnym zagadnieniem jest wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na występowanie astmy i chorób alergicznych. Szwedzi badali występowanie alergii u dzieci do 2 roku życia, których matki stosowały 1,1 g DHA i 1,6 g EPA od 25 tygodnia ciąży do 3,5 miesiąca laktacji. Incydenty chorób IgE zależnych były mniejsze w grupie suplementującej w porównaniu z placebo. Wysokie zawartości EPA i DHA u matek i dzieci pozytywnie korelowały z mniejszym ryzykiem chorób IgE zależnych oraz mniejszym nasileniem genetycznych skłonności do schorzeń alergicznych [25]. Z punktu widzenia programowania żywieniowego oraz faktu narastającej epidemii chorób alergicznych niezwykle ważne byłoby znalezienie takiego czynnika żywieniowego, który podawany już w okresie prenatalnym wpłynąłby na mniejsze predyspozycje do zapadalności na te choroby. Analizuje się czy takim czynnikiem mógłby być olej rybi. W 5 badaniach epidemiologicznych obserwowano protekcyjny efekt spożywania ryb na występowanie chorób atopowych i alergicznych u niemowląt i dzieci [26]. Odpowiednia ilość ryb w diecie kobiet ciężarnych jest związana ze zmianami homeostazy immunologicznej w krwi pepowinowej, co ma potem wpływ na redukcję alergii na niektóre produkty żywnościowe i występowanie chorób atopowych skóry w pierwszym roku życia. Ten efekt może się utrzymywać do okresu dorosłego powodując zmniejszenie ryzyka egzemy, kataru siennego i astmy. Potwierdza to badanie Olsena, który wykazał, że 16-letnie dzieci matek suplementujących w ciąży olej rybi (1,1 g DHA + 1,6 g EPA) miały o 67% niższe ryzyko wystąpienia astmy i o 87% niższe ryzyko astmy alergicznej [27].

conflicting findings of various studies, an ancillary analysis of DHA-related studies in pregnant women was conducted in the Center of Risk Analysis in Harvard. It has been calculated that an additional 100 mg of DHA in the diet of a pregnant women raises the child's IQ by 0.13 point [20]. Helland was among the first to show the immediate interdependency between the supply of DHA in pregnant women's diet and children's intelligence with a result of IQ level improvement by 4 points in the children of mothers who implemented the supplementation of 1183 mg of DHA (2494 mg omega-3 acids) in her study of 2003 [21]. Prior extensive observation studies, the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) were published in 2007 [22]. The children of mothers who did not eat fish were more likely to rank lower on IQ tests, have problems with respect to behavior, communication and social interactions. In a study conducted in Great Britain it was observed that children at 3.5 year of age evinced better vision acuity if their mothers consumed a diet rich in fish [23]. A possible effect of DHA on the seeing organ development is also corroborated by a study by Lauritzen, whereupon vision acuity measured in 4-month-olds positively correlated with erythrocyte DHA levels [24].

■ Asthma and allergic diseases

Another issue to ponder is the effect of omega-3 fatty acids on asthma and allergic diseases. Swedish scientists examined the incidence of allergies in children under 2 years of age whose mothers received 1,1 g of DHA and 1,6 g of EPA from the 25th week of gestation until 3.5 months into breastfeeding. IgE diseases occurred less frequently in the supplementing group as opposed to placebo. High levels of EPA and DHA in both mothers and children positively correlated with a lower hazard of developing IgE-related diseases and a lower intensity of genetic predisposition for allergic conditions [25]. From the purview of nutritional programming and a snowballing epidemic of allergic diseases, it would be immensely important to find a nutritional factor that could contribute to a reduction in the morbidity of the said diseases if administered in the prenatal period. Fish oil is analyzed in view of the possibility that it could be precisely such a factor. In 5 epidemiological studies a protective effect of fish intake was seen with respect to atopic diseases in both infants and children [26]. An adequate quantity of fish in the diet of pregnant women is associated with homeostatic alterations in immunological homeostasis in umbilical cord blood, subsequently contributing to the reduction of allergies to some alimentary products and the incidence of atopic skin diseases throughout the first year of age. This effect may persist into adulthood, limiting the risk of eczema, hay fever and asthma. This claim is supported by Olsen's study in which it was demonstrated that 16-years-old children of mothers who supplemented their diet during pregnancy with fish oil (1,1 g of DHA + 1,6 g of EPA) were by 67% less likely to develop asthma and by 87% - allergic asthma [27].

■ Poród przedwczesny / waga urodzeniowa

W badaniu kohortowym przeprowadzonym w latach dziewięćdziesiątych Olsen wskazał na zależność pomiędzy spożyciem ryb a porodem przedwczesnym. U kobiet, które nie jadły ryb poród przedwczesny występował u 7,1%, a u tych które jadły ryby minimum raz na tydzień tylko u 1,9%. Ważna jest również proporcja między kwasami omega-3 i omega-6. Im była ona większa na korzyść kwasów omega-6, tym większe ryzyko małej masy w stosunku do wieku ciążowego (SGA – *small for gestational age*) [28]. Inne randomizowane badanie z zastosowaniem jajek bogatych w DHA przedłużało czas trwania ciąży o 6 dni [29]. Z kolei meta-analiza obejmująca ponad 2700 kobiet wykazała średnie wydłużenie czasu trwania ciąży o 3 dni [30]. Nie wszystkie badania potwierdzają ten korzystny efekt, co być może jest związane z wysokim wyjściowym poziomem DHA. Odnośnie zmniejszenia ryzyka porodów przedwczesnych (<37 tygodnia) badania są sprzeczne [31]. Niektóre dane wskazują na zmniejszenie ryzyka porodów przedwczesnych przed 34 tygodniem ciąży [31,17]. Z innej analizy obejmującej kobiety w ciąży niskiego ryzyka wynika, że suplementacja DHA wydłuża czas trwania ciąży i zwiększa obwód głowy dziecka, ale nie ma wpływu na masę i długość urodzeniową noworodka, częstość występowania porodów przedwczesnych, niską masę urodzeniową i występowanie stanu przedrzucawkowego [32]. Najnowsza meta-analiza potwierdza tezę iż suplementacja DHA wydłuża czas trwania ciąży (o 4,5 dnia) i zwiększa masę urodzeniową (o 71 g) [33].

Kwasy omega-3 mogą wykazywać efekt przedłużenia trwania ciąży poprzez hamowanie produkcji prostaglandyn F₂ i E₂ oraz poprzez produkcję miorelaksacyjnych prostacyklin PGI₂ oraz PGI₃ 4. Innym mechanizmem jest działanie przeciwskurczowe na mięśniówkę macicy przez stabilizację błon komórkowych oraz aktywność kanałów jonowych, podobnie jak działanie antyarytmiczne w mięśniu sercowym [34].

■ Depresja

Badania obserwacyjne wskazują na związek pomiędzy spożyciem ryb oraz stężeniem DHA w mleku kobiecym, a występowaniem depresji poporodowej [35]. Wyższe spożycie ryb korelowało z niższym odsetkiem depresji [36]. Wiele prac poglądowych oraz meta-analiz wskazuje na pewną trudność w ocenie efektów działania z uwagi na metodologię badań [37]. Można się spotkać również z opinią, że kontakt grupy kontrolnej z psychologiem może być pewną formą terapii i zaburzać wyniki [15]. Inni autorzy wskazują na większą rolę EPA w etiologii i leczeniu objawów depresji [38]. Jedno z ostatnich badań przeprowadzone w Australii wzbudziło dużo kontrowersji [17]. Badanie kontrolowane placebo z podwójnie ślełą próbą, gdzie w grupie badanej stosowano 800 mg DHA nie wykazało skuteczności w leczeniu depresji poporodowej. Różnica, którą zaobserwowano, nie była istotna statystycznie. Nie zaobser-

■ Premature delivery/ birth weight

In a cohort study conducted in the 1990ies Olsen showed an interdependency between fish uptake and premature birth. In women who failed to include fish in their diets premature birth occurred at a rate of 7,1%, while in women who had fish at a minimum once weekly – only 1,9%. Another vital factor is the ratio of omega-3 to omega-6 acids. The more biased towards omega-6 acids intake, the higher the risk of the embryo being SGA – *small for gestational age* [28]. In another randomized study focusing on DHA-rich egg intake, gestation duration was prolonged by 6 days [29]. A meta-analysis spanning 2700 women demonstrated a mean gestation prolongation by 3 days [30]. Not all of studies corroborate the beneficial result of DHA, which may be due to its high initial level. As far as the reductive effect on the risk of premature birth is concerned (<37 week), the results are conflicting [31]. Some data indicate a reduction in the risk of premature birth prior to the 34. gestational week [31,17]. According to another analysis dedicated to women in low-risk pregnancy, DHA supplementation may prolong gestational period and enlarge the child's circumference but fails to affect either the mass or length of the newborn or premature birth incidence, low birth mass or preeclampsia [32]. A latest meta-analysis corroborates the thesis that DHA supplementation prolongs gestational period (by 4,5 days) and increases birth weight (by 71 g) [33].

Omega-3 acids may act to prolong gestation by means of the inhibition of the production of F₂ and E₂ prostaglandins as well as through the production of myorelaxation prostacyclins PGI₂ and PGI₃ [4]. Another mechanism behind their activity is an anticontractile effect on the uterine leiomyoma that occurs via the stabilization of cellular membranes and ion channel activity, akin to antiarrhythmic effect in the myocardium [34].

■ Depression

Observation studies point to an interrelation between fish intake and DHA concentration in human milk and the occurrence of postpartum depression [35]. A higher fish intake correlated with a low depression rate [36]. Numerous review articles as well as meta-analyses indicate a certain difficulty in the evaluation of the therapeutic outcome that is due to research methodology [37]. There are opinions to the effect that encounters with a psychologist may distort the results in the study group as it is also a form of therapy [15]. Other authors point to EPA's more pronounced role in the etiology and therapy of the symptoms of depression [38]. One recent study conducted in Australia has raised much controversy [17]. A placebo-controlled double-blind study wherein a dose of 800 mg of DHA was administered failed to prove effective in the treatment of postpartum depression. The difference seen was statistically insignificant. No effect was seen in a dosing

wowano również efektów przy stosowaniu dawki 200 mg - rekomendowanej obecnie przez wielu badaczy [39]. Z kolei badania obserwacyjne wskazują, że kobiety z niskim poziomem DHA, sześciokrotnie częściej zapadają na depresję po porodzie, niż te, które mają wysoki poziom DHA [40]. Najnowsza meta-analiza podsumowująca wyniki wielu badań wskazuje, że dla korzystnego efektu działania w depresji niezbędne są dużo większe dawki rzędu 2 g DHA + EPA [41].

■ Stan przedrzucawkowy

W diecie krajów zachodnich obserwuje się przewagę kwasów omega-6 nad omega-3 co może prowadzić do zwiększenia działania prozapalnego, zwężenia naczyń, efektu prozakrzepowego, a w konsekwencji do stanu przedrzucawkowego. Badania obserwacyjne potwierdzają częstsze występowanie tej patologii w przypadku diety ubogiej w ryby lub też w zależności od poziomu kwasów omega-3 w erytrocytach [42, 43, 44, 45]. Kontrolowane, randomizowane badania kliniczne dotyczące wpływu DHA na zmniejszenie ryzyka stanu przedrzucawkowego nie są jednoznaczne [46].

■ Nowe obszary badań: DHA a otyłość u dzieci, rola w zapaleniu płuc

W badaniu kohortowym znaleziono związek pomiędzy wysokim stosunkiem kwasów omega-6 do omega-3 i większym ryzykiem otyłości u dzieci 3-letnich. W przypadku wysokiego stosunku tych kwasów występowanie otyłości było 2-4 razy większe. Z kolei jeśli matki jadły podczas ciąży ryby oraz miały właściwy stosunek tych kwasów, to występowanie otyłości było o 32% mniejsze [47]. Obserwacje prowadzone przez Lucia-Bergmann wskazują, że dzieci matek suplementujących w ciąży DHA (200 mg) miały w 21 miesiącu życia mniejszą masę ciała i wskaźnik BMI, niż w grupie nie suplementującej, co wskazuje na potencjalną rolę DHA w zmniejszeniu ryzyka otyłości [48].

Innym obszarem badań z udziałem kwasów omega-3 jest ich rola w chorobach płuc. Według Alarcon podaż DHA u niemowląt i małych dzieci powodowała zmniejszenie poziomu cytokin zapalnych IL-1beta oraz TNF-alpha oraz szybszy powrót apetytu po chorobie [49]. Inne badanie wykazało, że uwalnianie cytokin prozapalnych jest zależne od proporcji kwasów omega-3 do omega-6 (DHA:AA) w komórkach błon pęcherzyków płucnych. Stężenie 1:1 - 1:2 obniża produkcję cytokin prozapalnych, a stężenie 1:4 - 1:7 je podwyższa. Badanie to daje biochemiczną podstawę do stosowania suplementacji kwasów omega-3 u pacjentów z ostrym uszkodzeniem płuc [50].

ŹRÓDŁO KWASÓW OMEGA-3 EPA I DHA

Wydaje się, że idealnym źródłem długołańcuchowych kwasów omega-3 EPA i DHA są tłuste ryby morskie. Oprócz kwasów omega-3 są one również cennym źródłem pełnowartościowego białka, jak również witaminy D, selenu i jodu, które również mają wpływ na

regime of 200 mg – currently recommended by many researchers [39]. By contrast, observation studies show that women with a low level of DHA are sixfold more likely to experience depression following birth than those with a high level of DHA [40]. The latest meta-analysis bringing together the results of many studies demonstrates that an effective therapy requires much higher doses that reach 2 g of DHA + EPA [41].

■ Preeclampsia

In Western-European diet omega-6 acids prevail over omega-3 acids, possibly leading to a pro-inflammatory, vascular stenosis and pro-thrombotic event and, as a result, preeclampsia. Observation studies confirm a higher incidence of the said pathology in case of a diet poor in fish or with respect to omega-3 acids erythrocyte levels [42, 43, 44, 45]. Randomized controlled clinical studies on the reductive effect of DHA on preeclampsia are inconclusive [46].

■ Novel fields of study: DHA and obesity in children, its role in pneumonia

In a cohort study an interdependency was revealed between the ratio of omega-6 to omega-3 acids and an elevated risk of obesity in 3-year-olds. In case of a high ratio, obesity prevalence proves 2-4 times higher. Conversely, if mothers consumed fish during pregnancy and demonstrated an appropriate ratio of these acids, obesity risk fell by 32% [47]. The observations conducted by Lucia-Bergmann indicate that the children of mothers who supplemented their diets with DA during gestation (200 mg) showed a lower body mass and BMI Index in the 21. month of life than in a non-supplementing group, corroborating the potential role of DHA in obesity risk reduction [48].

Another research field related to omega-3 acids bears on their role in pulmonary diseases. According to Alarcon, the supply of DHA in infants and small children led to the decrease in the levels of inflammatory cyclins IL-1beta as well as TNF-alpha and a quicker appetite recovery following the disease [49]. Another study manifested that pro-inflammatory cyclins release depends on the ratio of omega-3 acids to omega-6 (DHA:AA) acids in the alveolar cells. A ratio of 1:1 - 1:2 has a reductive effect on the production of pro-inflammatory cyclins, while the ratio of 1:4 - 1:7 increases its production. These studies serve as biochemical grounds for the supplementation of omega-3 acids in patients with acute pulmonary impairment [50].

SOURCE OF OMEGA-3 ACID EPA AND DHA

It appears that fat seafood are an optimal source of long-chain omega-3 acids EPA and DHA. Apart from omega-3 acids, they also contain full value proteins as well as vitamin D, selenium and iodine that also affect normal course of gestation and fetal development. It

prawidłowy przebieg ciąży i rozwój płodu. Badania obserwacyjne, które wskazują na związek wysokiego spożycia ryb z korzyściami dla matki i dziecka, są związane nie tylko z kwasami omega-3, ale właśnie z obecnością jodu, witaminy D i seleniu. Obawy ekspertów odnośnie spożycia ryb są związane z ich zanieczyszczeniami rtęcią, kadmem, ołowiem, dioksynami oraz polichlorowanymi bifenydami. Szczególnie dotyczy to spożycia gatunków drapieżnych, długo żyjących oraz pochodzących z zamkniętych akwenów takich jak Morze Bałtyckie [51]. Obróbka termiczna tj. pieczenie, smażenie powoduje zmniejszenie ilości korzystnych kwasów omega-3. Ponadto podczas smażenia w panierce dochodzi do akumulacji dużych ilości kwasów tłuszczowych *trans*, które obniżają wchłanianie kwasów omega-3 [52]. Najbogatsze w kwasy omega-3 gatunki ryb to makrela, śledź, tuńczyk, natomiast ryby uznawane za chude np. dorsz, flądra, zawierają małe ilości tych cennych związków. Alternatywą dla ryb jako źródła kwasów omega-3 są kapsułki zawierające kwasy omega-3. W przypadku spożywania kapsułek na pewno istnieje mniejsze ryzyko zatrucia metalami ciężkimi, które wiążą się z białkami i mogą się znaleźć w mięsie ryb. Oleje rybnie do kapsułkowania są oczyszczane i później badane w kierunku zanieczyszczeń. Źródłem DHA w kapsułkach może być również olej z alg, charakteryzujący się mniej intensywnym smakiem i zapachem. Zawiera on tylko DHA bez EPA. Czy ma to znaczenie z punktu widzenia klinicznego, pokażą pewnie kolejne projekty badawcze.

REKOMENDACJE I ZALECENIA

■ National Institute of Health (NIH), International Society for Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) (1999)

W kwietniu 1999 roku odbyła się dyskusja okrągłego stołu, podczas której wypracowano zalecenia spożycia poszczególnych kwasów tłuszczowych w tym kwasów omega-3 w okresie ciąży i karmienia. Zwrócono uwagę na zmniejszenie podaży kwasów omega-6, a zwiększenie spożycia kwasów omega-3. Przyjęto zalecenie, że kobiety w ciąży i karmiące powinny spożywać więcej DHA niż pozostałe osoby dorosłe, na poziomie minimum 300 mg na dobę. Zalecenia te zostały również przyjęte przez ISSFAL [53].

■ PeriLip (2007)

Grupa ekspertów z ramienia Komisji Europejskiej w ramach projektu PERILIP (Perinatal Lipid Nutrition) wydała rekomendacje dotyczące stosowania kwasów omega-3 przez kobiety ciężarne i karmiące 54. Eksperti zalecili, aby średnia dawka DHA dla kobiet ciężarnych wyniosła od minimum 200 mg do 1 g na dobę. Jednocześnie eksperci podkreślają, że w badaniach klinicznych stosowane były dawki do 2,7 kwasów omega-3 bez znaczących skutków ubocznych. Kobiety w okresie rozrodczym powinny jeść jedną do dwóch

emergez from the observation studies that health benefits for the mother and child that derive from high fish intake, are due not only to omega-3 acids but also with the presence of iodine, vitamin D and selenium. Now the experts' concern with fish consumption is precisely related to contamination with mercury, cadmium, lead, dioxins and polychlorobiphenyls. This hazard particularly applies to the intake of predator and/or long-lived species as well as specimens originating from an inland water reservoir such as the Baltic Sea [51]. Thermal processing, namely – baking or frying, causes the beneficial omega-3 acids to disintegrate. Furthermore, frying in batter promotes the accumulation of *trans* fatty acids in large amounts, which, in turn, reduce the absorption of omega-3 acids. [52]. The fish species richest in omega-3 acids feature mackerel, herring, tuna, whereas the species considered to be lean such as cod and flounder contain little of these precious compounds. Alternatively to fish, capsules may serve as a source of omega-3 acids. Capsules administration is definitely less burdened with the hazard of poisoning with heavy metals that bind to proteins and may be present in fish meat. The fish oils used for capsulation are purified and inspected for the presence of contaminants. DHA found in capsules may also be obtained from algae oil that is characterized by less intense taste and odor. It only contains DHA and is free from EPA. Whether this carries any clinical consequences shall be manifested by the research projects to come.

CONSENSUS GUIDELINES AND RECOMMENDATIONS

■ National Institute of Health (NIH), International Society for Fatty Acids and Lipids (ISSFAL) (1999)

In April, 1999 a round-table debate was held that concluded in the preparation of guidelines for the intake of particular fatty acids, including omega-3 acids during gestation and breastfeeding. A point was made of reducing omega-6 acids supply and increasing omega-3 acids intake. An advisory was approved to the effect that pregnant and lactating women consume higher levels of DHA than other adults, in the region of 300 mg per day. These guidelines were also endorsed by ISSFAL [53].

■ PeriLip (2007)

A group of experts acting under the auspices of the European Commission within the framework of the project PERILIP (Perinatal Lipid Nutrition) issued guidelines concerning the application of omega-3 acids by pregnant and lactating women 54. The experts advised that the mean dose of DHA administered to pregnant women amount from at least 200 mg to 1 g daily. At the same time, the experts make a point that in clinical studies doses as high as 2,7 of omega-3 acids were used in the absence of significant adverse effects.

porcji tłustych ryb morskich [54]. Autorzy zaleceń podkreślają, że nie ma potrzeby dodatkowej suplementacji kwasem arachidonowym (AA). Wbudowuje się on w błony głównie w okresie postnatalnym, dlatego jego suplementacji w okresie ciąży nie jest potrzebna [55]. Ponadto w przeciętnej diecie zachodniej jest za dużo zarówno AA jak i kwasu linolenowego (LA), który potem przekształca się w AA. Dlatego dla zachowania właściwych proporcji kwasów omega-3/omega-6 zasadna jest suplementacja DHA.

Interesujące wydają się podstawy, które skłoniły autorów do rekomendacji tak niskiej dawki spożycia DHA. W badaniu Fidlera [56] stwierdzono, że suplementacja diety kobiet karmiących 200 mg DHA podnosi jego poziom w mleku kobiecym o 0,2% osiągając poziom pożądany dla rozwoju niemowląt (0,37%) [56]. Należy jednak zwrócić uwagę, że wszelkie badania kliniczne, które pokazują korzyści dla rozwoju mózgu, siatkówki oka oraz dla przebiegu ciąży były przeprowadzane z zastosowaniem dużo wyższych dawek DHA. W świetle nowych danych naukowych opublikowanych na przestrzeni lat 2007-2011 wydaje się zasadne powtórne przeanalizowanie powyższych rekomendacji.

■ Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą (PTBnM) i Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP) (2007)

Eksperti dwóch towarzystw naukowych jako pierwsi zaproponowali w Polsce rekomendacje dotyczące spożycia kwasów omega-3 m.in. przez kobiety ciężarne. Zalecają, aby codzienne spożycie kwasów omega-3 wynosiło od 1 do 1,5 g. Eksperti podkreślają również, że należy zachować ostrożność w spożywaniu ryb morskich przez kobiety ciężarne i dzieci do lat 7. W celu uzupełnienia niedoborów w diecie zalecane są suplementy o kontrolowanej zawartości EPA i DHA [57].

■ Stanowisko Grupy Ekspertów (2010)

Grupa ekspertów reprezentowana przez wybitnych pediatrów, neonatologów, ginekologów, żywieniowców opracowała zalecenia dotyczące spożycia DHA przez grupę ciężarnych, karmiących piersią oraz niemowląt i dzieci do lat 3 [58]. Są to zalecenia, które dostrzegają konieczność stosowania większych dawek DHA przez kobiety ciężarne i karmiące. Eksperti podkreślają, że zarówno badania WOBASZ, jak i Instytutu Żywności i Żywienia wskazują na niskie spożycie kwasów omega-3 w diecie populacji polskiej. Podobne rezultaty zanotowała Mojska w badaniach wśród kobiet ciężarnych. Dlatego zalecenia wskazują na konieczność spożywania większych dawek DHA na poziomie 400-600 mg w przypadku diety ubogiej w ryby, czyli takiej jaką obserwuje się w naszym kraju. W swoim stanowisku eksperci ponadto zwracają uwagę, że w większości badań klinicznych wykorzystywano dużo większe dawki DHA powyżej 500 mg do 2,7 g EPA + DHA, niż te rekomendowane przez inne grupy eksperckie [58].

Women in reproductive age should consume 1 to two rations of fat seafood [54]. The guidelines authors underline that additional supplementation with arachidonic acid (AA) is not called for. It is embedded in membranes mainly in the postnatal period. Hence, its supplementation during gestation is not required [55]. Furthermore, an average Western diet is rich in both AA and linolenic acid (LA), that subsequently transforms into AA. That is why a desirable ratio of omega-3 acids/omega-6 acids is to be achieved through DHA supplementation.

It is of interest what were the grounds upon which the authors came to recommend such low doses of DHA intake. In a study by Fidler [56] it was revealed that a pregnant women's diet supplement with 200 mg of DHA raises its level in the milk by 0,2% and thus reaching a level desirable for the development of infants (0,37%) [56]. It must be borne in mind, however, that all the clinical studies that detected the beneficial effect on brain and eye retina development as well as gestation course were performed with much higher doses of DHA. In the light of the novel findings published from 2007-2011 a reanalysis of the above-mentioned guidelines is called for.

■ Polish Society for the Study of Sclerosis (PTBnM - Polskie Towarzystwo Badań nad Miażdżycą) and the Polish Pediatric Society (PTP - pl. Polskie Towarzystwo Pediatryczne) (2007)

The experts associated in two scientific societies were the first in Poland to suggest guidelines concerning omega-3 acids intake, i.a., by pregnant women. The recommend a daily intake of 1 to 1,5 g of omega-3 acids. The experts underscore that caution must be taken when it comes to fish consumption by pregnant women and children under 7. It is advised to receive supplements with a controlled EPA and DHA content in order to resolve diet deficits [57].

■ Expert Group Position Statement (2010)

An expert group comprising renowned pediatricians, neonatologists, gynecologists and dieticians have elaborated guidelines on DHA supplementation in pregnant and lactating women as well as in infants and small children under 3 years of age [58]. These guidelines underscore the requirement to introduce higher doses of DHA in pregnant and breastfeeding women. The experts highlight that both the WOBASZ studies as well as the ones run by the Institute of Food and Nutrition indicate a low omega-3 acids uptake in the diet of the Polish population. Similar results were obtained in a study on pregnant women by Mojska. It is for this reason that the guidelines envisage higher doses of DHA tantamount to 400-600 mg in case of diet poor in fish such as the one prevalent in our country. Furthermore, in their statement the experts bring attention to the fact that most clinical studies used much higher DHA dosing regimes of over 500 mg to 2,7 g EPA + DHA than the ones advised by expert groups [58].

■ **Opinie eksperckie i stanowisko Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego (PTG) (2010-2011)**

W ostatnich latach Polskie Towarzystwo Ginekologiczne (PTG) wydało kilka opinii eksperckich dotyczących różnych preparatów z kwasami omega-3 przeznaczonych dla kobiet ciężarnych obecnych na rynku polskim. Pozytywne opinie uzyskały preparaty o bardzo rozbieżnych dawkach DHA w porcji dziennej od 150 mg, poprzez 200 mg, 300 mg i 500 mg [59, 60, 61]. Na tej podstawie trudno również dokonać wyboru właściwej dawki stosowanej w okresie ciąży i karmienia. Najnowsze stanowisko PTG dotyczące suplementacji witamin i mikroelementów w ciąży z maja 2011 roku uznają za zalecaną ilość DHA 200-300 mg na dobę [62]. Są to zalecenia spójne z wydanymi w 2010 roku zaleceniami interdyscyplinarnymi, jednak nie biorą pod uwagę diety polskich kobiet, która jest uboga w ryby, a co za tym idzie w kwasy omega-3 [58].

■ **Europejski Urząd do Spraw Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) (2011)**

Niedawno zostało ocenione przez EFSA oświadczenie zdrowotne dla DHA i wpływu suplementacji podczas ciąży i karmienia piersią [63]. Opinia EFSA jest pozytywna dla oświadczenia: 1. Spożywanie DHA przez matkę wspomaga prawidłowy rozwój oczu u płodu i niemowląt karmionych piersią 2. Spożywanie DHA przez matkę wspomaga prawidłowy rozwój mózgu u płodu i niemowląt karmionych piersią. Warunkiem stosowania tych oświadczeń jest zawartość DHA w produkcie w dawce min. 200 mg. Jednocześnie na opakowaniu należy podać informację, że korzystne działanie występuje w przypadku spożywania 200 mg DHA na dzień ponad zalecane dzienne spożycie kwasów omega-3 dla dorosłych, tj.: 250 mg na dzień DHA i EPA. Wniosek z tej opinii jest więc taki, że korzyści można uzyskać przy stosowaniu łącznie dziennie ponad 450 mg DHA i EPA. Produkty z niższą niż 200 mg zawartością DHA nie będą mogły posługiwać się takimi oświadczeniami już od listopada 2011 roku.

NIEJASNOŚĆ W DAWKOWANIU

Powyzsze rekomendacje różnią się od siebie przede wszystkim zalecanymi dawkami, dlatego warto przyrzeć się im nieco dokładniej. Rozpiętość dawek waha się od 200 mg DHA do 1,5 g kwasów omega-3. Pytanie jakie możemy sobie postawić, to które z tych zaleceń wybrać w codziennej praktyce? W większości eksperci wskazują na dawki rzędu 200-300 mg. Opierają się one na danych, które udowadniają jedynie podniesienie poziomu DHA w krwi pepowinowej, a nie potwierdzają klinicznych efektów działania, dlatego też wielu badaczy uważa je za zbyt restrykcyjne [64].

KIEDY SUPLEMENTOWAĆ DHA?

Większość badań klinicznych z zastosowaniem DHA została zaprojektowana w ten sposób, że dawka DHA jest podawana od około 20 tygodnia ciąży do porodu

■ **Expert opinions and the position of the Polish Gynecological Society (PTG) (2010-2011)**

In recent years the Polish Gynecological Society (pl. *Polskie Towarzystwo Ginekologiczne* - PTG) has issued several expert opinions concerning various products containing omega-3 fatty acids for pregnant and lactating women, available on the Polish market. Positive appraisals were granted to products with much divergent daily DHA doses per ration varying from 150 mg, through 200 mg, 300 mg and 500 mg [59, 60, 61]. It is challenging to select a proper dose for the period of gestation and lactation on the strength of these findings. The latest statement of PTG concerning vitamin and microelements supplementation during pregnancy of may, 2011, specifies 200-300 mg of DHA per day as the desirable amount [62]. These guidelines are consistent with the interdisciplinary guidelines issued in 2010 but fail to acknowledge the fact that Polish women's diet is poor in fish and, consequently, in omega-3 acids [58].

■ **European Food Safety Agency (EFSA) (2011)**

EFSA has recently evaluated a statement on DHA supplementation during gestation and lactation [63]. EFSA's opinion proved positive for the following statements: 1. Maternal DHA intake supports normal eye development in the fetus and breastfed infant 2. Maternal DHA intake supports normal brain development in the fetus and breastfed infant The prerequisite to be met if these statements are to be referred to is the content of DHA in the product of at least 200 mg. Simultaneously, there should be a note on the packaging that a beneficial effect occurs in case of an intake of 200 mg of DHA daily in addition to the recommended normal daily amount of omega-3 acids for adults, namely, 250 mg daily of DHA and EPA. The conclusion to be drawn from this opinion is that health benefits are attained in a daily joint administration of over 450 mg of DHA and EPA. Products with DHA content lower than 200 mg shall not be eligible for the placement of the said statement beginning November, 2011.

DOSING AMBIGUITY

The afore-mentioned guidelines predominantly differ with respect to dosing regimes, which should be thus closely investigated. The dosing ranges from 200 mg of DHA to 1,5 g of omega-3 fatty acids. The question we may pose is which of the option to choose in daily practice? Most experts encourage dosing in the region of 200-300 mg. They draw on data to the effect that DHA levels rise in umbilical blood only without clinical therapeutic results. It is for this reason that many researchers consider the said dosing overly restrictive [64].

WHEN TO USE DHA SUPPLEMENTS?

The majority of clinical studies on the application of DHA have been designed to administer DHA approximately from the 20th gestational week until delivery or

Tab. 1. Podsumowanie rekomendacji

Nazwa organizacji	Zalecenia dla kobiet ciężarnych i karmiących piersią
NIH i ISSFAL 1999 [53]	300 mg DHA/dzień
ACOG 2005 [65]	Do dwóch porcji ryb w tygodniu. Należy unikać ryb drapieżnych
Klinika Modena (Włochy) 2005 [66]	1,4 g EPA+DHA
Belgian Superior Health Council (Belgia) 2005 [67]	250 mg DHA/dzień
Ministry of Health, Labor and Welfare (Japonia) 2005 [67]	Kobiety ciężarne 2,1 g kwasów omega-3/dzień karmiące 2,4 g kwasów omega-3/dzień
PeriLip (Komisja Europejska) 2007 [54]	Minimum 200 mg DHA do 1 g./dzień
PTBnM i PTP 2007 [57]	1-1,5 g kwasów omega-3/dzień jako suplementy
ADA of Canada 2007 [68]	Populacja ogólna 500 mg EPA+DHA / dzień
Austrian Society for Nutrition (Austria) 2008 [67]	Minimum 200 mg DHA/dzień
German Society for Nutrition (Niemcy) 2008 ⁶⁷	Minimum 200 mg DHA/dzień
Swiss Society for Nutrition Research (Szwajcaria) 2008 [67]	Minimum 200 mg DHA/dzień
FDA 2010 [69]	Minimum 2 porcje ryb w tygodniu
PTG opinie eksperckie 2010 [59-61]	150 mg, 200 mg, 300 mg, 500 mg /dzień
AFSA (Francja) 2010 [67]	500 mg EPA+DHA/dzień
Stanowisko Grupy Ekspertów (Polska) 2010 [58]	200-300 mg DHA/ dzień, 400-600 mg/dzień w przypadku diety ubogiej w ryby
EFSA 2011 [63]	200 mg dieta + 250 mg DHA suplementacja
PTG stanowisko 2011 [62]	200-300 mg DHA/ dzień

Tab. 1. Summary of recommendations

Name of organization	Guidelines for pregnant and lactating women
NIH and ISSFAL 1999 [53]	300 mg of DHA/daily
ACOG 2005 [65]	Up to two rations of fish weekly. Avoid predator species.
Modena Clinic (Italy) 2005 [66]	1,4 g of EPA+DHA
Belgian Superior Health Council (Belgium) 2005 [67]	250 mg of DHA/daily
Ministry of Health, Labor and Welfare (Japan) 2005 [67]	Pregnant women 2,1 g of omega-3 acids/daily, breastfeeding: 2,4 g of omega-3 acids/daily
PeriLip (European Commission) 2007 [54]	Minimum 200 mg of DHA to 1 g./daily
PTBnM and PTP 2007 [57]	1-1,5 g of omega-3 acids/daily as supplements
ADA of Canada 2007 [68]	General population 500 mg of EPA+DHA / daily
Austrian Society for Nutrition (Austria) 2008 [67]	Minimum 200 mg of DHA/daily
German Society for Nutrition (Germany) 2008 [67]	Minimum 200 mg of DHA/daily
Swiss Society for Nutrition Research (Switzerland) 2008 [67]	Minimum 200 mg of DHA/daily
FDA 2010 [69]	Minimum 2 rations of fish per week
PTG expert opinions 2010 [59-61]	150 mg, 200 mg, 300 mg, 500 mg /daily
AFSA (France) 2010 [67]	500 mg of EPA+DHA/daily
Expert Group Statement (Poland) 2010 [58]	200-300 mg of DHA/ daily, 400-600 mg/daily in case of diet poor in fish
EFSA 2011 [63]	200 mg from diet + 250 mg of DHA as supplement
PTG statement 2011 [62]	200-300 mg of DHA/daily

lub też z kontynuacją przez pierwsze miesiące karmienia. Są to okresy krytyczne dla rozwoju mózgu. Z badań sekcyjnych wiemy, że mózg dziecka akumuluje dziennie ok. 50-60 mg DHA w trzecim trymestrze ciąży [70]. Dlatego jest tak ważne, aby w tym okresie zapewnić w diecie odpowiednią ilość DHA. W badaniach nad metabolizmem DHA zaobserwowano, że 3 miesiące po porodzie ilość DHA w błonach erytrocytów noworodków była bardziej skorelowana z poziomem DHA w błonach erytrocytów matki niż z poziomem DHA w jej mleku. Świadczy to o tym, że dostarczanie DHA w okresie prenatalnym ma większe znaczenie dla rozwoju dziecka aniżeli podczas karmienia piersią [71]. Tezę tą potwierdza badanie wśród mieszkańców Quebec, które wykazało korelację pomiędzy poziomem DHA w krwi pępowinowej, a dłuższym czasem trwania ciąży, lepszą ostrością widzenia i rozwojem psychomotorycznym w wieku 11 miesięcy [72]. Nie zaobserwowano tego związku w odniesieniu do poziomu DHA w mleku matki. Również badania na modelu zwierzęcym pokazały, że deficyty DHA w okresie ciąży są związane ze słabszą ostrością wzroku i problemami z zachowaniem, co nie może zostać zniwelowane przez suplementację DHA po porodzie [15].

ROLA EPA. CZY JEST NIEZBĘDNY W CIĄŻY?

Bardzo ważnym kwasem omega-3 jest EPA, którego rola w okresie ciąży i karmienia nie została jeszcze w pełni wyjaśniona. EPA jest prekursorem prostaglandyn serii 3 mających hamujący wpływ na prostaglandyny PGE₂ i PGF_{2α} i działa miorelaksacyjnie na macicę. Ma to istotne znaczenie z punktu widzenia porodu przedwczesnego, który jest inicjowany przez PGE₂ i PGF_{2α}. Ponadto z EPA powstaje tromboksan serii 5 o znacznie mniejszej aktywności prozapalnej niż tromboksan A₂, którego wysoki poziom jest związany z występowaniem stanu przedzrzucawkowego [4, 29]. Bardzo ważnym etapem, od którego zależy efekt działania jest transport aktywny przez łożysko. DHA musi zostać związany z białkiem transportowym (FATPs - *fatty acids transport protein*). Okazuje się, że ekspresja tych białek jest zależna od obecności EPA [73]. Ponadto, aby DHA wbudowało się w błony układu nerwowego płodu, musi jako wolny kwas tłuszczowy związać się z białkiem wiążącym (FABPs - *fatty acid binding protein*). Ponieważ ilość EPA pozytywnie koreluje z ekspresją mRNA wszystkich białek błonowych, wysoka ilość EPA powoduje ekspresję białka FABPs, które w dużej ilości znajduje się w tkance mózgu i ma duże powinowactwo do DHA [74]. DHA przekształca się do EPA w ilości 4-11%. Kobiety ciężarne przyjmujące suplementy zawierające tylko DHA, bez udziału w diecie EPA, mogą nie być w stanie produkować odpowiednio zbilansowanego profilu eikozanoidów i mieć ograniczony transport DHA przez łożysko jak również jego wbudowywanie się w tkanki płodu [75-77].

beyond throughout the first months of breastfeeding. These periods prove critical for the development of child's brain. It has been learned on the grounds of autopsy results that children's brains accumulate a daily amount of approx. 50-60 mg of DHA in the third gestational trimester [70]. It is therefore of utmost importance to ensure adequate DHA levels in diet in this period. It has been observed in studies on DHA metabolism that 3 months past delivery DHA levels in infantile erythrocyte membranes showed greater correlation with respective maternal DHA levels than with DHA content in her milk. This serves to demonstrate that DHA supplementation in the prenatal period has graver consequences for the child's development than during breastfeeding [71]. This thesis is corroborated by the outcome of a study on Quebec inhabitants that revealed a correlation between DHA levels in umbilical blood and the duration of gestation, better vision acuity and superior psychomotor development at the age of 11 months [72]. No such interrelation was found in terms of DHA levels in maternal milk. Studies performed on an animal model also indicate that DHA deficits during gestation are associated with poorer vision acuity and behavioral problems that may not be mitigated by DHA supplementation following birth [15].

THE ROLE OF EPA. IS IT INDISPENSABLE DURING GESTATION?

Of major importance is the omega-3 acid EPA, the role of which during gestation and lactation has not yet been elucidated in full. EPA is a precursor of series 3 prostaglandins that have an inhibitory effect on PGE₂ and PGF_{2α} prostaglandins and a myorelaxation effect on the uterus. This proves especially pertinent to premature birth that is initiated by PGE₂ and PGF_{2α}. Furthermore, EPA gives rise to series 5 thromboxane that evinces considerably less pro-inflammatory activity than thromboxane A₂, whose high levels correlate with preeclampsia [4, 29]. Of major significance for the therapeutic outcome is the active transplacental transport. DHA must be bound by FATPs (*fatty acids transport proteins*). It emerges that the expression of the said proteins is dependent on the presence of EPA [73]. Furthermore, in order for DHA to become embedded in the fetal nervous system membranes, it must bind with FABPs (*fatty acid binding protein*) as a free fatty acid. Since EPA levels positively correlate with mRNA expression for all membrane proteins, a high concentration of EPA results in FABP protein expression that is present in abundance in brain tissue and which shows a high affinity for DHA [74]. DHA is transformed into EPA at the rate of 4-11%. Pregnant women who receive DHA supplementation exclusively and whose diet is devoid of EPA, may not be able to produce an appropriately balanced eicosanoid profile and their DHA transplacental transportation may be reduced leading to decreased DHA levels embedded in fetal tissues [75-77].

BEZPIECZEŃSTWO

Pierwsze badania interwencyjne oceniały efekt łącznej dawki EPA + DHA 3 g na dobę. Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka krwawień z nosa, krwawień z dróg rodnych przed porodem, niedokrwistości, zwiększonych krwawień w trakcie i po porodzie. Nie zaobserwowano również różnic między grupami jeśli chodzi o długość hospitalizowania noworodków, podniesienia ryzyka bardziej zaawansowanego stopnia opieki neonatologicznej, wad rozwojowych, zaburzeń krzepliwości u noworodków. Dane powyższe świadczą o bezpieczeństwie stosowania dawek 3 g EPA + DHA [46]. Biorąc pod uwagę większą aktywność przeciwkrzepliwą EPA niż DHA, wysokie dawki DHA można uznać za bezpieczne.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy stwierdzić, że wiele obszarów działania kwasów omega-3 nie jest jeszcze w pełni poznanych. Mamy często rozbieżności w badaniach klinicznych, dlatego trudno dojść do jednoznacznych wniosków w zakresie działania tych związków. Warty podkreślenia jest fakt, że w badaniach klinicznych, które dały pozytywne rezultaty stosowano dużo wyższe dawki, niż obecnie powszechnie rekomendowane. Bezspornie najważniejszym okresem dla suplementacji jest ostatni trymestr ciąży, czyli krytyczny okres dla rozwoju mózgu. Warto też ocenić szerszą rolę innego kwasu omega-3 - EPA oraz w jakich proporcjach z DHA go przyjmować. Obecne zalecenia w świetle nowych danych wydają się zbyt restrykcyjne i szczególnie w naszym kraju niespójne. W związku z niskim spożyciem ryb w Polsce warto zwracać uwagę na właściwą dawkę DHA w zalecanym preparacie z uwagi na fakt istnienia na polskim rynku produktów zawierających od 22-600 mg DHA w porcji dziennej.

SAFETY

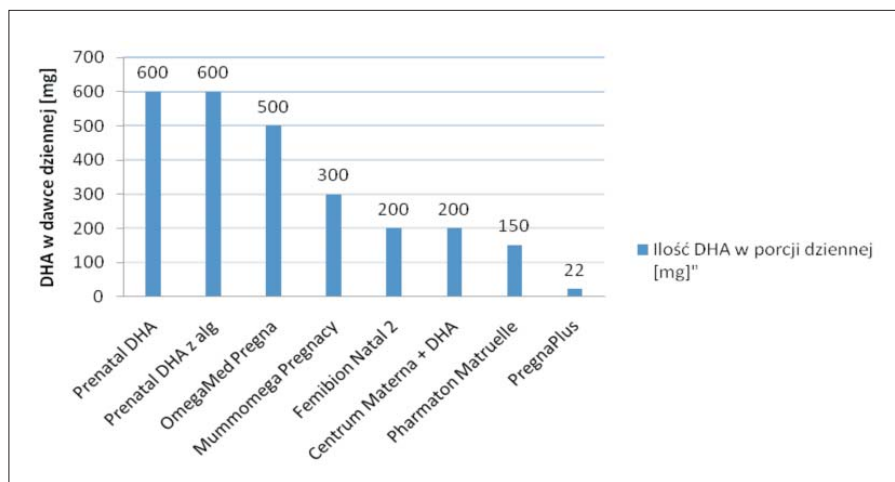
The first intervention studies aimed to evaluate the effect of a joint EPA + DHA dose of 3 g per day. No increased risk of anemia, bleedings from the nose or genital tract prior to delivery as well as increased bleeding volume throughout and following birth were observed. No divergence with respect to infant hospitalization duration, elevated risk of more advanced level of neonatal care, developmental defects and infantile coagulation disorders was also seen. The said data may be taken as support for the safety of the administration of a dose of 3 g of EPA + DHA [46]. Upon the consideration of EPA's more pronounced antithrombotic effect as opposed to DHA, high doses of DHA may be deemed safe.

CONCLUSION

In summary, it must be said that many effects of omega-3 acids have not been completely examined. The findings deriving from clinical studies are divergent and thus unequivocal conclusions are hard to draw with respect to the scope of action of these compounds. It is worth to mention that successful clinical studies used a much higher dosing regime than the ones currently universally recommended. The third trimester is indisputably the most poignant in terms of supplementation, which happens to be the critical period for brain development. The effect of another omega-3 acid - EPA also merits evaluation and it is of interest in what ratio it should be taken with DHA. In the light of novel data present guidelines seem excessively restrictive and incoherent, particularly in Poland. On account of low fish content in Polish diet, an appropriate dose of DHA in a recommended preparation is of special concern as the likely DHA content in the products available on the Polish market is likely to amount to 22-600 mg DHA per daily ration.

Ryc. 1. Zawartość kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w produktach dla kobiet w ciąży

Fig. 1. Docosahexaenoic acid (DHA) content in products for pregnant women



Piśmiennictwo / References:

- Olsen SF, Joensen HD. High liveborn birth weights in the Faroes: a comparison between birth weights in the Faroes and in Denmark. *J Epidemiol Community Health* 1985;39(1):27-32.
- People's League of Health. The nutrition of expectant nursing mothers in relation to maternal and infant mortality and morbidity. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1946;53:498-509.
- Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr* 1990;64(3):599-609.
- Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992;339(8800):1003-7.
- Williams CM, Burdge G. Long-chain n-3 PUFA: plant v. marine sources. *Proc Nutr Soc* 2006;65(1):42-50.
- Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005;26 Suppl A:S70-5.
- Innis SM. Polyunsaturated fatty acids in human milk: an essential role in infant development. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:27-43.
- Demmelmaier H, Baumheuer M, Koletzko B, Dokoupil K, Kratl G. Metabolism of U13C-labeled linoleic acid in lactating women. *J Lipid Res* 1998;39(7):1389-96.
- Jensen RG, Ferris AM, Lammi-Keefe CJ. Lipids in human milk and infant formulas. *Annu Rev Nutr* 1992;12:417-41.
- Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75(4-5):259-69.
- Innis SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007;137(4):855-9.
- Bazan NG. Cell survival matters: docosahexaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neurosci* 2006;29(5):263-71.
- Suganuma H, Arai Y, Kitamura Y, Hayashi M, Okumura A, Shimizu T. Maternal docosahexaenoic acid-enriched diet prevents neonatal brain injury. *Neuropathology* 2010;30(6):597-605.
- Zhang W, Hu X, Yang W, Gao Y, Chen J. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long-term neuroprotection against neonatal hypoxic-ischemic brain injury through anti-inflammatory actions. *Stroke* 2010;41(10):2341-7.
- Coletta JM, Bell SJ, Roman AS. Omega-3 Fatty acids and pregnancy. *Rev Obstet Gynecol* 2010;3(4):163-71.
- van Goor SA, Dijck-Brouwer DA, Erwich JJ, Schaafsma A, Hadders-Algra M. The influence of supplemental docosahexaenoic and arachidonic acids during pregnancy and lactation on neurodevelopment at eighteen months. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2011;84(5-6):139-46.
- Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304(15):1675-83.
- Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. Maternal consumption of a docosahexaenoic acid-containing functional food during pregnancy: benefit for infant performance on problem-solving but not on recognition memory tasks at age 9 mo. *Am J Clin Nutr* 2007;85(6):1572-7.
- Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(1):F45-50.
- Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE, Shaywitz BA. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med* 2005;29(4):366-74.
- Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111(1): e39-44.
- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369(9561):578-85.
- Williams C, Birch EE, Emmett PM, Northstone K. Stereoacuity at age 3.5 y in children born full-term is associated with prenatal and postnatal dietary factors: a report from a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):316-22.
- Lauritzen L, Jorgensen MH, Mikkelsen TB, Skovgaard M, Straarup EM, Olsen SF, et al. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids* 2004; 39(3):195-206.
- Furuhjelm C, Warstedt K, Fageras M, Falth-Magnusson K, Larsson J, Fredriksson M, et al. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(5):505-14.
- Calder PC, Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Miles EA. Is there a role for fatty acids in early life programming of the immune system? *Proc Nutr Soc* 2010;69(3):373-80.
- Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD, Mortensen LM, Rytter D, Secher NJ, et al. Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88(1):167-75.
- van Eijsden M, Hornstra G, van der Wal MF, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Maternal n-3, n-6, and trans fatty acid profile early in pregnancy and term birth weight: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4): 887-95.
- Smuts CM, Huang M, Mundy D, Plasse T, Major S, Carlson SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101(3):469-79.
- Secher NJ. Does fish oil prevent preterm birth? *J Perinat Med* 2007;35 Suppl 1:S25-7.
- Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2007;98(2):253-9.
- Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6): 1337-44.

33. Salvig JD, Lamont RF. Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(8):825-38.
34. Olsen SF. Is supplementation with marine omega-3 fatty acids during pregnancy a useful tool in the prevention of preterm birth? *Clin Obstet Gynecol* 2004;47(4):768-74; discussion 881-2.
35. Otto SJ, de Groot RH, Hornstra G. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69(4):237-43.
36. Hibbeln JR. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord* 2002;69(1-3):15-29.
37. Jans LA, Giltay EJ, Van der Does AJ. The efficacy of n-3 fatty acids DHA and EPA (fish oil) for perinatal depression. *Br J Nutr* 2010;104(11):1577-85.
38. Kendall-Tackett K. Long-chain omega-3 fatty acids and women's mental health in the perinatal period and beyond. *J Midwifery Womens Health* 2010;55(6):561-7.
39. Doornbos B, van Goor SA, Dijk-Brouwer DA, Schaafsma A, Korf J, Muskiet FA. Supplementation of a low dose of DHA or DHA+AA does not prevent peripartum depressive symptoms in a small population based sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(1):49-52.
40. Rees AM, Austin MP, Owen C, Parker G. Omega-3 deficiency associated with perinatal depression: case control study. *Psychiatry Res* 2009;166(2-3):254-9.
41. Wojcicki JM, Heyman MB. Maternal omega-3 fatty acid supplementation and risk for perinatal maternal depression. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(5):680-6.
42. Gerrard J, Popeski D, Ebbeling L, Brown P, Hornstra G. Dietary omega 3 fatty acids and gestational hypertension in the Inuit. *Arctic Med Res* 1991;Suppl:763-7.
43. Williams MA, Zingheim RW, King IB, Zebelman AM. Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia. *Epidemiology* 1995;6(3):232-7.
44. Mehendale S, Kilari A, Dangat K, Taralekar V, Mahadik S, Joshi S. Fatty acids, antioxidants, and oxidative stress in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100(3): 234-8.
45. Qiu C, Sanchez SE, Larrabure G, David R, Bralley JA, Williams MA. Erythrocyte omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and preeclampsia risk in Peruvian women. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274(2):97-103.
46. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003402.
47. Donahue SM, Rifas-Shiman SL, Gold DR, Jouni ZE, Gillman MW, Oken E. Prenatal fatty acid status and child adiposity at age 3 y: results from a US pregnancy cohort. *Am J Clin Nutr* 2011;93(4):780-8.
48. Lucia Bergmann R, Bergmann KE, Haschke-Becher E, Richter R, Dudenhausen JW, Barclay D, et al. Does maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and lactation lower BMI in late infancy? *J Perinat Med* 2007;35(4):295-300.
49. Lopez-Alarcon M, Furuya-Meguro MM, Garcia-Zuniga PA, Tadeo-Pulido I. [The effect of docosahexaenoic acid on the loss of appetite in pediatric patients with pneumonia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(1):5-11.
50. Cotogni P, Muzio G, Trombetta A, Ranieri VM, Canuto RA. Impact of the omega-3 to omega-6 polyunsaturated fatty acid ratio on cytokine release in human alveolar cells. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35(1):114-21.
51. Rozporządzenie Komisji Europejskiej (UE) z 19 grudnia 2006 r. *Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej* 2006;L 364/5
52. Mojska H, Socha P, Socha J, Soplinska E, Jaroszevska-Balicka W, Szponar L. Trans fatty acids in human milk in Poland and their association with breastfeeding mothers' diets. *Acta Paediatr* 2003;92(12):1381-7.
53. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N, Jr. Workshop on the Essentiality of and Recommended Dietary Intakes for Omega-6 and Omega-3 Fatty Acids. *J Am Coll Nutr* 1999;18(5):487-9.
54. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr* 2007; 98(5): 873-7.
55. Martinez M, Mougan I. Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem* 1998;71(6):2528-33.
56. Fidler N, Sauerwald T, Pohl A, Demmelair H, Koletzko B. Docosahexaenoic acid transfer into human milk after dietary supplementation: a randomized clinical trial. *J Lipid Res* 2000;41(9):1376-83.
57. Wąsowska-Królikowska K, Naruszewicz M, M. K-W. Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (PTP) i Polskiego Towarzystwa Badań nad Miazdźcą (PTBnM) dotyczące przeciwdziałania stanom niedoborowym wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w żywieniu kobiet w ciąży, niemowląt i dzieci w Polsce. *Czynniki Rzyzyka* 2007;1:3-4.
58. Socha P. Stanowisko grupy ekspertów w sprawie suplementacji kwasu dokozaheksaenowego i innych kwasów tłuszczowych omega-3 w populacji kobiet ciężarnych, karmiących piersią oraz niemowląt i dzieci do lat 3. *Standardy Medyczne* 2010;40:1-7.
59. Bednarek W, Karowicz-Bilinska A, Kotarski J, Nowak-Markwitz E, Poreba R, Spaczyński M. [Statement of Polish Gynecological Society experts about Pharmaton Matruelle for pregnant and breastfeeding women]. *Ginekol Pol* 2010;81(9):712-4.
60. Karowicz-Bilinska A, Kotarski J, Nowak-Markwitz E, Poreba R, Spaczyński M. [The statement of Polish Gynecological Society experts about vitamin and micronutrient supplements for pregnant and breastfeeding women]. *Ginekol Pol* 2010;81(2):144-8.
61. Bednarek W, Karowicz-Bilinska A, Kotarski J, Nowak-Markwitz E, Poreba R, Spaczyński M. Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania kwasów omega-3 w położnictwie. *Ginekol Pol* 2010;81(06):467-9.
62. Poreba R, Drews K, Karowicz-Bilinska A, Oszukowski P, Pawelczyk L, Radowicki S, et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie suplementacji witamin i mikroelementów podczas ciąży. *Ginekol Pol* 2011;82(05):550-3.
63. Rozporządzenie Komisji (UE) nr 440/2011 z dnia 6 maja 2011. *Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej* 2011;L 119/ 4.
64. Jensen CL. Effects of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6 Suppl):1452S-57S.

65. http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr05-10-05-2.cfm.
66. Facchinetti F, Fazzio M, Venturini P. Polyunsaturated fatty acids and risk of preterm delivery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9(1):41-8.
67. <http://www.omega3learning.uconn.edu/info/what-are-omega-3-fatty-acids/dietary-recommendations-for-omega-3-fatty-acids/>.
68. Kris-Etherton PM, Innis S, American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc* 2007;107(9):1599-611.
69. <http://www.fda.gov/food/foodsafety/product-specificinformation/seafood/foodbornecontaminants/methylmercury/ucm088765.htm>.
70. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr* 2003;143(4 Suppl):S1-8.
71. Bergmann RL, Haschke-Becher E, Klassen-Wigger P, Bergmann KE, Richter R, Dudenhausen JW, et al. Supplementation with 200 mg/day docosahexaenoic acid from mid-pregnancy through lactation improves the docosahexaenoic acid status of mothers with a habitually low fish intake and of their infants. *Ann Nutr Metab* 2008;52(2):157-66.
72. Jacobson JL, Jacobson SW, Muckle G, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly E. Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the Inuit of arctic Quebec. *J Pediatr* 2008;152(3):356-64.
73. Larque E, Krauss-Etschmann S, Campoy C, Hartl D, Linde J, Klingler M, et al. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):853-61.
74. Xu LZ, Sanchez R, Sali A, Heintz N. Ligand specificity of brain lipid-binding protein. *J Biol Chem* 1996;271(40):24711-9.
75. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Yu-Poth S, Huth P, Moriarty K, Fishell V, et al. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in the United States. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):179S-88S.
76. Burdge G. Alpha-linolenic acid metabolism in men and women: nutritional and biological implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(2):137-44.
77. Conquer JA, Holub BJ. Supplementation with an algae source of docosahexaenoic acid increases (n-3) fatty acid status and alters selected risk factors for heart disease in vegetarian subjects. *J Nutr* 1996;126(12):3032-9.