

## UCHWAŁA NR 3/2022

### ZESPOŁU DO SPRAW SUPLEMENTÓW DIETY

z dnia 7 września 2022 r.

**zmieniająca uchwałę Nr 6/2021 z dnia 30 sierpnia 2021 r. w sprawie niektórych substancji i surowców roślinnych niedozwolonych do stosowania w suplementach diety**

Na podstawie art. 9 ust. 2b pkt 1 ustawy z dnia 14 marca 1985 r. o Państwowej Inspekcji Sanitarnej (Dz. U. z 2021 r. poz.195, z późn. zm.) uchwała się, co następuje:

#### § 1.

1. W załączniku nr 1 do uchwały Nr 6/2021 Zespołu do spraw Suplementów Diety z dnia 30 sierpnia 2021 r. w sprawie niektórych substancji i surowców roślinnych niedozwolonych do stosowania w suplementach diety zmienionej uchwałą Nr 9/2021 z dnia 28 października 2021 r. po pkt 10. dodaje się punkty:

11. Ewodiamina

12. Grupa selektywnych modulatorów receptora androgenowego (SARMs)


13. Higenamina

14. Hordenina.

#### § 2.

Uchwała wchodzi w życie z dniem podjęcia.

**PRZEWODNICZĄCA ZESPOŁU  
DO SPRAW SUPLEMENTÓW DIETY**



*dr inż. Katarzyna Stoś*

## Uzasadnienie

Lista substancji i surowców roślinnych, które nie mogą być stosowane w suplementach diety zostaje uzupełniona o następujące substancje:

- Ewodiamina
- Grupa selektywnych modulatorów receptora androgenowego (SARMs)
- Higenamina
- Hordenina.

### **Ewodiamina**

Ewodiamina jest związkiem alkaloidowym o szkielecie chinazolinokarbolinowym, pozyskiwanym z suchych, niedojrzałych owoców rośliny *Evodia rutaecarpa*, znanej również jako *Tetradium rutilcarpum* (Tan i wsp., 2016; Sun i wsp. 2020; Luo i wsp., 2021). Owoce rośliny *Evodiae* znalazły zastosowanie w Tradycyjnej Medycynie Chińskiej, w szczególności w Chinach, Japonii oraz Korei (Luo i wsp., 2021).

Dostępne dane wskazują, że ewodiamina ma słabą rozpuszczalność w środowisku wodnym (Sun i wsp., 2020).

Ewodiamina wykazuje szeroką aktywność farmakologiczną taką jak działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, chroniące serce oraz regulujące przebieg chorób metabolicznych (Sun i wsp., 2020; Luo i wsp., 2021).

W badaniach *in vivo* oraz *in vitro* zwraca się szczególną uwagę na potencjał ewodiaminy w leczeniu przeciwnowotworowym, natomiast substancja ta nie została zatwierdzona klinicznie jako środek przeciwnowotworowy (Luo i wsp., 2021; Yang i wsp., 2022).

Istnieją doniesienia, że ewodiamina wywiera działanie przeciwnowotworowe poprzez hamowanie proliferacji komórek, inwazji i przerzutów, jednocześnie indukując apoptozę w wielu typach komórek nowotworowych. Jednak szybko ulega metabolizmowi i tworzące się przy udziale enzymów P450 produkty przejściowe oraz metabolity są bardziej toksyczne niż sama ewodiamina. Kliniczne zastosowanie tej substancji w leczeniu nowotworów może okazać się trudne ze względu na słabą biodostępność i potencjalną toksyczność (Luo i wsp., 2021).

Stwierdzono, że ewodiamina wykazuje znaczną hepatotoksyczność oraz kardiotoxyczność, dlatego też powinna być monitorowana w warunkach klinicznych (Sun i wsp., 2020).

Należy mieć także na uwadze, że suplementy diety według definicji wskazanej w ustawie o bezpieczeństwie żywności i żywienia są traktowane jako produkty spożywcze i nie mogą wykazywać działania leczniczego/terapeutycznego.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki oraz nadrzędność zasady, że żywność wprowadzana do obrotu musi być bezpieczna dla zdrowia konsumentów zdaniem Zespołu ds. Suplementów Diety ewodiamina nie powinna być stosowana w produkcji suplementów diety.

Piśmiennictwo:

- Qiang Sun, Long Xie, Jiawen Song, Xiaofang Li: *Evodiamine: A review of its pharmacology, toxicity, pharmacokinetics and preparation researches*; Journal of Ethnopharmacology, 262 (2020) 113164
- Chaodan Luo, Jingwen Ai, Erfang Ren, Jianqiang Li, Chunmei Feng, Xinrong Li, Xiaojie Luo: *Research progress on evodiamine, a bioactive alkaloid of Evodiae fructus: Focus on its anti-cancer activity and bioavailability (Review)*; Experimental and Therapeutic Medicine, 22: 1327, 2021
- Qunyou Tan, Jingqing Zhang: *Evodiamine and its role in chronic diseases*; Advances in Experimental Medicine and Biology; 2016, vol. 929, 315-328
- Ruolan Yang, Jingjing Ma, Hui Guo Qinghua Meng, Yuwei Wan, Hao Yan, Ruyi Jin, Zhi Li, Lingjie Meng: *Synthesis and antitumor activity of evodiamine derivatives with nitro, amino, and methoxy groups*; Natural Product Communications; 2022, vol., 17(2): 1–7

### **Grupa selektywnych modulatorów receptora androgenowego (SARMs)**

Selektywne modulatory receptorów androgenowych (z ang. *Selective androgen receptor modulators – SARMs*) to grupa związków określanych jako niesteroidowe związki o aktywności anabolicznej (Thevis i wsp, 2008). Substancje te zostały umieszczone przez Światową Agencję Antydopingową (WADA) na liście substancji i metod zabronionych w sporcie w grupie S1 „*Środki Anaboliczne; „Inne środki anaboliczne”*”.

Oprócz substancji takich jak LGD-4033 (ligandrol), MK-2866 (enobosarm, ostaryna), andaryna (S4), RAD-140 (testolone), znajdujących się na liście substancji niedozwolonych do stosowania w suplementach diety ustalonej w uchwałach Zespołu do spraw Suplementów Diety

Nr 2/2021 z dnia 30 sierpnia 2021 r. oraz Nr 9/2021 z dnia 28 października 2021 r., w grupie SARMs można wymienić m. in. takie substancje jak:

- GW501516 (GW1516, Cardarine, Endurobol)
- YK-11
- S-23
- LGD-2226
- LGD-3303
- BMS-564,929
- LY-2452473 (TT-701)
- AC-262,356
- SR9009 (Stenabolic)
- S-40503
- LG121071 (LGD-121071)
- TFM-4AS-1.

SARMs stanowią grupę substancji wykazujących potencjalne działanie terapeutyczne. Obecnie pozostają one przede wszystkim na etapie badań *in vitro* oraz w modelach zwierzęcych. Substancje te stwarzają możliwości terapeutyczne w wielu różnych chorobach, w tym w zaniku tkanki mięśniowej związanej z oparzeniami, nowotworami lub schyłkowej niewydolności nerek, osteoporozie, zespole kruchości oraz *hipogonadyzmie* (Narayanan i wsp., 2008; Narayanan i wsp., 2018).

Obecnie nie ma zatwierdzonych przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (*FDA-Food and Drug Administration*) wskazań dla SARMs, natomiast naukowcy badają potencjalne zastosowania tych związków (Solomona i wsp., 2018; Christiansen i wsp., 2020).

Wczesne badania kliniczne wykazały potencjalne zastosowania SARMs w leczeniu kacheksji związanej z rakiem, łagodnego przerostu gruczołu krokowego, hipogonadyzmu oraz raka piersi (Solomona i wsp., 2018).

Według Christiansen i wsp. (2020) selektywne modulatory receptora androgenowego zostały zbadane pod względem możliwości wykorzystania w terapiach wielu schorzeń, w tym osteoporozy, choroby Alzheimera, raka piersi, wysiłkowego nietrzymania moczu, raka prostaty, łagodnego przerost gruczołu krokowego, antykoncepcji, hipogonadyzmie, dystrofii mięśniowej Duchenne'a (DMD) i sarkopenii/wyniszczeniu mięśniowego/kacheksji nowotworowej.

Należy mieć na uwadze, iż SARMS mogą wykazywać działania niepożądane. Z opublikowanego w 2017 r. przez FDA ostrzeżenia wynika, iż u osób przyjmujących produkty zawierające SARMS występowały reakcje niepożądane zagrażające życiu, w tym toksyczny wpływ na wątrobę. Wskazano, iż substancje te mogą potencjalnie zwiększać ryzyko zawału serca i udaru, natomiast długoterminowe skutki ich stosowania na organizm człowieka nie są znane (USFDA, 2017).

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki oraz nadrzędność zasady, że żywność wprowadzana do obrotu musi być bezpieczna dla zdrowia konsumentów zdaniem Zespołu ds. Suplementów Diety SARMS nie powinny być stosowane w produkcji suplementów diety.

#### Piśmiennictwo:

- Thevis M., Schänzer W.: *Mass spectrometry of selective androgen receptor modulators*; J Mass Spectrom., 2008;43(7):865-876
- WADA: *Światowy Kodeks Antydopingowy. Standard międzynarodowy lista substancji i metod zabronionych*; 2022
- Ramesh Narayanan, Michael L. Mohler, Casey E. Bohl, Duane D. Miller, James T. Dalton: *Selective androgen receptor modulators in preclinical and clinical development*; Nucl Recept Signal., 2008, 6(1):e010
- Zachary J. Solomona, Jorge Rivera Mirabal, Daniel J. Mazur, Taylor P. Kohna, Larry I. Lipshultz, Alexander W. Pastuszak: *Selective androgen receptor modulators (SARMS) - current knowledge and clinical applications*; Sex Med Rev., 2019, 7(1): 84–94
- Ramesh Narayanan, Christopher C. Coss, James T. Dalton: *Development of selective androgen receptor modulators (SARMS)*; Mol Cell Endocrinol; 2018, 465: 134–142
- Andrew R. Christiansen, Larry I. Lipshultz, James M. Hotaling, Alexander W. Pastuszak: *Selective androgen receptor modulators: the future of androgen therapy?*; Translational Andrology and Urology; 2020, 9(Suppl 2), 135-148
- United States Food & Drug Administration: *FDA In Brief: FDA warns against using SARMS in body-building products*, <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-against-using-sarms-body-building-products> (Oct. 31, 2017)

## Higenamina

Higenamina jest  $\beta$ -2 agonistą pochodzenia roślinnego. Substancja ta od 2017 r. znajduje się na Liście substancji i metod zabronionych Światowego Kodeksu Antydopingowego w grupie S3. BETA-2 AGONIŚCI „Zabronione w każdym czasie (podczas zawodów i poza zawodami)” (Kozhuharov i wsp., 2022; WADA, 2022).

Higenamina występuje naturalnie w takich roślinach jak *Nelumbo nucifera*, *Tinospora crispa*, *Nandina domestica*, *Gnetum parvifolium*, *Asarum siebodii*, *Asarum heterotropoides*, *Aconitum carmichaelii* i *Aristolochia brasiliensis* (Kozhuharov i wsp., 2022).

Substancja ta wykazuje różnorodne działania farmakologiczne dotyczące układu sercowo-naczyniowego. Wpływa ona na poprawę metabolizmu energetycznego kardiomiocytów, aktywację fibroblastów sercowych, stres antyoksydacyjny oraz przeciwdziałanie apoptozie. Zgromadzone dowody z różnych badań in vivo oraz in vitro wykazały, że higenamina wpływa m.in. na łagodzenie niewydolności serca, zmniejszenie uszkodzenia niedokrwiennego serca/reperfuzyjnego urazu, osłabienie patologicznego zwłóknienia i dysfunkcji serca (Wen i wsp., 2022).

Higenamina wykazuje działanie inotropowe oraz chronotropowe.

W kilku badaniach klinicznych wykazano, że substancja ta może w sposób ciągły zwiększać częstość akcji serca u zdrowych osób, jak również u pacjentów z chorobami serca, natomiast wpływ na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi jest różny (Wen i wsp., 2022).

Higenamina jest substancją o dużej wartości badawczej oraz perspektywach rozwoju. Według Wen i wsp. (2022) obecnie konieczne jest zintensyfikowanie badań nad efektami farmakologicznymi higenaminy i jej mechanizmem działania, aby wspomóc jej rozwój oraz zastosowanie kliniczne.

Należy mieć na uwadze, iż stosowanie tej substancji może wiązać się z działaniami niepożądanymi.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że u pacjentów leczonych higenaminą występuje w różnym stopniu duszność, kołatanie serca, zawroty głowy, ból głowy, ucisk w klatce piersiowej i inne działania niepożądane (Cao i wsp., 2012; Zhou i wsp., 2012; Wen i wsp. 2022). Toksyczne działanie higenaminy dotyczy głównie układu sercowo-naczyniowego i nerwowego (Chan, 2009; Chen i wsp., 2012; Wen i wsp., 2022). Cechy sercowo-naczyniowe obejmują

wysokie ciśnienie krwi, ból w klatce piersiowej, kołatanie serca i bradykardię (Du i wsp., 2014; Wen i wsp., 2022).

Dlatego też należy wszechstronnie ocenić stosowanie higenaminy w zapobieganiu, leczeniu oraz diagnozowaniu chorób serca podczas stosowania klinicznego.

Należy mieć także na uwadze, że suplementy diety według definicji wskazanej w ustawie o bezpieczeństwie żywności i żywienia są traktowane jako produkty spożywcze i nie mogą wykazywać działania leczniczego/terapeutycznego.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki oraz nadrzędność zasady, że żywność wprowadzana do obrotu musi być bezpieczna dla zdrowia konsumentów zdaniem Zespołu ds. Suplementów Diety higenamina nie powinna być stosowana w produkcji suplementów diety.

#### Piśmiennictwo:

- Vanya Rangelov Kozhuharov, Kalin Ivanov, Stanislava Ivanova: *Higenamine in plants as a source of unintentional doping*; *Plants*, 2022, 11, 354
- WADA: *Światowy Kodeks Antydopingowy Standard międzynarodowy lista substancji i metod zabronionych*, 2022
- Jianxia Wen, Mingjie Li, Wenwen Zhang, Haoy Wang, Yan Bai, Junjie Hao, Chuan Liu, Ke Deng, Yanling Zhao: *Role of higenamine in heart diseases: A mini-review*; *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 12: 798495
- Yan Cao, Zizheng Wang, Feng Wang, Lele Zhang, Xiao-wen Wang, G. Shao, Q. Meng, Rui Yang: *Detection of coronary heart disease with <sup>99m</sup>Tc-MIBI myocardial perfusion imaging stressed by intravenous infusion of higenamine hydrochloride*; *Chin. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, 32, 203-205
- Zhou W., Wang F., Zhang L. L., Jiang Y., Wang, M., Ye, F.: *Myocardial perfusion imaging with higenamine hydrochloride stress studies in diagnosis of coronary artery disease*; *Chin. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2012, 32, 408-412
- Thomas Y.K. Chan: *Aconite poisoning*; *Clin. Toxicol.*, 2009, 47, 279–285
- Sammy Pak Lam Chen, Sau Wah Ng, Wing Tat Poon, Chi Kong Lai, Teresa Man Shan Ngan, Man Li Tse, Thomas Yan Keung Chan, Albert Yan Wo Chan, Tony Wing Lai Mak.: *Aconite poisoning over 5 years: a case series in Hong Kong and lessons towards herbal safety*; *Drug Saf.*, 2012, 35(7), 575–587
- Du Yanrong, Li Fang, Wang Qian, Li Dianfu, Long Mingqing, Liu Yimin, Li Bilu: *Efficacy and safety of a novel pharmacological stress test agent – higenamine in*

*radionuclide myocardial perfusion imaging: Phase II clinical trial*; Chin. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2014, 34, 35–38

### **Hordenina**

Hordenina (N,N-dimetylotyramina) jest alkaloidem fenetylaminowym, występującym w takich roślinach jak zboże, kielkujący jęczmień, kaktus. W niewielkich ilościach hordenina występuje także w gorzkiej pomarańczy (Biesterbos i wsp, 2019; Hoffman i wsp., 2009).

Badania wskazują, iż substancja ta charakteryzuje się różnymi właściwościami, m. in. wpływa na melanogenezę poprzez hamowanie produkcji cAMP czy zwiększa częstotliwość oddechową i pracę serca u koni (Kim i wsp., 2013; Steiner i wsp., 2016; Biesterbos i wsp, 2019).

Według Biesterbos i wsp. (2019) maksymalna dzienna dawka hordeniny dotycząca bezpiecznego jej pobrania poprzez suplementy diety nie została w piśmiennictwie ustalona.

Badania wykazały również jej znaczną aktywność przeciw hiperprolaktynemiczną u szczurów. Podawanie hordeniny szczurom przywracało poziom estradiolu, indukowało przerost przysadki mózgowej i zmniejszało akumulację prolaktyny w surowicy i przysadce mózgowej (Wang i wsp., 2020).

Działanie farmakologiczne hordeniny związane jest z jej ochronną rolą przed hiperglikemią (badanie na zwierzętach) czy zahamowaniem melanogenezы (badanie in vitro). Ten ostatni efekt hordeniny zwrócił uwagę ze względu na możliwość zmniejszenia nadprodukcji melaniny, pigmentu skóry, który powoduje szereg problemów skórnych, takich jak piegi, plamy starcze i melazmę. Jednak sympatykomimetyczny wpływ hordeniny może być niebezpieczny dla człowieka. Działanie inotropowe na serce, zwiększenie skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz zwiększenie objętości obwodowego przepływu krwi wraz ze zwiększeniem częstotliwości oddechów przypisuje się jej strukturalnemu podobieństwu do neurotransmiterów (Sobiech i wsp., 2020).

Istnieje możliwość akumulacji hordeniny w mózgu, ponieważ może ona przekroczyć barierę krew-mózg. Jednakże w celu zbadania psychofarmakologicznych właściwości hordeniny, zwrócono uwagę na potrzebę przeprowadzenia dalszych badań in vivo (Sobiech i wsp., 2020).



Ze względu na fakt, iż związek ten powstaje także w korzeniach *Hordeum vulgare* L. podczas kiełkowania ziaren jęczmienia, analizie podlegało piwo (Brauers i wsp., 2013; Sommer i wsp., 2020). Stężenie hordeniny wykryte w komercyjnych próbkach piwa wynosiło 0,3–6,3 mg/l (Sommer i wsp., 2020).

Z badań pilotażowych opartych na spożyciu 1 l piwa o wysokiej zawartości hordeniny ( $6,30 \pm 0,19$  mg/l) przez 4 ochotników stwierdzono maksymalne stężenia w osoczu na poziomie 1,98–2,85  $\mu$ g/l. Poziom ten wydaje się być zbyt niski, aby wywołać efekt poprzez bezpośrednią interakcję z receptorem dopaminy D2 (Sommer i wsp., 2017; Sobiech i wsp., 2020).

Dotychczas nie istnieją dane dotyczące farmakokinetyki hordeniny po spożyciu suplementu diety. Dlatego ważnym celem naukowym może być ocena prawdopodobieństwa interakcji hordeniny z receptorem dopaminowym D2 oraz jej efektów farmakologicznych po podaniu suplementów diety bogatych w hordeninę.

Ze względu na fakt, iż bezpieczeństwo stosowania hordeniny jest nieznane, substancja ta została włączona do listy „*DoD Prohibited Dietary Supplement Ingredients*” (USU, 2022).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz nadrzędność zasady, że żywność wprowadzana do obrotu musi być bezpieczna dla zdrowia konsumentów, zdaniem Zespołu ds. Suplementów Diety hordenina nie powinna być stosowana w produkcji suplementów diety.

#### Piśmiennictwo:

- Jacqueline W. H. Biesterbos, Dick T. H. M. Sijma, Ruud van Damb, Hans G. J. Molb: *A health risk for consumers: the presence of adulterated food supplements in the Netherlands*; Food Additives & Contaminants: Part A, 2019
- Sang-Cheol Kim, Jin-Hyunk Lee, Moo-Han Kim, Jung-A. Lee, Yum Beom Kim, Eunsun Jung Young-Soo Kim, Jongsung Lee Deokhoon Park: *Hordenine, a single compound produced during barley germination, inhibits melanogenesis in human melanocytes*; Food Chem. 2013, 141, 174–18
- Steiner I., Brauers, G., Temme, O., Daldrup T.: *A sensitive method for the determination of hordenine in human serum by ESI+ UPLC-MS/MS for forensic toxicological applications*; Anal. Bioanal. Chem. 2016, 408, 2285–2292

- Jay R Hoffman, Jie Kang, Nicholas A Ratamess, Stefanie L Rashti, Christopher P Tranchina, Avery D Faigenbaum: *Thermogenic effect of an acute ingestion of a weight loss supplement*; Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2009, 1-9
- Xiong Wang, Run Zhu Guo, Li Ma, Qiao Yan Ding, Jun Hua Meng, Yong Gang Chen, Jin-hu Wu: *Antiprolactinoma effect of hordenine by inhibiting MAPK signaling pathway activation in rats*; Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020, 1-9
- Monika Sobiech, Joanna Giebułtowicz, Piotr Lulinski: *Application of magnetic core-shell imprinted nanoconjugates for the analysis of hordenine in human plasma-preliminary data on pharmacokinetic study after oral administration*; Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68, 14502-14512
- Brauers G., Steiner I., Daldrup T.: *Quantification of the biogenic phenethylamine alkaloid hordenine by LC-MS/MS in beer*; Toxichem. Krimtech., 2013, 80, 323–326
- Sommer T., Hubner H., El Kerdawy A., Gmeiner P., Pischetsrieder M., Clark T.: *Identification of the beer component hordenine as food-derived dopamine D2 receptor agonist by virtual screening a 3D compound database*; Sci. Rep. 2017, 7, 44201
- Sommer T., Göen T., Budnik N., Pischetsrieder M.: *Absorption, biokinetics, and metabolism of the dopamine D2 receptor agonist hordenine (N,N-dimethyltyramine) after beer consumption in humans*; J. Agric. Food Chem., 2020, 68, 1998–2006
- USU, CHAMP, Department of Defense Dietary Supplement Resources: *Hordenine in dietary supplements: Why avoid it?*; 7.03.2022;  
<https://www.opss.org/article/hordenine-dietary-supplements-why-avoid-it>