

Górne tolerowane poziomy spożycia witamin i składników mineralnych

AGNIESZKA WOŹNIAK, KATARZYNA STOŚ, MACIEJ OŁTARZEWSKI

Definicja

Górny tolerowany poziom spożycia (Tolerable Upper Intake Level), nazywany także górnym bezpiecznym poziomem spożycia (Upper Safe Level), w skrócie UL, to najwyższy biologicznie tolerowany poziom zwyczajowego spożycia danego składnika ze wszystkich źródeł (z żywności, wody pitnej, suplementów diety – łącznie) niewywołujący niekorzystnych efektów zdrowotnych u prawie wszystkich (97,5 %) osób w danej populacji. Zwyczajowe spożycie danego składnika większe niż ustalony dla niego poziom UL stwarza potencjalne ryzyko wystąpienia niekorzystnych efektów zdrowotnych (1).

Niekorzystny efekt zdrowotny według WHO to zmiana w morfologii, fizjologii, wzroście, rozwoju lub długości życia organizmu, która powoduje upośledzenie zdolności funkcjonalnej lub upośledzenie zdolności do kompensacji dodatkowego stresu lub wzrostu podatności na szkodliwe działanie innych czynników środowiskowych (2).

Na niekorzystne działanie składników odżywczych mają wpływ zmiany fizjologiczne zachodzące w ciągu życia danej osoby, takie jak np. wzrost, dojrzewanie. W związku z tym wartości UL określane są dla różnych grup populacji ogólnej, takich jak niemowlęta, dzieci, dorośli, osoby starsze, kobiety w okresie ciąży lub laktacji, w tym dla osób szczególnie wrażliwych. Nie dotyczą natomiast niektórych subpopulacji, np. osób mających określone predyspozycje genetyczne lub określone schorzenia, w wyniku których osoby te mogą być szczególnie podatne na występowanie jednego lub więcej działań niepożądanych, wynikających ze spożycia danego składnika. Uwzględnienie tych osób przy określaniu poziomów UL powodowałoby, że wartości UL byłyby znacznie niższe niż są niezbędne, żeby uchronić większość osób w danej populacji przed niekorzystnymi skutkami nadmiernego spożycia danych składników. Nie mają również zastosowania u osób, u których wielkość i sposób spożycia danego składnika wynika ze wskazań lekarskich. Przy ustalaniu poziomu UL dla danego składnika brana jest również pod uwagę jego biodostępność. Duży wpływ na nią ma forma chemiczna składnika. Zależy

też od takich czynników, jak: dawka, interakcje danego składnika z innymi składnikami diety i spożywaną żywnością (spożycie z żywnością lub bez, np. na czczo, między posiłkami), a także stan odżywienia osób w danej populacji (3, 4).

Ustalanie wartości UL – ocena ryzyka

Wartości UL zostały ustalone przez ekspertów EFSA w oparciu o opracowany przez ekspertów FAO/WHO w 1995 r. ogólny model przeprowadzania oceny ryzyka dla czynników biologicznych i chemicznych, biorący jednak pod uwagę pełnione przez składniki odżywcze funkcje w organizmie, ryzyko ich niedoboru i związane z tym zaburzenia funkcjonowania organizmu (3, 5). Podobny model oceny ryzyka składników odżywczych został zastosowany w USA i Kanadzie (4, 6-9). Ocena ryzyka to ocena prawdopodobieństwa wystąpienia u ludzi niekorzystnych efektów zdrowotnych wynikających z nadmiernej ekspozycji środowiskowej (w tym przypadku: składników odżywczych z żywności, wody, suplementów diety, leków) (5). Jej przeprowadzenie obejmuje następujące działania:

Krok 1. Identyfikacja zagrożeń – identyfikacja znanych lub potencjalnych negatywnych skutków zdrowotnych wynikających ze spożycia zbyt dużych ilości danego składnika odżywczego. Polega ona na zebraniu i ocenie wszystkich dostępnych informacji dotyczących negatywnych skutków związanych ze spożyciem danego składnika odżywczego. Kończy się podsumowaniem dowodów potwierdzających zdolność substancji odżywczej do wywoływania jednego lub więcej rodzajów skutków niepożądanych u ludzi. Dane ocenia się też pod względem jakości i zakresu.

Krok 2. Charakterystyka zagrożeń – jakościowa i ilościowa ocena charakteru działań niepożądanych składnika odżywczego, obejmująca ocenę odpowiedzi na dawkę, tj. określenie związku między przyjmowaniem składników pokarmowych (dawką) a działaniem niepożądanym (pod względem częstotliwości i nasilenia). Aby wyznaczyć wartość UL, określa się najpierw najwyższy poziom spożycia danego składnika, przy którym jeszcze nie obserwuje się występowania niekorzystnych efektów zdrowotnych – NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) lub najniższy poziom spożycia danego składnika, przy którym obserwuje się już niekorzystne efekty zdrowotne – LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) oraz tzw. współczynnik niepewności (związany z ekstrapolacją zaobserwowanych danych na ogólną populację). Następnie oblicza się wartość UL poprzez podzielenie wartości NOAEL lub LOAEL przez współczynnik niepewności.

Krok 3. Ocena narażenia – ocena rozkładu zwyczajowego dziennego spożycia składników odżywczych wśród osób wchodzących w skład populacji.

Krok 4. Charakterystyka ryzyka – analizuje wnioski z kroków od 1 do 3 i charakteryzuje ryzyko. Zasadniczo za ryzyko uważa się prawdopodobieństwo wystąpienia niekorzystnego efektu (i jego nasilenia). Ryzyko zależy od tego, jaka część populacji przekracza UL oraz wielkości i czasu trwania nadmiernego spożycia.

UL nie jest więc zalecanym poziomem spożycia, a wyznaczoną na podstawie dostępnych badań przez różne grupy ekspertów górną granicą zwyczajowego spożycia, której nie powinno się przekraczać, żeby zachować zdrowie.

Ustalone wartości UL oraz ich aktualizacja

Wartości UL są określone dla tych składników, dla których istnieją wystarczające dowody naukowe potwierdzające występowanie negatywnych efektów zdrowotnych związanych ze spożyciem dużych ilości danego składnika.

Wartości UL zaproponowane zostały przez różne grupy ekspertów. Ekspersi z Komitetu Naukowego ds. Żywności (Scientific Committee on Food – SCF) we współpracy z Panelu Naukowym ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii (Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies – NDA) Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority – EFSA) określili górne tolerowane poziomy spożycia (UL) dla takich witamin i składników mineralnych, jak: kwas nikotynowy i amid kwasu nikotynowego, jako dwóch form chemicznych niacyny, witamina B₆, foliany (kwas foliowy), witaminy: A, D, E oraz wapń, magnez, cynk, miedź, jod, selen, molibden, fluor i bor. Ze względu na brak dostatecznych dowodów naukowych potwierdzających występowanie negatywnych efektów zdrowotnych związanych ze spożyciem dużych ilości biotyny, β -karotenu, kwasu pantotenowego, witamin: B₁, B₂, B₁₂, C, K oraz składników mineralnych, takich jak: chlor, chrom, żelazo, mangan, nikiel, fosfor, potas, krzem, sód, cyna, wanad, poziomy UL nie zostały dla tych składników ustalone (3, 10-12).

Na wniosek Komisji Europejskiej (KE) Panel EFSA ds. Żywienia, Nowej Żywności i Alergenów Pokarmowych (NDA) został zobowiązany do aktualizacji górnych tolerowanych poziomów spożycia (UL) witaminy A, β -karotenu, witaminy D, witaminy E, witaminy B₆, folianów/kwasu foliowego, żelaza, selenu i manganu. Zgodnie z wytycznymi tego Panelu, dotyczącymi ustalania i stosowania poziomów UL dla witamin i składników mineralnych oraz sporządzonym na ich podstawie protokołem, ocena ryzyka zawierała etap oceny spożycia danego składnika, której dokonano w oparciu o dane dostępne w kompleksowej bazie danych EFSA dotyczącej spożycia żywności (EFSA Comprehensive Food Consumption Database) oraz w bazie danych EFSA dotyczącej składu żywności (EFSA Food Composition Database). Miało to zapewnić oszacowanie rozkładu zwyczajowego spożycia poszczególnych składników wśród osób z populacji Unii Europejskiej, z uwzględnieniem płci, wieku, a także, jeśli takie dane są dostępne, stanu fizjologicznego (ciąża, laktacja). Kompleksowa charakterystyka ryzyka związanego ze spożyciem poszczególnych witamin i składników mineralnych wymagała oceny ich spożycia ze wszystkich źródeł pokarmowych, tj. uwzględnienia ich naturalnej zawartości w żywności, w tym w wodzie, a także ilości pochodzącej z żywności wzbogaconej w te składniki oraz z suplementów diety (13, 14).

Panel EFSA ds. Żywienia, Nowej Żywności i Alergenów Pokarmowych (NDA) wydał ponowne opinie naukowe dotyczące górnych tolerowanych poziomów spożycia (UL) dla

witaminy A, β -karotenu, witaminy D, witaminy E, witaminy B₆, folianów, żelaza, selenu i manganu (15-22).

Poziomy UL dla poszczególnych witamin i składników mineralnych zostały ustalone również przez inne jednostki naukowe, tj. Grupę Ekspertów ds. Witamin i Składników Mineralnych Wielkiej Brytanii (the UK Expert Group on Vitamins and Minerals – EVM) oraz amerykański Instytut Medycyny (The US Institute of Medicine – IOM; obecnie: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine). Górne tolerowane poziomy spożycia proponowane przez różnych ekspertów różnią się często wartościami, np. poziom UL dla cynku ustalony przez EFSA dla osób dorosłych wynosi 25 mg/dobę, a przez IOM 40 mg/dobę. Ponadto IOM określił również górne tolerowane poziomy spożycia dla składników, dla których wartości UL nie zostały ustalone przez EFSA, np. dla witaminy C czy żelaza. Dla większości składników poziom UL uwzględnia wszystkie źródła składnika w diecie, a dla innych spożycie tylko z suplementów diety czy produktów wzbogacanych, np. w przypadku magnezu (3, 4, 7, 8).

Do oceny ryzyka nadmiernego spożycia poszczególnych witamin i składników mineralnych w populacji polskiej zaleca się stosowanie wartości UL ustalonych przez ekspertów EFSA. Jeśli wartości UL dla danego składnika nie zostały przez nich ustalone, można skorzystać z wartości UL zaproponowanych przez innych ekspertów, przede wszystkim IOM. Z tego względu w tym opracowaniu *Norm żywienia dla populacji Polski* przedstawiono UL ustalone przede wszystkim przez ekspertów EFSA.

Ryzyko przekroczenia poziomu UL

Spożycie witamin i składników mineralnych z diety rzadko wiąże się z ryzykiem przekroczenia poziomu UL. Jednak z dostępnych danych naukowych wynika, że zdarzają się przypadki nadmiernego spożycia niektórych składników, zwłaszcza u dzieci. Najczęściej przekroczenie poziomu UL w diecie obserwuje się w przypadku cynku u dzieci. Spożycie z diety tego składnika większe od wartości UL stwierdzono m.in. u dzieci w Danii, Belgii, Grecji (UL wg EFSA), a także w Stanach Zjednoczonych (UL wg IOM) (23–28). Obserwowane były również przypadki spożycia z diety witaminy A (w formie retinolu) przekraczającego wartości UL (wg EFSA lub wg IOM) u dzieci w różnych krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych oraz u kobiet w wieku 51–69 lat w Danii (23, 24, 27, 28). Ponadto w różnych badaniach odnotowano również przypadki nadmiernego spożycia z diety (UL wg EFSA lub IOM) takich składników, jak: kwas foliowy, miedź, magnez, selen u dzieci, a także sód u dzieci i dorosłych (23, 27, 28).

W badaniu epidemiologicznym przeprowadzonym w Polsce przez Warszawski Uniwersytet Medyczny w ramach NPZ w latach 2017–2020 r. u osób w wieku 19–64 lat zaobserwowano przekroczenie wartości UL w przypadku witaminy C (UL wg IOM) u 0,4 % kobiet w wieku 19–30 lat oraz 0,2 % kobiet w wieku 31–50 lat, wapnia (UL wg EFSA) i żelaza (UL wg IOM) u 1 % mężczyzn w wieku 19–30 lat oraz cynku (UL wg EFSA) u 1 % mężczyzn w wieku 51–64 lata (29).

Znacznie częściej obserwuje się przekroczenie poziomu UL (wg EFSA lub wg IOM) dla witamin i składników mineralnych u osób stosujących suplementy diety. Przypadki nadmiernego spożycia, łącznie z diety i suplementów, obserwowano zarówno u dzieci, jak i u młodzieży i dorosłych w różnych krajach europejskich, w Stanach Zjednoczonych i w Korei, najczęściej dla takich składników, jak: witamina A (w formie retinolu), kwas foliowy, witamina C, cynk, żelazo, magnez, rzadziej dla witamin E i D. Ponadto stwierdzono przekroczenie wartości UL u dzieci w przypadku miedzi, selenu i jodu, u młodzieży w przypadku niacyny, u młodzieży i dorosłych w przypadku witaminy B₆ oraz u dorosłych w przypadku wapnia (23, 25, 28–35). W krajowym reprezentatywnym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Polsce w latach 2019-2020 przez NIZP PZH-PIB we współpracy z EFSA stwierdzono przypadki przekroczenia wartości UL (wg EFSA) dla witaminy B₆ (jedna kobieta) oraz magnezu (dwóch mężczyzn i jednej kobiety) z samych suplementów diety. Ponadto spożycie witaminy B₆ i witaminy D z suplementów diety było równe wartościom UL odpowiednio: u jednego mężczyzny i dwóch kobiet (36).

Warto zaznaczyć, iż w 2002 r. przyjęto Dyrektywę 2002/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 10 czerwca 2002 r. w sprawie zbliżenia ustawodawstwa Państw Członkowskich odnoszącego się do suplementów diety (37). Jednak do tej pory na poziomie UE nie określono wiążących najwyższych dopuszczalnych poziomów tych składników odżywczych w suplementach diety, natomiast określono kryteria, jakie należy brać pod uwagę.

W świetle obowiązującego ustawodawstwa, przy określaniu maksymalnych ilości witamin i składników mineralnych w suplementach diety i żywności wzbogacanej należy brać pod uwagę górne tolerowane (bezpieczne) poziomy spożycia (UL) ustalone na podstawie naukowej oceny ryzyka oraz spożycie witamin i składników mineralnych z innych źródeł w diecie, a także referencyjne wartości spożycia danego składnika (38, 39). Kwestie dotyczące poziomów witamin i składników mineralnych w suplementach diety zostały omówione w odrębnym rozdziale.

Górne tolerowane poziomy spożycia dla witamin

Witamina A

Dokonując oceny ryzyka dla witaminy A, eksperci EFSA rozpatrywali takie niekorzystne efekty zdrowotne spożywania dużych dawek tej witaminy, jak: hepatotoksyczność, negatywny wpływ na metabolizm kości (obniżenie gęstości kości, co sprzyja złamaniom), negatywny wpływ na metabolizm lipidów, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego u niemowląt (wypukłe ciemniaczko). Najwięcej uwagi poświęcili jednak działaniu teratogennemu witaminy A, prawdopodobnie z powodu ciężkiego i nieodwracalnego charakteru tej formy toksyczności. Wartość UL dla witaminy A została ustalona w oparciu o wyniki badania Rothmana i wsp. (40), w którym stwierdzono, że codzienne spożycie przez kobiety w ciąży witaminy A przekraczające 3000 µg RE (równoważnika retinolu) znacznie zwiększyło ryzyko wad rozwojowych u ich dzieci. Ze względu na to, że ryzyko wad rozwojowych płodu występuje na bardzo wczesnym etapie ciąży, eksperci EFSA

zaproponowali wartość UL dla witaminy A równą 3000 µg RE na dobę dla wszystkich kobiet w wieku rozrodczym, także w okresie laktacji. Wartość ta jest 2,5-krotnie niższa niż dobową dawkę witaminy A mogąca powodować hepatotoksyczność w wyniku długotrwałego przyjmowania tej witaminy i w związku z tym ma również zastosowanie dla mężczyzn. Przyjęty poziom UL uwzględnia witaminę A pochodzącą ze wszystkich źródeł (z diety, z suplementów diety). Wartości UL dla dzieci wyznaczono, korygując wartość przyjętą dla osób dorosłych poprzez uwzględnienie różnic w podstawowej przemianie materii w porównaniu z osobami dorosłymi, w zależności od powierzchni ciała (masy ciała) (3).

Ekspersi EFSA na wniosek KE ponownie ocenili bezpieczeństwo spożycia witaminy A pod kątem negatywnych skutków zdrowotnych nadmiernego spożycia tej witaminy. Po analizie dostępnych danych dotyczących teratogennego i hepatotoksycznego działania witaminy A spożywanej w dużych ilościach oraz związku jej nadmiernego spożycia ze zdrowiem kości, eksperci EFSA ponownie uznali teratogenność za krytyczny efekt, na którym należy oprzeć UL dla witaminy A, i zaproponowali utrzymanie wartości UL dla witaminy A na poziomie 3000 µg RE/dobę dla wszystkich osób dorosłych: mężczyzn, kobiet, w tym kobiet w ciąży i karmiących oraz kobiet po menopauzie, a w przypadku dzieci wartości UL uzyskane poprzez skalowanie allometryczne (wyprowadzając dodatkowo wartości UL dla niemowląt). Zdaniem ekspertów EFSA na podstawie dostępnych danych dotyczących spożycia, populacje europejskie prawdopodobnie nie przekroczą UL dla witaminy A, jeśli spożycie wątroby, podrobów i ich produktów jest ograniczone do jednego razu w miesiącu lub rzadziej. Kobietom planującym zajście w ciążę lub będącym w ciąży zaleca się niespożywanie tego rodzaju żywności (15). Wartości UL dla witaminy A zostały przedstawione w tabeli 1.

β-karoten

We wcześniejszej opinii eksperci EFSA uznali, że mimo danych wskazujących na niekorzystny wpływ suplementacji β-karotenem u osób intensywnie palących papierosy, nie ma wystarczających podstaw naukowych, aby ustalić dokładną wartość UL dla β-karotenu, ponieważ nie jest określona zależność pomiędzy dawką a odpowiedzią na jej stosowanie ani z badań interwencyjnych u ludzi, ani z odpowiednich modeli zwierzęcych (3). W swej ponownej ocenie potencjalnych niekorzystnych skutków zdrowotnych związanych z nadmiernym spożyciem tego składnika, eksperci EFSA jako krytyczny efekt przyjęli zwiększenie ryzyka raka płuc w wyniku suplementacji β-karotenu. Dostępne dane nadal nie były jednak wystarczające i odpowiednie do scharakteryzowania zależności dawka–odpowiedź, co uniemożliwiło ustalenie wartości UL. Zdaniem ekspertów EFSA nie ma żadnych wskazań, że spożycie β-karotenu z diety podstawowej, w tym jego stosowanie jako dodatku do żywności w celach technologicznych, wiąże się z niekorzystnymi skutkami dla zdrowia, natomiast osoby palące papierosy powinny unikać spożywania suplementów diety zawierających ten składnik. Dostępne dane nie pozwoliły na ustalenie, czy β-karoten może zwiększać toksyczność witaminy A. Stosowanie suplementów β-karotenu przez ogół populacji powinno być ograniczone do celu zaspokojenia zapotrzebowania na witaminę A (przy zastosowaniu współczynnika konwersji β-karotenu do witaminy A 6:1). Wniosek ten nie dotyczy możliwego stosowania suplementu β-karotenu w celach terapeutycznych pod nadzorem lekarza (np. jako źródła pro-witaminy A w niedoborze witaminy A, w leczeniu protoporfirii erytropoetycznej) (15).

Witamina D

Ekspersi EFSA ustalili wartość UL dla witaminy D dla niemowląt w wieku do 6 miesięcy na poziomie 25 µg/dobę (11). W grupie osób dorosłych przyjęto, że dzienna dawka witaminy D w ilości 250 µg/dobę (zakres 234–275 µg/dobę) odzwierciedla poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (NOAEL). Za krytyczny efekt przyjęto występowanie uporczywej hiperkalcemii. Wartość UL ustalono na podstawie dwóch badań krótkotrwałych (do pięciu miesięcy) i na małych próbach zdrowych młodych mężczyzn, przy minimalnym nasłonecznieniu. Ekspersi EFSA przyjęli współczynnik niepewności wynoszący 2,5 i ustalili wartość UL dla dorosłych równą 100 µg/dobę. Uznano, że wartość ta dotyczy również kobiet w ciąży i karmiących piersią, co zostało uzasadnione dwoma badaniami z udziałem tych grup kobiet, w których nie zgłoszono działań niepożądanych ani u matek, ani u ich potomstwa w wyniku przyjmowania witaminy D₂ lub D₃ w dawkach do 100 µg/dobę przez kilka tygodni lub miesięcy (10).

Na wniosek KE eksperci EFSA dokonali ponownej oceny dotyczącej poziomów UL dla witaminy D. W tym celu przeprowadzili systematyczny przegląd literatury dotyczący priorytetowych negatywnych skutków zdrowotnych nadmiernego spożycia tej witaminy. Za najważniejsze niekorzystne skutki związane z nadmiernym spożyciem witaminy D przez człowieka eksperci EFSA uznali hiperkalcemię oraz hiperkalciurię, ale w swej analizie wzięli też pod uwagę inne niekorzystne skutki, m.in. związane ze zdrowiem układu mięśniowo-szkieletowego (tj. upadki, złamania kości, masa/gęstość kości i ich wskaźniki) (16). W dostępnych randomizowanych badaniach kontrolowanych przyjmowanie suplementów witaminy D w dawkach do 179 µg/dobę przez 3–12 miesięcy nie zwiększało ryzyka trwałej hiperkalcemii lub hiperkalciurii u dzieci i młodzieży w wieku 5–18 lat w porównaniu z niższymi dawkami lub placebo. W grupie kobiet w ciąży lub karmiących piersią przyjmowanie suplementów witaminy D w dawkach do 160 µg/dobę przez 4–6 miesięcy podczas ciąży lub laktacji nie zwiększało ryzyka trwałej hiperkalcemii lub hiperkalciurii w porównaniu z niższymi dawkami lub placebo (16).

W przypadku osób dorosłych zidentyfikowano dwa dodatkowe badania, w których witaminę D₃ podawano samodzielnie w dawkach 250 µg/dobę przez 5–6 miesięcy zdrowym i otyłym mężczyznom i kobietom (wiek 18–68 lat, wielkość próby 8–20 osób na grupę) bez zgłoszonych przypadków uporczywej hiperkalcemii (41, 42). Ekspersi EFSA zauważyli jednak, że hiperkalcemia może być poprzedzona hiperkalciurią, a żadne z tych badań nie oceniało wapnia w moczu. W jednym z randomizowanych badań kontrolnych (43) suplementy witaminy D przyjmowane w dawkach 250 µg/dobę przez 3 lata w połączeniu z wapniem w celu osiągnięcia odpowiedniego spożycia dla badanej populacji (1200 mg/dobę) zwiększyły trzykrotnie ryzyko uporczywej hiperkalciurii u osób starszych obojga płci ze średnim wyjściowym stężeniem 25(OH)D w surowicy > 75 nmol/l. Zwiększone ryzyko uporczywej hiperkalciurii o tej samej skali odnotowano również w innym badaniu z zastosowaniem tych samych dawek witaminy D suplementowanej wraz z wapniem przez 1 rok (44), nawet gdy suplementy wapnia zostały zmniejszone lub wycofane. Przypadki utrzymującej się hiperkalcemii lub utrzymującej się hiperkalciurii nie wystąpiły lub nie mogły być konkretnie przypisane do dawki witaminy D, gdy suplementy witaminy D były podawane samodzielnie (do dawki 100 µg/dobę) lub w dawkach do 125 µg/dobę w połączeniu z wapniem lub przez krótsze okresy czasu

(3-6 miesięcy) (16). Chociaż regularne stosowanie suplementów witaminy D wiązało się z większą częstością występowania hiperkalcemii, nie było to związane z miażdżycą ani przyszłymi kamieniami nerkowymi (45). Autorzy badania przedstawili dodatkowe analizy pokazujące, że przypadki hiperkalcemii prawdopodobnie nie są spowodowane samą suplementacją witaminą D, i założyli, że zostały spowodowane przez suplementację witaminy D i wapnia u osób szczególnie podatnych genetycznie.

Ekspersi EFSA zwrócili szczególną uwagę na dużą liczbę dowodów z randomizowanych badań kontrolowanych, które potwierdzają UL dla witaminy D wynoszący 100 µg/dobę. W badaniach tych podawano witaminę D w dawce 100–125 µg/dobę z współsuplementacją lub bez współsuplementacji wapnia różnym grupom populacji przez ≥ 12 miesięcy bez dowodów na uporczywą hiperkalcemię lub hiperkalciurię, które można by przypisać konkretnie dawce witaminy D. Przypadki hiperkalcemii lub hiperkalciurii były rzadkie, występowały wyłącznie przy jednoczesnej suplementacji wapnia i na ogół ustępowały po odstawieniu suplementu wapnia (16).

Na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa, eksperci EFSA doszli do wniosku, że LOAEL dla witaminy D powinien zostać ustalony na poziomie 250 µg/dobę w oparciu o występowanie uporczywej hiperkalciurii. Zauważyli, że jest ona wczesnym markerem zdarzeń niepożądanych i jest odwracalna po wycofaniu witaminy D i/lub suplementów wapnia. Uznali, że współczynnik niepewności wynoszący 2,5 jest nadal odpowiedni, aby uwzględnić brak NOAEL. Ustalenie innego niż dotychczas efektu krytycznego nie spowodowało zmian wartości UL dla witaminy D. Zdaniem ekspertów EFSA, biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące spożycia, mało prawdopodobne jest, aby populacje europejskie przekroczyły UL, z wyjątkiem osób regularnie stosujących suplementy diety zawierające duże dawki witaminy D (16). Wartości UL dla witaminy D zostały podane w tabeli 1.

Witamina E

Istnieje wiele doniesień dotyczących toksyczności witaminy E u ludzi spowodowanej nadmiernym jej spożyciem. Ekspersi EFSA przeanalizowali m.in. takie działania niepożądane dużych dawek witaminy E, jak: silne osłabienie mięśni i uczucie zmęczenia związane z dużym wzrostem stężenia kreatyniny w moczu i podwyższonym poziomem fosfokinazy kreatynowej w surowicy (46–48), zaburzenia hormonalne przejawiające się wzrostem wydalania z moczem androgenów a spadkiem wydalania pregnanodiolu (49), wzrost wychwytu jodu przez tarczycę i wzrost poziomu jodu organicznego w surowicy (50), wzrost poziomu cholesterolu w surowicy (47), a także zwiększona zachorowalność i umieralność z powodu chorób przewlekłych (wzrost liczby zgonów z powodu udaru krwotocznego wśród palaczy płci męskiej, wyższa umieralność i zwiększone ryzyko krwotoku podopajęczynówkowego u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym) (51–53). Za główny obserwowany negatywny wpływ nadmiernego spożycia witaminy E eksperci EFSA uznali zaobserwowane w różnych badaniach u ludzi obniżenie krzepliwości krwi. Na podstawie wyników badania Meydani i wsp. (54), w którym stwierdzono brak działań niepożądanych, w tym czasu krwawienia, po 4-miesięcznej codziennej suplementacji 40, 134 lub 537 mg ekwiwalentu α-tokoferolu, przyjęli wartość NOAEL na poziomie 540 mg/dobę. Po przyjęciu współczynnika niepewności 2, ustalili wartość

UL dla dorosłych na poziomie 300 mg/osobę/dobę. Wartość UL dla dzieci i młodzieży została odpowiednio zmniejszona z uwzględnieniem masy ciała (3). Po ponownej analizie piśmiennictwa i ocenie dowodów na priorytetowe niekorzystne skutki zdrowotne nadmiernego spożycia witaminy E, a mianowicie ryzyka zaburzeń krzepnięcia i krwawienia, chorób układu krążenia i raka prostaty, eksperci EFSA uznali, że nie ma podstaw do zmian wartości UL w przypadku wszystkich grup populacyjnych (dodatkowo wyprowadzili wartości UL dla niemowląt). W opinii tych ekspertów brak jest nowych istotnych dowodów mogących poprawić charakterystykę zależności dawka–odpowiedź, w szczególności dotyczących zdarzeń krwotocznych w przypadku suplementacji α -tokoferolem w badaniach interwencyjnych u ludzi. Ponadto brakuje zharmonizowanych danych dotyczących spożycia α -tokoferolu ze wszystkich źródeł, w tym wzbogaconej żywności i suplementów diety, dla populacji europejskiej, a dane dotyczące spożycia α -tokoferolu z żywności wzbogaconej i suplementów diety dostępne z badań krajowych są bardzo skąpe (17).

Wartości UL ustalone przez ekspertów EFSA dotyczą wszystkich stereoizomerycznych form α -tokoferolu. Nie mają zastosowania dla osób przyjmujących leki przeciwkrzepowe lub przeciwplatekcyjne (np. aspirynę), dla pacjentów stosujących profilaktykę wtórną chorób układu krążenia lub dla pacjentów z zespołami złego wchłaniania witaminy K (17).

Zdaniem ekspertów EFSA jest mało prawdopodobne, aby wartości UL dla witaminy E były przekraczane w populacjach europejskich, z wyjątkiem regularnych użytkowników suplementów diety zawierających duże dawki witaminy E (17). Wartości UL dla witaminy E zostały podane w tabeli 1.

Witamina K

W badaniu wpływu witaminy K na metabolizm kości przeprowadzonym u ośmiu kobiet uprawiających sport nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych po podawaniu dodatkowej dawki 10 mg filochinonu przez 1 miesiąc. U wszystkich osób suplementacja witaminą K była związana ze wzrostem zdolności wiązania osteokalcyny z wapniem (55). W badaniach u osób dorosłych, w tym również starszych, którzy w okresie 45 dni otrzymywali co 15 dni zwiększone ilości filochinonu (100, 377 i 417 μ g/dobę) także nie wykazano niepożądanych działań (56). Eksperci EFSA uznali zatem, iż nie ma podstaw naukowych do ustalenia poziomu UL dla witaminy K (3).

Witamina C

W przytaczanych przez ekspertów EFSA badaniach (3), w których 12 zdrowych dorosłych ochotników otrzymywało witaminę C w dawce 500 mg/dobę przez 8 tygodni, nie stwierdzono działań niepożądanych (57). Działania niepożądane nie zostały także zaobserwowane w 4-letnim badaniu z podwójnie ślepą próbą i placebo, w którym pacjenci z gruczolakami jelita grubego otrzymywali witaminę C w dawce 1 g/dobę, a także w reprezentatywnym badaniu z podwójnie ślepą próbą i placebo, w którym 21 pacjentom z chorobą wieńcową podano pojedynczą dawkę 2 g witaminy C, a następnie 500 mg/dobę przez 30 dni (58). Istnieją doniesienia dotyczące działania niepożądanego tej witaminy związane z układem moczowym, w tym z tworzeniem się kamieni

nerkowych, z chorobami kanalików nerkowych i oksalurią. Sugeruje się, że spożycie witaminy C zwiększa wydalanie szczawianów i ryzyko tworzenia się kamieni moczowych, ale dostępne dane budzą wątpliwości i są sprzeczne (59–63). Ponadto nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia kamieni nerkowych u osób przy zwyczajowym spożyciu witaminy C wynoszącym 1,5 g/dobę (64, 65).

Zdaniem ekspertów EFSA dane określające zależność dawka-odpowiedź dla każdego opisanego powyżej działania niepożądanego są niewystarczające, ponieważ w wielu badaniach stosowano tylko jeden poziom dawki. Pomimo szerokiego stosowania suplementów witaminy C (do 10 g/dobę) w celu zapobieżenia przeziębieniom i innym dolegliwościom, tolerancja takich dawek witaminy C nie była poddawana systematycznej ocenie. Dlatego istnieje niewiele danych na poparcie szeroko rozpowszechnionego poglądu, że wysokie spożycie witaminy C jest bezpieczne. Przeprowadzono niewielką liczbę badań, w których badano zależności dawka-odpowiedź w kontrolowany i naukowy sposób. Najlepiej zdefiniowanym działaniem niepożądanym przy dużym spożyciu tej witaminy jest ostra nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego, jednakże dane dotyczące zależności dawka-odpowiedź dla dorosłych lub dla takich grup jak dzieci czy osoby starsze są bardzo ograniczone. Dostępne dane dotyczące ludzi sugerują, że suplementacja witaminy C w dawce do około 1 g/dobę, oprócz spożycia tej witaminy w diecie, nie jest związana z niekorzystnymi skutkami dla przewodu pokarmowego, ale ostre skutki żołądkowo-jelitowe mogą wystąpić przy wyższych dawkach (3–4 g/dobę). Nie przeprowadzono jednak systematycznej oceny bezpieczeństwa długotrwałego stosowania suplementów witaminy C w dużych dawkach. Eksperti EFSA wskazują na brak wystarczających danych, aby ustalić górny tolerowany poziom spożycia UL witaminy C (3).

Tiamina

Na podstawie wyników badań analizowanych przez ekspertów EFSA (3) nie wykazano zauważalnych niekorzystnych efektów zdrowotnych u ludzi, biorąc pod uwagę spożycie tiaminy zarówno z produktów żywnościowych, jak i suplementów diety. Nie było zatem możliwe ustalenie poziomu UL dla tej witaminy.

Ryboflawina

Analiza dostępnych badań przez ekspertów EFSA w 2006 r. nie wykazała zauważalnych niekorzystnych efektów zdrowotnych u ludzi, biorąc pod uwagę spożycie ryboflawiny zarówno z produktów żywnościowych, jak i suplementów. Nie było zatem możliwe ustalenie poziomu UL dla tej witaminy (3).

Kwas nikotynowy i amid kwasu nikotynowego

Ze względu na duże różnice w działaniu niepożądanym eksperci EFSA zaproponowali oddzielne wartości UL dla kwasu nikotynowego i amidu kwasu nikotynowego.

Według danych naukowych, ostra toksyczność kwasu nikotynowego, taka jak np. hepatotoksyczność, występuje przy dawkach wyższych niż 500 mg/dobę. Niekorzystne działanie kwasu nikotynowego obserwuje się jednak przy znacznie niższych dawkach. Dawka wolnego kwasu nikotynowego, która zgodnie z badaniami klinicznymi powoduje zaczerwienienie twarzy w wyniku uderzenia gorąca, wynosi 50 mg/dobę (66, 67),

natomiast sporadycznie objawy takie mogą wystąpić już przy dawce 30 mg/dobę. Chociaż uderzenia gorąca można uznać za niewielki wpływ na zdrowie, to niekorzystne działanie przyjęto jako podstawę do ustalenia górnego tolerowanego poziomu spożycia dla kwasu nikotynowego ze względu na obawy o możliwość wystąpienia epizodu hipotensyjnego, zwłaszcza u osób starszych. Ekspersi EFSA przyjęli współczynnik niepewności 3 i ustalili górny tolerowany poziom spożycia dla dorosłych wynoszący 10 mg/dobę. Wartości UL dla dzieci zostały odpowiednio zredukowane z uwzględnieniem masy ciała (3).

Amid kwasu nikotynowego nie wywołuje uderzeń gorąca i zaczerwienienia twarzy. Odnotowano tylko jeden przypadek hepatotoksyczności u pacjenta otrzymującego amid kwasu nikotynowego w dawce od 3 do 9 g/dobę (68). Amid kwasu nikotynowego nie był jednak przedmiotem badań klinicznych nad stosowaniem go w dawce 3 g/dobę lub większej jako środka hipolipemizującego.

W badaniu dotyczącym potencjalnych korzyści ze stosowania amidu kwasu nikotynowego u pacjentów z cukrzycą lub z ryzykiem cukrzycy, którzy otrzymywali go w różnych dawkach do 3 g/dobę przez okres do 3 lat, nie odnotowano żadnych istotnych działań niepożądanych (69). Na podstawie tego badania określono wartość NOAEL na poziomie 25 mg/kg m.c./dobę. Wartość ta stanowi również najniższą odnotowaną dawkę w wielu ostatnich badaniach wysokiej jakości, z których wiele wykorzystywało czułe markery czynności wątroby i homeostazy glukozy i obejmowało różne grupy wiekowe. Ekspersi EFSA zastosowali współczynnik niepewności 2, uwzględniając fakt, że dorośli mogą eliminować amid kwasu nikotynowego wolniej niż grupy badane, z których wiele stanowiły dzieci oraz, że dane dotyczące dzieci nie odzwierciedlałyby pełnego zakresu zmienności międzypersonicznej, która może wystąpić w starszej populacji. Przyjęto wartość UL dla amidu kwasu nikotynowego na poziomie 12,5 mg/kg m.c./dobę lub około 900 mg/dobę dla dorosłych. Nie ma on jednak zastosowania dla kobiet w czasie ciąży lub laktacji z powodu niewystarczających danych dotyczących tych grup kobiet (3). Wartości UL dla amidu kwasu nikotynowego i kwasu nikotynowego zostały przedstawione w tabeli 1.

Witamina B₆

Dane zebrane przez EFSA wskazują, że istnieją dowody na to, że duże dawki witaminy B₆ mogą wywołać działanie neurotoksyczne. Spożywanie witaminy B₆ w dawkach większych bądź równych 500 mg/dobę może wywoływać ciężką toksyczność. Jednak niewielkie objawy neurologiczne mogą pojawić się już przy dawkach większych bądź równych 100 mg/dobę przyjmowanych długotrwale. We wcześniejszej opinii eksperci EFSA ustalili górny tolerowany poziom spożycia dla witaminy B₆, wynoszący dla ludzi dorosłych 25 mg/dobę (3). Podstawą do jego obliczenia była średnia dawka witaminy B₆ wynosząca około 100 mg/dobę, jaką otrzymywały kobiety poddane leczeniu zespołu napięcia przedmiesiączkowego, a u których wystąpiły objawy neurologiczne w badaniu Dalton i Dalton (70).

Na wniosek KE eksperci EFSA wydali ponowną opinię na temat poziomu UL dla witaminy B₆. Po analizie dostępnego piśmiennictwa eksperci ci stwierdzili, że związek

między nadmiernym spożyciem witaminy B₆ a rozwojem neuropatii obwodowej jest dobrze udokumentowany i może stanowić krytyczny efekt do ustalenia UL, jednak dostępne dane dotyczące ludzi są niewystarczające, żeby można było ustalić LOAEL (18). Korzystając z tego samego badania autorstwa Dalton i Dalton (70), ale innej obserwacji, eksperci EFSA zidentyfikowali niższy punkt odniesienia niż w swojej wcześniejszej ocenie, potwierdzony również innymi dostępnymi danymi. W badaniu przeprowadzonym przez Dalton i Dalton (1987) neuropatię zgłoszono u 48 % wszystkich kobiet, które przyjmowały suplementy witaminy B₆ < 50 mg/dobę przez co najmniej 6 miesięcy (tj. grupa najniższej dawki). Ten procent wzrósł w sposób zależny od dawki przy wyższym spożyciu witaminy B₆. Eksperci EFSA uznali, że na podstawie dostępnych danych nie można określić LOAEL i NOAEL. Na podstawie badania Daltona i Dalton (1987) popartego m.in. innymi opisami przypadków (70-72) przyjęli natomiast punkt odniesienia o wartości 50 mg/dobę, który stanowi najniższy poziom spożycia witaminy B₆, związany z pewnością z rozwojem neuropatii przy przyjmowaniu tej witaminy przez okres dłuższy niż 6 miesięcy. Dzielic wartość punktu odniesienia przez współczynnik niepewności o wartości 4, eksperci EFSA uzyskali wartość UL wynoszącą 12,5 mg/dobę. Jednocześnie eksperci EFSA uznali, że na podstawie subchronicznego badania u psów rasy Beagle (73) można ustalić LOAEL wynoszący 50 mg/kg m.c./dobę. Przyjmując współczynnik niepewności wynoszący 300 i masę ciała 70 kg, eksperci EFSA uzyskali wartość UL wynoszącą 11,7 mg/dobę. Wyliczając średnią z tych dwóch wartości UL i zaokrąglając otrzymany wynik w dół, eksperci EFSA ustalili nową wartość UL wynoszącą 12 mg/dobę dla witaminy B₆ dla dorosłych (w tym kobiet w ciąży i karmiących). UL dla niemowląt i dzieci wyprowadzono z UL dla dorosłych przy użyciu skalowania alometrycznego: 2,2–2,5 mg/dobę (4–11 miesięcy), 3,2–4,5 mg/dobę (1–6 lat), 6,1–10,7 mg/dobę (7–17 lat). Na podstawie dostępnych danych dotyczących spożycia mało prawdopodobne jest, aby populacje UE przekroczyły UL, z wyjątkiem regularnych użytkowników suplementów diety zawierających duże dawki witaminy B₆ (18). Wartości UL dla witaminy B₆ zostały przedstawione w tabeli 1.

Foliany

Obecnie nie ma dowodów potwierdzających występowanie ryzyka związanego z wysokim spożyciem naturalnie występujących w żywności folianów, a zatem nie ma danych pozwalających ustalić dla nich wartość UL. Eksperci EFSA zaproponowali natomiast wartość UL dla syntetycznego kwasu foliowego na podstawie wyników badań przeprowadzonych u pacjentów z niedokrwistością złośliwą (przyczyniającą się do zaburzenia wchłaniania witaminy B₁₂ i w konsekwencji do jej niedoboru) leczonych wysokimi dawkami kwasu foliowego. Zdaniem ekspertów, u tych osób, w wyniku suplementacji kwasem foliowym, istnieje nie tylko ryzyko maskowania objawów hematologicznych niedoboru witaminy B₁₂, ale także ryzyko progresji objawów neurologicznych i należy je uznać za najpoważniejszy niepożądany efekt zdrowotny wywołany tym składnikiem. W prawie wszystkich badaniach wykazujących nawrót neurologiczny stosowano kwas foliowy w dawkach powyżej 5 mg/dobę, natomiast dane dotyczące wpływu wielkości dawek 1–5 mg są ograniczone do kilku przypadków. Analogicznie do amerykańskiego IOM, eksperci EFSA określając LOAEL przyjęli więc dla kwasu foliowego wartość 5 mg, a ponieważ dawki do 1 mg kwasu foliowego raczej nie powodują maskowania

objawów hematologicznych u pacjentów z niedokrwistością złośliwą, wartość UL wynosi 1 mg kwasu foliowego.

Osoby szczególnie zagrożone występowaniem niekorzystnych efektów zdrowotnych wywołanych suplementacją zbyt dużą dawką kwasu foliowego to osoby z (niezdiagnozowanym) niedoborem witaminy B₁₂ spowodowanym zaburzeniami wchłaniania tej witaminy (np. w przypadku niedokrwistości złośliwej), osoby starsze (duża częstość występowania – około 25 % – marginalnego niedoboru witaminy B₁₂ w tej grupie osób), osoby niespożywające produktów pochodzenia zwierzęcego (weganie).

Brak jest dostępnych danych sugerujących, że inne grupy osób w różnych fazach życia mają zwiększoną podatność na niekorzystne skutki przyjmowania dużych dawek kwasu foliowego. Zaproponowane przez EFSA wartości UL dla kwasu foliowego mają zatem zastosowanie również dla kobiet w ciąży i karmiących piersią. Natomiast w przypadku dzieci wartości UL zostały odpowiednio dostosowane, biorąc pod uwagę masę ciała (3).

Na wniosek KE w sprawie wydania ponownej opinii dotyczącej poziomu UL dla folianów, w tym kwasu foliowego, eksperci EFSA dokonali systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczącego związku między wysokim spożyciem tych składników a występowaniem priorytetowych niekorzystnych efektów zdrowotnych. Uznali, że dostępne dowody są niewystarczające, aby stwierdzić pozytywny i przyczynowy związek między spożyciem kwasu foliowego w diecie a zaburzeniami funkcji poznawczych u osób z niskim poziomem witaminy B₁₂, a także pozytywny i przyczynowy związek między spożyciem kwasu foliowego w diecie a ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego czy raka prostaty. Nie opublikowano żadnych nowych dowodów, które mogłyby poprawić charakterystykę zależności dawka–odpowiedź między spożyciem kwasu foliowego a ustąpieniem niedokrwistości megaloblastycznej u osób z niedoborem witaminy B₁₂. W związku z tym eksperci EFSA podtrzymali wcześniejsze ustalenia w kwestii wartości UL dla kwasu foliowego, w ilościach: 200 µg/dobę dla dzieci w wieku 1–3 lat, 300 µg/dobę dla dzieci w wieku 4–6 lat, 400 µg/dobę dla dzieci w wieku 7–10 lat, 600 µg/dobę dla młodzieży w wieku 11–14 lat, 800 µg/dobę dla młodzieży w wieku 15–17 lat oraz 1000 µg/dobę dla dorosłych, ciężarnych i karmiących. Ponadto dodatkowo ustalili wartość UL dla niemowląt w wieku 4–11 miesięcy wynoszący 200 µg/dobę (19). Wartości UL dla kwasu foliowego zostały podane w tabeli 1.

Witamina B₁₂

W wyniku analizy dotychczasowych badań, eksperci EFSA (3) nie stwierdzili niekorzystnego wpływu związanego ze zbyt wysokim pobraniem kobalaminy zarówno z diety, jak z suplementów, stąd też nie ustalono UL dla tej witaminy.

Biotyna

Ze względu na brak systematycznych badań oddziaływania biotyny na organizm człowieka, eksperci EFSA uznali, że nie można przeprowadzić ilościowej oceny ryzyka i nie jest możliwe ustalenie wartości liczbowej UL dla biotyny. Nie ma wystarczających danych, aby wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowania suplementów zawierających tę witaminę (3).

Kwas pantotenowy

Zdaniem ekspertów EFSA, ze względu na brak systematycznych badań dotyczących odpowiedzi na doustną dawkę i bardzo niską toksyczność kwasu pantotenowego (pantotenu wapnia lub pantenol), nie można ustalić wartości LOAEL i NOAEL, a w związku z tym nie jest możliwe przyjęcie wartości liczbowej UL (3).

Cholina

Przymywanie choliny w dużo większych dawkach niż szacowane spożycie z diety może wiązać się z występowaniem takich działań niepożądanych, jak: zmiana zapachu ciała, pocenie, ślinienie, niedociśnienie i hepatotoksyczność u ludzi. Objawy te zgłaszano u pacjentów z późnymi dyskinezami i ataksją mózdkową leczonych chlorkiem choliny w dawkach 150 i 220 mg/kg masy ciała na dobę przez 2–6 tygodni. Na podstawie ustaleń dotyczących związku przyczynowego, istotności oraz jakości i kompletności bazy danych, eksperci IOM wybrali niedociśnienie jako krytyczny efekt w ustaleniu górnego tolerowanego poziomu spożycia (UL). Ustalono wartość LOAEL na poziomie 7,5 g/dobę, a po przyjęciu współczynnika niepewności 2, ustanowiono wartość UL dla dorosłych jako 3,5 g/dobę (8). Eksperci EFSA nie dokonali natomiast oceny ryzyka dla choliny i nie ustalili wartości UL dla składnika.

Górne tolerowane poziomy spożycia dla składników mineralnych

Wapń

Do opisanych w literaturze działań niepożądanych wywołanych dużym spożyciem wapnia, należy tak zwany zespół mleczno-alkaliczny, tworzenie się kamieni nerkowych u osób ze skłonnością do kamicy nerkowej, hiperkalciurii i hiperabsorpcji wapnia oraz zaburzenia wchłaniania innych składników mineralnych (74). Niektóre kobiety w okresie okołomenopauzalnym, z całkowitym spożyciem wapnia wynoszącym między 2 a 3 g/dobę mogą wykazywać tendencję do upośledzenia funkcji kłębuszkowej nerek, na co wskazuje wzrost stężenia kreatyniny w surowicy.

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie można ustalić dawki wapnia, która sama w sobie może powodować zespół mleczno-alkaliczny. Zarówno badania obserwacyjne, dotyczące związku między całkowitym spożyciem wapnia a występowaniem kamieni nerkowych oraz badania interwencyjne z suplementami wapnia, nie pozwalają na stwierdzenie, że spożycie wapnia sprzyja tworzeniu się kamieni nerkowych.

Eksperymenty z pojedynczą dawką wykazują interferencję zarówno wapnia pochodzącego z diety, jak i z suplementów z absorpcją innych składników mineralnych. Efekt ten nie był możliwy do wykazania w długoterminowych badaniach obserwacyjnych i interwencyjnych dotyczących spożycia wapnia w diecie w zakresie zalecanego spożycia i suplementacji wapnia w dawkach do 2000 mg/dobę u dorosłych i do 1200 mg/dobę w jednym badaniu przeprowadzonym u niemowląt (75).

Ekspersi EFSA ustalili wartość UL dla wapnia, biorąc pod uwagę wyniki różnych długofalowych badań interwencyjnych u dorosłych (niektórych z wykorzystaniem placebo),

w których wykazano, że całkowite dzienne spożycie wapnia w wysokości 2500 mg zarówno z diety, jak i z suplementów było tolerowane bez niekorzystnych skutków zdrowotnych (3). Przyjęta dla dorosłych wartość UL na poziomie 2500 mg/dobę odnosi się również do kobiet w ciąży i karmiących,

Natomiast przytaczane dane, jak i inne dowody naukowe, uważa się za niewystarczające do ustalenia UL dla dzieci i młodzieży. Eksperti EFSA uznali, że ustalanie UL dla wapnia dla tej grupy wiekowej poprzez korektę poziomu UL dla dorosłych, uwzględniając różnice w podstawowej przemianie materii w zależności od powierzchni ciała, jest w tym przypadku niewłaściwe (3, 12). Wartości UL dla wapnia zostały podane w tabeli 2.

Fosfor

Dostępne dane wskazują, że zdrowe osoby mogą tolerować spożycie fosforu w dawkach do co najmniej 3000 mg/dobę bez występowania niekorzystnych skutków ogólnoustrojowych. Jednak u niektórych osób, które w wyniku suplementacji spożywały dodatkowo więcej niż 750 mg fosforu na dobę zgłaszano łagodne objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka osmotyczna, nudności i wymioty (76). Panel ekspertów EFSA uznał, że niekorzystne działanie na przewód pokarmowy fosforu przyjmowanego w postaci suplementów nie jest odpowiednią podstawą do ustalenia poziomu UL dla fosforu spożywanego ze wszystkich źródeł (3).

Magnez

Łagodna biegunka jest najbardziej wrażliwym niepożądanym skutkiem doustnego przyjmowania w suplementach diety lub preparatach farmaceutycznych łatwo dysocjujących soli magnezu (np. chlorku, siarczanu, asparaginianu, mleczanu) i tlenku magnezu. Występuje u niewielkiego odsetka osób dorosłych przy doustnych dawkach magnezu około 360–365 mg/dobę (LOAEL). Nie obserwowano działania przeczyszczającego u dorosłych mężczyzn i kobiet, także w okresie ciąży i laktacji, na skutek przyjmowania soli magnezu w dawkach do 250 mg magnezu na dobę. Dlatego uważa się, że dawka magnezu 250 mg/dobę jest poziomem, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL). Biegunka wywołana przez łatwo dysocjujące sole magnezu lub związki takie jak tlenek magnezu, może ustąpić w ciągu 1 do 2 dni i nie stanowi znaczącego ryzyka dla zdrowia osób z prawidłową czynnością nerek. Magnez naturalnie zawarty w żywności uważany jest za słabo dysocjujący (np. fityniany) i w związku z tym niewywołujący biegunek.

Natomiast toksyczna hipermagnezemia, objawiająca się m.in. niedociśnieniem lub osłabieniem mięśni, występuje tylko przy doustnych dawkach magnezu większych niż 2500 mg.

Przy określaniu wartości NOAEL spożycie magnezu z żywności i napojów nie było brane pod uwagę, w związku z tym nie można wyliczyć na jego podstawie wartości UL dla magnezu pochodzącego zarówno z żywności, wody, jak też z suplementów diety. Eksperti EFSA na podstawie tak określonej wartości NOAEL zaproponowali wartość UL równą 250 mg/dobę odnoszącą się jedynie do magnezu w formie łatwo dysocjujących soli lub tlenku magnezu, wchodzących w skład suplementów diety, obecnych

w wodzie pitnej lub dodawanych w celu wzbogacania w magnez do żywności i napojów. Przyjęto współczynnik niepewności równy 1, ponieważ dostępne są dane z wielu badań z udziałem dużej liczby osób z różnych grup wiekowych, w tym dorosłych, kobiet w ciąży i karmiących oraz dzieci, a NOAEL opiera się na łagodnym, przejściowym działaniu przeczyszczającym, bez patologicznych następstw. Zaproponowany przez EFSA poziom UL odnosi się do dorosłych, w tym kobiet w ciąży i karmiących oraz dzieci w wieku od 4 lat. Ponieważ nie ma dostępnych danych dla dzieci w wieku od roku do 3 lat i uznano, że ekstrapolacja UL dla starszych dzieci i dorosłych na podstawie masy ciała była niewłaściwa, nie można było ustalić UL dla tej grupy wiekowej. Chociaż częstość występowania biegunki jest generalnie wyższa, a jej skutki są potencjalnie bardziej znaczące w tej grupie wiekowej niż u starszych dzieci lub dorosłych, nie ma innych podstaw, aby sądzić, że są one bardziej podatne na przeczyszczające działanie Mg (3). Wartości UL dla magnezu zostały podane w tabeli 2.

Żelazo

Istnieją liczne doniesienia o przypadkowym zatruciu żelazem, szczególnie u małych dzieci (3). Ostra dawka doustna 60 mg żelaza/kg masy ciała może być śmiertelna. Początkowe objawy zatrucia to nudności, wymioty, letarg lub śpiączka. Potem do 24 godzin trwa okres bezobjawowy, po którym następuje perforacja przewodu pokarmowego, śpiączka, drgawki, zapaść sercowo-naczyniowa oraz niewydolność wątroby i nerek (77). Dawki doustne poniżej 10–20 mg żelaza/kg m.c./dobę nie powodują ostrej toksyczności ogólnoustrojowej (3). Istnieją natomiast doniesienia, że suplementacja żelazem w postaci siarczanu żelazawego, fumaranu żelazawego lub bisglicynianu żelazawego w dawce powyżej 50 mg/dobę może wiązać się z występowaniem niekorzystnych skutków zdrowotnych dla przewodu pokarmowego (takich jak nudności, zaparcia, wymioty, wzdęcia, gazy, zapalenie błony śluzowej i utrata apetytu) związanych z uszkodzeniem błony śluzowej żołądka i odkładaniem się żelaza w przewodzie pokarmowym (78–86). Długotrwałe spożycie nadmiernych ilości żelaza może prowadzić do jego gromadzenia w wątrobie i w konsekwencji do jej uszkodzenia (marskość wątroby, niewydolność wątroby i rak wątrobowokomórkowy). Takie działanie stwierdzono głównie u osób z zaburzoną regulacją absorpcji żelaza (dziedziczną hemochromatozą), jednak istnieją dowody na to, że jego nadmierne spożycie może prowadzić do uszkodzenia wątroby również u osób bez zaburzeń metabolizmu żelaza (87–89). Uszkodzenie wątroby obserwowano u osób suplementujących żelazo w dawkach od 100 do 1000 mg/dobę przez 15 lat (20). Kilka prospektywnych badań kohortowych wskazało na związek między stężeniami ferrytyny w surowicy krwi a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (90). Zaobserwowano także, że dieta bogata w żelazo hemowe wiązała się ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 2, podczas gdy całkowite spożycie żelaza, żelaza niehemowego oraz suplementowanego nie było związane ze wzrostem ryzyka (91, 92). Istnieją również dane wskazujące na mniejszy przyrost masy ciała u niemowląt i małych dzieci, u których suplementowano żelazo w dawkach od 1 do 3 mg/kg m.c./dobę (20).

W swej wcześniejszej opinii eksperci EFSA uznali, że obserwowany niekorzystny wpływ na przewod pokarmowy zgłaszany po krótkotrwałym doustnym dawkowaniu 50–60 mg/dobę żelaza niehemowego w postaci suplementów, na podstawie którego można byłoby przyjąć LOAEL, nie jest odpowiednią podstawą do ustalenia UL dla

żelaza ze wszystkich źródeł (żywności, wody, suplementów diety). Ponadto nie można ustalić wartości UL dla żelaza ze względu na słabą korelację między spożyciem tego składnika a wskaźnikami biochemicznymi stanu odżywienia żelazem, między wskaźnikami biochemicznymi a rzeczywistymi zapasami w organizmie lub między zapasami w organizmie i działaniami niepożądanymi (3).

Na wniosek KE eksperci EFSA zostali zobligowani do wydania ponownej opinii dotyczącej UL dla żelaza. Po analizie dostępnych danych dotyczących wysokiego spożycia tego składnika i ryzyka chorób przewlekłych, niekorzystnych skutków żołądkowo-jelitowych i niekorzystnych skutków suplementacji żelazem w okresie niemowlęcym, wczesnym dzieciństwie i ciąży, eksperci EFSA stwierdzili, że dane te są niewystarczające do ustalenia poziomu UL dla żelaza, przede wszystkim ze względu na brak wyraźnego związku między dawką przyjmowanego żelaza a występowaniem skutków ubocznych w populacji ogólnej.

Jedynym wskaźnikiem, dla którego eksperci EFSA mogli ustalić zależność dawka-odpowiedź, były czarne stolce, które odzwierciedlają obecność dużych ilości niewchłoniętego żelaza w jelitach, jednak same w sobie nie są one niekorzystne. Na podstawie wyników badań interwencyjnych, w których nie występowały czarne stolce w wyniku suplementacji żelaza wynoszącym 20–25 mg/dobę (przy podstawowym spożyciu 15 mg/dobę), eksperci EFSA ustalili bezpieczny poziom spożycia żelaza wynoszący 40 mg/dobę dla osób dorosłych (w tym kobiet w ciąży i karmiących piersią). Korzystając ze skalowania allometrycznego ustalono bezpieczne poziomy spożycia dla dzieci i młodzieży na poziomie od 10 mg/dobę (1–3 lat) do 35 mg/dobę (15–17 lat). W przypadku niemowląt w wieku 7–11 miesięcy, które mają większe zapotrzebowanie na żelazo niż małe dzieci, skalowanie allometryczne zastosowano do uzupełniającego spożycia żelaza (tj. 25 mg/dobę), co dało bezpieczny poziom uzupełniającego spożycia żelaza wynoszący 5 mg/dobę. Wartość ta została rozszerzona na niemowlęta w wieku 4–6 miesięcy i odnosi się do spożycia żelaza z żywności wzbogaconej i suplementów diety, ale nie z preparatów do żywienia niemowląt (20). Wartości bezpiecznego poziomu spożycia dla żelaza zostały podane w tabeli 3.

Cynk

Według ekspertów EFSA (3), dostępne dane wyraźnie pokazują, że cynk może powodować działania niepożądane u ludzi oraz u zwierząt domowych i laboratoryjnych. U ludzi najbardziej znaczącymi skutkami ostrej toksyczności cynku są zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Toksyczność przewlekła cynku jest dobrze udokumentowana w wielu badaniach naukowych. Długotrwałe przyjmowanie suplementów cynku w dawkach od 50 mg/dobę do 300 mg/dobę wiąże się z szeregiem zmian biochemicznych i fizjologicznych. Zmiany te obejmują hipokupremię, leukopenię, neutropenię, niedokrwistość syderoblastyczną, zmniejszone stężenie miedzi w osoczu i zmniejszoną aktywność enzymów zawierających miedź (dysmutazy ponadtlenkowej, ceruloplazminy), niekorzystny wpływ na metabolizm lipoprotein i upośledzoną funkcję odpornościową (93). Wiele z tych zmian biochemicznych i fizjologicznych jest podobnych do tych obserwowanych przy niedoborze miedzi. Wrażliwe subpopulacje mogą stanowić osoby z hemochromatozą i/lub cukrzycą insulinozależną (3). Nie stwierdzono niekorzystnego wpływu

na równowagę miedzi i parametry stanu odżywienia miedzią lub metabolizm lipoprotein przy spożyciu cynku w dawce 53 mg/dobę, gdy spożycie miedzi było wystarczające (w dawce 3 mg/dobę) (94, 95), ani na status miedzi, metabolizm lipoprotein, profil krwi i poziomy krążących leukocytów i limfocytów we krwi obwodowej przy dawce cynku 40 mg/dobę (96). Na podstawie tych danych określono wartość NOAEL dla cynku wynoszącą około 50 mg/dobę.

Przyjęto współczynnik niepewności 2 i w ten sposób ustalono poziom UL dla dorosłych, wynoszący 25 mg/dobę. Wartość ta dotyczy również kobiet w ciąży i karmiących. W przypadku dzieci eksperci EFSA dokonali ekstrapolacji wartości UL dla dorosłych na wartości UL dla dzieci na podstawie masy ciała (3). Wartości UL dla cynku zostały podane w tabeli 2.

Miedź

Istnieją dane sugerujące, że przewlekłe narażenie na duże dawki miedzi może powodować biegunkę u dzieci (97), podrażnienie przewodu pokarmowego wywołane pić wody z kranu (98) oraz ostrą niewydolność wątroby (99). Występowanie ostrej lub przewlekłej toksyczności miedzi u ludzi jest jednak rzadkie i zwykle ogranicza się do pewnych subpopulacji, takich jak osoby spożywające wodę o wysokim stężeniu miedzi, osoby używające miedzianych naczyń kuchennych oraz osoby z chorobami związanymi z toksycznym działaniem miedzi (np. chorobą Wilsona). Jako NOAEL eksperci EFSA przyjęli dawkę miedzi wynoszącą 10 mg/dobę, dla której w badaniu Pratt i wsp. (100) nie stwierdzono jakiegokolwiek niekorzystnego wpływu na czynność wątroby. W badaniu tym siedmiu zdrowym dorosłym podawano suplementy miedzi w dawce 10 mg/dobę przez 12 tygodni. Wartość NOAEL podzielono przez współczynnik niepewności równy 2 i otrzymano wartość UL dla dorosłych równą 5 mg/dobę. Nie ma ona zastosowania dla kobiet w czasie ciąży lub laktacji z powodu niewystarczających danych dotyczących tych stanów fizjologicznych. W przypadku dzieci i młodzieży wartość UL przyjętą dla dorosłych, ekstrapolowano uwzględniając masę ciała (3). Eksperci EFSA, dokonując ponownej oceny istniejących wartości związanych z pobraniem miedzi w ilościach zapewniających zdrowie, w tym m.in. ADI (Acceptable Daily Intake – Dopuszczalne Dienne Spożycie) i oceny narażenia ze wszystkich źródeł w odniesieniu do miedzi, jako wczesny wskaźnik potencjalnych działań niepożądanych uznali retencję miedzi w organizmie. Na podstawie analizy wyników dostępnych badań stwierdzili, że przy krótkotrwałym narażeniu ściśle regulowana homeostaza zapobiega objawom toksyczności, a rozwój przewlekłej toksyczności miedzi zależy od homeostazy miedzi i jej retencji w tkankach. Retencja miedzi w wątrobie wskazuje na potencjalne przyszłe i prawdopodobnie nagłe wystąpienie toksyczności miedzi w warunkach jej ciągłego przyjmowania. Brak kumulacji miedzi w wątrobie uważany jest za chroniący przed jej toksycznością (101). Kluczowym badaniem, na którym eksperci EFSA oparli swą ocenę, jest badanie metaboliczne przeprowadzone przez Turnlund i in. (2005), w którym zaobserwowano znaczną retencję miedzi (średnio 0,67 mg/dobę) u zdrowych mężczyzn po dobowym spożyciu jej w ilości około 8 mg przez prawie 5 miesięcy (102). Przy takim poziomie spożycia w okresie obserwacji wynoszącym 5 miesięcy, pomimo zmniejszonego wchłaniania miedzi i zwiększonego jej wydalania z kałem, równowaga między spożyciem a stratami (tj. równowaga zerowa) nie została przywrócona. W innym badaniu metabolicznym

przeprowadzonym przez Harvey i in. zaobserwowano kumulację miedzi na poziomie 0,75 mg/dobę u osób spożywających miedź w ilości 6 mg/dobę z kontrolowanej diety przez 8 tygodni (103). Jednak okres monitorowania w tym badaniu był krótszy niż w badaniu Turnlund i in. (2005) i nie oceniono możliwości osiągnięcia homeostazy w dłuższych okresach obserwacji (powyżej 8 tygodni) przy spożyciu miedzi wynoszącym 6 mg/dobę. W związku z powyższym najdłuższy okres obserwacji, dla którego istnieją dane dotyczące retencji miedzi, wynosi 5 miesięcy przy dziennym spożyciu wynoszącym około 8 mg/dobę (102). Zdaniem ekspertów EFSA, spożycie miedzi w ilości 10 mg/dobę, nie może być nadal uznawane za NOAEL, gdyż dane z obu tych badań (102, 103) wskazują, że regulacyjna zdolność organizmu do homeostazy może zostać przekroczona, co może prowadzić do kumulacji miedzi przy poziomach jej spożycia wynoszących około 6–8 mg/dobę u dorosłych mężczyzn. Jednakże eksperci EFSA uznali wcześniej ustaloną wartość UL wynoszącą 5 mg/dobę dla osób dorosłych za wystarczająco chroniącą, ponieważ pozostaje poniżej poziomów, dla których zaobserwowano kumulowanie się miedzi (101). Wartości UL dla miedzi zostały podane w tabeli 2.

Jod

Nadmierne spożycie jodu powoduje zaburzenia czynności tarczycy. Może prowadzić do powstania wola, niedoczynności tarczycy z wolem lub bez wola, lub nadczynności tarczycy (104). Niewielkie nadmiary jodu powodują przejściowy wzrost wychwytu jodu przez tarczycę z wytworzeniem większej ilości jodu organicznego i dużych zapasów hormonów. Umiarkowany nadmiar hamuje uwalnianie jodku z tarczycy i może prowadzić do niedoczynności tarczycy. Znaczny nadmiar jodu hamuje tworzenie jodowanej tyrozyny, obniża poziomy T4 i T3, a podnosi TSH w osoczu (efekt Wolffa-Chaikoffa). Sugeruje się również związek nadmiernego spożycia jodu ze zwiększonym ryzykiem autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy (3). Eksperti EFSA po analizie wyników badań dotyczących wpływu nadmiernego spożycia jodu na czynność tarczycy (105–107), ustalili poziom UL dla jodu równy 600 µg/dobę przyjmując wartość współczynnika niepewności równą 3, gdyż przy spożyciu jodu równym 1700 i 1800 µg/dobę zaobserwowane w badaniach zmiany biochemiczne w poziomach TSH i odpowiedź TSH na podawanie TRH (tyreoliberyna) były marginalne i niezwiązane z żadnymi negatywnymi skutkami klinicznymi. Wartość UL równa 600 µg/dobę ma również zastosowanie dla kobiet w ciąży i karmiących. Dla dzieci wartości UL są odpowiednio niższe (3). Wartości UL dla jodu zostały podane w tabeli 2.

Selen

Eksperti EFSA ustalili poziom UL dla selenu, opierając się na badaniach dotyczących zależności między dawkami selenu a występowaniem u ludzi objawów selenozy klinicznej. We wcześniejszej opinii, na podstawie badania przeprowadzonego w Chinach przez Yang i wsp. (108), przyjęli LOAEL wynoszący około 900–1000 µg/dobę. NOAEL wynosił natomiast 850 µg/dobę. Na ich podstawie obliczono UL, który dla osób dorosłych był równy 300 µg/dobę (3).

Na wniosek KE eksperci EFSA wydali ponowną opinię naukową dotyczącą UL dla selenu. Po analizie piśmiennictwa w ocenie ryzyka w szczególności wzięto pod uwagę badania wskazujące na związek między spożyciem dużych ilości selenu a występowaniem

takich potencjalnych skutków ubocznych, jak: selenoza (108–117), nadciśnienie (118–120), otępienie o typie Alzheimerowskim (121), stwardnienie zanikowe boczne (122), zaburzenia rozwoju neuropsychologicznego u dzieci (123, 124), choroby tarczycy (125), rak prostaty (111, 126), rak skóry (127), cukrzyca typu 2 (128, 129) i śmiertelność ogólna (131). Za kliniczny punkt końcowy służący do ustalenia poziomu UL eksperci EFSA, tak jak we wcześniejszej opinii, uznali łysienie, jako wcześniej obserwowany objaw niekorzystnego wpływu nadmiernej ekspozycji na selen (21). Najniższy poziom obserwowanych działań niepożądanych (LOAEL) dla selenu, wynoszący 330 µg/dobę, zaobserwowano w randomizowanym, kontrolowanym badaniu „Selen and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)” (110), przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wśród mężczyzn w wieku ≥ 50 lat. Zdaniem ekspertów EFSA badanie SELECT można uogólnić na europejską populację dorosłych mężczyzn. Duża liczba osób badanych ($n = 8752$) i charakterystyka uczestników biorących udział w badaniu odpowiednio wyjaśniają zmienność międzypersonalną wśród dorosłych mężczyzn. Według ekspertów EFSA z dostępnych danych nie wynika, że młodszy mężczyźni mogą być bardziej podatni na toksyczność selenu oraz że kobiety mogą być bardziej podatne na toksyczność selenu niż mężczyźni. Nie ma również przesłanek wskazujących na szczególne ryzyko lub zwiększoną podatność na działania niepożądane nadmiernego spożycia selenu w czasie ciąży lub laktacji w populacjach zamieszkujących obszary selenowe (21).

Eksperti EFSA przyjęli współczynnik niepewności wynoszący 1,3 i po zaokrągleniu do najbliższych 5 µg uzyskali wartość UL na poziomie 255 µg/dobę dla dorosłych mężczyzn i kobiet (w tym kobiet w ciąży i karmiących), co na podstawie dostępnych danych zostało uznane za chroniące przed niekorzystnymi skutkami nadmiernego spożycia selenu. Wybór współczynnika niepewności na poziomie 1,3 pozwala na ekstrapolację wartości UL ustalonej dla dorosłych na niemowlęta i dzieci. Zastosowanie wyższego współczynnika niepewności skutkowałoby wartościami UL dla młodszych grup wiekowych bardzo zbliżonymi do poziomu spożycia selenu obserwowanego w krajach europejskich. Jednocześnie eksperci EFSA zauważyli, że w krajach europejskich nie zgłoszono żadnych niepożądanych skutków związanych z nadmiernym spożyciem selenu przy obecnym podstawowym jego spożyciu (z żywności, z wyłączeniem suplementów diety) (21). Wartości UL dla selenu zostały podane w tabeli 2.

Fluor

Na podstawie badań nad wpływem fluoru na układ kostny, amerykański Instytut Medycyny, a ściślej Rada ds. Żywności i Żywienia (Food and Nutrition Board – FNB) (4) stwierdził, że spożycie fluoru w wysokości 10 mg/dobę prawdopodobnie nie powoduje fluorozę szkieletu, a zatem wartość ta może być ustanowiona jako NOAEL w Ameryce Północnej. Aby obliczyć wartość UL, przyjęto współczynnik niepewności równy 1, ponieważ NOAEL oparto na badaniach u ludzi i ponieważ obserwowane zmiany w koście nie były objawowe. Nie ma powodu przypuszczać, że fluor dostępny z żywności, w tym z fluorowanej soli i napojów, a także z pasty do zębów, ma inny wpływ na dojrzewanie szkieletu niż fluorek z wody i tabletek, chociaż eksperci EFSA nie dysponują danymi dotyczącymi tej zależności. Liczne dane epidemiologiczne potwierdzają liniową zależność między spożyciem fluoru a zawartością fluoru kostnego oraz między zawartością fluoru kostnego a częstością i nasileniem fluorozę szkieletowej. W nielicznych przypadkach

klinicznej fluorozы szkieletowej, w których można oszacować spożycie fluoru, wahało się ono od 15 do 20 mg/dobę, a okres ekspozycji wynosił ponad 20 lat. Nie można określić bardziej precyzyjnej dawki progowej dla fluorozы szkieletu (3).

Dane potwierdzają związek między przyjmowaniem fluoru w okresie od urodzenia do ósmego roku życia a występowaniem i nasileniem fluorozы zębów. Występowanie umiarkowanej fluorozы szkliwa było mniejsze niż 5 % w populacjach przy spożyciu fluoru 0,1 mg/kg m.c./dobę. Stąd wartość ta posłużyła do ustalenia poziomu UL dla tego składnika dla dzieci do ośmiu lat. W przypadku osób dorosłych, badania terapeutyczne nad zastosowaniem fluoru w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej sugerują rosnące ryzyko złamań szkieletowych przy przyjmowaniu fluoru w dawkach powyżej 0,6 mg/kg m.c./dobę. Po przyjęciu współczynnika niepewności 5, ustalono wartość wyjściową dla poziomu UL, jako 0,12 mg/kg m.c./dobę. Przyjmując masę ciała dla dorosłego człowieka równą 60 kg obliczono wartość UL dla fluoru równą 7 mg/dobę (3). Wartości UL dla fluoru zostały podane w tabeli 2.

Mangan

Dostępne dane pokazują, że mangan może powodować działania niepożądane, zarówno u ludzi, jak i zwierząt doświadczalnych. Istnieją wyraźne dowody na to, że narażenie na wdychanie stosunkowo wysokich stężeń tego składnika powoduje głębokie działanie neurotoksyczne u ludzi. Spożycie dużych dawek manganu również może wiązać się z występowaniem niekorzystnych efektów zdrowotnych. W badaniach obserwacyjnych u ludzi zauważono neurotoksyczne działanie manganu zawartego w wodzie pitnej, w tym jego negatywny wpływ na funkcje poznawcze u dzieci (131-136). Wyniki tych badań są jednak niejednoznaczne, niektóre zależały od badanych parametrów zdolności poznawczych (134) lub płci badanych osób – obserwowano spadek zdolności poznawczych u dziewcząt, natomiast u chłopców nie odnotowano takiego wpływu, wpływ ten był znacznie mniejszy lub wręcz odwrotny (135-137). Istnieją również badania, w których nie zaobserwowano negatywnego działania spożywania dużych dawek manganu na zdrowie (138, 139). W badaniach u gryzoni zaobserwowano negatywny wpływ doustnej ekspozycji na mangan na funkcje neurologiczne, w tym zarówno na zdolności motoryczne, jak i uczenia się. Istnieją przesłanki, że poziom manganu w mózgu u gryzoni może zwiększać się w szybszym tempie w fazie noworodkowej (140-141) lub fazie młodzieńczej (142) w porównaniu z dorosłością. Jednak dane pozwalające ocenić, czy gryzonie mogą być bardziej podatne na działanie manganu w okresie rozwojowym w porównaniu z dorosłością, są ograniczone (140-144).

We wcześniejszych pracach nad ustaleniem poziomu UL eksperci EFSA nie określili poziomu UL dla manganu, gdyż uznali, że brak jest wystarczających badań naukowych na temat negatywnego wpływu tego składnika na organizm człowieka (3). W swojej ponownej opinii, wydanej na wniosek KE, eksperci EFSA uznali, że dostępne badania przeprowadzone u ludzi i na zwierzętach potwierdzają, że neurotoksyczność jest krytycznym efektem nadmiernego spożycia manganu w diecie, jednak dane nie są wystarczające i odpowiednie do scharakteryzowania zależności dawka-odpowiedź i określenia punktu odniesienia dla neurotoksyczności wywołanej manganem, a tym samym do określenia poziomów UL dla tego składnika. W związku z tym, zgodnie z przyjętą

przez ekspertów EFSA metodyką (22), szacowane podstawowe spożycie (tj. spożycie manganu wyłącznie z naturalnych źródeł dietetycznych) zaobserwowane wśród konsumentów o wysokim spożyciu (95. percentyl) zostało wykorzystane do wskazania najwyższego poziomu spożycia, przy którym istnieje uzasadniona pewność, co do braku skutków ubocznych. Na jego podstawie został ustalony bezpieczny poziom spożycia wynoszący 8 mg/dobę dla osób dorosłych ≥ 18 lat (w tym kobiet w ciąży i karmiących piersią) oraz od 2 do 7 mg/dobę dla innych grup populacji. Należy jednak podkreślić, że zastosowanie bezpiecznego poziomu spożycia jest bardziej ograniczone niż UL, ponieważ poziom spożycia, przy którym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zaczyna wzrastać, nie jest zdefiniowany (22). Wartości bezpiecznego poziomu spożycia dla manganu zostały podane w tabeli 3.

Molibden

Dane na temat niekorzystnych skutków zdrowotnych obserwowanych u ludzi związanych z dużym narażeniem na molibden są bardzo nieliczne. Na obszarze Armenii, gdzie populacja narażona jest na wysokie spożycie molibdenu związane z dużą jego ilością w glebie, szacowane na poziomie 10–15 mg/dobę, występowały bóle stawów i objawy przypominające dnę moczanową. U osób tych zaobserwowano również większe stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi oraz jego zwiększone wydalanie wraz z moczem (hiperurykozuria) (3, 145). Objawy takie zaobserwowano również u osób narażonych zawodowo przez 4 lata na wdychanie pyłu zawierającego związki molibdenu o średnim stężeniu molibdenu w powietrzu wynoszącym $9,5 \text{ mg/m}^3$ (3, 145, 146). W badaniu z udziałem 4 młodych mężczyzn, którym podawano molibden przez 24 dni w dawkach od 22 do 1490 $\mu\text{g/dobę}$, zaobserwowano, że wydalanie molibdenu z moczem było proporcjonalne do obciążenia tym składnikiem z diety i powolne przy niskich dawkach, a retencja molibdenu wydawała się być regulowana przez wydalanie z moczem. Natomiast nie odnotowano żadnych działań niepożądanych przy dawkach molibdenu do 1500 $\mu\text{g/dobę}$ przez 24 doby (147). Zdaniem ekspertów EFSA dostępne dane dotyczące skutków spożywania molibdenu w dużych dawkach pochodzące z badań przeprowadzonych u ludzi są niewystarczające do ustalenia wartości UL dla tego składnika. W tym celu wykorzystali natomiast dane z 9-tygodniowego badania przeprowadzonego na szczurach przez Fungwe i wsp., 1990 (148) ze względu na zadowalający projekt badania, wykorzystanie odpowiedniej liczby zwierząt testowych, wykazanie wyraźnej zależności dawka-odpowiedź i wyraźne toksykologiczne punkty końcowe. Krytycznym efektem podawania dużych dawek molibdenu u szczurów były zmiany rozrodcze. Do ustalenia UL dla molibdenu eksperci EFSA przyjęli wartość NOAEL, która w badaniu tym wyniosła 0,9 mg/kg m.c./dobę dla toksyczności reprodukcyjnej. Przyjęli współczynnik niepewności 100 uwzględniający współczynnik o wartości 10, mający na celu ochronę wrażliwych ludzkich subpopulacji o niewystarczającym spożyciu lub niedostatecznym metabolizmie miedzi w świetle różnic gatunkowych, ze względu na zaobserwowany u zwierząt antagonizm między molibdenem i miedzią oraz kolejny współczynnik o wartości 10 ze względu na brak wiedzy na temat skutków reprodukcyjnych molibdenu u ludzi i niekompletnych danych na temat toksykokinetyki u człowieka. Eksperci EFSA uzyskali wartość UL dla molibdenu wynoszącą około 0,01 mg/kg m.c./dobę, co odpowiada 0,6 mg/osobę/dobę dla dorosłych. Wartość ta dotyczy również kobiet w ciąży i karmiących piersią. Wartości UL dla dzieci zostały wyprowadzone z UL

dla dorosłych poprzez ekstrapolację na podstawie masy ciała (3). Wartości UL dla moli-bdenu zostały podane w tabeli 2.

Sód

Spożycie chlorku sodu w ilości od 0,5 do 1 g/kg m.c. może być toksyczne dla większości osób (3). Istnieją mocne dowody na zależność dawka-odpowiedź między zwiększonym spożyciem sodu jako chlorku sodu a wyższym poziomem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (149). Jednakże nie ma bezpośrednich dowodów na to, że wysokie spożycie sodu może mieć bezpośredni niekorzystny wpływ na strukturę i funkcję lewej komory serca, niezależnie od jakiegokolwiek wtórnego efektu spowodowanego zmianami ciśnienia krwi. Na podstawie danych zebranych w badaniu populacyjnym Intersalt nie stwierdzono zwiększonej umieralności z powodu raka żołądka przy spożyciu sodu poniżej 2,7 g/dobę u mężczyzn i 2,1 g/dobę u kobiet (3). Eksperti EFSA uznali, że nie ma podstaw do ustalenia poziomu UL dla tego składnika (3, 150). Niemniej jednak Światowa Organizacja Zdrowia WHO zaleca ograniczać spożycie soli do 5 g dziennie, co odpowiada 2 g sodu na dobę (151).

Potas

Spożycie potasu z diety zazwyczaj nie przekracza 5–6 g/dobę i nie wiąże się z żadnymi negatywnymi skutkami u zdrowych osób. Osoby starsze mogą być bardziej podatne na toksyczność potasu z powodu zmian zachodzących w czynności nerek. Starzenie się organizmu wiąże się z postępującą utratą objętości nerek i spadkiem współczynnika filtracji kłębuszkowej – GFR z każdą dekadą życia (152). Kilka badań eksperymentalnych wykazało, że zdrowi dorośli mogą tolerować spożycie potasu do około 15 g/dobę, pod warunkiem, że jest ono równomiernie rozłożone w ciągu dnia i że podaż płynów jest wystarczająca, a czynność nerek jest prawidłowa (153). Dostępne dane, zdaniem ekspertów EFSA, są niewystarczające do ustalenia górnego tolerowanego poziomu spożycia dla potasu (3, 154).

Chlor

Istnieją dowody na to, że długotrwałe spożywanie nadmiernej ilości chloru jako chlorku sodu przyczynia się do podwyższonego ciśnienia krwi, które jest czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i nerek (155). Objawy żołądkowo-jelitowe (od uczucia ciężkości i dyskomfortu do nadżerki błony śluzowej i owrzodzeń) mogą wystąpić u zdrowych osób przyjmujących pewne formy suplementów chlorku potasu (156). Dostępne dane, zdaniem ekspertów EFSA, nie są wystarczające do ustalenia górnego tolerowanego poziomu spożycia chlorków pochodzących z diety (3, 157).

Tabela 1. Wartości UL dla witamin

Grupa	Wiek	Witamina A (równoważnik retinolu) (µg/dobę)	Witamina D (µg/dobę)	Witamina E (α-tokoferol) (mg/dobę)	Kwas nikotynowy (mg/dobę)	Amid kwasu nikotynowego (mg/dobę)	Witamina B ₆ (mg/dobę)	Kwas foliowy (µg/dobę)
Niemowlęta	4–6 miesięcy	600	25*	50	–	–	2,2	200
	7–11 miesięcy	600	35	60	–	–	2,5	200
Dzieci	1–3 lata	800	50	100	2	150	3,2	200
	4–6 lat	1100	50	120	3	220	4,5	300
	7–10 lat	1500	50	160	4	350	6,1	400
	11–14 lat	2000	100	220	6	500	8,6	600
Młodzież	15–17 lat	2600	100	260	8	700	10,7	800
	≥ 18 lat	3000	100	300	10	900	12,0	1000
Kobiety w ciąży		3000	100	300	–	–	12,0	1000
Kobiety karmiące		3000	100	300	–	–	12,0	1000

* Wartość dotyczy niemowląt w wieku 0–6 miesięcy.
Źródło: (15-19, 158).

Tabela 2. Wartości UL dla składników mineralnych

Grupa	Wiek	Wapń (mg/dobę)	Magnez* (mg/dobę)	Cynk (mg/dobę)	Miedź (mg/dobę)	Jod (µg/dobę)	Selen (µg/dobę)	Fluor (mg/dobę)	Molibden (mg/dobę)
Niemowlęta	4–6 miesięcy	–	–	–	–	–	45	–	–
	7–11 miesięcy	–	–	–	–	–	55	–	–
Dzieci	1–3 lata	–	–	7	1	200	70	1,5	0,1
	4–6 lat	–	250	10	2	250	95	2,5	0,2
	7–10 lat	–	250	13	3	300	130	5	0,25
Młodzież	11–14 lat	–	250	18	4	450	180	7	0,4
	15–17 lat	–	250	22	4	500	230	7	0,5
Dorośli	≥ 18 lat	2500	250	25	5	600	255	7	0,6
Kobiety w ciąży		2500	250	25	5	600	255	7	7
Kobiety karmiące piersią		2500	250	25	5	600	255	7	0,6

* Magnez w formie łatwo dysocjujących soli lub tlenku magnezu – suplementy diety, woda, żywność wzbogacana w magnez.
Źródło: (21, 158).

Tabela 3. Bezpieczny poziom spożycia dla żelaza i manganu

Grupa	Wiek	Żelazo (mg/dobę)	Grupa	Wiek	Mangan (mg/dobę)
Niemowlęta	4–6 miesięcy	5*	Niemowlęta	4–6 miesięcy	2
	7–11 miesięcy	5*		7–11 miesięcy	2
Dzieci	1–3 lata	10	Dzieci	1–2 lata	4
	4–6 lat	15		3–6 lat	5
	7–10 lat	20		7–10 lat	6
Młodzież	11–14 lat	30	Młodzież	11–13 lat	6
	15–17 lat	35		14–17 lat	7
Dorośli	≥ 18 lat	40	Dorośli	≥ 18 lat	8
Kobiety w ciąży		40	Kobiety w ciąży		8
Kobiety karmiące piersią		40	Kobiety karmiące piersią		8

* Wartość odnosi się do spożycia żelaza tylko z żywności wzbogaconej w żelazo i suplementów diety, nie uwzględnia preparatów do początkowego i dalszego żywienia niemowląt.

Źródło: (20, 22).

Piśmiennictwo

1. FAO/WHO, *A model for establishing Upper Levels of intake for nutrients and related substances*, Report of Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment, WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 2-6 May 2006.
2. World Health Organization (WHO), *Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits*, Environmental Health Criteria 170, Geneva, 1994.
3. Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*, EFSA, 2006.
4. Institute of Medicine (US), *Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*, National Academy Press, Washington D.C., 1997.
5. FAO/WHO, *Application of risk analysis to food standards issues. Recommendations to the Codex Alimentarius Commission (ALINORM 95/9, Appendix 5)*, Guidelines, 1995, http://europa.eu.int/comm/food/fc/sc/scf/index_en.html 14.
6. Institute of Medicine (US), *Dietary Reference Intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline*, National Academies Press, Washington D.C., 1998.
7. Institute of Medicine (US), *Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*, National Academy Press, Washington D.C., 2000.
8. Institute of Medicine (US), *Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*, National Academies Press, Washington D.C., 2001.
9. Institute of Medicine (US), *Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D*, National Academies Press, Washington D.C., 2011.
10. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), *Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D*, EFSA Journal, 2012, 10, 7, 2813.
11. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), *Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants*, EFSA Journal, 2018, 16, 8, 5365.
12. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), *Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium*, EFSA Journal, 2012, 10, 7, 2814.
13. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens), Turck D., Bohn T., Castenmiller J. i wsp., *Guidance for establishing and applying tolerable upper intake levels for vitamins and essential minerals*, EFSA Journal, 2022, 20, 12, e200102, 27 pp.
14. EFSA, *Protocol for the intake assessments performed in the context of the revision of Tolerable Upper Intake Levels for selected nutrients*, EFSA Supporting Publication, 2022, e200801, 15 pp.
15. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D., Bohn T., Castenmiller J. i wsp., *Scientific opinion on the tolerable upper intake level for preformed vitamin A and β -carotene*, EFSA Journal, 2024, 22, e8814.
16. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D., Bohn T., Castenmiller J. i wsp., *Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin D, including the derivation of a conversion factor for calcidiol monohydrate*, EFSA Journal, 2023, 21, 8, 8145.

17. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D., Bohn T., Castenmiller J. i wsp., *Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin E*, EFSA Journal, 2024, 22, e8953.
18. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D., Bohn T., Castenmiller J. i wsp., *Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin B6*, EFSA Journal, 2023, 21, 5, 8006
19. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA Panel) Turck D., Bohn T., Castenmiller J. i wsp., *Scientific opinion on the tolerable upper intake level for folate*, EFSA Journal, 2023, 21, 11, e8353.
20. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA) Turck D., Bohn T., Castenmiller J. i wsp., *Scientific opinion on the tolerable upper intake level for iron*, EFSA Journal, 2024, 22, e8819.
21. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Turck D., Bohn T., Castenmiller J. i wsp., *Scientific opinion on the tolerable upper intake level for selenium*, EFSA Journal, 2023, 21, 1, 7704.
22. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA) Turck D., Bohn T., Castenmiller J., i wsp., *Scientific opinion on the tolerable upper intake level for manganese*, EFSA Journal, 2023, 21, e8413.
23. Flynn A., Hirvonen T., Mensink G.B.M. i wsp., *Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries*, Food Nutr. Res., 2009, 53, Suppl. 1, 2038–2088.
24. van Rossum C.T.M., Fransen H.P., Verkaik-Kloosterman J. i wsp., *Dutch National Food Consumption Survey 2007–2010. Diet of children and adults aged 7 to 69 years*, Report number: 350050006/2011, National Institute for Public Health and the Environment, Ministry of Health, Welfare and Sport, 2011.
25. Huybrechts I., Maes L., Vereecken C. i wsp., *High dietary supplement intakes among Flemish preschoolers*, Appetite, 2010, 54, 2, 340–345.
26. Manios Y., Grammatikaki E., Papoutsou S. i wsp., *Nutrient intakes of toddlers and preschoolers in Greece: The GENESIS study*, J. Am. Diet. Assoc., 2008, 108, 2, 357–361.
27. Moshfegh A.G.J., Cleveland L., *What we eat in America, NHANES 2001–2002: usual nutrient intakes from food compared to dietary reference intakes*, United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service, 2005.
28. Bailey R., Gahche J.J., Miller P.E. i wsp., *Why US adults use dietary supplements?*, JAMA, 2013, 173, 5, 355–361.
29. Traczyk I. [red.], *Projekt: Przeprowadzenie kompleksowych badań epidemiologicznych dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób dorosłych, wraz z identyfikacją czynników ryzyka zaburzeń odżywiania, oceną poziomu aktywności fizycznej, poziomu wiedzy żywieniowej oraz występowania nierówności w zdrowiu*, Raport końcowy, 2020.
30. Blumberg J.B., Frei B., Fulgoni V.L. i wsp., *Contribution of dietary supplements to nutritional adequacy in race/ethnic population subgroups in the United States*, Nutrients, 2017, 9, 12, 1295–1304.
31. Willers J., Heinemann M., Bitterlich N., Hahn A., *Intake of minerals from food supplements in a German population – a nationwide survey*, Food Nutr. Sci., 2015, 6, 2, 205–215.

32. Waśkiewicz A., Sygnowska E., Broda G., Chwojnowska Z., *The use of vitamin supplements among adults in Warsaw: is there any Nutritional benefit?*, Rocz. Panstw. Zakł. Hig., 2014, 65, 2, 119–126.
33. Sichert-Hellert W., Wenz G., Kersting M., *Vitamin intakes from supplements and fortified food in German children and adolescents: results from the DONALD Study*, J. Nutr., 2005, 136, 5, 1329–1333.
34. Dwyer J.T., Garceau A., Evans M. i wsp., *Do adolescent vitamin-mineral supplement users have better nutrient intakes than nonusers? Observations from the CATCH tracking study*, J. Am. Diet. Assoc., 2001, 101, 11, 1340–1346.
35. Kim S.H., Han J.H., Keen C.L., *Vitamin and mineral supplement use by healthy teenagers in Korea: motivating factors and dietary consequences*, Nutrition, 2001, 17, 5, 373–380.
36. Stoś K., Woźniak A., Rychlik E. i wsp., *Assessment of Food Supplement Consumption in Polish Population of Adults*, Front. Nutr., 2021, 8, 733951.
37. *Dyrektywa 2002/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 10 czerwca 2002 r. w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do suplementów żywnościowych*, Dz. Urz. WE L 183 z 12.07.2002, str. 51, Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 29, str. 490.
38. Flynn A., Kehoe L., Hennessy Á., Walton J., *Estimating safe maximum levels of vitamins and minerals in fortified foods and food supplements*, Eur. J. Nutr., 2017, 56, 8, 2529–2539.
39. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 października 2007 r. w sprawie składu oraz oznakowania suplementów diety*, Dz. U. 2007 nr 196 poz. 1425, z późn. zm.
40. Rothman K.J., Moore L.L., Singer M.R. i wsp., *Teratogenicity of high vitamin A intake*, N. Eng. J. Med., 1995, 333, 21, 1369–1373.
41. Drincic A., Fuller E., Heaney R.P., Armas L.A., *25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D3 supplementation among obese adults*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013, 98, 4845–4851.
42. Shirvani A., Kalajian T.A., Song A. i wsp., *Variable genomic and metabolomic responses to varying doses of vitamin D supplementation*, Anticancer Res, 2020, 40, 535–543.
43. Billington E.O., Burt L.A., Rose M.S. i wsp., *Safety of high dose vitamin D supplementation: secondary analysis of a randomized controlled trial*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 2020, 105, 1261–1273.
44. Aloia J.F., Katumuluwa S., Stolberg A. i wsp., *Safety of calcium and vitamin D supplements, a randomized controlled trial*, Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2018, 89, 6, 742–749.
45. Sha S., Degen M., Vlaski T. i wsp., *The Safety Profile of Vitamin D Supplements Using Real-World Data from Participants of the UK Biobank: Slightly Higher Hypercalcemia Prevalence but Neither Increased Risks of Kidney Stones nor Atherosclerosis*, Nutrients, 2024, 16, 14, 2251.
46. Cohen H.M., *Fatigue caused by vitamin E?*, Calif. Med., 1973, 119, 1, 72.
47. Briggs M.H., *Vitamin E supplements and fatigue*, N. Engl. J. Med., 1974, 290, 10, 579–580.
48. Briggs M.H., Briggs M., *Are vitamin E supplements beneficial?*, Med. J. Aust., 1974, 1, 12, 434–437.

49. Pinelli A., Pozzo G., Formento M.L. i wsp., *Effect of vitamin E on urine porphyrin and steroid profiles in porphyria cutanea tarda; report of four cases*, Eur. J. Pharmacol., 1972, 5, 100–103.
50. Tsai A.C., Kelly J.J., Peng B. i wsp., *Study on the effect of megavitamin supplementation in man*, Am. J. Clin. Nutr., 1978, 31, 5, 831–838.
51. Leppala J.M., Virtamo J., Fogelholm R. i wsp., *Vitamin E and beta-carotene supplementation in high risk for stroke: a sub-group analysis of the Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study*, Arch. Neurol., 2000, 57, 10, 1503–1509.
52. Leppala J.M., Virtamo J., Fogelholm R. i wsp., *Controlled trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on stroke incidence and mortality in male smokers*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2000, 20, 1, 230–235.
53. Liede K.E., Haukka J.K., Saxen L.M., Heinonen O.P., *Increased tendency towards gingival bleeding caused by joint effect of alpha-tocopherol supplementation and acetylsalicylic acid*, Ann. Med., 1998, 30, 6, 542–546.
54. Meydani S.N., Meydani M., Bluymberg J.B. i wsp., *Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults*, Am. J. Clin. Nutr., 1998, 68, 2, 311–318.
55. Craciun A.M., Wolf J., Knapen M.H.J. i wsp., *Improved bone metabolism in female elite athletes after vitamin K supplementation*, Int. J. Sports Med., 1998, 19, 7, 479–484.
56. Booth S.L., O'Brien-Morse M.E., Dallal G.E. i wsp., *Response of vitamin K status to different intakes and sources of phyloquinone-rich foods: comparison of younger and older adults*, Am. J. Clin. Nutr., 1999, 70, 3, 368–377.
57. McArdle F., Rhodes L.E., Parslew R. i wsp., *UVR-Induced oxidative stress in human skin in vivo: effects of oral vitamin C supplementation*, Free Radical Biol. Med., 2002, 33, 10, 1355–1362.
58. Gokce N., Keaney J.F. Jr., Frei B. i wsp., *Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease*, Circulation, 1999, 99, 25, 3234–3240.
59. Hornig D.H., Moser U., *The safety of high vitamin C intakes in man*, [w:] Vitamin C (ascorbic acid), [red.] J.N. Counsell D.H. Hornig, New Jersey Applied Science Publishers, 1981, 225–248.
60. Urivetsky M., Kessaris D., Smith A.D., *Ascorbic acid overdosing: a risk for calcium oxalate nephrolithiasis*, J. Urol., 1992, 147, 5, 1215–1218.
61. Wandzilak T.R., D'Andre S.D., Davis P.A. i wsp., *Effect of high dose vitamin C on urinary oxalate levels*, J. Urol., 1994, 151, 4, 834–837.
62. Auer B.L., Auer D., Rodgers A.L., *The effect of ascorbic acid ingestion on the biochemical and physiochemical risk factors associated with calcium oxalate kidney stone formation*, Clin. Chem. Lab. Med., 1998, 36, 3, 143–148.
63. Auer B.L., Rodgers A.L., Auer D., *Relative hyperoxaluria, crystalluria and haematuria after megadose ingestion of vitamin C*, Eur. J. Clin. Invest., 1998, 28, 9, 1695–1700.
64. Curhan G.C., Willett W.C., Speizer F.E., i wsp., *Intakes of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women*, Am. Soc. Nephrol., 1999, 10, 4, 840–845.
65. Curhan G.C., Willett W.C., Rimm E.B. i wsp., *A prospective study of the intake of vitamins C and B6, and risk of kidney stones in men*, J. Urol., 1996, 155, 6, 1847–1851.

66. Sebrell W.H., Butler R.E., *A reaction to the oral administration of nicotinic acid*, JAMA, 1938, 111, 2286–2287.
67. Spies T.D., Bean W.B., Stone R.E., *The treatment of subclinical and classic pellagra. Use of nicotinic acid, nicotinic acid amide and sodium nicotinate, with special reference to the vasodilator action and the effect on mental symptoms*, JAMA, 1938, 111, 584–592.
68. Winter S.L., Boyer J.L., *Hepatic toxicity from large doses of vitamin B3 (nicotinamide)*, N. Eng. J. Med., 1973, 289, 22, 1180–1182.
69. Pozzilli P., Visalli N., Signore A., i wsp., *Double blind trial of nicotinamide in recent-onset IDDM (the IMDIAS III study)*, Diabetologia, 1995, 38, 7, 848–852.
70. Dalton K., Dalton M.J.T., *Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome*, Acta Neurol. Scand., 1987, 76, 1, 8–11.
71. Dalton K., *Pyridoxine overdose in premenstrual syndrome*, Lancet, 1985, 1, 1168–1169.
72. Blackburn K., Warren K., *A case of peripheral neuropathy due to pyridoxine toxicity in association with NOS energy drink consumption (P4.043)*, Neurology, 2017, 88, P4.043.
73. Phillips W.E.J., Mills J.H.L., Charbonneau S.M. i wsp., *Subacute toxicity of pyridoxine hydrochloride in the beagle dog*, Toxicol. Appl. Pharmacol., 1978, 44, 323–333.
74. Whiting S.J., Wood R.J., *Adverse effects of high-calcium diets in humans*, Nutr. Rev., 1997, 55, 1 Pt 1, 1–9.
75. Dalton M.A., Sargent J.D., O'Connor G.T. i wsp., *Calcium and phosphorus supplementation of iron-fortified infant formula: no effect on iron status of healthy full-term infants*, Am. J. Clin. Nutr., 1997, 65, 4, 921–926.
76. Grimm M., Muller A., Hein G., *High phosphorus intake only slightly affects serum minerals, urinary pyridinium crosslinks and renal function in young women*, Eur. J. Clin. Nutr., 2001, 55, 3, 153–161.
77. Merrill J.C., Morton J.P., Soileau S.D., *Metals*, [w:] *Principles and Methods of Toxicology*, [red.] A.W. Hayes, Taylor and Francis, London, 2001, 649–698.
78. Hamdeh S., Micic D., Hanauer S., *Drug-induced small bowel injury*, Aliment. Pharmacol. Ther., 2021, 54, 11–12, 1370–1388.
79. Haig A., Driman D.K., *Iron-induced mucosal injury to the upper gastrointestinal tract*, Histopathology, 2006, 48, 808–812.
80. Ji H., Yardley J.H., *Iron medication-associated gastric mucosal injury*, Arch. Pathol. Lab. Med., 2004, 128, 821–822.
81. Kaye P., Abdulla K., Wood J. i wsp., *Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: A common finding in patients on oral iron therapy*, Histopathology, 2008, 53, 311–317.
82. Laine L.A., Bentley E., Chandrasoma P., *Effect of oral iron therapy on the upper gastrointestinal tract. A prospective evaluation*, Dig. Dis. Sci., 1988, 33, 172–177.
83. Marginean E.C., Bennick M., Cyczk J., Robert M. E., Jain D., *Gastric siderosis: Patterns and significance*, Am. J. Surg. Pathol., 2006, 30, 514–520.
84. Parfitt J.R., Driman D.K., *Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: A review*, Hum. Pathol., 2007, 38, 4, 527–536.
85. Scarpignato C., Bjarnason I., *Drug-induced small bowel injury: A challenging and often forgotten clinical condition*, Curr. Gastroenterol. Rep., 2019, 21, 11, 55.

86. Zhang X., Ouyang J., Wieczorek R., DeSoto F., *Iron medication-induced gastric mucosal injury*, *Pathol. Res. Pract.*, 2009, 205, 579–581.
87. Valenti L., Corradini E., Adams L.A. i wsp., *Consensus statement on the definition and classification of metabolic hyperferritinaemia*, *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2023, 19, 299–310.
88. Barton J.C., Lee P.L., West C., Bottomley S.S., *Iron overload and prolonged ingestion of iron supplements: Clinical features and mutation analysis of hemochromatosis-associated genes in four cases*, *Am. J. Hematol.*, 2006, 81, 760–767.
89. Lands R., Isang E., *Secondary hemochromatosis due to chronic oral iron supplementation*, *Case Rep. Hematol.*, 2017, 2494167.
90. Parlesak A., Masino T.T., Rei K.D. i wsp., *Preparatory work for the update of the tolerable upper intake levels for iron*, EFSA Supporting Publications, 2024, EN-8661.
91. Bao W., Rong Y., Rong S., Liu L.G., *Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*, *BMC Medicine*, 2012, 10.
92. Shahinfar H., Jayedi A., Shab-Bidar S., *Dietary iron intake and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies*, *Eur. J. Nutr.*, 2022, 61, 2279–2296.
93. Sandstead H.H., *Is zinc deficiency a public health problem?*, *Nutrition*, 1995, 11, Suppl. 1, 87–92.
94. Davis C.D., Milne D.B., Nielsen F.H., *Changes in dietary zinc and copper affect zinc-status indicators of postmenopausal women, notably, extracellular superoxide dismutase and amyloid precursor proteins*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, 3, 781–788.
95. Milne D.B., Davis C.D., Nielsen F.H., *Low dietary zinc alters indices of copper function and status in post-menopausal women*, *Nutrition*, 2001, 17, 9, 701–708.
96. Bonham M., O'Connor J.M., Walsh P.M. i wsp., *Zinc supplementation has no effect on lipoprotein metabolism, hemostasis and putative indices of copper status in healthy men*, *Biol. Trace Elem. Res.*, 2003, 93, 1–3, 75–86.
97. Stenhammer L., *Copper poisoning – a differential diagnosis of diarrhea in children*, *Lakartidningen*, 1979, 76, 30–31, 2618–2620.
98. Schafer S.G., Schumann K., *Zur Toxikologie des Kupfers*, *Bundesgesundhbl*, 1991, 7, 323–327.
99. O'Donohue J.W., Reid M.A., Varghese A. i wsp., *Micronodular cirrhosis and acute liver failure due to chronic self-intoxication*, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1993, 5, 7, 561–562.
100. Pratt W.B., Omdahl J.L., Sorenson J.R., *Lack of effects of copper gluconate supplementation*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1985, 42, 4, 681–682.
101. EFSA Scientific Committee, More S.J., Bampidis V., Benford D. i wsp., *Re-evaluation of the existing health-based guidance values for copper and exposure assessment from all sources*, *EFSA Journal*, 2023, 21, 1: 7728.
102. Turnlund J.R., Keyes W.R., Kim S.K., Domek J.M., *Long-term high copper intake: effects on copper absorption, retention, and homeostasis in men*, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81, 822–828.
103. Harvey L.J., Majsak-Newman G., Dainty J.R. i wsp., *Adaptive responses in men fed low- and high-copper diets*, *Br. J. Nutr.*, 2003, 90, 161–168.

104. World Health Organization (WHO), *Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants prepared by the 33rd meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, Geneva, 21-30 March 1989.
105. Paul T., Meyers B., Witorsch R.J. i wsp., *The effect of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subject*, *Metabolism*, 1988, 37, 2, 121–124.
106. Gardner D.F., Centor R.M., Utiger R.D. i wsp., *Effects of low dose oral iodide supplementation on thyroid function in normal men*, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1988, 28, 3, 283–288.
107. Chow C.C., Phillips D.I., Lazarus J.H. i wsp., *Effect of low dose iodide supplementation on thyroid function in potentially susceptible subjects: Are dietary iodide levels in Britain acceptable?*, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1991, 34, 5, 413–416.
108. Yang G., Zhou R., *Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China*, *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 1994, 8, (3–4), 159–165.
109. Yang G., Yin S., Zhou R. i wsp., *Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. Part II: Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine*, *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 1989, 3, 123–130.
110. Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J. i wsp., *Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*, *JAMA*, 2009, 301, 39–51.
111. Algotar A.M., Stratton M.S., Ahmann F.R. i wsp., *Phase 3 clinical trial investigating the effect of selenium supplementation in men at high-risk for prostate cancer*, *Prostate*, 2013, 73, 328–335.
112. Winther K.H., Bonnema S.J., Cold F. i wsp., *Does selenium supplementation affect thyroid function? Results from a randomized, controlled, double-blinded trial in a Danish population*, *European Journal of Endocrinology*, 2015, 172, 657–667.
113. Thompson P.A., Ashbeck E.L., Roe D.J. i wsp., *Selenium supplementation for prevention of colorectal adenomas and risk of associated type 2 diabetes*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2016, 108, 12, djw152.
114. Fairris G.M., Lloyd B., Hinks L. i wsp., *The effect of supplementation with selenium and vitamin-E in psoriasis*, *Ann. Clin. Biochem.*, 1989, 26, 83–88.
115. Lemire M., Philibert A., Fillion M. i wsp., *No evidence of selenosis from a selenium-rich diet in the Brazilian Amazon*, *Environ. Int.*, 2012, 40, 128–136.
116. Chawla R., Filippini T., Loomba R. i wsp., *Exposure to a high selenium environment in Punjab, India: Biomarkers and health conditions*, *Sci. Total Environ.*, 2020, 719, 134541.
117. Senthilkumaran S., Balamurugan N., Vohra R., Thirumalaikolundusubramanian P., *Paradise nut paradox: alopecia due to selenosis from a nutritional therapy*, *Int. J. Trichology*, 2012, 4, 283–284.
118. Wu G., Li Z., Ju W., Yang X., Fu X., Gao X., *Cross-sectional study: Relationship between serum selenium and hypertension in the Shandong Province of China*, *Biol. Trace Elem. Res.*, 2018, 185, 2, 295–301.
119. Vinceti M., Chawla R., Filippini T., i wsp., *Blood pressure levels and hypertension prevalence in a high selenium environment: results from a cross-sectional study*, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2019, 29, 4, 398–408.

120. Bastola M.M., Locatis C., Maisiak R., Fontelo P., *Selenium, copper, zinc and hypertension: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (2011-2016)*, BMC Cardiovasc. Disord., 2020, 20, 45.
121. Vinceti M., Chiari A., Eichmuller M. i wsp., *A selenium species in cerebrospinal fluid predicts conversion to Alzheimer's dementia in persons with mild cognitive impairment*, Alzheimers Res. Ther., 2017, 9, 1, 100.
122. Vinceti M., Filippini T., Malagoli C. i wsp., *Myotrophic lateral sclerosis incidence following exposure to inorganic selenium in drinking water: A long-term follow-up*, Environ. Res., 2019, 179, 108742.
123. Amorós R., Murcia M., Ballester F. i wsp., *Selenium status during pregnancy: Influential factors and effects on neuropsychological development among Spanish infants*, Sci. Total Environ., 2018, 610-611, 741-749.
124. Amorós R., Murcia M., González L. i wsp., *Maternal selenium status and neuropsychological development in Spanish preschool children*, Environ. Res., 2018, 166, 215-222.
125. Loomba R., Filippini T., Chawla R. i wsp., *Exposure to a high selenium environment in Punjab, India: effects on blood chemistry*, Sci. Total Environ., 2020, 716, 135347.
126. Vinceti M., Filippini T., Malagoli C. i wsp., *Amyotrophic lateral sclerosis incidence following exposure to inorganic selenium in drinking water: A long-term follow-up*, Environ. Res., 2019, 179, 108742.
127. Clark L., Combs G., Turnbull B., i wsp., *Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group*, JAMA, 1996, 276, 1957-1963.
128. Kim J., Chung H.S., Choi M.K. i wsp., *Association between serum selenium level and the presence of diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies*, Diabetes Metab. J., 2019, 43, 447-460.
129. Vinceti M., Bonaccio M., Filippini T., i wsp., *Dietary selenium intake and risk of hospitalization for type 2 diabetes in the Moli-sani study cohort*, Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2021, 31, 6, 1738-1746.
130. Rayman M.P., Winther K.H., Pastor-Barriuso R. i wsp., *Effect of long-term selenium supplementation on mortality: Results from a multiple dose, randomised controlled trial*, Free Radic. Biol. Med., 2018, 127, 46-54.
131. Kawamura R., Ikuta H., Fukuzumi S. i wsp., *Intoxication by manganese in well water*, Kitasato Arch. Exp. Med., 1941, 18, 145-169.
132. Kondakis M.D., Makris N., Leotsinidis M. i wsp., *Possible health effects of high manganese concentration in drinking water*, Arch. Environ. Health, 1989, 44, 3, 175-178.
133. He P., Liu D.H., Zhang G.Q., *Effects of high-level-manganese sewage irrigation on children's neurobehavior*, Chi. J. Prev. Med., 1994, 28, 4, 216-308.
134. Nascimento S.N., Barth A., Göethel G. i wsp., *Cognitive deficits and ALA-D-inhibition in children exposed to multiple metals*, Environ. Res., 2015, 136, 387-395.
135. Bouchard M.F., Sauvé S., Barbeau B. i wsp., *Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water*, Environ. Health Perspect., 2011, 119, 138-143.
136. Bouchard M. F., Surette C., Cormier P., Foucher D., *Low level exposure to manganese from drinking water and cognition in school-age children*, Neurotoxicology, 2018, 64, 110-117.

137. Dion L.A., Saint-Amour D., Sauvé S. i wsp., *Changes in water manganese levels and longitudinal assessment of intellectual function in children exposed through drinking water*, *Neurotoxicology*, 2018, 64, 118–125.
138. Vieregge P., Heinzow B., Korf G. i wsp., *Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects*, *Can. J. Neurol. Sci.*, 1995, 22, 4, 286–289.
139. Rahman S.M., Kippler M., Tofail F. i wsp., *Manganese in drinking water and cognitive abilities and behavior at 10 years of age: A prospective cohort study*, *Environ. Health Perspect.*, 2017, 125, 057003.
140. Beaudin S.A., Nisam S., Smith D.R., *Early life versus lifelong oral manganese exposure differently impairs skilled forelimb performance in adult rats*, *Neurotoxicol. Teratol.*, 2013, 38, 36–45.
141. Dorman D.C., Struve M.F., Vitarella D. i wsp., *Neurotoxicity of manganese chloride in neonatal and adult CD rats following subchronic (21-day) high-dose oral exposure*, *J. Appl. Toxicol.*, 2000, 20, 179–187.
142. Moreno J.A., Yeomans E.C., Streifel K.M. i wsp., *Age-dependent susceptibility to manganese-induced neurological dysfunction*, *Toxicol. Sci.*, 2009, 112, 394–404.
143. Beaudin S.A., Strupp B.J., Lasley S.M. i wsp., *Oral methylphenidate alleviates the fine motor dysfunction caused by chronic postnatal manganese exposure in adult rats*, *Toxicol. Sci.*, 2015, 144, 318–327.
144. Beaudin S.A., Strupp B.J., Strawderman M., Smith D.R., *Early postnatal manganese exposure causes lasting impairment of selective and focused attention and arousal regulation in adult rats*, *Environ. Health Perspect.*, 2017, 125, 230–237.
145. Vyskocil A., Viau C., *Assessment of molybdenum toxicity in humans*, *J. Appl. Toxicol.*, 1999, 19, 185–192.
146. Walravens P.A., Moure-Eraso R., Solomons C.C. i wsp., *Biochemical abnormalities in workers exposed to molybdenum dust*, *Arch. Environ. Health.*, 1979, 34, 302–308.
147. Turnlund J.R., Keyes W.R., Peiffer G.L., *Molybdenum absorption, excretion and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum*, *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1995, 62, 790–796.
148. Fungwe T.V., Buddingh F., Demick D.S., i wsp., *The role of dietary molybdenum on oestrous activity, fertility, reproduction and molybdenum and copper enzyme activities of female rats*, *Nutr. Res.*, 1990, 10, 515–524.
149. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M. i wsp., *DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet*, *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 1, 3–10.
150. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), *Dietary reference values for sodium*, *EFSA Journal*, 2019, 17, 9, 5778.
151. World Health Organization (WHO), *Salt reduction*, Key facts, 29 April 2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>.
152. Beck L.H., *Changes in renal function with aging*, *Clin. Geriatr. Med.*, 1998, 14, 2, 199–209.
153. Rabelink T.J., Koomans H.A., Hene R.J., Dorhout Mees E.J., *Early and late adjustment to potassium loading in humans*, *Kidney Int.*, 1990, 38, 5, 942–947.
154. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), *Scientific opinion on dietary reference values for potassium*, *EFSA Journal*, 2016, 14, 10, 4592.

155. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), *Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of sodium*, EFSA Journal, 2005, 209, 1–26.
156. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), *Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of potassium*, EFSA Journal, 2005, 193, 1–19.
157. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), *Dietary Reference Values for chloride*, EFSA Journal, 2019, 17, 9, 5779.
158. EFSA, *Summary of Tolerable Upper Intake Levels*, version 4, September 2018.