

# Sigurnost primjene multivitaminsko-mineralnih dodataka prehrani

---

Paljar, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:036225>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Sara Paljar**

**Sigurnost primjene multivitaminsko-  
mineralnih dodataka prehrani**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za prehranu i dijetoterapiju pod stručnim vodstvom dr. sc. Kristine Radić, mag. pharm.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, dr. sc. Kristini Radić, mag. pharm., na strpljenju, uloženoj trudu i vremenu te na svim prenijetim savjetima i stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Veliko hvala svim mojim prijateljima, kolegicama i kolegama na uzajamnoj podršci tijekom studentskih dana te na svim zajedničkim trenucima, druženjima i stvorenim neprocjenjivim uspomnama tijekom studentskog života.*

*Najveće hvala mojoj obitelji i dečku što su me bezuvjetno podržavali, ohrabrivali, motivirali i vjerovali u mene kroz sve trenutke i godine studiranja.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Dodaci prehrani</b> .....	1
1.1.1. Zakonska regulativa dodataka prehrani u Hrvatskoj i Europskoj uniji.....	2
1.1.1.1. Sustav nutriviĝilancije.....	3
<b>1.2. Esencijalni mikronutrijenti</b> .....	4
1.2.1. Vitamini i minerali .....	4
1.2.2. Prehrambeni referentni unos .....	5
<b>1.3. Multivitaminsko-mineralni dodaci prehrani</b> .....	6
<b>1.4. Upotreba MVM dodataka prehrani</b> .....	8
<b>1.5. Interakcije i sigurnost primjene MVM dodataka prehrani</b> .....	8
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	10
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	11
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	12
<b>4.1. Interakcije i sigurnost primjene vitamina</b> .....	13
4.1.1. Vitamin A .....	15
4.1.2. Vitamin B <sub>1</sub> .....	17
4.1.3. Vitamin B <sub>2</sub> .....	18
4.1.4. Vitamin B <sub>3</sub> .....	20
4.1.5. Vitamin B <sub>5</sub> .....	23
4.1.6. Vitamin B <sub>6</sub> .....	24
4.1.7. Vitamin B <sub>7</sub> .....	26
4.1.8. Vitamin B <sub>9</sub> .....	27
4.1.9. Vitamin B <sub>12</sub> .....	29
4.1.10. Vitamin C .....	31
4.1.11. Vitamin D .....	33
4.1.12. Vitamin E .....	36
4.1.13. Vitamin K.....	39
<b>4.2. Interakcije i sigurnost primjene minerala</b> .....	41
4.2.1. Bakar .....	43
4.2.2. Bor.....	44
4.2.3. Cink.....	45
4.2.4. Fluorid.....	47

4.2.5. Fosfor .....	48
4.2.6. Jod .....	50
4.2.7. Kalcij .....	52
4.2.8. Kalij .....	55
4.2.9. Krom .....	56
4.2.10. Magnezij .....	58
4.2.11. Mangan .....	60
4.2.12. Molibden .....	62
4.2.13. Natrij .....	64
4.2.14. Selen .....	66
4.2.15. Željezo .....	69
<b>4.3. Pregled učestalosti i doziranosti sastavnica MVM dodataka prehrani u Hrvatskoj</b>	<b>72</b>
<b>4.4. Uloga ljekarnika u savjetovanju o primjeni MVM dodataka prehrani .....</b>	<b>74</b>
<b>5. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>75</b>
<b>6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA .....</b>	<b>76</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>78</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>101</b>
<b>Temeljna dokumentacijska kartica / Basic documentation card</b>	

## 1. UVOD

### 1.1. Dodaci prehrani

Dodaci prehrani definiraju se kao pripravci proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom, pojedinačnih ili u kombinaciji, a kojima je svrha nadopuna unosa ili održavanje odgovarajućeg unosa određenih tvari u organizam, ili potpora određenim fiziološkim funkcijama organizma, a sve u cilju održavanja zdravlja pojedinca dodatnim upotpunjavanjem uobičajene prehrane (Pollak, 2008; [www.efsa.europa.eu/en](http://www.efsa.europa.eu/en)).

Pod hranjivim tvarima u dodacima prehrani smatraju se vitamini i minerali, a pod drugim tvarima u dodacima prehrani smatraju su aminokiseline i esencijalne masne kiseline, prehrambena vlakna, enzimi i koenzimi, organi i ekstrakti biljnih vrsta, zaštitne tvari biljnog porijekla, mikroorganizmi, jestive gljive i alge, pčelinji proizvodi te druge tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom (Pollak, 2008; Pravilnik o dodacima prehrani (NN/126/08)).

Dodaci prehrani stavljaju se na tržište krajnjem potrošaču isključivo zapakirani, pojedinačno ili u kombinaciji, i to u dozirnim oblicima kao što su kapsule, pastile, tablete i slično ili u oblicima koji su pripremljeni s ciljem uzimanja u odmjerenim količinama i/ili posebnim načinom primjene što uključuje praške, granule, tekućine i slične oblike (Pravilnik o dodacima prehrani, (NN/126/13)).

Dodaci prehrani spadaju u kategoriju bezreceptnih proizvoda na tržištu sa svrhom upotpunjavanja uobičajene i uravnotežene prehrane pojedinca te isti nisu nadomjestak ili zamjena uravnoteženoj prehrani (Pravilnik o dodacima prehrani, (NN/126/13)).

Dodaci prehrani ne spadaju u kategoriju lijekova te kao takvi ne mogu imati farmakološko, imunološko ili metaboličko djelovanje. Posljedično tome, dodaci prehrani nisu namijenjeni sprječavanju ili liječenju bolesti niti imaju svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ([www.efsa.europa.eu/en](http://www.efsa.europa.eu/en)).

### 1.1.1. Zakonska regulativa dodataka prehrani u Hrvatskoj i Europskoj uniji

Na području Europske unije, prema Općoj uredbi o hrani EU (EZ) broj 178/2002, dodaci prehrani smatraju se prehrambenim proizvodima te je za njihovu sigurnost odgovoran subjekt u poslovanju s hranom koji navedene proizvode stavlja na tržište ([www.efsa.europa.eu/en](http://www.efsa.europa.eu/en)).

Referentna legislativa za dodatke prehrani u Europskoj uniji je Direktiva 2002/46/EC Europskog parlamenta i Vijeća koja utvrđuje usklađene popise vitamina i minerala koji se koriste u proizvodnji dodataka prehrani te utvrđuje zahtjeve za označavanje navedenih proizvoda. Europska agencija za sigurnost hrane (engl. EFSA, *European Food Safety Authority*) daje znanstvena mišljenja kao potporu evaluacijama koje provodi Europska komisija. Korištenje drugih tvari, osim vitamina i minerala, u proizvodnji dodataka prehrani može biti regulirano nacionalnim propisima ili može podlijegati drugom posebnom zakonodavstvu Europske unije ([www.efsa.europa.eu/en](http://www.efsa.europa.eu/en); [www.zdravstvo.gov.hr](http://www.zdravstvo.gov.hr)).

Na području Republike Hrvatske svi horizontalni, tj. opći propisi o hrani primjenjuju se i na dodatke prehrani, što uključuje opće označavanje, prehrambene i zdravstvene tvrdnje, korištenje prehrambenih aditiva i drugo. Sastav, označavanje i stavljanje na tržište dodataka prehrani u Republici Hrvatskoj regulirano je ([www.zdravstvo.gov.hr](http://www.zdravstvo.gov.hr)):

- Pravilnikom o dodacima prehrani (NN/126/13);
- Zakonom o prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama te hrani obogaćenoj nutrijentima (NN/39/13; NN/114/18);
- Pravilnikom o uvjetima za uvrštavanje u program monitoringa i provođenje programa monitoringa dodataka prehrani, hrane kojoj su dodani vitamini, minerali i druge tvari i hrane s prehrambenim i zdravstvenim tvrdnjama (NN/83/13);
- Pravilnikom o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno (NN/160/13).

Pravilnikom o dodacima prehrani preuzete su odredbe Direktive 2002/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 10. lipnja 2002. godine o usklađivanju zakona država članica u odnosu na dodatke prehrani ([www.zdravstvo.gov.hr](http://www.zdravstvo.gov.hr)).

#### 1.1.1.1. Sustav nutrivigilancije

Zadnjih godina tržište i konzumacija dodataka prehrani naglo su porasli u Europi i svijetu, a globalizacija trgovine i razvoj internetskog tržišta omogućili su veću dostupnost dodataka prehrani krajnjim potrošačima te je uvoz istih iz drugih država Europe i različitih dijelova svijeta značajno pojednostavljen. No, veća dostupnost proizvoda povećava i mogućnost trgovanja dodacima prehrani neprovjerene kvalitete i zdravstvene neispravnosti koji mogu predstavljati rizik za zdravlje potrošača (Vo Van Regnault i sur., 2022).

Najproblematičniji su namjerno krivotvorenje s ciljem povećanja učinkovitosti dodataka prehrani i nenamjerna kontaminacija proizvoda. Osim toga, primjena dodataka prehrani može rezultirati štetnim učincima koji mogu biti posljedica prisutnosti pojedinih sastavnica proizvoda ili njihovih kombiniranih učinaka. Također, štetni učinci se mogu javljati zbog interakcija jedne ili više sastavnica s drugim dodacima prehrani, ali i s lijekovima i hranom te se mogu pojaviti u posebnim zdravstvenim stanjima (Vo Van Regnault i sur., 2022).

Kako bi se navedene posljedice na zdravlje potrošača minimizirale, osmišljen je sustav nutrivigilancije. Nutrivigilancija predstavlja skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, utvrđivanje, procjenu i prevenciju štetnih učinaka povezanih s konzumacijom dodataka prehrani, obogaćene i funkcionalne hrane, hrane za specifične skupine pacijenata i proizvoda koji su namijenjeni isključivo određenim populacijskim skupinama. Cilj uvođenja nutrivigilancije je osigurati sigurnost i učinkovitost navedenih proizvoda te poboljšati sigurnost zdravlja krajnjih potrošača (Luthra i Toklu, 2023; [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)).

U Hrvatskoj je 2020. godine pokrenuta Nacionalna shema nutrivigilancije kojom upravlja Hrvatski zavod za javno zdravstvo, a temelji se na dobrovoljnim prijavama nuspojava od strane krajnjih potrošača, zdravstvenih djelatnika i proizvođača navedenih proizvoda ([www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr)). No, s obzirom na to da trenutno ne postoje usklađeni sustavi nadzora i praćenja sigurnosti navedenih skupina proizvoda u Europskoj uniji, postavlja se pitanje potrebe i važnosti stvaranja harmoniziranog i koordiniranog sustava nutrivigilancije na području država članica Europske unije (Vo Van Regnault i sur., 2022).



## 1.2. Esencijalni mikronutrijenti

Prehrana čovjeka sastoji se od niza nutrijenata i nenutritivnih tvari koje imaju važne učinke na ljudski organizam. Nutrijenti u prehrani dijele se na esencijalne i neesencijalne nutrijente te na makronutrijente i mikronutrijente (Vranešić Bender i Krstev, 2008).

Esencijalni nutrijenti su tvari koje ljudski organizam ne može sintetizirati stoga se njihov unos mora osigurati putem hrane, dok su mikronutrijenti tvari, potrebne u vrlo malim količinama, koje imaju važnu ulogu u metabolizmu i održavanju funkcija tkiva u organizmu (Vranešić Bender i Krstev, 2008; [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

Esencijalni mikronutrijenti u prehrani čovjeka uključuju vitamine i minerale koji imaju ključne uloge u biokemijskim procesima u organizmu čovjeka, a one su (Shenkin, 2006):

- sudjelovanje kao kofaktori u metabolizmu: mnogi minerali važni su za moduliranje enzimske aktivnosti kao dio enzimskih prostetičkih funkcija;
- sudjelovanje kao koenzimi u metabolizmu: mnogi vitamini i njihovi metaboliti važni su u složenim biokemijskim reakcijama koje su bitne za intermedijarni metabolizam, a također osiguravaju iskorištenje drugih nutrijenata kako bi se iz njih osigurala energija;
- ispoljavanje antioksidativne aktivnosti: oksidativni metabolizam u organizmu dovodi do stvaranja reaktivnih kisikovih vrsta koje imaju potencijal izazvati daljnje oksidativne reakcije i, posljedično, oštećenja staničnih membrana i nukleinskih kiselina; vitamini i enzimski sustavi ovisni o mineralima sudjeluju u procesima ograničavanja djelovanja oksidansa ili u procesima uklanjanja produkata oksidacije u organizmu;
- regulacija genske ekspresije.

### 1.2.1. Vitamini i minerali

Vitamini su esencijalni organski mikronutrijenti raznovrsne strukture, kemijskih svojstava i biokemijskih funkcija. Tvari su koje nemaju strukturnu ulogu u organizmu niti se njihovom razgradnjom dobiva energija, već sudjeluju u brojnim biokemijskim reakcijama i doprinose normalnom funkcioniranju organizma poput rasta, razvoja i reprodukcije. Vitamini su spojevi koji spadaju u istu skupinu vitamina te ih karakterizira slična kemijska struktura i vitaminska aktivnost, dok su provitamini spojevi koji se u organizmu konvertiraju u metabolički aktivne oblike vitamina. Dnevne potrebe za vitaminima su između 1 µg i 100 mg. Danas je poznato 13

vitamina koji se dijele u dvije skupine prema topljivosti (Vranešić Bender i Krstev, 2008; [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)):

- vitamini topljivi u mastima: uključuju vitamin A, vitamin D, vitamin E i vitamin K;
- vitamini topljivi u vodi: uključuju vitamine B kompleksa (tiamin, B1; riboflavin, B2; niacin, B3; pantotenska kiselina, B5; piridoksin, B6; biotin, B7 ili H; folna kiselina, B9; kobalamin, B12) i vitamin C.

Minerali ili mineralne tvari su esencijalni anorganski mikronutrijenti koji se u organizmu pojavljuju kao slobodni ioni ili kao dio određenih organskih spojeva. Sudjeluju u mnogim biokemijskim procesima i doprinose normalnom funkcioniranju organizma, poput regulacije metabolizma i krvnog tlaka, regulacije ravnoteže tekućine u tijelu, kontrakcije mišića, izgradnje kostiju, provođenja živčanih impulsa, proizvodnje energije i drugo (Vranešić Bender i Krstev, 2008; [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

Danas je poznato više minerala koji se dijele u dvije skupine prema dnevnim potrebama (Frag i sur., 2023; [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)):

- glavni minerali ili makrominerali: potrebni su u dnevnim količinama većim od 100 mg te uključuju fosfor (P), kalcij (Ca), kalij (K), klor (Cl), magnezij (Mg), natrij (Na) i sumpor (S);
- elementi u tragovima ili mikrominerali: potrebni su u dnevnim količinama manjim od 100 mg te uključuju bakar (Cu), cink (Zn), fluor (F), jod (I), krom (Cr), mangan (Mn), silicij (Si) i željezo (Fe); posebnu skupinu mikromineralna čine elementi koji su potrebni u dnevnim količinama manjim od 50 mg te uključuju arsen (As), bor (B), brom (Br), kadmij (Cd), kositar (Sn), litij (Li), molibden (Mo), nikal (Ni), olovo (Pb), selen (Se) i vanadij (V).

### 1.2.2. Prehrambeni referentni unos

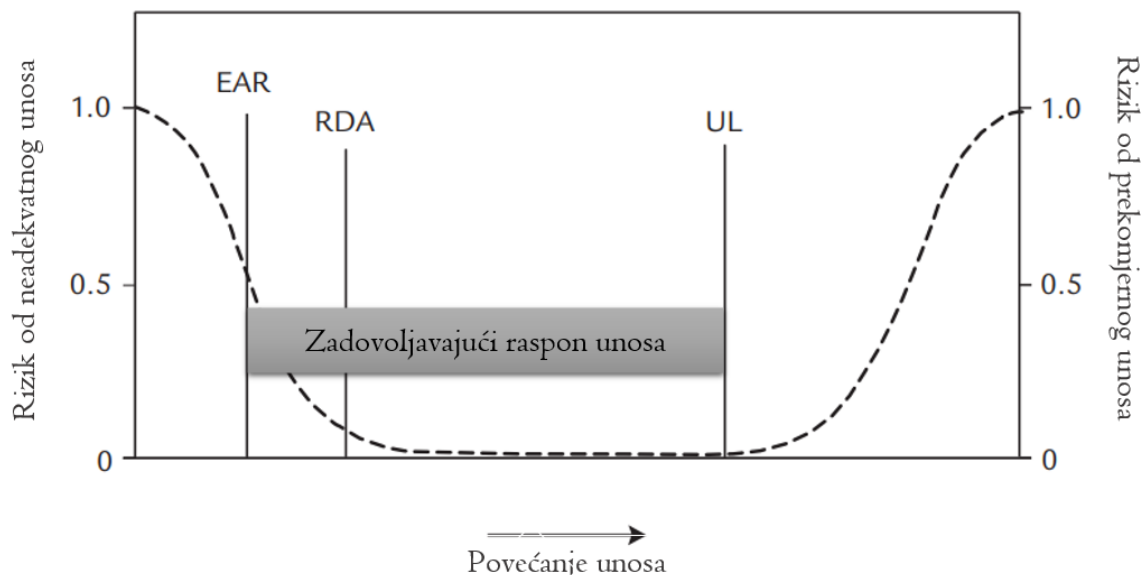
Prehrambeni referentni unos (engl. DRI, *Dietary Reference Intake*) su vrijednosti koje definiraju raspone optimalnog unosa esencijalnih mikronutrijenata u prehrani čovjeka. DRI se odnosi na potrebe isključivo zdrave populacije i obuhvaća niz od četiri referentne vrijednosti (National Institutes of Health, 1998; [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)):

- preporučeni dnevni unos (engl. RDA, *Recommended Dietary Allowance*) je prosječan dnevni unos nutrijenata koji je dovoljan da zadovolji potrebe 97–98% zdravih pojedinaca određenog spola i dobne skupine u populaciji;

- adekvatan unos (engl. AI, *Adequate Intake*) je preporuka dnevnog unosa koja se temelji na opažanjima o prosječnom unosu nutrijenata kod zdravih pojedinaca određenog spola i dobne skupine, a definira se u slučajevima kada nema dovoljno podataka za definiciju RDA vrijednosti;

- procijenjena prosječna potreba (engl. EAR, *Estimated Average Requirement*) je procijenjeni dnevni unos nutrijenata koji je dovoljan da zadovolji potrebe 50% zdravih pojedinaca određenog spola i dobne skupine u populaciji, a važan je u metodologiji definiranja RDA;

- podnošljiva gornja razina unosa (engl. UL, *Upper Tolerable Intake Level*) je najviši prosječni dnevni unos nutrijenata za koji je vjerojatno da ne predstavlja rizik za zdravlje kod gotovo svih zdravih pojedinaca određenog spola i dobne skupine, a povećanje unosa iznad razine UL-a posljedično povećava i rizik za zdravlje.



Slika 1. Prihvatljivi raspon unosa esencijalnih mikronutrijenata u prehrani čovjeka (preuzeto i prilagođeno prema Blumberg i sur. (2018) uz dopuštenje izdavača).

### 1.3. Multivitaminsko-mineralni dodaci prehrani

Multivitaminsko-mineralni (engl. MVM, *multivitamin/mineral*) dodaci prehrani široko su korišteni dodaci prehrani među stanovništvom i u različitim skupinama ljudi te je njihova uporaba uobičajena u općoj populaciji (Biesalski i Tinz, 2017). Zadnjih godina uporaba MVM dodataka prehrani kontinuirano raste, posebice za vrijeme i nakon pandemije bolesti COVID-19 (Djaoudene i sur., 2023).

Iako su vrlo popularni, MVM dodaci prehrani nemaju standardnu znanstvenu, regulatornu i tržišnu definiciju, a mogu uključivati proizvode vrlo različitih sastava, količina sastavnica, karakteristika i tehnoloških oblika (Yetley, 2007).

Prema američkom Državnom znanstvenom panelu Nacionalnih zavoda za zdravlje (engl. NIH, *National Institutes of Health*), MVM dodaci prehrani odnose se na svaki pripravak koji sadrži tri ili više vitamina i minerala, a ne uključuje biljke, hormone ili lijekove. Svaka sastavnica treba se nalaziti u dozi manjoj od UL-a koju utvrđuje američki Odbor za hranu i prehranu (engl. FNB, *Food and Nutrition Board*), a označava najveći dnevni unos koji vjerojatno ne predstavlja rizik za štetne učinke na zdravlje pojedinca (NIH State-of-the Science Panel, 2007).

Međutim, na tržištu postoje različiti pripravci koji se mogu klasificirati kao MVM dodaci prehrani koji, uz prisutne vitamine i minerale, mogu sadržavati i druge sastavnice s hranjivim ili fiziološkim učinkom ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

Na tržištu postoje i različite vrste MVM dodataka prehrani. Prema Informativnom listu za zdravstvene radnike NIH-a (engl. *Fact Sheet for Health Professionals*), MVM dodaci prehrani dijele se u tri skupine ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)):

- osnovni MVM dodaci prehrani širokog spektra su pripravci koji se uzimaju jednom dnevno, a koji sadrže sve ili većinu vitamina i minerala u svome sastavu; većina sastavnica količinski ne prelazi dnevne vrijednosti (engl. DV, *Daily Values*), RDA ili AI za prisutne sastavnice; pripravci u ovoj skupini mogu se razlikovati u količini sastavnica ovisno kojoj skupini ljudi su isti namijenjeni kako bi zadovoljili njihove potrebe;
- visokopotentni MVM dodaci prehrani su pripravci koji se mogu uzimati dva ili više puta dnevno, a koji sadrže količine vitamina i minerala veće od DV, RDA, AI ili, u nekim slučajevima, UL; ovi pripravci također mogu sadržavati druge sastavnice s hranjivim ili fiziološkim učinkom;
- specijalizirani MVM dodaci prehrani su pripravci specifični za određeno stanje ili potrebu, poput pripravaka za energiju, poboljšanu sportsku izvedbu, poboljšanu imunosnu funkciju, zdravlje očiju i slično; ovi pripravci sadrže kombinaciju vitamina, minerala i drugih sastavnica u referentnom rasponu ili iznad DV, RDA, AI ili, u nekim slučajevima, UL.

#### **1.4. Upotreba MVM dodataka prehrani**

MVM dodaci prehrani korišteni su u populaciji iz više razloga. Najvažnija namjena MVM dodataka prehrani kod pacijenata je dodatno pospješiti unos esencijalnih mikronutrijenata ako se prehranom navedeno ne može postići, a također mogu pomoći spriječiti nastanak ili normalizirati već prisutnu mikromalnutriciju (Blumberg i sur., 2018).

Manjak ili insuficijencija esencijalnih mikronutrijenata blagi je oblik mikromalnutricije koji se javlja pri unosu esencijalnih mikronutrijenata ispod vrijednosti EAR te rezultira pojavom nespecifičnih simptoma poput umora, poremećaja raspoloženja, problema s koncentracijom i slično te pojavom sniženih vrijednosti biomarkera u organizmu. Povećan rizik za pojavu mikromalnutricije očituje se u starijoj populaciji, kod pojedinaca na specifičnim režimima prehrane poput vegetarijanaca i vegana, kod pacijenata s postojećim zdravstvenim stanjima, kod pacijenata s politerapijom te kod pojedinaca koji imaju povećanu potrebu za nutrijentima (Blumberg i sur., 2018).

Osim navedenog, MVM dodaci prehrani mogu se koristiti za posebne skupine pacijenata, poput djece, starijih, trudnica i dojilja te za određena stanja, poput poboljšanja imunosne funkcije, smanjenja umora, povećanja energije i drugo, a svrha im je podupiranje zdravlja mikronutrijentima koji su važni za navedenu populaciju ili stanje kroz održavanje specifičnih funkcija u organizmu (Blumberg i sur., 2018).

#### **1.5. Interakcije i sigurnost primjene MVM dodataka prehrani**

Iako su MVM dodaci prehrani vrlo popularni te se primjena unutar raspona referentnog unosa generalno smatra sigurnima, uzimanje MVM dodataka prehrani nije u potpunosti bez rizika. MVM dodaci prehrani sastoje se od različitog sastava i količine vitamina, minerala i, nerijetko, drugih hranjivih tvari, koje mogu zbog svoje prisutnosti ili određene količine predstavljati rizik za zdravlje u određenim situacijama i u posebnim skupinama pacijenata. MVM dodaci prehrani čije sastavnice prelaze vrijednosti UL-a mogu povećati mogućnost nastanka štetnih učinaka na zdravlje pacijenata pri dugotrajnoj primjeni, a također mogu ulaziti u interakcije s lijekovima i zdravstvenim stanjima pacijenata ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); Prescott i sur., 2018).

Interakcije se definiraju kao reakcije s lijekovima, hranom, drugim dodacima prehrani ili zdravstvenim stanjima koje se mogu javiti na farmakodinamičkoj ili farmakokinetičkoj razini. Interakcije na farmakodinamičkoj razini uzrokuju promjene učinaka lijekova i/ili dodataka

prehrani bez utjecaja na koncentracije istih. Sinergističke farmakodinamičke interakcije uzrokuju povećanje farmakološkog učinka dok antagonističke farmakodinamičke interakcije uzrokuju sniženje farmakološkog učinka. Interakcije na farmakokinetičkoj razini uzrokuju promjene koncentracije lijekova i/ili dodataka prehrani u organizmu pacijenata, a mogu djelovati na razini apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije tvari ([hivinfo.nih.gov/home-page](http://hivinfo.nih.gov/home-page); Kreft, 2015; Cascorbi, 2012).

Na sigurnost primjene MVM dodataka prehrani utječe niz čimbenika, uključujući (Prescott i sur., 2018):

- čimbenike povezane s pacijentom: spol, dob, zdravstveno stanje, nutritivni status, metabolički status, sastav i kalorijska vrijednost prehrane, pušenje, konzumacija alkohola, uzimanje drugih dodataka prehrani, genski faktori;

- čimbenike povezane s MVM dodatkom prehrani: fizikalno-kemijska svojstva, nutrikinetika, nutridinamika;

- čimbenike povezane s lijekom: put primjene, farmaceutski oblik, indikacija, doziranje, trajanje terapije, farmakokinetika, farmakodinamika, uski terapijski indeks, monoterapija ili kombinacija lijekova u terapiji.

Osim navedenog, određene sastavnice, kao i količina sastavnica u MVM dodacima prehrani mogu predstavljati rizik za zdravlje pri primjeni u posebnim skupinama pacijenata kao što su djeca, stariji, trudnice i dojilje. S obzirom na sve navedeno, važno je imati na umu djelotvornost, ali i sigurnost primjene MVM dodataka prehrani kod pacijenata ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); Prescott i sur., 2018).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

MVM dodaci prehrani široko su korišteni dodaci prehrani u populaciji. Primjenjuju se za dodatno upotpunjavanje prehrane esencijalnim mikronutrijentima te, nerijetko, drugim hranjivim tvarima, a također mogu pomoći u sprječavanju ili normalizaciji već prisutnog blagog oblika mikromalnutricije kod pacijenata. Osim navedenog, mogu se primjenjivati u posebnim skupinama pacijenata te za određena stanja i potrebe radi podržavanja specifičnih funkcija u organizmu.

Primjena MVM dodataka prehrani općenito se smatra sigurnom, no nije u potpunosti bez rizika. MVM dodaci prehrani mogu predstavljati rizik za zdravlje pacijenata s obzirom na to da na sigurnost primjene istih utječu čimbenici povezani s pacijentom i njegovim zdravstvenim stanjima, sastavom i količinom sastavnica MVM dodataka prehrani te lijekovima koje pacijent koristi u terapiji. Također, pri istovremenoj primjeni postoji mogućnost nastanka interakcija između MVM dodataka prehrani i lijekova ili zdravstvenih stanja pacijenata. Stoga je pri savjetovanju pacijenata o primjeni MVM dodataka prehrani važno razmotriti njihovu djelotvornost, ali i potencijalne rizične faktore te sigurnost primjene.

Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled najnovijih saznanja o najvažnijim interakcijama primjene esencijalnih vitamina i minerala, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, s primjenom lijekova i kod različitih zdravstvenih stanja pacijenata. Poseban naglasak je stavljen na sigurnost primjene MVM dodataka prehrani u posebnim skupinama pacijenata, tj. kod djece, trudnica i dojilja. Također, radom se naglašava važnost provjere kvalitete MVM dodataka prehrani na tržištu, značaj sustava nutrivigilancije te nezamjenjiva uloga ljekarnika u savjetovanju o primjeni MVM dodataka prehrani.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog preglednog diplomskog rada korištena je znanstvena i stručna literatura, a pretraživanje je obavljeno elektroničkim putem. Pretražene su baze podataka (Natural Medicines Product Database), baze lijekova (HALMED baza lijekova), bibliografske baze podataka (PubMed, Web of Science), baze cjelovitih tekstova (Hrčak – Portal znanstvenih časopisa Republike Hrvatske), specijalizirane tražilice (Google Scholar) i zbirke e-časopisa (Science Direct) te su pregledavane mrežne stranice sa srodnom tematikom. Literatura je proučavana prema temi i predmetu istraživanja koristeći ključne riječi: *dietary supplements, multivitamin mineral supplements, vitamins, minerals, dietary reference intake, safety of multivitamin mineral supplements. nutriviigilance* i slično. Za izradu ovog diplomskog rada korišteni su programi Microsoft Office Word i Mendeley Cite.



#### 4. REZULTATI I RASPRAVA

Pri proučavanju interakcija vitamina i minerala, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, s lijekovima i zdravstvenim stanjima pacijenata pretražena je baza podataka Natural Medicines Product Database u kojoj se interakcije s lijekovima dijele se u tri kategorije – slaba, umjerena i jaka interakcija, a za potrebe ovog diplomskog rada proučavane su sljedeće kategorije interakcija s lijekovima s pripadajućim uputama za postupanje:

- umjerena interakcija (kombinaciju treba primijeniti s oprezom ili je u potpunosti izbjegavati; pacijente upozoriti na mogućnost pojave značajnih interakcija ili neželjenih ishoda);
- **jaka interakcija** (primjenu treba izbjegavati zbog kontraindiciranosti; postoji mogućnost pojave ozbiljnog štetnog ishoda).

Pri proučavanju lijekova koji stupaju u interakcije s vitaminima i mineralima, kao sastavnicama MVM dodataka prehrani, pretražena je baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) koja sadrži podatke o svim lijekovima koji imaju odobrenje za stavljanje u promet Republike Hrvatske koje daje HALMED ili Europska komisija.

Pri proučavanju relevantnih članaka odabrani su i interpretirani najvažniji rezultati, rasprave i zaključci o tematici. Proučene interakcije vitamina i minerala, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, s lijekovima sumirano su prikazane u tablicama u uvodnom dijelu poglavlja te su jake interakcije, za razliku od umjerenih, naglašene podebljavanjem teksta. Mehanizmi djelovanja navedenih interakcija detaljno su raspisani u narednim potpoglavljima te su u istima detaljno objašnjene interakcije vitamina i minerala, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, sa zdravstvenim stanjima i sigurnost primjene istih u posebnim skupinama pacijenata, kod djece, trudnica i dojilja. Zaključno je prikazan pregled doziranja MVM dodataka prehrani na hrvatskom tržištu te je objašnjena važnost ljekarnika kao najdostupnijeg zdravstvenog radnika u savjetovanju o primjeni istih. Na temelju proučene literature izvedena su vlastita razmatranja i zaključci koji su predstavljeni u ovom diplomskom radu.

#### 4.1. Interakcije i sigurnost primjene vitamina

U Tablici 1 sumirano su prikazani rezultati interakcija vitamina, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, s lijekovima.

Tablica 1. Popis vitamina i lijekova s kojima isti ulaze u interakcije te kratki opis učinaka interakcija.

VITAMINI	LJEKOVI	UČINAK INTERAKCIJE
Vitamin A	<b>Retinoidi</b>	Rizik od toksičnosti vitamina A
	Hepatotoksični lijekovi	Rizik od oštećenja jetre
	Tetraciklinski antibiotici	Razvoj <i>pseudotumora cerebri</i>
	Varfarin	Rizik od krvarenja
Vitamin B <sub>3</sub>	Alopurinol	Smanjen učinak lijekova
	Antidijabetici	
	Hormoni štitnjače	
	Antihipertenzivi	Povećan učinak lijekova
	Antikoagulansi/antitrombotici	Rizik od krvarenja
	Hepatotoksični lijekovi	Rizik od oštećenja jetre
	Statini	Rizik od nuspojava lijekova
Vitamin B <sub>6</sub>	Antihipertenzivi	Povećan učinak lijekova
	Fenobarbital	Smanjen učinak lijeka
Vitamin B <sub>9</sub>	Kapcitabin, 5-fluorouracil	Rizik od toksičnosti lijekova
	Antikonvulzivi	Smanjen učinak lijekova
	Metotreksat	
Vitamin C	Alkilirajući citostatici	Smanjen učinak lijekova
	Antibiotski citostatici	
	Varfarin	
	Estrogeni	Povećan učinak lijekova
	Levotiroksin	
	Lijekovi koji sadrže aluminij	Rizik od toksičnosti aluminija
Vitamin D	Digoksin	Rizik od nuspojava lijeka
	Diltiazem, verapamil	Smanjen učinak lijekova
	Lijekovi CYP3A4 supstrati	Povećan metabolizam lijekova
	Lijekovi koji sadrže aluminij	Rizik od toksičnosti aluminija

	Tiazidni diuretici	Rizik od nastanka hiperkalcemije
	Topikalni kalcipotriol	
Vitamin E	Alkilirajući citostatici	Smanjen učinak lijekova
	Antibiotski citostatici	
	Antikoagulansi/antitrombotici	Rizik od krvarenja
	Varfarin	
	Ciklosporin	Povećan učinak lijeka
	Lijekovi CPY3A4 supstrati	Povećan metabolizam lijekova
	Selumetinib	Rizik od toksičnosti vitamina E
Vitamin K	<b>Varfarin</b>	Smanjen učinak lijeka

#### 4.1.1. Vitamin A

Vitamin A čini skupinu vitamina topljivih u mastima koji u organizmu čovjeka djeluju antioksidativno te imaju važne biološke uloge u ciklusu vida, staničnoj diferencijaciji i komunikaciji, embriogenezi, rastu i razvoju, genskoj ekspresiji, očuvanju integriteta membrane i imunskoj funkciji. Prehrana čovjeka sadrži dva izvora vitamina A. Preformirani vitamin A ili retinoidi uključuju retinal, retinil estere, retinol i retinoičnu kiselinu od čega je najpotentniji oblik *all-trans*-retinol. Provitamin A karotenoidi su neesencijalni biljni pigmenti koji se dijele u dvije skupine. Karoteni, alfa-karoten i beta-karoten, te ksantofil beta-kriptoksantin mogu se u organizmu čovjeka konvertirati u vitamin A te utjecati na njegov status (www.definicijahrane.hr; Institute of Medicine, 2001).

Zbog različite potentnosti različitih oblika vitamina A, RDA za vitamin A iskazuje se u ekvivalentima aktivnosti retinola (engl. RAE, *retinol activity equivalents*). Jedan µg retinola jednak je jednom RAE koji je jednak 2 µg beta-karotena iz dodatka prehrani, 12 µg beta-karotena iz prehrane i 24 µg alfa-karotena ili beta-kriptoksantina iz prehrane. Također, jedna internacionalna jedinica (engl. IU, *international unit*) retinola jednaka je 0,3 µg RAE. RDA za vitamin A za odrasle (19+ god.) je 900 µg RAE za muškarce i 700 µg RAE za žene. UL za vitamin A za odrasle (19+ god.) je 3000 µg dnevno za preformirani vitamin A za muškarce i žene (Institute of Medicine, 2001).

Hipovitaminoza A veliki je globalni problem, posebice u dječjoj dobi, a očituje se simptomima poput noćnog sljepila, oslabljenog imuniteta, folikularne hiperkeratoze i kseroftalmije. Hipervitaminoza A također je moguća s obzirom na to da je vitamin A topljiv u mastima. Akutna toksičnost očituje se glavoboljom, umorom, zamagljenim vidom, mučninom i abdominalnom boli dok se kronična toksičnost očituje jakim glavoboljama, gubitkom kose, bolovima u zglobovima i kostima, suhom i ispucalom kožom te oštećenjem jetre (Insel i sur., 2022; www.definicijahrane.hr).

Vitamin A je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku retinil acetata, retinil palmitata ili beta-karotena te kao kombinacija preformiranog vitamina A i provitamina A karotenoida (www.ods.od.nih.gov).

### *Interakcije s lijekovima*

Vitamin A potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova, posebice ako se isti suplementira u visokim dozama te kroz dulji period, što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Istovremena primjena vitamina A i oralnih retinoida, derivata vitamina A poput acitretina i tretinoina, može povećati rizik od previsokih doza vitamina A u organizmu i njegove posljedične toksičnosti (Hansten i sur., 1997).

Istovremena primjena vitamina A iznad UL vrijednosti i hepatotoksičnih lijekova može povećati rizik od nastanka bolesti jetre koje se očituju povišenim jetrenim enzimima u serumu i posljedično mogućim zatajenjem jetre, dok istovremena primjena vitamina A iznad UL vrijednosti i varfarina može povećati rizik od krvarenja kod pacijenata (Institute of Medicine, 2001).

Istovremena primjena tetraciklinskih antibiotika, poput doksiciklina, eravaciklina, tigeciklina, i vitamina A iznad UL vrijednosti, ili u stanjima akutne ili kronične hipervitaminoze A može povećati rizik od nastanka rijetke, ali ozbiljne idiopatske intrakranijalne hipertenzije ili *pseudotumora cerebri* karakteriziranog povišenim intrakranijalnim krvnim tlakom. Navedeno stanje očituje se simptomima poput glavobolje, papiloedema, promjena vida i gubitka vida te pulsirajućeg tinitusa (Mondragon i Klovenski, 2022; Hathcock i sur., 1990).

### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije zabilježeno da vitamin A stupa u klinički značajne interakcije sa zdravstvenim stanjima.

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena preformiranog vitamina A kod djece u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom. S druge strane, oralna primjena preformiranog vitamina A kod djece u prekomjernim dozama ili u niskim do umjerenim dozama kroz dulji period nepovoljno utječe na sigurnost djece uzrokujući neželjene učinke (Institute of Medicine, 2001). Primjena visokih doza povezana je s povećanim rizikom od nastanka upale pluća, kašlja, dijareje i bolova u kostima, dok je primjena niskih do umjerenih doza kroz dulji period povezana s rizikom od ozbiljnog, iako često reverzibilnog, oštećenja jetre (Baineni i sur., 2017; Azaïs-Braesco i Pascal, 2000; Griffiths, 2000). UL za vitamin A odnosi se na preformirani vitamin A koji kod djece (0–3

god.) iznosi 600 µg dnevno, kod djece (4–8 god.) 900 µg dnevno, kod djece (9–13 god.) 1700 µg dnevno i kod djece (14–18 god.) 2800 µg dnevno (Institute of Medicine, 2001).

Oralna primjena preformiranog vitamina A kod trudnica u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom. S druge strane, oralna primjena preformiranog vitamina A kod trudnica u prekomjernim dozama može uzrokovati teratogene učinke. Prvo tromjesečje trudnoće posebno je osjetljiv i kritičan period tijekom kojeg se razvijaju organi i organski sustavi kod fetusa. Ako se vitamin A primjenjuje u visokim dozama, posljedično je povećana mogućnost nastanka fetalnih malformacija, uključujući kraniofacijalne malformacije te malformacije središnjeg živčanog sustava, kardiovaskularnog sustava i timusa (Institute of Medicine, 2001; Azaïs-Braesco i Pascal, 2000). UL za vitamin A odnosi se na preformirani vitamin A koji kod trudnica (14–18 god.) iznosi 2800 µg dnevno, a kod trudnica (19–50 god.) iznosi 3000 µg dnevno (Institute of Medicine, 2001).

Oralna primjena preformiranog vitamina A kod dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom. Istraživanja ne pokazuju štetne učinke na dojeno dijete kada dojilja suplementira vitamin A u dnevnoj dozi do 1500 µg, dok utjecaj primjene viših doza nije ispitan (LactMed, 2024). UL za vitamin A odnosi se na preformirani vitamin A koji kod dojilja (14–18 god.) iznosi 2800 µg dnevno, a kod dojilja (19–50 god.) iznosi 3000 µg dnevno (Institute of Medicine, 2001).

#### 4.1.2. Vitamin B<sub>1</sub>

Vitamin B<sub>1</sub> ili tiamin pripada skupini vitamina B kompleksa topljivih u vodi, a u organizmu čovjeka ima važne biološke uloge kao koenzim u procesima proizvodnje energije i sinteze mnogih važnih molekula poput nukleinskih kiselina i neuroprijenosnika. Također je potreban za pravilno funkcioniranje središnjeg i perifernog živčanog sustava, kao i za pravilan rast, razvoj i funkcioniranje stanica. Biološki aktivni oblik vitamina B<sub>1</sub> je tiamin difosfat ili tiamin pirofosfat (www.ods.od.nih.gov; Fattal-Valevski, 2011; www.definicijahrane.hr).

RDA za vitamin B<sub>1</sub> za odrasle (19+ god.) je 1,2 mg dnevno za muškarce i 1,1 mg dnevno za žene. Vitamin B<sub>1</sub> topljiv je u vodi te se u organizmu skladišti tek u određenoj količini dok se suvišak izlučuje bubrezima iz organizma. Pri oralnoj primjeni visokih doza vitamina B<sub>1</sub> iz dodataka prehrani, iznad 5 mg dnevno, primijećen je brzi pad apsorpcije i ubrzano izlučivanje iz organizma. Iz navedenih razloga, toksičnost oralne primjene vitamina B<sub>1</sub> putem hrane ili

data dodataka prehrani je izrazito niska te UL za vitamin B<sub>1</sub> nije utvrđen (Institute of Medicine, 1998).

Deficit vitamina B<sub>1</sub> javlja se u slučajevima kroničnog alkoholizma ili nedostatka istoga u organizmu zbog nedovoljnog unosa, povećane potrebe ili pretjeranog gubitka iz organizma. Manjak vitamina B<sub>1</sub> očituje se umorom, glavoboljom, gubitkom tjelesne težine, slabošću mišića, zbunjenošću i kardiovaskularnim simptomima. Kronični nedostatak vitamina B<sub>1</sub> očituje se suhim ili vlažnim oblikom bolesti beriberi, dok prekomjerna konzumacija alkohola dovodi do deficita istoga poznatog kao Wernicke-Korsakoff sindrom (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 1998).

Vitamin B<sub>1</sub> je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku tiamin mononitrata i tiamin hidroklorida, stabilnih i neaktivnih oblika tiamina topljivih u vodi ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije poznato da vitamin B<sub>1</sub> stupa u interakcije s klinički značajnim lijekovima.

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije zabilježeno da vitamin B<sub>1</sub> stupa u klinički značajne interakcije sa zdravstvenim stanjima.

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina B<sub>1</sub> kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA smatra se sigurnom. Toksičnost oralne primjene vitamina B<sub>1</sub> putem hrane ili dodataka prehrani je izrazito niska te UL za vitamin B<sub>1</sub> za djecu, trudnice i dojilje nije utvrđen (Institute of Medicine, 1998).

### 4.1.3. Vitamin B<sub>2</sub>

Vitamin B<sub>2</sub> ili riboflavin pripada skupini vitamina B kompleksa topljivih u vodi, a u organizmu čovjeka nalazi se kao glavni dio koenzima flavin mononukleotida ili riboflavin-5'-fosfata (engl. FMN, *flavin mononucleotide, riboflavin-5'-phosphate*) i flavin adenindinukleotida (engl. FAD, *flavin adenine dinucleotide*), poznatijih kao flavokoenzimi koji čine prostetičku skupinu flavoproteina i biološki aktivne oblike riboflavina. Flavoproteini ili flavoenzimi sudjeluju u važnim biološkim ulogama u organizmu poput oksidacijsko-redukcijskih reakcija, proizvodnje

energije i metabolizma važnih molekula kao što su ugljikohidrati, masti, proteini, vitamini i nukleinske kiseline te imaju ulogu u antioksidativnom djelovanju ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

RDA za vitamin B<sub>2</sub> za odrasle (19+ god.) je 1,3 mg dnevno za muškarce i 1,1 mg dnevno za žene. Vitamin B<sub>2</sub> je vitamin topljiv u vodi koji se u organizmu skladišti tek u određenoj količini dok se suvišak izlučuje bubrezima iz organizma. Vitamin B<sub>2</sub> se pri oralnoj primjeni u jednokratnoj dozi do 27 mg ograničeno apsorbira u probavnom sustavu dok je pri primjeni viših doza primijećeno da se ne apsorbira ili se apsorbirana količina ubrzano izluči iz organizma. Iz navedenih razloga, toksičnost oralne primjene vitamina B<sub>2</sub> putem hrane ili dodataka prehrani je izrazito niska te UL za isti nije utvrđen (Institute of Medicine, 1998).

Deficit vitamina B<sub>2</sub> nije česta pojava, već je najčešće popraćen uz nedostatak drugih nutrijenata poput ostalih vitamina B kompleksa. Nedostatak vitamina B<sub>2</sub> ili ariboflavinoza očituje se simptomima poput glositisa, angularnog stomatitisa, keilozе, seboreičnog dermatitisa i normokromne normocitne anemije (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 1998).

Vitamin B<sub>2</sub> je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u slobodnom obliku ili u obliku riboflavin-5'-fosfata ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije poznato da vitamin B<sub>2</sub> stupa u klinički značajne interakcije s lijekovima.

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije zabilježeno da vitamin B<sub>2</sub> stupa u klinički značajne interakcije sa zdravstvenim stanjima.

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina B<sub>2</sub> kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA smatra se sigurnom. Toksičnost oralne primjene vitamina B<sub>2</sub> putem hrane ili dodataka prehrani je izrazito niska te UL za vitamin B<sub>2</sub> za djecu, trudnice i dojilje nije utvrđen (Institute of Medicine, 1998).



#### 4.1.4. Vitamin B<sub>3</sub>

Vitamin B<sub>3</sub> ili niacin čini skupinu vitamera topljivih u vodi koji uključuju nikotinsku kiselinu, nikotinamid i srodne derivate. U organizmu čovjeka sudjeluju kao prekursori u sintezi metabolički aktivnih oblika koenzima nikotinamid adenin dinukleotida (engl. NAD, *nicotinamide adenine dinucleotide*) i nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (engl. NADP, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) koji sudjeluju u više od 200 metaboličkih i redoks reakcija kataliziranih enzimima te čine metabolički aktivne oblike vitamina B<sub>3</sub>. Također imaju važnu biološku ulogu u proizvodnji energije, metabolizmu masti, sintezi nukleinskih kiselina i regulaciji enzima (www.ods.od.nih.gov; www.definicijahrane.hr).

Esencijalna aminokiselina triptofan unesena prehranom u organizam može se konvertirati u NAD što ju također čini izvorom vitamina B<sub>3</sub>. S obzirom na to da postoji više različitih izvora vitamina B<sub>3</sub>, RDA za isti iskazuje se u ekvivalentima niacina (engl. NE, *niacin equivalents*). Vrijedi da je 1 NE jednak 1 mg niacina, što je jednako 60 mg triptofana. RDA za vitamin B<sub>3</sub> za odrasle (19+ god.) je 16 mg dnevno za muškarce i 14 mg dnevno za žene. UL za vitamin B<sub>3</sub> za odrasle (19+ god.) je 35 mg dnevno za muškarce i žene (Institute of Medicine, 1998).

Deficit vitamina B<sub>3</sub> nije česta pojava u populaciji, a očituje se simptomima poput umora, slabosti mišića, gubitka apetita, infekcija kože, probavnih smetnji i anksioznosti (www.definicijahrane.hr). Dugotrajni nedostatak vitamina B<sub>3</sub> uzrokuje bolest pelagru koja se očituje neurološkim, probavnim i kožnim simptomima poznatima kao „3D“ što označava demenciju, dijareju i dermatitis. Toksičnost vitamina B<sub>3</sub> također je moguća, a uzrokuje prepoznatljivo crvenilo na licu i gornjem dijelu tijela, svrbež, osip, probavne smetnje, hipotenziju i parestezije. Teže nuspojave zbog primjene prekomjernih doza vitamina B<sub>3</sub> su rijetke, a uključuju hepatotoksičnost i intoleranciju na glukozu (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 1998).

Vitamin B<sub>3</sub> je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku niacinamida ili nikotinamida.

#### *Interakcije s lijekovima*

Vitamin B<sub>3</sub> potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Istraživanja pokazuju da primjena visokih doza vitamina B<sub>3</sub> može uzrokovati smanjeno urinarno izlučivanje mokraćne kiseline i, posljedično, povećati rizik od razvoja hiperuricemije

kod pacijenata. Stoga se pokazalo da primjena vitamina B<sub>3</sub> uz terapiju za liječenje gihta, poput lijeka alopurinola, može smanjiti njegovo djelovanje i povećati potrebu za višim dozama istoga (McKenney, 2004; ASHP, 1997; Knodel i Talbert, 1987).

Istraživanja su pokazala da vitamin B<sub>3</sub> može uzrokovati povećanje koncentracije glukoze u krvi i vrijednosti HbA1c, utjecati na razvoj intolerancije na glukozu i rezistencije na inzulin te posljedično negativno utjecati na navedene parametre. Također, iste može potencijalno pogoršavati kod pacijenata s dijagnosticiranom šećernom bolešću. Iz navedenog razloga, primjena visokih doza vitamina B<sub>3</sub> kod navedenih pacijenata može smanjiti učinak antidijabetika u terapiji (McKenney, 2004; Bays i Dujovne, 1998; ASHP, 1997).

Vitamin B<sub>3</sub> pokazuje vazodilatatorno djelovanje što kod pacijenata s dijagnosticiranom arterijskom hipertenzijom može aditivno djelovati uz antihipertenzivnu terapiju te posljedično može povećati rizik od pojave arterijske hipotenzije (McKenney, 2004; Bays i Dujovne, 1998; ASHP, 1997).

Istraživanja su pokazala da vitamin B<sub>3</sub> može djelovati na smanjenje sinteze faktora zgrušavanja, pojavu koagulopatije i trombocitopenije, stoga može imati aditivni učinak s terapijom protiv zgrušavanja krvi te povećati rizik od krvarenja kod ovih pacijenata (Peechakara i Gupta, 2024; Dearing i sur., 1992; O'Brien i sur., 1992).

Vitamin B<sub>3</sub> u visokim dozama može povećati rizik od oštećenja jetre, stoga je potreban oprez pri istovremenoj primjeni vitamina B<sub>3</sub> i hepatotoksičnih lijekova zbog mogućeg razvoja hepatotoksičnosti. Također, iz navedenog razloga istovremena primjena vitamina B<sub>3</sub> i statina može smanjiti jetrenu eliminaciju ovih lijekova iz organizma i povećati mogućnost nastanka miopatije i rabdomiolize kod pacijenata (McKenney, 2004; Bays i Dujovne, 1998; ASHP, 1997; Garnett, 1995; Rader i sur., 1992; Etchason i sur., 1991).

Istraživanja su pokazala da vitamin B<sub>3</sub> može utjecati na smanjenje koncentracije tiroksin-vezujućeg globulina i tiroksina kod pacijenata, odnosno može povećati rizik od pojave hipotiroksinemije. Stoga istovremena primjena vitamina B<sub>3</sub> i hormona štitnjače može imati antagonistički učinak na djelovanje ovih lijekova (Shakir i sur., 1995; O'Brien i sur., 1992).

### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da vitamin B<sub>3</sub> može utjecati na određena zdravstvena stanja. Prema prijašnje spomenutim učincima vitamina B<sub>3</sub> na fiziološke procese, potreban je oprez pri primjeni ovog vitamina kod pacijenata s navedenim zdravstvenim stanjima.

Visoke doze vitamina B<sub>3</sub> mogu povećati rizik od nastanka ili pogoršanja postojeće hiperuricemije kod pacijenata (McKenney, 2004). Također, vitamin B<sub>3</sub> može negativno djelovati na parametre šećerne bolesti te potencijalno uzrokovati hiperglikemiju i glikozuriju kod pacijenata s postojećom bolešću (McKenney, 2004; Crouse, 1996). Zbog vazodilatatornog djelovanja, potreban je oprez pri primjeni vitamina B<sub>3</sub> kod pacijenata s postojećom hipotenzijom ili nestabilnom anginom (McKenney, 2004). Visoke doze vitamina B<sub>3</sub> mogu pogoršati postojeće bolesti jetre s obzirom na to da je jedna od mogućih nuspojava primjene prekomjernih doza istoga oštećenje jetre (Peechakara i Gupta, 2024; McKenzie, 2004). Osim navedenog, primjena vitamina B<sub>3</sub> kod pacijenata s poremećajima rada štitnjače može potencijalno pogoršati navedena stanja (Shakir i sur., 1995; O'Brien i sur., 1992).

Primjena visokih doza vitamina B<sub>3</sub> kod pacijenata s postojećom bolesti žučnog mjehura ili postojećim peptičkim ulkusom može potencijalno aktivirati ili pogoršati navedena zdravstvena stanja (McKenney, 2004; McEvoy, 1998).

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina B<sub>3</sub> kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena istoga kod djece, trudnica i dojilja u prekomjernim dozama ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava, posebice crvenila na koži. UL za vitamin B<sub>3</sub> kod djece (1–3 god.) iznosi 10 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 15 mg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 20 mg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 30 mg dnevno, kod trudnica i dojilja (14–18 god.) iznosi 30 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (19+ god.) iznosi 35 mg dnevno (Institute of Medicine, 1998).

#### 4.1.5. Vitamin B<sub>5</sub>

Vitamin B<sub>5</sub> ili pantotenska kiselina pripada skupini vitamina B kompleksa topljivih u vodi, a u organizmu čovjeka nalazi se kao komponenta koenzima A (engl. CoA, *Coenzyme A*) i proteina nosača acila (engl. ACP, *Acil Carrier Protein*). CoA i ACP imaju važne biološke uloge u organizmu u brojnim metaboličkim putevima pri proizvodnji energije, poput metabolizma ugljikohidrata, proteina i masti te sinteze važnih molekula poput masnih kiselina, neurotransmitera, steroidnih hormona i hemoglobina. Također, CoA potreban je u reakcijama acilacije i acetilacije različitih vrsta proteina, odnosno u njihovoj modifikaciji ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

Prema procjeni dostupnih podataka za procjenu unosa vitamina B<sub>5</sub>, FNB je utvrdio nedostatak podataka za izvođenje EAR za vitamin B<sub>5</sub>, a posljedično i RDA. Stoga se za procjenu unosa vitamina B<sub>5</sub> koristi AI vrijednost. AI za vitamin B<sub>5</sub> za odrasle (19+ god.) je 5 mg dnevno za muškarce i žene. UL za vitamin B<sub>5</sub> nije utvrđen jer nisu pronađena izvješća o neželjenim učincima oralnog unosa istoga kod ljudi (Institute of Medicine, 1998).

Deficit vitamina B<sub>5</sub> vrlo je rijedak u populaciji, a očituje se simptomima poput razdražljivosti, nemira, umora, poremećaja spavanja, grčeva u mišićima, hipoglikemije, mučnine i povraćanja (Institute of Medicine, 1998). Toksičnost vitamina B<sub>5</sub> nije zabilježena pri primjeni visokih doza, no moguć je rizik od nastanka nuspojava poput blage dijareje i probavnih smetnji, bolova u mišićima i zglobovima, grlobolje, glavobolje i vrtoglavice (Sanvictores i Chauhan, 2024).

Vitamin B<sub>5</sub> je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku stabilne soli kalcijevog D-pantotenata, a može se pronaći i u obliku alkohola D-pantenola ili dekspantenola, provitamina pantotenske kiseline ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije poznato da vitamin B<sub>5</sub> stupa u klinički značajne interakcije s lijekovima.

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije zabilježeno da vitamin B<sub>5</sub> stupa u klinički značajne interakcije sa zdravstvenim stanjima.

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina B<sub>5</sub> kod djece, trudnica i dojilja u dozama AI-a smatra se sigurnom. Toksičnost oralne primjene vitamina B<sub>5</sub> putem hrane ili dodataka prehrani je izrazito niska, no pri primjeni visokih doza moguća je pojava blagih i prolaznih nuspojava. UL za vitamin B<sub>5</sub> za djecu, trudnice i dojilje nije utvrđen (Sanvictores i Chauhan, 2024; Institute of Medicine, 1998).

#### 4.1.6. Vitamin B<sub>6</sub>

Vitamin B<sub>6</sub> ili piridoksin čini skupinu vitamera topljivih u vodi koji uključuju piridoksin, piridoksal, piridoksamin i njihove odgovarajuće 5'-fosfatne estere. Glavni metabolički oblici vitamina B<sub>6</sub> u organizmu su koenzimi piridoksal-5'-fosfat (engl. PLP, *pyridoxal-5'-phosphate*) i piridoksamin-5'-fosfat (engl. PMP, *pyridoxamine-5'-phosphate*) koji imaju važne uloge u više od 100 enzimskih reakcija u organizmu uključenih u metabolizam aminokiselina. Također, vitamin B<sub>6</sub> sudjeluje u metabolizmu ugljikohidrata i masti, u sintezi važnih molekula poput neurotransmitera, homocisteina i nukleinskih kiselina te u imunskoj funkciji ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

RDA za vitamin B<sub>6</sub> za odrasle (19–50 god.) je 1,3 mg dnevno za muškarce i žene, a za odrasle (51+ god.) je 1,7 mg dnevno za muškarce i 1,5 mg dnevno za žene. UL za vitamin B<sub>6</sub> za odrasle (19+ god.) je 100 mg dnevno piridoksina za muškarce i žene (Institute of Medicine, 1998).

Deficit vitamina B<sub>6</sub> nije česta pojava, već je najčešće popraćen uz nedostatak drugih vitamina B kompleksa ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)). Nedostatak vitamina B<sub>6</sub> očituje se simptomima poput mikrocitne hipokromne anemije, seboreičnog dermatitisa, depresije, konfuzije i konvulzija. Toksičnost vitamina B<sub>6</sub> može uzrokovati primjena istoga u prekomjernim dozama kroz dulji period, a uzrokuje simptome poput senzorne neuropatije, glavobolje, umora i želučanih tegoba (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 1998).

Vitamin B<sub>6</sub> je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku piridoksin hidroklorida. Bioraspoloživost vitamina B<sub>6</sub> iz dodataka prehrani slična je kao iz prehrane. Moguća je apsorpcija visokih doza, no suvišak se izlučuje urinom ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

### *Interakcije s lijekovima*

Vitamin B<sub>6</sub> potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Istraživanja pokazuju da vitamin B<sub>6</sub> može potencijalno djelovati na smanjenje oksidativnog stresa i endogenih aldehida u organizmu te posljedično uzrokovati smanjenje sistoličkog krvnog tlaka. Imajući navedeno na umu, postoji mogućnost da istovremena primjena vitamina B<sub>6</sub> i antihipertenziva može povećati učinak ovih lijekova (Hatzitolios i sur., 2008).

Istraživanja su pokazala da istovremena primjena vitamina B<sub>6</sub> iznad UL vrijednosti uz antikonvulziv fenobarbital uzrokuje smanjenu koncentraciju lijeka u serumu i posljedično smanjeno djelovanje istoga. Smatra se da primjena visokih doza vitamina B<sub>6</sub> povećava aktivnost enzima ovisnih o ovom vitaminu koji su uključeni u metabolizam navedenog lijeka (Abosamak i Gupta, 2024; Hansson i Sillanpaa, 1976).

### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, primijećeno je djelovanje vitamina B<sub>6</sub> na ishod zdravstvenih postupaka.

Angioplastika je postupak kojim se mehanički šire sužene ili djelomično sužene krvne žile uzrokovane bolešću koronarnih arterija ([www.hopkinsmedicine.org](http://www.hopkinsmedicine.org)). Određene studije proučavale su učinak primjene vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> i B<sub>12</sub> na smanjenje homocisteina u serumu te smanjenje rizika od restenoze kod pacijenata podvrgnutih angioplastici. Suprotno pretpostavci, primjena navedenih vitamina povećala je rizik od restenoze i potrebu za revaskularizacijom ciljne krvne žile (Herrmann, 2004; Lange i sur., 2004).

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina B<sub>6</sub> kod djece u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena istoga kod djece u prekomjernim dozama i kroz dulji period ne smatra sigurnom (Yates i sur., 1998). UL za vitamin B<sub>6</sub> odnosi se na piridoksin koji kod djece (1–3 god.) iznosi 30 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 40 mg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 60 mg dnevno, a kod djece (14–18 god.) iznosi 80 mg dnevno (Institute of Medicine, 1998).

Oralna primjena vitamina B<sub>6</sub> kod trudnica u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom. S druge strane, oralna primjena istoga kod trudnica u prekomjernim dozama ne smatra se sigurnom jer postoji sumnja od izazivanja neonatalnih napadaja (Gordon, 1997). UL za vitamin B<sub>6</sub> odnosi se na piridoksin koji kod trudnica (14–18 god.) iznosi 80 mg dnevno, a kod trudnica (19+ god.) iznosi 100 mg dnevno (Institute of Medicine, 1998).

Oralna primjena vitamina B<sub>6</sub> kod dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok sigurnost oralne primjene istoga kod dojilja u višim dozama nije ispitivana (LactMed, 2024). UL za vitamin B<sub>6</sub> odnosi se na piridoksin koji kod dojilja (14–18 god.) iznosi 80 mg dnevno, a kod dojilja (19+ god.) iznosi 100 mg dnevno (Institute of Medicine, 1998).

#### 4.1.7. Vitamin B<sub>7</sub>

Vitamin B<sub>7</sub>, vitamin H ili biotin pripada skupini vitamina B kompleksa topljivih u vodi, a u organizmu čovjeka sudjeluje kao kofaktor za pet enzima karboksilaza koje kataliziraju važne reakcije u metabolizmu glukoze, aminokiselina i masnih kiselina. Osim navedenog, vitamin B<sub>7</sub> ima važne uloge u modifikaciji histona, staničnoj signalizaciji i regulaciji gena putem modificiranja aktivnosti transkripcijskih faktora ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

Prema procjeni dostupnih podataka za procjenu unosa vitamina B<sub>7</sub>, FNB je utvrdio nedostatak podataka za izvođenje EAR za biotin, a posljedično i RDA. Stoga se za procjenu unosa vitamina B<sub>7</sub> koristi AI vrijednosti. AI za vitamin B<sub>7</sub> za odrasle (19+ god.) je 30 µg dnevno za muškarce i žene. UL za vitamin B<sub>7</sub> nije utvrđen jer nisu pronađena izvješća o neželjenim učincima oralnog unosa istoga kod ljudi (Institute of Medicine, 1998).

Deficit vitamina B<sub>7</sub> je rijedak u populaciji, a može se pojaviti kod pacijenata koji redovito i kroz dulji period konzumiraju sirova jaja ili kod pacijenata s genskim poremećajem nedostatka biotinidaze. Očituje se simptomima poput stanjivanja i gubitka kose, osipa, dermatitisa, konjunktivitisa i poremećaja u središnjem živčanom sustavu (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 1998).

Vitamin B<sub>7</sub> je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku slobodnog vitamina B<sub>7</sub>, tj. D-biotina. Bioraspoloživost slobodnog vitamina B<sub>7</sub> iz dodataka prehrani je vrlo visoka ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije poznato da vitamin B<sub>7</sub> stupa u interakcije s klinički značajnim lijekovima.

### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije zabilježeno da vitamin B<sub>7</sub> stupa u klinički značajne interakcije sa zdravstvenim stanjima.

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina B<sub>7</sub> kod djece, trudnica i dojilja u dozama AI-a smatra se sigurnom. Toksičnost oralne primjene vitamina B<sub>7</sub> kod ljudi nije zabilježena te UL za vitamin B<sub>7</sub> za djecu, trudnice i dojilje nije utvrđen (Institute of Medicine, 1998).

### 4.1.8. Vitamin B<sub>9</sub>

Vitamin B<sub>9</sub> čini skupinu vitamera topljivih u vodi koji uključuju folat i folnu kiselinu, a kao koenzimi sudjeluju u prijenosu jednog ugljika u sintezi nukleinskih kiselina i metabolizmu aminokiselina. Osim navedenog, vitamin B<sub>9</sub> ima važne biološke uloge u konverziji homocisteina u metionin pri sintezi S-adenozil-metionina, staničnom rastu, razvoju crvenih krvnih stanica te kao potpora živčanom sustavu. Glavni cirkulatorni oblik vitamina B<sub>9</sub> je 5-metiltetrahidrofolat (engl. 5-MTHF, *5-metiltetrahydrofolate*) ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr); Institute of Medicine, 1998).

Istraživanja pokazuju da je bioraspoloživost sintetske folne kiseline iz dodataka prehrani uzetih natašte približno 100%, dok je bioraspoloživost sintetske folne kiseline iz obogaćene hrane približno 85%. Najmanju bioraspoloživost ima prirodni oblik vitamina B<sub>9</sub>, reducirani tetrahidrofolat (engl. THF, *tetrahydrofolate*) s poliglutamatom lancem, uzetog putem hrane. S obzirom na različitu bioraspoloživost vitamina B<sub>9</sub> iz različitih izvora, RDA za vitamin B<sub>9</sub> iskazuje se u ekvivalentima nutritivnih folata (engl. DFE, *dietary folate equivalents*), dok se UL za vitamin B<sub>9</sub> iskazuje u sadržaju sintetske folne kiseline u obogaćenoj hrani ili dodacima prehrani. Jedan DFE jednak je jednom µg folata iz hrane, 0,6 µg folne kiseline iz obogaćene hrane ili dodataka prehrani uzetih s hranom te 0,5 µg folne kiseline iz dodataka prehrani. RDA za vitamin B<sub>9</sub> za odrasle (19+ god.) je 400 µg dnevno DFE za muškarce i žene. UL za vitamin B<sub>9</sub> za odrasle (19+ god.) je 1000 µg dnevno sintetske folne kiseline iz obogaćene hrane ili dodataka prehrani (Institute of Medicine, 1998).



Deficit vitamina B<sub>9</sub> nije rijetkost u populaciji, a očituje se simptomima poput razvoja makrocitne megaloblastične anemije, slabosti, vrtoglavice, razdražljivosti, glavobolje, razvoja ateroskleroze, oštećenja neuralne cijevi i neuropsihijatrijskih poremećaja (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 1998). Toksičnost vitamina B<sub>9</sub> je niska, no pri prekomjernom unosu mogu se pojaviti simptomi poput nesаницe, slabosti, razdražljivosti, probavnih smetnji i urtikarije. Također, visok unos vitamina B<sub>9</sub> može maskirati deficit vitamina B<sub>12</sub> i pogoršati neurološke simptome povezane s ovim deficitom (Institute of Medicine, 1998; [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

Vitamin B<sub>9</sub> je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku pteroilmonoglutaminske kiseline, a može se pronaći i u obliku kalcijevog L-metilfolata ili soli 5-MTHF glukozamina ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Vitamin B<sub>9</sub> potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Istovremena primjena visokih doza vitamina B<sub>9</sub> i citostatika 5-fluorouracila, te njegovog prolijeka kapecitabina, može povećati rizik od toksičnosti ovih lijekova. Istraživanja su pokazala da vitamin B<sub>9</sub> povećava rizik od pojave ozbiljnih nuspojava poput dijareje, dehidracije, enterokolitisa, stomatitisa, povraćanja, edema i sindroma šaka-stopalo (Chan i sur., 2018).

Smatra se da istovremena primjena vitamina B<sub>9</sub> i antikonvulziva, poput fenobarbitala, može imati antagonistički učinak na djelovanje lijekova i povećati rizik od napadaja (Lewis i sur., 1995).

Metotreksat je citostatik i imunosupresivni lijek koji djeluje kao antagonist folne kiseline. Smatra se da istovremena primjena vitamina B<sub>9</sub> i metotreksata može smanjiti citostatski učinak ovog lijeka ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Vitamin B<sub>9</sub> može utjecati na određena zdravstvena stanja u organizmu, kao i na ishod zdravstvenih postupaka.

Angioplastika je postupak kojim se mehanički šire sužene ili djelomično sužene krvne žile uzrokovane bolešću koronarnih arterija ([www.hopkinsmedicine.org](http://www.hopkinsmedicine.org)). Određene studije proučavale su učinak primjene vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> i B<sub>12</sub> na smanjenje homocisteina u serumu te smanjenje rizika od restenoze kod pacijenata podvrgnutih angioplastici. Suprotno pretpostavci, primjena ovih vitamina povećala je rizik od restenoze i potrebu za revaskularizacijom ciljne krvne žile (Herrmann, 2004; Lange i sur., 2004).

Određena istraživanja pokazuju da svakodnevna primjena vitamina B<sub>9</sub> u dozama višim od RDA-a može povećati rizik od nastanka određenih vrsta raka. Primjena visokih doza vitamina B<sub>9</sub> nije preporučljiva kod pacijenata s poviješću raka u anamnezi (Ebbing i sur., 2009; Figueiredo i sur., 2009).

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina B<sub>9</sub> kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena različitih oblika vitamina B<sub>9</sub> kod djece, trudnica i dojilja u prekomjernim dozama i kroz dulji period ne smatra sigurnom. UL za vitamin B<sub>9</sub> odnosi se na sintetsku folnu kiselinu iz obogaćene hrane ili dodataka prehrani koji kod djece (1–3 god.) iznosi 300 µg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 400 µg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 600 µg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 800 µg dnevno, kod trudnica i dojilja (14–18 god.) iznosi 800 µg dnevno, a kod trudnica i dojilja (19+ god.) iznosi 1000 µg dnevno (Institute of Medicine, 1998).

#### 4.1.9. Vitamin B<sub>12</sub>

Vitamin B<sub>12</sub> ili kobalamin čini skupinu vitamera topljivih u vodi koji uključuju hidroskobalamin, cijanokobalamin, metilkobalamin i 5-deoksiadenozilkobalamin. Navedeni spojevi spadaju u skupinu organometalnih spojeva, korinoida, koji u svojoj strukturi sadrže korinski prsten i metal kobalt, a u njih ubrajamo i kobamide i kobinamide. Vitamin B<sub>12</sub> ima važnu biološku ulogu u reakcijama izomerizacije i prijenosa metilnih skupina kao kofaktor dvaju enzima, metionin sintaze i L-metilmalonil-CoA mutaze, koji kataliziraju reakcije sinteze proteina i S-adenozilmetionina te proizvodnju energije iz masti i proteina. Vitamin B<sub>12</sub> također

sudjeluje u razvoju, mijelinizaciji i funkciji središnjeg živčanog sustava, razvoju crvenih krvnih stanica, sintezi DNA i regeneraciji vitamina B<sub>9</sub>. Metabolički aktivni oblici vitamina B<sub>12</sub> su metilkobalamin i 5-deoksiadenozilkobalamin (www.ods.od.nih.gov; Institute of Medicine, 1998; www.definicijahrane.hr).

RDA za vitamin B<sub>12</sub> za odrasle (19+ god.) je 2,4 µg dnevno za muškarce i žene. Biološka raspoloživost vitamina B<sub>12</sub> opada s povećanjem njegovog unosa. Zasićenjem aktivnog transporta u dozi između 1,5 do 2,5 µg vitamina B<sub>12</sub> po obroku, preostali dio apsorbira se pasivnim putem u količini od 1% primijenjene doze (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 1998). S obzirom na smanjenu bioraspoloživost, kao i nedostatak izvješća o neželjenim učincima povezanih s prekomjernim unosom kod ljudi, UL za vitamin B<sub>12</sub> nije utvrđen (Institute of Medicine, 1998).

Nedostatak vitamina B<sub>12</sub> veliki je javnozdravstveni problem, posebice u starijoj životnoj dobi, a očituje se simptomima poput razvoja makrocitne megaloblastične i perniciozne anemije, umora, otežanog disanja, palpitacija, neuroloških simptoma poput gubitka koncentracije i pamćenja, demencije, dezorijentiranosti, trnaca u ekstremitetima te probavnih simptoma poput gubitka apetita i konstipacije (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 1998).

Vitamin B<sub>12</sub> je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku cijanokobalamina i metilkobalamina.

#### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije poznato da vitamin B<sub>12</sub> stupa u interakcije s klinički značajnim lijekovima.

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Vitamin B<sub>12</sub> može utjecati na određena zdravstvena stanja u organizmu, kao i na ishod zdravstvenih postupaka.

Angioplastika je postupak kojim se mehanički šire sužene ili djelomično sužene krvne žile uzrokovane bolešću koronarnih arterija (www.hopkinsmedicine.org). Određene studije proučavale su učinak primjene vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub> i B<sub>12</sub> na smanjenje homocisteina u serumu te smanjenje rizika od restenoze kod pacijenata podvrgnutih angioplastici. Suprotno pretpostavci, primjena ovih vitamina B kompleksa povećala je rizik od restenoze i potrebu za revaskularizacijom ciljne krvne žile (Herrmann, 2004; Lange i sur., 2004).

Kod pacijenata koji imaju poznatu preosjetljivost na kobalt ili kobalamin, primjena vitamina B<sub>12</sub> može povećati rizik od nastanka alergijske reakcije (McEvoy, 1998).

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina B<sub>12</sub> kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA smatra se sigurnom. Zbog nedostatnih podataka o neželjenim učincima povezanih s prekomjernim unosom vitamina B<sub>12</sub> kod ljudi, UL za vitamin B<sub>12</sub> za djecu, trudnice i dojilje nije utvrđen (LactMed, 2024; Institute of Medicine, 1998).

#### 4.1.10. Vitamin C

Vitamin C ili L-askorbinska kiselina pripada skupini vitamina topljivih u vodi, a u organizmu čovjeka ima važne biološke uloge kao kofaktor raznih enzima važnih za reakcije biosinteze kolagena, L-karnitina i određenih neurotransmitera te metabolizma proteina i masnih kiselina. Vitamin C također regulira gensku ekspresiju, poboljšava apsorpciju nehemskog željeza te ima imunomodulatornu ulogu. Vitamin C poznat je i važan biološki antioksidans te sudjeluje u regeneraciji drugih antioksidanasa u organizmu. Biološki aktivni oblici su L-askorbinska kiselina i dehidroaskorbinska kiselina (engl. DHA, *dehydroascorbic acid*) (www.ods.od.nih.gov; Institute of Medicine, 2000; www.definicijahrane.hr).

RDA za vitamin C za odrasle (19+ god.) je 90 mg dnevno za muškarce i 75 mg dnevno za žene. UL za vitamin C za odrasle (19+ god.) je 2000 mg dnevno za muškarce i žene. Apsorpcija vitamina C pri nižim dozama je vrlo visoka dok se povećanjem doze iznad jednog grama dnevno apsorpcija smanjuje za otprilike 50% (Institute of Medicine, 2000).

Deficit vitamina C ili hipovitaminoza C kod pacijenata očituje se simptomima poput upale zubnog mesa, umora i slabosti. Nedostatak vitamina C ili avitaminoza C dovodi do skorbuta, rijetke bolesti u razvijenim zemljama, no može se pojaviti kod pojedinaca koji konzumiraju malo svježeg voća i povrća, koji su na restriktivnim dijetama ili koji zlouporabljaju alkohol ili droge. Skorbut se očituje simptomima poput folikularne hiperkeratoze, petehija, upaljenog i krvavog zubnog mesa, artralgijske i poremećenog zacjeljivanja rana. Toksičnost vitamina C je niska, no pri unosu visokih doza kroz dulji period primijećene su nuspojave poput mučnine, grčeva u trbuhu, dijareje, krvarenja iz nosa i mogućnosti stvaranja bubrežnih kamenaca (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 2000).

Vitamin C je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku L-askorbinske kiseline, a može se pronaći i u obliku soli poput natrijevog, kalcijevog, magnezijevog ili cinkovog askorbata ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

### *Interakcije s lijekovima*

Vitamin C potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Vitamin C važan je antioksidans u organizmu stoga postoji mogućnost da bi isti mogao potencijalno interferirati s mehanizmom djelovanja alkilirajućih citostatika, poput ciklofosfamida, karmustina, busulfana ili tiotepe, ili antibiotskih citostatika, poput doksorubicina, te posljedično povećati rizik od smanjenog učinka ovih lijekova. Smatra se da bi antioksidativno djelovanje vitamina C moglo smanjiti učinkovitost nastalih slobodnih radikala koji su posljedica djelovanja navedenih citostatika (Conklin, 2004; Prasad, 2004).

Određena istraživanja pokazala su da istovremena primjena vitamina C i kombiniranih oralnih kontraceptiva kod pacijentica povećava koncentraciju estrogene komponente u serumu. Smatra se da vitamin C smanjuje sulfatnu konjugaciju estrogene komponente u stijenci crijeva, sprječava njihovu oksidaciju u tkivima i regenerira oksidirane oblike (Vihtamäki i sur., 2002; Morris i sur., 1981; Back i sur., 1981).

Istovremena primjena vitamina C u dozama 500–1000 mg dnevno i levotiroksina može povećati učinak lijeka, što se primijetilo u sniženim vrijednostima tiroidnog stimulirajućeg hormona (engl. TSH, *thyroid-stimulating hormone*) kod pacijenata. Istraživanja pokazuju da vitamin C smanjuje pH vrijednost u probavnom sustavu što povoljno utječe na povećanje apsorpcije levotiroksina (Skelin i sur., 2017).

Istovremena primjena vitamina C i lijekova koji sadrže aluminij, poput antacida, može povećati apsorpciju aluminija, moguće mehanizmom kelacije i poboljšane topljivosti aluminija u probavnom sustavu, te može uzrokovati povišene koncentracije aluminija u serumu. Važno je naglasiti da se kod pacijenata s oštećenjem bubrega povećava rizik i od toksičnosti aluminija s obzirom na smanjeno izlučivanje tvari iz organizma (Fairweather-Tait i sur., 1994; Domingo i sur., 1991; Partridge i sur., 1989).

Određena istraživanja pokazala su da istovremena primjena vitamina C, u dozama od 1000 mg dnevno ili više, i varfarina može smanjiti koncentraciju varfarina u serumu i njegovo djelovanje,

što se primijetilo u sniženim vrijednostima INR-a (engl. *international normalized ratio*) kod pacijenata (Sattar i sur., 2013; Feetam i sur., 1975; Weintraub i Griner, 1974).

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da vitamin C može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Istraživanja pokazuju da primjena visokih doza vitamina C kod pacijenata s nasljednim poremećajem nedostatka enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze može biti povezana s nastankom akutne hemolitičke anemije kod ovih pacijenata (Ruan i sur., 2022; Huang i sur., 2014).

Primjena visokih doza vitamina C, posebice kod pacijenata s poznatom anamnezom bubrežnih kamenaca, može povećati rizik od nastanka bubrežnih kamenaca. Vitamin C se u organizmu metabolizira do krajnjeg metabolita oksalne kiseline pri čemu se u urinu može povećati koncentracija iste, odnosno može doći do nastanka hiperoksalurije. Navedeno stanje može posljedično uzrokovati povećano stvaranje oksalatnih bubrežnih kamenaca u bubregu (Jiang i sur., 2019; Traxer i sur., 2003; Institute of Medicine, 2000).

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina C kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena vitamina C kod djece, trudnica i dojilja u visokim dozama ne smatra sigurnom zbog popratnih gastrointestinalnih nuspojava. UL za vitamin C kod djece (1–3 god.) iznosi 400 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 650 mg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 1200 mg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 1800 mg dnevno, kod trudnica i dojilja (14–18 god.) iznosi 1800 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (19+ god.) iznosi 2000 mg dnevno (LactMed, 2024; Institute of Medicine, 2000).

#### 4.1.11. Vitamin D

Vitamin D ili kalцитriol pripada skupini vitamina topljivih u mastima i skupini sekosteroida, odnosno, vitamin D je hormon steroidne strukture s otvorenim prstenom. Inaktivni oblici vitamina D su ergokalciferol ili vitamin D<sub>2</sub> i kolekalciferol ili vitamin D<sub>3</sub>. Glavni cirkulatorni oblik je 25-hidroksikolekalciferol, a metabolički aktivni oblik je 1,25-dihidroksikolekalciferol (Institute of Medicine, 2011). Vitamin D u organizmu čovjeka utječe na održavanje normalnog rasta, mineralizacije i remodeliranja kostiju poboljšavanjem apsorpcije kalcija kao i

održavanjem ravnoteže kalcija i fosfata u organizmu. Osim navedenog, vitamin D ima važne biološke uloge u staničnom rastu, proliferaciji i diferencijaciji kao i metabolizmu glukoze te ima neuromuskularno i imunosno djelovanje ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

RDA za vitamin D za odrasle (19–70 god.) je 600 IU ili 15 µg dnevno za muškarce i žene, a za odrasle (70+ god.) je 800 IU ili 20 µg dnevno za muškarce i žene. UL za vitamin D za odrasle (19+ god.) je 4000 IU ili 100 µg dnevno za muškarce i žene (Institute of Medicine, 2011).

Hipovitaminoza D veliki je globalni problem, a očituje se simptomima poput smanjene mineralizacije kostiju te oštećenja i slabljenja kostiju što posljedično dovodi do deformiteta kostiju, pojave rahitisa kod djece te osteomalacije i osteoporoze kod odraslih. Hipervitaminoza D također je moguće, iako rijetko stanje koje može nastati prilikom primjene prekomjernih doza vitamina D, a očituje se hiperkalcemijom koja posljedično dovodi do gubitka koštane mase, stvaranja bubrežnih kamenaca, kalcifikacije mekih tkiva, renalnog i kardiovaskularnog oštećenja, mučnine, povraćanja i gubitka apetita (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 2011).

Vitamin D je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku ergokalciferola ili kolekalciferola ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Vitamin D potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Vitamin D važan je čimbenik regulacije intestinalne apsorpcije kalcija stoga promjene u koncentracijama vitamina D u organizmu mogu direktno utjecati na učinkovitost apsorpcije kalcija u probavnom sustavu (Khazai i sur., 2008).

Smatra se da primjena vitamina D iznad UL vrijednosti uz terapiju digoksinom, lijekom za liječenje zatajenja srca, može uzrokovati potencijalnu hiperkalcemiju koja može povećati rizik od nuspojava ovog lijeka i nastanka srčanih aritmija zbog aditivnog ili sinergističkog inotropnog učinka na miokardij (Vella i sur., 1999).

Primjena vitamina D iznad UL vrijednosti uz terapiju nedihidropiridinskim blokatorima kalcijevih kanala, diltiazemom ili verapamilom, može uzrokovati potencijalnu hiperkalcemiju koja može povećati rizik od smanjenog djelovanja ovih lijekova zbog saturacije kalcijevih kanala kalcijem (Bar-Or i Yoel, 1981).

Vitamin D ima važne genske učinke u organizmu s obzirom na to da postoji velik broj vitamin D responzivnih gena u različitim tkivima i organima. Stoga se smatra da vitamin D može utjecati na povećanje genske ekspresije CYP3A4 enzima u crijevima i jetri te posljedično uzrokovati povećani metabolizam lijekova koji se metaboliziraju preko navedenog enzima (Robien i sur., 2013; Schwartz, 2009).

Istovremena primjena vitamina D i lijekova koji sadrže aluminijske soli, poput antacida, može uzrokovati povećanu intestinalnu apsorpciju aluminijskih soli i, moguće, simptome toksičnosti kod pacijenata sa zatajenjem bubrega zbog kompeticije između apsorpcije aluminijskih soli i kalcija preko transportnog proteina za kalcij koji je ovisan o vitaminu D (Moon, 1994; Demontis i sur., 1989).

Istovremena primjena vitamina D i tiazidnih diuretika može povećati rizik od hiperkalcemije s obzirom na to da vitamin D pospješuje intestinalnu apsorpciju kalcija, a navedeni lijekovi smanjuju izlučivanje kalcija urinom, odnosno povećavaju reapsorpciju kalcija u krv (Akbari i Khorasani-Zadeh, 2023; Griebeler i sur., 2016; Robien i sur., 2013).

Pokazalo se da primjena prekomjernih doza topikalnog kalcipotriola, lijeka analoga vitamina D, utječe na povećanu intestinalnu apsorpciju kalcija. Stoga istovremena primjena vitamina D i navedenog lijeka može povećati rizik od nastanka hiperkalcemije kod pacijenata (Bourke i sur., 1997).

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da vitamin D može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Smatra se da unos visokih doza vitamina D može utjecati na povećanu intestinalnu apsorpciju kalcija i nastanak moguće hiperkalcemije koja može pridonijeti razvoju ateroskleroze, posebice kod pacijenata s bubrežnom bolešću (Zittermann, 2014; Seyrek i sur., 2003; Vieth, 1999).

Hiperkalcemija i primarni hiperparatireoidizam zdravstvena su stanja koja se očituju povišenim koncentracijama kalcija u krvi. Primjena visokih doza vitamina D kod pacijenata s navedenim zdravstvenim stanjima može povećati intestinalnu apsorpciju kalcija i dodatno pogoršati postojeću hiperkalcemiju (Vieth, 1999).

Kod pacijenata s postojećim bubrežnim bolestima primjena visokih doza vitamina D može povećati rizik od povišenja koncentracija kalcija u krvi i povezanih komplikacija hiperkalcemije kod navedenih zdravstvenih stanja (Seyrek i sur., 2003).



### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina D kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena vitamina D kod djece, trudnica i dojilja u visokim dozama i kroz dulji period ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava. UL za vitamin D kod djece (0–6 mj.) iznosi 1000 IU ili 25 µg dnevno, kod djece (6–12 mj.) iznosi 1500 IU ili 38 µg dnevno, kod djece (1–3 god.) iznosi 2500 IU ili 63 µg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 3000 IU ili 75 µg dnevno, kod djece (9–18 god.) iznosi 4000 IU ili 100 µg dnevno, a kod trudnica i dojilja (14–50 god.) iznosi 4000 IU ili 100 µg dnevno (LactMed, 2024; Institute of Medicine, 2011).

#### 4.1.12. Vitamin E

Vitamin E čini skupinu vitamera, tokokromanola, topljivih u mastima koji se mogu podijeliti u dvije podskupine, tokoferole i tokotrienole, oboje prisutnih kao alfa, beta, gama i delta kemijski oblici. Najpotentniji i biološki najaktivniji oblik vitamina E je prirodni RRR- $\alpha$ -tokoferol. Najvažnija uloga vitamina E u organizmu je antioksidativno djelovanje. Ugrađuje se u stanične membrane i membrane staničnih organela, štiti od lipidne peroksidacije, sprječava oksidativni stres te ima važne biološke uloge u imunosnoj funkciji, staničnoj signalizaciji i diferencijaciji, regulaciji genske ekspresije, metabolizmu arahidonske kiseline i inhibiciji aktivnosti enzima protein kinaze C ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

Vitamin E postoji u prirodnim oblicima koji uključuju različite kemijske oblike tokokromanola, njihove soli i estere koji se nalaze u RRR konfiguraciji, te u sintetskim oblicima koji se dobivaju industrijskom sintezom racemične smjese različitih izomera, kao i njihovih estera. Različiti oblici imaju, prema biološki najaktivnijem RRR- $\alpha$ -tokoferolu, različitu biološku raspoloživost stoga se DRI vrijednosti za vitamin E izražavaju u mg ekvivalenata RRR- $\alpha$ -tokoferola ili  $\alpha$ TE. Vrijedi da je 1 IU prirodnog oblika vitamina E jednaka 0,67 mg  $\alpha$ TE, a 1 IU sintetskog oblika vitamina E jednaka 0,45 mg  $\alpha$ TE. RDA za vitamin E za odrasle (19+ god.) je 15 mg  $\alpha$ TE dnevno za muškarce i žene. UL za vitamin E za odrasle (19+ god.) je 1000 mg bilo kojeg oblika  $\alpha$ TE iz dodataka prehrani dnevno za muškarce i žene ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov) ; Institute of Medicine, 2000).

Deficit vitamina E rijedak je u populaciji, a očituje se simptomima poput neuroloških problema povezanih s leđnom moždinom i perifernim živcima te hemolize i hemolitičke anemije u prerano rođene djece. Toksičnost vitamina E je relativno niska, no može uzrokovati simptome

poput umora, gastrointestinalnih smetnji, emocionalnih poremećaja, tromboflebitisa i povećanog rizika od krvarenja (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 2000).

Vitamin E je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku *dl*- $\alpha$ -tokoferol acetata ili sukcinata, racemične smjese svih izomera, kao i u obliku estera i smjese svih tokoferola ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Vitamin E potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Vitamin E važan je antioksidans u organizmu stoga postoji mogućnost da bi isti mogao potencijalno interferirati s mehanizmom djelovanja alkilirajućih citostatika, poput ciklofosfamida, karmustina, busulfana ili tiotepe, ili antibiotskih citostatika, poput doksorubicina, te posljedično povećati rizik od smanjenog učinka ovih lijekova. Smatra se da bi antioksidativno djelovanje vitamina E moglo smanjiti učinkovitost nastalih slobodnih radikala koji su posljedica djelovanja navedenih citostatika (Conklin, 2004; Prasad, 2004).

Istraživanja pokazuju da primjena vitamina E iznad RDA vrijednosti može inhibirati sintezu faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K te, uz istovremenu primjenu s terapijom protiv zgrušavanja krvi, može povećati rizik od krvarenja kod ovih pacijenata. Također se smatra da vitamin E može smanjiti sintezu i agregaciju trombocita inhibirajući enzim protein kinazu C kao i puteve aktivacije trombocita posredovane kolagenom (Booth i sur., 2004; Celestini i sur., 2002; Steiner, 1999; Freedman i sur., 1996).

Smatra se da sintetski oblik vitamina E koji je topljiv u vodi, poznatiji kao D-alfa-tokoferil polietilenglikol sukcinat, tokofersolan ili TPGS, može utjecati na poboljšanu bioraspoloživost ciklosporina. Istraživanja su pokazala da TPGS može formirati micelle u probavnom sustavu koje pozitivno utječu na topljivost lijeka, a također se pretpostavlja da bi ovaj oblik vitamina E mogao smanjiti metabolizam ciklosporina ili smanjiti njegovu eliminaciju preko P-glikoproteina iz membrane enterocita natrag u lumen crijeva (Chang i sur., 1996; Pan i sur., 1996; Sokol i sur., 1991).

Navedeni oblik vitamina E, TPGS, nalazi se u kapsulama lijeka selumetiniba u obliku pomoćne tvari. Iz navedenog razloga, istovremena primjena vitamina E i selumetiniba mogla bi povećati rizik od prekomjernih koncentracija vitamina E kod pacijenata ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Istraživanja pokazuju da vitamin E može aktivirati gensku ekspresiju vezujući se na nukleinski receptor, pregnanski X receptor, u stanicama jetre koji regulira više enzima ključnih u metabolizmu lijekova. Vezanje vitamina E na navedeni receptor može uzrokovati povećanu ekspresiju enzima CYP3A4 i povećani metabolizam lijekova supstrata CYP3A4 te posljedično smanjene koncentracije i smanjeno djelovanje ovih lijekova (Brigelius-Flohe, 2003; Landes i sur., 2003).

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da vitamin E može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Istraživanja pokazuju da vitamin E može djelovati antiagregacijski te povećati rizik od krvarenja kod pacijenata. Iz navedenog razloga, kod pacijenata s poremećajem krvarenja potreban je oprez pri primjeni vitamina E dok se primjena istoga ne preporučuje perioperativno zbog rizika od mogućeg prekomjernog krvarenja pacijenata (Booth i sur., 2004; Institute of Medicine, 2000). Također, pokazalo se da primjena vitamina E može potencijalno povećati rizik od nastanka hemoragijskog moždanog udara, zbog povećanog rizika od intrakranijalnog krvarenja, kod pacijenata s pozitivnom anamnezom navedenog zdravstvenog stanja (Loh i sur., 2021; Schürks i sur., 2010).

Smatra se da primjena vitamina E u visokim dozama ili kroz dulji period može potencijalno povećati rizik od zatajenja srca i smrtnosti kod pacijenata s anamnezom ozbiljnih kardiovaskularnih bolesti ili šećerne bolesti (Shah i sur., 2021; Hayden i sur., 2007; Lonn i sur., 2005).

Istraživanja su pokazala da primjena vitamina E kod pacijenata s postojećim tumorima glave i vrata tijekom ili nakon završetka radioterapije može povećati rizik od recidiva bolesti ili nastanka sekundarnog primarnog tumora (Harvie, 2014; Bairati i sur., 2005). Također, pokazalo se da vitamin E potencijalno može povećati rizik od incidencije ili pogoršanja postojećeg raka prostate kod muškaraca, a posebice u skupini pušača (Medina i Gupta, 2023; Klein i sur., 2011; Lawson i sur., 2007).

Primjena visokih doza vitamina E kod pacijenata koji boluju od retinitis pigmentose, vrste nasljedne mrežnične distrofije koja može dovesti do postupnog gubitka vida, može uzrokovati pogoršanje iste. Smatra se da vitamin E može utjecati na razvoj retinalne degeneracije inhibicijom apsorpcije ili transporta vitamina A u organizmu koji je u studijama pokazao

povoljno djelovanje na usporavanje napredovanja ove bolesti (Zhao i sur., 2019; Berson i sur., 1993).

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina E kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena vitamina E kod djece, trudnica i dojilja u visokim dozama ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava. Istraživanja pokazuju da primjena visokih doza vitamina E u ranoj trudnoći može povećati rizik od nastanka urođene srčane mane. UL za vitamin E odnosi se na bilo koji oblik  $\alpha$ TE iz dodataka prehrani koji kod djece (1–3 god.) iznosi 200 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 300 mg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 600 mg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 800 mg dnevno, kod trudnica i dojilja (14–18 god.) iznosi 800 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (19+ god.) iznosi 1000 mg dnevno (Institute of Medicine, 2000).

#### 4.1.13. Vitamin K

Vitamin K čini skupinu vitamera, naftokinona, topljivih u mastima koji uključuju prirodni vitamin K<sub>1</sub> ili filokinon, biološki najaktivniji oblik, i vitamin K<sub>2</sub> ili menakinon (engl. MK, *menaquinone*) te sintetski vitamin K<sub>3</sub> ili menadion koji je topljiv u vodi. Najvažnija uloga vitamina K u organizmu je uloga koenzima za vitamin K ovisne karboksilaze. Ovi enzimi su važni u sintezi biološki aktivnih oblika proteina koji sudjeluju u zgrušavanju krvi te metabolizmu kostiju i drugih tkiva. Osim navedenog, vitamin K sudjeluje u sprječavanju kalcifikacije krvnih žila i u staničnom rastu ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); [www.definicijahrane.hr](http://www.definicijahrane.hr)).

Prema procjeni dostupnih podataka za procjenu unosa vitamina K, FNB je utvrdio nedostatak podataka za izvođenje EAR za vitamin K, a posljedično i RDA. Stoga se za procjenu vitamina K koristi AI vrijednosti. AI za vitamin K za odrasle (19+ god.) je 120  $\mu$ g dnevno za muškarce i 90  $\mu$ g dnevno za žene. UL za vitamin K nije utvrđen jer nema povezanih neželjenih učinaka s konzumacijom vitamina K iz hrane ili dodataka prehrani kod ljudi (Institute of Medicine, 2001).

Deficit vitamina K je rijedak u populaciji, no može uzrokovati simptome poput hipoprotrombinemije i povećanja protrombinskog vremena. Toksičnost vitamina K također je rijetka u populaciji, a može uzrokovati pojavu hemolitičke anemije (Insel i sur., 2022; Zemleni i sur., 2013; Institute of Medicine, 2001).

Vitamin K je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku filokinona ili njegovog sintetskog oblika fitomenadiona te u obliku menakinona. Sintetski oblik menadion više se ne koristi u dodacima prehrani jer su istraživanja pokazala da oštećuje stanice jetre ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da vitamin K stupa u interakciju s varfarinom.

Oralni antikoagulans, varfarin, lijek je za sprječavanje ili usporavanje koagulacije krvi, a mehanizam djelovanja je inhibicija vitamin K epoksid reduktaze, enzima važnog u biosintezi aktivnog reduciranog oblika vitamina K, i posljedično inhibicija sinteze faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K. Istovremena primjena vitamina K i varfarina može povećati mogućnost antagonističkog učinka vitamina K na učinak lijeka, posljedično smanjiti djelovanje varfarina i povećati rizik od zgrušavanja krvi (Dentali i sur., 2006; Dezee i sur., 2006; Institute of Medicine, 2001).

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da vitamin K može utjecati na poremećaje koagulacije kod pacijenata.

Pokazalo se da kod pacijenata s teškim bolestima jetre obično postoji nedostatak faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K koje proizvode stanice jetre što predstavlja mogući rizik od nekontroliranog krvarenja. No, smatra se da primjena visokih doza vitamina K kod ovih pacijenata može pogoršati prisutne poremećaje koagulacije (McEvoy, 1998).

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena vitamina K kod djece, trudnica i dojilja u dozama AI-a smatra se sigurnom. Zbog nedostatne povezanosti toksičnosti s prekomjernom oralnom primjenom vitamina K kod ljudi, UL za vitamin K za djecu, trudnice i dojilje nije utvrđen (LactMed, 2024; Institute of Medicine, 2001).

## 4.2. Interakcije i sigurnost primjene minerala

U Tablici 2 sumirano su prikazani rezultati interakcija minerala, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, s lijekovima.

Tablica 2. Popis minerala i lijekova s kojima isti ulaze u interakcije te kratki opis učinaka interakcija.

MINERALI	LJEKOVI	UČINAK INTERAKCIJE
Cink	Antivirolici	Smanjen učinak lijekova
	Cefaleksin	
	Fluorokinoloni	
	Tetraciklinski antibiotici	
Jod	Amiodaron	Rizik od toksičnosti joda
	Litij	Smanjena funkcija štitnjače
	Tireostatici	Promjena učinka lijekova
Kalcij	<b>Inhibitori integraze</b>	Smanjen učinak lijekova
	Bisfosfonati	
	Diltiazem, verapamil	
	Fluorokinoloni	
	Levotiroksin	
	Raltegravir	
	Sotalol	
	Tetraciklinski antibiotici	
	Digoksin	Rizik od nuspojava lijeka
	Lijekovi koji sadrže aluminij	Rizik od toksičnosti aluminija
	Litij	Rizik od nastanka hiperkalcemije
	Tiazidni diuretici	
	Topikalni kalcipotriol	
Kalij	Antihipertenzivi	Rizik od nastanka hiperkalemije
	Kalij-štedeći diuretici	
Krom	Inzulini	Rizik od nastanka hipoglikemije
	Oralni antidiabetici	
	Levotiroksin	Smanjen učinak lijeka
Magnezij	<b>Levodopa/karbidopa</b>	Smanjen učinak lijekova

	Bisfosfonati		
	Fluorokinoloni		
	Tetraciklinski antibiotici		
	Digoksin		Smanjena apsorpcija lijeka
	Kalij-štedeći diuretici		Povišenje koncentracija magnezija
	Sulfonilureje		Povećan učinak lijekova
Mangan	Antipsihotici	Rizik od toksičnosti mangana	
	Fluorokinoloni	Smanjen učinak lijekova	
	Tetraciklinski antibiotici		
Natrij	Antihipertenzivi	Smanjen učinak lijekova	
	Kortikosteroidi	Rizik od nastanka hipernatremije	
	Tolvaptan		
	Litij	Promjena učinka lijeka	
Selen	Antikoagulansi/antitrombotici	Rizik od krvarenja	
	Barbiturati	Povećan učinak lijekova	
	Varfarin		
	Imunosupresivi	Smanjen učinak lijekova	
Željezo	Bisfosfonati	Smanjen učinak lijekova	
	Fluorokinoloni		
	Inhibitori integraze		
	Levodopa		
	Levotiroksin		
	Tetraciklinski antibiotici		

#### 4.2.1. Bakar

Bakar spada u skupinu esencijalnih mikrominerala ili elemenata u tragovima. U organizmu čovjeka sudjeluje kao kofaktor više metaloenzima, poput amin oksidaze, ferooksidaze, mangano i bakar/cink oblika superoksid dismutaze koji djeluju kao oksidaze pri redukciji molekularnog kisika. Bakar ima važne biološke uloge u proizvodnji energije, metabolizmu željeza, sintezi kolagena i elastina kao vezivnog tkiva, sintezi neurotransmitera i homeostazi neurohormona, funkciji imunskog sustava, regulaciji genske ekspresije, antioksidativnoj zaštiti i drugo (Insel i sur., 2022; [www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

RDA za bakar za odrasle (19+ god.) je 900 µg dnevno za muškarce i žene. UL za bakar za odrasle (19+ god.) je 10 mg dnevno za muškarce i žene. Apsorpcija ovisi o dnevnom unosu bakra kroz prehranu pa se pri dnevnom unosu manjem od 1 mg apsorbira oko 50% dok se pri dnevnom unosu većem od 5 mg apsorbira oko 20% (Collins, 2014; Institute of Medicine, 2001).

Deficit bakra rijedak je u populaciji, a očituje se simptomima poput normocitne hipokromne anemije, leukopenije, neutropenije, osteoporoze, neuroloških poremećaja te, moguće, kardiovaskularnih simptoma i intolerancije na glukozu. Menkesov sindrom iznimno je rijedak genetski poremećaj koji uzrokuje poremećaj u metabolizmu bakra, dovodeći do deficita istoga. Bakar je relativno netoksičan mineral, no pri akutnoj i kroničnoj toksičnosti može doći do abdominalne boli, grčeva, mučnine, dijareje, hipotenzije, problema s jetrom i popratnih simptoma. Indijska jetrena ciroza dječje dobi, Wilsonova bolest i idiopatska toksičnost bakra bolesti su karakterizirane suviškom i toksičnošću bakra u organizmu, a posljedično dovode do ozbiljnog oštećenja jetre kod pacijenata (Collins., 2014; Institute of Medicine, 2001).

Bakar je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku bakrovog sulfata, bakrovog glukonata, bakrovog citrata i kelata bakra s aminokiselinama. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog bakra u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži bakar ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije poznato da bakar stupa u interakcije s klinički značajnim lijekovima.



### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da bakar može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Wilsonova bolest i idiopatska toksičnost bakra zdravstvena su stanja karakterizirana nakupljanjem bakra u organizmu te njegovom toksičnošću. Posljedično tome, suplementacija bakrom kod ovih pacijenata može pogoršati ishode i simptome navedenih bolesti (Institute of Medicine, 2001).

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena bakra kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena bakra kod djece, trudnica i dojilja u visokim dozama ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava i mogućeg oštećenja jetre. UL za bakar kod djece (1–3 god.) iznosi 1 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 3 mg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 5 mg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 8 mg dnevno, kod trudnica i dojilja (14–18 god.) iznosi 8 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (19–50 god.) iznosi 10 mg dnevno (Institute of Medicine, 2001).

#### 4.2.2. Bor

Bor spada u skupinu mikrominerala ili elemenata u tragovima. U organizmu čovjeka ima prepoznate uloge u reprodukciji i razvoju, metabolizmu kalcija i formiranju kostiju, metabolizmu inzulina, imunskoj funkciji, funkciji steroidnih hormona i funkciji mozga. Glavni oblik u organizmu je borna kiselina ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); Eckhert, 2014).

Prema procjeni dostupnih podataka za procjenu unosa bora, FNB je utvrdio nedostatak podataka za izvođenje EAR, AI i RDA vrijednosti za bor. UL za bor za odrasle (19+ god.) je 20 mg dnevno za muškarce i žene (Institute of Medicine, 2001).

Deficit bora kod pacijenata može uzrokovati usporavanje rasta. Toksičnost bora može se pojaviti pri unosu prekomjernih doza, a očituje se simptomima poput mučnine, povraćanja i dijareje te crvenila kože, konvulzija, ekscitacije i depresije. Postoji mogućnost i da prekomjerne doze bora mogu utjecati na mušku plodnost (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 2001).

Bor je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku natrijevog borata, tetraborona i borne kiseline. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog bora u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži bor ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije poznato da bor stupa u interakcije s klinički značajnim lijekovima.

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da bor može utjecati na određena hormonski osjetljiva stanja.

Određena istraživanja pokazuju da bi bor mogao pojačavati estrogene učinke u organizmu te posljedično utjecati na, i moguće pogoršati, hormonski ovisna stanja kod pacijentica poput hormonski ovisnih raka dojke, maternice i jajnika te endometrioze (Shils i sur., 1994).

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena bora kod djece, trudnica i dojilja u dozama ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena bora kod djece, trudnica i dojilja u visokim dozama ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava i mogućeg utjecaja na usporavanje rasta kod fetusa u razvoju (Hjelm i sur., 2019; Institute of Medicine, 2001). UL za bor kod djece (1–3 god.) iznosi 3 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 6 mg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 11 mg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 17 mg dnevno, kod trudnica i dojilja (14–18 god.) iznosi 17 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (19–50 god.) iznosi 20 mg dnevno (Institute of Medicine, 2001).

#### 4.2.3. Cink

Cink spada u skupinu esencijalnih mikrominerala ili elemenata u tragovima. U organizmu čovjeka ima važne katalitičke, strukturne i regulatorne funkcije. Cink je neophodan za katalitičku aktivnosti preko 100 enzima, a ima važne biološke uloge u staničnom metabolizmu, imunosnoj funkciji, sintezi proteina i DNA, zarastanju rana, plodnosti i reprodukciji, staničnoj signalizaciji i regulaciji genske ekspresije (Insel i sur., 2022; [www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

RDA za cink za odrasle (19+ god.) je 11 mg dnevno za muškarce i 8 mg dnevno za žene. UL za cink za odrasle (19+ god.) je 40 mg dnevno za muškarce i žene. Apsorpcija iznosi 10–35%,

a unos manjih doza omogućuje bolju apsorpciju cinka (King i sur., 2014; Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 2001).

Deficit cinka nije rijedak u populaciji, a očituje se simptomima poput poremećaja u brzini rasta, zakašnjelog ili abnormalnog spolnog razvoja i impotencije, kožnog osipa, očnih i kožnih lezija, gubitka kose, anoreksije i oslabljenog imunosnog odgovora. Toksičnost cinka očituje se simptomima poput mučnine, povraćanja, dijareje, abdominalnih grčeva, gubitka apetita, glavobolje, supresije imunosnog odgovora i smanjenog statusa bakra u organizmu (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 2001).

Cink je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku cinkovog oksida, cinkovog sulfata, cinkovog glukonata i kelata cinka s aminokiselinama. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog cinka u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži cink ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Cink potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Istraživanja pokazuju da istovremena primjena cinka iznad UL vrijednosti i antivirusna za liječenje HIV infekcija, poput inhibitora integraze ili inhibitora HIV-proteaze, može uzrokovati kelaciju u probavnom sustavu i stvaranje kompleksa koji se slabo apsorbira te posljedično uzrokovati smanjenu koncentraciju lijekova u organizmu, kao i smanjeno terapijsko djelovanje istih (HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2024; Jalloh i sur., 2017; Brewer i sur., 1993; Mery i sur., 1976).

Istovremena primjena cinka iznad UL vrijednosti i cefaleksina, cefalosporinskog antibiotika, može uzrokovati smanjenu apsorpciju i djelovanje lijeka, moguće zbog kelacije u probavnom sustavu ili kompetitivne inhibicije crijevnog transportera (Ding i sur., 2012).

Istovremena primjena cinka i fluorokinolonskih antibakterijskih lijekova povećava rizik od kelacije u probavnom sustavu i nastanka kompleksa koji se ne apsorbira, posljedično dovodeći do smanjene apsorpcije minerala i lijekova (Blondeau, 1999; Lomaestro i Bailie, 1995).

Istovremena primjena cinka iznad UL vrijednosti i tetraciklinskih antibiotika uzrokuje keliranje u probavnom sustavu te stvaranje slabo apsorbirajućeg kompleksa što dovodi do smanjene

bioraspoloživosti ovih lijekova. Istraživanja pokazuju da doksiciklin, lijek iz navedene skupine, ne podliježe značajno ovoj interakciji (Neuvonen, 1976; Penttilä i sur., 1975).

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije zabilježeno da cink stupa u klinički značajne interakcije sa zdravstvenim stanjima.

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena cinka kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena cinka kod djece, trudnica i dojilja u visokim dozama ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava. UL za cink kod djece (0–6 mj.) iznosi 4 mg dnevno, kod djece (7–12 mj.) iznosi 5 mg dnevno, kod djece (1–3 god.) iznosi 7 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 12 mg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 23 mg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 34 mg dnevno, kod trudnica i dojilja (14–18 god.) iznosi 34 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (19–50 god.) iznosi 40 mg dnevno (LactMed, 2023; Institute of Medicine, 2001).

#### 4.2.4. Fluorid

Fluorid je ionizirani oblik elementarnog fluora koji spada u skupinu esencijalnih mikrominerala ili elemenata u tragovima. U organizmu čovjeka fluorid ima važnu biološku ulogu u sprječavanju početka i napredovanja zubnog karijesa djelujući kariostatski. Osim navedenog, fluorid ima sposobnost stimulacije stvaranja nove kosti te utječe na mineralizaciju kostiju i zuba taloženjem kalcija i fosfora ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); Insel i sur., 2022).

Prema procjeni dostupnih podataka za procjenu unosa fluorida, FNB je utvrdio nedostatak podataka za izvođenje EAR za fluorid, a posljedično i RDA. Stoga se za procjenu unosa fluorida koristi AI vrijednosti. AI za fluorid za odrasle (19+ god.) je 4 mg dnevno za muškarce i 3 mg dnevno za žene. UL za fluorid za djecu i odrasle (8+ god.) je 10 mg dnevno za muškarce i žene (Institute of Medicine, 1997).

Deficit fluorida kod pacijenata može povećati rizik od nastanka zubnog karijesa te može narušiti integritet kostiju. Akutna toksičnost fluoridom očituje se simptomima poput mučnine, povraćanja, gastrointestinalnog krvarenja i boli u ekstremitetima. Kronična toksičnost fluoridom može uzrokovati fluorozu cakline i fluorozu skeleta kod pacijenata u razvoju, a očituje se simptomima poput bijelih mrlja te posljedično trajnih smeđih mrlja na zubima,

oslabljenih zubi kao i kostiju veće gustoće, ali i poroznosti (Brown i sur., 2002; McEvoy, 1998; Institute of Medicine, 1997).

Fluorid je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku natrijevog fluorida. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog fluorida u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži fluorid ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije poznato da fluorid stupa u interakcije s klinički značajnim lijekovima.

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije zabilježeno da fluorid stupa u klinički značajne interakcije sa zdravstvenim stanjima.

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena fluorida kod djece, trudnica i dojilja u dozama AI-a i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena fluorida kod djece, trudnica i dojilja u visokim dozama i kroz dulji period ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava, posebice fluoroze kod djece. Za trudnice nema dovoljno podataka koji ukazuju na povećanu osjetljivost na fluorozi tijekom trudnoće, dok se kod dojilja iznimno mali udio fluorida prenosi u majčino mlijeko. UL za fluorid kod djece (0–6 mj.) iznosi 0,7 mg dnevno, kod djece (7–12 mj.) iznosi 0,9 mg dnevno, kod djece (1–3 god.) iznosi 1,3 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 2,2 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (14–50 god.) iznosi 10 mg dnevno (Institute of Medicine, 1997).

#### 4.2.5. Fosfor

Fosfor spada u skupinu esencijalnih makrominerala ili glavnih minerala, a u prirodi i organizmu čovjeka većinski se nalazi u obliku fosfatnog iona. Fosfor ima važnu biološku ulogu kao strukturna komponenta kostiju, zubi, nukleinskih kiselina, ATP-a i fosfolipida koji tvore lipidni dvosloj bioloških membrana. Fosforilacija raznih proteina, enzima i šećera u organizmu određuje njihovu aktivnost i funkciju. Osim navedenog, fosfor sudjeluje u regulaciji genske transkripcije i stanične signalizacije, regulaciji izvanstaničnog pH i održavanju unutarstaničnih skladišta energije ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); O'Brien i sur., 2014).

RDAs za fosfor za odrasle (19+ god.) je 700 mg dnevno za muškarce i žene. UL za fosfor za odrasle (19–70 god.) je 4,0 g dnevno za muškarce i žene, a za odrasle (70+ god.) je 3,0 g dnevno za muškarce i žene (Institute of Medicine, 1997).

Deficit fosfora rijedak je u populaciji, a uzrokuje stanje hipofosfatemije koje se očituje simptomima poput anoreksije, anemije, mišićne slabosti, bolova u kostima, ataksije i konfuzije. Toksičnost fosfora uzrokuje stanje hiperfosfatemije koje može uzrokovati poremećaj u metabolizmu kalcija i smanjenu apsorpciju kalcija, mišićne spazme i konvulzije, kalcifikaciju neskeletnih tkiva, poroznost kostiju i neravnotežu elektrolita u organizmu (Insel i sur., 2022; O'Brien i sur., 2014; Institute of Medicine, 1997).

Fosfor je, kao sastavnica MVM dodatka prehrani, najčešće dostupan u obliku fosfatnih soli, poput kalijevog fosfata, dikalcijevog fosfata i kelata fosfora s aminokiselinama. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog fosfora u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži fosfor ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije poznato da fosfor stupa u interakcije s klinički značajnim lijekovima.

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da fosfor može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Kod pacijenata s dijagnosticiranom hiperkalcemijom, primjena fosfora mora se provoditi uz veliki oprez s obzirom na to da istovremeno povišene serumske koncentracije fosfata i kalcija mogu rezultirati taloženjem kalcijevog fosfata u krvožilnom sustavu, bubrezima i mekim tkivima posljedično dovodeći do njihovog oštećenja (Goyal i Jialal, 2023; Carey i sur., 1998).

Kod pacijenata koji boluju od zdravstvenih stanja poput Addisonove bolesti, teške kardiopulmonalne bolesti ili bolesti jetre i bubrega primjena fosfora je kontraindicirana s obzirom na to da su ovi pacijenti izloženi većem riziku od nastanka hiperfosfatemije i hipokalcemije. Također, primjena fosfora je kontraindicirana kod pacijenata s dijagnosticiranom hiperfosfatemijom koja nastaje uslijed određenih bolesti poput disfunkcije bubrega, hipoparatiroidizma, teške hipertireoze, rabdomiolize ili neliječene insuficijencije nadbubrežne žlijezde (DiPalma i sur., 1996).

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena fosfora kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena fosfora kod djece, trudnica i dojilja u visokim dozama ne smatra sigurnom zbog popratnih simptoma hiperfosfatemije. UL za fosfor kod djece (1–8 god.) iznosi 3,0 g dnevno, kod djece (9–18 god.) iznosi 4,0 g dnevno, kod trudnica (14–50 god.) iznosi 3,5 g dnevno zbog povećane apsorpcije fosfata u trudnoći, a kod dojilja (14–50 god.) iznosi 4,0 g dnevno (Institute of Medicine, 1997).

#### 4.2.6. Jod

Jod spada u skupinu esencijalnih mikrominerala ili elemenata u tragovima. Jod ima važnu biološku ulogu kao strukturna komponenta hormona štitnjače, tiroksina i trijodtironina. Tiroidni hormoni sudjeluju u regulaciji važnih biokemijskih reakcija u organizmu, poput sinteze proteina i aktivacije enzima, bazalnog metabolizma i metaboličke aktivnosti, reprodukcije i razvoja te tjelesne temperature ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); Institute of Medicine, 2001).

RDA za jod za odrasle (19+ god.) je 150 µg dnevno za muškarce i žene. UL za jod za odrasle (19+ god.) je 1100 µg dnevno za muškarce i žene (Institute of Medicine, 2001).

Deficit joda uzrokuje neadekvatnu sintezu hormona štitnjače, a očituje se simptomima poput gušavosti, hipotireoze, debljanja, tromosti, kretenizma, mentalne retardacije i drugih abnormalnosti rasta i razvoja. Toksičnost joda također smanjuje sintezu hormona štitnjače, a očituje se simptomima poput gušavosti, tireoiditisa, reakcija osjetljivosti, hipotireoze ili hipertireoze, akutnih reakcija kao što su mučnina, povraćanje, dijareja, vrućica, srčana razdražljivost, cijanoza i koma (Institute of Medicine, 2001).

Jod je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku soli, poput kalijevog jodida i kelata joda s aminokiselinama, a može se pronaći i kao prirodni izvor iz morskih algi kelp i haluga. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog joda u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži jod ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

### *Interakcije s lijekovima*

Jod potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Amiodaron, lijek za liječenje aritmija, u svojoj strukturi sadrži atome joda. Posljedično tome, istovremena primjena joda i ovog lijeka može povećati rizik od povišenih koncentracija joda u serumu i nepovoljnih učinaka na funkciju štitnjače (Institute of Medicine, 2001; Sterling i Heymann, 2000).

Poznato je da litij, lijek koji se koristi kao stabilizator raspoloženja, može inhibirati funkciju štitnjače. Pri istovremenoj primjeni joda i ovog lijeka postoji mogućnost smanjenja funkcije štitnjače kod zdravih odraslih pacijenata (Sterling i Heymann, 2000).

Primjena prekomjernih doza joda kod pacijenata može uzrokovati stanje hipotireoze ili stanje hipertireoze. Stoga istovremena primjena visokih doza joda uz lijekove tireostatike može promijeniti učinke ovih lijekova (Institute of Medicine, 2001).

### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da jod može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Dermatitis herpetiformis autoimuna je bolest uzrokovana intolerancijom na gluten, a smatra se kožnom manifestacijom celijakije. Prepoznato je da primjena joda putem lijekova ili namirnica bogatih jodom može pogoršati simptome ove bolesti povećavajući aktivnosti IgA protutijela protiv tkivnog kompleksa transglutaminaze 3 (Jimenez i sur., 2019; Sterling i Heymann, 2000; [www.hemed.hr](http://www.hemed.hr)).

Primjena prekomjernih doza joda može kod pacijenata s bolestima štitnjače pogoršati disfunkciju rada štitnjače te može uzrokovati ili pogoršati stanja poput hiperplazije štitnjače, adenoma štitnjače, hipotireoze, gušavosti te autoimunih bolesti poput Hashimotovog sindroma i Gravesove ili Basedowljeve bolesti. Također, pacijenti koji boluju od autoimunih bolesti štitnjače mogu imati povećanu osjetljivost na nuspojave primijenjenog joda (Hoang i sur., 2013; Swain i sur., 2005; Institute of Medicine, 2001).



### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena joda kod djece u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena joda kod djece u visokim dozama ne smatra sigurnom zbog povećanog rizika od disfunkcije štitnjače i mogućeg pada razine inteligencije (Li i sur., 2022). UL za jod kod djece (1–3 god.) iznosi 200 µg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 300 µg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 600 µg dnevno, a kod djece (14–18 god.) iznosi 900 µg dnevno (Institute of Medicine, 2001).

Oralna primjena joda kod trudnica u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena joda kod trudnica u visokim dozama ne smatra sigurnom zbog povećanog rizika od nastanka kongenitalne hipotireoze te ograničenog psihičkog i fizičkog razvoja kod potomstva (Connelly i sur., 2012; Murcia i sur., 2011; Crawford i sur., 2010). UL za jod kod trudnica (14–18 god.) iznosi 900 µg dnevno, a kod trudnica (19–50 god.) iznosi 1100 µg dnevno (Institute of Medicine, 2001).

Oralna primjena joda kod dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena joda kod dojilja u visokim dozama ne smatra sigurnom zbog povećanog rizika od nastanka prolazne hipotireoze kod dojene djece (LactMed, 2024). UL za jod kod dojilja (14–18 god.) iznosi 900 µg dnevno, a kod dojilja (19–50 god.) iznosi 1100 µg dnevno (Institute of Medicine, 2001).

#### 4.2.7. Kalcij

Kalcij spada u skupinu esencijalnih makrominerala ili glavnih minerala. Kalcij ima važne biološke uloge kao strukturna komponenta kostiju i zubi, a sudjeluje u mnogim biološkim procesima poput vazokonstrikcije i vazodilatacije, kontrakcije mišića, zgrušavanja krvi, prijenosa živčanih impulsa, stanične signalizacije i metabolizma te lučenja hormona (Institute of Medicine, 2011).

RDA za kalcij za odrasle (19–50 god.) je 1000 mg dnevno za muškarce i žene, za odrasle (51–70 god.) je 1000 mg dnevno za muškarce i 1200 mg dnevno za žene, a za odrasle (70+ god.) je 1200 mg dnevno za muškarce i žene. UL za kalcij za odrasle (19–50 god.) je 2500 mg dnevno za muškarce i žene, a za odrasle (51+ god.) je 2000 mg dnevno za muškarce i žene. Pri nižem unosu veća je apsorpcija kalcija koja se odvija aktivnim transportom ovisnim o vitaminu

D, dok se povećanjem unosa apsorbira smanjuje i tada se odvija pasivnim transportom (Weaver i sur., 2014; Institute of Medicine, 2011).

Hipokalcemija je rijetko stanje u populaciji, a očituje se sniženim koncentracijama kalcija u krvi te simptomima poput mišićnog spazma, konvulzija i povećanog rizika od osteoporoze, kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije i pretilosti. Hiperkalcemija je također rijetko stanje u populaciji, a očituje se povišenim koncentracijama kalcija u krvi te simptomima poput vrtoglavice, konfuzije, gubitka apetita, kalcifikacije mekih tkiva, stvaranja bubrežnih kamenaca i srčanog zastoja. Nije poznato da primjena prekomjernih doza kalcija može uzrokovati stanje hiperkalcemije, no može uzrokovati neravnotežu elektrolita u organizmu (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 2011).

Kalcij je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku kalcijevog karbonata, kalcijevog citrata, kalcijevog fosfata i kelata kalcija s aminokiselinama. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog kalcija u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži kalcij ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Kalcij potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Istovremena primjena kalcija, u dozama RDA i više, i inhibitora integraze, poput dolutegravira, elvitegravira i raltegravira, može uzrokovati smanjene koncentracije lijekova u organizmu zbog međusobne kelacije u probavnom sustavu i stvaranja kompleksa koji se slabo apsorbira. Istraživanja su pokazala da primjena kalcija i navedenih lijekova uz obrok može smanjiti ovu interakciju (Jalloh i sur., 2017; Roberts i sur., 2011).

Istovremena primjena kalcija i bisfosfonata, sotalola, fluorokinolonskih antibakterijskih lijekova ili tetraciklinskih antibiotika može povećati rizik od smanjene apsorbacije navedenih lijekova zbog međusobnog vezanja u probavnom sustavu i stvaranja kompleksa koji se slabo apsorbira (Kays i sur., 2003; Neuhofel i sur., 2002; Peters i sur., 2001; Maton i Burton, 1999; Kahela i sur., 1979).

Smatra se da primjena visokih doza kalcija uz terapiju digoksinom može potencijalno povećati rizik od nuspojava ovog lijeka i nastanka srčanih aritmija zbog aditivnog ili sinergističkog inotropnog učinka na miokardij (Vella i sur., 1999).

Primjena visokih doza kalcija uz terapiju diltiazemom ili verapamilom može potencijalno smanjiti djelovanje ovih lijekova zbog saturacije kalcijevih kanala kalcijem (Bar-Or i Yoel, 1981).

Istovremena primjena kalcija i levotiroksina može uzrokovati međusobnu kelaciju pri kiselom pH u probavnom sustavu i stvaranje netopljivog kompleksa koji se slabo apsorbira, dovodeći do smanjenih koncentracija lijeka u organizmu (Zamfirescu i Carlson, 2011; Singh i sur., 2000).

Istraživanja su pokazala da istovremena primjena kalcija u obliku kalcijevog citrata, zbog prisutnosti limunske kiseline, i lijekova koji sadrže aluminijske soli, poput antacida, može povećati intestinalnu apsorpciju aluminijske soli zbog stvaranja topljivog kompleksa (Coburn i sur., 1991; Nolan i sur., 1990).

Pokazalo se da dugotrajna primjena litija kod pacijenata može uzrokovati povišene serumske koncentracije kalcija. Primjena visokih doza kalcija uz litij može dodatno povećati rizik od hiperkalcemije i nuspojava iste (Jones i Twomey, 2009).

Istovremena primjena kalcija i tiazidnih diuretika može povećati rizik od hiperkalcemije i metaboličke alkaloze s obzirom na to da navedeni lijekovi smanjuju izlučivanje kalcija urinom, odnosno povećavaju njegovu reapsorpciju u krv (Griebeler i sur., 2016).

Pokazalo se da primjena prekomjernih doza topikalnog kalcipotriola, lijeka analoga vitamina D, utječe na povećanu intestinalnu apsorpciju kalcija. Stoga istovremena primjena visokih doza kalcija i navedenog lijeka može povećati rizik od nastanka hiperkalcemije kod pacijenata (Bourke i sur., 1997).

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da kalcij može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Primjena visokih doza kalcija kod pacijenata s postojećim bubrežnim bolestima povećava rizik od nastanka hiperkalcemije i metaboličke alkaloze te može pogoršati postojeću renalnu insuficijenciju (Institute of Medicine, 2011; Vanpee i sur., 2000).

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena kalcija kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena prekomjernih doza kalcija kod djece, trudnica i dojilja ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava. UL za kalcij kod djece (0–6 mj.) iznosi 1000 mg

dnevno, kod djece (6–12 mj.) iznosi 1500 mg dnevno, kod djece (1–8 god.) iznosi 2500 mg dnevno, kod djece (9–18 god.) iznosi 3000 mg dnevno, kod trudnica i dojilja (14–18 god.) iznosi 3000 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (19–50 god.) iznosi 2500 mg dnevno (Institute of Medicine, 2011).

#### 4.2.8. Kalij

Kalij spada u skupinu esencijalnih makrominerala ili glavnih minerala te je najzastupljeniji unutarstanični kation. Kalij ima važnu biološku ulogu u održavanju volumena unutarstanične tekućine što je bitno za normalno funkcioniranje stanica. Osim navedenog, kalij sudjeluje u održavanju membranskog potencijala, kontrakciji mišića, održavanju normalnog pH i regulaciji krvnoga tlaka (Insel i sur., 2022; Food and Nutrition Board i Institute of Medicine, 2005).

Prema procjeni dostupnih podataka za procjenu unosa kalija, američka Nacionalna akademija znanosti, inženjerstva i medicine i suradnici (engl. NASEM, *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine*) utvrdili su nedostatak podataka za izvođenje EAR za kalij, a posljedično i RDA. Stoga se za procjenu unosa kalija koristi AI vrijednosti. AI za kalij za odrasle (19+ god.) je 3400 mg dnevno za muškarce i 2600 mg dnevno za žene. UL za kalij nije utvrđen jer nema dovoljno dokaza o riziku od toksičnosti kalija unutar zdrave populacije (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine i sur., 2019).

Deficit kalija ili hipokalemija očituje se simptomima poput poremećaja acidobazne ravnoteže, gubitka koštane mase, stvaranja bubrežnih kamenaca, slabosti mišića, gubitka apetita, konfuzije i poremećaja srčanog ritma. Toksičnost kalija ili hiperkalemija očituje se simptomima poput gastrointestinalnih smetnji i srčanih aritmija (Insel i sur., 2022; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine i sur., 2019).

Kalij je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku kalijeveg klorida, kalijeveg citrata, kalijeveg fosfata i kalijeveg bikarbonata. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog kalija u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži kalij ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

### *Interakcije s lijekovima*

Kalij potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Lijekovi za liječenje arterijske hipertenzije, ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora, uzrokuju inhibiciju puteva renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (engl. RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*) čime djeluju na sniženje krvnoga tlaka kod pacijenata. No, inhibicijom puteva RAAS-a smanjeno se izlučuje hormon aldosteron iz nadbubrežne žlijezde što posljedično uzrokuje povećanu retenciju kalija u organizmu. Iz navedenog razloga, primjena visokih doza kalija i navedenih lijekova može povećati rizik od nastanka hiperkalemije kod pacijenata (Malta i sur., 2016; Phillips i sur., 2007).

Istraživanja pokazuju da kalij-štedeći diuretici mogu smanjiti urinarno izlučivanje kalija te uzrokovati povišenje koncentracije istoga u organizmu. Iz navedenog razloga, primjena visokih doza kalija i navedenih lijekova može povećati rizik od nastanka hiperkalemije kod pacijenata (Saggar-Malik i Cappuccio, 1993).

### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije zabilježeno da kalij stupa u klinički značajne interakcije sa zdravstvenim stanjima.

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena kalija kod djece, trudnica i dojilja u dozama AI-a smatra se sigurnom. Zbog nedostatne povezanosti toksičnosti s prekomjernom oralnom primjenom kalija kod ljudi, UL za kalij za djecu, trudnice i dojilje nije utvrđen, no potreban je oprez pri primjeni (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine i sur., 2019).

#### 4.2.9. Krom

Trovalentni krom spada u skupinu mikrominerala ili elemenata u tragovima. Smatra se da sudjeluje u pojačavanju djelovanja inzulina i unosa glukoze u stanice te u metabolizmu nukleinskih kiselina, kao i imunosojoj funkciji i staničnom rastu. Također, smatra se da je krom važan za pravilan metabolizam masti i ugljikohidrata (Insel i sur., 2022).

Prema procjeni dostupnih podataka za procjenu unosa kroma, FNB je utvrdio nedostatak podataka za izvođenje EAR za krom, a posljedično i RDA. Stoga se za procjenu unosa kroma koristi AI vrijednosti. AI za krom za odrasle (19–50 god.) je 35 µg dnevno za muškarce i 25 µg dnevno za žene, a za odrasle (51+ god.) je 30 µg dnevno za muškarce i 20 µg dnevno za žene. UL za krom nije utvrđen jer nema povezanih neželjenih učinaka s prekomjernom konzumacijom kroma iz hrane ili dodataka prehrani kod ljudi, no zbog ograničenosti podataka potreban je oprez. Smatra se da je apsorpcija anorganskih oblika kroma 1–2%, dok je apsorpcija organskih kompleksa kroma 10–25%. Pri prisutnim većim količinama kroma apsorpcija se smanjuje (Institute of Medicine, 2001).

Deficit kroma nije zabilježen kod zdravih pojedinaca, osim kod pacijenata na potpunoj parenteralnoj prehrani koji su razvili simptome poput smanjene osjetljivosti na inzulin, povišenih koncentracija glukoze, inzulina i lipida u krvi te periferne neuropatije. Toksičnost kroma smatra se niskom zbog vrlo slabe apsorpcije, no prekomjerni unos može uzrokovati bubrežne i jetrene simptome te njihovo oštećenje (Insel i sur., 2022; Eckhert, 2014; Institute of Medicine, 2001).

Krom je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku kromovog klorida, kromovog pikolinata i kromovog polinikotinata. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog kroma u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži krom ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Krom potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Istraživanja pokazuju da krom može povoljno djelovati na sniženje koncentracija glukoze u krvi i na povećanje osjetljivosti na inzulin kod pacijenata s loše reguliranom šećernom bolešću tipa 2. Stoga istovremena primjena oralnih antidijabetika ili inzulina i kroma može povećati rizik od međusobno aditivnog učinka i posljedično uzrokovati hipoglikemiju kod pacijenata (Paiva i sur., 2015; Martin i sur., 2006; Rabinovitz i sur., 2004).

Istovremena primjena visokih doza kroma i levotiroksina može uzrokovati kelaciju kroma i navedenog lijeka u probavnom sustavu te posljedično smanjenu apsorpciju i djelovanje lijeka u organizmu (Wiesner i sur., 2021; John-Kalarickal i sur., 2007).

### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da krom može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Istraživanja pokazuju da određeni oblik soli kroma, kromov pikolinat, može uzrokovati bihevioralne i psihijatrijske promjene kod pacijenata. Smatra se da pikolinska kiselina i analozi iste mogu utjecati na promjene u metabolizmu serotonina, dopamina i noradrenalina u mozgu pacijenata (Reading, 1996).

Pacijenti koji imaju poznate alergije na metale ili proizvode od kože mogu, pri oralnoj primjeni soli kroma, razviti alergijsku reakciju na krom poznatu kao sistemski kontaktni dermatitis koji se očituje simptomima poput eritema, osipa, svrbeža i ljuskanja kože na ekstremitetima (Yoshihisa i Shimizu, 2012; Özkaya i sur., 2010; Fowler, 2000).

Primjena prekomjernih doza kroma kod pacijenata s postojećim bolestima bubrega i jetre može pogoršati navedena stanja s obzirom na to da je poznato da previsoke doze kroma uzrokuju bubrežne i jetrene simptome (Lança i sur., 2002; Cerulli i sur., 1998; Wasser i sur., 1997).

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena kroma kod djece, trudnica i dojilja u dozama AI-a smatra se sigurnom. Zbog nedostatne povezanosti toksičnosti s prekomjernom oralnom primjenom kroma kod ljudi, UL za krom za djecu, trudnice i dojilje nije utvrđen, no potreban je oprez pri primjeni (Institute of Medicine, 2001).

#### 4.2.10. Magnezij

Magnezij spada u skupinu esencijalnih makrominerala ili glavnih minerala. Magnezij sudjeluje kao kofaktor u više od 300 enzimski kataliziranih reakcija koje reguliraju različite biokemijske procese u organizmu, poput sinteze proteina, nukleinskih kiselina i antioksidansa glutaciona, funkcije mišića i živaca, kontrole glukoze u krvi i regulacije krvnoga tlaka. Osim navedenog, magnezij sudjeluje u proizvodnji energije, strukturnom razvoju kostiju i transportu iona kalcija i kalija kroz stanične membrane (Institute of Medicine, 1997).

RDA za magnezij za odrasle (19–30 god.) je 400 mg dnevno za muškarce i 310 mg dnevno za žene, a za odrasle (31+ god.) je 420 mg dnevno za muškarce i 320 mg dnevno za žene. UL za magnezij za djecu i odrasle (8+ god.) je 350 mg dnevno za muškarce i žene. Apsorpcija

magnezija iznosi 30–40%, a pri prisutnim većim količinama apsorpcija se smanjuje (Insel i sur., 2022; Rude, 2014; Institute of Medicine, 1997).

Deficit magnezija ili hipomagnezijemija nije uobičajena u populaciji, a očituje se simptomima poput gubitka apetita, mučnine, slabosti, grčeva u mišićima, razdražljivosti, konfuzije, poremećaja srčanog ritma i neuromuskularne hiperekscitabilnosti. Toksičnost magnezija ili hipermagnezijemija također nije česta u populaciji, a očituje se simptomima poput dijareje, mučnine, abdominalnih grčeva, hipotenzije, srčanog i respiratornog zatajenja. Pacijenti s oštećenjem bubrega ili bubrežnim bolestima imaju veći rizik od nastanka simptoma toksičnosti magnezija (Insel i sur., 2022; Rude, 2014; Institute of Medicine, 1997).

Magnezij je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku magnezijevog oksida, magnezijevog karbonata, magnezijevog citrata i kelata magnezija s aminokiselinama. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog magnezija u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži magnezij ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Magnezij potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Istraživanja su pokazala da istovremena primjena anorganskog oblika magnezija, magnezijevog oksida, iznad UL vrijednosti i kombinacije levodope i karbidope može uzrokovati smanjenje bioraspoloživosti navedenih lijekova. Smatra se da magnezijev oksid stvara lužnatu okolinu u crijevima što nepovoljno utječe na stabilnost i apsorpciju navedenih lijekova (Kashihara i sur., 2019).

Istovremena primjena magnezija i bisfosfonata, fluorokinolonskih antibakterijskih lijekova ili tetraciklinskih antibiotika može povećati rizik od međusobne kelacije u probavnom sustavu i stvaranja netopljivog ili slabo topljivog kompleksa što posljedično dovodi do smanjene apsorpcije i djelovanja navedenih lijekova (Dunn i Goa, 2001; Nix i sur., 1989; Neuvonen, 1976).

Istovremena primjena magnezija, poput magnezijevog hidroksida, i digoksina može uzrokovati smanjenu apsorpciju lijeka (Rodin i Johnson, 1988).

Istraživanja pokazuju da kalij-štedeći diuretici mogu, osim kalija, smanjiti i urinarno izlučivanje magnezija te uzrokovati povišenje koncentracije istoga u organizmu. Iz navedenog razloga,



primjena visokih doza magnezija i navedenih lijekova može povećati rizik od dodatnog povišenja koncentracije magnezija u organizmu i popratnih nuspojava (Hollifield, 1987; Ryan, 1987).

Istovremena primjena magnezija, poput magnezijevog hidroksida, i sulfonilureja, oralnih antidijabetika, pogoduje boljoj topljivosti i apsorpciji navedenih lijekova zbog stvaranja lužnate okoline u crijevima posredstvom magnezija. Stoga navedena interakcija može povećati rizik od pojačanog djelovanja lijekova i moguće pojave hipoglikemije kod pacijenata (Neuvonen i Kivistö, 1994; Kivistö i Neuvonen, 1991; Neuvonen i Kivistö, 1991).

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije zabilježeno da magnezij stupa u klinički značajne interakcije sa zdravstvenim stanjima.

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena magnezija kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena prekomjernih doza magnezija kod djece, trudnica i dojilja ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava i mogućnosti odgode laktacije kod primjene u trudnoći. UL za magnezij odnosi se na bilo koji oblik magnezija iz dodataka prehrani koji kod djece (1–3 god.) iznosi 65 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 110 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (14–50 god.) iznosi 350 mg dnevno (LactMed, 2024; Institute of Medicine, 1997).

#### 4.2.11. Mangan

Mangan spada u skupinu esencijalnih mikrominerala ili elemenata u tragovima. Mangan sudjeluje kao kofaktor za mnoge enzime, poput mangan-superoksid dismutaze, arginaze i piruvat karboksilaze koji sudjeluju u različitim biokemijskim procesima, poput metabolizma aminokiselina, kolesterola, glukoze i ugljikohidrata, antioksidativnog djelovanja, formiranja kostiju, reprodukcije, imunosnog djelovanja i zgrušavanja krvi (Insel i sur., 2022; [www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

Prema procjeni dostupnih podataka za procjenu unosa mangana, FNB je utvrdio nedostatak podataka za izvođenje EAR za mangan, a posljedično i RDA. Stoga se za procjenu unosa mangana koristi AI vrijednosti. AI za mangan za odrasle (19+ god.) je 2,3 mg dnevno za

muškarce i 1,8 mg dnevno za žene. UL za mangan za odrasle (19+ god.) je 11 mg dnevno za muškarce i žene. Apsorpcija mangana iznosi 1–15%, a pri prisutnim većim količinama apsorpcija se smanjuje (Insel i sur., 2022; Buchman, 2014; Institute of Medicine, 2001).

Deficit mangana nije uobičajen u populaciji, a očituje se simptomima poput demineralizacije kostiju, poremećenog rasta kod djece, sniženih serumskih koncentracija kolesterola, prolaznog kožnog osipa i blage intolerancije na glukozu. Smatra se da toksičnost oralne primjene mangana može uzrokovati povišene serumske koncentracije mangana i neurološke simptome slične simptomima Parkinsonove bolesti (Insel i sur., 2022; Buchman, 2014; Institute of Medicine, 2001).

Mangan je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku manganovog sulfata, manganovog glukonata i kelata mangana s aminokiselinama. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog mangana u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži mangan ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Mangan potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Smatra se da istovremena primjena mangana i antipsihotika, poput haloperidola ili fenotiazina, može povećati rizik od toksičnosti mangana. Istraživanja pokazuju da ionski mangan može, u prisutnosti ovih lijekova, potaknuti stvaranje slobodnih kisikovih radikala u regijama mozga koje sadrže neuromelanin, povećavajući rizik od nastanka simptoma sličnih Parkinsonovoj bolesti (Mehta i Reilly, 1990).

Istovremena primjena mangana i fluorokinolonskih antibakterijskih lijekova te tetraciklinskih antibiotika može potencijalno uzrokovati proces kelacije minerala i lijekova u probavnom sustavu stvarajući kompleks koji se slabo apsorbira dovodeći do smanjene apsorpcije lijekova i posljedično smanjenog djelovanja istih u organizmu (Hansten i sur., 1999).

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima,*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije zabilježeno da mangan stupa u klinički značajne interakcije sa zdravstvenim stanjima.

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena mangana kod djece, trudnica i dojilja u dozama AI-a i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena prekomjernih doza mangana kod djece, trudnica i dojilja ne smatra sigurnom. UL za mangan kod djece (1–3 god.) iznosi 2 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 3 mg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 6 mg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 9 mg dnevno, kod trudnica i dojilja (14–18 god.) iznosi 9 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (19–50 god.) iznosi 11 mg dnevno (Institute of Medicine, 2001).

#### 4.2.12. Molibden

Molibden spada u skupinu esencijalnih mikrominerala ili elemenata u tragovima. U organizmu čovjeka molibden se nalazi kao strukturna komponenta molibdopterina, kofaktora za četiri vrste enzima, a to su sulfit oksidaza, ksantin oksidaza, aldehid oksidaza i komponenta koja reducira mitohondrijski amidoksim. Kao dio kofaktora, molibden sudjeluje u katabolizmu aminokiselina koje sadrže sumpor i heterocikličkih spojeva poput purina i piridina, a također ima ulogu u metabolizmu lijekova i otrova. Glavni oblik molibdena u organizmu je molibdopterin ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov); Eckhert, 2014; Institute of Medicine, 2001).

RDA za molibden za odrasle (19+ god.) je 45 µg dnevno za muškarce i žene. UL za molibden za odrasle (19+ god.) je 2000 µg dnevno za muškarce i žene (Institute of Medicine, 2001).

Deficit molibdena nije zapažen kod zdravih ljudi, no može se razviti kod pacijenata na potpunoj parenteralnoj prehrani uzrokujući glavobolju, tahikardiju, slabost i noćno sljepilo, te kod pacijenata s ozbiljnim metaboličkim defektima, odnosno s nedostatkom molibdoenzima, uzrokujući ozbiljne neurološke i druge abnormalnosti. S obzirom na ograničene podatke o nuspojavama primjene prekomjernih doza molibdena kod ljudi, smatra se da spojevi molibdena imaju slabu toksičnost kod ljudi (Institute of Medicine, 2001).

Molibden je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku natrijevog molibdata i amonijevog molibdata. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog molibdena u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži molibden ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

### *Interakcije s lijekovima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, nije poznato da molibden stupa u interakcije s klinički značajnim lijekovima.

### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da molibden može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Istraživanja na životinjama pokazala su da primjena molibdena može interferirati s apsorpcijom bakra u crijevima stvarajući komplekse bakrov molibdat i bakrov tiomolibdat koji se slabo apsorbiraju, dovodeći do povećanog rizika od deficita bakra, kao i toksičnosti molibdena. Unos molibdena kod ljudi ne utječe značajno na apsorpciju bakra s obzirom na to da je prosječni unos bakra veći od unosa molibdena, no pacijenti s niskim unosom bakra ili s poremećenim metabolizmom bakra mogu biti izloženi povećanom riziku od smanjene apsorpcije istoga kod istovremene primjene s molibdenom (Institute of Medicine, 2001; Vyskocil i Viau, 1999).

Istraživanja na ljudima pokazala su da je unos visokih doza molibdena povezan s povećanjem serumskih koncentracija mokraćne kiseline i povećanjem aktivnosti enzima tkivne ksantin oksidaze. Smatra se da primjena molibdena u dozama iznad UL-a kod pacijenata koji boluju od hiperuricemije i gihta može pogoršati ova stanja (Institute of Medicine, 2001; Vyskocil i Viau, 1999).

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena molibdena kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena prekomjernih doza molibdena kod djece, trudnica i dojilja ne smatra sigurnom. UL za molibden kod djece (1–3 god.) iznosi 300 µg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 600 µg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 1100 µg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 1700 µg dnevno, kod trudnica i dojilja (14–18 god.) iznosi 1700 µg dnevno, a kod trudnica i dojilja (19–50 god.) iznosi 2000 µg dnevno (Institute of Medicine, 2001).

#### 4.2.13. Natrij

Natrij spada u skupinu esencijalnih makrominerala ili glavnih minerala te je najzastupljeniji izvanstanični kation. Natrij ima važnu biološku ulogu u regulaciji tjelesnih tekućina i osmotskog tlaka. Osim navedenog, natrij sudjeluje u održavanju membranskog potencijala i funkcije mišića te u apsorpciji određenih nutrijenata, poput glukoze i aminokiselina (Insel i sur., 2022).

Prema procjeni dostupnih podataka za procjenu unosa natrija, NASEM i suradnici utvrdili su nedostatak podataka za izvođenje EAR za natrij, a posljedično i RDA. Stoga se za procjenu unosa natrija koristi AI vrijednosti. AI za natrij za odrasle (19+ god.) je 1500 mg dnevno za muškarce i žene. UL za natrij nije utvrđen jer nema dovoljno dokaza o riziku od toksičnosti natrija unutar zdrave populacije. Međutim, za natrij je procijenjen unos za smanjenje rizika od kroničnih bolesti (engl. CDRR, *Chronic Disease Risk Reduction Intake*) iznad kojeg se očekuje da će smanjenje unosa natrija smanjiti rizik od kronične bolesti unutar zdrave populacije. CDRR za natrij za odrasle (19+ god.) je 2300 mg dnevno za muškarce i žene (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine i sur., 2019).

Deficit natrija ili hiponatremija je rijetka u zdravoj populaciji, a očituje se simptomima poput dehidracije, glavobolje, konfuzije, napadaja i kome. Toksičnost natrija ili hipernatremija očituje se simptomima poput hipervolemije, edema i hipertenzije (Insel i sur., 2022; Strazzullo i Leclercq, 2014).

Natrij je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku natrijevog klorida, natrijevog karbonata, natrijevog bikarbonata i natrijevog citrata. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog natrija u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži natrij.

#### *Interakcije s lijekovima*

Natrij potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Istraživanja pokazuju da povišeni unos natrija kod pacijenata može utjecati na povišenje sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Stoga istovremena primjena visokih doza natrija i antihipertenziva može utjecati na smanjenje učinaka ovih lijekova i povećanu potrebu za povišenjem doza istih (Grillo i sur., 2019; Boudville i sur., 2005; Alam i Johnson, 1999).

Pokazalo se da primjena mineralokortikoida i nekih glukokortikoida kod pacijenata može uzrokovati retenciju natrija u organizmu te moguće nastanak hipernatremije. Iz navedenog razloga, primjena visokih doza natrija i navedenih lijekova može dodatno povećati rizik od nastanka hipernatremije i popratnih nuspojava iste (Mistry i sur., 2016; Alizadeh Dehnavi i sur., 2006).

Istraživanja pokazuju da promjene u unosu natrija kod pacijenata uz istovremenu terapiju litijem može uzrokovati promjene u koncentraciji i djelovanju lijeka u organizmu. Visok unos natrija može povećati izlučivanje litija iz organizma i posljedično uzrokovati smanjene koncentracije istoga, dok se pri sniženom unosu natrija povećava renalna tubularna reapsorpcija litija i rizik od toksičnosti istoga (Bennett, 1997; Okusa i Crystal, 1994).

Tolvaptan je selektivni antagonist vazopresinskih V2 receptora koji se koristi u liječenju hiponatremije uzrokovane neodgovarajućim lučenjem antidiuretskog hormona. Stoga istovremena primjena visokih doza natrija i tolvaptana može povećati rizik od nastanka hipernatremije kod pacijenata (Goldsmith, 2013).

#### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da natrij može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Poremećaj uporabe alkohola zdravstveno je stanje koje može negativno utjecati na krvni tlak, prevalenciju arterijske hipertenzije i rizik od kardiovaskularnih bolesti. Istovremena primjena visokog unosa natrija kod pacijenata koji konzumiraju alkohol može dodatno povećati rizik ili pogoršati postojeća kardiovaskularna stanja (Nan i sur., 2021; Williams i sur., 2018).

Istraživanja pokazuju da primjena visokih doza natrija kod pacijenata može povećati rizik od razvoja i pogoršanja arterijske hipertenzije, drugih kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti te može povećati rizik od smrtnosti. S druge strane, postoje istraživanja koja pokazuju da sniženi unos natrija kod pacijenata može povoljno djelovati na sniženje vrijednosti krvnoga tlaka, no također može potencijalno povećati rizik od smrtnosti (Borrelli i sur., 2020; Williams i sur., 2018; Cook i sur., 2016; Mente i sur., 2016; Cook i sur., 2014; Wright i Cavanaugh, 2010; Food and Nutrition Board i Institute of Medicine, 2005).

Povećan unos natrija kod pacijenata povezan je s povećanim rizikom od debljanja i razvoja pretilosti. Smatra se da navedena povezanost djelomično može biti uzrokovana prekomjernom konzumacijom zaslađenih pića i slane hrane visoke kalorijske vrijednosti, no istraživanja

pokazuju da visok unos natrija može također djelovati na koncentracije grelina i leptina u organizmu te utjecati na metabolizam masti (Zhao i sur., 2021; Moosavian i sur., 2017).

Određena istraživanja smatraju da bi povećan unos natrija kod pacijenata mogao povećati rizik od pretjeranog izlučivanja kalcija bubregom te posljedično negativno utjecati na mineralnu gustoću kostiju ili progresiju osteoporoze (Fatahi i sur., 2018; Carbone i sur., 2016).

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena natrija kod djece, trudnica i dojilja u dozama AI i ispod CDRR-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena prekomjernih doza natrija kod djece, trudnica i dojilja ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava. CDRR za natrij kod djece (1–3 god.) iznosi 1200 mg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 1500 mg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 1800 mg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 2300 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (14+ god.) iznosi 2300 mg dnevno (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine i sur., 2019).

#### 4.2.14. Selen

Selen spada u skupinu esencijalnih mikrominerala ili elemenata u tragovima. U organizmu čovjeka selen se nalazi kao strukturna komponenta više selen-ovisnih enzima ili selenoproteina koji sudjeluju u antioksidativnom djelovanju, regulaciji metabolizma i aktivnosti hormona štitnjače, regulaciji redoks signalizacije, transportu i skladištenju selena, imunosnoj funkciji, reprodukciji i sintezi DNA. Biološki aktivni oblik selena u organizmu je selenocistein, a glavni skladišni oblik selena u organizmu je selenometionin (Insel i sur., 2022; Sunde, 2014; Institute of Medicine, 2000).

RDA za selen za odrasle (19+ god.) je 55 µg dnevno za muškarce i žene. UL za selen za odrasle (19+ god.) je 400 µg dnevno za muškarce i žene. Apsorpcija selena u probavnom sustavu iznosi 50–100%, a mehanizmi apsorpcije se razlikuju ovisno o kemijskom obliku selena (Insel i sur., 2022; Sunde., 2014; Institute of Medicine, 2000).

Deficit selena je rijedak u populaciji, a očituje se nastankom Keshanove bolesti koja kod djece uzrokuje kardiomiopatiju, Kashin-Beckove bolesti zglobova i kostiju te mentalne retardacije. Kratkoročna primjena prekomjernih doza selena uzrokuje akutnu toksičnost i simptome poput gastrointestinalnih i neuroloških smetnji, akutnog respiratornog sindroma i infarkta miokarda, dok dugoročna izloženost selenu uzrokuje kroničnu toksičnost ili selenozu popraćenu

lomljivom kosom i noktima te gubitkom istih, kožnim osipom, gastrointestinalnim smetnjama i poremećajem u živčanom sustavu (Insel i sur., 2022; Sunde, 2014; Institute of Medicine, 2000).

Selen je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u organskim oblicima, poput L-selenometionina, kelata selena s aminokiselinama ili kvasca obogaćenog selenom, te u anorganskim oblicima, poput natrijevog selenita i natrijevog selenata. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog selena u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži selen ([www.ods.od.nih.gov](http://www.ods.od.nih.gov)).

#### *Interakcije s lijekovima*

Selen potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Primjena selena u dozi od 10 µg/kg dnevno uz istovremenu primjenu terapije protiv zgrušavanja krvi može povećati rizik od krvarenja kod pacijenata. Istraživanja pokazuju da primjena selena može povećati vrijeme krvarenja kod pacijenata s obzirom na to da selen može povoljno djelovati na sintezu prostaciklina koji inhibiraju aktivnost trombocita u organizmu (Schiavon i sur., 1984).

Istraživanja pokazuju da selen može interferirati s metaboličkim enzimima u jetri i, moguće, inhibirati metabolizam istovremeno primijenjenih barbiturata te posljedično produžiti sedativno djelovanje ovih lijekova (Debski i Milner, 2004; Ishikawa i sur., 1992).

Određena istraživanja pokazuju da selen može imati povoljne učinke u stimulaciji imunskog sustava. Stoga se smatra da primjena selena uz istovremenu primjenu imunosupresiva može smanjiti učinkovitost navedene terapije kod pacijenata (Kiremidjian-Schumacher i sur., 1994; Peretz i sur., 1991).

Primjena selena uz istovremenu primjenu varfarina može utjecati na povećanje djelovanja ovog lijeka. Smatra se da selen sudjeluje u istiskivanju varfarina s proteina plazme, u smanjenju metabolizma varfarina u jetri ili u smanjenju sinteze faktora zgrušavanja ovisnih o vitaminu K (Davila i sur., 1983).



### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da selen može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Primjena selena kod pacijenata koji boluju od autoimunih bolesti, poput multiple skleroze ili reumatoidnog artritisa, može pogoršati postojeća stanja s obzirom na to da određena istraživanja pokazuju kako primjena selena može imati imunostimulirajuće djelovanje kod pacijenata (Kiremidjian-Schumacher i sur., 1994; Peretz i sur., 1991).

Primjena selena može pogoršati postojeće stanje hipotireoze kod pacijenata s nedostatkom joda. Smatra se da suplementacija selenom, uz prisutan deficit joda, uzrokuje povećanu pretvorbu hormona tiroksina u hormon trijodtironin preko jodotironin 5'-dejodinaze, selenoenzima tipa 1, no zbog manjka joda štitnjača ne može nastaviti normalno sintetizirati hormon tiroksin. Posljedično, suplementacija selena uz manjak joda kod pacijenata s hipotireozom može pogoršati postojeće zdravstveno stanje (Hofbauer i sur., 1997; Vanderpas i sur., 1993; Contempre i sur., 1991).

Deficit selena kod muških pacijenata može utjecati na kvalitetu spermija i plodnost. Međutim, istraživanja pokazuju da unos visokih doza selena kod muških pacijenata također može negativno utjecati na motilitet spermija, kao i biti povezan sa smanjenom plodnošću kod muškaraca (Hawkes i Turek, 2001).

Istraživanja pokazuju da primjena selena može povećati vrijeme krvarenja kod pacijenata te da selen pokazuje povoljno djelovanje na smanjenje zgrušavanja krvi. Iz navedenog razloga, perioperativna primjena selena se ne preporučuje zbog rizika od mogućeg prekomjernog krvarenja pacijenata (Salonen i sur., 1991; Schiavon i sur., 1984).

### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Kratkoročna oralna primjena selena kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena prekomjernih doza selena ili kroz dulji period kod djece, trudnica i dojilja ne smatra sigurnom zbog popratnih simptoma toksičnosti, kao i povećanog rizika od mogućeg nastanka šećerne bolesti tipa 2 (Vinceti i sur., 2018; Institute of Medicine, 2000). UL za selen kod djece (0–6 mj.) iznosi 45 µg dnevno, kod djece (7–12 mj.) iznosi 60 µg dnevno, kod djece (1–3 god.) iznosi 90 µg dnevno, kod djece (4–8 god.) iznosi 150 µg dnevno, kod djece (9–13 god.) iznosi 280 µg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi

400 µg dnevno, a kod trudnica i dojilja (14+ god.) iznosi 400 µg dnevno (Institute of Medicine, 2000).

#### 4.2.15. Željezo

Željezo spada u skupinu esencijalnih mikrominerala ili elemenata u tragovima. U organizmu čovjeka željezo se nalazi kao dio hemskih proteina poput hemoglobina i mioglobina, hemskih enzima poput različitih citokroma, peroksidaza i katalaze, nehemske proteina poput transferina, feritina i laktoferina te nehemske enzima poput feredoksina i željezo-sumpor proteina. Željezo ima važne biološke uloge u vezanju i prijenosu kisika do tkiva i u mišićima, metabolizmu mišića, rastu i razvoju, staničnoj funkciji, oksidativnom metabolizmu kao i sintezi određenih hormona (www.ods.od.nih.gov; Institute of Medicine, 2001).

RDA za željezo za odrasle (19–50 god.) je 8 mg dnevno za muškarce i 18 mg dnevno za žene, a za odrasle (51+ god.) je 8 mg dnevno za muškarce i žene. UL za željezo za odrasle (19+ god.) je 45 mg dnevno za muškarce i žene. Mehanizam apsorpcije ovisi o kemijskom obliku željeza, a prosječna apsorpcija iznosi 5–15% (www.ods.od.nih.gov; Institute of Medicine, 2001).

Deficit željeza jedan je od najčešćih nutritivnih deficita u populaciji, a može se podijeliti u tri faze – blagi i umjereni deficit te anemija. Kod blagog deficita smanjuju se rezerve željeza u organizmu kao i serumski feritin, a kod umjerenog deficita rezerve željeza u organizmu su minimalne te se javljaju prvi klinički simptomi. Potpuni nedostatak željeza uzrokuje sideropeničnu ili mikrocitnu hipokromnu anemiju koja se očituje simptomima poput nesvjestice, umora, bljedila kože, nedostatka zraka u naporu, poremećaja u imunosnoj funkciji, kognitivnog oštećenja, smanjene radne učinkovitosti i poremećaja u rastu. Toksičnost željeza očituje se simptomima poput mučnine, povraćanja, dijareje ili konstipacije, ubrzanog rada srca, vrtoglavice i hemosideroze. Nasljedna hemokromatoza bolest je kroničnog preopterećenja željezom koja može uzrokovati ozbiljna oštećenja organa i povećati rizik od nastanka kardiovaskularnih i drugih bolesti (Insel i sur., 2022; Institute of Medicine, 2001).

Željezo je, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, najčešće dostupan u obliku željezovog glukonata, željezovog fumarata i kelata željeza s aminokiselinama. Doza na proizvodu dodatka prehrani navodi količinu elementarnog željeza u proizvodu, a ne težinu cijelog spoja koji sadrži željezo (www.ods.od.nih.gov).

### *Interakcije s lijekovima*

Željezo potencijalno može stupati u interakcije s određenim brojem klinički značajnih lijekova što posljedično može uzrokovati povećanje ili smanjenje koncentracije i učinaka lijekova, ili može povećati rizik od nuspojava lijekova.

Istovremena primjena željeza i bisfosfonata, fluorokinolonskih antibakterijskih lijekova ili tetraciklinskih antibiotika može potencijalno smanjiti učinak ovih lijekova. Istraživanja pokazuju da se, pri istovremenoj primjeni, događa proces kelacije u probavnom sustavu koji dovodi do stvaranja netopljivog ili slabo topljivog kompleksa niske apsorpcije te posljedično do smanjenih koncentracija i djelovanja navedenih lijekova u organizmu (Fleisch, 2003; Lehto i sur., 1994; Neuvonen i sur., 1970).

Istovremena primjena visokih doza željeza i inhibitora integraze, poput dolutegravira, može uzrokovati proces kelacije u probavnom sustavu te stvaranje kompleksa koji se slabo apsorbira što posljedično dovodi do smanjenih učinaka ovih antivirusika. No, pokazalo da se istovremena primjena željeza i navedenih antivirusika uz hranu nema značajnijeg utjecaja na apsorpciju ovih lijekova (HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2024; Jalloh i sur., 2017; Song i sur., 2015).

Istovremena primjena željeza i levodope može potencijalno uzrokovati kelaciju u probavnom sustavu pri višem pH-u i nakon oksidacije željeza, stvarajući stabilni kompleks koji se slabo apsorbira, dovodeći do smanjene apsorpcije i djelovanja lijeka (Campbell i Hasinoff, 1989).

Istovremena primjena željeza i levotiroksina dovodi do mogućeg stvaranja netopljivog kompleksa u probavnom sustavu pri nižem pH-u, posljedično smanjujući apsorpciju i djelovanje lijeka (Campbell i sur., 1992).

### *Interakcije sa zdravstvenim stanjima*

Prema dostupnim literaturnim podacima, poznato je da željezo može utjecati na određena zdravstvena stanja.

Istraživanja su pokazala da primjena visokih doza željeza kod pacijenata može povećati rizik od nastanka šećerne bolesti. Smatra se da željezo može uzrokovati oksidativni stres u organizmu, kao rezultat katalitičkih učinaka u stvaranju slobodnih radikala, te različitim mehanizmima djelovanja utjecati na parametre šećerne bolesti (Harrison i sur., 2023; Simcox i McClain, 2013). Zbog navedenog oksidacijskog djelovanja željeza, istraživanja su pokazala da primjena visokih doza željeza kod pacijenata sa šećernom bolešću i kod žena u postmenopauzi

može povećati rizik od nastanka srčanih bolesti (Qi i sur., 2007; Lee i sur., 2005; van der A i sur., 2005; Klipstein-Grobusch i sur., 1999; Tuomainen i sur., 1998).

Potreban je oprez kod primjene željeza u stanjima poput bolesti hemoglobina, hemosideroze, hemokromatoze ili anemija koje nisu uzrokovane nedostatkom željeza s obzirom na to da postoji mogućnost preopterećenja željezom (McEvoy, 1998).

Pokazalo se da primjena visokih doza željeza kod pacijenata s nasljednom hemoragijskom teleangiektazijom može dodatno povećati rizik od krvarenja iz nosa (Shovlin i sur., 2016).

#### *Sigurnost primjene kod djece, trudnica i dojilja*

Oralna primjena željeza kod djece, trudnica i dojilja u dozama RDA i ispod UL-a smatra se sigurnom dok se oralna primjena prekomjernih doza željeza kod djece, trudnica i dojilja ne smatra sigurnom zbog popratnih nuspojava. UL za željezo kod djece (0 mj.–13 god.) iznosi 40 mg dnevno, kod djece (14–18 god.) iznosi 45 mg dnevno, a kod trudnica i dojilja (14–50 god.) iznosi 45 mg dnevno (LactMed, 2024; Institute of Medicine, 2001).

### **4.3. Pregled učestalosti i doziranosti sastavnica MVM dodataka prehrani u Hrvatskoj**

Tijekom posljednjih 20 godina zabilježen je značajan porast u prevalenciji primjene dodataka prehrani na hrvatskom tržištu, kao i globalno, te se predviđa da će tržište istih kontinuirano rasti narednih godina. Osim povećanja tržišta u prodaji, redovito se bilježi porast u prevalenciji novih dostupnih dodataka prehrani različitih proizvođača i inovativnih sastava (Djaoudene i sur., 2023).

Povećanjem tržišta dodataka prehrani i dostupnosti istih krajnjim potrošačima povećava se važnost kontinuirane provjere kvalitete i sigurnosti ovih proizvoda. Pri primjeni dodataka prehrani kod pacijenata, posebice MVM dodataka prehrani, važno je provjeriti prisutne sastavnice i doziranje istih kao i mogućnost pojave interakcija između sastavnica dodataka prehrani i lijekova koje pacijenti potencijalno koriste ili potencijalnih zdravstvenih stanja pacijenata te jesu li sastavnice dozirane prema RDA ili AI vrijednosti i ispod UL vrijednosti. Svi navedeni parametri važni su čimbenici u minimiziranju potencijalnih interakcija i/ili pojave neželjenih učinaka pri primjeni dodataka prehrani kod pacijenata.

Na hrvatskom tržištu postoji veliki broj dostupnih MVM dodataka prehrani različitih sastava i doziranja. S obzirom na sigurnost primjene istih kao i olakšano savjetovanje pacijenata, važno je imati na umu učestalost prisutnosti vitamina i minerala u MVM dodacima prehrani te njihovo doziranje. Stoga je u sklopu ovog rada napravljen pregled dostupnih MVM dodataka prehrani te su njihove sastavnice kategorizirane prema učestalosti prisutnosti kako je navedeno u Tablici 3.

Tablica 3. Učestalost prisutnosti vitamina i minerala u MVM dodacima prehrani na hrvatskom tržištu.

<b>PRISUTNI U SKORO SVIM</b>	<b>PRISUTNI U VEĆINI</b>	<b>PRISUTNI U NEKIM</b>
Vitamin B <sub>1</sub>	Vitamin A	Bor
Vitamin B <sub>2</sub>	Vitamin B <sub>9</sub>	Fluorid
Vitamin B <sub>3</sub>	Vitamin K	Fosfor
Vitamin B <sub>5</sub>	Cink	Kalij
Vitamin B <sub>6</sub>	Jod	Natrij
Vitamin B <sub>7</sub>	Kalcij	
Vitamin B <sub>12</sub>	Krom	
Vitamin C	Magnezij	
Vitamin D	Molibden	
Vitamin E		
Bakar		
Mangan		
Selen		
Željezo		

Doziranje vitamina i minerala u MVM dodacima prehrani na hrvatskom tržištu u većini proizvoda ne prelazi RDA ili AI vrijednosti sastavnica. Međutim, određeni proizvodi u svome sastavu sadrže određene sastavnice u dozama koje prelaze RDA ili AI vrijednosti, a ponekad i UL vrijednosti.

Primjena sastavnica MVM dodataka prehrani u dozama RDA ili AI i ispod UL-a smatra se sigurnom, no primjena istih u dozama iznad UL-a može predstavljati određeni rizik za zdravlje pacijenata i potencijalnu pojavu neželjenih učinaka.

Prema proučenim sastavima MVM dodataka prehrani na hrvatskom tržištu, u određenim proizvodima namijenjenima odrasloj populaciji posebno se ističe doziranje vitamina B<sub>3</sub> iznad vrijednosti UL-a koja za navedeni vitamin za odrasle, trudnice i dojilje (19+ god.) iznosi 35 mg dnevno. Na temelju navedenog, kod trudnica i dojilja trebalo bi izbjegavati primjenu MVM dodataka prehrani s prisutnim vitaminom B<sub>3</sub> u dozama iznad UL vrijednosti zbog moguće pojave popratnih nuspojava, poput crvenila na koži.

#### **4.4. Uloga ljekarnika u savjetovanju o primjeni MVM dodataka prehrani**

Tržište dodataka prehrani u kontinuiranom je porastu, posljedično zbog povećanja ponude, ali i potražnje istih od strane krajnjih potrošača. Pacijenti se sve više okreću primjeni različitih dodataka prehrani iz više razloga poput poboljšanja unosa esencijalnih i neesencijalnih nutrijenata te unosa nutrijenata za posebne skupine pacijenata ili za određena stanja pacijenata. Ljekarnici, kao posljednji zdravstveni radnici u lancu zdravstvene skrbi, imaju značajnu ulogu u savjetovanju pacijenata o pravilnoj primjeni dodataka prehrani (Bukic i sur., 2021; Harnett i sur., 2019).

MVM dodaci prehrani popularni su bezreceptni proizvodi, no primjena istih, kao što je prethodno detaljno navedeno, nije u potpunosti bez rizika za zdravlje pacijenata. Stoga bi pri individualnom savjetovanju pacijenata o uporabi MVM dodataka prehrani ljekarnik trebao utvrditi za koju skupinu pacijenata i za koju indikaciju su isti potrebni te prikupiti kratku anamnezu pacijenata poput trenutne farmakoterapije, prisutnih zdravstvenih stanja, specifičnih obrazaca prehrane, primjene drugih bezreceptnih proizvoda, poznatih alergija i stila života. Naime, navedeni čimbenici uvelike pomažu ljekarniku u prepoznavanju mogućih interakcija, kontraindikacija ili rizika za primjenu MVM dodataka prehrani. Nakon pažljive evaluacije i zaključka da je primjena istih sigurna, ljekarnik bi pacijentima trebao savjetovati kvalitetan, siguran i provjeren MVM dodatak prehrani prema kliničkim dokazima djelotvornosti i unutar prihvatljivog raspona doziranja uz savjetovanje o pravilnom načinu primjene, režimu doziranja i duljini trajanja primjene, mogućim nuspojavama i drugim posebnim upozorenjima.

Važno je napomenuti da su vitamini A i K te minerali kalcij i magnezij prisutni u većini MVM dodataka prehrani (Tablica 3), a njihova primjena je potencijalno kontraindicirana kod pacijenata s pojedinom farmakoterapijom. Stoga je iznimno važno upozoriti pacijente koji u farmakoterapiji imaju retinoide na potencijalne interakcije s vitaminom A zbog rizika od toksičnosti vitamina A; varfarin na potencijalne interakcije s vitaminom K; inhibitore integraze na potencijalne interakcije s kalcijem; te levodopu/karbidopu na potencijalne interakcije s magnezijem zbog rizika od smanjenog učinka lijeka.

Ljekarnici stoga, kao najdostupniji zdravstveni djelatnici, imaju važnu ulogu u prepoznavanju, upravljanju i prevenciji interakcija između lijekova ili zdravstvenih stanja i dodataka prehrani, kao i u provjeravanju sigurnosti primjene istih u posebnim skupinama pacijenata (Bukic i sur., 2021).

## 5. ZAKLJUČCI

Skoro svi vitamini i minerali, kao sastavnice MVM dodataka prehrani, mogu ulaziti u interakcije s više različitih lijekova što posljedično može dovesti do rizika za zdravlje pacijenata, najčešće smanjenja učinaka lijekova i neuspješne terapije ili rizika od povećanog djelovanja i toksičnosti lijekova popraćenih pojavom nuspojava kod pacijenata. Posebno je važno imati na umu interakciju vitamin A-retinoidi koja može povećati rizik od toksičnosti vitamina A, interakciju vitamin K-varfarin koja može uzrokovati smanjeno djelovanje lijeka i povećati rizik od zgrušavanja krvi kod pacijenata te interakcije kalcij-inhibitori integraze i magnezij-levodopa/karbidopa koje mogu rezultirati smanjenim ili neuspješnim terapijskim učincima lijekova. Većina vitamina i minerala, kao sastavnice MVM dodataka prehrani, mogu ulaziti u interakcije i s određenim specifičnim zdravstvenim stanjima pacijenata koje su uzrokovane karakterističnim svojstvima navedenih sastavnica, stoga je važno od pacijenata prikupiti sve informacije o trenutnoj anamnezi, postojećim zdravstvenim stanjima i povijesti bolesti prilikom ljekarničkog savjetovanja o primjeni MVM dodataka prehrani.

Prije primjene MVM dodataka prehrani iznimno je bitno proučiti sastav i doziranost vitamina i minerala u istima te usporediti doze s RDA ili AI te UL vrijednostima pojedinih sastavnica. Na ovaj način pravovremeno se može umanjiti rizik od moguće pojave neželjenih nuspojava povezanih s primjenom visokih doza sastavnica u pripravcima, posebice kod djece, trudnica i dojilja. Posebno je važno imati na umu sigurnost primjene visokih doza vitamina A kod trudnica zbog mogućeg rizika od teratogenih učinaka, sigurnost primjene visokih doza niacina u odrasloj populaciji, uključujući trudnice i dojilje, zbog popratnih nuspojava crvenila i osipa na koži te sigurnost primjene visokih doza joda kod djece, trudnica i dojilja zbog mogućeg djelovanja na funkciju štitnjače.

Prema svemu navedenom, kako bi se osigurala sigurna i ispravna primjena MVM dodataka prehrani iznimno važnu ulogu ima ljekarnik kao pacijentu najdostupniji zdravstveni djelatnik. Upravo ljekarnici imaju potrebna znanja za kvalitetno prikupljanje svih potrebnih informacija o pacijentu, pravovremeno utvrđivanje i prevenciju mogućih interakcija i rizika za primjenu MVM dodataka prehrani te pravilno savjetovanje o načinu primjene, režimu doziranja i duljini trajanja primjene ovih proizvoda.



## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

5-MTHF - 5-metiltetrahidrofolat (engl. *5-methyltetrahydrofolate*)

$\alpha$ TE - ekvivalenti RRR- $\alpha$ -tokoferola

ACE - angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme*)

ACP - protein nosač acila (engl. *acyl carrier protein*)

AI - adekvatan unos (engl. *adequate intake*)

ATP - adenzin trifosfat (engl. *adenosine triphosphate*)

CDRR - unos za smanjenje rizika od kroničnih bolesti (engl. *chronic disease risk reduction intake*)

CoA - koenzim A (engl. *coenzyme A*)

CYP - citokrom P450 (engl. *cytochrome P450*)

DFE - ekvivalenti nutritivnih folata (engl. *dietary folate equivalents*)

DHA - dehidroaskorbinska kiselina (engl. *dehydroascorbic acid*)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *deoxyribonucleic acid*)

DRI - prehrambeni referentni unos (engl. *dietary reference intake*)

DV - dnevne vrijednosti (engl. *daily values*)

EAR - procijenjena prosječna potreba (engl. *estimated average requirement*)

EFSA - Europska agencija za sigurnost hrane (engl. *European Food Safety Authority*)

EU - Europska unija

FAD - flavin adenin dinukleotid (engl. *flavin adenine dinucleotide*)

FMN - flavin mononukleotid (engl. *flavin mononucleotide*)

FNB - Odbor za hranu i prehranu (engl. *Food and Nutrition Board*)

H<sub>2</sub> receptori - histaminski 2 receptori

HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode

HbA1c - hemoglobin A1c

HIV - virus humane deficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

IgA - imunoglobulin A

INR - međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*)

IU - internacionalna jedinica (engl. *international unit*)

MK - menakinon (engl. *menaquinone*)

MVM - multivitaminsko-mineralni (engl. *multivitamin/mineral*)

NAD - nikotinamid adenin dinukleotid (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide*)

NADP - nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (engl. *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*)

NASEM - Nacionalna akademija znanosti, inženjerstva i medicine (engl. *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine*)

NE - ekvivalenti niacina (engl. *niacin equivalents*)

NIH - Državni znanstveni panel Nacionalnih zavoda za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*)

PLP - piridoksal-5'-fosfat (engl. *pyridoxal-5'-phosphate*)

PMP - piridoksamin-5'-fosfat (engl. *pyridoxamine-5'-phosphate*)

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (engl. *renin-angiotensin-aldosterone system*)

RAE - ekvivalenti aktivnosti retinola (engl. *retinol activity equivalents*)

RDA - preporučeni dnevni unos (engl. *recommended dietary allowance*)

THF - tetrahidrofolat (engl. *tetrahydrofolate*)

TPGS - D-alfa-tokoferil polietilenglikol sukcinat, tokofersolan

TRPM - skupina tranzicijskih potencijalnih receptorskih kanala (engl. *transient receptor potential ion channels*)

TSH - tiroidni stimulirajući hormon (engl. *thyroid-stimulating hormone*)

UL - podnošljiva gornja razina unosa (engl. *upper tolerable intake level*)

## 7. LITERATURA

Abosamak NER, Gupta V. Vitamin B6 (Pyridoxine). U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2024.

Akbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2023.

Alam S, Johnson AG. A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet of blood pressure. *J Hum Hypertens*, 1999, 13(6), 367–74.

Alizadeh Dehnavi R, Tamsma JT, Edo Meinders A. The effect of prednisolone on serum sodium concentration. *Eur J Intern Med*, 2006, 17(3), 201–203.

ASHP Therapeutic Position Statement on the safe use of niacin in the management of dyslipidemias. American Society of Health-System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*, 1997, 54(24), 2815–9.

Azaïs-Braesco V, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(5 Suppl), 1325S–33S.

Back DJ, Breckenridge AM, MacIver M, Orme ML, Purba H, Rowe PH. Interaction of ethinyloestradiol with ascorbic acid in man. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981, 282(6275), 1516.

Baineni R, Gulati R, Delhi CK. Vitamin A toxicity presenting as bone pain. *Arch Dis Child*, 2017, 102(6), 556–558.

Bairati I, Meyer F, Gélinas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, Mercier JP, Têtu B, Harel F, Mâsse B, Vigneault E, Vass S, del Vecchio P, Roy J. A randomized trial of antioxidant vitamins to prevent second primary cancers in head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(7), 481–8.

Bar-Or D, Gasiel Y. Calcium and calciferol antagonise effect of verapamil in atrial fibrillation. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981, 282(6276), 1585–6.

Bays HE, Dujovne CA. Drug interactions of lipid-altering drugs. *Drug Saf*, 1998, 19(5), 355–71.

Bennett WM. Drug interactions and consequences of sodium restriction. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65(2 Suppl), 678S–681S.

Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Hayes KC, Nicholson BW, Weigel-DiFranco C, Willett W. A randomized trial of vitamin A and vitamin E supplementation for retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 1993, 111(6), 761–72.

Biesalski HK, Tinz J. Multivitamin/mineral supplements: Rationale and safety – A systematic review. *Nutrition*, 2017, 33, 76–82.

Biotin, 2022., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 13.03.2024.

Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clin Ther*, 1999, 21(1), 3–40, discussion 1–2.

Blumberg JB, Cena H, Barr SI, Biesalski HK, Dagach RU, Delaney B, Frei B, Moreno González MI, Hwalla N, Lategan-Potgieter R, McNulty H, van der Pols JC, Winichagoon P, Li D. The Use of Multivitamin/Multimineral Supplements: A Modified Delphi Consensus Panel Report. *Clin Ther*, 2018, 40(4), 640–657.

Booth SL, Golly I, Sackeck JM, Roubenoff R, Dallal GE, Hamada K, Blumberg JB. Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(1), 143–8.

Boron, <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 15.04.2024.

Borrelli S, Provenzano M, Gagliardi I, Michael A, Liberti ME, De Nicola L, Conte G, Garofalo C, Andreucci M. Sodium Intake and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13), 4744.

Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA. Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*, 2005, 18(10), 1300–5.

Bourke JF, Mumford R, Whittaker P, Iqbal SJ, Le Van LW, Trevellyan A, Hutchinson PE. The effects of topical calcipotriol on systemic calcium homeostasis in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 37(6), 929–34.

Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, Johnson V, Dick RD, Wang Y. Treatment of Wilson's disease with zinc: XI. Interaction with other anticopper agents. *J Am Coll Nutr*, 1993, 12(1), 26–30.

Brigelius-Flohé R. Vitamin E and drug metabolism. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 305(3), 737–40.

Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*, 2002, 167(10 Suppl), S1–34.

Buchman AL. Managnese. U: Modern Nutrition in Health and Disease, 11th ed. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, urednici. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2014, str. 238–245.

Bukic J, Kuzmanic B, Rusic D, Portolan M, Mihanovic A, Seselja Perisin A, Leskur D, Petric A, Bozic J, Tomic S, Modun D. Community pharmacists' use, perception and knowledge on dietary supplements: a cross sectional study. *Pharm Pract (Granada)*, 2021, 19(1), 2251.

Calcium, 2024., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 24.04.2024.

Campbell NR, Hasinoff B. Ferrous sulfate reduces levodopa bioavailability: chelation as a possible mechanism. *Clin Pharmacol Ther*, 1989, 45(3), 220–5.

Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NC. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med*, 1992, 117(12), 1010–3.

Carbone L, Johnson KC, Huang Y, Pettinger M, Thomas F, Cauley J, Crandall C, Tinker L, LeBoff MS, Wactawski-Wende J, Bethel M, Li W, Prentice R. Sodium Intake and Osteoporosis. Findings From the Women's Health Initiative. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4), 1414–21.

Carey CF, Lee HH, Woeltje KF. Washington Manual of Medical Therapeutics, 29th ed. New York, Lippincott-Raven, 1998.

Cascorbi I. Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*, 2012, 109(33-34), 546–556.

Celestini A, Pulcinelli FM, Pignatelli P, Lenti L, Frati G, Gazzaniga PP, Violi F. Vitamin E potentiates the antiplatelet activity of aspirin in collagen-stimulated platelets. *Haematologica*, 2002, 87(4), 420–6.

Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, McGoldrick MD. Chromium picolinate toxicity. *Ann Pharmacother*, 1998, 32(4), 428–31.

Chan SL, Chan AWH, Mo F, Ma BBY, Wong KCW, Lam D, Mok FST, Chan ATC, Mok T, Chan KCA. Association Between Serum Folate Level and Toxicity of Capecitabine During Treatment for Colorectal Cancer. *Oncologist*, 2018, 23(12), 1436–1445.

Chang T, Benet LZ, Hebert MF. The effect of water-soluble vitamin E on cyclosporine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 1996, 59(3), 297–303.

Chromium, 2022., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 30.04.2024.

Coburn JW, Mischel MG, Goodman WG, Salusky IB. Calcium citrate markedly enhances aluminum absorption from aluminum hydroxide. *Am J Kidney Dis*, 1991, 17(6), 708–11.

Collins JF. Copper. U: Modern Nutrition in Health and Disease, 11th ed. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, urednici. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2014, str. 206–217.

Conklin KA. Cancer chemotherapy and antioxidants. *J Nutr*, 2004, 134(11), 3201S–3204S.

Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Snyder D, Braverman LE, Pino S, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. *J Pediatr*, 2012, 161(4), 760–2.

Contempre B, Dumont JE, Ngo B, Thilly CH, Diplock AT, Vanderpas J. Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73(1), 213–5.

Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation*, 2014, 129(9), 981–9.

Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years in the Trials of Hypertension Prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(15), 1609–1617.

Copper, 2022., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 15.04.2024.

Crawford BA, Cowell CT, Emden PJ, Learoyd DL, Chua EL, Sinn J, Jack MM. Iodine toxicity from soy milk and seaweed ingestion is associated with serious thyroid dysfunction. *Med J Aust*, 2010, 193(7), 413–5.

Crouse JR 3rd. New developments in the use of niacin for treatment of hyperlipidemia: new considerations in the use of an old drug. *Coron Artery Dis*, 1996, 7(4), 321–6.

Davila JC, Edds GT, Osuna O, Simpson CF. Modification of the effects of aflatoxin B1 and warfarin in young pigs given selenium. *Am J Vet Res*, 1983, 44(10), 1877–83.

Dearing BD, Lavie CJ, Lohmann TP, Genton E. Niacin-induced clotting factor synthesis deficiency with coagulopathy. *Arch Intern Med*, 1992, 152(4), 861–3.

Debski B, Milner JA. Dietary selenium supplementation prolongs pentobarbital induced hypnosis. *J Nutr Biochem*, 2004, 15(9), 548–53.

Demontis R, Reissi D, Noel C, Boudailliez B, Westeel PF, Leflon P, Brasseur J, Coevoet B, Fournier A. Indirect clinical evidence that 1 alpha OH vitamin D3 increases the intestinal absorption of aluminum. *Clin Nephrol*, 1989, 31(3), 123–7.

Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(9), 1853–63.

Dermatitis Herpetiformis, <https://www.hemed.hr>, pristupljeno 22.04.2024.

Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'malley PG. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K): a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2006, 166(4), 391–7.

Ding Y, Jia YY, Li F, Liu WX, Lu CT, Zhu YR, Yang J, Ding LK, Yang L, Wen AD. The effect of staggered administration of zinc sulfate on the pharmacokinetics of oral cephalexin. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(3), 422–7.

DiPalma JA, Buckley SE, Warner BA, Culpepper RM. Biochemical effects of oral sodium phosphate. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(4), 749–53.

Djaoudene O, Romano A, Bradai YD, Zebiri F, Ouchene A, Yousfi Y, Amrane-Abider M, Sahraoui-Remini Y, Madani K. A Global Overview of Dietary Supplements: Regulation, Market Trends, Usage during the COVID-19 Pandemic, and Health Effects. *Nutrients*, 2023, 15(15), 3320.

Dodaci prehrani, <https://zdravstvo.gov.hr/>, pristupljeno 08.02.2024.

Domingo JL, Gomez M, Llobet JM, Richart C. Effect of ascorbic acid on gastrointestinal aluminium absorption. *Lancet*, 1991, 338(8780), 1467.

Dunn CJ, Goa KL. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. *Drugs*, 2001, 61(5), 685–712.

Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, Arnesen E, Ueland PM, Nordrehaug JE, Rasmussen K, Njølstad I, Refsum H, Nilsen DW, Tverdal A, Meyer K, Vollset SE. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA*, 2009, 302(19), 2119–26.

Eckhart CD. Trace Elements. U: Modern Nutrition in Health and Disease, 11th ed. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, urednici. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2014, str. 245–260.

Etchason JA, Miller TD, Squires RW, Allison TG, Gau GT, Marttila JK, Kottke BA. Niacin-induced hepatitis: a potential side effect with low-dose time-release niacin. *Mayo Clin Proc*, 1991, 66(1), 23–8.

Fairweather-Tait S, Hickson K, McGaw B, Reid M. Orange juice enhances aluminium absorption from antacid preparation. *Eur J Clin Nutr*, 1994, 48(1), 71–3.

Farag MA, Abib B, Qin Z, Ze X, Ali SE. Dietary macrominerals: Updated review of their role and orchestration in human nutrition throughout the life cycle with sex differences. *Curr Res Food Sci*, 2023, 6, 100450.

Fatahi S, Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. The Association of Dietary and Urinary Sodium With Bone Mineral Density and Risk of Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr*, 2018, 37(6), 522–532.

Fattal-Valevski A. Thiamine (Vitamin B1). *J Evidence-Based Complementary Altern Med*, 2011, 16(1), 12–20.

Feetam CL, Leach RH, Meynell MJ. Lack of a clinically important interaction between warfarin and ascorbic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1975, 31(3), 544–7.

Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, Burke CA, McKeown-Eyssen GE, Baron JA. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 2009, 101(6), 432–5.

Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J*, 2003, 12(Suppl 2), S142–6.

Fluoride, 2024., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 20.04.2024.

Folate, 2022., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 16.03.2024.



Food supplements, <https://www.efsa.europa.eu/en>, pristupljeno 06.02.2024.

Fowler JF Jr. Systemic contact dermatitis caused by oral chromium picolinate. *Cutis*, 2000, 65(2), 116.

Freedman JE, Farhat JH, Loscalzo J, Keaney JF Jr. alpha-tocopherol inhibits aggregation of human platelets by a protein kinase C-dependent mechanism. *Circulation*, 1996 Nov, 94(10), 2434–40.

Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*, 1995, 52(15), 1639–45.

Goldsmith SR. Hyponatremia in heart failure: time for a trial. *J Card Fail*, 2013, 19(6), 398–400.

Gordon N. Pyridoxine dependency: an update. *Dev Med Child Neurol*, 1997, 39(1), 63–5.

Goyal R, Jialal I. Hyperphosphatemia. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2023.

Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3), 1166–73.

Griffiths JK. The vitamin A paradox. *J Pediatr*, 2000, 137(5), 604–7.

Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*, 2019, 11(9), 1970.

Hansson O, Sillanpaa M. Letter: Pyridoxine and serum concentration of phenytoin and phenobarbitone. *Lancet*, 1976, 1(7953), 256.

Hansten PD, Horn JR. Drug Interactions Analysis and Management. Vancouver, Applied Therapeutics Inc., 1997.

Hansten PD, Horn JR. Hansten and Horn's Drug Interactions Analysis and Management. Vancouver, Appl Therapeut, 1999.

Harnett JE, Ung COL, Hu H, Sultani M, Desselle SP. Advancing the pharmacist's role in promoting the appropriate and safe use of dietary supplements. *Complement Ther Med*, 2019, 44, 174–181.

Harrison AV, Lorenzo FR, McClain DA. Iron and the Pathophysiology of Diabetes. *Annu Rev Physiol*, 2023, 85, 339–362.

Harvie M. Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014, e478–86.

Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr*, 1990, 52(2), 183–202.

Hatzitolios A, Iliadis F, Katsiki N, Baltatzi M. Is the anti-hypertensive effect of dietary supplements via aldehydes reduction evidence based? A systematic review. *Clin Exp Hypertens*, 2008, 30(7), 628–39.

Hawkes WC, Turek PJ. Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men. *J Androl*, 2001, 22(5), 764–72.

Hayden KM, Welsh-Bohmer KA, Wengreen HJ, Zandi PP, Lyketsos CG, Breitner JC; Cache County Investigators. Risk of mortality with vitamin E supplements: the Cache County study. *Am J Med*, 2007, 120(2), 180–4.

Herrmann HC. Prevention of cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2004, 350(26), 2708–10.

HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIVS. U: ClinicalInfo.HIV.gov [Internet]. Rockville (MD), US Department of Health and Human Services, 2024.

Hjelm C, Harari F, Vahter M. Pre- and postnatal environmental boron exposure and infant growth: Results from a mother-child cohort in northern Argentina. *Environ Res*, 2019, 171, 60–68.

Hoang TD, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MK. Over-the-counter-drug-induced thyroid disorders. *Endocr Pract*, 2013, 19(2), 268–74.

Hofbauer LC, Spitzweg C, Magerstädt RA, Heufelder AE. Selenium-induced thyroid dysfunction. *Postgrad Med J*, 1997, 73(856), 103–4.

Hollifield JW. Magnesium depletion, diuretics, and arrhythmias. *Am J Med*, 1987, 82(3A), 30–7.

Hranjive tvari, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 15.02.2024.

Huang YC, Chang TK, Fu YC, Jan SL. C for colored urine: acute hemolysis induced by high-dose ascorbic acid. *Clin Toxicol (Phila)*, 2014, 52(9), 984.

Insel P, Ross D, McMahon K, Bernstein M. Nutrition. Ontario, Jones and Bartlett Learning, 2022, str. 401--542.

Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, urednici, Washington (DC), National Academies Press (US), 2011.

Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington (DC), National Academies Press (US), 2000.

Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC), National Academies Press (US), 2001.

Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC), National Academies Press (US), 1998.

Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Introduction to Dietary Reference Intakes. U: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC), National Academies Press (US), 1998, str. 1

Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington (DC), National Academies Press (US), 1997.

Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. Washington (DC), National Academies Press, 2005.

Iodine, 2024., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 21.04.2024.

Iodine. U: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD), National Institute of Child Health and Human Development, 2024.

Iron Salts. U: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD), National Institute of Child Health and Human Development, 2024.

Iron, 2023., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 31.05.2024.

Ishikawa M, Sasaki M, Koiwai K, Ozaki M, Takayanagi Y, Sasaki K. Inhibition of hepatic mixed-function oxidase enzymes in mice by acute and chronic treatment with selenium. *J Pharmacobiodyn*, 1992, 15(8), 377–85.

Jalloh MA, Gregory PJ, Hein D, Risoldi Cochrane Z, Rodriguez A. Dietary supplement interactions with antiretrovirals: a systematic review. *Int J STD AIDS*, 2017, 28(1), 4–15.

Jiang K, Tang K, Liu H, Xu H, Ye Z, Chen Z. Ascorbic Acid Supplements and Kidney Stones Incidence Among Men and Women: A systematic review and meta-analysis. *Urol J*, 2019, 16(2), 115–120.

Jimenez A, Hull C, Zone J. Dermatitis herpetiformis resistant to dapsone due to dietary iodide ingestion. *JAAD Case Rep*, 2019, 5(8), 713–714.

John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid*, 2007, 17(8), 763–5.

Jones BJ, Twomey PJ. Requesting patterns for serum calcium concentration in patients on long-term lithium therapy. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(1), 170–2.

Kahela P, Anttila M, Tikkanen R, Sundquist H. Effect of food, food constituents and fluid volume on the bioavailability of sotalol. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 1979, 44(1), 7–12.

Kashihara Y, Terao Y, Yoda K, Hirota T, Kubota T, Kimura M, Matsuki S, Hirakawa M, Irie S, Ieiri I. Effects of magnesium oxide on pharmacokinetics of L-dopa/carbidopa and assessment of pharmacodynamic changes by a model-based simulation. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(3), 351–361.

Kays MB, Overholser BR, Mueller BA, Moe SM, Sowinski KM. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium acetate on the oral bioavailability of ciprofloxacin. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(6), 1253–9.

Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep*, 2008, 10(2), 110–7.

King JC, Cousins RJ. Zinc. U: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th ed. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, urednici. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2014, str. 189–206.

Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biol Trace Elem Res*, 1994, 41(1-2), 115–27.

Kivistö KT, Neuvonen PJ. Enhancement of absorption and effect of glipizide by magnesium hydroxide. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 49(1), 39–43.

Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, Minasian LM, Ford LG, Parnes HL, Gaziano JM, Karp DD, Lieber MM, Walther PJ, Klotz L, Parsons JK, Chin JL, Darke AK, Lippman SM, Goodman GE, Meyskens FL Jr, Baker LH. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2011, 306(14), 1549–56.

Klipstein-Grobusch K, Grobbee DE, den Breeijen JH, Boeing H, Hofman A, Witteman JC. Dietary iron and risk of myocardial infarction in the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*, 1999, 149(5), 421–8.

Knodel LC, Talbert RL. Adverse effects of hypolipidaemic drugs. *Med Toxicol*, 1987, 2(1), 10–32.

Koselugo, <https://www.halmed.hr>, pristupljeno 12.04.2024.

Kreft S. Pharmacodynamic interactions between drugs and dietary supplements. U: *Dietary Supplements*. Berginc K, Kreft S, urednici, Sawston, Woodhead Publishing, 2015, str. 127–135.

Lança S, Alves A, Vieira AI, Barata J, de Freitas J, de Carvalho A. Chromium-induced toxic hepatitis. *Eur J Intern Med*, 2002, 13(8), 518–520.

Landes N, Pfluger P, Kluth D, Birringer M, Rühl R, Böhl GF, Glatt H, Brigelius-Flohé R. Vitamin E activates gene expression via the pregnane X receptor. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65(2), 269–73.

Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Börner C, Dille J, Kallmayer K, Pasalary MN, Scherer E, Dambrink JH. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med*, 2004, 350(26), 2673–81.

Lawson KA, Wright ME, Subar A, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(10), 754–64.

Lee DH, Folsom AR, Jacobs DR Jr. Iron, zinc, and alcohol consumption and mortality from cardiovascular diseases: the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(4), 787–91.

Lehto P, Kivistö KT, Neuvonen PJ. The effect of ferrous sulphate on the absorption of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol*, 1994, 37(1), 82–5.

Lewis DP, Van Dyke DC, Willhite LA, Stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-folic acid interaction. *Ann Pharmacother*, 1995, 29(7-8), 726–35.

Li F, Wan S, Zhang L, Li B, He Y, Shen H, Liu L. A Meta-Analysis of the Effect of Iodine Excess on the Intellectual Development of Children in Areas with High Iodine Levels in their Drinking Water. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(4), 1580–1590.

Loh HC, Lim R, Lee KW, Ooi CY, Chuan DR, Looi I, Kah Hay Y, Abdul Karim Khan N. Effects of vitamin E on stroke: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(1), 109–120.

Lomaestro BM, Bailie GR. Absorption interactions with fluoroquinolones. 1995 update. *Drug Saf*, 1995, 12(5), 314–33.

Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 293(11), 1338–47.

Luthra VR, Toklu HZ. Nutrivigilance: the road less traveled. *Front Pharmacol*, 2023, 14, 1274810.

Magnesium Citrate. U: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD), National Institute of Child Health and Human Development, 2024.

Magnesium, 2022., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 08.05.2024.

Malta D, Arcand J, Ravindran A, Floras V, Allard JP, Newton GE. Adequate intake of potassium does not cause hyperkalemia in hypertensive individuals taking medications that antagonize the renin angiotensin aldosterone system. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(4), 990–994.

Manganese, 2021., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 14.05.2024.

Martin J, Wang ZQ, Zhang XH, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, Cefalu WT. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29(8), 1826–32.

Maton PN, Burton ME. Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs*, 1999, 57(6), 855–70.

McEvoy GK. AHFS Drug Information. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists, 1998.

McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med*, 2004, 164(7), 697–705.

Medina J, Gupta V. Vitamin E. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2023.

Mehta R, Reilly JJ. Manganese levels in a jaundiced long-term total parenteral nutrition patient: potentiation of haloperidol toxicity? Case report and literature review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1990, 14(4), 428–30.

Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, Diaz R, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Lanas F, Li W, Lu Y, Yi S, Rensheng L, Iqbal R, Mony P, Yusuf R, Yusoff K, Szuba A, Oguz A, Rosengren A, Bahonar A, Yusufali A, Schutte AE, Chifamba J, Mann JF, Anand SS, Teo K, Yusuf S; PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*, 2016, 388(10043), 465–75.

Mery C, Delrieu F, Ghozlan R, Saporta L, Simon F, Amor B, Menkes CJ, Delbarre F. Controlled trial of D-penicillamine in rheumatoid arthritis. Dose effect and the role of zinc. *Scand J Rheumatol*, 1976, 5(4), 241–7.

Metotreksat Sandoz 2,5 mg tablete, <https://www.halmed.hr>, pristupljeno 21.03.2024.

Minerali, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 17.02.2024.

Mistry AM, Mistry EA, Ganesh Kumar N, Froehler MT, Fusco MR, Chitale RV. Corticosteroids in the Management of Hyponatremia, Hypovolemia, and Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(3-4), 263–71.

Molybdenum, 2021., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 18.05.2024.

Mondragon J, Klovenski V. Pseudotumor Cerebri. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022.

Moon J. The role of vitamin D in toxic metal absorption: a review. *J Am Coll Nutr*, 1994, 13(6), 559–64.

Moosavian SP, Haghghatdoost F, Surkan PJ, Azadbakht L. Salt and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*, 2017, 68(3), 265–277.

Morris JC, Beeley L, Ballantine N. Interaction of ethinyloestradiol with ascorbic acid in man. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981, 283(6289), 503.

Multivitamin/mineral Supplements, 2024., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 20.02.2024.

Murcia M, Rebagliato M, Iñiguez C, Lopez-Espinosa MJ, Estarlich M, Plaza B, Barona-Vilar C, Espada M, Vioque J, Ballester F. Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age. *Am J Epidemiol*, 2011, 173(7), 804–12.

Nan X, Lu H, Wu J, Xue M, Qian Y, Wang W, Wang X. The interactive association between sodium intake, alcohol consumption and hypertension among elderly in northern China: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1), 135.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Oria M, Harrison M, Stallings VA, urednici. Washington (DC), National Academies Press (US), 2019.

National Institutes of Health State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: multivitamin/mineral supplements and chronic disease prevention. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(1), 257S–264S.



Neuhofel AL, Wilton JH, Victory JM, Hejmanowsk LG, Amsden GW. Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: a new twist on an old interaction. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(4), 461–6.

Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman R, Björkstén K. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *Br Med J*, 1970, 4(5734), 532–4.

Neuvonen PJ, Kivistö KT. Enhancement of drug absorption by antacids. An unrecognised drug interaction. *Clin Pharmacokinet*, 1994, 27(2), 120–8.

Neuvonen PJ, Kivistö KT. The effects of magnesium hydroxide on the absorption and efficacy of two glibenclamide preparations. *Br J Clin Pharmacol*, 1991, 32(2), 215–20.

Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs*, 1976, 11(1), 45–54.

Niacin, 2022., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 02.03.2024.

Nix DE, Watson WA, Lener ME, Frost RW, Krol G, Goldstein H, Lettieri J, Schentag JJ. Effects of aluminum and magnesium antacids and ranitidine on the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther*, 1989, 46(6), 700-5.

Nolan CR, Califano JR, Butzin CA. Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminum absorption. *Kidney Int*, 1990, 38(5), 937–41.

Nutrivigilancija, <https://www.hzjz.hr>, pristupljeno 01.07.2024.

O'Brien KO, Kerstetter JE, Insogna KL. Phosphorus. U: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th ed. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, urednici. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2014, str. 150–159.

O'Brien T, Silverberg JD, Nguyen TT. Nicotinic acid-induced toxicity associated with cytopenia and decreased levels of thyroxine-binding globulin. *Mayo Clin Proc*, 1992, 67(5), 465–8.

Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med*, 1994, 97(4), 383–9.

Özkaya E, Topkarci Z, Ozarmagan G. Systemic allergic dermatitis from chromium in a multivitamin/multimineral tablet. *Contact Dermatitis*, 2010, 62(3), 184.

Paiva AN, Lima JG, Medeiros AC, Figueiredo HA, Andrade RL, Ururahy MA, Rezende AA, Brandão-Neto J, Almeida Md. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation

on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *J Trace Elem Med Biol.* 2015, 32, 66–72.

Pan SH, Lopez RR Jr, Sher LS, Hoffman AL, Podesta LG, Makowka L, Rosenthal P. Enhanced oral cyclosporine absorption with water-soluble vitamin E early after liver transplantation. *Pharmacotherapy*, 1996, 16(1), 59–65.

Pantothenic Acid, 2021., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 07.03.2024.

Partridge NA, Regnier FE, White JL, Hem SL. Influence of dietary constituents on intestinal absorption of aluminum. *Kidney Int*, 1989, 35(6), 1413–7.

Peechakara BV, Gupta M. Vitamin B3. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2024.

Penttilä O, Hurme H, Neuvonen PJ. Effect of zinc sulphate on the absorption of tetracycline and doxycycline in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1975, 9(2-3), 131–4.

Peretz A, Nève J, Desmedt J, Duchateau J, Dramaix M, Famaey JP. Lymphocyte response is enhanced by supplementation of elderly subjects with selenium-enriched yeast. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53(5), 1323–8.

Peters ML, Leonard M, Licata AA. Role of alendronate and risedronate in preventing and treating osteoporosis. *Cleve Clin J Med*, 2001, 68(11), 945–51.

Phillips CO, Kashani A, Ko DK, Francis G, Krumholz HM. Adverse effects of combination angiotensin II receptor blockers plus angiotensin-converting enzyme inhibitors for left ventricular dysfunction: a quantitative review of data from randomized clinical trials. *Arch Intern Med*, 2007, 167(18), 1930–6.

Pollak L. Dodaci prehrani i hrana za posebne prehrambene potrebe. *Medicus*, 2008, 17, 47–55.

Potassium, 2022., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 28.04.2024.

Prasad KN. Rationale for using high-dose multiple dietary antioxidants as an adjunct to radiation therapy and chemotherapy. *J Nutr*, 2004, 134(11), 3182S–3S.

Pravilnik o dodacima prehrani, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 126 (NN/126/13)

Preporučeni dnevni unos, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 19.02.2024.

- Prescott JD, Drake VJ, Stevens JF. Medications and Micronutrients: Identifying Clinically Relevant Interactions and Addressing Nutritional Needs. *J Pharm Technol*, 2018, 34(5), 216–230.
- Qi L, van Dam RM, Rexrode K, Hu FB. Heme iron from diet as a risk factor for coronary heart disease in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007, 30(1), 101–6.
- Rabinovitz H, Friedensohn A, Leibovitz A, Gabay G, Rocas C, Habet B. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in type 2 diabetes mellitus elderly patients. *Int J Vitam Nutr Res*, 2004, 74(3), 178–82.
- Rader JI, Calvert RJ, Hathcock JN. Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin. *Am J Med*, 1992, 92(1), 77–81.
- Reading SA. Chromium picolinate. *J Fla Med Assoc*, 1996, 83(1), 29–31.
- Riboflavin, 2022., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 01.03.2024.
- Roberts JL, Kiser JJ, Hindman JT, Meditz AL. Virologic Failure with a Raltegravir-Containing Antiretroviral Regimen and Concomitant Calcium Administration. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(10), 1042–1042.
- Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug-vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutr Clin Pract*, 2013, 28(2), 194–208.
- Rodin SM, Johnson BF. Pharmacokinetic interactions with digoxin. *Clin Pharmacokinet*, 1988, 15(4), 227–44.
- Ruan P, Qiu H, Chen H. Acute hemolytic anemia and acute kidney injury induced by non-high-dose ascorbic acid in a Child with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Pediatr Neonatol*, 2022, 63, 103–104.
- Rude RK. Magnesium. U: Modern Nutrition in Health and Disease, 11th ed. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, urednici. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2014, str. 159–176.
- Ryan MP. Diuretics and potassium/magnesium depletion. Directions for treatment. *Am J Med*, 1987, 82(3A), 38–47.
- Saggari-Malik AK, Cappuccio FP. Potassium supplements and potassium-sparing diuretics. A review and guide to appropriate use. *Drugs*, 1993, 46(6), 986–1008.

Salonen JT, Salonen R, Seppänen K, Rinta-Kiikka S, Kuukka M, Korpela H, Alfthan G, Kantola M, Schalch W. Effects of antioxidant supplementation on platelet function: a randomized pair-matched, placebo-controlled, double-blind trial in men with low antioxidant status. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53(5), 1222–9.

Sanvictores T, Chauhan S. Vitamin B5 (Pantothenic Acid). U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing; 2024.

Sattar A, Willman JE, Kolluri R. Possible warfarin resistance due to interaction with ascorbic acid: case report and literature review. *Am J Health Syst Pharm*, 2013, 70(9), 782–6.

Schiavon R, Freeman GE, Guidi GC, Perona G, Zatti M, Kakkar VV. Selenium enhances prostacyclin production by cultured endothelial cells: possible explanation for increased bleeding times in volunteers taking selenium as a dietary supplement. *Thromb Res*, 1984, 34(5), 389–96.

Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2010, 341:c5702.

Schwartz JB. Effects of vitamin D supplementation in atorvastatin-treated patients: a new drug interaction with an unexpected consequence. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(2), 198–203.

Selenium, 2021., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 27.05.2024.

Seyrek N, Balal M, Karayaylali I, Paydaş S, Aikimbaev K, Cetiner S, Seydaoglu G. Which parameter is more influential on the development of arteriosclerosis in hemodialysis patients? *Ren Fail*, 2003, 25(6), 1011–8.

Shah S, Shiekh Y, Lawrence JA, Ezekwueme F, Alam M, Kunwar S, Gordon DK. A Systematic Review of Effects of Vitamin E on the Cardiovascular System. *Cureus*, 2021, 13(6), e15616.

Shakir KM, Kroll S, Aprill BS, Drake AJ 3rd, Eisold JF. Nicotinic acid decreases serum thyroid hormone levels while maintaining a euthyroid state. *Mayo Clin Proc*, 1995, 70(6), 556–8.

Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J*, 2006, 82(971), 559–67.

Shils M, Olson A, Shike M. Modern Nutrition in Health and Disease, 8th ed. Philadelphia., Lea and Febiger, 1994.

Shovlin CL, Gilson C, Busbridge M, Patel D, Shi C, Dina R, Abdulla FN, Awan I. Can Iron Treatments Aggravate Epistaxis in Some Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia? *Laryngoscope*, 2016, 126(11), 2468–2474.

Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk. *Cell Metab*, 2013, 17(3), 329–41.

Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*, 2000, 283(21), 2822–5.

Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek AM, Gharib H, Rahelić D. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin Ther*, 2017, 39(2), 378–403.

Sokol RJ, Johnson KE, Karrer FM, Narkewicz MR, Smith D, Kam I. Improvement of cyclosporin absorption in children after liver transplantation by means of water-soluble vitamin E. *Lancet*, 1991, 338(8761), 212–4.

Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(5), 490–6.

Steiner M. Vitamin E, a modifier of platelet function: rationale and use in cardiovascular and cerebrovascular disease. *Nutr Rev*, 1999, 57(10), 306–9.

Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 43(4), 691–7.

Strazzullo P, Leclercq C. Sodium. *Adv Nutr*, 2014, 5(2), 188–90.

Sunde RA. Selenium. U: Modern Nutrition in Health and Disease, 11th ed. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, urednici. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2014, str. 225–238.

Swain M, Swain T, Mohanty BK. Autoimmune thyroid disorders-An update. *Indian J Clin Biochem*, 2005, 20(1), 9–17.

Thiamin, 2023., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 27.02.2024.

Traxer O, Huet B, Poindexter J, Pak CY, Pearle MS. Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol*, 2003, 170(2 Pt 1), 397–401.

Tuomainen TP, Punnonen K, Nyssönen K, Salonen JT. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men. *Circulation*, 1998, 97(15), 1461–6.

van der A DL, Peeters PH, Grobbee DE, Marx JJ, van der Schouw YT. Dietary haem iron and coronary heart disease in women. *Eur Heart J*, 2005, 26(3), 257–62.

Vanderpas JB, Contempré B, Duale NL, Deckx H, Bebe N, Longombé AO, Thilly CH, Diplock AT, Dumont JE. Selenium deficiency mitigates hypothyroxinemia in iodine-deficient subjects. *Am J Clin Nutr*, 1993, 57(2 Suppl), 271S–275S.

Vanpee D, Delgrange E, Gillet JB, Donckier J. Ingestion of antacid tablets (Rennie) and acute confusion. *J Emerg Med*, 2000, 19(2), 169–71.

Vella A, Gerber TC, Hayes DL, Reeder GS. Digoxin, hypercalcaemia, and cardiac conduction. *Postgrad Med J*, 1999, 75(887), 554–6.

Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69(5), 842–56.

Vihtamäki T, Parantainen J, Koivisto AM, Metsä-Ketelä T, Tuimala R. Oral ascorbic acid increases plasma oestradiol during postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas*, 2002, 42(2), 129–35.

Vinceti M, Filippini T, Rothman KJ. Selenium exposure and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(9), 789–810.

Vitamin A and Carotenoids, 2022., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 23.02.2024.

Vitamin A, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 23.02.2024.

Vitamin A. U: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD), National Institute of Child Health and Human Development, 2024.

Vitamin B1, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 27.02.2024.

Vitamin B12, 2024., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 28.03.2024.

Vitamin B12, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 28.03.2024.

Vitamin B12. U: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD), National Institute of Child Health and Human Development, 2024.

Vitamin B2, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 01.03.2024.

Vitamin B3, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 02.03.2024.

Vitamin B5, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 07.03.2024.

Vitamin B6, 2023., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 07.03.2024.

Vitamin B6, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 09.03.2024.

Vitamin B6. U: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD), National Institute of Child Health and Human Development, 2024.

Vitamin B9, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 16.03.2024.

Vitamin C, 2021., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 03.04.2024.

Vitamin C, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 03.04.2024.

Vitamin C. U: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD), National Institute of Child Health and Human Development, 2024.

Vitamin D, 2024., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 06.04.2024.

Vitamin D, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 06.04.2024.

Vitamin D. U: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD), National Institute of Child Health and Human Development, 2024.

Vitamin E, 2021., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 10.04.2024.

Vitamin E, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 10.04.2024.

Vitamin H, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 13.03.2024.

Vitamin K, 2021., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 14.04.2024.

Vitamin K, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 14.04.2024.

Vitamin K. U: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD), National Institute of Child Health and Human Development, 2024.

Vitamini, <https://definicijahrane.hr/>, pristupljeno 17.02.2024.

Vo Van Regnault G, Costa MC, Adanić Pajić A, Bico AP, Bischofova S, Blaznik U, Menniti-Ippolito F, Pilegaard K, Rodrigues C, Margaritis I. The need for European harmonization of

Nutrivigilance in a public health perspective: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(29), 8230–8246.

Vranešić Bender D, Krstev S. Makronutrijenti i mikronutrijenti u prehrani čovjeka. *Medicus*, 2008, 17, 19–25.

Vyskocil A, Viau C. Assessment of molybdenum toxicity in humans. *J Appl Toxicol*, 1999, 19(3), 185–92.

Wasser WG, Feldman NS, D'Agati VD. Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate. *Ann Intern Med*, 1997, 126(5), 410.

Weaver CM, Heaney RP. Calcium. U: Modern Nutrition in Health and Disease, 11th ed. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, urednici. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2014, str. 133–150.

Weintraub M, Griner PF. Warfarin and ascorbic acid: lack of evidence for a drug interaction. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1974, 28(1), 53–6.

What is a Drug Interaction?, 2021., <https://hivinfo.nih.gov/home-page>, pristupljeno 14.07.2024.

Wiesner A, Gajewska D, Paško P. Levothyroxine Interactions with Food and Dietary Supplements-A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(3), 206.

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2018, 39(33), 3021–3104.

Wright JA, Cavanaugh KL. Dietary sodium in chronic kidney disease: a comprehensive approach. *Semin Dial*, 2010, 23(4), 415–21.

Yates AA, Schlicker SA, Sutor CW. Dietary Reference Intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline. *J Am Diet Assoc*, 1998, 98(6), 699–706.

Yetley EA. Multivitamin and multimineral dietary supplements: definitions, characterization, bioavailability, and drug interactions. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(1), 269S–276S.



Yoshihisa Y, Shimizu T. Metal allergy and systemic contact dermatitis: an overview. *Dermatol Res Pract*, 2012, 2012:749561.

Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid*, 2011, 21(5), 483–6.

Zempleni J, Suttie JW, Gregory III JF, Stover PJ. Handbook of Vitamins (5th ed.). Florida, CRC Press, 2013, str. 89–125.

Zhao L, Ogden CL, Yang Q, Jackson SL, Loria CM, Galuska DA, Wiltz JL, Merritt R, Cogswell ME. Association of Usual Sodium Intake with Obesity Among US Children and Adolescents, NHANES 2009-2016. *Obesity (Silver Spring)*, 2021, 29(3), 587–594.

Zhao Y, Feng K, Liu R, Pan J, Zhang L, Lu X. Vitamins and Mineral Supplements for Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol*, 2019, 2019:8524607.

Zinc, 2022., <https://ods.od.nih.gov/>, pristupljeno 16.04.2024.

Zinc. U: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD), National Institute of Child Health and Human Development, 2023.

Zittermann A. Vitamin D and cardiovascular disease. *Anticancer Res*, 2014, 34(9), 4641–8.

## 8. SAŽETAK

Multivitaminsko-mineralni (MVM) dodaci prehrani popularni su i široko korišteni dodaci prehrani u općoj populaciji. Sadrže vitamine i minerale različitih sastava, količina sastavnica i karakteristika te se koriste kao pomoć u dodatnom unosu esencijalnih mikronutrijenata u organizam te za podržavanje specifičnih funkcija u organizmu kod određenih stanja pacijenata ili u posebnim skupinama pacijenata.

Iako su vrlo popularni, primjena MVM dodataka prehrani nije u potpunosti bez rizika za zdravlje pacijenata. Poznato je da vitamini i minerali, kao sastavnice MVM dodataka prehrani, mogu ulaziti u različite interakcije s lijekovima i zdravstvenim stanjima pacijenata. Također, važno je imati na umu raspon doza optimalnog unosa vitamina i minerala te sigurnost primjene istih u posebnim skupinama pacijenata što uključuje djecu, trudnice i dojilje. Sve navedeno može uzrokovati smanjenje ili povećanje učinaka lijekova ili sastavnica MVM dodataka prehrani ili može povećati rizik od nastanka štetnih ishoda kod pacijenata.

U ovom diplomskom radu pružen je sustavni pregled i detaljna objašnjenja najvažnijih interakcija vitamina i minerala, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, s lijekovima i zdravstvenim stanjima pacijenata te sigurnost primjene istih kod djece, trudnica i dojilja. Rad također naglašava ključnu ulogu ljekarnika u savjetovanju pacijenata o primjeni MVM dodataka prehrani.

## **SUMMARY**

Multivitamin/mineral (MVM) dietary supplements are popular and widely used dietary supplements in the general population. They contain vitamins and minerals of different compositions, amounts of components, and characteristics. They are used to help with additional intake of essential micronutrients in the body and to support specific functions in the body in certain patients' conditions or special groups of patients.

Although they are very popular, the use of MVM dietary supplements is not entirely without risk to patient's health. It is known that vitamins and minerals, as components of MVM dietary supplements, can interact with drugs and different patients' health conditions. Also, it is important to take into account the range of doses for optimal intake of vitamins and minerals and the safety of their use in special groups of patients including children, pregnant women, and breastfeeding women. All of the above can cause a decrease or increase in the drug effect or MVM dietary supplement components or may increase the risk of patient's adverse outcomes.

This diploma thesis provides a systematic overview and detailed explanations of the most important interactions of vitamins and minerals, as components of MVM dietary supplements, with drugs and patients' health conditions, as well as the safety of their use in children, pregnant women, and breastfeeding women. The thesis also emphasizes the key role of the pharmacist in the counseling of patients on the use of MVM dietary supplements.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za prehranu i dijetoterapiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### SIGURNOST PRIMJENE MULTIVITAMINSKO-MINERALNIH DODATAKA PREHRANI

Sara Paljar

#### SAŽETAK

Multivitaminsko-mineralni (MVM) dodaci prehrani popularni su i široko korišteni dodaci prehrani u općoj populaciji. Sadrže vitamine i minerale različitih sastava, količina sastavnica i karakteristika te se koriste kao pomoć u dodatnom unosu esencijalnih mikronutrijenata u organizam te za podržavanje specifičnih funkcija u organizmu kod određenih stanja pacijenata ili u posebnim skupinama pacijenata. Iako su vrlo popularni, primjena MVM dodataka prehrani nije u potpunosti bez rizika za zdravlje pacijenata. Poznato je da vitamini i minerali, kao sastavnice MVM dodataka prehrani, mogu ulaziti u različite interakcije s lijekovima i zdravstvenim stanjima pacijenata. Također, važno je imati na umu raspon doza optimalnog unosa vitamina i minerala te sigurnost primjene istih u posebnim skupinama pacijenata što uključuje djecu, trudnice i dojilje. Sve navedeno može uzrokovati smanjenje ili povećanje učinaka lijekova ili sastavnica MVM dodataka prehrani ili može povećati rizik od nastanka štetnih ishoda kod pacijenata. U ovom diplomskom radu pružen je sustavni pregled i detaljna objašnjenja najvažnijih interakcija vitamina i minerala, kao sastavnica MVM dodataka prehrani, s lijekovima i zdravstvenim stanjima pacijenata te sigurnost primjene istih kod djece, trudnica i dojilja. Rad također naglašava ključnu ulogu ljekarnika u savjetovanju pacijenata o primjeni MVM dodataka prehrani.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 102 stranice, 1 grafički prikaz, 3 tablice i 289 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Dodaci prehrani, multivitaminsko-mineralni dodaci prehrani, vitamini, minerali, prehrambeni referentni unos, sigurnost multivitaminsko-mineralnih dodataka prehrani, nutrivigilancija

Mentor: **Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Ocjenjivači: **Dr. sc. Kristina Radić**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

**Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

**Dr. sc. Andrea Brajković**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: rujan 2024.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Nutrition and Dietetics  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### THE SAFETY OF THE USE OF MULTIVITAMIN-MINERAL DIETARY SUPPLEMENTS

**Sara Paljar**

#### SUMMARY

Multivitamin/mineral (MVM) dietary supplements are popular and widely used dietary supplements in the general population. They contain vitamins and minerals of different compositions, amounts of components, and characteristics. They are used to help with additional intake of essential micronutrients in the body and to support specific functions in the body in certain patients' conditions or special groups of patients. Although they are very popular, the use of MVM dietary supplements is not entirely without risk to patient's health. It is known that vitamins and minerals, as components of MVM dietary supplements, can interact with drugs and different patients' health conditions. Also, it is important to take into account the range of doses for optimal intake of vitamins and minerals and the safety of their use in special groups of patients including children, pregnant women, and breastfeeding women. All of the above can cause a decrease or increase in the drug effect or MVM dietary supplement components or may increase the risk of patient's adverse outcomes. This diploma thesis provides a systematic overview and detailed explanations of the most important interactions of vitamins and minerals, as components of MVM dietary supplements, with drugs and patients' health conditions, as well as the safety of their use in children, pregnant women, and breastfeeding women. The thesis also emphasizes the key role of the pharmacist in the counseling of patients on the use of MVM dietary supplements.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 102 pages, 1 figure, 3 tables and 289 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Dietary supplements, multivitamin mineral supplements, vitamins, minerals, dietary reference intake, safety of multivitamin mineral supplements, nutriviigilance

Mentor: **Kristina Radić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Kristina Radić, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Andrea Brajković, Ph.D.** *Assistant Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: Septembar 2024.

