

# Riskvärdering av vitaminer och mineraler i kosttillskott

Bilaga 1 till konsekvensutredningen  
Livsmedelsverkets föreskrifter om kosttillskott och  
införande av nationella regler om maximivärden för  
vitaminer och mineraler i kosttillskott



# Innehåll

1. Förkortningar och ordlista.....	5
2. Inledning.....	7
2.1 Relation mellan genomsnittintag, rekommenderat intag och övre gräns för intag.....	7
3. Material och metod.....	10
3.1 Riskvärderade vitaminer och mineraler .....	10
3.2 Bedömningsgrunder i riskvärderingen .....	10
4. Riskvärdering av vitaminer och mineraler godkända att användas i kosttillskott .....	13
4.1 Vitamin A .....	13
4.2 Betakaroten .....	14
4.3 Vitamin D .....	16
4.4 Vitamin E .....	17
4.5 Nikotinamid .....	18
4.6 Nikotinsyra.....	19
4.7 Vitamin B6 .....	20
4.8 Folsyra .....	21
4.9 Vitamin C .....	22
4.10 Kalcium .....	23
4.11 Magnesium .....	24
4.12 Järn .....	25
4.13 Koppar .....	27
4.14 Jod .....	29
4.15 Zink .....	30
4.16 Mangan.....	32
4.17 Natrium.....	34
4.18 Kalium.....	35
4.19 Selen .....	36
4.20 Krom .....	37
4.21 Molybden .....	38
4.22 Fluorid.....	39
4.23 Klorid .....	40
4.24 Fosfor.....	41
4.25 Bor .....	42
4.26 Vitaminer och mineraler där säker dagsdos inte utvärderats.....	43
5. Referenser .....	45



# 1. Förkortningar och ordlista

AI	Adequate intake, tillräckligt intag. AI baseras oftast på ett svagare vetenskapligt underlag än rekommenderat intag, till exempel det aktuella intaget i befolkningen vid vilket man inte kan visa några oönskade hälsoeffekter.
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Frankrike), myndighet för riskvärdering.
AR	Average requirement, genomsnittsbehov. Det intag som är tillräckligt för att upprätthålla god näringsbalans, funktion och tillväxt för en genomsnittsperson i en viss grupp (kön, ålder, gravida, ammande). Genomsnittsbehovet används för att fastställa rekommenderat intag.
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung (Tyskland), myndighet för riskvärdering.
DTU Fødevareinstituttet	Danmarks nationella myndighet för riskvärdering vid Danmarks Tekniska Universitet.
Efsa	European Food Safety Authority, den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet.
EVM	Expert Group on Vitamins and Minerals (Storbritannien), en grupp som bildades 1988 av den brittiska livsmedelsmyndigheten och som hade som uppgift att utvärdera säkerheten av alla vitaminer och mineraler, inklusive de som används i kosttillskott.
IOM	Institute of Medicine (USA), en oberoende organisation som ger nationella och internationella rekommendationer inom områdena medicin, folkhälsa och biomedicin. Institutet ingår i The National Academies vilka är underställda den amerikanska kongressen.
LI	Lägsta intag. Värden för LI är avsedda att användas för värdering av näringsintag, i första hand för enskilda individer. Om intaget under en längre tid understiger LI finns en ökad risk för att utveckla bristsymptom.
LOAEL	Lowest observed effect level, det lägsta intaget som leder till en negativ effekt.
Metaanalys	En statistisk sammanvägning av resultat från flera olika studier med likartad frågeställning
NNR	Nordiska Näringsrekommendationer, ett samarbete mellan forskare i de nordiska länderna där underlaget för hur mycket vi behöver av olika näringsämnen och sambandet mellan matvanor och hälsa samlas.

	Publikationen utfärdas regelbundet sedan 1980, den senaste versionen kom 2012.
NOAEL	No observed adverse effect level, det högsta intaget av ett näringsämne som inte leder till några negativa effekter
Observationsstudie	En studie där forskaren observerar exponeringen, till exempel matvanorna hos deltagarna och relaterar detta till olika utfall, till exempel en sjukdom
P5	5:e percentilen. Ett värde som 5 procent av gruppen ligger under.
P95	95:e percentilen. Ett värde som 95 procent av gruppen ligger under.
Prospektiv	Används för att karakterisera kohortstudier. I en prospektiv studie har forskaren frågat om exponeringen, till exempel intag av kosttillskott, innan utfallet inträffar, till exempel diagnos av sjukdom.
RCT	Randomiserad kontrollerad studie. En studie där forskaren slumpmässigt tilldelar exponeringen, till exempel en kostfaktor, i olika grupper i en relevant målgrupp.
RI	Rekommenderat intag. Baseras på genomsnittsbehovet av ett näringsämne och en marginal som ska täcka behovet hos praktiskt taget hela befolkningen eller gruppen.
SCF	Scientific Committee on Food. Den huvudsakliga kommitté som gav Europeiska kommissionen vetenskapliga råd om livsmedelssäkerhet innan bildandet av Efsa.
Systematisk	En vetenskaplig publikation där en systematisk sökning efter all relevant översikt litteratur för den fråga eller problem som behandlas har genomförts.
UL	Tolerable upper intake level. Den dos en individ dagligen kan inta under lång tid utan risk för negativa effekter.
VKM	Vitenskapskomiteen for mat og miljø (Norge), myndighet för riskvärdering.

## 2. Inledning

Denna rapport beskriver riskvärdering och bedömning av säker dagsdos av vitaminer och mineraler i kosttillskott. Riskvärderingen utgör underlag för riskhanteringen och förslagen till nationella maximivärden för de vitaminer och mineraler som bedömts kunna vara skadliga för hälsan om de intas i stora mängder under en längre tid.

Riskvärderingen följer principerna för riskanalys enligt (EG) nr 178/2002<sup>1</sup> som beskrivs närmare i rapporten för riskhantering. Riskvärderingen, eller riskbedömningen, utgör första steget i riskanalysen. Det är enligt definitionen av riskanalys den vetenskapliga process som omfattar identifiering av fara, karaktärisering av fara, exponeringsanalys och beskrivning av risken. Riskvärderingen ska bygga på tillgängligt vetenskapligt underlag och ska göras på ett självständigt, objektivt och öppet sätt. Riskvärderingarna i denna rapport har gjorts vid Livsmedelsverkets avdelning för risk- och nyttovärdering. Rapporten har granskats externt av Professor Agneta Åkesson och doktorand Emilie Helte vid Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet. Rapporten har godkänts av Per Bergman, chef för risk- och nyttovärderingsavdelningen i Mars 2020.

### 2.1 Relation mellan genomsnittsintag, rekommenderat intag och övre gräns för intag

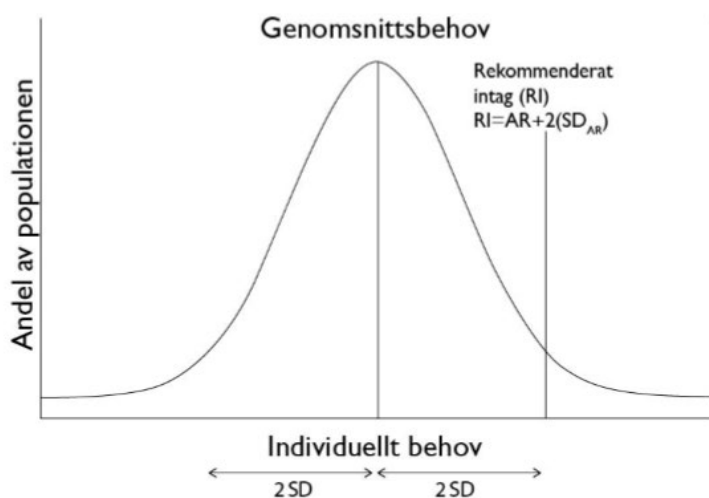
I riskvärderingen togs hänsyn till risker för skada vid intag av vitaminer eller mineraler under lång tid. Även risker för att brist uppstår vid den dagsdos som bedömts som säker tas upp. I bedömningens resonemang tas olika begrepp upp, som också är relevanta för att förstå bedömningen.

#### 2.1.1 Behov av vitaminer och mineraler

Behovet av vitaminer och mineraler kan uttryckas som rekommenderat intag (RI) eller genomsnittsbehov (AR) (NNR, 2014). Utgångspunkten i beräkningen av behovet av vitaminer och mineraler är att det varierar från person till person. Variationen inom populationen följer oftast en normalfördelning (figur 1). AR motsvarar medianbehovet i befolkningen. Behovet hos vissa individer är högre medan det hos lika många är lägre. Ett rekommenderat intag (RI) för befolkningen avser att täcka behovet för så många som möjligt och tar därför hänsyn till dem som har störst behov. Det görs genom att till genomsnittsbehovet lägga på två standardavvikelser (SD). Figuren visar att RI därmed täcker behovet för de allra flesta, eller 97,5 %, i befolkningen.

---

<sup>1</sup> Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 178/2002 av den 28 januari 2002 om allmänna principer och krav för livsmedelslagstiftning, om inrättande av Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet och om förfaranden i frågor som gäller livsmedelssäkerhet.



Figur 1: Frekvensfördelning för behovet av ett näringsämne, SD = standardavvikelse. Från: [Bakgrund, Principer och användning Nordiska Näringsrekommendationer 2012 – Rekommendationer om näring och fysisk aktivitet](#)

Behovet av vitaminer och mineraler varierar även beroende på ålder och kön och påverkas dessutom av graviditet och amning. Brist på vitaminer och mineraler ger ofta specifika symptom samtidigt som stora mängder av vissa vitaminer och mineraler kan vara skadligt. Det gäller både ämnen som förekommer naturligt och sådana som framställts på syntetisk väg.

### 2.1.2 Skadliga halter av vitaminer och mineraler

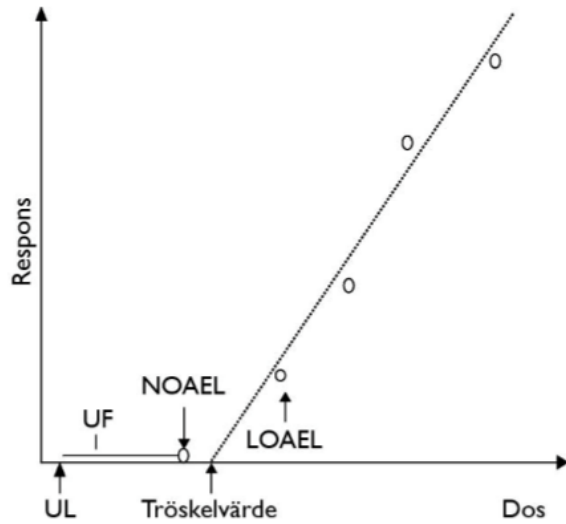
Vitaminer och mineraler är nödvändiga för människors hälsa, men i höga mängder kan de vara skadliga. I bedömningen av risker använder man begrepp som UL, NOAEL och LOAEL (se ordlista).

Tolerable upper intake level (UL), uttrycker en övre gräns för intag av ett vitamin eller mineral. UL motsvarar den högsta mängd av ett vitamin eller mineral som vid långsiktigt intag (månader, år eller till och med livstid) sannolikt inte utgör en hälsorisk för människor. UL anger intaget från alla källor, alltså både kost och kosttillskott. För vissa vitaminer och mineraler har det bara kunnat påvisas negativa hälsoeffekter vid höga doser om de administreras genom kosttillskott, inte från övrig kost. I de fallen kan UL fastställas endast för intag av vitaminet eller mineralet från kosttillskott, och då anges detta särskilt.

Precis som för näringsbehov, skiljer sig dosen för när negativa effekter uppkommer beroende på ålder, kön och andra individuella egenskaper. Det saknas humandata för att kunna fastställa hur de doser då negativa hälsoeffekter uppstår fördelar sig i populationen för varje negativ effekt. För vissa vitaminer och mineraler, till exempel vitamin A och jod, är det relativt liten marginal mellan den mängd som behövs för olika funktioner i kroppen och den mängd som kan leda till negativa hälsoeffekter. Vid framtagande av ett UL-värde är utgångspunkten därför från den identifierade kritiska effekten, det vill säga den lägsta dos vid vilken en negativ effekt uppstår. Den dosen, även kallat tröskelvärde, benämns NOAEL eller LOAEL (figur 2). NOAEL (No observed adverse effect level) är det högsta intaget av ett näringsämne som inte leder till några negativa effekter, medan LOAEL (Lowest adverse effect level), är det lägsta intaget som leder till en negativ effekt. UL-värdet tas sedan fram baserat på NOAEL eller LOAEL. För att ta hänsyn till de vetenskapliga osäkerheterna i data delas tröskelvärdet med en



osäkerhetsfaktor (Uncertainty factor, UF). Osäkerhetsfaktorn ska ta hänsyn till skillnader i känslighet mellan individer, andra osäkerheter eller brister i data samt inkludera extrapolering från djur till människa i det fall humandata saknas (NNR, 2014).



Figur 2: Schematisk figur för dos-effektått för att fastställa övre gräns för intag (UL). Se text för förklaringar. Från: [Bakgrund, Principer och användning Nordiska Näringsrekommendationer 2012 – Rekommendationer om näring och fysisk aktivitet.](#)

## 3. Material och metod

Riskvärderingen av varje vitamin och mineral tog ställning till bedömningar av olika myndigheter och vetenskapliga institut. I värderingen beaktades resultaten, dess aktualitet och relevans i sammanhanget. Därefter bedömdes av vilken halt som kan anses säker för en allmän, frisk, vuxen befolkning.

Inför riskanalysen togs några principiella beslut som påverkade riskvärderingen:

- a) Alla vitaminer och mineraler som är tillåtna i kosttillskott ska beaktas.
- b) Endast ett maximivärde ska tas fram, och detta ska gälla den allmänna, friska, vuxna befolkningen.

Riskvärderingen syftade till att definiera en säker dagsdos i kosttillskott för den allmänna, friska, vuxna befolkningen. Som nämns i inledningen, ska UL innefatta variationer i känslighet mellan individer, men i vissa fall bedömdes det framtagna UL-värdet inte innefatta vissa känsliga grupper som till exempel gravida och ammande. I dessa fall benämns detta särskilt vid genomgången av respektive ämne.

### 3.1 Riskvärderade vitaminer och mineraler

Utgångspunkten för riskvärderingen är de vitaminer och mineraler som får ingå i kosttillskott enligt bilaga I till direktiv 2002/46/EG<sup>2</sup>. I dagsläget tillåts 13 vitaminer<sup>3</sup> och 17 mineraler<sup>4</sup>

I förutsättningarna för värderingen var det bara aktuellt att beakta sådana ämnen som enligt vetenskapliga publikationer skulle kunna innebära risker för hälsan vid intag av höga mängder. Inledningsvis gjordes därför en genomgång av de 30 tillåtna vitaminerna och mineralerna. För vitamin K, tiamin/vitamin B1, riboflavin/vitamin B2, pantotensyra, vitamin B12, biotin och kisel påfanns inte vetenskapliga underlag som visade på hälsomässiga risker med ett högt intag, och dessa utreddes inte vidare.

I föreliggande riskvärdering föreslås en säker dagsdos i kosttillskott för de vitaminer och mineraler där andra myndigheter eller institut bedömt att det finns tillräckligt vetenskapligt underlag för att fastställa en sådan.

### 3.2 Bedömningsgrunder i riskvärderingen

Utgångspunkt för bedömningen av säker dagsdos i kosttillskott är värderingen av risk för negativa effekter vid höga intag av vitaminer och mineraler i den friska svenska vuxna befolkningen.

---

<sup>2</sup> Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/46/EG av den 10 juni 2002 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om kosttillskott.

<sup>3</sup> Vitamin A, D, E, K, tiamin/vitamin B1, riboflavin/vitamin B2, niacin, pantotensyra, B6, folsyra, vitamin B12, biotin och vitamin C.

<sup>4</sup> Kalcium, magnesium, järn, koppar, jod, zink, mangan, natrium, kalium, selen, krom, molybden, fluorid, klorid, fosfor, bor och kisel.

Risikvärderingen tog inte hänsyn till att vissa ämnen kan arbeta i synergi med varandra eller är antagonister. Den är alltså inte gjord för kombinationer av vitaminer eller mineraler och det beror på att UL är framtagna för ämnena var för sig.

Risikvärderingen utgick från följande data i bedömningen:

- a) UL och andra bedömningar av risker med höga intag enligt internationellt erkända institut eller myndigheter,
- b) Intaget via kosten i Sverige.

Hänsyn togs inte till risker för brist, men underlag för brist och känsliga grupper togs fram för riskhanteringen.

### **3.2.1 UL bestämda av andra myndigheter eller institut**

Enligt förordning (EG) nr 178/2002 ska riskbedömningar ta särskild hänsyn till Efsas (Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet) yttranden. För att värdera negativa hälsoeffekter och riskerna med ett för högt intag av respektive vitamin eller mineral användes därför i första hand UL-värden framtagna av Efsa eller dess föregångare Scientific Committee on Food (SCF). I de fall Efsa/SCF inte tagit fram något UL-värde användes värden från andra myndigheter eller institut såsom amerikanska Institute of Medicine (IOM), brittiska Expert Group on Vitamins and Minerals (EVM) eller norska Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM).

Underlagen för de olika institutens värderingar bedömdes och jämfördes för att så långt som möjligt använda de bästa och mest tillförlitliga vetenskapliga värderingarna.

### **3.2.2 Intaget via kosten i Sverige**

Intaget för vitaminer och mineraler uppskattades i första hand genom matvaneundersökningen Riksmaten vuxna 2010-2011, en nationell undersökning av svenskars matvanor (Livsmedelsverket, 2012). Deltagarna, totalt 1797 personer, registrerade via webben allt de åt och drack under fyra dagar och besvarade ett femtiotal enkätfrågor. När intaget inte kunde uppskattas genom Riksmaten vuxna, användes andra nationella matvaneundersökningar som Riksmaten ungdom 2016-2017 för jod (Livsmedelsverket, 2018), Livsmedelsverkets matkorgsundersökningar (Livsmedelsverket, 2017b) och i vissa fall scenarieräkningar.

### **3.2.3 Beräkning av säker dagsdos**

För bedömningen av säker dagsdos i kosttillskott för enskilda vitaminer och mineraler användes en enkel modell där den säkra dagsdosen utgör differensen mellan UL-värdet och den 95:e percentilen (p95) för intaget hos den vuxna befolkningen. Den bedömda säkra dosen i kosttillskott, utgör alltså den mängd utöver intaget från kosten som de allra flesta vuxna kan få i sig utan att överskrida UL-värdet. För vissa vitaminer och mineraler är UL-värdet satt utifrån enbart kosttillskotts användning, något som ofta görs där man inte har påvisat några risker med intag från vanlig kost. I dessa fall beaktades inte intaget från kosten.

### **3.2.4 Vetenskapligt samråd angående vitamin D och jod**

Initialt tillämpades en annan modell än beskrivet i kapitel 3.2.3 för beräkning av säker dagsdos för vitamin D och jod. Denna modell tar hänsyn till, inte bara intaget, utan även till effektens grad av allvarlighet vid en viss dos (Krul et al., 2017). Beräkningarna av säker dagsdos för vitamin D och jod skickades till myndigheter i flera europeiska länder för vetenskapligt samråd. Syftet var att få synpunkter angående säkerheten för konsumenter med föreslagen beräknad dagsdos, valet av beräkningsmodell samt om ytterligare väsentlig vetenskaplig litteratur på området fanns. Svar erhöles från VKM i Norge, Danmarks tekniska universitet (DTU) Fødevareinstituttet i Danmark, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) i Tyskland och Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) i Frankrike. Inkomna synpunkter har beaktats i denna riskvärdering.

I ett senare skede beslutades att riskvärderingen för samtliga vitaminer och mineraler skulle göras med hjälp av den mindre komplexa modellen, UL - 95:e percentilen för intag (se kapitel 3.2.3). De beräknade säkra dagsdoserna för vitamin D och jod skiljde sig inte nämnvärt mellan de båda modellerna.

# 4. Riskvärdering av vitaminer och mineraler godkända att användas i kosttillskott

I följande avsnitt redovisas de vetenskapliga underlag och de avvägningar som ligger till grund för riskvärderingens bedömning av säkra dagsdoser för respektive vitamin och mineral. Varje ämne redovisas enskilt.

## 4.1 Vitamin A

**Kritisk effekt:** missbildningar på foster

**Känsliga grupper:** gravida kvinnor och kvinnor efter klimakteriet

**UL:** vuxna generellt 3000 RE (SCF 2003c)

**Intag från kosten:** p95 = 1574 RE/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
3000 - 1574 = 1426 RE/dag

**Brist:** nattblindhet, blindhet, nedsatt immunförsvar och missbildningar

**RI:** kvinnor 700 retinolekvivalenter (RE)/dag, gravida kvinnor 800 RE/dag, män 900 RE/dag

### 4.1.1 Vetenskapliga underlag

SCF:s underlag (SCF, 2003c) för UL är främst baserat på en prospektiv studie (Rothman et al., 1995). I denna studie intervjuades 22 748 gravida kvinnor om sitt intag av vitamin A, vilket sedan relaterades till missbildningar hos barnen. Man fann att ett intag som överskred 10 000 internationella enheter (ca 3000 RE) var relaterat till en ökning av missbildningar som utgick ifrån neuralstrimman. Eftersom detta var en stor studie och andra studier pekade på att nivån låg högre men inte kunde utesluta att gränsen för effekter var på denna nivå, valde man att inte tillämpa någon osäkerhetsfaktor. UL sattes därför till 3000 RE. Det finns dock grupper i befolkningen som kan ha en ökad känslighet för vitamin A. Två studier har visat att kvinnor efter klimakteriet kan ha en ökad risk för höftledsfrakturer vid intag över 1500 RE (Melhus et al., 1998, Feskanich et al., 2002). Vid ännu högre doser (över 7500 RE) finns även risk för levertoxicitet.

### 4.1.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

SCF bedömde att data för fostermissbildning är mer tillförlitliga än data för benskörhet. Om man skulle utgå från de nivåer där man sett ökad risk för benskörhet (1500 RE) och sedan dra av intaget i den 95:e percentilen (1574 RE) skulle det inte finnas något utrymme kvar för ytterligare intag av vitamin A. Det rekommenderade intaget är 700 RE/dag för kvinnor (800 RE för gravida) och 900

RE/dag för män. Intaget i den 5:e percentilen ligger på 280 RE/dag vilket är under lägsta intag (LI) – den nivå där nästan ingen når upp till sitt behov. Detta innebär att det finns ett behov av extra tillskott av vitamin A för vissa individer. I Sverige är intaget i den 95:e percentilen av vitamin A i gruppen kvinnor över 65 år 1899 RE/dag. Denna grupp bör vara extra försiktig med kosttillskott av vitamin A. Även om det kan finnas risk för benskörhet vid lägre doser är Livsmedelsverkets bedömning att utgå från SCF:s UL och subtrahera intaget hos den 95:e percentilen i befolkningen.

Den bedömda säkra dagsdosen av vitamin A i kosttillskott är 1426 RE/dag.

## 4.2 Betakaroten

**Kritisk effekt:** lungcancer hos rökare

**UL:** 7 mg från kosttillskott (EVM 2003)

**Intag från kosten:** p95 = 5,9 mg/dag, kvinnor och män. Intag av betakaroten från vanlig mat, som grönsaker och frukt, anses inte ha negativa hälsoeffekter.

**Beräkningsmetod:** UL för kosttillskott

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
7 mg/dag

**Brist:** inte utvärderat

**RI:** inte utvärderat

### 4.2.1 Vetenskapliga underlag

Randomiserade kontrollerade studier av rökare har sett en ökad risk för lungcancer i denna grupp. En stor meta-analys från 2007 som inkluderade 47 studier av hög kvalitet rapporterade en ökad mortalitet (all cause, 7 % ökad risk) (Druesne-Pecollo et al., 2010).

SCF bedömde i sin riskvärdering från 2000 att doser om 20 mg betakaroten/dag hos rökare har negativa effekter, men att det inte finns data för att sätta ett UL-värde (Efsa, 2000a). Inte heller amerikanska IOM har satt ett UL (IOM, 2000). Brittiska EVM gjorde i sin värdering från 2003 bedömningen att LOAEL är 20 mg (EVM, 2003). En osäkerhetsfaktor på 3 för att extrapolera från LOAEL till NOAEL gav ett UL från enbart kosttillskott på 7 mg/dag.

Efsa publicerade ett utlåtande under 2012 som fokuserade på sambandet mellan betakaroten och cancerutveckling hos storrökare (minst 1 pkt/dag) (Efsa, 2012). Slutsatsen var att intag av upp till 15 mg betakaroten per dag som tillsats eller i form av kosttillskott inte borde ge negativa hälsoeffekter hos varken den allmänna befolkningen eller storrökare. Bedömningen grundade sig framförallt på resultaten av en kinesisk RCT där man gett tillskott om 15 mg betakaroten/dag under ca 5 år. Deltagarna som fick betakaroten fick också tillskott av selen och vitamin E. Studien inkluderade rökare och såg ingen ökad risk för lungcancer. Deltagarna i studien kom från Linxian-provinsen där befolkningen har en långvarig brist av flera näringsämnen.

Den senaste värderingen av betakaroten kommer från VKM 2015 (VKM, 2015a). VKM gjorde en litteratursökning för att identifiera eventuella nya studier om negativa effekter av höga doser av betakarotentillskott. Sökningen gjordes för artiklar publicerade under åren 2002-2014. Endast kontrollerade studier som hade undersökt tillskott av enbart betakaroten inkluderades och prospektiva studier skulle ha med mycket specifika frågor om betakarotentillskott. Sammanlagt inkluderades sju RCT-studier från USA eller Europa med totalt 47 000 individer som fått enbart betakaroten som tillskott. Två prospektiva kohortstudier (USA och Danmark) med totalt 125 000 deltagare inkluderades också. En av RCT-studierna (den så kallade ATBC-studien, Finland) fann en ökad risk för lungcancer efter 6 års uppföljning. Resterande RCT kunde inte visa på några samband mellan betakaroten och hjärt-kärlsjukdom eller cancer, varken positiva eller negativa. Den danska kohortstudien fann en ökad risk för lungcancer hos rökare med ökat intag av betakarotentillskott. VKM sökte också efter systematiska litteraturöversikter och meta-analyser av den vetenskapliga litteraturen. Av 11 identifierade meta-analyser med utfall som åldersförändringar av ögat, hjärt-kärlsjukdom och cancer såg man bara tydliga effekter för lungcancer. De fem meta-analyser som tittade på dödlighet (all cause) såg alla en ökad risk med betakarotentillskott. Resultaten var dock, statistiskt sett, till stor del drivna av resultaten bland rökare. Dosen som användes i den finska ATBC-studien var 20 mg betakaroten per dag. Den ökade incidensen av lungcancer påvisades bara under själva interventionsperioden. Vid uppföljning flera år efter den aktiva perioden gick risken ned och var inte längre signifikant. Därför gjorde VKM bedömningen att LOAEL är 20 mg. En osäkerhetsfaktor på 5 tillämpades. Detta på grund av stora studier som bör inkludera interindividuell variation och den känsliga gruppen, rökare. Resultatet visade på ett preliminärt tolerabelt övre värde (upper level) på 4 mg betakaroten/dag som kosttillskott.

Den lägsta dosen som ger effekt hos rökare är inte känd. Därför rekommenderar flera myndigheter och institut, däribland VKM, att dessa grupper helt bör avstå från kosttillskott med betakaroten (VKM, 2015a).

Det finns ingen evidens för vitamin A-toxicitet eller ökade koncentrationer av plasmaretinol för doser upp till 180 mg betakaroten/dag i form av kosttillskott. Den toxicitet som farmakologiska doser av vitamin A uppvisar ses inte vid intag av högdospreparat av betakaroten eftersom endast den mängd vitamin A som behövs i kroppen omvandlas till retinol.

#### **4.2.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott**

Efsas utlåtande är att 15 mg betakaroten per dag som kosttillskott inte bör utgöra någon risk för negativa effekter, inte ens hos rökare, är osäkert. Detta eftersom resultatet bygger på en kinesisk RCT där deltagarna hade en uttalad näringsbrist. De individer som ingick i studien fick dessutom inte enbart betakarotentillskott, utan även tillskott av selen och vitamin E. Både VKM och EVM har bedömt att LOAEL hos den mest känsliga gruppen (storrökare) är 20 mg/dag för betakaroten i kosttillskott. UL/guidance level skiljer sig mellan olika myndigheter och institutioner på grund av att de använt olika osäkerhetsfaktorer. Valet av osäkerhetsfaktor är mer en fråga om vetenskapligt resonemang hos den grupp som utför riskvärderingen och detta är ofta inte transparent beskrivet. Det är därför inte givet vilken osäkerhetsfaktor som är mest lämplig. ATBC-studien, som är den studie som ligger till grund för LOAEL, var en stor studie med nästan 30 000 individer och lång uppföljning. Studien inkluderade dock endast rökande män. Givet detta kan VKM:s osäkerhetsfaktor tolkas som konservativt. Livsmedelsverkets bedömning är därför att utgår från EVM:s UL på 7 mg/dag

betakaroten från kosttillskott. Eftersom dosen har värderats utifrån kosttillskott beaktas inte intaget från kosten.

Den bedömda säkra dagsdosen av betakaroten i kosttillskott är 7 mg/dag.

## 4.3 Vitamin D

**Kritisk effekt:** hyperkalcemi (ökad kalciumnivå i blodet)

**UL:** 100 µg/dag (Efsa 2012b)

**Intag från kosten:** p95 = 22,6 µg/dag, kvinnor och män efter scenarioräkning med högre berikningsnivåer av vitamin D i livsmedel

**Beräkningsmetod:** UL - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
100 - 22,6 = 77,4 µg/dag

**Brist:** ökad mortalitet, rakit (barn), osteomalaci, ökad fallrisk

**RI:** vuxna 10 µg/dag, individer över 75 år och individer som undviker solen 20 µg/dag

### 4.3.1 Vetenskapliga underlag

Vitamin D är viktigt för att reglera kalciumbalansen i ben. Brist på vitamin D kan orsaka rakit hos barn och osteomalaci hos vuxna. Brist är också kopplat till hjärt- och kärlsjukdomar, cancer, autoimmuna sjukdomar och ökad mortalitet (NNR, 2014, Efsa, 2016). Vitamin D syntetiseras i huden vid exponering för UVB-strålning. I de nordiska länderna är UVB-strålningen för låg under vintermånaderna för att huden ska kunna syntetisera vitaminet. Därför är det viktigt att få i sig vitamin D via maten under vinterhalvåret. Livsmedelsverket har nyligen infört regler för berikning av vitamin D i fler livsmedelsprodukter än tidigare för att säkerställa god status hos befolkningen. Detta förväntas höja vitamin D-nivåerna i befolkningen.

Högt intag av vitamin D kan leda till ökade koncentrationer av 25(OH)D i serum. Väldigt höga nivåer av 25(OH)D kan leda till hyperkalcemi. Hyperkalcemi definieras som en serumkoncentration av kalcium >2,75 mmol/L. Gränsvärdet kan dock variera något mellan olika laboratorier (Efsa, 2012b). Hyperkalcemi kan leda till trötthet, muskelsvaghet, anorexi, illamående, kräkningar, förstoppning, arytm, kalcifiering av vävnad och ofrivillig viktminskning. Obehandlat kan det på lång sikt orsaka njursten och försämrad njurfunktion.

Ytterligare negativa effekter som kopplats till höga intag av vitamin D eller höga koncentrationer av 25(OH)D är ökad benägenhet att falla, frakturer, ökad risk för pankreas- och prostatacancer och ökad mortalitet (SACN, 2016). Evidensen är dock inte lika stark som för ökad risk för hyperkalcemi. Flera observationsstudier har visat ett U- eller J-format samband mellan mortalitet och koncentration av 25(OH)D där risken för död är högst vid låga nivåer av 25(OH)D (EFSA, 2012b).

Efsas värdering av UL (EFSA, 2012b) inkluderar flera olika studier. UL baseras främst på två små dos-responsstudier i människa. I en studie fick 67 män (medelålder 29 år) 0, 25, 125, eller 250 µg



vitamin D/dag under 20 veckor (Heaney et al., 2003). Serumkoncentrationen 25(OH)D ökade i proportion till dosen. Ingen deltagare fick hyperkalcemi. I den andra studien (Barger-Lux et al., 1998) fick 116 män (medelålder 28 år) 25, 250 eller 1250 µg vitamin D/dag under 8 veckor. Kalciumkoncentrationen i blodet ökade inte.

Efsa tog fram UL genom att utgå från 250 µg/dag som NOAEL. Med hänsyn till att studierna var små och på grund av andra potentiellt negativa effekter av kronisk högkonsumtion tillämpade Efsa en osäkerhetsfaktor på 2,5. Det resulterande i ett UL på 100 µg/dag, vilket även inkluderade gravida och ammande eftersom inga negativa effekter rapporterats i studier där mödrar och barn fick upp till 100 µg/dag. Vitamin D var inte kopplat till hyperkalcemi i de två studierna som Efsa baserade NOAEL på. Därför råder det viss osäkerhet om vilka doser som kan inducera hyperkalcemi. Doser som kan leda till negativa effekter har visat sig kunna variera mellan individer (Malihi et al., 2016). I studier där man sett att 25(OH)D-koncentrationer var relaterat till negativa effekter var det stor spridning på vilka koncentrationer som var relaterat till negativa effekter (Efsa, 2012b).

Den nyligen publicerade VITAL-studien (VITamin D and Omega-3 TriaL), en randomiserad placebo kontrollerad studie med 25000 män och kvinnor över 50 år, fann inga negativa konsekvenser av ett intag på 50 µg vitamin D från kosttillskott varje dag under 5 år (Manson et al., 2019).

#### 4.3.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverket bedömer att riskvärderingen kan utgå från Efsas UL. Genom att subtrahera intaget hos den 95:e percentilen i befolkningen fås en säker dos för kosttillskott.

Den bedömda säkra dagsdosen av vitamin D i kosttillskott är 77,4 µg/dag.

## 4.4 Vitamin E

**Kritisk effekt:** koagulering av blod

**Känsliga grupper:** Personer som tar antikoagulanter

**UL:** 300 mg/dag som kosttillskott (Efsa 2003d)

**Intag från kosten:** p95 = 21,4 mg/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:** 300 mg/dag

**Brist:** neurologisk skada (mycket ovanligt)

**RI:** vuxna 13 mg/dag

#### 4.4.1 Vetenskapliga underlag

Efsas värdering för UL (Efsa, 2003d) är främst baserat på studien av Meydani et al (Meydani et al., 1998). Detta är en 4 månader lång dubbelblindad placebokontrollerad studie där 88 friska personer

antingen fick placebo eller 60, 200 respektive 800 internationella enheter (IU) vitamin E. Den kritiska effekten var blodkoagulering. Eftersom man inte kunde konstatera någon effekt på koagulering i någon av grupperna sattes NOAEL till 540 mg/dag (800 IU). Efsa tillämpade en osäkerhetsfaktor på 2, vilket ger ett avrundat UL-värde på 300 mg/dag. I Sverige ligger kostintaget i den 95:e percentilen på 21,4 mg/dag vilket är långt ifrån UL.

#### 4.4.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från Efsas UL. Eftersom dosen har värderats som intag från kosttillskott beaktas inte intaget från kosten.

Den bedömda säkra dagsdosen av vitamin E i kosttillskott är 300 mg/dag.

## 4.5 Nikotinamid

Nikotinamid är en form av niacin. De olika formerna av niacin har olika effekter och bedömdes därför var för sig.

**Kritisk effekt:** inte aktuellt

**UL:** 900 mg/dag för kosttillskott och berikning (SCF 2002b).

**Intag från kosten:** p95 = 34 mg preformerat niacin eller 57 NE/dag, kvinnor och män.

**Beräkningsmetod:** UL

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
900 mg/dag

**Brist:** allvarlig brist på niacin ger hudsjukdomen pellagra. Denna sjukdom ses mest i befolkningar som äter en majsbaserad kost med låg biotillgänglighet av niacin.

**RI:** kvinnor 15 niacinekvivalenter (NE)/dag, män 18 NE/dag

### 4.5.1 Vetenskapliga underlag

Tillförseln av niacin omfattar både det niacin som finns ursprungligt (preformerat) i maten och det niacin som bildas i kroppen av aminosyran tryptofan. UL-värdet baseras på intag från enbart kosttillskott och berikning.

SCF tog fram ett UL år 2002 som baseras på flera humana dos-responsstudier (SCF, 2002b). Toxiciteten verkar generellt vara låg. Endast ett rapporterat fall av levertoxicitet i en patient som fått ett högdospreparat av nikotinamid och inga signifikanta negativa effekter rapporterades i flertalet studier som undersökte möjliga hälsofördelar med nikotinamid hos patienter med eller med risk för diabetes. Dessa studier använde doser motsvarande 3 g/dag under tidsperioder på upp till 3 år. Det finns inga studier som indikerar negativa effekter efter konsumtion av nikotinamid som finns naturligt i mat.

## 4.5.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från det UL som SCF tog fram 2002. Eftersom UL är baserat på kosttillskott behöver intaget från maten inte beaktas. Den bedömda säkra dagsdosen av nikotinamid i kosttillskott är 900 mg/dag.

## 4.6 Nikotinsyra

Nikotinsyra är en form av niacin. De olika formerna av niacin har olika effekter och bedömdes därför var för sig.

**Kritisk effekt:** flushing/rodnad, dilatation av blodkärl

**UL:** 10 mg/dag för kosttillskott och berikning (SCF, 2002b).

**Intag från kosten:** p95 = 34 mg preformerat niacin eller 57 NE/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
10 mg/dag

**Brist:** allvarlig brist på niacin ger hudsjukdomen pellagra. Denna sjukdom ses mest i befolkningar som äter en majsbaserad kost med låg biotillgänglighet av niacin.

**RI:** kvinnor 15 niacinekvivalenter (NE)/dag, män 18 NE/dag

### 4.6.1 Vetenskapliga underlag

Vid höga intag av nikotinsyra från kosttillskott kan många individer uppleva flushing/rodnad (brännande och kliande ansikte, armar och bröstorg). Vid måttligt högt intag av nikotinsyra som kosttillskott (> 35 mg/dag) är magpåverkan möjlig biverkning. Långtidsanvändning av höga doser (>500 mg/dag), som är en vanlig behandling vid höga blodfetter, kan vara levertoxiskt. Det finns inga studier som indikerar negativa effekter av konsumtion av nikotinsyra som finns naturligt i livsmedel.

Trots att flushing/rodnad kan ses som en mild biverkan har den använts som kritisk effekt på grund av samband med eventuell risk för övergående episoder av lågt blodtryck, i synnerhet bland äldre. SCF:s UL (SCF, 2002b) baseras på två äldre dos-responsstudier (Sebrell and Butler, 1938, Spies et al., 1938). I studien av Sebrell och Butler fick grupper om 6 individer inta 10, 30 eller 50 mg nikotinsyra per dag under 92 dagar. Flushing rapporterades dosrelaterat hos 0, 2 respektive 4 individer. I studien av Spies rapporterades flushing hos 5 av 100 individer (5%) efter en enskild dos av 50 mg nikotinsyra, 50 individer (50 %) upplevde flushing efter 100 mg nikotinsyra och alla individer upplevde flushing efter en dos av 500 mg nikotinsyra. Trots att SCF ansåg det som osannolikt att flushing skulle uppstå upprepat efter doser lägre än 50 mg användes studien resultatet av Sebrell och Butler (1938) som huvudsakligt underlag för att sätta ett UL. I den studien rapporterades flushing vid enstaka tillfällen hos en person vid doser av 30 mg/dag och LOAEL sattes därför till 30 mg/dag. SCF applicerar en osäkerhetsfaktor på 3 på grund av att det var en liten studie under relativt kort tid. SCF:s bedömning är att UL inte omfattar gravida och ammande på grund av att det saknas data för negativa effekter hos dessa grupper.

Även IOM (1998) och EVM (2003) har baserat sina respektive UL på studien av Sebrell och Butler (Sebrell and Butler, 1938) med stöd av studien av Spies et al (Spies et al., 1938). Båda värderingar fastställde dock att LOAEL motsvarade 50 mg/dag, men instituten tillämpade olika osäkerhetsfaktorer: 1,5 (IOM) respektive 3 (EVM). Därmed kom IOM fram till ett UL på 35 mg/dag (för niacin) och EVM kom fram till ett GL (guidance level) på 17 mg/dag (för nikotinsyra).

#### 4.6.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Osäkerheterna är stora eftersom UL är baserat på gamla studier av låg kvalitet. Till exempel var studien av Sebrell och Butler okontrollerad, det vill säga den hade ingen kontrollgrupp och studien av Spies et al gav bara en enskild dos nikotinsyra. Det saknas vetenskapligt underlag vad gäller negativa effekter hos gravida, ammande och barn. På grund av osäkerheterna är Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från det UL som SCF tog fram 2002. Eftersom UL-värdet baseras på intag från enbart kosttillskott och berikning och de negativa effekter som rapporterats endast relaterar till intag via kosttillskott beaktas inte intaget från kosten.

Den bedömda säkra dagsdosen av nikotinsyra i kosttillskott är 10 mg/dag.

## 4.7 Vitamin B6

**Kritisk effekt:** sensorisk neuropati (bland annat stickningar i fingrar)

**UL:** 25 mg/dag (SCF 2000f).

**Intag från kosten:** p95 = 3,6 mg/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
25 - 3,6 = 21,4 mg/dag

**Brist:** brist som beror på att man fått i sig för lite vitamin B6 genom maten är mycket ovanligt, eftersom vitaminet finns i nästan allt vi äter. Typiska kliniska symptom på vitamin B6-brist är anemi (blodbrist) och neurologiska avvikelser.

**RI:** kvinnor 1,2 mg/dag, män 1,5 mg/dag

#### 4.7.1 Vetenskapliga underlag

Det finns stark evidens för att doser om mer än 500 mg/dag B6 i form av pyridoxin hydroklorid är neurotoxiska. Evidensen för negativa effekter vid intag under 500 mg/dag är svagare. IOM (1998) satte ett UL på 100 mg/dag. Fastställandet baserades på ett NOAEL på 200 mg/dag från två, relativt korta och små humanstudier med kvinnor som behandlades för premenstruella symptom och kapraltunnelsyndrom (Bernstein and Lobitz, 1988, Del Tredici et al., 1985). En osäkerhetsfaktor på 2 tillämpades.

SCF (2000f) bedömde att ett NOAEL inte kunde sättas baserat på ovan nämnda studier utan konstaterade att 100 mg/dag inte kunde uteslutas som effektnivå för utveckling av sensorisk neuropati. Slutsatsen baserades på en tvärsnittsstudie som inkluderade 172 kvinnor som behandlades på grund av premenstruella symptom (Dalton and Dalton, 1987). Sextio procent av kvinnorna hade neurologiska symptom. Intaget av pyridoxin (medelintag 117 mg/dag) skiljde sig inte mellan de som hade symptom

och de som inte hade det. Kvinnor med symptom hade dock använt vitamin B6 en längre tid jämfört med kvinnorna utan symptom (medel 2,9 vs 1,6 år). Baserat på tvärsnittsstudien och fallstudier föreslog SCF 100 mg/dag som LOAEL. En osäkerhetsfaktor på 2 tillämpades för att ta hänsyn till långtidsintag och ytterligare en faktor 2 för att ta hänsyn till brister i data. UL föreslogs därför till 25 mg/dag. Studien av Dalton och Dalton togs inte med i IOM:s underlag på grund av att den bedömdes ha för många svagheter.

#### 4.7.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från SCF:s UL på 25 mg/dag och subtrahera intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen.

Den bedömda säkra dagsdosen av vitamin B6 i kosttillskott är 21,4 mg/dag.

## 4.8 Folsyra

**Kritisk effekt:** maskerar B12-brist som kan medföra neurologiska skador

**UL:** 1000 µg/dag (SCF 2000b)

**Intag från kosten:** p95 = 415 µg/dag (folat och folsyra från berikning), kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
1000 - 415 = 585 µg/dag

**Brist:** megaloblastisk anemi (blodbrist då de röda blodkropparna är omogna och större än normalt), ökad risk för ryggmärgsbråck hos barnet om mamman har brist i början av graviditeten, förhöjda homocysteinnivåer (kan öka risken för hjärt- och kärlsjukdom)

**RI:** vuxna 300 µg/dag, kvinnor i barnafödande ålder 400 µg/dag, gravida och ammande 500 µg/dag. Rådet om folsyra (supplement med 400 µg/dag) till kvinnor som kan tänkas bli gravida ingår ej i RI.

#### 4.8.1 Vetenskapliga underlag

Folat och folsyra är olika former av samma B-vitamin. Folat finns naturligt i mat medan folsyra är ett konstgjort framställt folat som används vid berikning och i kosttillskott. För folsyra saknas toxikologiska utvärderingar av höga doser. SCF:s UL-värde baseras istället på studier hos patienter med pernicios anemi (B12-brist beroende på bristande upptag från maten) som fått höga doser folsyra (SCF, 2000b). Hos dessa personer kan höga intag av folsyra orsaka att B12-brist maskeras och detta kan medföra neurologiska skador. Det inte kan uteslutas att tillskott av folsyra till personer med B12-brist kan öka risken för neurologiska symptom eftersom humanstudier inte har visat entydiga belägg. Därför sattes detta som den allvarligaste negativa effekten. I de flesta studier där neurologiska symptom har kunnat påvisas efter tillskott av folsyra var intaget >5 mg/dag, medan intag mellan 1-5 mg/dag endast resulterat i fåtal fall. LOAEL sattes till 5 mg/dag och UL till 1 mg/dag eftersom det inte är troligt att ett intag upp till 1 mg folsyra orsakar maskering av hematologiska symptom hos personer med pernicios anemi (SCF, 2000b). UL inkluderar också gravida och ammande.

Norska VKM övervägde om UL behövde revideras eftersom nya studier har föreslagit ett möjligt samband mellan höga intag av folsyra och risk för cancer (VKM, 2015b). Därför genomfördes en

genomgång av vetenskaplig litteratur som omfattade perioden mellan år 2009 och 2014. Många studier inkluderade dock flera vitaminer och/eller mineraler samtidigt. Utifrån resultat från (Figueiredo et al., 2011) ansågs en meta-analys relevant för utvärderingen. Meta-analysen omfattade patienter med kolorektala adenom (godartade tumörer i tjocktarm eller ändtarm) som har en ökad risk för att utveckla cancer. Deltagarna fick 1 mg folsyra/dag i 3-6 år och resultaten visade ingen ökad risk för adenom eller koloncancer. VKM drog därmed slutsatsen att UL inte behövde revideras.

#### 4.8.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverket bedömer att det är lämpligt att utgå från UL (1000 µg) och subtrahera intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen. Bedömningen baseras på VKM:s slutsats om att det UL som SCF fastställde år 2000 inte behöver revideras.

Den bedömda säkra dagsdosen av folsyra i kosttillskott är 585 µg/dag.

### 4.9 Vitamin C

**Kritisk effekt:** gastrointestinala besvär.

**UL:** UL kunde inte fastställas. Acceptabel daglig dos är 1000 mg/dag från kosttillskott (Efsa, 2004a)

**Intag från kosten:** p95 = 193 mg/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** Acceptabel daglig dos från kosttillskott

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:** 1000 mg/dag

**Brist:** det är i dag ovanligt med brist på vitamin C i Sverige. Lindrig brist kan ge trötthet, svaghet och irritation. Allvarlig brist kan i sällsynta fall ge skörbjugg, med symptom som inflammationer i tandkötet, försämrad sårhäkning och infektionskänslighet.

**RI:** vuxna 75 mg/dag

#### 4.9.1 Vetenskapliga underlag

Efsa (2004a) bedömer att data saknas för att kunna sätta ett UL, men argumenterar för att negativa gastrointestinala effekter inte har observerats i de humanstudier som studerat vitamin C-tillskott om 1 g/dag, som ytterligare intag till normal kost. Effekter har dock rapporterats vid intag av 3-4 g/dag som kosttillskott. De flesta studier som har påvisat dessa effekter har dock haft som huvudsyfte att studera positiva hälsoeffekter. Utvärdering av negativa effekter har därmed inte varit del av studiedesignen. Vitamin C har låg akut toxicitet, men säkerheten av långtidsanvändning av högdospreparat har inte utvärderats systematiskt. Det är osäkert om höga intag av vitamin C ökar njurens utsöndring av oxalat, vilket ökar risken för njursten. Resultat från observationsstudier tyder på en ökad risk för njursten, framförallt för män, vid doser liknande de som kopplats till ökad risk för gastrointestinala besvär (Thomas et al., 2013, Ferraro et al., 2016). Efsa konstaterar att det saknas data för att stödja den allmänna uppfattningen att höga intag av vitamin C är säkert. Andra negativa effekter vid höga intag inkluderar akut gastrointestinal intolerans (till exempel uppblåsthet, diarré, flatulens eller övergående kolik).

#### 4.9.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Eftersom inga negativa gastrointestinala effekter har observerats i de humanstudier som studerat kosttillskottsintag av vitamin C om 1 g/dag är Livsmedelsverkets bedömning att utgå från Efsas värdering. Eftersom dosen har värderats som kosttillskott beaktas inte intaget från kosten.

Den bedömda säkra dagsdosen av vitamin C i kosttillskott är 1000 mg/dag.

#### 4.10 Kalcium

**Kritisk effekt:** Efsa (Efsa, 2012a) nämner ingen kritisk effekt, men SCF (SCF, 2003a) baserar UL på den kritiska effekten milk alkali syndrome (MAS), ett syndrom som karakteriseras av alkalos och hyperkalcemi vilket bland annat kan leda till nedsatt njurfunktion.

**UL:** 2500 mg/dag (Efsa, 2012a)

**Intag från kosten:** p95 = 1475 mg/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
2500 - 1475 = 1025 mg/dag

**Brist:** risk för benskörhet, högt blodtryck, Alzheimers, diabetes.

**RI:** vuxna 800 mg/dag

##### 4.10.1 Vetenskapliga underlag

Efsas underlag för UL baseras på flera långa interventionsstudier där det inte har uppmätts några negativa effekter av intag upp till 2500 mg/dag (Efsa, 2012a). Resultaten från de olika studierna är inte helt samstämmiga. Vissa studier visar på en ökad risk vid nivåer som överstiger 2000 mg/dag. Dessa studier studerade främst MAS, njurfunktion, njursten hjärt-kärlsjukdomar och prostatacancer. Med avseende på prostatacancer finns enbart belägg för att 2000 mg/dag är en säker dos.

SCF kom fram till samma UL som Efsa (Efsa, 2012a). Det är dock oklart om MAS kan härledas till endast kalcium eller om det måste vara i form av natriumbikarbonat eller kalciumkarbonat.

##### 4.10.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från Efsas UL och subtrahera intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen.

Den bedömda säkra dagsdosen av kalcium i kosttillskott är 1025 mg/dag.



## 4.11 Magnesium

**Kritisk effekt:** laxerande effekt, diarré. För friska individer helt reversibelt inom 1-2 dagar.

**Känsliga grupper:** barn (< 8 år) och individer med nedsatt njurfunktion

**UL:** 350 mg/dag i kosttillskott (VKM, 2016)

**Intag från kosten:** p95 = 520 mg/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
350 mg/dag

**Brist:** magnesiumbrist är ytterst ovanligt men kan uppstå vid kostrestriktion eller vid vissa sjukdomar. Brist på magnesium kan ge hämmad tillväxt, beteendestörningar och störningar i hjärtfunktionen. Allvarlig magnesiumbrist kan ge kramp.

**RI:** kvinnor 280 mg/dag, män 350 mg/dag

### 4.11.1 Vetenskapliga underlag

Amerikanska IOM ansåg att det inte behövs ett UL för magnesiumintag från kosten eftersom man inte har sett några skadliga effekter vid sådant intag (IOM, 1997). Däremot sattes ett UL på 350 mg/dag för magnesium från andra källor än vanlig mat. Värdet baserades på LOAEL i en studie där 6 av 21 patienter utvecklade diarré vid intag av 360 mg magnesiumklorid/dag (Bashir et al., 1993). En osäkerhetsfaktor på 1 tillämpades på grund av att diarré betraktades som en mild och tillbakagående effekt. IOM poängterade dock att vissa mer känsliga individer kan utveckla diarré eller gastrointestinala symptom vid doser som tolereras väl av andra.

I SCF:s värdering identifierades ett LOAEL på 360 mg magnesium/dag, medan ingen laxerande effekt observerades vid 250 mg/dag. Värderingen baserades på 20 studier, som sträckte sig från 1 till 72 veckor (SCF, 2001). Baserat på NOAEL och en osäkerhetsfaktor på 1 fastställde SCF UL till 250 mg/dag för lättlösliga magnesiumsalter (till exempel klorid, sulfat, aspartat, lactat). Toxisk hypermagneseми, vilket yttrar sig som lågt blodtryck och muskelsvaghet, sågs vid orala magnesiumdoser högre än 2500 mg, dvs. doser som överskrider UL med en faktor 10.

Norska VKM genomförde en litteratursökning för att identifiera humanstudier på negativa hälsoeffekter orsakade av magnesium (VKM, 2016). Enligt sammanställningen av litteratursökningen kunde inga nya belägg angående skadliga effekter av magnesium identifieras. Resultaten överensstämmer också med den litteratursökning som Livsmedelsverket genomförde i maj 2019.

Eftersom den kritiska effekten (gastrointestinala symptom) är mild, snabbt övergående och att inget NOAEL kunde identifieras, ansåg VKM att det var lämpligt att basera UL för magnesiumsalter i kosttillskott på LOAEL från IOM (1997). Av samma skäl ansågs osäkerhetsfaktorn 1 tillämpbar för att fastställa UL (VKM, 2016). VKM föreslog därför ett UL på 350 mg per dag för magnesiumsalter hos vuxna, enligt IOM:s förfarande (IOM, 1997). Detta UL täcker också RI för den vuxna befolkningen.

### 4.11.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Inga randomiserade, placebo-kontrollerade försök, med tillskott av magnesium i mer än fyra månader kunde identifieras i Livsmedelsverkets litteratursökning. Således finns inga tillgängliga uppgifter om



långtidsanvändning av magnesium. Kliniska försök har syftat till att undersöka positiva och inte negativa effekter av magnesium, vilket är en begränsning hos dessa studier. Negativa effekter har rapporterats, men de var oftast baserade på självrapportering i frågeformulär och fokuserade på symptom i mag-tarmkanalen på grund av osmotisk diarré. Det finns indikationer på att intag av magnesium kan interagera med upptaget av andra tvåvärdade katjoner, som zink, kalcium och järn. Det finns dock få experimentella data från humanpopulationer vad gäller dessa interaktioner. Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från VKM:s UL på 350 mg/dag. Eftersom dosen har värderats som kosttillskott beaktas inte intaget från maten.

Den bedömda säkra dagsdosen av magnesium i kosttillskott är 350 mg/dag.

## 4.12 Järn

**Kritisk effekt:** mag-tarm-påverkan

**UL:** 45 mg (IOM, 2001)

**Intag från kosten:** p95 = 17,5 mg/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
45-17,5 = 27,5 mg/dag

**Brist:** risk för brist finns särskilt hos kvinnor i fertil ålder på grund av blodförlust i samband med menstruation. Den viktigaste effekten av brist är sämre fysisk prestation till följd av minskade nivåer av hemoglobin och myoglobin. Järnbristanemi kan försämra psykomotorisk utveckling och kognitiv prestation.

**RI:** kvinnor 15 mg/dag, kvinnor som genomgått klimakteriet 6 mg/dag, män 9 mg/dag

### 4.12.1 Vetenskapliga underlag

Effekterna av höga intag av järn kan vara allvarliga, särskilt för småbarn. Akut oral dos om 60 mg/kg kroppsvikt kan vara dödlig, men doser om 10-20 mg/kg kroppsvikt orsakar inte akut systemisk toxicitet (Efsa, 2004). Personer med hereditär hemokromatos och kroniska alkoholister är mest känsliga. Hos personer med hereditär hemokromatos är järnabsorptionen 2-3 ggr högre än normalt. Hemokromatos räknas som en vanlig ärftlig sjukdom i Sverige med en prevalens på ca 0,5% i befolkningen. Kliniska symptom vid hemokromatos är förstoring av levern, leverfibros (bindvävsinlagring), hepatom (tumör), ledinflammation, diabetes, kardiomyopati (hjärtmuskelsjukdom) och hjärtsvikt.

På grund av den svaga korrelationen mellan järnintag och biokemiska markörer för järnstatus, mellan biokemiska markörer och kroppsdepåer samt mellan kroppsdepåer och faktiska kliniska effekter gjorde Efsa bedömningen att inte sätta något UL (Efsa, 2004). Baserat på sambandet mellan järn och risk för hjärt-kärlsjukdom, cancer eller diabetes gick det inte heller att etablera ett dos-respons-samband med järnintag enligt Efsa.

JECFA föreslog ett GL (guidance level) på 50 mg/dag baserat på att normala individer har konsumerat kosttillskott om 50 mg järn/dag (tvåvärd form) under lång tid utan några negativa effekter (JECFA/WHO, 2003).

IOM (2001) föreslog ett UL på 45 mg för vuxna. UL baserades dock enbart på akuta mag-tarm-symptom och tog inte hänsyn till andra, kroniska och mer allvarliga potentiella effekter (IOM, 2001).

Trots att det inte gått att fastställa ett kausalt samband mellan järnintag och kronisk sjukdom (hjärt-kärlsjukdom, diabetes, cancer) förespråkar både NNR och IOM att vissa grupper, såsom vuxna män och postmenopausala kvinnor, bör undvika järnintag över nuvarande näringsrekommendationer.

#### **4.12.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott**

Det vetenskapliga underlaget om höga intag av järn och negativa hälsoeffekter är osäkert. Få kliniska studier har utvärderat höga intag och olika kliniska utfall. JECFA:s GL refererar inte till någon specifik studie utan tillämpar istället ett expertutlåtande ifrån en grupp hematologer. IOM:s UL tog inte hänsyn till andra, kroniska och mer allvarliga potentiella effekter. Livsmedelsverkets bedömning är ändå att utgå från IOM:s UL eftersom övertygande data saknas för andra effekter. Det är dessutom lägre än värdet ifrån JECFA så det innebär inte någon ökad risk jämfört med deras rekommendation. Från det UL som IOM fastställt subtraheras intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen.

Prevalensen av järnbrist (serum ferritin < 15 mg/L) är relativt hög i förhållande till andra näringsämnen. Hos kvinnor i fertil ålder är prevalensen omkring 10-20% i Sverige. Vid järnbrist kan man behöva behandla med högre mängder järn än den säkra dagsdosen. För detta ändamål finns det läkemedel med högre doser.

Den bedömda säkra dagsdosen av järn i kosttillskott är 27,5 mg/dag.

## 4.13 Koppar

**Kritisk effekt:** leverskador, men kan även ge andra symptom

**Känsliga grupper:** barn, potentiellt gravida och ammande kvinnor och individer med Wilson's eller Menkes sjukdom

**UL:** 5 mg (SCF, 2003b). UL inkluderar inte gravida och ammande kvinnor eftersom man ansåg att data saknades.

**ADI:** 0,15 mg/kg kroppsvikt och dag, dvs ca 10 mg/kg kroppsvikt och dag för en vuxen som väger 70 kg (Efsa, 2018)

**Intag från kosten:** medelintag befolkningen: 1-2 mg/dag, per capita: 1,4 mg/dag, uppskattat högt intag: 3 mg/dag

**Beräkningsmetod:** UL - uppskattat intag

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
5 - 3 = 2 mg/dag

**Brist:** brist på koppar är ovanligt och uppstår mest vid vissa tarmsjukdomar. Brist på koppar kan ge anemi, blodbrist, och störd benbildning hos barn, liksom störd hjärnfunktion hos vuxna.

**RI:** vuxna 0,9 mg/dag, gravida kvinnor 1,0 mg/dag, ammande kvinnor 1,3 mg/dag

### 4.13.1 Vetenskapliga underlag

SCF valde leverskada som den mest kritiska effekten i fastställandet av UL, eftersom det bedömdes vara den mest tillförlitliga indikatorn för långtidsintag av koppar (SCF, 2003b). Ett NOAEL på 10 mg/dag baserades på avsaknad av negativa effekter på leverfunktion i en studie på människor. En osäkerhetsfaktor på 2 tillämpades, vilket är tillräckligt för att ta hänsyn till potentiell variation i normalbefolkningen. Därmed fastställdes ett UL på 5 mg/dag.

I Efsas utvärdering av koppar som växtskyddsmedel fastställdes ett ADI till 0,15 mg/kg kroppsvikt och dag (dvs ca 10 mg/dag för vuxna). Värdet baserades på samma humanstudier som WHO använt i en tidigare värdering (Efsa, 2018). Värdet stöds även av flera djurstudier: NOAEL är 15 mg/kg kroppsvikt och dag baserat på reproduktionstoxicitet i råttor och ökade kopparnivåer i lever, njure och mjälte, samt förhöjda serumnivåer i hund (Efsa, 2018).

Kopparhomeostas är generellt välreglerat i kroppen. Symptom till följd av ett för högt intag av koppar kan uppstå indirekt genom mekanismer som reglerar koppar (VKM, 2017a). Dessa symptom inkluderar humörsvängningar, trötthet, irritation och andra vaga psykologiska symptom. Kroniskt högt intag av koppar kan leda till lever- och njurskada, samt även zinkbrist. Akut toxicitet orsakar symptom i mag-tarmkanalen och kan så småningom leda till blödningar.

VKM föreslog att använda det UL på 5 mg/dag som SCF satte år 2003 (VKM, 2017a). Även NNR har tillämnat UL från SCF (NNR, 2014). IOM och EVM fastställde ett UL på 10 mg/dag, baserat på i huvudsak samma studier, men med en lägre osäkerhetsfaktor, 1 (IOM, 2001, EVM, 2003).

Det finns inga intagsdata för koppar från Riksmaten vuxna. I Livsmedelsverkets egna underlag finns dock ett uppskattat värde på 1-2 mg/dag som kan betraktas som ett medelintag (Livsmedelsverket, 2017a). Värdet överensstämmer även med värdet i riskvärderingar från Efsa (Efsa, 2018). Enligt Matkorgen 2015 är intaget per capita 1,4 mg/dag från maten (Livsmedelsverket, 2017b). Enligt VKM kommer mer än 90 procent av kopparintaget från maten hos människor som bor i områden där halten i dricksvatten är låg (<0,1 mg/L). Högre halter av koppar i dricksvatten kan förekomma. I dricksvatten provtaget på Livsmedelsverket var halten 0,3 mg/L (Livsmedelsverket, 2017b). Det finns ett nationellt gränsvärde på 0,2 mg/L. Det innebär att dricksvatten kan bidra till kopparintaget med upp till ca 0,6 mg/dag.

UL på 5 mg/dag ansågs inte applicerbart på gravida eller ammande, på grund av otillräckliga data för dessa grupper (SCF, 2003b). Hos barn verkade leverskada uppträda endast hos de som hade en predisposition för förhöjd koppertoxicitet. En annan osäkerhet är att ytterligare kopparintag från dricksvatten kan vara avsevärd och kan behöva tas hänsyn till (SCF, 2003b).

Uppgiften om ett dagligt intag av koppar på 1-2 mg från maten är osäker (Livsmedelsverket, 2017b). Livsmedelsverket saknar egna data för beräkningar och spridning av intag inom befolkningen är okänd. Enligt danska matvaneundersökningar är medianintaget av koppar högre, 3-4,6 mg/dag hos den 50:e percentilen av den vuxna befolkningen (DTU, 2015). Danmark har man därför föreslagit ett maxvärde på 0,4 mg per dos. Enligt VKM:s scenarioberäkningar skulle ett dagligt intag av kosttillskott som innehåller 3 mg koppar eller mer, leda till att den övre tolerabla intagsnivån överskrids hos vuxna och 13-åringar som har ett högt kopparintag från vanligt mat (95:e percentilen) (VKM, 2017a). Norska 9-åringar överskrider UL vid användning av kosttillskott som innehåller 2 mg koppar per dag.

#### **4.13.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott**

Efsas UL på 5 mg/dag för vuxna (gäller ej gravida och ammande kvinnor) bedöms vara mest lämplig att använda. Detta eftersom data för intag är väldigt osäkra. Ett medelintag om 1-2 mg/dag från maten har uppskattats (Livsmedelsverket, 2017a) och enligt Matkorgen är intaget per capita 1,4 mg/dag (Livsmedelsverket, 2017b). Det finns grupper i befolkningen som skulle kunna ha ett högre intag, både från maten och potentiellt från dricksvatten. Enligt danska matvaneundersökningar är medianintaget hos vuxna 3-4,6 mg/dag (DTU, 2015). Eftersom uppgifter från matkorgen avser ett medelintag och danska matvaneundersökningar uppskattar ett betydligt högre intag bedöms ett uppskattat högt intag på 3 mg/dag som realistiskt. Detta täcker även in individer med högt kopparintag. Det uppskattade intaget subtraheras från UL-värdet för koppar.

Den bedömda säkra dagsdosen av koppar i kosttillskott är 2 mg/dag.

## 4.14 Jod

**Kritisk effekt:** struma

**Känsliga grupper:** gravida och ammande kvinnor, foster och småbarn

**UL:** 600 µg (SCF 2002a)

**Intag från kosten:** p95 = 416 µg/dag, flickor och pojkar i årskurs 2 på gymnasiet

**Beräkningsmetod:** UL - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
600-416 = 184 µg/dag

**Brist:** struma (förstoring av sköldkörteln), svår jodbrist hos mamman är kopplat till försämrad utveckling av hjärnan hos fostret där kretinism är den allvarligaste effekten. Eventuella skador vid mild till måttlig jodbrist är mindre väl klarlagda.

**RI:** vuxna 150 µg/dag, gravida kvinnor 175 µg/dag, ammande kvinnor 200 µg/dag

### 4.14.1 Vetenskapliga underlag

Ett överintag av jod kan leda till rubbningar av sköldkörtelns aktivitet vilket kan resultera i struma, hypotyreos med eller utan struma, eller hypertyroidism beroende på individens tidigare och aktuella jodstatus och aktuell rubbning av sköldkörteln. Personer som har eller har haft jodbrist är mer känsliga för höga intag av jod. Foster och nyfödda barn är känsligare för hög exponering av jod än vuxna. Därför är det viktigt att gravida kvinnors intag inte överskrider UL (Pike and Zlotkin, 2018).

SCFs riskvärdering av jod inkluderade många studier, men UL baseras på två korta (två veckor) dos-respons-studier på ett fåtal deltagare (SCF, 2002a). Studierna fokuserar på biokemiska avvikelser i form av förhöjda halter sköldkörtelhormon, och inte på kliniska effekter. Den ena studien undersökte jodrelaterade parametrar bland 9 män (medelålder 34 år) och 23 kvinnor (medelålder 32 år) med normal sköldkörtelfunktion och vid doser om 250, 500 eller 1500 µg jod/dag under 14 dagar (Paul et al., 1988). Jodintaget från maten uppskattades till 200 µg/person/dag, vilket resulterade i ett totalt jodintag om 450, 700, eller 1700 µg/dag. Den andra studien inkluderade 10 män (medelålder 27 år) som exponerades för 500, 1500 eller 4500 µg jod/dag under 2 veckor (Gardner et al., 1988). Jodintaget från maten uppskattades till 300 µg/person/dag, vilket resulterades i ett totalt jodintag om 800, 1800 eller 4800 µg/dag. SCF kom fram till ett LOAEL på 1700 µg/dag baserat på ovan nämnda studier. För beräkning av UL tillämpades en osäkerhetsfaktor på 3 vilket resulterade i ett UL på 600 µg/dag. Detta UL anses gälla även för gravida och ammande. SCF menar också att resultaten stöds av en studie som omfattade exponering av joderat dricksvatten över 5 års tid vid liknande intagsnivåer (30 µg jod/kg kroppsvikt/dag, motsvarande ca 1800 µg jod/dag). I denna studie observerades inga kliniska effekter på sköldkörteln (Stockton and Thomas, 1978).

IOM kom fram till ett UL för vuxna på 1100 µg/dag, baserat på samma ovan nämnda studier som SCF, men de tillämpade en osäkerhetsfaktor på 1,5 (IOM, 2001).

Livsmedelsverket utförde en kompletterande litteratursökning som identifierade en systematisk översiktsartikel om överintag av jod i förhållande till sköldkörtelsjukdom inkluderade både interventions- och observationsstudier (Katagiri et al., 2017). Författarna till artikeln genomförde en metaanalys, men den inkluderade endast tre tvärsnittsstudier. Översiktsartikeln identifierade även en kinesisk dubbelblindad RCT på vuxna (n=256) som pågick under fyra veckor (Sang et al., 2012).

Deltagarna delades slumpmässigt in i 12 grupper som fick kosttillskott av jod i doser mellan 0-2000 µg/dag. Totalt jodintag, från kosttillskott och mat, varierade mellan ~250-2400 µg/dag. Subklinisk hypotyreos inträffade i grupperna som fått totalt intagit ~800 µg jod/dag (5%), samt 900-2400 µg jod/dag (15–47%). Endast en individ i gruppen som fick jodtillskott om 400 µg (totalintag ~800 µg) fortsatte uppvisa subklinisk hypotyreos tre månader efter avslutad studie.

#### 4.14.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverket anser att antalet studiedeltagare i de två dos-responsstudierna som UL baserades på är mycket små och att studierna pågick under kort tid. Det är därför osäkert om de kan användas som surrogat för kroniskt intag. Studien av Stockton och Thomas genomfördes på internier och hade inga precisa estimat för mat- och vätskeintag. Studien som identifierades i den systematiska litteraturöversikten inkluderade fler deltagare än de studier som användes i SCF:s bedömning av UL, men utfördes i en kinesisk befolkning. Det råder osäkerhet kring om kronisk exponering för de doser som användes skulle ha relevanta kliniska konsekvenser i friska individer utan sköldkörtelrubbing. Dessutom verkar vissa asiatiska befolkningar (t.ex. den japanska befolkningen) tolerera högre doser av jod jämfört med västerländska, vilket medför att resultat från studier av asiatiska befolkningar kanske inte är överförbara på europeiska befolkningar. Bedömningen är därför att SCF:s UL om 600 µg jod/dag bör användas som utgångspunkt för att sedan subtrahera intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen.

Den bedömda säkra dagsdosen av jod i kosttillskott är 184 µg/dag.

### 4.15 Zink

**Kritisk effekt:** sekundär kopparbrist (minskad absorption av koppar på grund av överintag av zink)

**UL:** 25 mg för kosttillskott (EVM 2003)

**Intag från kosten:** p95 = 17,4 mg/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:** 25 mg/dag

**Brist:** risken för zinkbrist är låg i Sverige.

Mild zinkbrist påverkar sårhäkning negativt, ger sämre motståndskraft för infektioner och tillväxt. Adekvat zinknutrition är i synnerhet viktigt för barn och behovet per kg kroppsvikt är störst under första tiden i livet.

**RI:** kvinnor 7 mg/dag, gravida kvinnor 9 mg/dag för, ammande kvinnor 11 mg/dag, män 9 mg/dag

#### 4.15.1 Vetenskapliga underlag

Kosttillskott med zink kan orsaka illamående och kräkningar redan vid intag omkring eller strax över rekommenderat intag (tolkat som intag utöver kostintag) (VKM, 2017c). Biverkningarna är vanligtvis mest uttalade under första dagen och kan minskas genom att dela upp den dagliga dosen av tillskottet i två eller flera tillfällen. Den största risken vid långvarigt överintag av zink är dock kopparbrist, vilket

är kopplat till flera kroniska sjukdomar. Kopparbrist är dock ovanligt på grund av den rikliga allmänna förekomsten av koppar i livsmedel.

SCF (2002c) fastställde ett UL på 25 mg/dag för totalt zinkintag. Värdet baserades på fyra humanstudier som fastställde NOAEL till ca 50 mg/dag. De studier som IOM (2001) och EVM (2003) baserade sina respektive värderingar på har dock visat på negativa effekter på markörer som är relevanta för sekundär kopparbrist vid intag av kosttillskott på 50 mg/dag. Detta talar för att NOAEL inte bör vara 50 mg/dag. Observerade negativa interaktioner mellan zink och andra näringsämnen finns vid intag av kosttillskott och inte vid intag av zink via mat. EVM konstaterar därför att det är mer relevant att sätta ett UL baserat på enbart kosttillskott. LOAEL bedömdes vara 50 mg baserat på fem humanstudier (i stort sett samma studier som IOM utgick från i sin värdering) (EVM, 2003). En osäkerhetsfaktor på 2 tillämpades för extrapolering till NOAEL, vilket resulterade i ett UL på 25 mg från kosttillskott. Ingen osäkerhetsfaktor för interindividuell variation bedömdes behövas eftersom värdet styrks av ett stort antal humanstudier (EVM, 2003).

#### **4.15.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott**

Studier har visat på negativa effekter vid intag av 50 mg zink/dag från kosttillskott. Därmed är ett NOAEL på 50 mg/dag troligen för högt. Summan av EVM:s UL från kosttillskott (25 mg/dag) och 95:e percentilen för intag bland svenska kvinnor och män (17,4 mg/dag) är 42 mg/dag och hamnar således under det intag på 50 mg/dag där negativa effekter observerats. Det är därför mer relevant att utgå från EVM:s UL på 25 mg från kosttillskott. Eftersom dosen har värderats som kosttillskott beaktas inte intaget från kosten.

Den bedömda säkra dagsdosen av zink i kosttillskott är 25 mg/dag.



## 4.16 Mangan

**Kritisk effekt:** neurotoxiska effekter (skakningar, svårigheter att gå, spasmer i ansiktsmuskler) som i slutändan blir permanenta neurologiska störningar, s.k. manganism.

**Känsliga grupper:** spädbarn och äldre anses vara extra känsliga för neurotoxiska effekter av mangan.

**UL:** vägledande värde 4 mg från kosttillskott (för den allmänna befolkningen) (EVM, 2003)

**Intag från kosten:** baserat på data i Matkorgen 2015 är det genomsnittliga intaget bland kvinnor och män 4,2 mg/dag.

**Beräkningsmetod:** föreslagen högsta dos i kosttillskott

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**

4 mg/dag för friska vuxna,

0,5 mg/dag för äldre

**Brist:** ytterst ovanligt. Hos andra däggdjur har brist lett till försämrad tillväxt, abnormt skelett, reproduktionsstörningar och koordinationsstörningar hos barn.

**Tillräckligt intag:** vuxna 3 mg/dag (Efsa, 2013)

### 4.16.1 Vetenskapliga underlag

I SCF:s riskvärdering från år 2000 drogs slutsatsen att det inte går att fastställa ett tillförlitligt UL för mangan (SCF, 2000c). Detta eftersom marginalen mellan orala effektnivåer hos människa och det uppskattade intaget från mat var väldigt låg. Med tanke på de neurotoxiska effekterna och potentiellt högre känslighet hos vissa grupper ansågs att intag av mangan i nivåer över de som normalt förekommer i mat och dryck kan innebära en risk för negativa hälsoeffekter.

IOM använde förhöjda koncentrationer av mangan i blodet och neurotoxicitet som kritiska negativa effekter för att fastställa UL (IOM, 2001). IOM tog också hänsyn till djurstudier, men dessa bedömdes ha för låg kvalitet för att användas som underlag för ett NOAEL. Ett NOAEL på 11 mg mangan/dag från mat identifierades baserat på data från människor som ätit västerländsk och vegetarisk kost med intag på upp till 10,9 mg/dag. Inga skadliga effekter kunde noteras. Ett LOAEL identifierades baserat på 47 kvinnor som fick kosttillskott med 15 mg mangan/dag i 124 dagar. Vid denna dos observerades en signifikant ökning av serumkoncentrationen av mangan efter 25 dagar och i manganberoende lymfocyt superoxid-dismutasaktivitet efter 90 dagar med tillskott. Man satte UL till 11 mg/dag för vuxna, med en osäkerhetsfaktor på 1 eftersom man utgick från humandata.

EVM drog slutsatsen att befintliga underlag inte var tillräckliga för att fastställa ett UL (EVM, 2003). De satte dock ett vägledande värde för den allmänna befolkningen på 4 mg mangan/dag från kosttillskott. Värdet baserades på en retrospektiv epidemiologisk studie (n = 115) där man inte observerade några toxiska effekter av 0,6-4,3 mg mangan/dag (Vieregge et al., 1995). Intaget av mangan var ett uppskattat långtidsintag (10-40 år) via dricksvatten och medelåldern i denna studie var



57 år. EVM bedömde att studien av Vieregge et al var tillräckligt stor för att inte behöva tillämpa en osäkerhetsfaktor vid fastställande av det vägledande värdet. EVM satte även ett vägledande värde för äldre på 0,5 mg mangan/dag från kosttillskott baserat på en annan retrospektiv epidemiologisk studie (Kondakis et al., 1989). I denna studie observerades inga effekter vid långvarigt (> 10 år) dricksvattenintag av mangan upp till 0,5 mg mangan/dag, däremot observerades neurotoxiska effekter vid en exponering på mellan 3,6-4,4 mg mangan/dag från vatten. Samtliga deltagare i studien var över 50 år och medelåldern var 66 år.

Efsa (2009) värderade fyra former av mangan. Den värderingen baserades på ovan nämnda värdering av EVM och fastställde att manganintag på 4 mg/dag från kosttillskott förmodligen inte har negativa effekter i den allmänna befolkningen och att tillskott på 0,5 mg mangan/dag förmodligen inte har negativa effekter bland äldre människor.

VKM stödjer Efsa/SCF i att det inte är möjligt att fastställa något UL för mangan (VKM, 2018b). I en rapport från 2012 om exponering för mangan, drogs slutsatsen att ingen oral nedre risknivå kunde tas fram för akut, intermediär eller kronisk exponering för överskott av mangan. Detta på grund av motsägelser i dos-responsförhållandet i de olika studierna (ATSDR, 2012). Det fanns inga intagsdata för norska konsumenter, utan VKM jämförde med uppgifter från dels Danmark med intag på 3,9 mg/dag hos vuxna, dels Sverige med intag på 4 mg/dag. Dessa intagsuppskattningar täcker in det tillräckliga intag som Efsa föreslår (Efsa, 2013). Enligt intagsuppskattningen från Danmark ligger intagen vid den 95:e percentilen på 4,3-7,2 mg/dag i åldersgrupperna 1-75 år (vuxna män inte inkluderade) (VKM, 2018b). Enligt VKM har irreversibla neurotoxiska skadliga effekter från intag av mangan vid doser nära tillräckliga intag rapporterats hos människa. Dessutom antas manganintaget i befolkningen vara tillräckligt och det finns inga vetenskapliga beläggför att inkludera mangan i kosttillskott. VKM anser att alla doser av mangan i kosttillskott kan vara förknippat med en ökad risk för skadliga hälsoeffekter (VKM, 2018b). Dricksvatten kan också vara en viktig källa till manganexponering. För närvarande tillämpas i Sverige ett riktvärde på 0,3 mg mangan/L i privata brunnar och ett gränsvärde på 0,05 mg/L i kommunalt dricksvatten<sup>5</sup> (LIVSFS 2017:2).

#### **4.16.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott**

Det finns många osäkerheter i befintliga toxikologiska studier, vilket har lett till att olika myndigheter och institut har kommit fram till olika slutsatser. Det finns inte heller helt tillförlitliga intagsdata för den svenska befolkningen, som visar variationen mellan individer. Befintligt underlag visar enbart på ett medelintag som baseras på data från Matkorgsundersökningen (Livsmedelsverket, 2017b). Dricksvatten kan bidra mycket till intaget, särskilt för individer med privat brunn som har höga halter mangan (upp till 0,3 mg/L). Livsmedelsverket bedömer att slutsatserna som EVM (EVM, 2003) och Efsa (2009) drog är rimliga.

Det innebär att ett manganintag på 4 mg/dag från kosttillskott förmodligen inte har negativa effekter i den allmänna befolkningen och ett tillskott på 0,5 mg mangan/dag förmodligen inte har negativa effekter bland äldre och kan betraktas som säker dagsdos. Eftersom dosen har värderats som kosttillskott beaktas inte intaget från kosten.

---

<sup>5</sup> <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/salt-och-mineraler1/mangan/>

## 4.17 Natrium

**Kritisk effekt:** risk för brist och risk för hjärt-kärlsjukdom.

**UL:** finns inte på grund av otillräckliga data, men Efsa (Efsa, 2019b) har satt ett ”safe and adequate level” om 2,0 g/dag vilket kan betraktas som ett populationsmål.

**Intag från kosten:** p95 = 5,0 g, kvinnor och män

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
Noll, i tillskott för daglig användning

**Brist:** brist på natrium är mycket ovanligt, men akut brist kan uppstå i extrema fall vid till exempel vid långvarig magsjuka eller stark svettning.

**RI:** inte fastställt, men enligt NNR 2012 bör intaget av salt minska hos de flesta vuxna i befolkningen. Befolkningsmålet är ett intag motsvarande 2,4 g natrium/dag.

### 4.17.1 Vetenskapliga underlag

Natrium och klorid förekommer vanligen tillsammans, i form av vanligt koksalt. De flesta individer får därför i sig för mycket natrium genom kosten. Därför finns det varken behov eller utrymme för bidrag av natrium från kosttillskott. Konsekvenser av höga intag under lång tid är högt blodtryck och ökad risk för hjärt-kärlsjukdom (Efsa, 2019b). Det finns inget fastställt UL på grund av otillräckliga data, men Efsa (Efsa, 2019b) har satt ett ”safe and adequate level” om 2,0 g/dag, vilket kan betraktas som ett populationsmål.

RI är inte fastställt, men enligt NNR 2012 bör intaget av salt minska hos de flesta vuxna i befolkningen. Befolkningsmålet är ett intag motsvarande 2,4 g natrium/dag.

### 4.17.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Det finns inget utrymme för natrium i kosttillskott som är tänkta att användas dagligen. På grund av risk för akut brist vid särskilda omständigheter (till exempel efter långvarig svettning) finns ett behov av att tillfälligt kunna ta extra tillskott av natrium.

Natrium kan dessutom förekomma i kosttillskott i form av föreningar med vitaminer eller andra mineraler. Dessa mängder är små i jämförelse med de mängder den allmänna befolkningen får i sig via kosten.

Livsmedelsverkets bedömning är att det inte är hälsosamt att tillföra natrium genom kosttillskott som är tänkta att användas dagligen, annat än i form av föreningar med andra vitaminer och mineraler. Däremot finns det ett behov av att kunna tillföra natrium vid tillfälliga störningar i saltbalansen, genom till exempel vätskeersättningar.

## 4.18 Kalium

**Kritisk effekt:** mag-tarmsymptom

**Känsliga grupper:** äldre individer kan vara mer känsliga på grund av sämre njurfunktion. Ett långvarigt högt kaliumintag kan påverka hjärtfunktionen hos individer med nedsatt njurfunktion. Individer som tar kosttillskott i kombination med vissa hjärtmediciner har en ökad risk för hyperkalemi.

**UL:** Inget UL föreligger, men Efsa föreslår 3000 mg/dag från kosttillskott (EFSA NDA Panel, 2005a)

**Intag från kosten:** p95 = 4799 mg/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** föreslagen högsta dos i kosttillskott

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:** 3000 mg/dag

**Brist:** brist på kalium är mycket ovanligt men kan uppstå till exempel vid långvariga diarréer eller användande av vätskedrivande läkemedel. Kaliumbrist leder till trötthet, muskelsvaghet och rubbningar av hjärtrytmen. Kaliumbrist kan även leda till depression och förvirring.

**RI:** kvinnor 3100 mg/dag, män 3500 mg/dag

### 4.18.1 Vetenskapliga underlag

Höga kaliumintag från maten har inte orsakat negativa hälsoeffekter hos friska individer. Kosttillskott med kalium kan ge mag-tarm-symptom som magsmärtor, illamående, diarré, och bräck på matstrupen, magsäcken och tarmar (Efsa, 2005a). Symptomen verkar vara mer formuleringsberoende än beroende av dos. Långtidsverkande tabletter verkar exempelvis ge mer skador än mikroinkapslade. Höga intag av kaliumtillskott kan också leda till hyperkalemi, ett livsfarligt tillstånd som orsakar rubbningar i hjärtrytmen vilket i sin tur kan utgöra risk för hjärtstillestånd.

Varken Efsa, IOM eller EVM har satt något UL på grund av otillräckliga data. NNR har tillämpat EVM:s upper guidance level på 3700 mg/dag från kosttillskott (NNR, 2014). EVM (2003) föreslog att kosttillskott på doser upp till 3700 mg kalium/dag inte verkar vara förknippade med uppenbara negativa effekter hos den allmänna befolkningen, men kan vara förknippade med milda skador på mag-tarmslemhinnan beroende på formulering.

Efsa (2005a) konstaterade att långvarigt kaliumtillskott (KCl) på cirka 3 g/dag inte orsakade förhöjt plasmakalium eller mag-tarmsymptom hos friska individer. Efsa föreslog därför att kosttillskott med upp till 3000 mg kalium/dag inte verkar vara förknippade med uppenbara negativa effekter hos friska vuxna, men kan vara förknippade med milda skador på mag-tarmslemhinnan beroende på formulering.

VKM (2017b) drog slutsatsen att ett intag av 3000 mg kalium/dag, utöver det genomsnittliga intaget av kalium från mat, kan förväntas vara säkert för den friska befolkningen. Slutsatsen baserades på Efsas rapport från 2005 (se ovan).

#### 4.18.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från Efsas föreslagna värde. Eftersom kosttillskott på upp till 3000 mg kalium/dag inte visat sig orsaka hyperkalemi eller hjärtsvikt och endast milda skador på mag-tarmslemhinnan verkar den dosen inte utgöra någon större hälsorisk. Eftersom dosen har värderats som kosttillskott beaktas inte intaget från kosten.

Den bedömda säkra dagsdosen av kalium i kosttillskott är 3000 mg/dag.

### 4.19 Selen

**Kritisk effekt:** selenos (håravfall, nagelförändringar, fläckar på tänder, hudskador, förändringar i perifera nervsystemet)

**UL:** 300 µg/dag (SCF 2000e)

**Intag från kosten:** p95 = 81 µg/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
300 - 81 = 219 µg/dag

**Brist:** effekt vid brist är inte väldefinierat, men några effekter av brist som nämns är hjärtmuskelsjukdom (Keshan disease) och osteoartropati (svullna leder, korta fingrar och tår).

**RI:** kvinnor 50 µg/dag, män 60 µg/dag

#### 4.19.1 Vetenskapliga underlag

SCF fastställde ett UL-värde år 2000 (SCF, 2000e). NOAEL fastställdes till 850 µg/dag baserat på en studie med 349 personer boende i ett område i Kina där intaget av selen är högt på grund av selenrika jordar och där klinisk selenos konstaterats. En osäkerhetsfaktor på 3 tillämpades och UL fastställdes till 300 µg selen/dag. Även resultat från andra studier stödjer detta NOAEL. SCF anger att UL är beräknat för selenföreningarna natriumselenat, natriumselenit och natriumväteselenit samt för selen som förekommer naturligt i livsmedel. UL-värdet gäller också för gravida och ammande.

VKM (2017b) gjorde en genomgång av UL-värdet fastställt av SCF (2000e), IOM (2000) och EVM (2003). Samtliga riskvärderingar baseras på samma studier, men skiljer sig med avseende på vilka osäkerhetsfaktorer som använts. IOM tillämpade en osäkerhetsfaktor på 2 och fastställde därmed UL till 400 µg/dag. EVM använde också en osäkerhetsfaktor på 2, men extrapolerade LOAEL till 900 µg/dag och fastställde därmed UL till 450 µg/dag. VKM valde att använda osäkerhetsfaktorn 3 på grund av begränsade data från humanstudier och gjorde därmed bedömningen att anta UL-värdet på 300 µg/dag, samma som tidigare fastställts av SCF.

#### 4.19.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från SCF:s UL-värde på 300 µg/dag som även stöds av VKM och subtrahera intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen.

Den bedömda säkra dagsdosen av selen i kosttillskott är 219 µg/dag.

## 4.20 Krom

**Kritisk effekt:** reproduktiv toxicitet (råtta)

**Känsliga grupper:** personer med njur- eller leversjukdom. Dessa avråds äta kosttillskott med krom

**UL:** Efsa, IOM eller EVM har inte kunnat sätta ett UL på grund av avsaknad av data (VKM, 2018a). Efsas CONTAM-panel satte ett TDI på 300 µg/kg kroppsvikt/dag (2014), motsvarande ca 1,8 mg/dag för vuxna.

**Intag från kosten:** Det finns inte svenska intagsdata från matvaneundersökningar. Matkorgen har uppskattat ett medelintag på 41 µg/dag bland kvinnor och män. Efsa har sammanställt europeiska data vilka indikerar ett intag på 2,0-2,6 µg/kg kroppsvikt/dag hos vuxna i den 95:e percentilen, för svenska vuxna 1,7-2,2 µg/kg kroppsvikt/dag. Detta motsvarar ett intag på ca 120-160 µg/dag (132 µg/dag baserat på svenska data) hos en vuxen på 60 kg.

**Beräkningsmetod:** föreslagen högsta dos i kosttillskott (Efsa, 2010a)

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
250 µg/dag

**Brist:** oklart hur krombrist manifesteras i människor

**Tillräckligt intag:** NNR har inte satt något RI på grund av brist på data, inte heller Efsa (2014). I Efsas underlag för att sätta referensvärde för krom konstaterade man att det saknas tillräckliga bevis för kroms roll i humanmetabolism och -fysiologi och att det saknas bevis för att krom är essentiellt. Krom har inte heller kunnat kopplas till positiva hälsoeffekter hos friska individer med normala glukosvärden. Efsa valde därför att inte heller sätta ett AI (adequate intake).

### 4.20.1 Vetenskapliga underlag

Krom förekommer vanligen i trevärd form, Cr(III), i livsmedel och kosttillskott. Trevärd krom har föreslagits vara ett essentiellt spårämne på grund av det påverkar insulinreglering och omsättningen av kolhydrater, lipider och proteiner. Man har dock inte kunnat identifiera några mekanismer för detta.

Trevärd krom, Cr(III), har generellt mycket låg toxicitet vid oralt intag och det finns knappt några väldokumenterade observationer av toxicitet vid peroralt intag hos människa. Enligt en riskvärdering av Efsa från 2010 har inga biverkningar rapporterats vid upp till 1 mg krom/dag under flera månader, baserat på ett antal studier av kromtillskott, i huvudsak som krompikolinat (Efsa, 2010a). Dessa studier var dock huvudsakligen effektivitetsstudier och inte utformade för att hitta potentiella toxiska effekter. Efsas panel för tillsatser gjorde en ny värdering av krom med syfte att utvärdera säkerheten av trevärd krom som livsmedelstillsats, inklusive kosttillskott (Efsa, 2010b). Bakgrunden var att

resultaten av flera nyare studier pekade på att krom(III)-pikolinat inte var säkert att använda som livsmedelstillsats. Denna form av krom används även ofta i kosttillskott. Rapporten fokuserade därför på krompikolinat och vilket intag som ej bör överskridas. Panelen drog slutsatsen att krompikolinat inte utgör en säkerhetsrisk förutsatt att mängden inte överstiger 250 µg/dag. Samma värde för intag av kosttillskott hade också föreslagits av WHO 1996.

#### 4.20.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverket bedömer det som mest lämpligt att utgå från WHO:s/Efsas föreslagna värde på 250 µg/dag i form av kosttillskott. Detta eftersom de intagsdata som finns tillgänglig utgörs av grova skattningar och för att den form av krom som är vanligt förekommande i kosttillskott har utvärderats med avseende på risk. Eftersom dosen har värderats som kosttillskott beaktas inte intaget från kosten.

Den bedömda säkra dagsdosen av krom i kosttillskott är 250 µg/dag.

## 4.21 Molybden

**Kritisk effekt:** effekter på reproduktion, särskilt fosterutveckling

**UL:** 600 µg/dag (SCF 2000d)

**Intag:** intagsdata från Livsmedelsverkets matvaneundersökningar saknas, men medelintaget i Livsmedelsverkets senaste Matkorgsundersökning är 172 µg/dag. Ett uppskattat högt intag sattes till ca 250 µg/dag. Värdet är osäkert då det inte finns mycket data på intag av molybden, men det är viktigt att få med högkonsumenter i och med att molybden har hög toxicitet och risken för brist är låg.

**Beräkningsmetod:** UL - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
600 - 250 = 350 µg/dag

**Brist:** har inte konstaterats hos människa.

Endast ett fall som verkade tyda på molybdenbrist har rapporterats hos en patient som fick parenteral nutrition utan molybden i 12 månader. Patienten drabbades av: irritabilitet, takykardi (snabb hjärtverksamhet), takypé (snabb andning), nattblindhet, encefalopati och koma.

**RI:** NNR har inte angivit något RI, men Efsa anger ett AI (Adequate Intake) på 65 µg/dag för vuxna.

#### 4.21.1 Vetenskapliga underlag

I SCF:s bedömning från år 2000 identifierades inga humanstudier som kunde användas för riskvärdering (SCF, 2000d). Istället baseras UL på en 9 veckor lång studie på råttor som ansågs omfatta tillräckligt många råttor och tydligt visade dos-responseffekt (Fungwe et al., 1990). NOAEL fastställdes till 0,9 mg/kg kroppsvikt/dag för reproduktionstoxicitet. En osäkerhetsfaktor på 100 användes och innefattar en faktor 10 för att skydda individer med otillräckliga kopparintag eller försämrade kopparmetabolism och en faktor 10 för osäkerheten i kunskap om reproduktionseffekter och toxikokinetik av molybden hos människa. Detta ger ett UL på ca 0,01 mg/kg kroppsvikt/dag, motsvarande 0,6 mg/person/dag för vuxna och som också täcker in gravida och ammande kvinnor.

VKM genomförde scenarioräkningar för kosttillskott med olika innehåll av molybden för att ta reda på om kosttillskott kan orsaka att dagsintaget av molybden överskrider UL-värdet (VKM, 2018c). VKM använde också UL-värdet 0,6 mg/dag fastställt av SCF. VKM motiverade valet av UL-värdet och de valda osäkerhetsfaktorerna med att studierna extrapoleras från djur till människa och att begränsade data om toxicitet finns.

#### 4.21.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från SCF:s UL, vilket även stöds av VKM och subtrahera det uppskattade intaget för en högkonsument.

Den bedömda säkra dagsdosen av molybden i kosttillskott är 350 µg/dag.

## 4.22 Fluorid

**Kritisk effekt:** risk för benfraktur

**UL:** 7 mg/dag (Efsa, 2005b)

**Intag från kosten:** 4,6 mg/dag,  
högkonsumtion för kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** UL – intag för  
högkonsument

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
 $7 - 4,9 = 2,4$  mg/dag

**Brist:** karies

**RI:** inte utvärderat

**AI:** 0,05 mg/kg/dag vilket motsvarar 3 mg/dag  
för en individ på 60 kg

#### 4.22.1 Vetenskapliga underlag

Efsa använde sig av risk för benfrakturer som kritisk effekt för att fastställa UL (Efsa, 2005b). Vid ett intag av 0,56 mg/kg/dag, avrundat till 0,6 mg/kg/dag ökar risken för frakturer, vilket ansågs vara LOAEL. Efsa använde sig av en osäkerhetsfaktor på 5 vilket gav ett UL på 0,12 mg/kg kroppsvikt/dag. Det värdet kan översättas till 7 mg/dag för en individ på 60 kg. De viktigaste källorna till fluor är vatten och te. Fluorhalten i te kan variera mycket. Medianvärdet för fluor i te ligger på 1,38 mg/L och den 95:e percentilen ligger på 3,47 mg/L (VKM, 2019) utöver det fluor som finns i det vatten teet bryggs i. Konsumtionen av te hos den 95:e percentilen av Sveriges befolkning uppskattas till 0,525 L/dag (Livsmedelsverket, 2012). Ytterligare lite fluor får man i sig ifrån tandkräm och maten. Denna ytterligare konsumtion uppskattas till ca 0,32 mg/dag enligt VKM (VKM, 2019). För att beräkna vattenkonsumtion rekommenderar Efsa att man utgår från ett dagligt vattenintag av 2 L för kvinnor och 2,5 L för män. Efsa noterar också att det finns epidemiologiska studier som undersökt sambandet mellan mängden fluor i dricksvattnet och IQ hos barn, men resultaten är inte är entydiga och de inte ligger till grund för Efsas UL (Efsa, 2005b).

VKM använder 95:e percentilens fluorhalt i vatten (1,6 mg/L) och även en högre vattenkonsumtion i sin riskvärdering. Deras slutsats blir att det inte finns något utrymme kvar för bidrag från kosttillskott utan att uppnå UL (VKM, 2019).



#### 4.22.2 Exponeringsuppskattning

I tabell 1 sammanfattas uppskattningen av fluorhalten i olika livsmedel.

Tabell 1. Uppskattning av fluorhalten i olika livsmedel.

Exponeringskälla	Medianhalt	Hög halt
Vatten (mg/L):	Median: 0,29	1,1 (p90) (SGU, 2014)
Te (mg/L):	Median: 1,38	3,47 (p95)
Mat och tandkräm (mg/dag):	Median: 0,32	-

Följande två scenarioräkningar (summan av fluorkällorna vatten, te och mat/tandkräm) uppskattar intaget av fluor bland svenska kvinnor och män.

Högrekonsumtion kvinna:  $1,1 \times 2 + 0,525 \times 3,47 + 0,32 = 4,3$  mg/dag

Högrekonsumtion man:  $1,1 \times 2,5 + 0,525 \times 3,47 + 0,32 = 4,9$  mg/dag

Högrekonsumtion kvinnor och män:  $(4,3+4,9)/2 = 4,6$  mg/dag

#### 4.22.3 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Skulle studierna av barn ligga till grund för UL skulle UL sannolikt hamna lägre. Livsmedelsverket har valt att inte ta med dessa studier i värderingen eftersom resultaten inte är entydiga och de inte ligger till grund för Efsas UL. Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från Efsas UL och subtrahera intagsuppskattningen för högrekonsumtion.

Den bedömda säkra dagsdosen av fluorid i kosttillskott blir då 2,4 mg/dag.

### 4.23 Klorid

**UL:** det finns inget fastställt UL på grund av otillräckliga data, men Efsa (Efsa, 2019a) har satt ett "safe and adequate level" om 3,1 g/dag vilket kan betraktas som ett populationsmål. Värdet har satts ekvivalent till värdet för natrium.

**Intag från kosten:** genomsnittsintag av natriumklorid (salt) för kvinnor och män i Riksmaten vuxna var 7,8 g/dag (Livsmedelsverket, 2012) vilket innebär 4,7 gram klorid/dag.

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:** Noll, i tillskott för daglig användning.

**Brist:** är ovanligt

**RI:** inte fastställt, men enligt NNR 2012 bör intaget av salt minska hos de flesta vuxna i befolkningen. Målet är att befolkningen ska komma ned till ett saltintag på 6,0 gram/dag.



#### 4.23.1 Vetenskapliga underlag

Natrium och klorid förekommer vanligen tillsammans, i form av vanligt koksalt. De flesta får redan i sig för mycket salt genom kosten, se avsnittet om natrium. Det finns inget fastställt UL på grund av otillräckliga data, men Efsa (Efsa, 2019a) har satt ett "safe and adequate level" om 3,1 g/dag vilket kan betraktas som ett populationsmål. Värdet har satts ekvimolärt till värdet för natrium.

#### 4.23.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Det finns inget utrymme för klorid i kosttillskott som är tänkta att användas dagligen. På grund av risk för akut brist vid särskilda omständigheter (till exempel efter långvarig svettning) finns ett behov av att tillfälligt kunna ta extra tillskott av klorid.

Klorid kan dessutom förekomma i kosttillskott i form av föreningar med vitaminer eller andra mineraler. Dessa mängder är små i jämförelse med de mängder den allmänna befolkningen får i sig via kosten.

Livsmedelsverkets bedömning är att det inte är hälsosamt att tillföra klorid genom kosttillskott som är tänkta att användas dagligen, annat än i form av föreningar med andra vitaminer och mineraler. Däremot finns det ett behov av att kunna tillföra klorid vid tillfälliga störningar i saltbalansen, genom till exempel vätskeersättningar.

### 4.24 Fosfor

**Kritisk effekt:** nefrokalcinos (förkalkning av njuren) och tubulär interstitiell nefropati

**Känsliga grupper:** njursjuka, speciellt de som går på dialys

**UL:** inget UL fastställt, men Efsa har fastställt ett acceptabelt dagligt intag (ADI) på 40 mg/kg kroppsvikt/dag, vilket kan översättas till ca 2400 mg/dag för en individ på 60 kg (Efsa 2019)

**Intag från kosten:** p95 = 2133 mg/dag, kvinnor och män

**Beräkningsmetod:** ADI - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
2400 - 2133 = 267 mg/dag

**Brist:** anorexi, anemi, muskelsvaghet (mycket ovanligt)

**RI:** vuxna 600 mg/dag

#### 4.24.1 Vetenskapliga underlag

Under 2019 gjorde Efsa en riskvärdering av fosfor som tillsats där man använder begreppet acceptabelt dagligt intag (ADI) istället för UL (Efsa, 2019). Efsas underlag för ADI är baserat på djurstudier, framför allt två studier på råttor där NOAEL sattes till 167 mg/kg kroppsvikt/dag. Man använder sig av en toxikokinetisk osäkerhetsfaktor på 2 och en toxikodynamisk osäkerhetsfaktor på 2, vilket resulterar i en total osäkerhetsfaktor på 4. I vanliga fall används en faktor av 10 för båda, men eftersom mekanismen är känd (produktion av kalciumfosfatkristaller) används ämnesspecifika faktorer. Dessutom är variabiliteten mellan råttor och människa i urinproduktion och variabiliteten i njurfunktion hos individer känd. Efter hänsyn tagen till osäkerhetsfaktorn uppskattas ADI till 42 mg/kg kroppsvikt/dag för människa ( $167/4 = 42$ ) vilket avrundas till 40 mg/kg kroppsvikt/dag. Kliniska data från flera studier visar på allvarliga risker från ett högt intag av fosfor. Mohammad et al (2018) visade på en ökning av blodtrycket vid ett intag av 17,15 mg/kg kroppsvikt/dag tillsatt fosfor. Högre serumnivåer av fosfor är i sig en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdomar (Foley, 2009). Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan fosfatintag från kost och ökad dödlighet. Ett intag över 1400 mg/dag var förknippat med fördubblad risk för död (Chang et al., 2014). Även om detta inte bevisar ett samband är det lägre än det uppskattade intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen som ligger på 2133 mg/dag (Livsmedelsverket, 2012). Uppskattningen av fosforintaget genom maten är kopplat till en osäkerhet eftersom fosfornivåer i färdigmatsprodukter som tillkommit efter den senaste nationella matvaneundersökningen på vuxna inte är känd.

#### 4.24.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott

Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från det ADI (40 mg/kg kroppsvikt/dag) som fastställdes av Efsa år 2019. För en individ som väger 60 kg betyder det ett acceptabelt dagligt intag på 2400 mg. Från detta värde subtraheras intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen.

Den bedömda säkra dagsdosen av fosfor i kosttillskott är 267 mg/dag.

### 4.25 Bor

**Kritisk effekt:** födelsevikt

**UL:** inget UL fastställt, men Efsa fastställde ett acceptabelt dagligt intag (ADI) på 0,16 mg/kg kroppsvikt/dag motsvarande 9,6 mg/dag för en individ på 60 kg (Efsa, 2013)

**Intag från kosten:** p95 = 7,8 mg/dag för en individ på 60 kg

**Beräkningsmetod:** ADI - p95

**Bedömd säker dagsdos i kosttillskott:**  
 $9,6 - 7,8 = 1,8$  mg/dag

**Brist:** oklart om brist finns

**RI:** inte utvärderat

#### **4.25.1 Vetenskapliga underlag**

Bor är inte essentiellt för människor, men vissa negativa effekter har påvisats vid mycket lågt intag av bor, ca 0,2-0,4 mg/dag (Efsa, 2004b). Det handlar om en negativ effekt på serumnivåer av olika mineraler samt steroidhormoner. Det är dock oklart om detta skulle klassas som en brist. "Positiva" effekter verkar uppstå vid 1-3 mg/dag (Nielsen, 2014). Djurstudier visar att bor i höga doser kan orsaka testikulär atrofi. Vid något lägre nivåer kan det ha effekt på födelsevikten. Efsa baserar NOAEL på en studie på råttor där NOAEL bedömts vara 9,6 mg bor/kg kroppsvikt/dag för den kritiska effekten födelsevikt. En osäkerhetsfaktor på 60 tillämpades för att fastställa ett ADI på 0,16 mg/kg kroppsvikt/dag (Efsa, 2013). Detta kan översättas till 9,6 mg/dag för en individ på 60 kg. Intaget av bor från kosten är väldigt osäkert, det finns inga data från vare sig Riksmaten vuxna eller Riksmaten ungdom. Efsa skriver att medelkonsumtionen i Storbritannien är 1,5 mg och 97,5:e percentilen ligger på 2,6 mg. VKM visar att 95:e intagspercentilen bland amerikanska kvinnor är 4,2 mg/dag (VKM, 2006). Bor finns som tillsats i form av borsyra: Baserat på kaviarkonsumtion i Sverige ligger 95:e percentilen för intag på 0,74 mg/kg kroppsvikt/dag (Efsa, 2013). Borsyra består till 17,5 % av bor vilket ger en exponering på 7,8 mg/dag för en person på 60 kg. Bor finns även i dricksvattnet, koncentrationen i den 90:e percentilen är 25 ug/L (SGU, 2014). En vattenkonsumtion av 2,5 L/dag skulle ge ett extra intag av bor på 0,0625 mg/dag. Bor finns även naturligt i grönsaker, nötter och baljväxter.

#### **4.25.2 Bedömning av säker dagsdos i kosttillskott**

Livsmedelsverkets bedömning är att utgå från det ADI (0,16 mg/kg kroppsvikt/dag) som fastställdes av Efsa 2013. För en individ på 60 kg betyder det ett acceptabelt dagligt intag på 9,6 mg. Från detta värde subtraheras det uppskattade intaget från en svensk högkonsument.

Den bedömda säkra dagsdosen av bor i kosttillskott är 1,8 mg/dag.

### **4.26 Vitaminer och mineraler där säker dagsdos inte utvärderats**

Inget förslag på säker dagsdos utgår för de vitaminer och mineraler som saknar tillräckliga vetenskapliga underlag eller uppvisar låg toxicitet. Motiveringar för varje enskilt ämne redovisas nedan.

#### **4.26.1 Vitamin K**

Det finns inget belägg för att ett högt intag av vitamin K från kosten skulle ha negativa effekter på hälsan. Begränsade perioder av intag på upp till 10 mg/dag från kosttillskott med fyllokinon (vitamin K) har inte kopplats till negativa effekter (NNR, 2014). Livsmedelsverket har inte uppskattat intaget av vitamin K i Sverige, men enligt NNR 2012 är intaget i Norden ca 60-120 µg/dag (Nordic Nutrition Recommendations 2012, 2014).

#### **4.26.2 Tiamin/vitamin B1**

Det finns inget som tyder på att tiamin ger negativa hälsoeffekter vid intag genom maten och intag av doser om 100-400 mg/dag över flera veckor har inte kopplas till negativa effekter (NNR, 2014). Intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen är 2,0 mg/dag (Livsmedelsverket, 2012).

#### **4.26.3 Riboflavin/vitamin B2**

Det finns inget som tyder på att riboflavin ger negativa hälsoeffekter vid intag genom maten. Toxiciteten verkar vara väldigt låg och doser om 100-400 mg/dag över flera månader har inte kunnat kopplas till negativa effekter (NNR, 2014). Idag saknas information för att kunna säga vilken nivå av riboflavin som eventuellt skulle kunna vara skadlig. Intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen är 2,5 mg/dag (Livsmedelsverket, 2012).

#### **4.26.4 Pantotensyra**

Toxiciteten är mycket låg och Efsa har inte satt något UL. Inga skadliga effekter noterades i en studie där deltagarna fick 2 g pantotensyra under 8 veckor (SCF, 2002d). Livsmedelsverket har inte uppskattat intaget i Sverige och nordiska data är osäkra.

#### **4.26.5 Vitamin B12**

Det finns inget som tyder på att ett högt intag av vitamin B12 är skadligt. Intag på upp till 100 mg/dag från maten eller genom kosttillskott har inte kunnat kopplas till negativa effekter (NNR, 2014). Intaget hos den 95:e percentilen i den svenska befolkningen är 11 µg/dag (Livsmedelsverket, 2012).

#### **4.26.6 Biotin**

Idag saknas data för att kunna säga vilken nivå av biotin som eventuellt skulle kunna vara skadlig. De studier som finns på området visar dock att det sammantagna intaget av biotin inte utgör någon hälsorisk för den allmänna befolkningen (NNR, 2014).

#### **4.26.7 Kisel**

Kiseldioxid, ofta förekommande i kosttillskott, verkar ha låg absorption i kroppen. Både Efsa och IOM har bedömt att det inte går att sätta ett UL för kisel eftersom data är otillräckligt. Enligt Efsa är toxiciteten låg och är det osannolikt att det uppskattade typiska intaget av kisel (20-50 mg/dag) skulle ge negativa hälsoeffekter (Efsa, 2004c).

## 5. Referenser

- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR) 2012. Toxicological profile for manganese. *In: US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES* (ed.).
- BARGER-LUX, M. J., HEANEY, R. P., DOWELL, S., CHEN, T. C. & HOLICK, M. F. 1998. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int*, 8, 222-30.
- BASHIR, Y., SNEDDON, J. F., STAUNTON, H. A., HAYWOOD, G. A., SIMPSON, I. A., MCKENNA, W. J. & CAMM, A. J. 1993. Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 72, 1156-62.
- BERNSTEIN, A. L. & LOBITZ, C. S. 1988. A clinical and electrophysiologic study of the treatment of painful diabetic neuropathies with pyridoxine. *In: LEKLEM, J. E. & REYNOLDS, R. D.* (eds.) *Clinical and Physiological Applications of Vitamin B6. Current Topics in Nutrition and Disease*. New York: Alan R. Liss.
- CHANG, A. R., LAZO, M., APPEL, L. J., GUTIERREZ, O. M. & GRAMS, M. E. 2014. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: results from NHANES III. *Am J Clin Nutr*, 99, 320-7.
- DALTON, K. & DALTON, M. J. 1987. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. *Acta Neurol Scand*, 76, 8-11.
- DEL TREDICI, A. M., BERNSTEIN, A. L. & CHINN, K. 1985. Carpal tunnel syndrome and vitamin B6 therapy. *In: REYNOLDS, R. D. & LEKLEM, J. E.* (eds.) *Vitamin B6: Its Role in Health and Disease Current Topics in Nutrition and Disease* New York: Alan R. Liss.
- DRUESNE-PECOLLO, N., LATINO-MARTEL, P., NORAT, T., BARRANDON, E., BERTRAISS, S., GALAN, P. & HERCBERG, S. 2010. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*, 127, 172-84.
- DTU FOEDEVAREINSTITUTTET 2015. Danskernes kostvaner 2011-2013. Hovedresultater. Søborg, Danmark: DTU Foedevareinstituttet.
- EFSA ANS PANEL 2009. Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) on manganese ascorbate, manganese aspartate, manganese bisglycinate and manganese pidolate as sources of manganese added for nutritional purposes to food supplements following a request from the European Commission. *EFSA Journal*, 1114, 1-23.
- EFSA FAF PANEL (EFSA PANEL ON FOOD ADDITIVES AND FLAVOURINGS) 2019. Scientific Opinion on the re-evaluation of phosphoric acid-phosphates – di-, tri- and polyphosphates (E 338–341, E 343, E 450–452) as food additives and the safety of proposed extension of use. *EFSA Journal* 6, 5674.
- EFSA NDA PANEL 2004a. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin C (L-Ascorbic acid, its calcium, potassium and sodium salts and L-ascorbyl-6-palmitate). *EFSA Journal*, 59, 1-21.
- EFSA NDA PANEL 2004b. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Boron (Sodium Borate and Boric Acid. *EFSA Journal*, 80, 1-22.

- EFSA NDA PANEL 2004c. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a Request from the Commission Related to the Tolerable Upper Intake Level of Silicon. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*.
- EFSA NDA PANEL 2005a. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies [NDA] on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Potassium. *EFSA Journal* 193, 1-19.
- EFSA NDA PANEL 2005b. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Fluoride. *EFSA Journal* 192, 1-65.
- EFSA NDA PANEL 2012a. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of calcium. *EFSA Journal* 7, 2814.
- EFSA NDA PANEL 2012b. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal*, 10, 2813. [45 pp.]
- EFSA NDA PANEL 2013. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese. *EFSA Journal*, 11, 44.
- EFSA NDA PANEL 2016. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. *EFSA Journal*, 14, 4547, 145 pp.
- EFSA NDA PANEL 2019a. Dietary Reference Values for chloride. *EFSA Journal*, 9, 5779, 24 pp.
- EFSA NDA PANEL 2019b. Dietary Reference Values for sodium. *EFSA Journal*, 9, 5778, 191 pp.
- EFSA PANEL ON FOOD ADDITIVES AND NUTRIENT SOURCES ADDED TO FOOD (ANS) 2012. Statement on the safety of  $\beta$ -carotene in heavy smokers. *EFSA Journal*, 12, 2953-2959
- EFSA PANEL ON FOOD ADDITIVES AND NUTRIENT SOURCES ADDED TO FOOD (ANS) 2013. Scientific Opinion on the re-evaluation of boric acid (E 284) and sodium tetraborate (borax) (E 285) as food additives. *EFSA Journal*, 10, 3407.
- EFSA SCIENTIFIC PANEL ON DIETETIC PRODUCTS, N. A. A. 2004. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Iron. *The EFSA Journal*, 125, 1-34.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) 2010a. Safety of chromium picolinate as a source of chromium. *EFSA Journal*, 12, 49.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) 2010b. Scientific Opinion on the safety of trivalent chromium as a nutrient added for nutritional purposes to foodstuffs for particular nutritional uses and foods intended for the general population (including food supplements). *EFSA Journal*, 8, 49.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) 2013. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese. *EFSA Journal*, 11, 44.
- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA) 2018. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance copper compounds copper(I), copper(II) variants namely copper hydroxide, copper oxychloride, tribasic copper sulfate, copper(I) oxide, Bordeaux mixture. *EFSA Journal*, 1, 5152.
- EXPERT GROUP ON VITAMIN AND MINERALS (EVM) 2003. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. In: FOOD STANDARD AGENCY (ed.). London (UK).
- FERRARO, P. M., CURHAN, G. C., GAMBARO, G. & TAYLOR, E. N. 2016. Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. *Am J Kidney Dis*, 67, 400-7.
- FESKANICH, D., SINGH, V., WILLETT, W. C. & COLDITZ, G. A. 2002. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA*, 287, 47-54.
- FIGUEIREDO, J. C., MOTT, L. A., GIOVANNUCCI, E., WU, K., COLE, B., GRAINGE, M. J., LOGAN, R. F. & BARON, J. A. 2011. Folic acid and prevention of colorectal adenomas: a combined analysis of randomized clinical trials. *Int J Cancer*, 129, 192-203.

- FOLEY, R. N. 2009. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4, 1136-9.
- FUNGWE, T. V., BUDDINGH, F., DEMICK, D. S., LOX, C. D., YANG, M. T. & YANG, S. P. 1990. The role of dietary molybdenum on oestrous activity, fertility, reproduction and molybdenum and copper enzyme activities of female rats. *Nutr Res* 10, 10, 515-524.
- GARDNER, D. F., CENTOR, R. M. & UTIGER, R. D. 1988. Effects of low dose oral iodide supplementation on thyroid function in normal men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 28, 283-8.
- HEANEY, R. P., DAVIES, K. M., CHEN, T. C., HOLICK, M. F. & BARGER-LUX, M. J. 2003. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*, 77, 204-10.
- INSTITUTE OF MEDICINE (US) PANEL ON DIETARY ANTIOXIDANTS AND RELATED COMPOUNDS 1998. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. *Dietary Reference Intakes (DRIs)*. Washington (DC): National Academies Press (US).
- INSTITUTE OF MEDICINE (US) PANEL ON DIETARY ANTIOXIDANTS AND RELATED COMPOUNDS 2000. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. *Dietary Reference Intakes (DRIs)*. Washington (DC): National Academies Press (US).
- INSTITUTE OF MEDICINE (US) PANEL ON MICRONUTRIENTS 1997. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. Washington (DC) National Academies Press (US).
- INSTITUTE OF MEDICINE (US) PANEL ON MICRONUTRIENTS 2001. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. . 8, *Iodine*. Washington (DC) National Academies Press (US).
- JECFA/WHO 2003. Iron. *In: JOINT EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA)/WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (ed.)*.
- KATAGIRI, R., YUAN, X., KOBAYASHI, S. & SASAKI, S. 2017. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One*, 12, e0173722.
- KONDAKIS, X. G., MAKRIS, N., LEOTSINIDIS, M., PRINO, M. & PAPAPETROPOULOS, T. 1989. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Arch Environ Health*, 44, 175-8.
- KRUL, L., KREMER, B. H. A., LUIJCKX, N. B. L. & LEEMAN, W. R. 2017. Quantifiable risk-benefit assessment of micronutrients: From theory to practice. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57, 3729-3746.
- LIVSMEDELSVERKET 2012. Riksmaten vuxna 2010-11. Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Uppsala: Livsmedelsverket.
- LIVSMEDELSVERKET 2017a. Metaller i kontakt med livsmedel, riskvärderingsrapport. *Livsmedelsverkets rapportserie*. Uppsala.
- LIVSMEDELSVERKET 2017b. Swedish Market Basket Survey 2015 – per capita-based analysis of nutrients and toxic compounds in market baskets and assessment of benefit or risk Uppsala, Sweden.
- LIVSMEDELSVERKET 2018. Riksmaten ungdom 2016-17. Del 2. Näringsintag och näringsstatus bland ungdomar i Sverige. Resultat från en matvaneundersökning bland ungdomar i årskurserna 5,8 och 2 på gymnasiet. *Livsmedelsverkets rapportserie*. Uppsala.
- MALIHI, Z., WU, Z., STEWART, A. W., LAWES, C. M. & SCRAGG, R. 2016. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 104, 1039-1051.

- MANSON, J. E., COOK, N. R., LEE, I. M., CHRISTEN, W., BASSUK, S. S., MORA, S., GIBSON, H., GORDON, D., COPELAND, T., D'AGOSTINO, D., FRIEDENBERG, G., RIDGE, C., BUBES, V., GIOVANNUCCI, E. L., WILLETT, W. C. & BURING, J. E. 2019. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 380, 33-44.
- MELHUS, H., MICHAELSSON, K., KINDMARK, A., BERGSTROM, R., HOLMBERG, L., MALLMIN, H., WOLK, A. & LJUNGHALL, S. 1998. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med*, 129, 770-8.
- MEYDANI, S. N., MEYDANI, M., BLUMBERG, J. B., LEKA, L. S., PEDROSA, M., DIAMOND, R. & SCHAEFER, E. J. 1998. Assessment of the safety of supplementation with different amounts of vitamin E in healthy older adults. *Am J Clin Nutr*, 68, 311-8.
- NIELSEN, F. H. 2014. Update on human health effects of boron. *J Trace Elem Med Biol*, 28, 383-7.
- NORDIC NUTRITION RECOMMENDATIONS 2012 2014. *Integrating nutrition and physical activity*, Copenhagen, Nordic Council of Ministers.
- PAUL, T., MEYERS, B., WITORSCH, R. J., PINO, S., CHIPKIN, S., INGBAR, S. H. & BRAVERMAN, L. E. 1988. The effect of small increases in dietary iodine on thyroid function in euthyroid subjects. *Metabolism*, 37, 121-4.
- PIKE, V. & ZLOTKIN, S. 2018. Excess micronutrient intake: defining toxic effects and upper limits in vulnerable populations. *Ann N Y Acad Sci*.
- ROTHMAN, K. J., MOORE, L. L., SINGER, M. R., NGUYEN, U. S., MANNINO, S. & MILUNSKY, A. 1995. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med*, 333, 1369-73.
- SACN (SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE ON NUTRITION) 2016. Vitamin D and Health report.
- SANG, Z., WANG, P. P., YAO, Z., SHEN, J., HALFYARD, B., TAN, L., ZHAO, N., WU, Y., GAO, S., TAN, J., LIU, J., CHEN, Z. & ZHANG, W. 2012. Exploration of the safe upper level of iodine intake in euthyroid Chinese adults: a randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr*, 95, 367-73.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2000a. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Beta Carotene *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2000b. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Folate. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2000c. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Manganese. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*. Brussels, Belgium.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2000d. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Molybdenum. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*. Brussels, Belgium.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2000e. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*. Brussels, Belgium. .
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2000f. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B<sub>6</sub>. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*. Brussels, Belgium. .
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2001. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*.



- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2002a. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2002b. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Nicotinic Acid and Nicotinamide (Niacin). *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*. Bruxelles, Belgium.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2002c. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Zink. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2002d. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level Pantothenic Acid. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2003a. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Calcium. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2003b. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Copper. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*. Brussels, Belgium.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2003c. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (Retinol and Retinyl Esters). *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*.
- SCIENTIFIC COMMITTEE ON FOOD (SCF) 2003d. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin E. *Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals*.
- SEBRELL, W. H. & BUTLER, R. E. 1938. A reaction to the oral administration of nicotinic acid. . *Journal of the American Medical Association*, 111, 2286-2287.
- SPIES, T. D., BEAN, W. B. & STONE, R. E. 1938. The treatment of subclinical and classic pellagra. . *Journal of the American Medical Association*, 111, 584-592.
- STOCKTON, L. K. & THOMAS, W. C. 1978. Absence of neonatal goitre during maternal use of iodinated water. *Clinical Research*, 26.
- SVERIGES GEOLOGISKA UNDERSÖKNING (SGU) 2014. Egenskaper hos vattenanalysdata i Vattentäktarkivet.
- THOMAS, L. D., ELINDER, C. G., TISELIUS, H. G., WOLK, A. & AKESSON, A. 2013. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med*, 173, 386-8.
- VIEREGGE, P., HEINZOW, B., KORF, G., TEICHERT, H. M., SCHLEIFENBAUM, P. & MOSINGER, H. U. 1995. Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. *Can J Neurol Sci*, 22, 286-9.
- VKM 2006. Uttalelse fra Faggruppe for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi i Vitenskapskomiteen for mattrygghet 15.mars 2006. Vurdering av tilsetning av bor til kosttilskudd og næringsmidler til bruk ved spesielle ernæringsmessige behov. Oslo, Norway.
- VKM 2015a. Risk assessment of beta-carotene in food supplements. Scientific opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy. Oslo, Norway.
- VKM 2015b. Risk assessment of folic acid in food supplements. Scientific opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy. Oslo, Norway.
- VKM 2016. Risk assessment of magnesium in food supplements. Oslo, Norway.
- VKM 2017a. Assessment of copper intake in relation to tolerable upper intake levels. Oslo, Norway: Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM).

- VKM 2017b. Assessment of selenium intake in relation to tolerable upper intake levels. *Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety*. Oslo, Norway.
- VKM 2017c. Assessment of zinc intake in relation to tolerable upper intake levels. Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety. Oslo, Norway.
- VKM 2018a. Assessment of dietary intake of chromium (III) in relation to tolerable upper intake level. Oslo, Norway.
- VKM 2018b. Assessment of dietary intake of manganese in relation to tolerable upper intake level. Oslo, Norway.
- VKM 2018c. Assessment of dietary intake of molybdenum in relation to tolerable upper intake. Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. . Oslo, Norway.
- VKM 2019. Assessment of dietary intake of fluoride and maximum limits for fluoride in food supplements. *Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment*. Oslo, Norway: Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM).

