

La sicurezza di Vitamine e Sali minerali di uso comune

Geraldine Moses AM, Consultant clinical pharmacist.

Adjunct associate professor, School of Pharmacy, University of Queensland - Brisbane

Traduzione e adattamento a cura di Francesca Bano e Gianemilio Giuliani

SOMMARIO

Gli integratori alimentari rappresentano i più comuni prodotti della medicina complementare in Australia, e sono utilizzati dal 47% della popolazione. Vengono in particolare privilegiati le Vitamine e i minerali.

Come i medicinali, gli integratori possono causare potenziali danni come reazioni avverse, interazioni con i farmaci, costi monetari, ritardo nell'avvio di una terapia più efficace, false speranze e aumento di assunzione di farmaci.

Sebbene la maggior parte delle vitamine e dei minerali siano di libera vendita, molti sono soggetti a restrizioni in funzione alla quantità di principio attivo e dosaggio del prodotto.

I consumatori possono essere a rischio di sovradosaggio quando lo stesso ingrediente è presente in più prodotti assunti contemporaneamente.

Gli operatori sanitari dare supporto e assistenza ai consumatori fornendo loro le corrette informazioni e discutendo i potenziali benefici e danni di vitamine e minerali aiutandoli a reperire le corrette informazioni indipendenti. Gli eventi avversi con vitamine e minerali devono essere segnalati in Australia alla Therapeutic Goods Administration (TGA), (all'Aifa per l'Italia).

INTRODUZIONE

Gli integratori alimentari sono prodotti naturali per la salute utilizzati per integrare la dieta, come

vitamine, sali minerali, aminoacidi, enzimi, estratti vegetali, alghe e funghi macroscopici.¹

BOX 1 Potenziali effetti avversi di Vitamine e Sali Minerali di uso comune

Vitamina A/retinolo

La tossicità acuta è associata all'ingestione di una dose >300.000 UI. La tossicità cronica (ipervitaminosi) è associata a dosi continuative >10.000 UI/die. I sintomi di l'ipervitaminosi cronica A comprendono esquamazione cutanea, insufficienza epatica, perdita della vista e grave ipertensione endocranica.

Vitamina B3/niacina/acido nicotinico

Dosi da moderate ad alte di vitamina B3 sono comunemente associati a vasodilatazione periferica che provoca arrossamento della pelle, sensazione di bruciore, prurito e ipotensione. La vasodilatazione può verificarsi anche nell'occhio con conseguente edema maculare cistoide tossico reversibile.

Vitamina B6 /piridossina

Dosi ≥200 mg/die di vitamina B6 sono stati associati a gravi neuropatie periferiche sensoriali. Il rischio deriva spesso dall'assunzione di più prodotti diversi, tutti contenenti piridossina.

Vitamina C/acido ascorbico

E' associato alla precipitazione di calcoli renali di cisteina, urato o ossalato, soprattutto nelle persone con predisposizione ai calcoli renali. La Vitamina C può ridurre l'efficacia dei farmaci antineoplastici come la vincristina, doxorubicina, metotrexato, cisplatino e imatinib.

Vitamina D/colecalciferolo

Dosi molto elevate possono causare ipercalcemia, con sintomi da sete e poliuria a convulsioni, coma e morte. Alte dosi intermittenti di vitamina D sono stati associati ad un aumentato rischio di cadute e fratture negli anziani.

Vitamina E/alfa-tocoferolo

Segnalati effetto antiplastrinico e aumento del rischio di ictus emorragico.

Calcio

Il Carbonato di Calcio può causare reflusso gastrico e costipazione. Ad alto dosaggio il calcio può indurre calcificazioni vascolari e dei tessuti molli, ipercalciuria, calcoli renali e ipoparatiroidismo secondario. Interferisce con l'assorbimento di magnesio, ferro e zinco se assunti contemporaneamente, e può ridurre l'assorbimento di molti altri farmaci, ad es. levotiroxina, tetracicline.

Magnesio

Dosi elevate spesso provocano diarrea, nausea e crampi addominali per effetto osmotico. Come altri cationi bivalenti, il magnesio può chelare e ridurre l'assorbimento di altri minerali o medicinali come le tetracicline.

Zinco

Spesso è associato a gusto e olfatto alterati. Lo Zinco intranasale può causare anosmia. Dosi ≥80 mg/die negli studi clinici erano associate con effetti negativi sulla prostata.

Selenio

Associato a tossicità acuta e cronica. Segni di alte dosi croniche 'selenosi' sono perdita o fragilità di capelli e unghie, lesioni della pelle e sistema nervoso, nausea, diarrea, eruzioni cutanee, denti chiazziati, affaticamento e irritabilità dell'umore.

Anche se questi prodotti sono di più comunemente denominati, medicine complementari, dal sistema regolatorio Australiano, il termine integratore alimentare, è invece utilizzato dai consumatori per definire questi prodotti utilizzati per arricchire la propria dieta, piuttosto che curare una specifica malattia.

Gli integratori alimentari dominano l'industria della medicina complementare in Australia con vendite che hanno raggiunto nel 2019 i 5,6 miliardi di dollari australiani e sono più che raddoppiati negli ultimi 10 anni.²

La medicina complementare è ampiamente diffusa in Australia; in un recente sondaggio nazionale è stato rilevato che il 63% delle persone usa regolarmente integratori alimentari. Vitamine e sali minerali rappresentano i prodotti più popolari della medicina complementare e secondo quanto riferito sono stati utilizzati dal 47% degli intervistati.³

POTENZIALI DANNI DI VITAMINE E SALI MINERALI

Una delle ragioni della persistente popolarità delle vitamine e sali minerali è la percezione che siano innocui.

Possono invece causare numerosi potenziali danni (vedi BOX 1 **Potenziali effetti avversi di Vitamine e Sali Minerali di uso comune**) ma, a differenza dei medicinali convenzionali, per i produttori di vitamine e minerali non è richiesta la presentazione di una ampia documentazione sulla loro sicurezza o efficacia per essere inclusi nel registro australiano dei prodotti terapeutici.

È opportuno ricordare che ci sono diversi tipi di effetti non volutiche possono manifestarsi con qualsiasi medicinale assunto e che fanno parte delle reazioni avverse ai farmaci. Vedere il BOX 2 per i sei potenziali danni che possono verificarsi come una guida utile per valutare il rischio.⁴

Tali informazioni si possono trovare, soprattutto su internet, ma i consumatori devono essere motivati a guardare, sapere dove guardare e sapere come leggere criticamente le informazioni disponibili.

I professionisti della salute (medici e farmacisti) possono assistere i consumatori discutendo apertamente i rischi e i benefici degli integratori alimentari, spiegando perché la dose è importante e indirizzarli dove cercare le informazioni di qualità che non siano la semplice etichetta del produttore o la pubblicità a pagamento. Vedere il BOX 3 per i collegamenti a risorse informative liberamente disponibili per i consumatori e per gli operatori

La commercializzazione di vitamine e minerali è generalmente basata sui benefici dichiarati con poca o nessuna menzione di loro potenziali danni. I Foglietti informativi per i consumatori non vengono forniti e pochi integratori alimentari riportano avvisi di potenziali effetti negativi, sulla loro confezione.

Tuttavia, ci sono ben riconosciuti danni dagli ingredienti degli integratori alimentari, soprattutto se assunti in dosi elevate. Per esempio, lo sono i prodotti a dosi più elevate di vitamina A e selenio, regolamentati dalle Tabella 2, 3 e 4 di medicinali a causa della loro tossicità documentata.

Vitamine e minerali sono generalmente usati in sicurezza quando prescritti in strutture mediche per il trattamento o la prevenzione degli stati di carenza e altre appropriate condizioni. Ad esempio, la vitamina B3 è usata per le iperlipidemie e l'acido folico è usato in gravidanza per prevenire difetti alla nascita (es. anencefalia, spina bifida).

La chiave di sicurezza per vitamine e minerali è la dose prescritta, che di solito deriva da studi che dimostrano che i benefici sono superiori ai possibili danni. Questo spesso non è il caso dei consumatori che si automedicano con i prodotti acquistati sul mercato aperto, poiché raramente viene presa in considerazione il concetto di dose efficace e sicura del prodotto assunto.

Anzi, per alcuni prodotti tipo la piridossina o la vitamina A, esiste un rischio, spesso trascurato, di possibili overdose da accumulo di diversi integratori che hanno come ingredienti queste stesse sostanze.

Per rendere i consumatori consapevoli e informati, circa la decisione di assumere integratori alimentari, la scelta dovrebbe essere basata su una attenta valutazione dei loro benefici e dei possibili rischi e ricavata dalle informazioni facilmente disponibili, circa le reali prove di efficacia/sicurezza di questi prodotti.

sanitari, per quanto riguarda gli integratori alimentari e i medicinali complementari.

Il sanitario che prescrive ad un paziente gli integratori alimentari, dovrebbe verificare e dettagliare la marca, i suoi ingredienti e la dose da assumere al fine di valutare i potenziali benefici, i rischi e il potenziale di sovradosaggio cumulativo da più prodotti. Come con tutti i medicinali, gli eventi avversi associati agli integratori alimentari dovrebbero essere segnalati al TGA (Aifa per l'Italia), assicurando che i marchi siano specificati in modo da poter identificare tutti gli ingredienti.

Vitamina A

La vitamina A, nota anche come retinolo, è associata a tossicità acuta e cronica. La tossicità acuta è principalmente causata da ingestione

accidentale di una dose uguale o superiore a 300.000 UI.⁵

Segni e sintomi includono mal di testa, visione offuscata, vertigini, nausea, vomito e ridotta

coordinazione motoria secondaria a ipertensione endocranica.⁶

La tossicità della vitamina A può verificarsi con l'ingestione regolare di più di 10.000 UI al giorno, che possono essere contribuito dai retinoidi sintetici. Sintomi di ipervitaminosi cronica A includono desquamazione della pelle, insufficienza epatica, perdita della vista e grave ipertensione endocranica.⁶

La vitamina A assunta dalle donne in gravidanza è associata a difetti alla nascita. Ingestione di alte dosi di vitamina A (>15.000 UI/giorno da fonti combinate di cibo e integratori o >10.000 UI/giorno

BOX 2 I possibili rischi di un integratore o di un medicinale

Effetti collaterali

Dovrebbero essere presi in considerazione gli effetti avversi derivanti dall'uso a breve o lungo termine, a dosi elevate o basse, rischio durante la gravidanza o l'allattamento, influenza su malattie, fertilità o malignità.

Interazioni farmacologiche

Interazioni farmaco-farmaco o farmaco-malattia, dinamiche o cinetiche. Interazioni tra enzimi e trasportatori, che possono rendere altri farmaci più tossici o meno efficace.

Costo

Il costo degli integratori alimentari può essere dannoso a causa del suo impatto sulle finanze e sulle capacità di permettersi cure o altri beni essenziali.

Ritardo di una terapia più efficace

Il tempo speso a prendere prodotti inefficaci può ritardare interventi più efficaci, con sprechi tempo prezioso che può consentire la progressione della malattia.

Falsa speranza o frode

Un insuccesso terapeutico causato da affermazioni fraudolente che offrono false speranze, può essere demoralizzante e deprimente. Per alcuni può fare la differenza tra continuare una terapia per una condizione di salute o rinunciare alla speranza.

Carico di farmaci

Con l'aumento del numero di medicinali e integratori, aumenta anche l'onere di polifarmacia che aumenta il rischio di errore farmacologico, interazioni e eventi avversi.

da integratori solo) è stato associato ad una maggiore incidenza di malformazioni craniofacciali e centrali, anomalie del sistema nervoso, del cuore e degli arti.⁷

Vitamina B₃

Dosi da moderate ad alte di vitamina B₃ (niacina/acido nicotinico) (500 mg/die o più) sono comunemente

associate a vasodilatazione periferica che provoca vampate di calore sulla pelle, sensazione di bruciore, prurito generalizzato e ipotensione, della

durata di 20-30 minuti e in diminuzione per gravità e frequenza nel tempo.⁸

La vasodilatazione indotta dalla niacina, si verifica anche a livello oculare che si manifesta con un edema maculare cistoide tossico reversibile, nello 0,67% dei casi dipazienti che assumono dosi di niacina di 3-4,5 g al giorno.⁹

Dosi di 3 g o più di niacina al giorno hanno causato sfocatura della vista, edema palpebrale, ambliopia tossica, proptosi, perdita di ciglia o sopracciglia e cheratite superficiale puntata.¹⁰

Vitamina B₆

La Vitamina B₆ (piridossina) è stata associata alla maggior parte delle neuropatie periferiche sensoriali gravi frequentemente a dosi superiori a 200 mg/die.⁶

A causa di questa potenziale neurotossicità, prodotti contenenti piridossina con una dose giornaliera superiore a 200 mg/die, sono medicinali soggetti a prescrizione medica (Tabella 4 in Australia e Paesi anglosassoni).¹¹

Vitamina C

L'acidificazione delle urine da supplementazione di vitamina C (acido ascorbico) in dosi fino a 250 mg/die stato associato alla precipitazione di cisteina, urato o calcoli renali di ossalato, specialmente negli uomini e nelle persone con predisposizione ai calcoli renali.^{6,12-14}

La Vitamina C ha anche interazioni farmacodinamiche con molti noti farmaci. Una delle interazioni più serie è che può ridurre l'efficacia di farmaci antineoplastici come vincristina, doxorubicina, metotrexato, cisplatino e imatinib.¹⁵

Vitamina D

La Vitamina D (coleciferolo) in dosi di 1000-2000 UI/die è ben tollerato. Tuttavia, sono in aumento segnalazioni di tossicità che sembrano essere correlate con errori di fabbricazione, errori di prescrizione e l'uso crescente di integratori ad alto dosaggio. La tossicità è mediata da ipercalcemia, con sintomi che vanno da sete e poliuria a convulsioni, coma e la morte.¹⁶

La Vitamina D ad alto dosaggio nella gamma di 300.000-500.000 UI, somministrati annualmente con iniezione intramuscolare per l'osteoporosi è stata associata ad un aumentato rischio di frattura.^{17,18}

Dosi di 4000-10.000 UI/giorno sono stati associati a diminuzione della densità ossea.¹⁹

Vitamina E

La vitamina E è stata associata ad un effetto antiplastrico e due studi clinici hanno riscontrato un aumentato rischio di ictus emorragico nelle persone che assumono alfa-tocoferolo.²⁰

Due meta-analisi di studi randomizzati hanno anche sollevato interrogativi sulla sicurezza delle dosi di vitamina E in quantità giornaliere di 400 UI o più per un anno o superiore, che hanno collegato

queste integrazioni con incrementi piccoli, ma statisticamente significativi, della mortalità.^{6,21}

Calcio

La supplementazione di calcio, soprattutto come sale carbonato, può causare reflusso gastrico e costipazione. Alte dosi di calcio possono indurre vascolarizzazione e calcificazione dei tessuti molli, ipercalciuria, calcoli renali e ipoparatiroidismo secondario.²²

Il Calcio inoltre, interferisce con l'assorbimento di magnesio, ferro e zinco, se assunti contemporaneamente.²³

Magnesio

Il Magnesio ad alte dosi da integratori alimentari o Contenuto nei farmaci, spesso provoca diarrea, nausea e crampi addominali, dovuti all'effetto osmotico di sali non assorbiti nell'intestino.²⁴

I sali che maggiormente possono causare diarrea sono carbonato di magnesio, cloruro, gluconato e ossido.⁶

I sintomi di l'ipermagnesiemia di solito si sviluppano quando le concentrazioni ematiche superano 1,74–2,61 mmol/L e includono ipotensione, nausea, vomito, rossore al viso, ritenzione di urina, ileo, depressione e letargia. Questo potrebbe progredire verso debolezza muscolare, difficoltà di respirazione, estrema ipotensione, battito cardiaco irregolare e infarto.²⁵

TAB 3 Fonti informative (per l'Italia)

Ministero della Salute: Integratori alimentari

www.salute.gov.it/portale/temi/p2_5.jsp?area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=integratori

MinSal: Vitamine e minerali

www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=993&area=Alimenti%20particolari%20e%20integratori&menu=integratori

MinSal: Apporti giornalieri vitamine e minerali

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_5_file.pdf

Istituto Superiore di Sanità: Integratori alimentari

www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/i/integratori-alimentari

Epicentro: Integratori alimentari

www.epicentro.iss.it/integratori/

FederSalus: integratori alimentari Vero o Falso

<https://www.federsalus.it/gli-integratori-alimentari-vero-o-falso/>

Zinco

Lo zinco, anche a piccole dosi, è associato ad effetti avversi sul gusto e sull'olfatto. L'anosmia è associata all'uso intranasale dello zinco.⁶

Alte dosi di zinco (>40 mg/die) può causare nausea, vomito, crampi addominali, diarrea e mal di testa.²⁶

È ben consolidato che lo zinco ad alte dosi a lungo termine può indurre una carenza di rame.⁶

Nello studio AREDS, sulle malattie oculari legate all'età, 80 mg/die di ossido di zinco per una media di 6,3 anni è stato associato a un aumento significativo di ricoveri per affezioni genitourinarie. Inoltre, la somministrazione cronica di zinco ad alte dosi avrebbe effetti negativi sul benessere della prostata.²⁷

Selenio

La tossicità del selenio può verificarsi con una ingestione acuta o cronica di alte dosi del prodotto.⁶ I primi indicatori di assunzione eccessiva sono l'odore agliaceo dell'alito e un sapore metallico in bocca.

Segni di assunzione cronica elevata di selenio o "selenosi" sono accompagnati da perdita o fragilità di capelli e unghie, lesioni cutanee e del sistema nervoso, nausea, diarrea, eruzioni cutanee, denti chiazzati, affaticamento e irritabilità dell'umore.

I prodotti a base di selenio orale con una dose giornaliera di 300 microgrammi o più, sono regolamentati dalla Tabella 4 dei medicinali nei paesi anglosassoni a causa della loro potenziale tossicità e sono quindi soggetti a prescrizione medica.¹¹

Sali di ferro

Gli effetti avversi degli integratori di ferro per via orale sono correlati alla dose, quindi un fattore predittivo chiave del danno, è valutare come viene assunto questo ferro elementare. Alcuni integratori commerciali di ferro contengono solo piccole dosi dell'elemento, cioè 10-20 mg di ferro per unità, che riduce il rischio di effetti negativi ma anche la possibilità di un reale beneficio.

I tipici effetti avversi delle dosi terapeutiche di ferro, come 100-200 mg/die, includono dolore addominale, nausea, vomito, costipazione, diarrea e colorazione nera delle feci. La colorazione nera dei denti è associata a preparati di ferro in forma liquida.

Acido folico

L'acido folico è ben tollerato negli alimenti fortificati e come dosi supplementari utilizzate per indicazioni mediche fino a 1 mg al giorno.⁶

Dosi da 5 a 15 mg/die sono state associate ad una serie di effetti avversi gastrointestinali inclusi crampi addominali, diarrea, nausea, flatulenza e un sapore amaro in bocca.⁶

A causa dei suoi effetti antagonisti, l'acido folico riduce gli effetti avversi del metotrexato utilizzato nella gestione di artrite reumatoide. D'altro canto, può diminuire l'efficacia del metotrexato nel trattamento della leucemia acuta linfoblastica²⁸ e nella psoriasi.²⁹

Gli eccessi di folati o di acido folico possono mascherare la carenza di vitamina B₁₂.³⁰

CONCLUSIONE

Gli integratori alimentari presentano una serie di potenziali rischi e pochi vantaggi. I consumatori dovrebbero esserne consapevoli che nelle persone normali, sane, che hanno una dieta varia e sana come qualità e quantità, non vi è alcuna necessità di assumere vitamine o altri integratori, salvo per le donne, lo stato di gravidanza o l'allattamento al seno.³¹

BIBLIOGRAFIA

1. United States Food and Drug Administration. FDA 101: Dietary supplements. 2015 Jul 15. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-101-dietary-supplements> [cited 2021 Jul 1]
2. Complementary Medicines Australia. Australia's complementary medicines industry audit and trends 2020. Canberra: CMA; 2020. <http://www.cmaustralia.org.au/page-1859595> [cited 2021 Jul 1]
3. Steel A, McIntyre E, Harnett J, Foley H, Adams J, Sibbritt D, et al. Complementary medicine use in the Australian population: Results of a nationally-representative cross-sectional survey. *Sci Rep* 2018;8:17325. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35508-y>
4. MacLennan AH. The four harms of harmless therapies. *Climacteric* 1999;2:73-4. <https://doi.org/10.3109/13697139909025568>
5. Olson JM, Ameer MA, Goyal A. Vitamin A toxicity. [Updated 2021 Feb 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532916> [cited 2021 Jul 1]
6. Natural Medicines [database]. Somerville (MA): Therapeutic Research Center; 2021. <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com> [cited 2021 Jul 1]
7. Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MF, Lins da Silva S, Callou Cruz RS, Carvalho Dos Santos C, et al. Vitamin A and pregnancy: a narrative review. *Nutrients* 2019;11:681. <https://doi.org/10.3390/nu11030681>
8. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99(6A):S22-S31. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.018>
9. Domanico D, Verboschi F, Altimari S, Zompatori L, Vingolo EM. Ocular effects of niacin: a review of the literature. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2015;4:64-71.
10. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Illingworth DR. Adverse ocular effects associated with niacin therapy. *Br J Ophthalmol* 1995;79:54-6. <https://doi.org/10.1136/bjo.79.1.54>
11. Poisons Standard June 2021. <https://www.legislation.gov.au/Details/F2021L00650> [cited 2021 Jul 1]
12. Thomas LD, Elinder CG, Tiselius HG, Wolk A, Åkesson A. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med* 2013;173:386-8. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2296>
13. Auer BL, Auer D, Rodgers AL. Relative hyperoxaluria, crystalluria and haematuria after megadose ingestion of vitamin C. *Eur J Clin Invest* 1998;28:695-700. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1998.00349.x>
14. Jiang K, Tang K, Liu H, Xu H, Ye Z, Chen Z. Ascorbic acid supplements and kidney stones incidence among men and women: a systematic review and meta-analysis. *Urol J* 2019;16:115-20. <https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4275>
15. Heaney ML, Gardner JR, Karasavvas N, Golde DW, Scheinberg DA, Smith EA, et al. Vitamin C antagonizes the cytotoxic effects of antineoplastic drugs. *Cancer Res* 2008;68:8031-8. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1490>
16. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1121-7. <https://doi.org/10.1111/bcp.13573>
17. Sullivan MG. Large, intermittent vitamin D doses may increase fracture, fall risk in elderly. *Clinical Endocrinology News* 2017 Mar 03. www.mdedge.com/endocrinology/article/132688/geriatrics/large-intermittent-vitamin-d-doses-may-increase-fracture?ss=true [cited 2021 Jul 1]
18. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.594>
19. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Kremer R, Hanley DA, Boyd SK. Adverse Effects of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density are greater in females than males. *J Bone Miner Res* 2020;35:2404-14. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4152>
20. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Vitamin E fact sheet for health professionals. Last updated 2021 Mar 26. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/#h7> [cited 2021 Jul 1]
21. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-57. <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.842>

22. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Calcium fact sheet for health professionals. Last updated 2021 Mar 29. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/#h8>[cited 2021 Jul 1]
23. Drugdex. IBM Micromedex subscription database. Accessed via Clinicians Knowledge Network (Qld Health). IBM Corporation 2020.
24. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Magnesium fact sheet for health professionals. Last updated 2021 Mar 29. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/#h8>[cited 2021 Jul 1]
25. Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res* 2009;22:235-46. <https://doi.org/10.1684/mrh.2009.0187>
26. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Zinc fact sheet for health professionals. Last updated 2020 Jul 15. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/#h8>[cited 2021 Jul 1]
27. Johnson AR, Munoz A, Gottlieb JL, Jarrard DF. High dose zinc increases hospital admissions due to genitourinary complications. *J Urol* 2007;177:639-43. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.047>
28. Schröder H, Clausen N, Ostergård E, Pressler T. Folic acid supplements in vitamin tablets: a determinant of hematological drug tolerance in maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1986;3:241-7. <https://doi.org/10.3109/08880018609031223>
29. Chládek J, Simková M, Vanecková J, Hroch M, Chládková J, Martínková J, et al. The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:347-55. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0442-x>
30. Cuskelly GJ, Mooney KM, Young IS. Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly. *Proc Nutr Soc* 2007;66:548-58. <https://doi.org/10.1017/S0029665107005873>
31. Kennedy M. The vitamin epidemic: what is the evidence for harm or value? *Intern Med J* 2018;48:901-7. <https://doi.org/10.1111/imj.13976>