

Bioverfügbarkeit einer flüssigen Multivitamin Komposition aus Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen in „gesunden“ Probanden

Claus MUSS,MD,DVM,PhD¹, Wilhelm MOSGOELLER, MD², Thomas ENDLER, MD³

Übersetzung und Editierung des englischen Originals durch den Autor Wilhelm Mosgöller.

Original: *Bioavailabilty of a liquid Vitamin Trace Element Composition in healthy volunteers. Neuroendocrinol Lett* 2015;36(4)::337-47.

Englisches Original direkt beim Verlag:

www.nel.edu/archive_issues/o/36_4/36_4_Muss_337-347.pdf

- 1 Assoc. Prof. DDr. med. C. Muss, Internationale Gesellschaft für angewandte Präventionsmedizin I-GAP, Währingerstr. 63, A-1090 Wien. Associated Professor Public Health Department, St. Elisabeth University, Bratislava, SK.
- 2 Prof. Dr. med. Wilhelm Mosgoeller, Inst. f. Krebsforschung, KIM-1, Medizinische Universität A-1090 Wien.
- 3 Primar Doz. Dr. med. Thomas Endler, Medizinisches Labor Endler, Währingerstr. 63, A-1090 Wien

Korrespondierender Autor:

Assoc. Prof. DDr. med. C. Muss, Internationale Forschungsgruppe für angewandte präventive Medizin (I-GAP), Währingerstr. 63, A-1090 Wien.

Schlagwörter

Multivitamin- und Mineral-Mischung (LaVita[®]), Bioverfügbarkeit, Vitamine, Mineralien, Spurenelemente aus natürlichen Rohstoffen.

Abstract

HINTERGRUND: Für viele Vitamine und Minerale gibt es keine zufriedenstellenden Standards für die hinreichende Darstellung der Bioverfügbarkeit nach Verzehr durch Menschen. Besonders wenn unterschiedliche Inhaltsstoffe aus einer komplexen natürlichen Rohstoff-Mischung kommen, ist wenig über die Bioverfügbarkeit der Einzelsubstanzen bekannt.

METHODEN: Um die Bioverfügbarkeit der Inhaltsstoffe einer komplexen Komposition zu bestimmen, rekrutierten wir 116 freiwillige Probanden. Der Drop out war gering (~ 8%); nach sechs Monaten der regelmäßigen Einnahme wurden Blutproben von 107 Probanden gezogen. Die Analyse der Inhaltsstoffe im Blut erfolgten zu drei Zeitpunkten: vor, während, und nach der Einnahme.

ERGEBNISSE: Die Blutanalysen ergaben einen statistisch signifikanten Anstieg der meisten Inhaltsstoffe bereits nach den ersten drei Monaten und nach weiteren drei Monaten. Die Halbvitamine Coenzym Q10 und Carnitin waren nach drei monatiger Einnahme statistisch signifikant erhöht ($p < 0,001$). Während die Carnitin-Serumspiegel sich in der zweiten Halbzeit wieder senkten, stieg Coenzym Q10 langsam aber beständig weiter an. Nach den ersten 3 Monaten fand sich ein statistisch signifikanter Anstieg des Eisengehaltes im Serum ($p = 0,039$) und in den roten Blut-Zellen ($p = 0,025$), von Selen (Serum, $p = 0,048$; Blutzellen, $p = 0,006$), und von Chrom (Serum, $p = 0,029$). Zink – von dem bekannt ist, dass es mit der Eisenresorption interferiert – stieg in den ersten drei Monaten nur langsam an, allerdings nach sechs Monaten war der Anstieg sowohl in Serum wie auch Blutzellen hoch signifikant ($p < 0,001$). Der Quotient aus Kupfer und Zink senkte sich dementsprechend, ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,001$).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Wir beobachteten, dass der Anstieg der spezifischen Inhaltsstoffe nicht gleichmäßig linear erfolgte. Gegenseitige Beeinflussungen der Inhaltsstoffe bei der Resorption und späteren Umverteilung in verschiedenen Gewebekompartimenten bedingen unterschiedliche Anstiegsraten der spezifischen Inhaltsstoffe und Erreichen der Sättigung zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Allerdings beobachteten wir keinerlei gegenseitige Beeinflussung, die die Bioverfügbarkeit einzelner Inhaltsstoffe in Frage stellt. Darüber hinaus kam es auch nach sechs Monaten Einnahme zu keiner kritischen Überschreitung der Blutspiegel. Die Bioverfügbarkeit der einzelnen Inhaltsstoffe ist gegeben. Die Prüfsubstanz (LaVita®) ist eine ausgewogene, hinreichend sichere Komposition für die Langzeiteinnahme.

1 HINTERGRUND

Der Wunsch nach "mehr gesunden Lebenstagen", oder das Anliegen „Krankheits-Vorbeugung“, ist oft Anlass für die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln um diagnostizierte oder angenommene diätetische Unterversorgungen auszugleichen. Der Markt hält eine breite Palette von Einzelsubstanzen oder auch komplexe Mischungen mit synthetischem oder natürlichem Ursprung bereit. In vielen Ländern existieren gesetzliche Bestimmungen zur Deklaration der Inhaltsstoffe in der Nahrung oder Nahrungsergänzungsmitteln (Blake 2007). Darüber hinaus wäre es eine öffentliche Aufgabe, Inhaltsstoffe von Nahrungsergänzungsmitteln nicht nur zu deklarieren, sondern deren Wirksamkeit und Anwendungssicherheit festzustellen. Allerdings, selbst Daten zur Bioverfügbarkeit finden sich selten.

Die Bioverfügbarkeit eines jeden Nahrungsmittelinhaltsstoffes hängt von verschiedensten physiologischen Parametern ab. Nachdem eine Substanz im Gastrointestinaltrakt absorbiert wurde, kommt es zu Umverteilungen in unterschiedliche Gewebekompartimente (Reservoirs). Bis heute existiert für die Bestimmung der Bioverfügbarkeit von Vitaminen, Mineralien, und Spurenelementen in Nahrungsergänzungsmitteln kein einheitlich wissenschaftlicher Standard. Unstrittig ist jedoch, dass es für die Feststellung der Absorption (Bioverfügbarkeit) und der Umverteilung in Gewebekompartimente (bzw. Metabolisierung) direkte und dynamische Messungen parallel zur Einnahme braucht (Heaney 2001).

Betrachtet man komplex zusammengesetzte Nahrungsergänzungsmittel-Mischungen so kann die Bioverfügbarkeit einzelner Substanzen variieren, je nachdem wie spezifische Inhaltsstoffe sich gegenseitig - bereits ab der Resorption im Gastrointestinaltrakt - beeinflussen. Unterschiedliche chemische Varianten

(Verbindungen, Derivate) eines Inhaltsstoffes können unterschiedliche Resorptionsraten haben. Beispielsweise hat organisches Selen von natürlichen Quellen eine höhere Bioverfügbarkeit als anorganisches Selen (Wang *et al.* 2012).

Eine weitere Frage ist, ob die regelmäßige Einnahme von verschiedenen Substanzen in einer festgesetzten Mischung das Risiko birgt, eine bestimmte Substanz zu hoch, und eine andere Substanz zu niedrig zu dosieren. Darum sollten bei dieser Bioverfügbarkeitsstudie die gegenseitige Beeinflussung von Vitaminen und Mineralien bei der Resorption, und gegenseitige Beeinflussung von Inhaltsstoffen bei der Metabolisierung nach der Resorption Berücksichtigung finden (Vannucchi 1991). Vitamine und Minerale können sich gegenseitig behindern, oder die Resorption und somit die Bioverfügbarkeit verstärken (Wolber *et al.* 2013). Je komplexer die Mischung, umso höher die Wahrscheinlichkeit, dass sich Inhaltsstoffe gegenseitig beeinflussen.

Beispielsweise kann Ascorbinsäure (Vitamin C) die gastrointestinale Absorption von Eisen enorm steigern (Stewart *et al.* 2012). Teucher *et al.* (2004) untersuchte wie organische Säuren die Eisenabsorption verstärken können und beschrieb, dass Ascorbinsäure bezüglich der resorptionssteigernden Wirkung auf Grund der reduzierenden Wirkung, die es auf Eisen ausübt, andere organische Säuren übertrifft. Allerdings, eine gesteigerte Einnahme von Vitamin C führt zu keiner übermäßigen Eisenabsorption in gesunden Personen (Gerster 1999). Selbst hohe Dosen von Vitamin C haben keinerlei unerwünschte Nebeneffekte auf die Eisenresorption (Diplock 1995).

In Hinblick auf mögliche Interferenzen und gegenseitige Beeinflussungen spezifischer Inhaltsstoffe, wäre zu fordern, dass komplexe Mischungen vor der Vermarktung bezüglich Sicherheit und Bioverfügbarkeit untersucht werden (Bjelakovic *et al.* 2008). In diesem Sinne

haben wir bei den freiwilligen Probanden die Blut-Spiegel von einzelnen Inhaltsstoffen dreimal bestimmt: vor, während, und nach dem regelmäßigen Konsum des Testpräparates LaVita®. Ziel war es die Bioverfügbarkeit und die Kinetik der einzelnen Inhaltsstoffe zu erfassen. Wir kontrollierten auch, ob die regelmäßige Einnahme der komplexen Mischung bei gesunden Personen zu einem kritischen (unerwünschten) Anstieg einzelner Inhaltsstoffe führt.

2 MATERIAL UND METHODE:

2.1 TEST-SUBSTANZ

Die Testsubstanz LaVita® ist ein Vitamin- und Spurenelement angereichertes komplexes Präparat aus Kräutern, Früchten, Gemüsen, und fermentierten Säften (Tabelle 1). Sie enthält sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe wie Enzyme, Aminosäuren, Mineralien, Spurenelemente, Vitamine und sogenannte Halbvitamine wie zum Beispiel L-Carnitin und Coenzym Q10 (Tabelle 2).

2.2 STUDIENGRÖSSE UND -DESIGN

Die Bioverfügbarkeit der einzelnen Inhaltsstoffe wurde in 30 bis zu 116 rekrutierten Patienten untersucht. In den Ergebnistabellen - bei den jeweiligen Parametern - findet sich die jeweils exakte Zahl. Das Studienprotokoll stammte von einer Forschungs-Supportfirma (SCIgenia Wien, Österreich www.scigenia.com). Das Studiendesign und die Umsetzung inklusive des Monitorings durch die Studiensupportfirma erfolgte gemäß internationaler Richtlinien wie z.B. GCP (Good Clinical Practice).

2.3 TEILNEHMER REKRUITMENT

Die freiwilligen gesunden Studienteilnehmer wurden durch Ärzte rekrutiert. Beim Studieneinschluss wurde darauf geachtet, dass der Gesundheitsstatus der Teilnehmer stabil ist. Konkret wurden 116 Teilnehmer gemäß vordefinierter Ein- und Ausschlusskriterien über einen Zeitraum von 3 Jahren (2011-2013) rekrutiert. Alle Probanden waren zwischen 18 und 90 Jahren alt. Über die Ausschlusskriterien wurden jene Interessenten von der Teilnahme ausgeschlossen, welche Erkrankungen mitbrachten, die die Studienergebnisse verzerren könnten. Die spezifischen Ausschlusskriterien waren:

- 1 Schwere Erkrankung (KH-Aufenthalt, innerhalb der 4 Wochen)
- 2 Große Operation in den letzten 12 Wochen
- 3 Längere Reisen, Abwesenheit vom Studienort
- 4 geplante Krankenhaus-Aufenthalte (erwartbare Dauer: länger als 2 Wochen)
- 5 Typ I Diabetes oder schwere Stoffwechselstörung
- 6 Drogen oder Alkoholmissbrauch
- 7 Bekannte schwere Fruktoseintoleranz
- 8 Teilnahme an einer anderen Studie
- 9 Onkologische Behandlung innerhalb der letzten 3 Monate.
- 10 Florierende entzündliche Darmerkrankung (z.B. Kolitis)
- 11 Krankheit mit schubhaften Verlauf (Arthritis, MS, etc.)
- 12 Dickdarm-Resektion (schwere Malabsorptions-Störung)
- 13 Demenz-Erkrankung

2.4 STUDIENABLAUF

Abbildung 1 fasst die studienspezifischen Aktivitäten zusammen. Nach dem Einschluss und der Bestimmung der Basisblutwerte erhielten die Studienteilnehmer den drei Monatsvorrat der Studiensubstanz und die Dokumentationsformulare für die Einnahme zu Hause, und erhielten eine Einladung für den zweiten Besuch im Studienzentrum zur zweiten Blutabnahme. Danach wurde die Einnahme der Studiensubstanz (2 x 10ml/Tag) für weitere drei Monate

fortgesetzt. Der Studienausgangsbesuch (Abschlussvisite) und die dritte Blutabnahme erfolgte nach insgesamt sechs Monaten Teilnahmedauer.

Die Analyse der drei Blutproben pro Teilnehmer/in wurde von dem zertifizierten Medizinlabor Endler (Wien, Österreich) und Biovis MVZ-GmbH (Limburg, Deutschland) mit standardisierten und zertifizierten Laboranalysemethoden durchgeführt (Tabelle 3).

2.5 STATISTISCHE ANALYSE

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern zu Teilnahmebeginn, nach drei Monaten, und nach sechs Monaten, wurden mit dem Softwareprogramm IBM-SPSS (Version 22) analysiert. Zur Anwendung kam der Studentst-T-Test für gepaarte Variable. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$, (bzw. $p < 0,01$ - hoch signifikant) gesetzt.

3 ERGEBNISSE

Angaben zum Alter und die Geschlechtsverteilung der rekrutierten Studienteilnehmer finden sich in Tabelle 4. Die Ausfallrate nach drei bzw. sechs Monaten lag unter 10% (Tabelle 5). Weder spontan noch im Zuge der systematischen Teilnehmerbetreuung berichtete jemand über unerwünschte Nebenwirkungen oder allergische Reaktionen während der Einnahme.

Die Ausgangswerte für die Vitaminbestimmungen und die Parameterveränderungen während der ersten drei Monate und der gesamten Studienzeit von sechs Monaten findet sich in Tabelle 6. Alle analysierten Vitamine zeigten nach drei Monaten regelmäßiger Einnahme einen Anstieg im Blut. Mit Ausnahme für die Vitamine A, B5, und K war der Anstieg hoch signifikant ($p < 0,005$). Nach der zweiten Halbzeit fand sich ein weiterer Anstieg der Mittelwerte für Beta-Carotin und Riboflavin (Vitamin B2).

Die mittleren Laborparameter für Vitamin B1, Vitamin B9, Biotin, und Vitamin A senkten sich während der zweiten Halbzeit, allerdings waren nach sechs Monaten Gesamtbeobachtungszeit mit Ausnahme von Vitamin A und B9, die Serumwerte für alle Vitamine, erhöht. Diese Erhöhung war mit Ausnahme von Vitamin B5 und K statistisch signifikant (Tabelle 6). Überraschenderweise war Vitamin B9 nach sechs Monaten gering unter dem Ausgangswert.

Die Ergebnisse zu den sogenannten Halbvitaminen oder Vitaminoiden sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Alle Parameter stiegen während der ersten drei Monate (zwischen Besuch 1 und Besuch 2) an. Nach dem statistisch signifikantem Anstieg von Carnitin in der ersten Halbzeit, führte die Einnahme während der vollen sechs Monate zu keinem besonderen Anstieg. Völlig anders verhielt sich ungebundenes Coenzym Q10. Nach dem Anstieg während der ersten drei Monate ($p < 0,001$, Tabelle 7), kam es während der zweiten Halbzeit, zur weiteren Erhöhung. Nach sechs Monaten Einnahmezeit, waren die Serumwerte signifikant und nachhaltig erhöht ($p < 0,001$).

Wir beobachteten den Anstieg von allen untersuchten Mineralstoffen und Spurenelementen (Vollblut und Blutzellen) mit Ausnahme von Kupfer (Tabelle 8). Nach drei Monaten regelmäßiger Einnahme waren die Laborparameter für Eisen, Selen und Chrom statistisch signifikant erhöht (Tabelle 8). Nach sechs Monaten waren die jeweiligen Parameter (entweder für Vollblut oder alternativ: zellgebunden) für Eisen, Selen, und Chrom, und Zink deutlich über den Ausgangswerten. Der Quotient aus Kupfer/Zink war statistisch gesenkt (Tabelle 8).

4 DISKUSSION

Der Bedarf an Bioverfügbarkeits-Daten ist im Bereich der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln für die Gesundheitsförderung und Krankheitsprävention bedeutsam. Die Feststellung der Produktsicherheit und Anwendungssicherheit erfordert belastbare Daten während der kontinuierlichen Einnahme über eine längere Zeitperiode.

In-vitro-Untersuchungen und tierexperimentelle Studien alleine, können die humane Bioverfügbarkeit nicht mit hinreichender Genauigkeit feststellen. Nach wie vor sind Humanstudien der wissenschaftliche „Gold-Standard“ (Gerster 1999). Unser Studienansatz entsprach einem üblichen Design für Humanstudien. Wir entschieden uns, die Bioverfügbarkeit auf Basis von Blutparametern festzustellen (Heaney 2001). In Übereinstimmung zu anderen Autoren, beobachteten wir in unserer Kohorte nicht für alle Inhaltsstoffe einen linearen Anstieg der Blutparameter (Srinivasan 2001; Solomons & Slavin 2001; Krebs 2001).

Alle untersuchten Blut-Vitamin-Parameter waren nach drei Monate angehoben, was anzeigt, dass auch gesunde Personen von einer regelmäßigen Nahrungsmittelergänzung mit natürlich gewonnenen Vitaminen profitieren können.

Unsere Studienergebnisse sind repräsentativ für die untersuchte Population Nachdem Nahrungsmittel Inhaltsstoffe enthalten, welche die Bioverfügbarkeit einzelner Inhaltsstoffe reduzieren oder verstärken können (Wolber *et al.* 2013), ist es denkbar, dass unsere Ergebnisse auf Grund der individuellen Ernährungsgewohnheiten einzelner Studienteilnehmer verzerrt sind. Allerdings, aufgrund der Studiengröße und weil unsere Studienteilnehmer eine durchaus zufriedenstellende Compliance an den Tag legten (Tabelle 5), haben statistisch ge-

sehen derartige ergebnisverzerrende Wirkungen durch einzelne wenig Einfluss auf das Endergebnis.

Weder nach drei Monaten noch nach sechs Monaten der regelmäßigen Einnahme fanden sich Hinweise für eine mögliche Überdosierung eines Inhaltsstoffs. Dieser Befund belegt die Anwendungssicherheit des Test-Produktes. Die Dynamik einzelner Blutparameter-Veränderungen stützt die Schlussfolgerung, dass bereits während der regelmäßigen Einnahme eine Umverteilung in unterschiedliche Gewebekompartimente (Reservoirs) stattfand, bzw. die körpereigene Parameter-Homeostase den Blutwert der einzelnen Inhaltsstoffe regulierte. Viele Substanzen sind im Blut innerhalb eines sehr engen Konzentrationsbereiches reguliert und werden bei genügender Bioverfügbarkeit nach der gastrointestinalen Resorption in unterschiedlichste Gewebsreservoirs umverteilt. Dies bedingt Unschärfen in der Beurteilung der Bioverfügbarkeit an sich, dennoch sind die Erfassung von Blutparametern in humanen Studien eine gute Möglichkeit Bioverfügbarkeit unter Bedingungen der regelmäßigen Einnahme nachzuweisen (Duyff 2006; Didriksen *et al.* 2015). Nach der oralen Einnahme spiegeln die gestiegenen Blutparameter spezifischer Substanzen die Bioverfügbarkeit aufgrund intestinaler Resorption. Wir beobachteten bei vielen Inhaltsstoffen, dass die Blutwerte nach drei Monaten höher waren als nach sechs Monaten. Das stellt einerseits einen hinreichenden Beleg für die Bioverfügbarkeit der Einzelsubstanzen dar, andererseits ist die Dynamik des Anstieg in den ersten drei Monaten, gefolgt von einer Plateaubildung oder dem Absinken trotz weiterem Angebots ein Hinweis, dass Gewebsreservoirs aufgefüllt sind, und gegebenenfalls die Ausscheidung über die Niere zur Anwendungssicherheit (Schutz vor Überdosierung) beiträgt.

Ein interessanter Aspekt zum Testpräparat ist noch die Tatsache, dass die Prüfsubstanz eine

Flüssigkeit ist. Die relative Bioverfügbarkeit aus flüssigen Darreichungen ist generell besser, verglichen zur Bioverfügbarkeit aus Tabletten oder Kapseln (Patel *et al.* 1984).

4.1 WASSERLÖSLICHE VITAMINE

Vitamin B1, Thiamin

Beides, aktiver Transport wie auch passive Diffusion limitieren das Ansteigen von Thiamin in roten Blutzellen und unterschiedlichen Geweben. In einigen Geweben verhält es sich so, dass die Thiamin-Aufnahme und Abgabe durch einen löslichen Thiamintransporter erfolgt, der abhängig ist vom Natriumgehalt und einem transzellulären Protonengradienten (Betten-dorff *et al.* 1996). In dieser Studie verzeichneten die mittleren Vitamin B1 Serumwerte einen signifikanten Anstieg nach drei Monaten (Tabelle 6, $p < 0,001$), und fielen in der zweiten Halbzeit etwas ab. Allerdings waren ausgehend von den Ausgangswerten die Werte nach sechs Monaten nach wie vor statistisch signifikant erhöht. Unsere Ergebnisse bezüglich des mittleren Thiamin-Serumwertes sind durchaus typisch für Thiamin im Allgemeinen.

Vitamin B2, Riboflavin

Die Serumwerte zu Beginn der Studienteilnahme waren nach drei Monaten signifikant erhöht, der Anstieg verlangsamte sich in der zweiten Halbzeit. Nach sechs Monaten lagen die Blut-Werte signifikant über den Ausgangswerten (Tabelle 6). Obwohl ein sogenannter First Pass Effekt beim Passieren des gastrointestinalen Blutrückflusses in der Leber einen erheblichen Einfluss auf den Anstieg der Riboflavin-Werte hat (Dainty *et al.* 2007), zeigen die beobachteten Blutwerte eine sehr gute Bioverfügbarkeit von Vitamin B2 an (Tabelle 6).

Einige Autoren bevorzugen die Vitamin B2 Bioverfügbarkeits-Untersuchung mittels Harnproben und schlugen vor, für die Feststellung

der Bioverfügbarkeit die renale Ausscheidung zu bestimmen (Gibson 2005; Rutishauser *et al.* 1979). Unabhängig von der gewählten Messmethode, zeigen die in unserer Studie beobachteten signifikanten Anstiege der Vitamin B2 Serumwerte, eine durchwegs gute Bioverfügbarkeit von Riboflavin aus dem Testpräparat an.

Vitamin B3, Niacin

Die Niacin-Aufnahme zeigte eine ähnliche Dynamik wie die von Thiamin. Nach drei Monaten waren die Blutwerte signifikant erhöht. In der zweiten Halbzeit ging der Anstieg leicht zurück, allerdings blieben die Werte nach sechs Monaten signifikant erhöht (Tabelle 6). Im Falle von Niacin darf man davon ausgehen, dass es zum Auffüllen von Gewebe-Reservoirs bis zu deren Sättigung kommt, sowie zur intrazellulären Metabolisation.

Auch bei Niacin gäbe es die Möglichkeit die Labormessungen im Harn vorzunehmen und Metabolite zu bestimmen. Beide bekannten Metabolite, nämlich das M-Methyl-2-Pyridon-5-Carboamid und das N-Methyl-4-Pyridon-3-Carboxamid, sind in hohem Grade vom Kreatinin-Gehalt des Harnes abhängig (MacKay *et al.* 2012). Da in unserer Studie die Blutparameter durchwegs konsistente Resultate erzielte, folgt daraus, dass die Messung der Serum-Niacin-Werte ebenfalls eine hinreichend gute Bioverfügbarkeit von Vitamin B3 aus dem Prüfpräparat heraus belegt.

Vitamin B5, Panthothenate

Das Serumprofil von Vitamin B5 war typisch für Substanzen mit einer hohen intrazellulären Metabolisierungsrate nach oraler Einnahme und gastrointestinaler Resorption. Verglichen mit den Ausgangswerten waren die mittleren Serumwerte nach drei Monaten deutlich erhöht, obgleich nicht statistisch signifikant (Tabelle 6). Höchstwahrscheinlich wurde die Gewebe-

sättigung bereits deutlich vor dem dritten Monat erreicht, und ab diesem Moment bestand ein geringfügiger Abfall. Im Vergleich zu den Ausgangswerten waren die Serumwerte nach sechs Monaten nach wie vor erhöht (Tabelle 6).

Die Bioverfügbarkeit von Vitamin B5 aus einer durchschnittlichen Diät heraus wird mit 50% eher niedrig geschätzt (Tarr et al. 1981). Nach der oralen Einnahme und der gastrointestinalen Absorption verlässt Vitamin B5 das Blut eher rasch und wird intrazellulär unter Mitwirkung von Coenzym A enzymatisch abgebaut. Ein hoher Gehalt wurden in der Leber, im Muskel und den Blutzellen von Labortieren gefunden (Böhmer & Roth-Maier 2007), bei einer Humanstudie verbieten sich invasive Methoden, aber die Ergebnisse derartiger Organmessungen in Tierversuchen unterstreichen die Bedeutung der hier angenommenen Gewebsumverteilung.

Vitamin B6, Pyridoxin (in der deutschen Fassung ergänzter Abschnitt)

Die Bioverfügbarkeit von Vitamin B6 ist stark davon abhängig, ob es aus tierischen oder pflanzlichen Quellen kommt (Kabir et al. 1983). Bei pflanzlicher Ernährung binden die Fasern das Vitamin B-6, und reduzieren so die Resorption und Bioverfügbarkeit (Reynolds 1988). Weil verschiedene Pyridoxin assoziierte Parameter altersabhängig sind wurde die Altersabhängigkeit der Bioverfügbarkeit untersucht, und gefunden das die Unterschiede nicht auf unterschiedlicher Bioverfügbarkeit beruhen (Ferrolli & Trumbo 1994).

Bei unseren Probanden war die Pyridoxin-Aufnahme vergleichbar mit der, von anderen B-Vitaminen. In der ersten Halbzeit waren die Blutwerte signifikant erhöht, um in der zweiten Halbzeit leicht zurückzugehen. Allerdings, auch nach sechs Monaten waren die Blut-Werte signifikant erhöht (Tabelle 6). Da oral aufgenommenes Pyridoxin in der Leber sehr rasch in so genannte vitamere Formen umgewan-

delt wird (Lumeng et al. 1980), ist es nachvollziehbar, dass die verschiedenen Vitamere, wie z.B. Pyridoxal-Phosphat, Pyridoxalsäure, oder Pyridoxamin-Phosphat in erhöhter Konzentration zirkulieren. Da es sich bei Vitamin B6 um ein wasserlösliches Vitamin handelt sind Überdosierungen bei Erwachsenen nicht zu erwarten. Ashkenazi-Hoffnung et al. (2013) prüften die Anwendungs-Sicherheit in schwangeren Frauen. Trotz der hohen Tagesdosis von 100 mg fanden sich nach der regelmäßigen Einnahme keine Anzeichen von Anomalien beim Kind. Die spätere Entwicklung erfolgte unauffällig. Die Autoren folgerten, dass eine zehnfach höhere Dosis als es bei zweimal täglichen Einnahme von LaVita® erfolgt, sicher in der Anwendung ist (Ashkenazi-Hoffnung et al. 2013).

Vitamin B9, Folsäure

Bezüglich der Bioverfügbarkeit von Folsäure gibt es keine einheitlichen wissenschaftlichen Standards für die Bewertung von Bioverfügbarkeitsstudien (Wright et al. 2010). Die Bioverfügbarkeit von Folsäure wird allgemein mit ca. 50% angenommen (Nordic Nutrition Recommendations - Integrating Nutrition and Physical Activity 2005). Genetische Polymorphismen des Folsäure und Homocystein Metabolismus erschweren die Beurteilung von Folsäurestatus und Bioverfügbarkeit (Antoniades et al. 2009).

Wir bevorzugen die Definition von Melse-Boonstra et al. (2004). Bioverfügbare Folsäure ist jene, die resorbiert wurde und für metabolische Prozesse zur Verfügung steht. In unserer Studie beobachteten wir einen signifikanten Anstieg der mittleren Folsäureserumwerte nach drei Monaten ($p = 0,003$, Tabelle 6). Der Anstieg kehrte sich in der zweiten Halbzeit um, am Ende der Beobachtungszeit waren die Serumwerte ähnlich wie zu Beginn ($p = 0,496$). Der Anstieg in den ersten drei Monaten belegt hinreichend die Bioverfügbarkeit, möglicherweise

wurde die Sättigung der Serumkompartiments früh erreicht, und führte zur Umverteilung in unterschiedliche Gewebe, und/oder es handelt sich beim sechs Monatswert schlicht um einen statistischen Ausreißer nach unten.

Wie auch immer, wir stellten fest, dass die regelmäßige Einnahme unserer Prüfsubstanz keinen Anstieg von Folsäure über der Normbereiche oder sogar kritische Anstiege erwarten lässt. Obwohl keine Erkrankung bekannt ist, die kausal mit Folsäure in Verbindung gebracht werden könnte (Obeid & Herrmann 2012), wurde international untersucht, ob ein Anstieg von Folat unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen kann (Hu *et al.* 2015). Hohe Serumwerte von nicht metabolisierter Folsäure können die Hydrofolatreduktase und andere Enzyme inhibieren (Choi *et al.* 2014). Bei Schwangeren führt die extra Einnahme von Folsäure zu keinerlei Anreicherungen im Blut der Nabelschnur, somit ist es unwahrscheinlich, dass nicht metabolisierte Derivate sich im Fetus anreichern. Dies gilt jedoch nicht für die Derivate 5-MTHF und THF, diese reichern sich im Fetus an (Obeid *et al.* 2010).

Vitamin B12

Watanabe (2007) berichtete, dass die Vitamin B12 Bioverfügbarkeit deutlich abnimmt, wenn man mit der Mahlzeit die Vitamin B12 Zufuhr erhöht. Die durchschnittliche Abnahme betrug zwischen 42% und 89%. Es wäre möglich gewesen die Bestimmung von Vitamin B12 Derivaten in Harn vorzunehmen (Unglaub *et al.* 1958), wir entschieden uns für die direkte Bestimmung der Substanz im Serum und untersuchten die Kinetik über Zeit. In den gesunden Probanden waren die Vitamin B12 Werte nach drei Monaten statistisch signifikant erhöht ($p < 0,001$, Tabelle 6). Die Werte fielen in der zweiten Halbzeit zwischen dem dritten und sechsten Monat wieder ab, blieben allerdings verglichen mit den Ausgangswerten auch nach sechs Monaten statistisch signifikant angehoben ($p <$

$0,001$). Aufgrund der beobachteten Kinetik schließen wir, dass die verschiedenen Gewebekompartimente bereits in den ersten drei Monaten gefüllt waren.

Biotin

Eingenommenes Biotin wird typischerweise komplett aufgenommen, selbst wenn hohe Dosen verabreicht werden (Zempleni & Mock 1999). Darum ist der schnelle Anstieg des Serumparameters in der ersten Halbzeit (Tabelle 6), gefolgt von einem nicht signifikanten Abfall und einem nach wie vor signifikanten Anstieg nach sechs Monaten ($p < 0,038$) durchaus innerhalb der Erwartung. Tierstudien haben gezeigt, dass Biotin in Nierengewebe, Leber, und Gehirn vorkommt (Wang & Pevsner 1999). Dies spricht dafür, dass nach einer Serum-Sättigungsphase das Biotin in diesen Geweben angereichert vorliegt, während die Serumwerte bereits wieder im Abnehmen sind.

Vitamin C

Nachdem über Vitamin C sehr viel Forschungsergebnisse zur Bioverfügbarkeit vorliegen und praktisch keine Möglichkeit besteht, im Körper toxische Konzentrationen zu akkumulieren (Diplock 1995), ergab sich für uns keine Veranlassung diesen Parameter zu analysieren. Weil aber eingenommenes Vitamin C aufgrund der reduzierenden Wirkung auf Eisen, dessen Resorption erhöht (Teucher *et al.* 2004), ist es bedeutsam festzuhalten, dass hohe Vitamin C Gaben zu keiner unerwünschten Eisenansammlung in gesunden Personen führte (Gerster 1999).

4.2 FETTLÖSLICHE VITAMINE

Fettlösliche Vitamine können im Gewebe anreichern und unerwünschte Langzeit-Effekte hervorrufen. Darum wurden diese Vitamine auch in Hinblick auf ein Nutzen-Risiko-Profil untersucht.

Vitamin A

Die Vitamin A Absorptionsrate liegt bei ca. 80% (You et al. 2002). Die Bioverfügbarkeit dieses Vitamines ist sehr variabel; sie hängt ab von diätetischen Faktoren, dem Faseranteil in der Nahrung, dem Vitamin A Status, Fehlernährungen, Darmgesundheit, und genetischen Polymorphismen in der Beta-Carotin Metabolisierung (Haskell 2012). In unseren Probanden war das Vitamin A nach drei Monaten erhöht und fiel nach weiteren drei Monaten auf die Ausgangswerte zurück. Dies unterstreicht die bekannte Variabilität dieses Vitamins.

Es ist weiter bekannt, dass Vitamin A in fettigen Gewebekompartimenten angereichert wird. Carotinoide im Blut werden aus zirkulierenden Chylomicronen extrahiert, hydrolysiert, und primär in Leberzellen aufgenommen. Wenn es nicht unmittelbar zur weiteren Verarbeitung kommt, wird Retinol reesterifiziert und in Fettspeicherzellen angereichert (Fett-Zellen; Stellat-Zellen und Ito-Zellen der Leber). Typischerweise wird Vitamin A in der Leber gespeichert, Carotinoide finden sich aber in den Fettgeweben des gesamten Körpers (Blomhoff et al. 1991). Berücksichtigt man die typischen Schwankungen im Vitamin A Metabolismus und die Rolle von Fettgeweben, sind unsere Ergebnisse unter anderem durch die typische Anreicherung in Fettgewebe und intrazelluläre Bindung erklärbar (Parker 1996; Novotny et al. 1995; Green & Green 1994).

Vitamin E

Vitamin E ist ein weiteres fettlösliches Vitamin mit unterschiedlichen Isoformen und weitestgehend unbekannter Bioverfügbarkeit. Erst kürzlich wurden eigene Proteinfaktoren im Darmepithel entdeckt, welche eine aktive Rolle in der Absorption von Vitamin E spielen (Borel et al. 2013). Aus Tierstudien ist die Bedeutung der Gewebsverteilung bekannt; nach Fütterung

erfolgte die maximale Anreicherung von Alpha-Tocopherol im Blutplasma und in der Leber, nach weniger als sechs Wochen. Die Anreicherung und Sättigung im Muskel erfolgte nach drei Monaten, die Entleerung dieser Gewebespeicher dauert sechs Monate. Weitere Vitamin E speichernde Gewebe sind Lunge, subkutanes Fett, Fettzellen im Abdomen, perineales Fett, Nierengewebe, Zwerchfell, und Rückenmark (Arnold et al. 1993). Bei unseren Studienteilnehmern stieg das Vitamin E relativ rasch an. Passend zur Annahme, dass die Gewebsreservoirs saturiert waren, folgte dem signifikanten Anstieg nach drei Monaten ein Abstieg der Blutserumwerte in der zweiten Teilnahme-Halbzeit. Allerdings, verglichen mit den Ausgangswerten waren die Blutserumwerte von Vitamin E auch nach sechs Monaten signifikant angehoben ($p = 0,009$, Tabelle 6).

Vitamin K

Die Dynamik der Vitamin K Werte im Serum, ist ähnlich wie bei den anderen fettlöslichen Vitaminen. Allerdings, verglichen mit den Ausgangswerten waren die Veränderungen nach drei bzw. nach sechs Monaten nicht statistisch signifikant (Tabelle 6). Nachdem bekannt ist, dass die Leber für dieses Vitamin ein großes Reservoir darstellt und hohe Vitamin K Konzentrationen auch in Hormondrüsen, in der Lunge, im Knochenmark, Nierengewebe und Lymphknoten gefunden wurden, ist ein Umverteilungseffekt sehr plausibel um den deutlichen aber vergleichsweise geringen Anstieg im Serum zu erklären (Kindberg & Suttie 1989).

4.3 VITAMIN TOXIZITÄT

Hohe Dosen von Vitamin A können teratogen wirken. Sichere Vitamin A Dosen liegen unter 10.000 IU/Tag. Dosen über 10.000 IU/Tag wurden in einer epidemiologischen Studie verdächtig Fehlbildungen hervorzurufen. Wir fan-

den keine Studienreports die unerwünschte Effekte bei der Gabe von 10.000 IU/Tag beschrieben. 10.000 IU/Tag sind mehr als die empfohlene Tagesdosis für schwangere Frauen (2,670 IU oder 800 RE/Tag). Bei einer hohen Dosierung von Beta-Carotin wurde in den verschiedensten Tierspezies weder Teratogenizität oder sonstige Vitamin Toxizität beobachtet (Miller et al. 1998). Auf der Basis von Tierexperimenten bei Affen darf man davon ausgehen, dass auch Dosen von 30.000 IU/Tag beim Menschen nicht teratogen wirken (Wiegand et al. 1998).

Eine Metaanalyse zu Vitamin E Supplementation kommt zum Schluss, dass Tagesdosierungen von bis zu 5,500 IU/Tag keine Auswirkung auf die Sterblichkeit haben (Abner et al. 2011). Yang *et al.* (2012) beschrieben, dass Vitamin E wenn es in Form von Gamma und Delta Tocopherol eingenommen wird krebspräventiv wirkt, wohingegen die Zufuhr von hohen Dosen von Alpha-Tocopherol keine derartige Wirkung entfalten.

Keinerlei Toxizität wurde für Vitamin K gefunden (Greer 2010).

4.4 VITAMINOIDE

Unsere Studie untersuchte das Gesamt-L-Carnitin und das freie Carnitin. Verglichen mit den Ausgangswerten beobachteten wir einen Anstieg beider Parameter nach drei und sechs Monaten. Die Dynamik der Carnitin-Blutparameter war ähnlich zu jenen der fettlöslichen Vitamine. Der rasche Anstieg der mittleren Blutparameter in der ersten Halbzeit und die Senkung während der Monate vier bis sechs weisen darauf hin, dass es zur Gewebeanreicherung kam. Darüber hinaus ist bei Carnitin die Ausscheidung über die Niere sicherlich ein wichtiger Beitrag die Blutkonzentration innerhalb der engen physiologischen Grenzen zu erhalten (Evans & Fornasini 2003).

Bei Ubiquinon (Coenzym Q10) kommt es nach der einmaligen oralen Gabe zu zwei Plasmapeaks. Es erscheint nach zwei bis sechs Stunden der erste und nach ca. 24 Stunden der zweite Peak. Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Dynamik ist die Annahme, dass es zu einem sogenannten entero-hepatischen Recycling kommt.

In unserer Studie war Q10 nach drei Monaten statistisch signifikant erhöht, ein weiterer Anstieg war nach sechs Monaten zu verzeichnen. Allerdings erfolgte der Anstieg in der zweiten Halbzeit langsamer, was einerseits mit einer guten Bioverfügbarkeit des gelösten Q10 und andererseits mit der Annahme von Gewebsanreicherung bzw. Sättigung erklärbar ist (Bhagavan & Chopra 2006).

4.5 MINERALE UND SPURENELEMENTE

Eisen

Etwa 65% des Körper-Eisens ist in Hämoglobin gebunden, lediglich 4% befindet sich in Muskelgewebe. Ca. 30% des Eisens im Körper ist als Ferritin oder Hämosiderin in der Milz, im Knochenmark, und der Leber gespeichert. Keine dieser Speicher-Formen ist durch Blutuntersuchungen erfassbar (Arosio & Levi 2002). In unserer Studie untersuchten wir die Eisen-Serumwerte und die Eisendepots in den roten Blutzellen, beide waren nach drei Monaten Einnahme signifikant erhöht. Der Anstieg verlangsamte sich bzw. ging in der zweiten Halbzeit etwas zurück. Während die Werte für das Serum Eisen nach sechs Monaten signifikant erhöht waren, zeigte das zelluläre Eisen in den Erythrozyten Sättigung an (Tabelle 8). Aufgrund unserer Beobachtungen schließen wir, dass auch jene Eisenspeicher, die nicht direkt für Blutanalysen verfügbar sind, bei regelmäßiger Einnahme der Prüfsubstanz über längere Zeit profitieren.

Selen

Die Bioverfügbarkeit von Selen hängt davon ab, ob die Substanz in einer organischen oder anorganischen Verbindung eingenommen wird, sie korreliert mit verschiedenen Genotypen, Enzymaktivitäten, und weiteren Faktoren die die Bioverfügbarkeit von Selen aus unterschiedlichsten Nahrungsquellen heraus beeinflussen (Fairweather-Tait et al. 2010). In unserer Studie stieg das Selen innerhalb von drei Monaten signifikant an (Tabelle 8), um eine gute Bioverfügbarkeit aus der Prüfsubstanz heraus anzuzeigen. Der Anstieg in den zweiten drei Monaten war etwas langsamer, als Hinweis, dass es während der gesamten sechs Monate Beobachtungszeit zu einem Auffüllen von Gewebespeichern kommt. Unsere Beobachtungen stimmen mit anderen Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit von Selen aus unterschiedlichen Nahrungsquellen heraus überein (Schrauzer 2000). Nachdem bekannt ist, dass das meiste absorbierte Selen in Gewebespeicher gelagert, und nicht über den Urin ausgeschieden wird (Bügel et al. 2004), ist der statistisch signifikante Abfall von Selen während der zweiten Drei-Monats-Periode ein Hinweis auf übliche Sättigungskurven und Umverteilung in Gewebe-Reservoirs.

Chrom

Chrom (III) ist als Spurenelement lange bekannt, allerdings sind die biochemische Funktion und selbst basale Transportwege innerhalb des Körpers weitgehend unbekannt. Tierstudien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit eher niedrig liegt, und dass die Resorptionsrate von der chemischen Struktur in der Chrom angeboten wird anhängt (Laschinsky et al. 2012). Interessanterweise beobachteten wir einen kontinuierlichen Anstieg der Chrom-Serumwerte über die gesamte Studienperiode von sechs Monaten (Tabelle 8). Bekannte Chromspeicher sind Lebergewebe, Milz, Weichgewebe und

Knochen (Lim et al. 1983). Der langsamere Anstieg in der zweiten Teilnahme-Halbzeit ist möglicherweise ein Hinweis, dass es bereits während des langsamen und beständigen Anstieges zur Umverteilung in unterschiedliche Speichergewebe oder auch zur Ausscheidung gekommen ist. Insgesamt zeigen unsere Daten aber an, dass das mit unserer Prüfsubstanz verabreichte Chrom eine hinreichend gute Bioverfügbarkeit aufweist (Tabelle 8).

Zink

Der größte Teil des aufgenommenen Zinks wird in die Gewebe Gehirn, Muskel, Knochen, Nierengewebe und Leber umverteilt, die höchste Konzentration findet sich in der Prostata und Teilen des Auges (Krebs 2000). Die Zinkresorption wird von einer Vielzahl von inhibierenden Faktoren modifiziert (Lönnerdal 2000). Da unsere Ergebnisse anzeigen, dass die Zinkaufnahme zwar langsam aber kontinuierlich erfolgte (Tabelle 8), kann man von einer hinreichend guten Bioverfügbarkeit des Zinks ausgehen.

5 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Wir untersuchten die Bioverfügbarkeit von Inhaltsstoffen eines aus natürlichen Stoffen generierten flüssigen Präparates durch intervallartige Analyse zu den Zeitpunkten Vor, Während, und Nach der Einnahme. Nach drei bzw. sechs Monaten wurde die Bioverfügbarkeit der jeweiligen Inhaltsstoffe aus der komplex gemischten flüssigen Komposition festgestellt. Dabei erhielten wir Hinweise auf mögliche gegenseitige Beeinflussungen, aber insgesamt eine hinreichend gute Bioverfügbarkeit der untersuchten Inhaltsstoffe. Insbesondere kommen wir zu folgenden Schlussfolgerungen:

- 1) Die Analyse der Inhaltsstoffe in Blutproben über die gesamte Einnahmedauer von sechs Monaten war eine angemessene Methodik zur

Untersuchung der Bioverfügbarkeit der Inhaltsstoffe aus der getesteten Prüfsubstanz heraus.

- 2) Aufgrund der niedrigen Drop-Out-Rate während der sechs Monate (Tabelle 5) sind die Ergebnisse repräsentativ für die untersuchte Population.
- 3) Der beobachtete Anstieg der jeweiligen Inhaltsstoffe belegt je nach Inhaltsstoffe eine gute, bis sehr gute Bioverfügbarkeit.
- 4) Nachdem viele Inhaltsstoffe (Vitamine, Mineralien, Spurenelemente) nach drei Monaten höhere Blutwerte zeigten als nach sechs Monaten, schließen wir, dass der Abfall in der zweiten Beobachtungshalbzeit die Umverteilung in spezifische Gewebedepots reflektiert, oder alternativ eine Folge renaler Ausscheidung ist, nachdem die verschiedenen Gewebedepots aufgefüllt wurden.
- 5) Die beobachteten Blutparameter und die Dynamik der einzelnen Parameter über die Zeit zeigen an, dass es bei kontinuierlicher Einnahme zu keiner Wirkstoffakkumulation und unerwünschten Blutserum-Konzentration kommt.
- 6) Trotz der komplexen Zusammensetzung der flüssigen Prüfsubstanz, haben die möglichen Interferenzen und die gegenseitige Beeinflussung der Resorption zwischen den Substanzen keine fatale Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit einer Einzelsubstanz nach sich gezogen. Selbst niedrig dosierte Spurenelemente konnten einen signifikanten Anstieg verzeichnen.
- 7) Unsere Ergebnisse belegen, dass man mit regelmäßiger Einnahme der Prüfsubstanz die Körperdepots, etwa für präventive Strategien aufüllen kann.

6 ABBILDUNGEN

6.1 STUDIENABLAUF

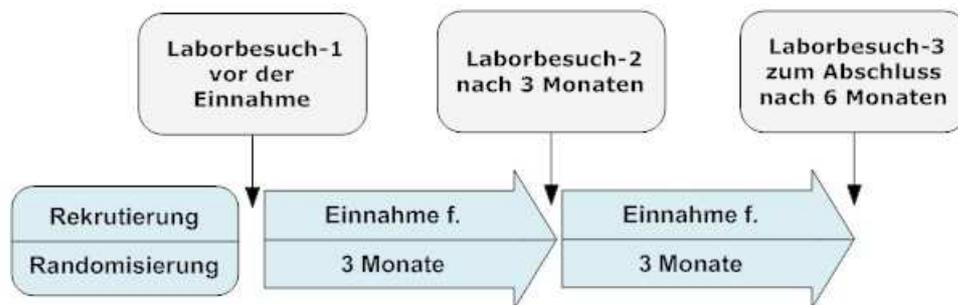


Abbildung 1 , Abfolge der studienspezifischen Aktivitäten und Maßnahmen.

7 TABELLEN

7.1 ROHMATERIAL

Tabelle 1, Ausgangsstoffe für die Herstellung von LaVita®

	Rohstoff	Botanische Bezeichnung
22 Kräuter	Anis	Pimpinella anisum
	Bärlauch	Allium ursinum
	Basilikum	Ocimum basilicum
	Bibernellen	Sanguisorba minor
	Brennnessel	Urtica dioica
	Hagebutten	Rosa canina flor
	Hopfen	Gen. Humulus
	Ingwerwurzel	Zingiber officinale
	Lindenblüten	Tilia platyphyllos flor.
	Löwenzahn	Taraxacum officinale
	Mariendistel	Silybum marianum
	Melisse	Gen. Melissa
	Petersilie	Petroselinum crispum
	Rosmarin	Rosmarinus officinalis
	Salbei	Salvia officinalis
	Schafgarben	Eupithecia millefoliata
	Spitzwegerich	Plantago lanceolata
	Tausengüldenkraut	Centaureum erythrea
	Thymian	Thymus vulgaris
	Tormentill	Potentilla erecta
	Waldmeister	Galium odoratum
	Zinnkraut	Equisetum arvense
22 Fruits	Acerolakirschen	Malpighia glabra
	Ananas	Ananas comosus

	Äpfel	<i>Malus domestica</i>
	Aroniabeeren	<i>Aronia melanocarpa</i>
	Bananen	<i>Musa</i>
	Berberitze	Gen. <i>Berberis</i>
	Preiselbeere	<i>Vaccinium macrocarpon</i>
	Erdbeeren	<i>Fragaria × ananassa</i>
	Granatapfel	<i>Punica granatum</i>
	Hagebutten	<i>Rosa canina</i> fruct.
	Heidelbeeren	<i>Vaccinium myrtillus</i>
	Holunderbeeren	<i>Sambucus nigra</i>
	Honigmelonen	<i>Cucumis melo</i>
	Johannisbeeren	<i>Ribes vulgare</i>
	Kirschen	<i>Prunus avium</i>
	Maracuja	<i>Passiflora edulis</i>
	Orangen	<i>Citrus ×aurantium</i>
	Papayas	<i>Carica papaya</i>
	Sanddorn	Gen. <i>Hippophaë</i>
	Schlehen	<i>Prunus spinosa</i>
	Trauben	<i>Vitis vinifera</i>
	Zitronen	<i>Citrus limon</i>
12 Gemüsesorten	Artischocken	<i>Cynara scolymus</i>
	Brokkoli	<i>Brassica oleracea</i>
	Gurken	<i>Cucumis sativus</i>
	Karotten	<i>Daucus carota</i>
	Paprika	<i>Capsicum annuum</i>
	Pastinake	<i>Pastinaca sativa</i>
	Rote Bete	<i>Beta vulgaris</i>
	Sauerkraut	<i>Brassica oleraceae</i>
	Spinat	<i>Spinacia oleracea</i>
	Tomaten	<i>Lycopersicon esculentum</i>
	Topinambur	<i>Helianthus tuberosus</i>
	Zwiebeln	<i>Allium cepa</i>
7 Fermentierte Säfte	Gurken	<i>Cucumis sativus</i> succus ferm.
	Karotten	<i>Daucus carota</i> succus ferm.
	Paprika	<i>Capsicum annuum</i> succus ferm.
	Pastinake	<i>Pastinaca sativa</i> succus ferm.
	Rote Bete	<i>Beta vulgaris</i> succus ferm.
	Sauerkraut	<i>Brassica oleraceae</i> succus ferm.
	Zwiebeln	<i>Allium cepa</i> succus ferm.
4 Öle	Borretschsamenöl	<i>Borago officinalis</i>
	Kürbiskernöl	<i>Curcubita semen</i> oleum
	Leinöl	<i>Linum usitatissimum</i> semen o- leum
	Traubenkernöl	<i>Vitis Vinifera</i> semen oleum

4 Sonstiges	Aloe-Vera-Saft	Aloe barbadensis
	Grüner Tee	Camelia sinensis
	Matetee	Ilex paraguariensis fol.
	Stutenmilch	

7.2 INHALTSSTOFFE

Tabelle 2, Inhaltsstoffe, 10 ml entspricht der empfohlenen Erhaltungsdosis pro Tag

Inhaltsstoff	per 10 ml
Beta-Karotin	4000 µg
Vitamin B1	3 mg
Vitamin B2	2,5 mg
Vitamin B3 (Niacin)	40 mg
Viamine B5	8 mg
Vitamin B6	4 mg
Vitamin B9 (Folsäure)	400 µg
Vitamin B12	5 µg
Vitamin C	300 mg
Vitamin D	5 µg
Vitamin E	30 mg
Vitamin K	30 µg
Vitamin H (Biotin)	70 µg
Coenzym Q10	5 mg
Chrom	15 µg
Kupfer	25 mg
Iod	25 µg
Eisen	4 mg
Magnesium	30 mg
Mangan	1 mg
Molybdän	30 µg
Selen	35 µg
Zink	5 mg
L-Carnitin	30 mg
Tryptophan	Nicht bestimmt
Omega-3-Fettsäuren	30 mg

7.3 LABOR-PARAMETER

Tabelle 3, analysierte Laborparameter,

Parameter	Kürzel	Analyse-Methode	Einheit	Bereich
Vitamin A	VIT A	HPLC	ng/ml	560 – 1280
Beta-Karotin		HPLC	ng/ml	150 – 1200
Vitamin B1	VITB1EB	HPLC	ug/l	35 – 99
Vitamin B2	VIT B2	HPLC	g/l	180 – 295
Vitamin B3	VIT B3	LCMS	g/l	8,0 – 52
Vitamin B5	VIT B5	LCMS	g/l	25 – 80
Vitamin B6	VITB6E	HPLC	ng/ml	4,1 - 43,7
Folsäure Speicherstatus	FOLEBMOD, Alt-Folsex	Competitive Chemoluminescence	ng/ml	280 – 800
Vitamin B12	VIT B12	Competitive Chemoluminescence	pg/ml	193 – 982
Vitamin E	VITE	ELISA	mg/l	5 – 20
Biotin	BIOTIN	ELISA	ng/l	> 200
Vitamin K	VIT K	HPLC	ng/l	90 – 2100
Carnitin, Gesamt	CarnitinGes	LCMS	mol/l	29,0 – 61,0
Carnitin, frei	CarnitinFrei	LCMS	mol/l	20,0 – 47,0
Coenzym Q10	Q10	HPLC	mg/l	0,88 - 1,43
Eisen, Gesamt Blut	FeHB	ICP-MS	mg/l	440 – 480
Eisen, intrazellulär	FeHK	Rechenwert	mg/l	440 – 480
Selen, Gesamt Blut	SelenHB	ICP-MS	g/l	100 – 140
Selen, interzellulär	Selen HK	Rechenwert	g/l	100 – 140
Chrom, Gesamt Blut	ChromiumHBEX	ICP - MS	g/l	< 3,0
Mangan, Gesamt Blut	ManganVollblut	ICP-MS	ug/l	5 – 15
Kupfer, Gesamt Blut	CUHB	ICP-MS	mg/l	1,10 – 1,20
Kupfer, intrazellulär	CUHK	Rechenwert	mg/l	1,10 – 1,20
Zink, Gesamt Blut	ZinkHB	ICP - MS	mg/l	7,30 – 7,70
Zink, interzellulär	ZinkHK	Rechenwert	mg/l	7,30 – 7,70
Quotient Cu/Zn intrazellulär	QCuZnHK	Rechenwert	No unit	0,135-0,165

7.4 ALTERSVERTEILUNG

Tabelle 4, Alter- und Geschlechtsverteilung der teilnehmenden Personen, SD Standard Abweichung, N – Anzahl

	Jahre Mittelwert	SD	N
M	40	16,5	46
W	44	14,1	70

7.5 DROP OUT

Tabelle 5, Teilnehmer-Ausfallrate , Besuch B1, B2, B3 entspricht der Blutabnahmen Vor, Während, und Nach der Einnahme, zu Teilnahmebeginn (M0) nach drei Monaten (M3) und nach sechs Monaten (M6)

	Männl.	Weiblich	Total
B1, Vor, M0	45	71	116
B2, Während, M3	43	69	112
B3, Nach, M6	41	66	107
Ausfallrate nach 6 Monaten (%)	10,9	7,14	~ 8 %

7.6 VITAMINE

Tabelle 6, Vitamin-Blutwerte zu Studienbeginn (M0, vor Einnahme), Änderungen nach drei Monaten und nach sechs Monaten;

Legende: Mittel - arithmetischer Mittelwert der Parameter; SD – Standardabweichung der Parameter; N – Anzahl der Parameter; Mittlere Diff. – mittlerer Unterschied zwischen zwei Besuchen; SD-Diff. – Standardabweichung der Unterschiede; Sig – Signifikanz der Unterschiede gemäß Students-T-Test für gepaarte Stichproben.

Parameter	Besuch 1, VOR			Von Besuch 1 zu Besuch 2 (3 Monate, Halbzeit-1)				Von Besuch 2 zu Besuch 3, (3 Monate, Halbzeit -2)				6 Monate gesamte Einnahme- und Beobachtungs-Zeit			
	Mittel	SD	N	Mittlere Diff.	SD Diff	N	Sig.	Mittlere Diff.	SD Diff	N	Sig.	Mittlere Diff.	SD Diff	N	Sig.
b-Karotin	541,741	574,970	112	+ 347,277	484,518	112	,000	+ 68,626	458,174	107	,124	+ 432,477	486,761	107	,000
Vit A	755,268	186,528	112	+ 29,682	145,329	112	,033	- 62,698	142,992	107	,000	- 30,701	124,531	107	,012
Vit B1	37,857	8,995	14	+ 34,576	16,338	14	,000	- 21,210	11,628	14	,000	+ 12,589	14,015	13	,007
Vit B2	85,824	14,930	29	+ 90,666	86,103	29	,000	+ 6,594	25,874	29	,181	+ 93,055	99,546	28	,000
Vit B3	11,348	22,719	112	+ 12,439	40,944	112	,002	- 3,753	46,790	107	,409	+ 8,717	37,222	107	,017
Vit B5	74,633	127,634	30	+ 8,693	111,998	30	,674	- 4,541	49,330	29	,624	+ 3,700	139,538	29	,887
Vit B6	28,740	23,446	30	+ 41,837	43,715	30	,000	- 10,931	47,588	29	,226	+ 32,176	53,446	29	,003
Vit B9, Fol.Sre	348,200	105,220	30	+ 56,633	94,636	30	,003	- 65,862	90,242	29	,001	- 11,276	88,002	29	,496
Vit B12	445,342	194,266	112	+ 90,650	110,497	112	,000	- 23,408	127,330	107	,060	+ 67,864	123,392	107	,000
Vit E	12,240	2,864	30	+ 3,430	3,488	30	,000	- 1,241	4,525	29	,151	+ 2,286	4,361	29	,009
Biotin	206,519	163,220	31	+ 224,860	260,762	30	,000	- 126,068	260,392	29	,014	+ 108,408	268,788	29	,038
Vit K	318,172	268,739	29	+ 276,724	746,073	29	,056	- 74,034	473,633	29	,407	+ 210,464	642,687	28	,095

7.7 VITAMINOIDE

Tabelle 7, Vitaminoide (Halb-Vitamine) zu Teilnahmebeginn (vor der Einnahme); Änderungen nach drei Monaten und nach sechs Monaten; beachte, dass sämtliche Laborparameter nach drei Monaten angestiegen sind, um in der zweiten Halbzeit langsamer anzusteigen oder abzufallen.

Legende: Mittel - arithmetischer Mittelwert der Parameter; SD – Standardabweichung der Parameter; N – Anzahl der Parameter; Mittlere Diff. – mittlerer Unterschied zwischen zwei Besuchen; SD-Diff. – Standardabweichung der Unterschiede; Sig. – Signifikanz der Unterschiede gemäß Students-T-Test für gepaarte Stichproben.

Parameter	Besuch 1, VOR			Von Besuch 1 zu Besuch 2 (3 Monate, Halbzeit-1)				Von Besuch 2 zu Besuch 3, (3 Monate, Halbzeit -2)				6 Monate gesamte Einnahme- und Beobachtungs-Zeit			
	Mittel	SD	N	Mittlere Diff.	SD Diff.	N	Sig.	Mittlere Diff.	SD Diff.	N	Sig	Mittlere Diff.	SD Diff.	N	Sig.
Carnitine ge- samt	59,983	14,967	30	+ 4,993	14,448	30	,068	- 5,155	10,298	29	,012	- 0,197	12,417	29	,933
Carnitine, frei	39,563	8,730	30	+ 6,683	8,565	30	,000	- 5,979	6,000	29	,000	+ 1,134	8,461	29	,476
Coenzym Q10	1,097	0,487	112	+ 0,412	0,574	112	,000	+ 0,021	0,587	107	,718	+ 0,439	0,537	107	,000

7.8 MINERALE UND SPURENELEMENTE

Tabelle 8, Minerale und Spurenelemente; zu Teilnahmebeginn (M0, vor Einnahme); Änderungen nach drei Monaten und nach sechs Monaten; Legende: Mittel - arithmetischer Mittelwert der Parameter; SD – Standardabweichung der Parameter; N – Anzahl der Parameter; Mittlere Diff. – mittlerer Unterschied zwischen zwei Besuchen; SD-Diff. – Standardabweichung der Differenzen; Sig. – Signifikanz der Unterschiede gemäß Students-T-Test für gepaarte Stichproben.

Labor-Parameter (Acronym)	Besuch 1, VOR			Von Besuch 1 zu Besuch 2 (3 Monate, Halbzeit-1)				Von Besuch 2 zu Besuch 3, (3 Monate, Halbzeit -2)				6 Monate gesamte Einnahme- und Beobachtungs-Zeit			
	Mittel	SD	N	Mittlere Diff.	SD Diff	N	Sig.	Mittlere Diff.	SD Diff	N	Sig	Mittlere Diff.	SD Diff	N	Sig.
Serum-Eisen (FeHB)	450,54	41,27	112	+ 5,37	27,23	112	,039	+ 0,76	23,87	107	,743	+ 6,69	26,23	107	,010
Zelluläres Eisen (FeHK)	440,48	18,08	112	+ 6,01	27,99	112	,025	- 3,28	19,43	107	,084	+ 3,29	22,37	107	,132
Serum Selen (SelenHB)	93,97	27,09	30	+ 14,83	39,38	30	,048	- 9,24	19,68	29	,017	+ 5,59	39,28	29	,450
Zelluläres Selen (Selen HK)	67,00	9,39	15	+ 45,17	53,46	15	,006	- 8,65	17,36	29	,012	+ 40,90	37,33	14	,001
Serum Chrom (ChromHBEX)	0,60	0,50	30	+ 0,33	0,79	30	,029	+ 0,03	0,44	29	,707	+ 0,33	0,65	29	,010
Mangan gesamt Blut	8,51	2,29	30	+ 0,19	1,71	30	,554	- 0,14	1,35	29	,587	+ 0,07	1,56	29	,814
Serum Kupfer (CUHB)	1,21	0,29	30	- 0,02	0,13	30	,399	- 0,01	0,13	29	,567	- 0,03	0,12	29	,148
Zelluläres Kupfer (CUHK)	1,21	0,29	30	- 0,02	0,12	30	,496	- 0,01	0,13	29	,598	- 0,03	0,12	29	,229
Serum Zink (ZinkHB)	6,43	0,94	30	+ 0,18	0,59	30	,113	+ 0,48	0,40	29	,000	+ 0,63	0,63	29	,000
Zelluläres Zink (ZinkHK)	6,34	0,82	30	+ 0,12	0,47	30	,187	+ 0,41	0,33	29	,000	+ 0,49	0,49	29	,000
Quotient Cu/Zk (QCuZnHK)	0,19	0,06	30	- 0,01	0,02	30	,158	- 0,01	0,02	29	,006	- 0,02	0,02	29	,000

8 ZITIERTE LITERATUR

1. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ (2011). Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* **4**: 158-170.
2. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, Baarholm OA, Van-Assche T, Cunningham C, Pillai R, Ratnatunga C, *et al.* (2009). MTHFR 677 C>T Polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, not homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis. *Circulation* **119**: 2507-2515.
3. Arnold RN, Arp SC, Scheller KK, Williams SN, Schaefer DM (1993). Tissue equilibration and subcellular distribution of vitamin E relative to myoglobin and lipid oxidation in displayed beef. *Journal of animal science* **71**: 105-118.
4. Arosio P, Levi S (2002). Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage. *Free radical biology & medicine* **33**: 457-463.
5. Ashkenazi-Hoffnung L, Merlob P, Stahl B, Klinger G (2013). Evaluation of the efficacy and safety of bi-daily combination therapy with pyridoxine and doxylamine for nausea and vomiting of pregnancy. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* **15**: 23-26.
6. Bettendorff L, Mastrogiacomo F, Kish SJ, Grisar T (1996). Thiamine, thiamine phosphates, and their metabolizing enzymes in human brain. *Journal of neurochemistry* **66**: 250-258.
7. Bhagavan HN, Chopra RK (2006). Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free radical research* **40**: 445-453.
8. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C (2008). Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*: CD007176.
9. Blake CJ (2007). Status of methodology for the determination of fat-soluble vitamins in foods, dietary supplements, and vitamin premixes. *Journal of AOAC International* **90**: 897-910.
10. Blomhoff R, Green MH, Green JB, Berg T, Norum KR (1991). Vitamin A metabolism: new perspectives on absorption, transport, and storage. *Physiological reviews* **71**: 951-990.
11. Böhmer BM, Roth-Maier DA (2007). Effects of high-level dietary B-vitamins on performance, body composition and tissue vitamin contents of growing/finishing pigs. *Journal of animal physiology and animal nutrition* **91**: 6-10.
12. Borel P, Preveraud D, Desmarchelier C (2013). Bioavailability of vitamin E in humans: an update. *Nutrition reviews* **71**: 319-331.
13. Bügel S, Sandstrom B, Skibsted LH (2004). Pork meat: a good source of selenium? *J Trace Elem Med Biol* **17**: 307-311.
14. Choi JH, Yates Z, Veysey M, Heo YR, Lucock M (2014). Contemporary issues surrounding folic Acid fortification initiatives. *Prev Nutr Food Sci* **19**: 247-260.
15. Dainty JR, Bullock NR, Hart DJ, Hewson AT, Turner R, Finglas PM, Powers HJ (2007). Quantification of the bioavailability of riboflavin from foods by use of stable-isotope labels and kinetic modeling. *The American journal of clinical nutrition* **85**: 1557-1564.
16. Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg OM, Jorde R (2015). Vitamin D3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D3. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **172**: 235-241.

17. Diplock AT (1995). Safety of antioxidant vitamins and beta-carotene. *The American journal of clinical nutrition* **62**: 1510S-1516S.
18. Duyff ADA (2006). *American Dietetic Association: Complete Food and Nutrition Guide*. Ebook Library: Hoboken: John Wiley & Sons.
19. Evans AM, Fornasini G (2003). Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clinical pharmacokinetics* **42**: 941-967.
20. Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R (2010). Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *The American journal of clinical nutrition* **91**: 1484s-1491s.
21. Ferroli CE, Trumbo PR (1994). Bioavailability of vitamin B-6 in young and older men. *The American journal of clinical nutrition* **60**: 68-71.
22. Gerster H (1999). High-dose vitamin C: a risk for persons with high iron stores? *Int J Vitam Nutr Res* **69**: 67-82.
23. Gibson RS (2005). *Riboflavin in Principles of Nutritional Assessment*. Oxford: Oxford university press.
24. Green MH, Green JB (1994). Dynamics and control of plasma retinol. *Vitamin A in Health and Disease*. Blomhoff R. New York, Marcel Dekker, Inc.: 119-133.
25. Greer FR (2010). Vitamin K the basics--what's new? *Early Hum Dev* **86 Suppl 1**: 43-47.
26. Haskell MJ (2012). The challenge to reach nutritional adequacy for vitamin A: beta-carotene bioavailability and conversion--evidence in humans. *The American journal of clinical nutrition* **96**: 1193s-1203s.
27. Heaney RP (2001). Factors influencing the measurement of bioavailability, taking calcium as a model. *The Journal of nutrition* **131**: 1344s-1348s.
28. Hu J, Wang B, Sahyoun NR (2015). Application of the Key Events Dose-Response Framework to Folate Metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*: 0.
29. Kabir H, Leklem JE, Miller LT (1983). Comparative vitamin B-6 bioavailability from tuna, whole wheat bread and peanut butter in humans. *The Journal of nutrition* **113**: 2412-2420.
30. Kindberg CG, Suttie JW (1989). Effect of various intakes of phylloquinone on signs of vitamin K deficiency and serum and liver phylloquinone concentrations in the rat. *The Journal of nutrition* **119**: 175-180.
31. Krebs NF (2000). Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *The Journal of nutrition* **130**: 1374s-1377s.
32. Krebs NF (2001). Bioavailability of dietary supplements and impact of physiologic state: infants, children and adolescents. *The Journal of nutrition* **131**: 1351s-1354s.
33. Laschinsky N, Kottwitz K, Freund B, Dresow B, Fischer R, Nielsen P (2012). Bioavailability of chromium(III)-supplements in rats and humans. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine* **25**: 1051-1060.
34. Lim TH, Sargent T, 3rd, Kusubov N (1983). Kinetics of trace element chromium (III) in the human body. *The American journal of physiology* **244**: R445-454.
35. Lönnerdal B (2000). Dietary factors influencing zinc absorption. *The Journal of nutrition* **130**: 1378s-1383s.
36. Lumeng L, Lui A, Li TK (1980). Plasma content of B6 vitamers and its relationship to hepatic vitamin B6 metabolism. *The Journal of clinical investigation* **66**: 688-695.
37. Mackay D, Hathcock J, Guarneri E (2012). Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. *Nutrition reviews* **70**: 357-366.

38. Melse-Boonstra A, Verhoef P, West C (2004). Quantifying folate bioavailability: a critical appraisal of methods. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **7**: 539-545.
39. Miller RK, Hendrickx AG, Mills JL, Hummler H, Wiegand UW (1998). Periconceptional vitamin A use: how much is teratogenic? *Reprod Toxicol* **12**: 75-88.
40. Muss C, Mosgoeller W, Endler T (2015). Bioavailability of a liquid Vitamin Trace Element Composition in healthy volunteers. *Neuro endocrinology letters* **36**: 337-347.
41. Nordic Nutrition Recommendations - Integrating Nutrition and Physical Activity (2005). Ministers NCo. Stockholm, Sweden, Nordic Council of Ministers.
42. Novotny JA, Dueker SR, Zech LA, Clifford AJ (1995). Compartmental analysis of the dynamics of beta-carotene metabolism in an adult volunteer. *Journal of lipid research* **36**: 1825-1838.
43. Obeid R, Herrmann W (2012). The emerging role of unmetabolized folic acid in human diseases: myth or reality? *Curr Drug Metab* **13**: 1184-1195.
44. Obeid R, Kasoha M, Kirsch SH, Munz W, Herrmann W (2010). Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in pregnant women at delivery and in umbilical cord blood. *The American journal of clinical nutrition* **92**: 1416-1422.
45. Parker RS (1996). Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* **10**: 542-551.
46. Patel RB, Patel UR, Rogge MC, Shah VP, Prasad VK, Selen A, Welling PG (1984). Bioavailability of hydrochlorothiazide from tablets and suspensions. *J Pharm Sci* **73**: 359-361.
47. Reynolds RD (1988). Bioavailability of vitamin B-6 from plant foods. *The American journal of clinical nutrition* **48**: 863-867.
48. Rutishauser IH, Bates CJ, Paul AA, Black AE, Mandal AR, Patnaik BK (1979). Long-term vitamin status and dietary intake of healthy elderly subjects. I. Riboflavin. *The British journal of nutrition* **42**: 33-42.
49. Schrauzer GN (2000). Selenomethionine: a review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *The Journal of nutrition* **130**: 1653-1656.
50. Solomons N, Slavin JL (2001). What impact does stage of physiological development and/or physiological state have on the bioavailability of dietary supplements? Summary of workshop discussion. *The Journal of nutrition* **131**: 1392s-1395s.
51. Srinivasan VS (2001). Bioavailability of nutrients: a practical approach to in vitro demonstration of the availability of nutrients in multivitamin-mineral combination products. *The Journal of nutrition* **131**: 1349s-1350s.
52. Stewart RJ, Coad J, Reynolds GW, Pedley KC (2012). New Zealand green-lipped mussels (*Perna canaliculus*) enhance non-haem iron absorption in vitro. *The British journal of nutrition* **108**: 949-952.
53. Tarr JB, Tamura T, Stokstad EL (1981). Availability of vitamin B6 and pantothenate in an average American diet in man. *The American journal of clinical nutrition* **34**: 1328-1337.
54. Teucher B, Olivares M, Cori H (2004). Enhancers of iron absorption: ascorbic acid and other organic acids. *Int J Vitam Nutr Res* **74**: 403-419.
55. Unglaub WG, Miller ON, Goldsmith GA (1958). Saturation studies with vitamin B12 in human subjects. *The American journal of clinical nutrition* **6**: 535-541.
56. Vannucchi H (1991). Interaction of vitamins and minerals. *Archivos latinoamericanos de nutricion* **41**: 9-18.

57. Wang H, Pevsner J (1999). Detection of endogenous biotin in various tissues: novel functions in the hippocampus and implications for its use in avidin-biotin technology. *Cell and tissue research* **296**: 511-516.
58. Wang J, Zhao B, Wang X, Yao J, Zhang J (2012). Synthesis of selenium-containing polysaccharides and evaluation of antioxidant activity in vitro. *Int J Biol Macromol* **51**: 987-991.
59. Watanabe F (2007). Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med (Maywood)* **232**: 1266-1274.
60. Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H (1998). Safety of vitamin A: recent results. *Int J Vitam Nutr Res* **68**: 411-416.
61. Wolber FM, Beck KL, Conlon CA, Kruger MC (2013). Kiwifruit and mineral nutrition. *Adv Food Nutr Res* **68**: 233-256.
62. Wright AJ, King MJ, Wolfe CA, Powers HJ, Finglas PM (2010). Comparison of (6 S)-5-methyltetrahydrofolic acid v. folic acid as the reference folate in longer-term human dietary intervention studies assessing the relative bioavailability of natural food folates: comparative changes in folate status following a 16-week placebo-controlled study in healthy adults. *The British journal of nutrition* **103**: 724-729.
63. Yang CS, Suh N, Kong AN (2012). Does vitamin E prevent or promote cancer? *Cancer Prev Res (Phila)* **5**: 701-705.
64. You CS, Parker RS, Swanson JE (2002). Bioavailability and vitamin A value of carotenoids from red palm oil assessed by an extrinsic isotope reference method. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* **11 Suppl 7**: S438-442.
65. Zemleni J, Mock DM (1999). Bioavailability of biotin given orally to humans in pharmacologic doses. *The American journal of clinical nutrition* **69**: 504-508.