

Bioverfügbarkeit eines natürlichen versus eines synthetischen Vitamin-B-Komplexes und deren Auswirkungen auf metabolische Prozesse

Von M. Lindschinger, F. Tatzber, W. Schimetta, I. Schmid, B. Lindschinger, G. Cvirn, N. Fuchs, G. Markolin, E. Lamont und W. Wonisch

Der Vitamin-B-Komplex ist ein Sammelbegriff für acht unterschiedliche, wasserlösliche Verbindungen. Sie werden in der biochemischen Literatur als Thiamin (B1), Riboflavin (B2), Niacin (B3), Pantothen säure (B5), Pyridoxin (B6), Biotin (B7), Folsäure (B9) und Cobalamin (B12) bezeichnet. Im Wesentlichen erfüllen sie biochemische Katalysatorfunktionen als Koenzyme, indem sie, ineinandergreifend, den Energie- und Baustoffwechsel von Proteinen, Fettsäuren, Zuckern und Nukleinsäuren steuern. Mit Ausnahme von Vitamin B12, welches ausschließlich bakteriell gebildet wird, werden die Vitamine des B-Komplexes vorwiegend in Pflanzen synthetisiert [7]. Im Gegensatz zu den chemisch definierten synthetischen Vitaminverbindungen weisen die pflanzli-

Prim. Dr. med. univ. Meinrad Lindschinger, Mag. (FH) Irene Schmid, BA Barbara Lindschinger: Institut für Ernährung und Stoffwechselerkrankungen, Laßnitzhöhe, Austria; Dr. Franz Tatzber: Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Immunologie und Pathophysiologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Austria; Dr. (Ph.D) Wolfgang Schimetta: Abteilung für Angewandte Systemforschung und Statistik, Johannes Kepler Universität Linz, Linz Austria; Assoz. Prof. PD Mag. Dr. rer. nat. Gerhard Cvirn, PD Mag. Dr. rer. nat. Willibald Wonisch: Otto Loewi Forschungszentrum, Lehrstuhl für Physiologische Chemie, Medizinische Universität Graz, Graz, Austria; Mag. rer. nat. Norbert Fuchs, Mag. rer. nat. Gertrude Markolin: Institut für Nährstofftherapie, Lungau, Austria; Eugenia Lamont: Klinische Abteilung für Gefäßforschung, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Graz, Graz, Austria

This article is part of a supplement not sponsored by the industry.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Supplementation mit Vitaminen zur Prävention und zum Ausgleich von Mangelversorgungen ist weit verbreitet. In diesem Zusammenhang wird häufig diskutiert, ob natürliche Vitamine im Vergleich zu ihren synthetischen Analoga Unterschiede in der Bioverfügbarkeit und in ihrem metabolischen Einfluss zeigen.

Methode: 30 gesunde Frauen und Männer wurden in einer randomisierten, doppelblinden Cross-over-Studie über zwei Supplementationsperioden von je 6 Wochen untersucht. Die Probanden erhielten einen Komplex aus 8 natürlichen (Gruppe N) bzw. synthetischen B-Vitaminen (Gruppe S). Die Tagesdosis für jedes einzelne B-Vitamin entsprach etwa der 2,5-fachen täglichen Zufuhrempfehlung nationaler Ernährungsbehörden und war durch die natürliche Zusammensetzung von Quinoa-Keimlingen im Prüfpräparat vorgegeben. Primäres Untersuchungskriterium war die Veränderung der Blutspiegel der einzelnen B-Vitamine. Sekundäres Kriterium war der Einfluss der Vitamin-B-Komplexe auf Homocystein, Antioxidantienstatus, Polyphenole, Peroxidbelastung und Peroxidaseaktivität.

Ergebnisse: Verglichen mit den Ausgangswerten kam es zu einem Anstieg der Serumspiegel aller gemessenen B-Vitamine: Die Vitamine B1 (N +23%; S +27%), B2 (N +14%; S +13%), B6 (N +101%;

S +101%), B9 (N +86%; S +153%) und B12 (N +16%) waren am Ende der ersten Supplementationsperiode erhöht ($p < 0,05$), wobei die Serumspiegel der Vitamine B1, B9 und B12 auch nach der 2-wöchigen Auswaschphase gegenüber den Ausgangswerten erhöht blieben. Während der zweiten Supplementationsperiode konnten die Vitaminkonzentrationen in Gruppe N, mit Ausnahme von Vitamin B1, abermals erhöht werden ($p < 0,05$). In Gruppe S wurden dagegen nur noch für die Vitamine B2 und B12 substantielle Anstiege ($p < 0,05$) ermittelt. Homocystein und Polyphenole wurden deutlich vermindert, totale antioxidative Kapazität und Peroxidaseaktivität stiegen hingegen an. Die Peroxidkonzentration blieb in beiden Gruppen nahezu unverändert.

Schlussfolgerung: Diese klinische Pilotstudie zeigte für natürliche und synthetische B-Vitamine in ernährungsphysiologischen Dosierungen eine vergleichbare Bioverfügbarkeit. Beide Vitamin-B-Komplexe hatten auch deutlich messbare Effekte auf metabolische Parameter. Der natürliche Vitamin-B-Komplex zeigte dabei durchwegs tendenziell einen etwas stärkeren Einfluss als die synthetischen Analoga.

Schlüsselwörter: natürliche versus synthetische B-Vitamine – Homocystein – totale antioxidative Kapazität – endogene Peroxidaseaktivität – Polyphenole – metabolischer Einfluss

Eingereicht am 25.9.2019 – Revision akzeptiert am 12.11.2019

chen Vitamine des B-Komplexes eine größere chemische und biochemische Vielfalt auf als ihre Laboranaloge [12].

Die Vitamine des B-Komplexes spielen eine elementare Rolle für die stufenweise endogene Synthese von Neurotransmittern (Noradrenalin, Dopamin, Serotonin) aus Aminosäuren. So zeigten verschiedene Studien Zusammenhänge mit der Riboflavin-, Pyridoxin-, Folat- und Cobalamin-Versorgung und mentalen Leistungsschwächen kognitiver Leistungsfähigkeit oder AHDS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) sowie Depressionen [8, 9, 14].

Eine zentrale, voneinander abhängige Rolle spielen die Vitamine des B-Komplexes in der energetischen Verwertung insbesondere von Zuckern und Fettsäuren, sowohl im Zytosol als auch in den Mitochondrien [3, 6]. Die Funktion der B-Vitamine im zellulären Energiestoffwechsel lässt auch Zusammenhänge der Vitamin-B-Versorgung und dem Auftreten von Übergewicht und Adipositas erwarten. Die inversen Beziehungen zwischen Adipositas und dem Status von Vitamin B12 und Folsäure sowie der Einnahme von Thiamin und Riboflavin legen nahe, dass diese Mikronährstoffe eine Rolle bei der Adipogenese und dem Risiko von Fettleibigkeit im Kindesalter spielen können [5].

Den Vitaminen B6, Folsäure und B12 kommt eine zentrale Funktion im Stoffwechsel von L-Homocystein, einer natürlich vorkommenden, nicht proteino-genen α -Aminosäure, zu. Sie ist im Stoffwechsel ein Zwischenprodukt des Ein-Kohlenstofftransfers und entsteht durch S-Demethylierung von L-Methionin als Methyl-donor. Zwei enzymatische Abbauege sorgen normalerweise für den schnellen Abbau von Homocystein. Dabei wird Homocystein entweder transsulfuriert, katalysiert durch die Cystathion-Beta-Synthase (CBS) mit Vitamin B6 als Kofaktor. Der zweite Weg zum Abbau ist die Remethylierung zu Methionin durch die Methylentetrahydrofolat-Reduktase mit Folsäure als Substrat und Vitamin B12 als Kofaktor. In

den letzten Jahren haben zahlreiche Studien gezeigt, dass ein geringfügiger Anstieg des Gesamt-Homocysteins (tHcy) im Nüchternzustand (leichte Hyperhomocysteinämie: 15–30 $\mu\text{mol/l}$) einen Risikomarker für das Auftreten von peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK), zerebrovaskulären Insulten, koronarer Herzkrankheit (KHK) sowie von tiefen Venenthrombosen darstellt [4]. Zugleich aber verweisen auch immer mehr Arbeiten auf mögliche Zusammenhänge eines erhöhten Homocystein-spiegels mit dem Risiko des Auftretens depressiver Erkrankungen [1a]. Hyperhomocysteinämie (HHCY) gilt auch als starker Risikomarker für osteoporotische Frakturen bei älteren Personen [16].

Der Zusammenhang zwischen Homocystein und oxidativem Stress sowie dem Einfluss von Antioxidantien wurde 2012 veröffentlicht [15]. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass beispielsweise eine Senkung des Homocysteinspiegels durch Folat nicht unbedingt zu einer physiologischen Reaktion führt. Durch die Tatsache, dass die meisten B-Vitamine eine antioxidative Kapazität zeigen, liegt der Schluss dennoch nahe, dass sie den oxidativen Stress und die damit verbundenen Folgeerscheinungen bei adipösen Personen abschwächen könnten [3, 19].

Das Ziel dieser Studie war die Aufklärung der Wirkungsweise von natürlichen Vitamin-B-Komplexen im Vergleich zu synthetischen Vitamin-B-Komplexen bei gesunden Probanden. Hierfür wurde eine Vitamin-B-Komplexmischung verwendet, welche durch Quinoa-Keimlinge gewonnen wird und einer 2,5-fachen täglichen Zufuhrempfehlung entspricht. Als Sekundärparameter für die Wirkungsweise von Vitamin-B-Komplexen dienen Homocystein, totale antioxidative Kapazität, Polyphenole, Peroxidaseaktivität und Peroxide. Die Primärhypothese lautete, dass natürliche B-Vitamine gleichsam oder besser wirksam sind wie synthetische B-Vitamine. Im Fokus standen diesbezüglich die Bioverfügbarkeit, die Anrei-

cherung der einzelnen Komponenten und Effekte auf metabolische Prozesse.

METHODE

Studiendesign und Probanden

In einer randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie wurde an gesunden Proband(inn)en der Einfluss natürlicher und synthetischer Vitamin-B-Komplexe auf die Veränderung der Blutspiegel der einzelnen B-Vitamine sowie auf den Homocysteinspiegel, den Antioxidantienstatus, den Polyphenolgehalt, die Peroxidaseaktivität und die Peroxidbelastung untersucht. Die Studie wurde im Zeitraum zwischen 8. Mai 2017 (First Patient In) und 3. Oktober 2017 (Last Patient Out) am Institut für Ernährung und Stoffwechselerkrankungen in Laßnitzhöhe, Österreich, nach Genehmigung durch die Ethikkommission* und entsprechend den Prinzipien der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Teilnehmer/-innen haben ihre schriftliche Zustimmung gegeben. In **Abb. 1** ist der Studienablauf mit einem Flussdiagramm, entsprechend dem CONSORT-2010-Statement, skizziert [13].

Die Studienpopulation bestand aus 30 gesunden Frauen ($n = 22$) und Männern ($n = 8$) im Alter zwischen 18 und 64 Jahren. Ausschlusskriterien waren niedrige Compliance ($< 80\%$ der Vitamin-B-Komplexe), Schwangerschaft oder Stillzeit, Cholesterin > 240 mg/dl, Supplementation von Vitaminen, Spurenelementen oder Fettsäuren oder Teilnahme an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienstart, vegane Ernährung, Konsum von mehr als einem Bier (0,5 L) pro Tag, beeinträchtigte Nieren- und/oder Leberfunktion sowie bekannte chroni-

* EK 29-271 ex 16/17, 22. März 2017; Clinical Trial Registration URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT03444155

** blockrand: Randomization for block random clinical trials. R package version 1.3. Published 2013-01-18. <https://CRAN.R-project.org/package=blockrand>

*** Panmol® B-Complex; vis vitalis GmbH, Salzburg, Österreich

sche Erkrankungen inklusive kardiovaskulärer Erkrankungen, Krebs, Psychosen, Diabetes mellitus und Autoimmunerkrankungen einschließlich chronischer Infektionen.

Um nutritive Einflüsse auf die Ausgangsmessungen zu minimieren ernährten sich die Teilnehmer/-innen in einer 3-wöchigen „Run-in-Phase“ nach einem standardisierten Ernährungsplan, welcher den Kriterien der leichten Vollkost entsprach. Die Proband(inn)en wurden weiters zu regelmäßigen Bewegungseinheiten angehalten. Nach dieser 3-wöchigen Run-in-Phase wurden die 30 Proband(inn)en unter Zuhilfenahme eines validierten Systems randomisiert und entweder der Gruppe N „natürliche Vitamine“ oder der Gruppe S „synthetische Vitamine“ im Verhältnis 1:1 zugeteilt (natürliche Vitamine in Phase 1 und synthetische Vitamine in Phase 2 gegenüber synthetische Vitamine in Phase 1 und natürliche Vitamine in Phase 2). Es wurde das Software-R-Paket „Blockrand“ Greg Snow** verwendet, um Zufallssequenzen in Blockgrößen von 2 und 4 zu erstellen. Die Proband(inn)en erhielten fortlaufende Probandennummern in der Reihenfolge ihrer Aufnahme in die Studie. Für jede Probandennummer wurden zwei Pakete mit Prüfpräparaten (ein Paket für Phase 1 und ein Paket für Phase 2) vorbereitet und bereitgestellt.

Die Teilnehmer/-innen erhielten entweder einen natürlichen Vitamin-B-Komplex*** (Gruppe N) oder einen synthetischen Vitamin-B-Komplex (Gruppe S) mit identen Konzentrationen der einzelnen B-Vitamine. Die quantitative Zusammensetzung des synthetischen Vitamin-B-Komplexes ergab sich aus der Analyse der einzelnen B-Vitamine des Prüfpräparates mit den natürlichen B-Vitaminen***. Die Zusammensetzung der Prüfsubstanzen geht aus **Tab. 1** hervor. Die Prüfsubstanzen für beide Untersuchungsgruppen wurden in optisch identen, weißen Kapseln mit einer Kapselhülle, bestehend aus geschmacksneutraler Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

der Größe 0 gefüllt und den Teilnehmer(inne)n in neutralen braunen Glasflaschen ausgehändigt. Alle in der Studie verwendeten Kapseln waren in Form, Größe, Geschmack, Farbe und Geruch identisch, so dass die Untersuchungsprodukte nicht unterscheidbar waren. Es waren für jeden Probanden 126 Kapseln pro Supplementationperiode (entspricht 42 Supplementationstagen a 3 Kapseln) vorgesehen.

Klinische Erhebungen wurden zu Beginn (T1) vor der ersten Supplementati-

on, in Woche 6 (T2) nach der Supplementationperiode sowie nach 8 Wochen d. h. einer 2-wöchigen Auswaschperiode I (T3) durchgeführt. Die letzte Untersuchung der ersten Periode, d. h. T3 war zugleich der erste Untersuchungszeitpunkt für die zweite Periode, verbunden mit dem Wechsel der Präparate. Weitere Blutproben wurden nach 14 Wochen am Ende der zweiten Supplementationperiode (T4) und bei Studienende (T5 – Auswaschperiode II) in Woche 20 entnommen und analysiert. Die

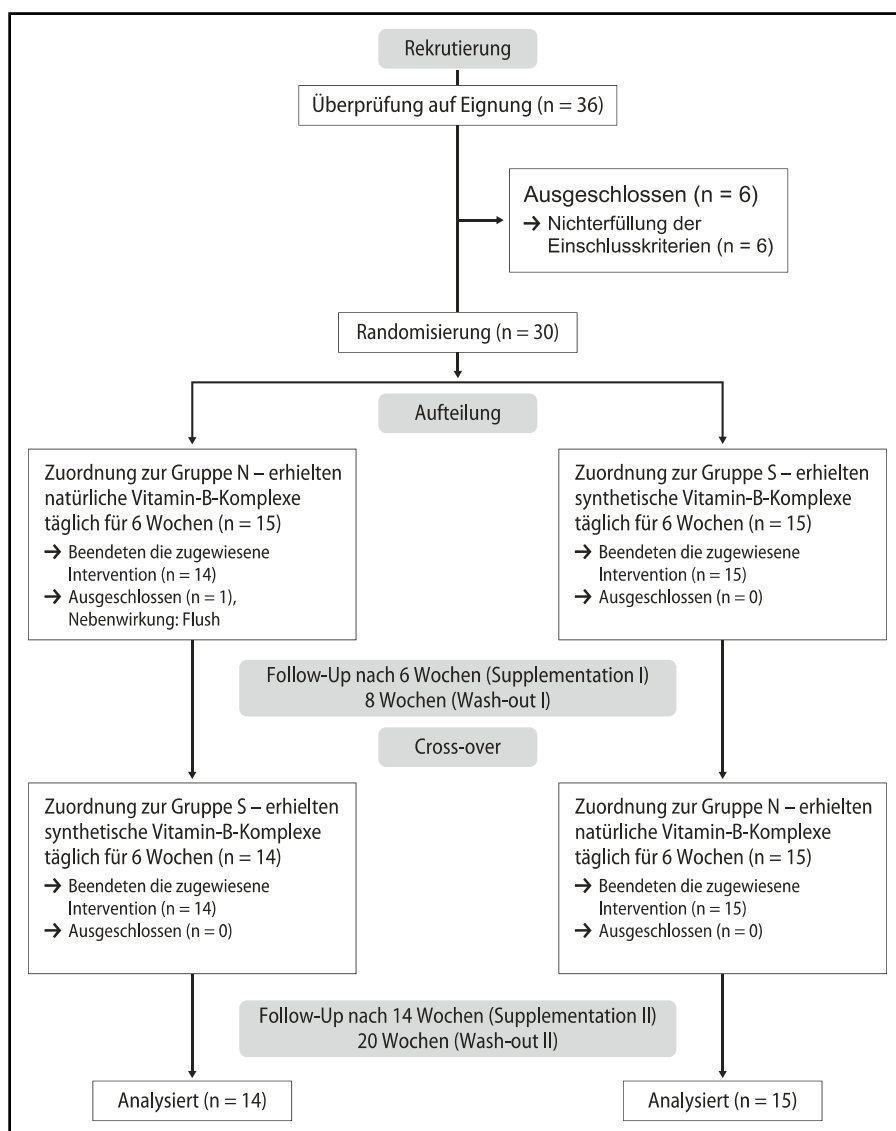


Abb. 1: CONSORT-Flussdiagramm von gesunden Probanden mit einer täglichen Supplementation von einem natürlichen beziehungsweise synthetischen Vitamin-B-Komplex über einen Zeitraum von 6 Wochen – entsprechend dem CONSORT 2010 Statement [12].

Blutentnahmen (ca. 20 ml pro Blutabnahme) erfolgten durch Venenpunktion in sitzender Position.

Die Studienmedikation wurde zu den Zeitpunkten T1 und T3 ausgegeben. Die Studienteilnehmer/-innen wurden hinsichtlich Dosierung und Anwendung instruiert. Die Anwendung der Prüfsubstanzen erfolgte durch die Studienteilnehmer/-innen selbst. Die Teilnehmer/-innen mussten 1 × täglich morgens mit 250 ml Wasser je 3 Kapseln der Prüfsubstanz über einen Zeitraum von jeweils 6 Wochen (= 42 Tage) zu sich nehmen.

Messmethoden

- Die Serum-Thiaminkonzentration wurde mit einem High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Reagenzienkit bestimmt (Chromsystems, München, Deutschland).
- Die Riboflavin-Konzentrationen wurden mit einem HPLC-Reagenzienkit von Recipe Chemicals und Instruments GmbH (München, Deutschland) bestimmt.
- Die Blut-Pyridoxinkonzentrationen wurden mit einem HPLC-Reagenzienkit von Recipe Chemicals und Instruments GmbH (München, Deutschland) bestimmt.
- Die Bestimmung von Plasma-Folat erfolgte mit einem Chemilumineszenz-

Mikropartikel-Folat-Bindungsprotein-Assay (Architect®-Folat-Assay, Abbott Laboratories, Abbott Park, USA).

- Cobalamin wurde unter Verwendung eines Chemilumineszenz-Mikropartikel-Intrinsic-Faktor-Assays (CMIA) mit dem Architect® B12-Assay von Abbott Laboratories (Wiesbaden, Deutschland) quantifiziert.
- Die Gesamt-L-Homocystein(tHcy)-Konzentrationen wurden unter Verwendung eines einstufigen Immunoassay-Reagenzkits (Architekt Homocysteine® Assay, Abbott GmbH & Co KG) gemessen.
- Die totale antioxidative Kapazität (TAC®) wurde mit einem kolorimetrischen Test von LDN (Labor Diagnostik Nord, Nordhorn, Deutschland) durchgeführt.
- Der Gesamtpolyphenolgehalt (PPm®) in den Serumproben wurde mit einem kolorimetrischen Mikrotitertest der Firma Omnignostica GmbH & CoKG (Höflein/D., Austria) bestimmt.
- Die endogene Peroxidaseaktivität (EPA®) wurde mit einem kolorimetrischen Testsystem von der Firma LDN (Labor Diagnostik Nord, Nordhorn, Deutschland) durchgeführt.
- Die Bestimmung der Peroxide (TOC®) erfolgte mit einem kommerziell erhältlichen kolorimetrischen Test der

Firma LDN (Labor Diagnostik Nord, Nordhorn, Deutschland).

Statistik

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Pilotstudie. Der gewählte Stichprobenumfang von 30 Proband(inn)en mit einer postulierten Abbrecherquote von 20% und einem Crossover-Ansatz sollte eine ausreichende Grundlage für erste Erkenntnisse über eine mögliche bessere Bioverfügbarkeit und nachhaltigere Wirksamkeit natürlicher B-Vitamine im Vergleich zu synthetischen B-Vitaminen in dieser Pilotstudie liefern.

Die Studie wurde als Cross-over-Studie geplant. Nachdem bei fast allen Vitamin- und Biomarker-Blutspiegeln entweder Carry-over- oder Periodeneffekte festzustellen waren, musste auf eine Cross-over-spezifische Auswertung verzichtet werden und eine Beschränkung auf phasenspezifische Gruppenvergleiche erfolgen (mit verzerrungsfreien Vergleichen nur in Phase 1 [10]).

Alle Datensätze metrischer Variablen wurden auf Normalverteilung überprüft (Kolmogorov-Smirnov-Test mit Lilliefors-Signifikanzkorrektur, $\alpha = 10\%$). Gruppenvergleiche von normalverteilten Datensätzen wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt (Test auf Varianzhomogenität: Levene-Test, $\alpha = 5\%$). Datensätze kontinuierlicher Variablen ohne Normalverteilung wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Die Prägnanz des Verlaufs der Vitamin- und Biomarker-Blutspiegel innerhalb der Gruppen wurde durch zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle von Unterschieden zwischen zwei Untersuchungen dokumentiert.

Es erfolgte keine Adjustierung des Alphafehlerniveaus für multiples Testen, daher sind die Ergebnisse der schließenden Statistik rein deskriptiv. Die Verwendung des Begriffs „signifikant“ in der Beschreibung der Studienergebnisse spiegelt somit immer nur einen lokalen p-Wert $< 0,05$, aber keine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% wider. Für die Auswertung wurde die Open-Sour-

Tab. 1: Zusammensetzung der beiden Prüfsubstanzen pro Tagesdosis (3 Kapseln)

		mg/Tagesdosis = 3 Kapseln	*NRV in %
1	Vitamin B1 / Thiamin	2,93 mg	266
2	Vitamin B2 / Riboflavin	3,98 mg	284
3	Vitamin B3 / Niacin	29,85 mg	187
4	Vitamin B5 / Pantothensäure	10,95 mg	183
4	Vitamin B6 / Pyridoxol	3,38 mg	241
7	Vitamin B7 / Biotin	0,108 mg	216
6	Vitamin B9 / Folsäure	0,690 mg	345
8	Vitamin B12 / Cobalamin	8,85 µg	354

* NRV (Nutrient referent value) = Referenzmenge für die tägliche Zufuhr

ce-Software R, Version 3.4.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) verwendet.

ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 30 Teilnehmer/-innen zu gleichen Teilen in die beiden Prüfgruppen randomisiert. Eine Probandin schied zu Beginn der Studie nach der ersten Einnahme des Supplements aufgrund einer Unverträglichkeitsreaktion (Flush) aus der Studie aus. Alle anderen Teilnehmer/-innen beendeten die Studie.

Das primäre Interesse dieser Studie galt der Bioverfügbarkeit und der Anreicherung mit den Vitaminen B1, B2, B6, B9 und B12 des Serums in Gruppe N (natürlicher Vitamin-B-Komplex) und Gruppe S (synthetischer Vitamin-B-Komplex). Das sekundäre Interesse galt dem Einfluss von natürlichen und synthetischen Vitamin-B-Komplexen auf antioxidative Effekte (TAC, EPA, PPM) sowie deren Auswirkungen auf oxidativen Stress (tHcy, TOC).

Thiamin (Vitamin B1)

Die Thiamin-Serumspiegel sind für beide Gruppen in **Abb. 2** dargestellt. In der Gruppe N sowie in der Gruppe S waren sowohl die Bioverfügbarkeit als auch die Speicherkapazität hinsichtlich der Vitamin-B1-Serumspiegel nicht signifikant unterschiedlich. Es gab eine signifikante Anreicherung der Thiamin-Serumspiegel am Ende der Supplementierung bei T2 (N +23%; S +27%), die während der Auswaschphase T3 nochmals signifikant anstieg (N +40%; S +50%). Durch den Carry-over-Effekt starteten beide Gruppen mit erhöhten Ausgangswerten, weshalb es in der zweiten Phase bis zum Supplementationsende zu einem Abfall der Serumspiegel kam (N -11%; S -8%). Bei Studienende, d. h. nach der zweiten Washout-Periode verminderte sich die Serum-Vitamin-B1-Konzentration im Vergleich zu T3# nicht mehr signifikant.

Riboflavin (Vitamin B2)

Die Vitamin-B2-Serumspiegel wurden am Ende der ersten Supplementierung (T2) in beiden Gruppen signifikant erhöht (N

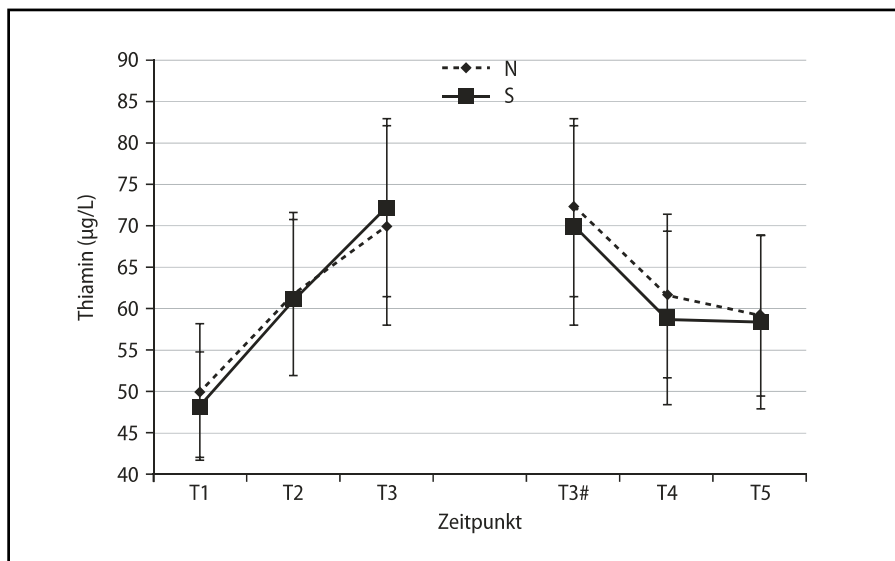


Abb. 2: Veränderung des Vitamin-B1-Serumspiegels unter Supplementation natürlicher und synthetischer B-Vitamine. Legende: N = natürliche B-Vitamine (strichlierte Linie); S = synthetische B-Vitamine (durchgehende Linie); Blutentnahme: T1 = Basiswert (direkt vor der ersten Einnahme der Prüfpräparate); T2 = 6 Wochen (Ende Supplementation I); T3 = 8 Wochen (Auswaschperiode I); T3# = T3 = Beginn der 2. Supplementationsperiode; T4 = 14 Wochen (Ende Supplementation II); T5 = 20 Wochen (Auswaschperiode II); die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

+14%; S +13%). Im Gegensatz zu Vitamin B1 sanken die Vitamin-B2-Spiegel nach der Auswaschphase bei T3 wieder auf die Ausgangswerte ab. Nach dem Wechsel der Präparate zeigte sich durch die zweite Supplementierung (T4) abermals eine signifikante Erhöhung der Vitamin-B2-Serumspiegel (N +14%; S +11%). Im Gegensatz zur ersten Periode blieb der Vitamin-B2-Spiegel jedoch auch nach der zweiten Auswaschperiode (T5) signifikant erhöht (N +15%; S +11%) (**Abb. 3**).

Pyridoxin (Vitamin B6)

Die Vitamin-B6-Serumspiegel stiegen in beiden Gruppen an, wobei der Maximalwert zu T2 (N +101%; S +101%) erzielt wurde. Während der Auswaschphase (T3) kam es zu einem Absinken der Vitaminspiegel, welche sich im Vergleich zum Basiswert T1 nicht signifikant unterschieden (**Abb. 4**). Bei der zweiten Supplementierung wurden die Serumspiegel am Ende der Supplementierung in Gruppe N signifikant erhöht (N +48%; S +45%), obgleich der Spitzenwert zu T2 in keiner der beiden Gruppen erreicht

werden konnte. Nach der zweiten Washout-Periode sanken die Vitaminspiegel in beiden Gruppen signifikant ab.

Folsäure (Vitamin B9)

Die Serum-Folsäure-Basalwerte waren in beiden Gruppen zu Studienbeginn am niedrigsten. Am Ende der ersten Supplementationsperiode (T2) waren die Folsäurespiegel im Vergleich zu den Ausgangswerten signifikant angestiegen (N +86%; S +153%). Obwohl der Folsäuregehalt zu T3 höher war als zu Studienbeginn (N +48%; S +73%), fiel er während der Auswaschperiode zwischen T2 und T3 signifikant ab (**Abb. 5**). In der zweiten Supplementationsperiode kam es ausschließlich in Gruppe N zu einem signifikanten Anstieg (N +79%; S +68%) im Vergleich zu T3#, während das Absinken der Serum-Folatspiegel in der zweiten Auswaschperiode in beiden Gruppen zu beobachten war.

Cobalamin (Vitamin B12)

Die Vitamin-B-Komplex-Supplementation war mit einem signifikanten Anstieg des Vitamin-B12-Spiegels bei T2

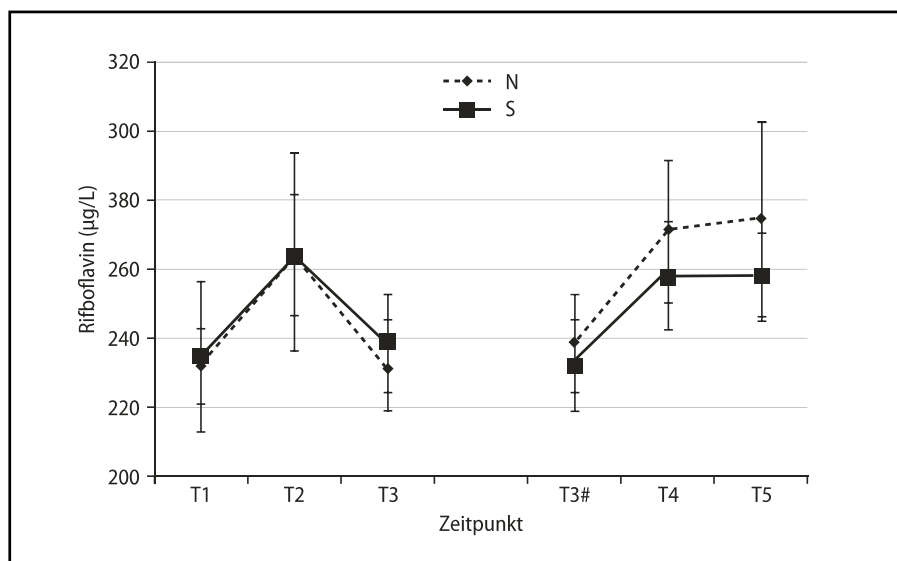


Abb. 3: Veränderung des Vitamin-B2-Serumspiegels unter Supplementation natürlicher und synthetischer B-Vitamine. Legende: N = natürliche B-Vitamine (strichlierte Linie); S = synthetische B-Vitamine (durchgehende Linie); Blutentnahme: T1 = Basiswert (direkt vor der ersten Einnahme der Prüfpräparate); T2 = 6 Wochen (Ende Supplementation I); T3 = 8 Wochen (Auswaschperiode I); T3# = T3 = Beginn der 2. Supplementationperiode; T4 = 14 Wochen (Ende Supplementation II); T5 = 20 Wochen (Auswaschperiode II); die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

(N +16%; S +15%) verbunden, wobei das Signifikanzniveau nur in Gruppe N erreicht wurde. Hinsichtlich der Tatsache, dass die Cobalaminspiegel nach der ersten Auswaschphase (T3) zwar niedriger waren als zu T2, blieben in Gruppe N signifikant erhöhte Vitamin-B12-Serumwerte im Vergleich zum Ausgangswert T1 (N +9%) im Gegensatz zur Gruppe S erhalten. Nach der zweiten Supplementation stiegen die Werte in beiden Gruppen signifikant an (N +25%; S +17%). Am Ende der zweiten Waschout-Periode sanken die Vitamin-B12-Serumwerte wieder signifikant ab, wobei allerdings die Werte in Gruppe N im Vergleich zum Ausgangswert T3# noch immer um 10% erhöht waren (Abb. 6).

Homocystein

Die Gesamt-Homocystein-Konzentration (tHcy) zeigte am Ende der Supplementation (T2) in der Gruppe N eine signifikante Abnahme (N -13%). Selbst nach der Auswaschphase I (T3) blieb die tHcy im Vergleich zum Ausgangswert

niedrig (N -11%), jedoch wiederum ausschließlich in Gruppe N (Tab. 2). Am Ende der zweiten Supplementationperiode (T4) waren die Homocysteinwerte in beiden Gruppen (N -9%; S -11%) reduziert. Nach der zweiten Auswaschperiode (T5) unterschieden sich die tHcy-Werte nicht mehr von T3#.

Antioxidantienstatus

Am Ende der ersten Supplementationperiode (T2) konnte ein signifikanter Anstieg des Antioxidantienpiegels in Gruppe N (N +26%) beobachtet werden, während in Gruppe S (S +6%) kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert (T1) erkennbar war. Nach der Auswaschperiode I (T3) waren die Antioxidantienwerte in beiden Gruppen wieder auf dem Basalwert (T1). Am Ende der zweiten Supplementationperiode (T4) zeigte sich ein Antioxidantienanstieg in beiden Gruppen (N +13%; S +22%), wobei eine Signifikanz exklusiv in Gruppe S nachgewiesen werden konnte. Nach der zweiten Auswaschperiode (T5) waren die Antioxidantienmittelwerte in

beiden Gruppen zwar noch um 12% erhöht im Vergleich zum Ausgangswert T3#, wobei sie sich allerdings nicht mehr signifikant von T3# unterschieden (Tab. 2).

Polyphenole

Die Polyphenolwerte waren nach der ersten Supplementationphase (T2) in Gruppe N signifikant reduziert und am Ende der zweiten Supplementationphase (T4) in beiden Gruppen (CI $p < 0,05$). Am Ende der Auswaschphasen (T3 und T5) kam es wieder zu einem signifikanten Anstieg der Serum-Polyphenole (Tab. 2).

Peroxidaseaktivität

Am Ende der ersten Supplementationperiode (T2) war die endogene Peroxidaseaktivität (EPA) in Gruppe S signifikant erhöht (S +41%). Nach der ersten Auswaschperiode (T3) stieg die EPA in beiden Gruppen signifikant an (N +80%; S +68% versus T1). Durch diesen „Carry-over-Effekt“ kam es in Gruppe S am Ende der zweiten Supplementationperiode (T4) zu einem signifikanten Abfall der EPA (S -36% vs. T3#) und am Ende der zweiten Auswaschperiode (T5) zu einem weiteren Abfall in beiden Gruppen (N -43%; S -50%) (Tab. 2).

Peroxide

Die Serum-Peroxide (Tab. 2) wurden in diesen gesunden Probanden durch die B-Vitamine kaum beeinflusst mit Ausnahme der ersten Auswaschperiode, wo sie in beiden Gruppen reduziert wurden und für die Gruppe N das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) erreicht wurde.

DISKUSSION

Viele klinische Studien mit Vitaminen aus dem Vitamin-B-Komplex beschränken sich auf den Einsatz und auf die Analyse einzelner, definierter Vitamin-B-Verbindungen. Grundsätzlich geben solche Arbeiten gute Einblicke in die Wechselwirkungen dieser untersuchten Vitamine mit metabolischen und klinischen Parametern. Auf der anderen Sei-

te reflektiert der Einsatz einzelner B-Vitamine nicht die biochemische, wechselseitige Abhängigkeit des gesamten Vitamin-B-Komplexes in unserem Körper. Dies wirft die Frage auf, ob die Vitamine des B-Komplexes in ihrer Gesamtheit nicht effektiver wären als einzelne Vertreter einer voneinander abhängigen Koenzym-Familie [7].

Ziel dieser Studie war es, natürliche und synthetische Vitamin-B-Komplexpräparate bei gesunden Proband(inn)en hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit sowie ihrer Auswirkungen auf metabolische Parameter (Homocysteinspiegel, totale antioxidative Kapazität, Polyphe-nole, Aktivität der endogenen Peroxidase und Peroxide) zu vergleichen.

Vergleichbare Bioverfügbarkeit natürlicher und synthetischer B-Vitamine

Als Ergebnis dieses Projektes zeigten natürliche B-Vitamine, im Sinne der Primärhypothese, eine vergleichbare Bioverfügbarkeit zu ihren synthetischen Pendanten. Einzelne natürliche B-Vitamine (wie Folsäure oder Cobalamin) wiesen im Vergleich zu den synthetischen Analoga eine tendenziell etwas längere Verweildauer auf. Eine langfristige Verweildauer wurde für Riboflavin und Cobalamin sogar nach der zweiten Auswaschphase, d. h. 6 Wochen nach Beendigung der Studie ermittelt.

Die erhobenen Daten zeigen, dass alle analysierten Vitamin-B-Serumspiegel – mit Ausnahme der Cobalaminwerte in Gruppe S – am Ende der ersten Supplementationsperiode in beiden Gruppen signifikant angestiegen sind. Nach der ersten Auswaschphase verblieben die Serumspiegel für Thiamin (N und S), Folat (N und S) sowie Cobalamin (N) im Vergleich zum Ausgangswert signifikant erhöht, was für die Speicherkapazität dieser Vitamine spricht. Riboflavin und Pyridoxin sanken hingegen wieder auf das Ausgangsniveau in beiden Gruppen ab. In diesem Zusammenhang sei der außergewöhnliche Anstieg von Thiamin während der Auswaschphase erwähnt, wel-

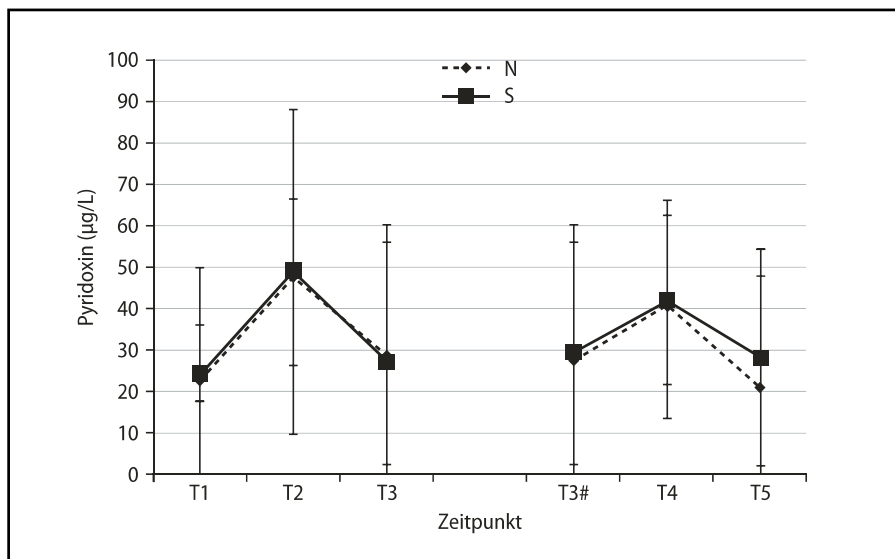


Abb. 4: Veränderung des Vitamin-B6-Serumspiegels unter Supplementation natürlicher und synthetischer B-Vitamine. Legende: N = natürliche B-Vitamine (strichlierte Linie); S = synthetische B-Vitamine (durchgehende Linie); Blutentnahme: T1 = Basiswert (direkt vor der ersten Einnahme der Prüfpräparate); T2 = 6 Wochen (Ende Supplementation I); T3 = 8 Wochen (Auswaschperiode I); T3# = T3 = Beginn der 2. Supplementationsperiode; T4 = 14 Wochen (Ende Supplementation II); T5 = 20 Wochen (Auswaschperiode II); die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

cher in weiterer Folge Einfluss auf die Thiaminwerte im Verlauf der zweiten Supplementationsphase hatte und zu einer Abnahme der Serumwerte führte. Ansonsten kam es in beiden Gruppen abermals zu einem Anstieg der Riboflavin- und Cobalamin-Konzentrationen, während ein signifikanter Anstieg für die Pyridoxin- und Folat-Serumspiegel ausschließlich für Gruppe N errechnet wurde. Am Ende der zweiten Auswaschphase waren die Serumspiegel für Thiamin, Pyridoxin und Folat wieder am Ausgangsniveau. Im Gegensatz dazu blieben die Konzentrationen für Riboflavin in beiden Gruppen und für Cobalamin in Gruppe N nach wie vor signifikant erhöht.

Dies zeigt, dass erst die zweite Supplementationsperiode zu einer Riboflavinspeicherung führte. Diese Ergebnisse für Vitamin B1 und B2 scheinen auch im Hinblick auf die inverse Korrelation dieser beiden Vitamine mit Adipositas und die Körperstamm-Fettmasse eine Abhilfe für diese betroffene Personengruppe darzustellen [5].

Die orale Einnahme des Vitamin-B-Komplexes verdoppelte den Serumspiegel von Vitamin B6 bereits nach der ersten 6-wöchigen Supplementationsperiode in beiden Gruppen. Offensichtlich kann auch Vitamin B6 nur mit einer kontinuierlichen Supplementierung angereichert werden, da die Serumspiegel binnen der 2-wöchigen Auswaschphase annähernd auf die Ausgangswerte absanken. Dieser Verlauf bestätigte sich auch in der zweiten Supplementationsperiode. Andererseits aber konnte bereits eine einzelne Dosis den Serumspiegel innerhalb des Tageszyklus um mehr als 50% anreichern [10]. Es ist bemerkenswert, dass sich die Vitamin-B6-Serumspiegel, obwohl sie im Ausgangswert in beiden Gruppen (N = 23,11 $\mu\text{g/L} \pm 13,18$ STD; S = 24,31 $\mu\text{g/L} \pm 25,80$ STD) über dem Normalbereich (3,6–18 $\mu\text{g/L}$) gelegen waren, bis zum Ende der Supplementationsperiode verdoppeln ließen. Eine ausreichende Vitamin-B6-Versorgung erscheint essenziell zu sein, zumal die beiden Vitamine B6 und B12 bei älteren Erwachsenen eine

Tab. 2: Mittelwerte (MW), Standardabweichung (STD) und auffällige Verläufe für die Sekundärparameter Homocystein (tHcy), totale antioxidative Kapazität (TAC), Polyphenole (PPm), endogene Peroxidaseaktivität (EPA) und Peroxide (total organic carbon, TOC); die Pfeile weisen auf einen Anstieg bzw. Abfall der Biomarker auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (*) hin; bei T3§ wurden die Präparate in den jeweiligen Gruppen getauscht (cross-over)

Homocystein (tHcy):						
Zeitpunkt	N-Vit-B			S-Vit-B		
	MW (μM)	STD	Delta ($p < 0,05$)	MW (μM)	STD	Delta ($p < 0,05$)
T1	8,89	1,99		11,49	7,57	
T2	7,76	1,43	T2:T1* ↓	7,85	1,89	
T3	7,89	1,58	T3:T1* ↓	8,16	1,58	
T3§	8,16	1,58		7,89	1,58	
T4	7,44	1,55	T4:T3§* ↓	7,01	1,59	T4:T3§* ↓
T5	7,95	1,88		7,62	2,03	
Antioxidantienstatus (TAC):						
	N-Vit-B MW (mmol/L)	STD	Delta ($p < 0,05$)	S-Vit-B MW (mmol/L)	STD	Delta ($p < 0,05$)
T1	1,15	0,43		1,45	0,23	
T2	1,45	0,38	T2:T1* ↑	1,54	0,22	
T3	1,2	0,22	T3:T2* ↓	1,31	0,29	T3:T2* ↓
T3§	1,31	0,29		1,2	0,22	
T4	1,48	0,33		1,46	0,32	T4:T3§* ↑
T5	1,47	0,38		1,34	0,28	
Polyphenole (PPm):						
	N-Vit-B MW (mmol/L)	STD	Delta ($p < 0,05$)	S-Vit-B MW (mmol/L)	STD	Delta ($p < 0,05$)
T1	9,88	0,34		9,57	0,34	
T2	9,49	0,35	T2:T1* ↓	9,46	0,41	
T3	9,73	0,29	T3:T2* ↑	9,54	0,53	
T3§	9,54	0,53		9,73	0,29	
T4	8,82	0,44	T4:T3§* ↓	8,72	0,52	T4:T3§* ↓
T5	9,46	0,64	T5:T4* ↑	9,67	0,34	T5:T4* ↑
Endogene Peroxidaseaktivität (EPA):						
	N-Vit-B MW (U/L)	STD	Delta ($p < 0,05$)	S-Vit-B MW (U/L)	STD	Delta ($p < 0,05$)
T1	3,37	1,74		3,07	1,09	
T2	4,36	0,83		4,34	0,55	T2:T1* ↑
T3	6,05	1,82	T3:T1* ↑ T3:T2* ↑	5,15	1,24	T3:T1* ↑ T3:T2* ↑
T3§	5,15	1,24		6,05	1,82	
T4	4,95	2,01		3,89	1,53	T4:T3§* ↓
T5	2,96	1,14	T5:T3§* ↓ T5:T4* ↓	3,04	1,34	T5:T3§* ↓
Peroxide (TOC):						
	N-Vit-B MW ($\mu\text{M}/\text{L}$)	STD	Delta ($p < 0,05$)	S-Vit-B MW ($\mu\text{M}/\text{L}$)	STD	Delta ($p < 0,05$)
T1	100	46,17		111,17	96,01	
T2	97,36	39,69		99,58	31,84	
T3	79,27	25,86	T3:T1* ↓ T3:T2* ↓	71,25	25,69	T3:T2* ↓
T3§	71,25	25,69		79,27	25,86	
T4	115,83	64,46	T4:T3§* ↑	102,91	23,58	T4:T3§* ↑
T5	116,33	105,86		104,91	39,91	T5:T3§* ↑

Schutzfunktion vor depressiven Symptomen aufwiesen [14].

Folsäure wurde unmittelbar nach der ersten Einnahme mit einem „peak level“ nach nur 1,5 Stunden gemessen [10]. Danach nahm die Serum-Folsäurekonzentration mit dem Tageszyklus stetig ab. Mit Ausnahme des Peaks bei T2 waren die Serumspiegel am Ende der Supplementierung und sogar nach der Auswaschphase in beiden Gruppen höher als der Ausgangswert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von Verlinde et al., die über einen maximalen Folsäurespiegel im Serum bei gesunden Männern zwischen 0,5 und 1,5 Stunden nach einer Folsäure-Supplementation mit einer signifikanten Verbesserung der Folsäure-Konzentrationen im Serum bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin C berichteten [18]. Obgleich am Ende der zweiten Supplementationsperiode (T4) die Folsäurespiegel in beiden Gruppen erhöht waren, wurde das Signifikanzniveau ausschließlich in jener Gruppe mit den natürlichen Vitaminen erreicht. In der zweiten Auswaschphase sanken die Folsäurespiegel wieder auf die Ausgangswerte ab.

Im Gegensatz zur synthetischen Vitamin-B-Gruppe zeigte sich in der Gruppe der natürlichen Vitamine bei den Vitamin-B12-Blutspiegeln sowohl nach Beendigung der 6-wöchigen Supplementierung als auch nach der folgenden Auswaschphase ein signifikanter Anstieg der Vitamin-B12-Spiegel im Vergleich zu den Ausgangswerten, was auf einen nachhaltigen Effekt von natürlichem Vitamin B12 hinweist. Diese Ergebnisse sind konsistent mit Resultaten von Matte et al. [11], die in ihrer Arbeit nachwies, dass natürliches Vitamin B12 aus Kuhmilch besser verfügbar ist als ein synthetisches Supplement. Am Ende der zweiten Supplementationsperiode wurden schließlich in beiden Gruppen signifikant erhöhte Cobalamin-Serumspiegel gemessen, welche nach der Auswaschphase wieder auf den Basalwert absanken, obgleich die Konzentrationen in Gruppe N im Vergleich zum Ausgangswert noch um 10% erhöht waren.

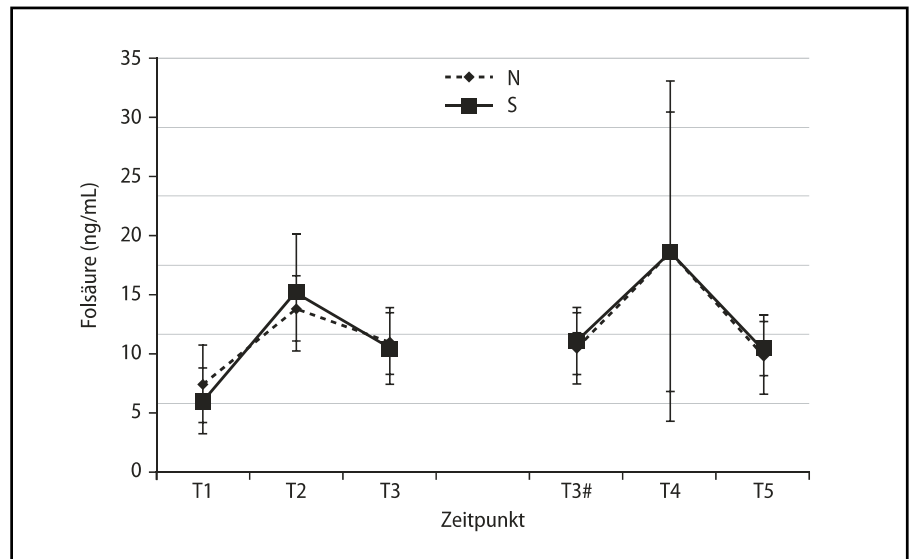


Abb. 5: Veränderung des Folsäure-Serumspiegels unter Supplementation natürlicher und synthetischer B-Vitamine. Legende: N = natürliche B-Vitamine (strichlierte Linie); S = synthetische B-Vitamine (durchgehende Linie); Blutentnahme: T1 = Basiswert (direkt vor der ersten Einnahme der Prüfpräparate); T2 = 6 Wochen (Ende Supplementation I); T3 = 8 Wochen (Auswaschperiode I); T3# = T3 = Beginn der 2. Supplementationsperiode; T4 = 14 Wochen (Ende Supplementation II); T5 = 20 Wochen (Auswaschperiode II); die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

Einfluss auf metabolische Parameter

Im Hinblick auf die physiologische Komplexität metabolischer Prozesse ist der metabolische Impact von Vitamin-Komplexen vermutlich ein sensibleres Unterscheidungskriterium als die Bioverfügbarkeit. Entsprechend komplex und profund sind die metabolischen Einflüsse des Vitamin-B-Komplexes auf metabolische Parameter wie Homocystein, totale antioxidative Kapazität (TAC), Polyphenole, Peroxide und endogene Peroxidaseaktivität (EPA) zu interpretieren.

Die Beurteilung der biochemischen Funktion von Mikronährstoffen wie Vitaminen im Stoffwechsel wird sehr häufig nach pharmakologischen Kriterien vorgenommen. Dies entspricht aber nicht dem metabolischen Wesen dieser Mikronährstoffe. Vitamine sind im Gegensatz zu Pharmaka keine isolierten chemisch definierten Substanzen mit entsprechend definierten und isolierten Wirkungen. Sie fungieren im Stoffwechsel nicht nach dem pharmakologischen

Schlüssel-Schloss-Prinzip. Vitamine sind meist enzymatische Kofaktoren, deren Aktivitäten immer im physiologischen wechselseitigen Zusammenspiel mit anderen Mikronährstoffen zu betrachten sind.

Homocystein-Stoffwechsel

Erhöhtes Homocystein wird in der ernährungsmedizinischen Literatur als Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Apoplex, Infarkt) [15], mentale Leistungsstörungen (ADHS, Morbus Alzheimer, Demenz) [8, 9, 14] und degenerative Augenerkrankungen (altersbedingte Makuladegeneration [AMD], diabetische Retinopathie) [1] beschrieben. Ob und in welchem Ausmaß dabei Homocystein selbst verantwortlich ist oder indirekt, als Marker für einen Mangel an Methylgruppen-Donatoren (Methionin), bedarf noch der Klärung.

Bei linearer Betrachtung des Homocystein-Stoffwechsels sind für die Metabolisierung des Homocysteins lediglich drei Vitamine, nämlich Vitamin

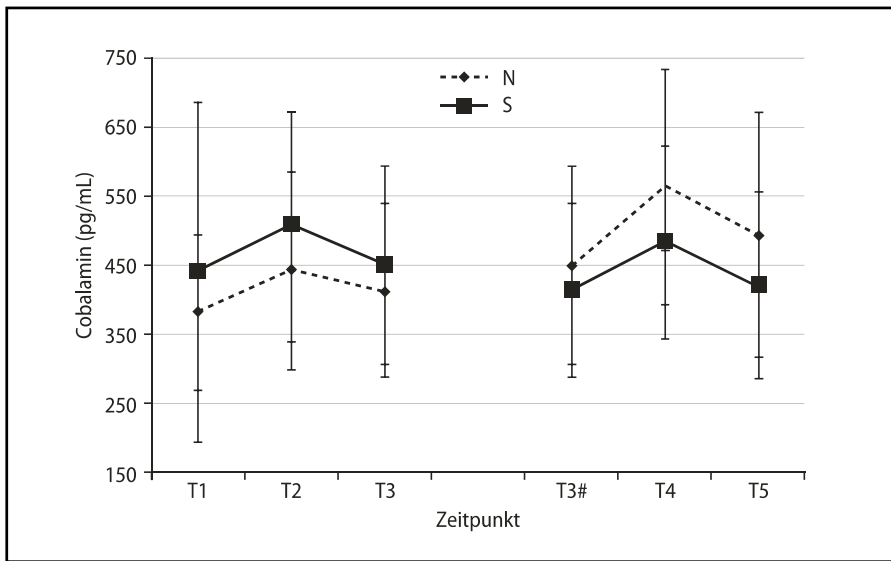


Abb. 6: Veränderung des Cobalamin-Serumspiegels unter Supplementation natürlicher und synthetischer B-Vitamine. Legende: N = natürliche B-Vitamine (strichlierte Linie); S = synthetische B-Vitamine (durchgehende Linie); Blutentnahme: T1 = Basiswert (direkt vor der ersten Einnahme der Prüfpräparate); T2 = 6 Wochen (Ende Supplementation I); T3 = 8 Wochen (Auswaschperiode I); T3# = T3 = Beginn der 2. Supplementationperiode; T4 = 14 Wochen (Ende Supplementation II); T5 = 20 Wochen (Auswaschperiode II); die Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt.

B6, Folsäure und Vitamin B12, verantwortlich [15]. Diese Vitamin-Trias gilt auch – in unphysiologisch hoher Dosierung – als klassischer ernährungsmedizinischer Ansatz zur Senkung erhöhter Homocysteinwerte. Erweitert man die lineare Betrachtungsebene allerdings um nur eine weitere, so erscheinen bereits zwei weitere B-Vitamine als essenziell für den Homocystein-Abbau, nämlich Niacin (NAD⁺ als Kofaktor der Adenosylhomocysteinase) und Pantothenensäure (als Koenzym A als physiologischer Partner der Ketobutyrat-Decarboxylase) [3]. Betrachtet man die Vorgänge um den Homocystein-Metabolismus auch aus energetischer Perspektive, ist es naheliegend, auch die restlichen Vitamine des B-Komplexes in das Gesamtbild als essenziell und mitentscheidend zu integrieren.

Nur so ist es zu erklären, dass in dieser Studie bereits geringe Zufuhrmengen an B-Vitaminen ausreichten – in dieser Studie wurden täglich lediglich etwa 2,5-fache ernährungsphysiologisch empfohlene Zufuhrmengen supplemen-

tiert –, um deutlich messbare metabolische Effekte zu erzielen. Dass dabei die natürlichen B-Vitamine die Homocysteinwerte im Vergleich zu den synthetischen Analoga noch deutlicher senkten, mag an der noch höheren Komplexität natürlicher, pflanzlicher Vitaminkomplexe sowie deren Interaktionen liegen. Dies ist ein nicht zu unterschätzender Aspekt, weil pflanzlich synthetisierte B-Vitamine im Vergleich zu ihren chemisch definierten Laboranaloga ein ungleich breiteres Spektrum an organisch gebundenen, chemisch heterogeneren Verbindungen zeigen. So liegt zum Beispiel Thiamin in der Pflanze als Thiaminmono- oder pyrophosphat vor, Riboflavin als FMN(H₂), FAD(H₂) oder in Gestalt weiterer bioaktiver Flavoproteine, Niacin als NAD(H) oder NADP(H) [12], um nur einige Beispiele zu nennen.

Oxidoreduktiver Stoffwechsel

Noch komplexer als beim Homocystein-Metabolismus ergibt sich das Gesamtbild des oxidoreduktiven Stoffwechsels. Das permanente Wechselspiel

von reduktiven und oxidativen Prozessen zieht sich durch sämtliche intra- und extrazelluläre Kompartimente, gespeist von einer Unzahl oxidoreduktiver Regulationssysteme. In diesem Zusammenhang wird häufig übersehen, dass dabei jedem einzelnen der B-Vitamine eine entscheidende Bedeutung zukommt. So ist zum Beispiel die biologisch aktive Form des Niacins, das reduzierte NADH, mit einem Redoxpotenzial von -320 mV das stärkste Antioxidans des humanen Organismus [2]. Auch die biologisch aktiven Riboflavin-Abkömmlinge (Flavin-Nukleotide) zeigen ein stärkeres antioxidatives Potenzial als die bekannten klassischen Antioxidantien, Vitamin C oder Vitamin E [17]. Die antioxidative Wirkung der Vitamin-B-Supplemente konnte empirisch sowohl für die TAC als auch die EPA nachgewiesen werden. Die Peroxid-Serumkonzentrationen blieben im Verlauf der Studie unverändert, zumal die Werte in beiden Gruppen bereits am Beginn auf niedrigem Niveau waren. Vor dem physiologischen Hintergrund dieser hohen Redoxpotentiale und eines vermutlich effizienteren Redox-Recyclings ist es nachvollziehbar, dass physiologisch abgestimmte Vitaminkomplexe die oxidoreduktiven Systeme bereits in niedrigeren Mengen effizienter unterstützen als hoch dosierte singuläre Vitamine. Die einzigartige Komposition des Vitamin-B-Komplexes mit seinen diversen Funktionen und Aufgaben im Metabolismus könnte ein Grund dafür sein, dass die regelmäßige Zufuhr natürlicher Vitamine eine effektivere Prävention gegen Morbidität und Mortalität darstellt als hoch dosierte Substitutionen, welche in Studien oftmals negative Ergebnisse erzielten – vermutlich durch die Verwendung isolierter Vitamine in Kombination mit einer zeitlichen Limitierung. Die Ausnahme in dieser Hinsicht war der signifikante Abfall der Gesamtpolyphenole nach Verabreichung der Vitamin-B-Komplexe in beiden Supplementationperioden und der anschließende Anstieg am Ende der Auswaschphasen. Eine Erklärungsmöglichkeit liefert hier-

zu der Ansatz von Wusigale et al. 2017 [20], welcher gezeigt hat, dass Resveratrol, ein Polyphenol, den Abbau von Folsäure und in weiterer Folge auch Schäden an Proteinen verhindert. Somit scheinen Polyphenole zum Schutz der B-Vitamine sowie deren Wirksamkeit und ihrer Regeneration verbraucht zu werden. Dieser Befund könnte somit weitreichende Konsequenzen für die Nährstoffsubstitution haben, wobei eine simultane Applikation des Vitamin-B-Komplexes mit Polyphenolen einen synergistischen Effekt auf deren jeweiligen positiven Wirkungen haben könnte.

CONCLUSIO

Natürliche Vitamine zeigen im Vergleich zu synthetischen Vitaminen in ernährungsphysiologischen Dosierungen ähnliche Bioverfügbarkeits-Merkmale. Auffallend war, dass beide Vitamin-B-Komplexe trotz – im Vergleich zu anderen Studien – niedriger täglicher Zufuhrmengen auch deutlich messbare Effekte auf metabolische Parameter hatten. Die natürlichen Vitamin-B-Komplexe zeigten dabei durchwegs tendenziell einen etwas stärkeren metabolischen Impact.

Bioavailability of natural versus synthetic B vitamins and their effects on metabolic processes

Background: Owing to the widespread use of vitamin supplements to prevent and compensate for deficiencies, the equivalence of natural versus synthetic vitamins with respect to their bioavailability and metabolic influence is discussed controversially.

Method: Thirty healthy female (n=22) and male participants (n=8) were investigated in a randomized, double-blind, cross-over study over a supplementation period of 6 weeks for each condition. The participants received a daily dose of a complex of the 8 natural B vitamins (group N), determined by the natural composition of quinoa seedlings, resp. synthetic B vitamins (group S), both corresponding to about 2.5 times the Recommended Dietary Allowance (RDA) of the national nutrition board. The primary criterion under investigation was changes in the blood levels of the individual B vitamins. Secondary criteria were the influence of both B complexes on homocysteine, antioxidant status, polyphenols, peroxide loading and peroxidase activity.

Results: Compared to baseline values, serum levels of all B vitamins measured increased: Vitamins B1 (N +23%; S +27%), B2 (N +14%; S +13%), B6 (N +101%; S +101%), B9 (N +86%; S +153%) and B12 (N +16%) were

elevated at the end of the first supplementation period ($p < 0.05$), while serum levels of vitamins B1, B9 and B12 remained elevated compared to baseline even after the 2-week washout phase. During the second supplementation period, the vitamin concentrations in group N, with the exception of vitamin B1, could be increased once again ($p < 0.05$). In contrast, in group S only for vitamins B2 and B12 substantial increases ($p < 0.05$) were found. The influence of B vitamins on metabolic parameters such as homocysteine and polyphenols, which were markedly reduced, was also clearly measurable; however, total antioxidant capacity and peroxidase activity increased. The peroxide concentration remained almost unchanged in both groups.

Conclusion: This clinical pilot study showed comparable bioavailability for both natural and synthetic B vitamins, with a 2.5-fold concentration of the RDA. Both vitamin B preparations showed a clear influence on metabolic parameters, whereas that of the natural B vitamins tended to have a slightly stronger effect than the synthetic analogues.

Keywords: natural vs. synthetic B-vitamins – homocysteine – total antioxidant capacity – endogenous peroxidase activity – polyphenols – metabolic impact

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass sie keinen Interessenkonflikt haben, der einen Einfluss auf die Ergebnisse oder die Diskussion dieses Artikels haben könnte – mit Ausnahme von Norbert Fuchs und Gertrude Markolin, welche mit der Firma vis vitalis GmbH verbunden sind, und Willibald Wonisch, welcher mit der Omnignostica GmbH verbunden ist.

Die Arbeit wurde freundlicherweise von der vis vitalis GmbH (Salzburg, Österreich) mit einem „unrestricted grant“ unterstützt. Die Firma stellte auch die Produkte zur Verfügung. Der Geldgeber spielte keine Rolle bei der Gestaltung der Studie, der Datenerhebung und -analyse, der Entscheidung zur Veröffentlichung oder der Vorbereitung des Manuskripts.

LITERATUR

1. Ajith TA, Ranimenon. Homocystein in ocular diseases. *Clin Chim Acta* 2015; 450: 316–321.
- 1a. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Norman P, Jambrozik K, Flicker L. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(11): 1286–1294.
2. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. Section 18.2, Oxidative Phosphorylation depends on electron transfer. W.H. Freeman, New York 2002.
3. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact* 2006; 163(1–2): 94–112.
4. Fowler B, Battagary E, Darioli R, et al. Homocystein als kardiovaskulärer Risikofaktor. *Kardiovaskuläre Medizin* 2004; 7: 71–77.
5. Gunanti IR, Marks GC, Al-Mamun A, Long KZ. Low serum vitamin B-12 and folate concentrations and low thiamin and riboflavin intakes are inversely associated with greater adiposity in Mexican American children. *J Nutr* 2014; 144(12): 2027–2033.
6. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *J Int Med Res* 2007; 35(3): 277–289.

7. Kennedy DB. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients* 2016; 8(2), 68.
8. Kim H, Kim G, Jang W, Kim SY, Chang N. Association between intake of B vitamins and cognitive function in elderly Koreans with cognitive impairment. *Nutr J* 2014; 13(1): 118.
9. Landaas ET, Aarsland TI, Ulvik A, Halmøy A, Ueland PM, Haavik J. Vitamin levels in adults with ADHD. *BJPsych Open* 2016; 2(6): 377–384.
10. Lindschinger M, Tatzber F, Schimetta W, et al. A randomized pilot trial to evaluate the bioavailability of natural versus synthetic vitamin B complexes in healthy humans and their effects on homocysteine, oxidative stress and antioxidant levels. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 6082613.
11. Matte JJ, Guay F, Girard CL. Bioavailability of vitamin B12 in cows' milk. *Br J Nutr* 2012; 107(1): 61–66.
12. Roje S. Vitamin B biosynthesis in plants. *Phytochemistry* 2007; 68(14): 1904–1921.
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT group. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.
14. Skarupski KA, Tangney C, Li H, Ouyang B, Evans DA, Morris MC. Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(2): 330–335.
15. Stanger O, Wonisch W. Enzymatic and non-enzymatic antioxidative effects of folic acid and its reduced derivatives. *Subcell Biochem* 2012; 56: 131–161.
16. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *New Engl J Med* 2004; 350(20): 2033–2041.
17. Vasdev S, Gill VD, Singal PK. Modulation of oxidative stress-induced changes in hypertension and atherosclerosis by antioxidants. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11(3): 206–2016.
18. Verlinde PHCJ, Oey I, Hendrickx ME, van Loey AM, Temme EHM. L-ascorbic acid improves the serum folate response to an oral dose of [6S]-5-methyltetrahydrofolic acid in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(10): 1224–1230.
19. Wonisch W, Falk A, Sundl I, Winklhofer-Roob BM, Lindschinger M. Oxidative stress increases continuously with BMI and age with unfavourable profiles in males. *Aging Male* 2012; 15(3): 159–165.
20. Wusigale, Fang Z, Hu L, Gao Y, Li J, Liang L. Protection of resveratrol against the photodecomposition of folic acid and photodecomposition-induced structural change of beta-lactoglobulin. *Food Res Int* 2017; 102: 435–444.

Für die Verfasser:

PD Mag. Dr. Willibald Wonisch
Otto Loewi Forschungszentrum
Lehrstuhl für Physiologische Chemie
Medizinische Universität Graz
Neue Stiftingtalstraße 6 M1/D3
A-8010 Graz, Austria
willibald.wonisch@medunigraz.at