

Biotin-abhängige Enzyme haben Schlüsselfunktionen in der Glukoneogenese, beim Abbau essenzieller Aminosäuren und bei der Fettsäurebiosynthese. Aufgrund der ubiquitären Verbreitung von Biotin in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln und der effektiven Reutilisierung körpereigenen Biotins kommt in Deutschland bei üblichen Ernährungsgewohnheiten ein Biotinmangel nicht vor. Eine Beteiligung von Biotin an der Modifikation von Histonen in den Nukleosomen ist von großer epigenetischer Bedeutung. Viele der Werbeaussagen zu biotinhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln oder in der Laienpresse verbreitete Berichte über postulierte Biotinwirkungen sind durch wissenschaftliche Studien nicht belegt.

Biotin: Vorkommen, Funktionen, Physiologie, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland



Prof. Dr. Helmut Hesecker
E-Mail: Helmut.Hesecker@uni-paderborn.de

Fachgruppe Ernährung & Verbraucherbildung
Fakultät für Naturwissenschaften
Universität Paderborn
Warburger Straße 100
33098 Paderborn

Struktur und Nomenklatur

Biotin ist die Vitaminbezeichnung für die bicyklische Verbindung Hexahydro-2-oxo-1H-thieno [3,4-d] imidazol-4-pentensäure. Für ihre Vitaminfunktion sind im Imidazolionring die Harnstoffgruppierung -NH-CO-NH- und im Tetrahydrothiophenring die am C2-Atom positionierte Seitenkette, die Valeriansäure, von Bedeutung (◆Abbildung 1).

Da Biotin drei asymmetrische C-Atome (C₂, C₃, C₄) besitzt, sind theoretisch acht Stereoisomere möglich. Von diesen kommt allerdings nur D-(+)-Biotin in der Natur vor. Dies ist auch die einzige Vitaminform, die enzymatisch aktiv ist. Die erste Isolierung erfolgte Anfang der 1940er Jahre durch KÖGL und TÖNNIES und die erste Strukturauflösung durch DU VIGNEAUD [1]. Die stereospezifische chemische Synthese gelang Ende der 1940er Jahre in den Laboren von Hoffmann-LaRoche [2].

Biotin kristallisiert zu farblosen Nadeln, die in heißem Wasser gut, in organischen Lösungsmitteln aber nicht löslich sind. Das Vitamin ist im pH-Bereich von 5–8 beständig gegenüber Luft und Hitze, aber instabil unter Einwirkung von UV-Licht.

Funktionen

Biotin ist essenzieller Cofaktor von vier Carboxylierungsreaktionen (◆Tabelle 1). Die Carboxylasen katalysieren jeweils besonders kritische Schritte im Intermediärstoffwechsel (◆Abbildung 2).

1. Bei der Fettsäuresynthese entsteht durch die **Acetyl-CoA-Carboxylase** aus Acetyl-CoA das Malonyl-CoA. Die Kettenverlängerung um zwei C-Einheiten ist der entscheidende Schritt der Fettsäuresynthese.
2. Die **Pyruvat-Carboxylase**-Reaktion ist der einleitende Schritt der Gluconeogenese. Hierbei wird Pyruvat in Oxalacetat überführt.
3. **Propionyl-CoA-Carboxylase** katalysiert den einleitenden Schritt zur Einführung von Propionyl-CoA (aus Valin, Isoleucin oder Methionin) in den Citratcyclus.
4. Beim Abbau von Leucin spielt die **β-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase** eine wichtige Rolle.

Biotin wird dabei zunächst über die Seitenkette kovalent an die ε-Aminogruppe eines Lysinrestes im aktiven Zentrum des Enzyms gebunden (◆Abbildung 3). Diese Kondensationsreaktion wird durch die Holocarboxylase-Synthetase



Dipl. Oecotroph.
Anna Stahl
E-Mail: Anna.Stahl@ddz.uni-duesseldorf.de

Deutsches Diabetes Zentrum
Institut für Biometrie und Epidemiologie
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

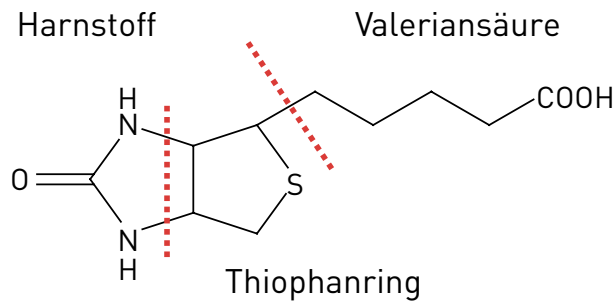
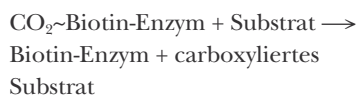
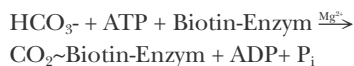


Abb. 1: Strukturformel von Biotin

Ausgangsprodukt	Endprodukt	Wirkungsort	Bedeutung im Stoffwechsel
Acetyl-CoA	Malonyl-CoA	Mitochondrien, Cytosol	Fettsäuresynthese
Propionyl-CoA	D-Methyl-malonyl-CoA	Mitochondrien	Abbau von Methionin, Isoleucin, Threonin und Valin, Cholesteroll, sowie ungeradzahlgiger Fettsäuren
3-Methyl-crotonyl-CoA	3-Methyl-glutaconyl-CoA	Mitochondrien	Abbau von Leucin, Synthese von Cholesteroll
Pyruvat	Oxalacetat	Mitochondrien	Glukoneogenese

Tab. 1: Charakteristik biotin-abhängiger Carboxylasen

katalysiert. Bei allen Carboxylierungen stellt Bicarbonat den Carboxyl-Donator dar, das unter Verbrauch von Adenosintriphosphat (ATP) in ein Substrat eingebaut wird. Dabei erfolgt im ersten Schritt die Carboxylierung des Biotins zu Carboxybiotin und im zweiten wird der so aktivierte Carboxylrest auf das Substrat übertragen [3]. Die Carboxylierungsreaktionen laufen nach einer Art Ping-Pong-Mechanismus ab, bei dem sich zwei verschiedene Untereinheiten der Carboxylasen die Carboxylgruppe gegenseitig zureichen.



Daneben ist Biotin an Stoffwechselprozessen beteiligt, die nicht zu den klassischen Carboxylierungsreaktionen zählen. Insgesamt sind über 2 000 biotin-abhängige Gene in menschlichen Geweben identifiziert worden. Es gibt Hinweise dafür, dass Biotin nicht nur die Genexpression

und die Chromatinstruktur beeinflusst, sondern auch bei der zellulären Signalweitergabe eine Rolle spielt [4].

Vorkommen in Lebensmitteln

Biotin ist in Lebensmitteln pflanzlichen und tierischen Ursprungs weit

verbreitet und kommt in sehr unterschiedlichen Mengen vor. Besonders hohe Gehalte finden sich in Nieren, Eigelb, Leber, Haferflocken und Weizenkeimen [5]. Aufgrund der höheren Verzehrsmengen stellen aber z. B. (Vollkorn)-Getreide und daraus hergestellte Produkte, Spinat, Tomaten, Möhren, einige Obstsorten, Milch

Glossar:

Antikonvulsiva = Antiepiletika, krampfhemmende Medikamente

Chromatin = Der aus DNA, RNA und Kernproteinen bestehende Anteil der Zellkernsubstanz, der sich mit spezifischen Farbstoffen anfärben lässt (nicht anfärbbare Teil = Achromatin). Während der Zellteilungsphase werden aus dem Chromatin die Chromosomen sichtbar.

Epigenetik = Untersuchung der Vererbung von genregulatorischen Merkmalen (wie z. B. Histonstrukturen) oberhalb der Ebene der DNA-Sequenz

Histone = Zellkernproteine, die mit der DNA Komplexe bilden und u. a. für die enge Packung dieser sog. Histonstrukturen verantwortlich sind

Konjunktivitis = Bindehautentzündung

Nukleosomen = strukturelle Grundeinheit der Chromosomen, bestehend aus einem spulenförmigen DNA-Histon-Komplex mit ca. 146 Basenpaaren

seborrhoische Dermatitis = mit gelblicher Hautschuppung verbundenes Ekzem im Bereich talgdrüsenreicher Haut (z. B. Gesicht, Kopf)

(produkte), Käse und Fleisch mengenmäßig die wichtigeren Lieferanten dar (◆Tabelle 2). Die mittleren Biotinverluste bei der Zubereitung von Speisen werden mit etwa 20 % angegeben.

In Lebensmitteln tritt Biotin zwar vorwiegend in proteingebundener Form auf (◆Abbildung 3), aber es kommt auch freies Biotin vor. Bei den bindenden Proteinen handelt es sich meistens um biotin-abhängige Enzyme. Dabei ist Biotin kovalent an die ε-Aminogruppe des Lysins gebunden. Die laboranalytische Bestimmung der Biotingehalte in Lebensmitteln setzt daher eine Herauslösung des Biotins

Lebensmittel	Biotin [µg/100 g]
Rinderniere	58,0
Eigelb	53,0
Schweineleber	27,0
Hühnerei, gesamt	25,0
Haferflocken	20,0
Weizenkeime	17,0
Champignon	16,0
Reis, unpoliert	12,0
Spinat	6,9
Briekäse	6,2
Speisequark	6,0
Weizen, Vollkorn	6,0
Schweinefleisch	5,0
Möhre	5,0
Hering	4,5
Apfel	4,5
Tomate	4,0
Kuhmilch	3,5
Reis, poliert	3,0
Rindfleisch	3,0
Apfelsine	2,3
Kabeljau	2,2
Huhn	2,0
Kopfsalat	1,9
Weizenmehl (Type 550)	1,1
Kartoffeln	0,4

Tab. 2: Biotin-Gehalte in Lebensmitteln [5]

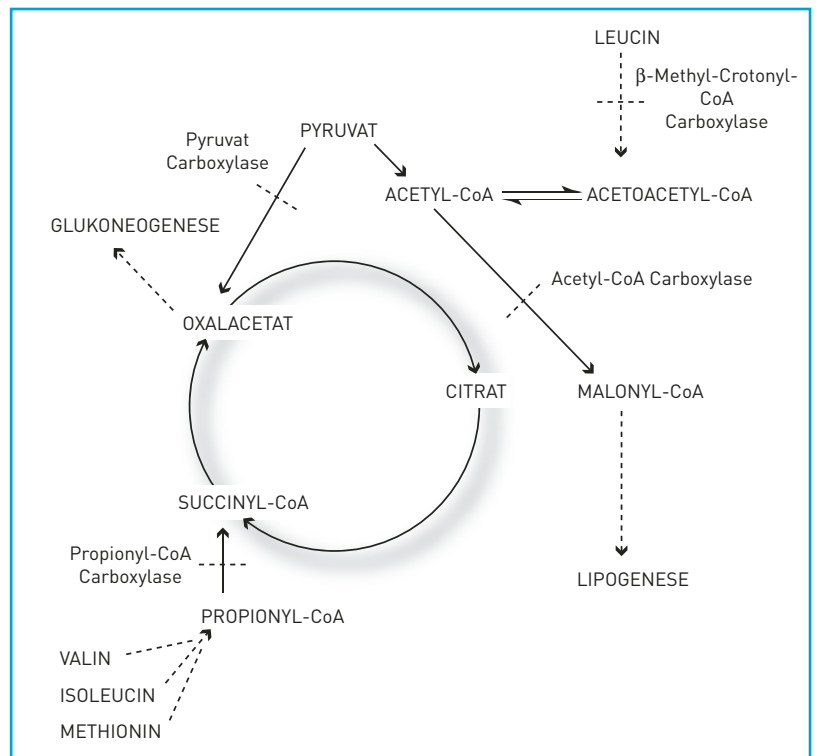


Abb. 2: Biotin-abhängige Reaktionen im Intermediärstoffwechsel

aus der Proteinbindung voraus. Dieser Schritt der Probenvorbereitung gilt als sehr fehleranfällig und kann mit einer unvollständigen Freisetzung des Biotins oder auch einer partiellen Degradierung des Biotins einhergehen.

Verdauung und Absorption

Während des Verdauungsprozesses wird Biotin durch Proteolyse aus der Proteinbindung hydrolytisch freigesetzt. Aus dem so entstandenen Biotin (ε-N-Biotinyllysine) wird das Biotin dann entweder vor der Absorption durch die im Pankreas- und Darmsaft vorkommende Biotinidase, in der Dünndarmschleimhaut oder nach der Absorption im Plasma durch eine Plasma-Biotinidase freigesetzt.

Die Bindung, die Biotin mit Avidin, einem wasserlöslichen, basischen Glykoprotein des rohen Eiklars eingeht, ist durch pankreatische Proteasen dagegen nicht spaltbar. Experimentell kann daher ein klinisch relevanter Biotinmangel durch die Verabrei-

chung exzessiver Mengen von rohem Ei erzeugt werden. Der Biotin-Avidin-Komplex mit einer sehr starken nicht-kovalenten Bindung ist lediglich nach Denaturierung des Avidins durch längeres Erhitzen auf 100 °C enzymatisch auftrennbar. Gekochtes Ei verursacht daher keinen Biotinmangel, da Kochen das Avidin denaturiert und eine Spaltung durch pankreatische Proteasen ermöglicht [3].

Stoffwechsel, Retention und Elimination

Absorption

Biotin wird vor allem im oberen Dünndarm rasch absorbiert, wobei die Mukosazellen im Bereich der Zotten deutlich aktiver als im Bereich der Krypten sind. Der Transport ist strukturspezifisch, elektroneutral und sättigbar. Bei niedrigen Konzentrationen erfolgt die Absorption in der Bürstensaummembran durch einen Na⁺-abhängigen, carrier-vermittelten Prozess. Für den intestinalen Biotin-carrier kodiert das Natrium-abhängige-Multivitamin-Transporter-Gen (SMVT). Die SMVT-Expression er-

folgt generell parallel zum Biotintransport. Die Biotinaufnahme wird durch Pantothersäure und Liponsäure kompetitiv gehemmt. Der Biotintransport wird durch verschiedene Faktoren reguliert. Er ist z. B. bei hohem Biotinversorgungsstatus reduziert und im Biotinmangel durch eine vermehrte Bildung von Carriern gesteigert [2].

Bei höheren (pharmakologischen) Dosen kommt es auch zu einer einfachen, passiven Diffusion mit einer hohen Bioverfügbarkeit und fast vollständiger Absorption. Die Bioverfügbarkeit von mit der Nahrung aufgenommenem Biotin scheint geringer zu sein, wobei allerdings hierüber keine genauen Daten vorliegen.

Stoffwechsel

Im Vergleich zu anderen wasserlöslichen Vitaminen ist die Biotinkonzentration im Plasma relativ niedrig. Im Blut kommt Biotin überwiegend ungebunden und in höchst variabler Konzentration vor (0,4–1,2 µg/L). Nur ein geringer Teil (~7–12 %) ist reversibel und kovalent an Plasmaproteine gebunden. Außerdem befinden sich ca. 10 % in den Erythrozyten.

Freies Biotin gelangt durch Diffusion und mit Hilfe eines spezialisierten Carriersystems in die Leberzellen. Das Carriersystem ist auch hier natrium- und energieabhängig. Der hepatische Biotintransporter wird ebenfalls durch das SMVT-Gen kodiert. In der Leberzelle wird Biotin an Carboxylasen kovalent gebunden und liegt dort somit in Form von Holo-carboxylase-Enzymen vor. In der Leberzelle diffundiert Biotin mittels eines pH-abhängigen Prozesses in die Mitochondrien. Etwa 25–50 % des Biotins werden verstoffwechselt, wobei es vorrangig zu einer Oxidation von Biotin zu Bisorbiotin, Biotin-Sulfoxid und Tetranorbiotin kommt.

Aus den Holo-carboxylasen kann Biotin nur mit Hilfe einer endogenen Biotinidase freigesetzt und wieder

verwertet werden. Bei Kindern mit einem angeborenem Biotinidasemangel fällt der Biotin-Blutspiegel ohne eine Substitution sehr schnell ab. Bei einem Mangel an Biotinidase ist die Halbwertszeit von Biotin um etwa 50 % verringert, die renale Biotinausscheidung deutlich erhöht. Deshalb führt ein genetisch bedingter Biotinidasemangel beim Kleinkind zu einem lebensbedrohlichen Biotinmangel [6].

Retention und Elimination

In den Nieren findet eine Reabsorption wasserlöslicher Vitamine aus dem glomerulären Filtrat statt. Auch hier konnte ein Biotintransportsystem unter offensichtlicher Beteiligung des SMVT-Gens identifiziert werden. Die wichtigsten Ausscheidungsmetabolite im Urin sind unverändertes Biotin und die Metabolite Bisorbin sowie Biotin-Sulfoxid. Daneben konnten mehr als zehn weitere Metabolite identifiziert werden. Die Eliminationshalbwertszeit wird

mit 1,8 h⁻¹ angegeben [1]. Eine biliäre Exkretion (Ausscheidung über die Galle) ist zu vernachlässigen. Biotin wird auch mit den Fäzes ausgeschieden. In ihnen erscheint mehr Biotin, als mit der Nahrung aufgenommen worden ist. Ursache hierfür ist eine Biosynthese durch die intestinale Darmflora. Es konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden, ob mikrobiell gebildetes Biotin aus dem Kolon in signifikanten Mengen absorbiert wird und zur Versorgung des Menschen beiträgt.

Biotin wird in der Plazenta aktiv vom Plasma zum Fetus transportiert. Auch hier liegt ein natrium- und energieabhängiger, sättigbarer Transportmechanismus vor, der dazu führt, dass die Biotin-Plasmakonzentrationen des Fetus 3- bis 17-mal höher als die der Mutter sind. Nach der Geburt nimmt die Biotinkonzentration in der Frauenmilch in den ersten 18 Tagen kontinuierlich zu und weist danach eine große Variation auf. Insgesamt übersteigt die Biotinkonzentration in der Milch die Plasmakonzentration

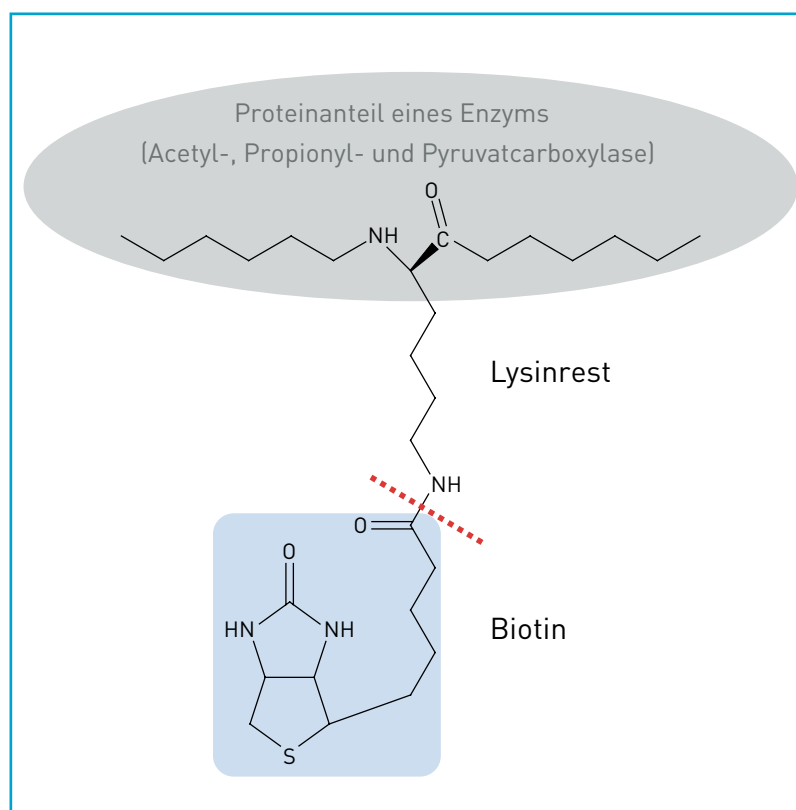


Abb. 3: Die Proteinbindung des Biotins erfolgt über einen Lysinrest des jeweiligen Proteins

tration um das 10- bis 100-fache. Dies deutet auf eine aktive Sekretion von Biotin in die Milch hin [2].

Beurteilung der Biotin-Versorgung

Die sichersten Anzeichen einer unsi- cheren Versorgung mit Biotin ist die vermehrte Ausscheidung bestimmter organischer Säuren, speziell von 3-Hydroxy-Isovaleriansäure (3-HIV >195 µmol/24 h Urin). Die vermehrte Exkretion von 3-HIV wird auf eine ungenügende Aktivität der 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase und einen veränderten Leucin-Metabolismus zurückgeführt. Parallel dazu nimmt die Ausscheidung von Bisnorbiotin ebenfalls ab. Eine tägliche Zu- fuhr von 30 µg Biotin reicht aus, um bei Frauen und Männern eine nor- male Exkretion von 3-Hydroxyisova- leriansäure zu gewährleisten. Die Messung der Biotinkonzentration im Plasma mit Hilfe von Bioassays oder Avidin-binding-Tests ist zur Beurtei- lung der Biotinversorgung nicht emp- findlich genug [7]. Dagegen gelten eine Akkumulation von ungeradzah- ligen Fettsäuren und eine reduzierte Aktivität der Propionyl-CoA-Car- boxylase in Lymphozyten als zuver- lässige Marker eines Biotinmangels.

Biotin-Mangelsymptomatik

Wegen des weit verbreiteten Vorkom- mens von Biotin in unseren Lebens- mitteln werden klinische Anzeichen eines Mangels nur in Ausnahmesitua- tionen beobachtet. Bekannt gewor- den sind Mangelsymptome aus Hu- manstudien, in denen Versuchspers- onen über einen längeren Zeitraum größere Mengen an rohem Hühner- eiklar (~30 % der Gesamtnahrungs- energie) verzehrt hatten [8]. Als klassische Symptome gelten eine seborrhoische Dermatitis, Mundwin- kelrhagaden, Konjunktivitis, Schwä- che, Anorexie, Übelkeit und Depres- sionen. Beim Säugling kommt es zu Entwicklungsstörungen.

Weiter wurden Mangelerscheinun- gen bei Säuglingen bzw. Kindern mit fehlerhafter enteraler oder parente- raler Ernährung oder mit einem kon- genitalen Biotinidasemangel beob- achtet.

In der Literatur stammen fast alle Fälle, in denen über einen Biotin- mangel bei Säuglingen nach Verab- reichung von Formula-Nahrung be- richtet wurde, aus Japan. Dort war eine Anreicherung der Formula-Nah- rung mit Biotin bis 2003 verboten. Die erkrankten Säuglinge entwickel- ten die klassischen Hautmanifestatio- nen eines Biotinmangels [2].

Beim **angeborenen Biotinidaseman- gel** kann in Biocytin enthaltenes Bio- tin nicht freigesetzt und nicht absor- biert werden. Der autosomal rezessiv vererbte Stoffwechseldefekt führt ohne rechtzeitige Diagnose und The- rapie zum Tod, weil der Körper an Biotin und biotinhaltigen Enzymen verarmt. Die auftretende Symptoma- tik umfasst Fütterungsschwierigkei- ten, mentale Retardierung, Krampfanfälle, Hautläsionen und Alopezie. Im präsymptomatischen Zustand las- sen sich irreparable Schäden durch eine hoch dosierte tägliche Biotin- gabe von 5–10 mg jedoch verhindern [2]. Hierbei ist auffällig, dass sich die Symptomatik eines reinen Biotin- mangels von den klinischen Sympto- men einer angeborenen Störung des

Biotinstoffwechsels deutlich unter- scheidet.

Auch die seltene hereditäre biotin- abhängige Enzymopathie (Defekt der Holocarboxylase-Synthetase) kann in vielen Fällen durch rechtzeitige hoch dosierte Biotingaben (10–30 mg/ Tag) therapiert werden. Die beob- achteten Mangelsymptome werden direkt oder indirekt auf eine gestörte Funktion einer der biotin-abhängigen Carboxylasen zurückgeführt. Weiter führt auch die Einnahme von Antikonvulsiva zu einer Biotindeple- tion und einer Störung des Leucin- stoffwechsels.

Hohe Aufnahme und Toxizität

Biotin wird intensiv als Mono-Nähr- stoffpräparat vermarktet und ist auch häufig Bestandteil von Multivitamin- präparaten und -säften. Für die viel- fach beworbene Vermeidung der Brü- chigkeit von Fingernägeln als Biotin- mangelsymptom durch die Einnah- me von biotin-haltigen Nahrungser- gänzungsmitteln fehlen bis heute wis- senschaftliche Belege. Gesundheitli- che Beeinträchtigungen oder toxi- sche Effekte hochdosierter Bio- tingaben sind aber nicht bekannt. Selbst nach oraler Applikation von täglich 200 mg oder nach parente- raler Gabe von 20 mg an Patienten mit Biotinmangel oder mit biotin-assozi- ierten angeborenen Störungen konn- ten keine Anzeichen unerwünschter Nebenwirkungen festgestellt werden. Daher wurde bisher keine Ober- grenze für die tägliche Gesamtzufuhr an Biotin definiert [7].

Bedarf und Referenzwerte

Bis heute liegen aus Humanstudien nur wenige Daten über den Biotinbe- darf des Menschen vor. Daher kön- nen trotz der Kenntnis von Anzei- chen einer unzureichenden Biotin- versorgung der durchschnittliche Biotinbedarf des Menschen und somit auch altersspezifische Empfeh- lungen für die tägliche Zufuhr nicht zuverlässig abgegeben werden. In den D-A-CH-Referenzwerten werden da-

Alter	Biotin-Zufuhr (µg/Tag)
Säuglinge	
0 bis unter 4 Monate	5
4 bis unter 12 Monate	5–10
Kinder	
1 bis unter 4 Jahre	10–15
4 bis unter 7 Jahre	10–15
7 bis unter 10 Jahre	15–20
10 bis unter 13 Jahre	20–30
13 bis unter 15 Jahre	25–35
Jugendliche und Erwachsene	
15 Jahre bis unter 19 Jahre	30–60
19 Jahre bis unter 25 Jahre	30–60
25 Jahre bis unter 51 Jahre	30–60
51 Jahre bis unter 65 Jahre	30–60
65 Jahre und älter	30–60
Schwangere ab 4. Monat	30–60
Stillende	30–60

Tab. 3: D-A-CH-Schätzwerte für eine ange- messene tägliche Biotin-Zufuhr [8]

her nur Schätzwerte für eine angemessene Zufuhr genannt (◆Tabelle 3) [8]. Für junge Säuglinge (0–6 Monate) wurde der Referenzwert für die tägliche Zufuhr aus dem mittleren Gehalt der Frauenmilch abgeleitet. Der Biotingehalt von Frauenmilch beträgt im Mittel etwa 0,6 µg/100 ml, weist aber große Schwankungen auf. Mit 750 ml Frauenmilch nimmt der Säugling ca. 4,5 µg Biotin/Tag auf. Für ältere Säuglinge wurde dann der Referenzwert mit Hilfe des dann gestiegenen Referenzkörpergewichts extrapoliert.

Versorgungssituation in Deutschland

Die Versorgung in Deutschland wird allgemein als bedarfsdeckend angesehen. Biotinmangelsymptome werden unter üblichen Ernährungsgewohnheiten bei Kindern und Erwachsenen nicht beobachtet.

Aufgrund der unzureichenden Datenbasis – bis heute fehlen für viele Lebensmittel verlässliche Angaben der Biotingehalte – kann die mittlere Zufuhr jedoch nicht in exakten Zahlen ausgedrückt werden. Vorliegende Schätzungen aus den USA, England und auch aus Deutschland gehen von einer durchschnittlichen Biotinzufuhr von 35–40 µg/Tag aus. Bei Kindern und Jugendlichen sind die berechneten medianen Zufuhrmengen deutlich höher als die altersspezifischen Referenzwerte [9].

Aktuelle Forschungsgebiete

Zurzeit werden die epigenetische Bedeutung der Biotinylierung und Debiotinylierung von Histonen in den Nukleosomen sowie die Bedeutung der Biotinidase und der Holocarboxylase-Synthetase bei angeborenen Defekten sehr intensiv untersucht. Von besonderem Interesse ist dabei, den möglichen Einfluss einer Histon-Biotinylierung auf die Stabilität der DNA und auf mögliche Mechanismen zu untersuchen, die u. a. zu einer DNA-Reparatur oder Apoptose (programmierter Zelltod) führen [4, 10].

Literatur

1. Zempleni J (2001) Biotin. In: Bowman BA, Russell RM (Hg) *Present Knowledge in Nutrition*. 8. Auflage, ILSI Press, Washington DC, 241–252
2. Mock DM (2007) Biotin. In: Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW (Hg) *Handbook of vitamins*. 2. Auflage, CRC Press, Boca Raton, 361–384
3. Rehner G, Daniel H (2002) *Biochemie der Ernährung*. 2. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
4. Zempleni J (2005) Uptake, localization, and noncarboxylase roles of biotin. *Annu Rev Nutr* 25, 175–196
5. Souci SW, Fachmann W, Kraut H (2008) *Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwerttabellen*. 7. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
6. Mock D M (2006) Biotin. In: Shils ME, et al. (Hg) *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10. Auflage, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, 498–506
7. Institute of Medicine (1998). Niacin. In: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin and Choline*. 1. Auflage, National Academy Press, Washington DC, 374–389
8. Deutsche Gesellschaft für Ernährung et al. (2008) *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr*. 1. Auflage, 3. Nachdruck, Umschau/Braus, Frankfurt am Main
9. Mensink GBM, Heseker H, Stahl A et al. (2007): *Die aktuelle Nährstoffversorgung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland*, *Ernährungs Umschau* 11, 636–646
10. Kirkland JB, Zempleni J, Buckles LK, Christman JK (2007): *Vitamin-dependent modifications of chromatin: epigenetic events and genomic stability*. In: Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW (Hg) *Handbook of vitamins*. 2. Auflage, CRC Press, Boca Raton, 521–544