

Pogoń za pięknem jako przyczyna alergii - biotyna



Dr n. med.
Kinga Lis
ORCID
0000-0003-2651-8468

Katedra Alergologii,
Immunologii Klinicznej
i Chorób Wewnętrznych
CM w Bydgoszczy UMK
w Toruniu

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med
Zbigniew Bartuzi

The pursuit of beauty as a cause of allergies - biotin

S U M M A R Y

Biotin is a natural, water-soluble vitamin from group B. It is commonly found in many food products and is an ingredient of medicines, dietary supplements and cosmetics. In the context of possible hypersensitivity to vitamins, biotin seems to be a rather non-allergenic substance. Only two cases of contact hypersensitivity to biotin or its precursors have been described. Both due to occupational exposure. On the other hand, it is worth paying attention to the fact that biotin, as a cofactor of five carboxylases, influences the main pathways of cellular metabolism. There are studies on the relationship between biotin deficiency and the predisposition to sensitization to various haptens and/or environmental allergens. Although biotin does not accumulate in the body, it cannot be completely ruled out that supplementation with high doses does not predispose to the development of hypersensitivity reactions. So, if not biotin itself, the status of this vitamin in the body is probably not neutral for the homeostasis of the immune system, including the modulation of inflammatory and allergic reactions. Moreover, due to the use of biotin in some immunochemical testing methods, it is worth remembering that this vitamin taken by the patient may affect the results of some laboratory tests, including the concentration of immunoglobulin E (IgE), both total and specific IgE.

.....

Biotyna jest witaminą rozpuszczalną w wodzie, z grupy B. Występuje powszechnie w wielu produktach spożywczych, jest składnikiem leków, suplementów diety oraz kosmetyków. W kontekście możliwej nadwrażliwości na witaminy, biotyna wydaje się być substancją raczej nieuczulającą. Opisano jedynie dwa przypadki nadwrażliwości kontaktowej na biotynę lub prekursorzy do jej syntezy. Obydwa w związku z narażeniem zawodowym. Z drugiej jednak strony warto zwrócić uwagę na fakt, iż biotyna jako kofaktor pięciu karboksylaz ma wpływ na główne szlaki metabolizmu komórkowego. Dostępne są badania związku niedoboru biotyny z predyspozycją do uczulania na różne hapteny i/lub alergeny środowiskowe. Choć biotyna nie kumuluje się w organizmie to nie jest jednak całkowicie wykluczone, że suplementowanie wysokimi dawkami nie predysponuje do rozwoju reakcji nadwrażliwości. Tak więc jeśli nie sama biotyna to prawdopodobnie status tej witaminy w organizmie nie jest obojętny dla homeostazy układu immunologicznego, w tym modulowania reakcji zapalnych i alergicznych. Ponadto, ze względu na wykorzystanie biotyny w niektórych metodach oznaczeń immunochemicznych warto pamiętać, iż witamina ta, przyjmowana przez pacjenta, może mieć wpływ na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym stężenia immunoglobuliny E (IgE) zarówno całkowite jak i IgE swoistych.

Lis K.: Pogoń za pięknem jako przyczyna alergii - biotyna. *Alergia*, 2024, 2; 28-32

Biotyna

Biotyna zaliczana jest do grupy witamin B. Została odkryta podczas badań nad czynnikami mającymi wpływ na kolonie drożdży, podobnie jak większość witamin z grupy B. W 1935 Kögl i Tönnis [1] wyizolowali biotynę z żółtka jaja kaczego.

Strukturę biotyny określił, w 1942 roku, Vincent du Vigneaud [2]. Cząsteczka witaminy B7 zbudowana jest z dwóch skondensowanych pierścieni (imidazolidynowego i tiolanowego) oraz łańcucha alkilowego zakończonego grupą karboksylową (łańcuch kwasu walerianowego) (ryc. 1) [3]. Biotyna jest rozpuszczalna w wodzie, nierozpuszczalna w rozpuszczalnikach orga-

nicznych, stabilna w pH 5 do 8. Witamina ta jest niewrażliwa na światło i wysokie temperatury [4].

Biotyna znana jest także jako witamina B7, witamina B11 lub witamina H. „Witamina H” jest jedną z najwcześniejszych nazw biotyny i pochodzi od niemieckich słów „Haut” i „Haar” czyli „skóra” i „włosy”, co nawiązuje do wczesnych obserwacji związanych z niekorzystnym wpływem niedoboru tej witaminy w diecie na stan skóry („Haunt”) i włosów/sierści („Haar”) [5].

Obserwacje te zapoczątkowały badania nad wpływem diety, w której jedyne źródło białka stanowi surowe białko jaja, prowadzonych w pierwszej połowie XX wieku na różnych zwierzętach. W 1916 roku Bateman

Słowa kluczowe:
biotyna, alergia,
nadwrażliwość

Key words:
biotin, allergy,
hypersensitivity

[6] zaobserwował, że u psów, kotów, królików i ludzi żywionych dietą bogatą w surowe białka jaj występuje wzmożone wypadanie sierści lub włosów oraz zmiany skórne. Obserwacje te zostały potwierdzone w roku 1927 przez Margarete Boas [7], która wykazała, że u szczurów karmionych dużymi ilościami surowego jaja, jako jedyne źródła białka, rozwija się zapalenie skóry (wysypki skórne), łysienie i utrata koordynacji mięśniowej. Stwierdzono wówczas, że surowe białko jaja zawiera czynnik, który ma działanie toksyczne, powodujące niedobór jakiegoś istotnego czynnika pokarmowego, co skutkuje uszkodzeniem skóry, włosów i układu nerwowego ostatecznie prowadząc do śmierci zwierzęcia. Ten nieznaný wówczas, istotny składnik pokarmowy, którego niedobór prowadzi do opisanych wcześniej dysfunkcji, nazwano witaminą H [5]. W latach 40-tych odkryto, iż witamina H i biotyna to ten sam związek [8].

W 1941 roku badania prowadzone przez zespół Paula György [9] wyjaśniły mechanizm szkodliwego działania surowego białka jaja kurzego w diecie zwierzęcia. Badacze ci wykazali, że przyczyną niedoboru witaminy H, u wspomnianych wcześniej zwierząt, jest wiązanie biotyny przez obecną w surowym białku jaja awidynę.

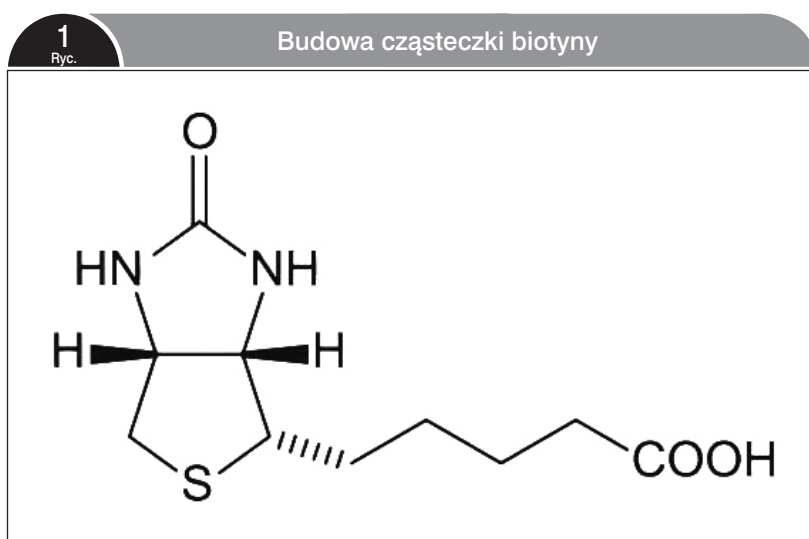
- **Awidyna jest to glikoproteina występująca w białkach jaj, która bardzo specyficznie i ściśle wiąże biotynę. Właściwość ta uniemożliwia wchłanianie biotyny z jaj surowych, nie ma jednak wpływu na dostępność tej witaminy z jaj poddanych obróbce termicznej, gdyż ogrzewanie denaturuje awidynę, przez co traci ona możliwość wiązania biotyny [10].**
- **Ciekawostką jest, iż to specyficzne oddziaływanie biotyny i awidyny znalazło szerokie zastosowanie w metodologii różnych laboratoryjnych metod immunochemicznych, zaś intensywna suplementacja biotyną może być przyczyną zakłóceń w badaniach laboratoryjnych. Może to skutkować zarówno zaniżaniem jak i zawyżaniem wyników badań laboratoryjnych, których procedura analityczna wykorzystuje wiązanie biotyna/awidyna lub biotyna/streptawidyna [11-15].**

Metodologię opartą o zastosowanie wiązania biotyna-streptawidyna wykorzystują również niektóre systemy analityczne, za pomocą których wykonywane są oznaczenia IgE całkowitej i IgE swoistych, jak np. 3gAllergy IMMULITE-2000 (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY) i NOVEOS (HYCOR Biomedical, Garden Grove, CA), co może mieć przełożenie na wyniki oznaczeń IgE, uzyskiwanych za pomocą tych platform analitycznych, u osób suplementujących duże dawki witaminy B7. Interferancja biotyny w procedurę analityczną jest niezależna od docelowego alergenu [16]. Stosowanie biotyny nie wpływa na wyniki oznaczeń IgE całkowitej i IgE swoistych wykonywane na analizatorach ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific, Phadia AB, Uppsala, Sweden), gdyż metodyka analityczna tego systemu nie wykorzystuje połączenia biotyna-strepta-

widyna w toku reakcji immunochemicznej tej procedury analitycznej [16].

Biotyna pełni w organizmie istotną rolę kofaktora wielu enzymów, w tym karboksylazy pirogronianowej, karboksylaz acetylo-CoA, propionilo-CoA, i β -metylokrotonylo-CoA. Naturalne występowanie witaminy B7 w żywności jest powszechne (tabela 1). Jest obecna zarówno w stanie wolnym, (np. mleko, warzywa), jak i związanym z białkiem (np. mięso, drożdże). Biotyna w stanie wolnym łatwiej ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego [17-19].

Biotyna w warunkach naturalnych może występować pod postacią wielu izomerów, spośród których jedynie D-(+)-biotyna (ryc. 1) wykazuje wysoką aktyw-



ność biologiczną [21,22]. D-(+)-biotyna jest jedyną formą dopuszczoną do stosowania w suplementach diety i/lub jako dodatek do żywności [23].

Zalecane dzienne spożycie biotyny wynosi 30-70 μg dla osoby dorosłej i 5 μg dla noworodka. Uważa się, że niedobór biotyny u osób zdrowych występuje rzadko, ponieważ typowa, dobrze zbilansowana, dieta zawiera biotynę w ilości 30-70 μg /dzień, czyli całkowicie pokrywającej zapotrzebowanie na tą witaminę.

Niedobór biotyny może wystąpić w stanach zwiększonego zapotrzebowania na witaminę B7, jak np. ciąża lub długotrwałe żywienie pozajelitowe, oraz w przypadku niektórych dziedzicznych chorób metabolicznych, w stanach niedożywienia, podczas przyjmowania leków przeciwdrgawkowych lub steroidowych, u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna, w przypadku alkoholizmu oraz u osób spożywających duże ilości surowych jaj. Objawy niedoboru witaminy H mogą obejmować zaburzenia metabolizmu, bóle mięśni, zmęczenie oraz uszkodzenia struktury włosów, paznokci i/lub skóry [13,24-26].

Biotyna jest częstym składnikiem różnego rodzaju produktów leczniczych, suplementów diety oraz kosmetyków. Według dostępnych danych aktualnie na pol-

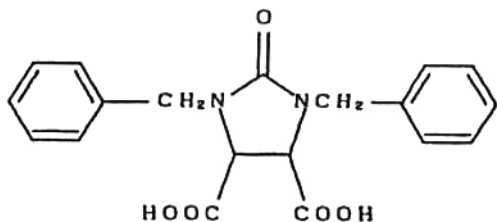
skim zarejestrowanych kilkanaście produktów leczniczych zawierających biotynę [27]. Są to głównie leki jed-

noskładnikowe w formie tabletek o zawartości substancji czynnej 5 mg lub 10 mg oraz jeden wielowitaminowo-mineralny preparat złożony, przeznaczony dla kobiet w ciąży [5].

2a
Ryc.

Testowane substancje
- substraty do produkcji prekursora biotyny [29]

Substancja nr 1

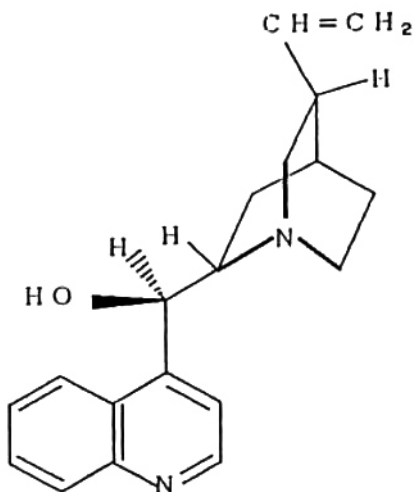


Kwas 1,3-benzyl-2-okso-imidazolidyno-4,5-dikarboksylowy

2b
Ryc.

Testowane substancje
- substraty do produkcji prekursora biotyny [29]

Substancja nr 2

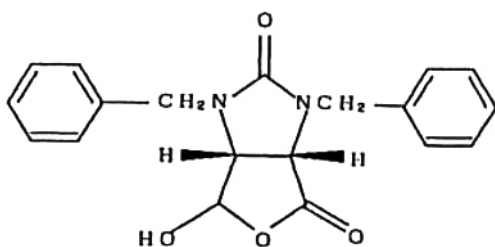


(8a,9R)-cynchonina-9-ol

2c
Ryc.

Testowane substancje
- substraty do produkcji prekursora biotyny [29]

Substancja nr 3



heksahydro-1,3-benzyl-6-hydroksy furan[3,4-d]imidazol-2,4-dion

Nadwrażliwość na biotynę

Nadwrażliwość na biotynę nie wydaje się stanowić znaczącego problemu klinicznego, o czym zdaje się świadczyć niewielka liczba opisanych zdarzeń tego typu. Niezwykle istotny wydaje się również fakt, iż nie opisano żadnych ciężkich przypadków nadwrażliwości na tę witaminę zarówno aplikowaną zewnętrznie, w formie preparatów kosmetycznych, jak i przyjmowaną doustnie.

Pierwszy przypadek alergii kontaktowej na biotynę został zgłoszony przez Earla Kellera [28] w 1942 roku. Keller [28] opisał pracownika przemysłu farmaceutycznego, u którego w wyniku narażenia zawodowego na składniki kompleksu witamin z grupy B wystąpiły czerwone, swędzące plamy na ramionach i dłoniach. Zmiany zawsze towarzyszyły wykonywaniu obowiązków zawodowych. U mężczyzny wykonano naskórkowe testy płatkowe z wszystkimi substancjami, na które pacjent był ekspozowany podczas wykonywania obowiązków zawodowych, w tym kompleksem witamin B i poszczególnymi witaminami z tej mieszanki. Pacjent zareagował na kompleks witamin B, biotynę i kwas nikotynowy. Zauważono jednak, że reakcja skórna na kompleks witamin B oraz biotynę była znacznie silniejsza niż na kwas nikotynowy. Eskalacja zmian była szczególnie znacząca w miejscu aplikacji biotyny, gdyż rumień zajmował znaczną powierzchnię skóry z tendencją do rozlewania się, wystąpił obrzęk i centralny bąbel. Reakcja z biotyną utrzymywała się też znacząco najdłużej, zaś bolesność w miejscu testowania była odczuwalna nawet po upływie 36 godzin po ustąpieniu zmian wywołanych kontaktem z biotyną. Dla porównania kwas nikotynowy wywołał jedynie rumień, bez obrzęku, zaś zmiany te ustąpiły w ciągu godziny. Wobec takich wyników Keller [28] wywnioskował, iż rzeczywistą przyczyną zmian skórnych występujących u pacjenta była nadwrażliwość kontaktowa na biotynę spowodowana zawodową ekspozycją na tę witaminę.

W 1998 roku Nishioka i wsp. [29] opisali przypadek reakcji nadwrażliwości na substrat do produkcji biotyny, która również rozwinęła się w wyniku narażenia zawodowego. Opisany, 45-letni mężczyzna skarżył się na swędzące, czerwone wykwity na twarzy i rękach utrzymujące się od roku. W tym czasie od półtora roku mężczyzna pracował w zakładzie produkującym prekursor biotyny. W badaniach laboratoryjnych u opisywanego pacjenta wykazano niewielką eozynofilię, wysokie stężenie IgE całkowitego (1000 U/ml) oraz obecność IgE swoistych dla pyłku cedru, roztoczy, kurzu domowego i Candida. U mężczyzny przeprowadzono testy płatkowe dla trzech substancji (ryc. 2), wykorzystywanych w zakładzie, do produkcji prekursora biotyny. Wyniki dodatnie uzyskano dla substancji 2 (kwas 1,3-benzyl-2-okso-imidazolidyno-4,5-dikarboksylowy) i 3 (heksahydro-1,3-



benzylo-6-hydroksy furan[3,4-d]imidazol-2,4-dion), przy czym reakcje dla substancji 3 były silniejsze, występowały w niższych stężeniach i były powtarzalne w drugim cyklu testowania.

Nishioka i wsp. [29] uznali, że przyczyną zmian skórnych u mężczyzny było kontaktowe narażenie na substancje używane w zakładzie do syntezy prekursora biotyny. Nie wykonano testów skórnych z biotyną, co niestety uniemożliwia wnioskowanie co do nadwrażliwości na tą witaminę. Istotne wydaje się jednak, iż zmiana na pracy przez opisywanego mężczyznę na taką, w której nie był on narażony na działanie substancji służących do syntezy biotyny wiązała się z brakiem nawrotów zmian skórnych u pacjenta. Nishioka i wsp. [29] sugerują, iż w przypadku prekursorów biotyny, za immunogenność cząsteczek odpowiadają struktury cykliczne tych związków, które mogą pełnić rolę haptenu. Teoria ta nie została niestety poparta żadnymi badaniami.

Biotyna zawarta w preparatach kosmetycznych nie wydaje się powodować nadwrażliwości kontaktowej. Dane literaturowe dotyczące tego typu zdarzeń nie zostały jak dotąd opublikowane. Podobnie brak jest doniesień co do reakcji nadwrażliwości na biotynę zawartą w lekach i/lub suplementach diety [30]. Na podkreślenie zasługuje natomiast spostrzeżenie, że zmiany w kondycji skóry spowodowane niedoborem biotyny mogą predysponować do rozwoju nadwrażliwości kontaktowej na różne alergeny lub hapteny. Przykładowo Kuroishi i wsp. [31] w złożonym mysim modelu eksperymentalnym dowiedli, iż dieta uboga w biotynę sprzyja rozwojowi nadwrażliwości kontaktowej na nikiel w porównaniu do diety zbilansowanej w tą witaminę.

Z kolei Sakurai-Yageta i wsp. [32] sugeruje dość interesujący związek wysokiego poziomu biotyny we krwi z alergią IgE zależną na alergeny powietrzno-pochodne. Badacze ci zbadali związek między poziomem biotyny we krwi a uczuleniem alergicznym w populacji 400 japońskich uczniów w wieku od 6 do 12 lat. W surowicy tych osób zmierzono stężenie biotyny, całkowitej immunoglobuliny E i IgE swoistych dla, popularnych w tym rejonie, alergenów powietrzno-pochodnych i pokarmowych. Badacze ci zaobserwowali ciekawą korelację dodatnią pomiędzy stężeniem biotyny a stężeniem IgE całkowitego oraz IgE swoistych dla alergenów pyłku cedru, alergenów kota i alergenów białka jaja. Zauważyli oni również, że średnie stężenie biotyny w surowicy u dzieci chorych na pyłkovicę cedrową, ale nie z innymi chorobami alergicznymi, takimi jak astma i alergiczny nieżyt nosa, było istotnie wyższe niż u dzieci bez tej choroby. Na podstawie tych obserwacji Sakurai-Yageta i wsp. [32] wysnuli sugestię, iż związek wysokiego stężenia biotyny w surowicy a rozwojem pyłkownicy cedrowej jest prawdopodobny. Możliwe, wobec tego, jest również, iż uczulenie na pyłek cedru i wysokie stężenie IgE całkowitego, u opisanego przez Nishioka i wsp. [29] stanowiły warunki predysponujące do rozwoju nadwrażliwości na substancje będące prekursorami biotyny, na które narażony był w związku z wykonywaną pracą. Koncepcja ta, choć jest prawdopodobna, to z pewno-

ścią wymagałaby potwierdzenia znacznie bardziej rozbudowanymi badaniami.

1 Tab.		Zawartość biotyny w wybranych produktach spożywczych [20]	
Produkt żywnościowy		Zawartość biotyny [ng/g]	
Jaja i mleko			
Jajo (całe, gotowane)		214	
Jajo (białko, gotowane)		58	
Jajo (żółtko, gotowane)		272	
Mleko 2% tłuszczu		1,13	
Ser Cheddar, łagodny		14	
Mięso i ryby			
Wątróbka drobiowa (smażona)		1872	
Wątroba wołowa (smażona)		416	
Szynka z indyka		7,3	
Łosoś różowy, konserwowy w wodzie		59	
Tuńczyk z puszki w wodzie		6,82	
Owoce i warzywa			
Truskawki		15	
Awokado		9,61	
Rodzynki		3,91	
Maliny		1,78	
Banany		1,33	
Sok pomarańczowy (odtworzony z koncentratu)		4,13	
Pomarańcza (świeża)		0,49	
Sok jabłkowy (odtworzony z koncentratu)		0,52	
Jabłko (świeże)		0,2	
Słodkie ziemniaki (gotowane)		14,5	
Brokuł świeży		9,43	
Szpinak mrożony		7,05	
Pomidory		7,01	
Marchew konserwowa		6,22	
Kalafior świeży		1,61	
Grzyby i drożdże			
Drożdże		202	
Grzyby, konserwowe		21,6	
Orzechy i nasiona			
Orzeszki ziemne, prażone, solone		175	
Ziarna słonecznika, prażone, solone		78	
Migdały, prażone, solone		44,07	
Orzechy włoskie, świeże		25,9	
Orzechy pekan, świeże		20	
Zboża i pieczywo			
Płatki owsiane		1,91	
Chleb pełnoziarnisty		0,74	

W oparciu o dostępne dane literaturowe słusznym wydaje się spostrzeżenie, że związek biotyny z reakcjami nadwrażliwości należy rozpatrywać w znacznie szerszym kontekście niż bezpośrednio nadwrażliwość na witaminę H i/lub jej prekursorzy czy pochodne.

Biotyna może bowiem w istotny sposób wpływać na homeostazę układu immunologicznego.

- Jako kofaktor enzymów, z grupy karboksylaz, wpływa na różne szlaki metaboliczne na poziomie komórkowym (np. glukoneogenezę, syntezę kwasów tłuszczowych, metabolizm aminokwasów).
- Status biotyny w organizmie w istotny sposób reguluje także funkcje immunologiczne i zapalne niezależnie od karboksylaz biotynozależnych, w tym syntezę czynników transkrypcyjnych (np. NF- κ B; ang. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells oraz Sp1/3; ang. Specificity protein 1/3) [33] oraz niektórych cytokin (np. IFN- γ ; ang. Interferon gamma, TNF- α ; ang. tumor necrosis factor alpha, IL-17, IL-12p40, IL-23 i IL-1 β ; ; ang. interleukin) [34,35].
- Wydaje się więc bardzo prawdopodobne, iż nieprawidłowości metaboliczne, związane z dysregulacją poziomu biotyny w organizmie mogą odgrywać istotną rolę w zaburzeniach immunologicznych i zapalnych, w tym rozwoju nadwrażliwości na różne alergeny i/lub hapteny oraz modulowaniu tych reakcji. Hipoteza ta, choć prawdopodobna, z pewnością jednak wymaga przeprowadzenia znacznie szerszych badań.

Diagnostyka nadwrażliwości na biotynę

Diagnostyka nadwrażliwości na biotynę może być trudna ze względu na brak standaryzowanych testów zarówno do diagnostyki in vivo jak i in vitro. W obydwu cytowanych wcześniej publikacjach [28,29] zastosowano testy płatkowe z substancją natywną, wskazaną przez pacjenta.

Podsumowanie

Biotyna, nazywana również witaminą H lub witaminą B7 jest naturalnie wstępną w przyrodzie witaminą rozpuszczalną w wodzie z grupy B. Powszechnie występuje w wielu produktach spożywczych. Stosowana jest również w preparatach farmaceutycznych (zarówno mono jak i wieloskładnikowych), suplementach diety oraz różnych kosmetykach. Powszechnie znana jest jako witamina poprawiająca kondycję skóry, włosów i paznokci. Wysokie dawki tej witaminy stosuje się także jako element terapii chorób neurodegeneracyjnych.

W kontekście niewielkiej liczby opublikowanych przypadków nadwrażliwości na biotynę i/lub prekursorzy tej witaminy, która wystąpiła u osób zawodowo narażonych na kontakt z tą substancją wydaje się, iż witamina ta nie stanowi istotnego czynnika uczulającego. Ze względu jednak na jej istotny udział w modulowaniu funkcji układu immunologicznego bardzo ważne wydaje się utrzymanie prawidłowego poziomu biotyny w organizmie. Wydaje się bowiem, że zarówno jej niedobór jak i nadmiar może mieć niekorzystny wpływ sprawność immunologiczną, co może skutkować dysregulacją układu odpornościowego, w tym odpowiedzią zapalną i/lub nadwrażliwością na różne alergeny lub hapteny. Nadwrażliwość na biotynę oraz udział biotyny w modulowaniu reakcji nadwrażliwości z pewnością wymaga dalszych badań.

Warto również podkreślić, że biotyna przyjmowana doustnie może zaburzać niektóre procedury analityczne, przez co może mieć wpływ na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, w tym oznaczeń IgE całkowitej i IgE swoistych, co jest zależne od metody jaką wykonywane jest badanie. Dlatego należy uwzględnić fakt, czy pacjent przyjmuje preparaty zawierające biotynę i zalecić mu zaprzestanie suplementacji tą witaminą co najmniej 48 godzin przed pobraniem krwi do badania lub wybrać metodę wolną od interferencji biotyny. ■

Prace nadesłano
17.06.2024
Zaakceptowano do
druku 27.06.2024

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Autor korespondujący:
Dr n. med. Kinga Lis
Katedra Alergologii, Immunologii
Klinicznej i Chorób Wewnętrznych
CM w Bydgoszczy UMK
w Toruniu
Ul. K. Ujejskiego 75
85-164 Bydgoszcz
Tel. 52 36 55 511
e-mail: kinga.lis@cm.umk.pl

Piśmiennictwo: 1. Kogl F, Tonnis B. Überdas Bios-Problem. Darstellung von kristallisiertem Biotinaus Eigelb. Z Physiol Chem. 1932;242:43-73. 2. du Vigneaud V. The structure of biotin. Science. 1942;20:96(2499):455-61. doi: 10.1126/science.96.2499.455. PMID: 17743453. 3. Calogiuri G. Vitamin B7 or H (Biotin). W: Hypersensitivity to Vitamins. 2021. Bentham Science Publishers Pte. Ltd. Singapore, str. 52-54. 4. Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. Biofactors. 2009;35(1):36-46. doi:10.1002/biof.8 5. Kowalska A, Bartkiewicz J, Dettlaff K. Biotyna – fakty i nadzieje. Farm Pol. 2022;78(7):403-411. 6. Bateman WG. The Digestibility and Utilization of Egg Proteins. J Biol Chem. 1916;26:263. 7. Boas M. The effect of desiccation on the nutrient value of the protein. Biochem J. 1927;21:712. 8. Lanska DJ. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. Ann Nutr Metab. 2012;61(3):246-253. 9. Györfy P, Rose CS, Eakin RE i wsp. Egg-white injury as the result of non absorption or inactivation of biotin. Science. 1941;93(2420):477-478. 10. Said HM. Biotin: the forgotten vitamin. Am J Clin Nutr. 2002;75(2):179-80. doi: 10.1093/ajcn/75.2.179 11. Balzer AHA, Whitehurst CB. An Analysis of the Biotin-(Strept)avidin System in Immunoassays: Interference and Mitigation Strategies. Curr Issues Mol Biol. 2023;45(11):8733-8754. doi:10.3390/cimb45110549 12. Li D, Ferguson A, Cervinski MA, Lynch KL, Kyle PB. AACC Guidance Document on Biotin Interference in Laboratory Tests. J Appl Lab Med. 2020;5(3):575-587. doi: 10.1093/jalm/jfz010 13. Avery G. Biotin interference in immunoassay: a review for the laboratory scientist. Ann Clin Biochem. 2019;56(4):424-430. doi:10.1177/0004563219842231 14. Li J, Wagar EA, Meng QH. Comprehensive assessment of biotin interference in immunoassays. Clin Chim Acta. 2018 Dec;487:293-298. doi: 10.1016/j.cca.2018.10.013 15. Dasgupta A. Immunoassay design and biotin interference. Adv Clin Chem. 2022;109:165-183. doi: 10.1016/bs.acc.2022.03.005 16. Scheib N, Bauersachs D, Pogorelov D i wsp. Biotin interference can cause false-negative specific IgE results in patients with anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(9):2459-2462.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.021 17. León-Del-Río A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. J Inher Metab Dis. 2019;42(4):647-654. doi: 10.1002/jimd.12073 18. Hourji JJ, Mougnot P, Guyon F, Bernard D. Function and effects of biotin. W: B Vitamins and Folate: Chemistry, Analysis, Function and Effects, Chapter 43: Function and Effects of Biotin Publisher: RSC Publishing Editors: Victor R Preedy. DOI: 10.1039/9781849734714-00716 19. Sirithanakorn C, Cronan JE. Biotin, a universal and essential cofactor: synthesis, ligation and regulation. FEMS Microbiol Rev. 2021;45(4):fuab003. doi:10.1093/femsre/fuab003 20. Staggs CG, Sealey WM, McCabe JJ i wsp. Determination of the biotin content of select foods using accurate and sensitive HPLC/avidin binding. J Food Compos Anal. 2004;17(6):767-776. doi:10.1016/j.jfca.2003.09.015 21. Frascchetti C, Filippi A, Guarcini L, Steinmetz V, Speranza M. Structure and conformation of protonated D-(+)-biotin in the unsolvated state. J Phys Chem B. 2015;119(20):6198-203. doi: 10.1021/acs.jpcc.5b02660 22. Oraunda E, Suomalainen H. Biotin-active compounds, their existence in nature and the biotin requirements of yeasts. J Inst Bre. 1982;88:299-230. 23. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin. EFSA Journal 2014;12(2):3580, 24 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3580 24. Thompson KG, Kim N. Dietary supplements in dermatology: A review of the evidence for zinc, biotin, vitamin D, nicotinamide, and Polydodium. J Am Acad Dermatol. 2021;84(4):1042-1050. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.123 25. Evans E, Piccio L, Cross AH. Use of Vitamins and dietary supplements by patients with multiple sclerosis: A review. JAMA Neurol. 2018;75(8):1013-1021. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0611 26. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. Expert Rev Endocrinol Metab. 2008;3(6):715-724. doi: 10.1586/17446651.3.6.715 27. https://rejestry.zdrowie.gov.pl/rpl/search/public (dostęp 04.06.2024) 28. Keller EB. Biotin and skin sensitivity. J Allergy. 1942;14:87-88. http://dx.doi.org/10.1016/S0021-8707(42)90267-3 29. Nishioka K, Seguchi T, Kaniwa M, Suetomi Y. Occupational contact dermatitis due to biotin precursor. Contact Dermatitis. 1998;39(1):49-51. doi: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05829.x 30. The 2017 Cosmetic Ingredient Review Expert Panel members are: Chairman, Wilma F. Bergfeld, M.D., F.A.C.P.; Donald V. Belsito, M.D.; Ronald A. Hill, Ph.D.; Curtis D. Klaassen, Ph.D.; Daniel C. Liebler, Ph.D.; James G. Marks, Jr., M.D.; Ronald S. Shank, Ph.D.; Thomas J. Slaga, Ph.D.; and Paul W. Snyder, D.V.M., Ph.D. The CIR Director is Lillian J. Gill, D.P.A. Amended Safety Assessment of Biotin as Used in Cosmetics 31. Kuroishi T, Kinbara M, Sato N i wsp. Biotin status affects nickel allergy via regulation of interleukin-1beta production in mice. J Nutr. 2009;139(5):1031-6. doi: 10.3945/jn.108.097543 32. Sakurai-Yageta M, Mashimo Y, Kuroishi T, Ishihara R, Shimojo N, Kohno Y, Okamoto Y, Hata A, Suzuki Y. Association between Serum Biotin Levels and Cedar Pollinosis in Japanese Schoolchildren. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2021;67(4):211-216. doi: 10.3177/jnsv.67.211. PMID: 34470995 33. Kuroishi T. Regulation of immunological and inflammatory functions by biotin. Can J Physiol Pharmacol. 2015;93(12):1091-6. doi: 10.1139/cjpp-2014-0460. 34. Elahi A, Sabui S, Narasappa NN, Agrawal S i wsp. Biotin Deficiency Induces Th1- and Th17-Mediated Proinflammatory Responses in Human CD4+ T Lymphocytes via Activation of the mTOR Signaling Pathway. J Immunol. 2018;200(8):2563-2570. doi: 10.4049/jimmunol.1701200 35. Agrawal S, Agrawal A, Said HM. Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2016;311(3):C386-91. doi: 10.1152/ajpcell.00141.2016