

Alergia na witaminy z grupy B – czy jest się czego obawiać cz. 1

Allergy to B vitamins – is there anything to be afraid of part 1

S U M M A R Y

Vitamins are substances necessary for the proper growth, development and functioning of cells. The human body does not produce vitamins on its own, therefore it is necessary to provide them as part of a balanced diet, optionally supplemented with appropriate supplementation. Vitamins are naturally present in natural sources, mainly plants. The chemical structure of these substances is well known, which also makes it possible to obtain vitamins by chemical synthesis. Vitamins, especially those from natural sources, are perceived as substances that are safe for health and do not cause adverse reactions. However, it appears that these substances may cause immediate or delayed hypersensitivity reactions. However, such adverse events are often underestimated and poorly recognized because only isolated cases have been reported in the literature and the underlying mechanisms are still poorly investigated. Due to the widespread use of vitamins, both as components of a natural diet, ingredients of cosmetics and medicinal preparations in various forms of administration, it is worth considering vitamins as the cause of unexpected hypersensitivity reactions with a difficult to determine cause.

Witaminy, w tym witaminy z grupy B, są substancjami niezbędnymi do prawidłowego wzrostu, rozwoju i funkcjonowania komórek. Organizm ludzki nie wytwarza witamin samodzielnie, stąd konieczne jest ich dostarczanie w ramach zbilansowanej diety opcjonalnie uzupełnionej odpowiednią suplementacją. Witaminy są obecne w źródłach pochodzenia naturalnego, głównie w świecie roślin. Struktura chemiczna tych substancji jest dobrze znana, co umożliwia również pozyskiwanie witamin drogą syntezy chemicznej. Witaminy, szczególnie pochodzące ze źródeł naturalnych, postrzegane są jako substancje bezpieczne dla zdrowia, nie wywołujące reakcji niepożądanych. Wydaje się jednak, że substancje te mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości typu natychmiastowego lub opóźnionego. Takie zdarzenia niepożądane są jednak często niedoceniane i słabo rozpoznane, ponieważ w literaturze opisano tylko pojedyncze przypadki, zaś mechanizmy leżące u ich podstaw są nadal słabo zbadane. Ze względu na powszechne stosowanie witamin, zarówno jako składników naturalnej diety, składników kosmetyków oraz preparatów leczniczych o różnej formie podania warto rozważyć witaminy jako przyczynę nieoczekiwanych reakcji nadwrażliwości o trudnej do ustalenia etiologii.

Lis K.: Alergia na witaminy z grupy B – czy jest się czego obawiać. *Alergia*, 2024, 3; 25-31

Witaminy

Witaminy to grupa organicznych związków chemicznych o różnorodnej budowie, które są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania żywego organizmu. Nazwę „witamina” zaproponował, w roku 1913, polski biochemik Kazimierz Funk, po tym jak w 1912 roku odkrył i opisał pierwszą uznaną witaminę (B1). Termin wywodzi się z połączenia łacińskiego słowa „vita” (życie) oraz członu „amina”, od charakterystycznej grupy funkcyjnej występującej w pierwszej opisanej witaminie (tiamina, witamina B1). Nazwa „witamina”, początkowo, oznaczała więc „grupę amin niezbędnych do życia”. Aktualnie

wiadomym jest, iż o ile wszystkie witaminy są niezbędne do prawidłowego wzrostu, rozwoju i funkcjonowania organizmu to nie wszystkie są aminami [1].

Wszystkie witaminy są substancjami egzogennymi. Organizm człowieka nie jest w stanie samodzielnie ich wytworzyć (wyjątek stanowi witamina D, która nie jest jednak klasyczną witaminą), w związku z czym muszą być dostarczane z pokarmem (najczęściej w postaci prowitamin).

Witaminy mogą pochodzić ze źródeł naturalnych (pokarmy, głównie roślinne oraz ekstrakty) lub mogą być otrzymywane drogą syntez chemicznych. Biorąc



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

Słowa kluczowe:

witaminy
rozpuszczalne
w wodzie, alergia,
nadwrażliwość

Key words:

water-soluble
vitamins, allergy,
hypersensitivity

pod uwagę różne cechy i/lub właściwości fizyczne i chemiczne witamin można je podzielić na różne grupy. Jednym z podstawowych sposobów grupowania witamin jest podział na rozpuszczalne w wodzie i rozpuszczalne w tłuszczach [2].

Witaminy z grupy B

Witaminy z grupy B należą do grupy witamin rozpuszczalnych w wodzie.

Ta grupa witamin jest obecna w wielu produktach spożywczych, zwłaszcza warzywach i owocach, a także nabiale, mięsie, roślinach strączkowych, grochu, wątrobie, jajach oraz wzbogaconych ziarnach i zbożach (tabela 1) [4].

Witaminy B pełnią głównie rolę kofaktorów w reakcjach biochemicznych, co powoduje, że są niezbędne do prawidłowego wzrostu i rozwoju organizmu, prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego, skóry oraz serca i układu krążenia. Biorą one również istotny udział w procesach krwiotworzenia [7,8].

Witaminy z grupy B łatwo ulegają wchłanianiu z jelit, skąd są transportowane do tkanek. Ze względu na właściwości fizyczne są z łatwością wydalone przez nerki i nie kumulują się w organizmie. Są bardzo nietrwałe i łatwo ulegają rozpadowi [9,10].

Witaminy z grupy B są częstymi składnikami kosmetyków, preparatów wielowitaminowych do suplementacji diety oraz innych preparatów farmaceutycznych, w tym leków, o różnej drodze podania. Używa się ich również jako środki wzbogacające wartość odżywczą żywności [11].

Nadwrażliwość na witaminy z grupy B Witamina B1 (tiamina)

Tiamina jest pochodną pirymidyny i tiazolu. Formą czynną jest jej ester z kwasem fosforowym (inne nazwy: difosfotiamina, pirofosforan tiaminy, kokarboksylaza). Tiamina dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jest wydalana głównie z moczem w postaci nieczynnych metabolitów, lub w postaci niezmienionej (nadmiar). Rozmieszczenie tej witaminy we krwi pełnej jest niejednorodne, tj. szacuje się, że 75% przyjętej dawki wnika do erytrocytów, 15% do leukocytów, a 10% pozostaje w osoczu. Tiamina w osoczu występuje głównie w formie związanej z albuminą. Witamina ta odgrywa istotną rolę w metabolizmie węglowodanów [12]. Tiamina została odkryta w XIX wieku przez holenderskiego lekarza i badacza Christiaana Eijkmana, który zauważył, że chorobę beri-beri można wywołać eksperymentalnie. Eijkman zaobserwował, że zwierzęta karmione wysokoocyszczonym ryżem mają objawy choroby beri-beri, co sugerowało, że pozbawiony łusek, polerowany ryż jest prawdopodobnie pozbawiony jakichś niezbędnych dla organizmu substancji odżywczych. W 1929 roku za prace nad chorobą beri-beri Eijkman został wyróżniony Nagrodą Nobla w dziedzinie Fizjologii i Medycyny [13,14].

W 1912 roku witamina B1 została wyizolowana, z otrąb ryżu, przez polskiego biochemika Kazimierza Funka. Wzór sumaryczny i strukturalny tiaminy ustalił

Robert Williams. Williams w 1936 roku po raz pierwszy zsyntetyzował tiaminę [13].

Pierwsze doniesienia o prawdopodobnie j nadwrażliwości na witaminę B1 pochodzą z przełomu lat 40-tych i 50-tych ubiegłego wieku [15-18].

W 1950 roku Armanino i Scott [19] opisali przypadek 39 letniego mężczyzny, który rozwinął reakcję nadwrażliwości, pod postacią duszności i zmian skórnych, natychmiast po drugim podaniu chlorowodoru tiaminy drogą dożylną. Trzecie, również dożylnie, podanie tej witaminy wywołało u niego wstrząs anafilaktyczny w ciągu 2-3 minut od wykonania wlewu. W opisywanym przypadku uwagę zwraca zarówno wyraźnie widoczny, dwuetapowy charakter reakcji, która wystąpiła dopiero po kolejnym podaniu preparatu, jak i jej natychmiastowy rozwój po kolejnej dawce leku.

Proebstle i wsp. [20] opisali przypadek 47-letniego mężczyzny, u którego wystąpiła kilkakrotnie silna, natychmiastowa reakcja alergiczna, z utartą przytomności włącznie, po domięśniowym podaniu preparatu zawierającego chlorowodorek tiaminy. U tego mężczyzny dwukrotnie wykonano diagnostykę immunologiczną w kierunku nadwrażliwości na tiaminę (6 tygodni oraz 18 miesięcy po zdarzeniu). Dwukrotnie uzyskano dodatnie wyniki testów skórnych punktowych z chlorowodorkiem tiaminy oraz preparatem leczniczym (takim jaki jest), który był stosowany w czasie wcześniejszej terapii. Inne składniki leku nie wywoływały reakcji dodatnich. Co ciekawe, opisywany pacjent mógł bez żadnego problemu przyjmować witaminę B1 doustnie. W surowicy krwi mężczyzny wykryto, swoiste dla tiaminy, przeciwciała w kasie IgE i IgG. W próbce pobranej 18 miesięcy po zdarzeniu zauważono również znamienne spadki stężenia IgE i wzrost IgG w stosunku do poziomu tych immunoglobulin w poprzedniej próbce (pobranej 6 tygodni po zdarzeniu). Według opinii autorów przyczyną anafilaksji u tego pacjenta był chlorowodorek tiaminy, który po podaniu domięśniowym wyzwał IgE zależną reakcję nadwrażliwości (typu natychmiastowego) [20].

Obecność przeciwciał IgE swoistych dla tiaminy zaobserwowali także Fernandez i wsp. [21]. Badacze ci zgłosili przypadek 52-letniej kobiety, leczonej z powodu rwy kulszowej, u której 20 minut po pozajelitowym podaniu leku zawierającego witaminy B1 i B12, ksylokinę i deksametazon, wystąpił uogólniony rumień z towarzyszącym świądem i niedociśnieniem tętnicze. Podobny epizod pacjentka miała 20 lat wcześniej, także po pozajelitowym podaniu preparatu zawierającego witaminy B1 i B12. Po trzech miesiącach od tego zdarzenia u pacjentki wykonano testy śródskórne ze wszystkimi składnikami leku. Spośród testowanych substancji wynik dodatni uzyskano jedynie dla witaminy B1. W surowicy pacjentki wykryto przeciwciała IgE swoiste dla tiaminy. Obecność przeciwciał IgE swoistych dla tiaminy sprawdzano kilkakrotnie w kolejnych miesiącach, co pozwoliło zaobserwować systematyczny spadek ich poziomu, aż do całkowitego zaniku. Po 11 miesiącach od epizodu anafilaktycznego przeciwciała te były niewykrywalne.



Po analizie dostępnej literatury zauważyć można, iż nadwrażliwość na tiaminę, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą wystąpić przede wszystkim po pozajelitowej ekspozycji na witaminę B1, jak np. iniekcja domięśniowa lub wlew dożylny [21-32] lub podawanie przez skórę (np. drogą jonoforezy) [33]. Nadwrażliwość na witaminę B1 przyjętą doustnie raczej nie występuje [21-32]. Jedyne przypadki reakcji nadwrażliwości na tiaminę, spowodowanej doustnymi preparatami witaminy B1, został zgłoszony w 2013 roku przez Osman i Casey [34]. Badacze ci opisali obrzęk kończyn dolnych, u 47-letniej kobiety, suplementowanej tiaminą z powodu zespołu zależności alkoholowej, u której dwukrotnie wystąpił silny obrzęk kończyn dolnych po kilku dniach doustnego przyjmowania preparatów tiaminy. Autorzy ci jednak nie wykonali żadnej diagnostyki, która obiektywnie potwierdziłaby związek pomiędzy spożywaną tiaminą, a obserwowanymi objawami.

Mechanizm reakcji nadwrażliwości na tiaminę nie został do końca poznany, jednak obraz kliniczny opisanych zdarzeń odpowiada nadwrażliwości typu natychmiastowego. Wydaje się bardzo prawdopodobne, iż pozajelitowe podanie tiaminy może generować sytuację, w której substancja ta, nie poddana przemianom metabolicznym, spełnia funkcję haptenu, który łączy się z białkami endogennymi, nabywa immunogenności [18,21]. Za wiązanie IgE odpowiada prawdopodobnie grupa aminowa tiaminy [27]. Z kolei po przyjęciu doustnym tiamina jest metabolizowana, zaś jej metabolity nie wywołują odpowiedzi immunologicznej organizmu, nawet po połączeniu z białkami nośnikowymi [28]. Mechanizm ten, choć jest prawdopodobny, wymaga na pewno dalszych, szczegółowych badań.

Warto zauważyć również, że już w 1944 roku Mitrani [18] opisał przypadek skutecznego odczulania nadwrażliwości na tiaminę (podskórne iniekcje witaminy B1 we wzrastających stężeniach). Reakcja (plamista wysypka, na twarzy klatce piersiowej i plecach z towarzyszącym świądem) wystąpiła u 15-letniej dziewczynki podczas podawania witaminy B1 w zastrzykach domięśniowych. Zarówno przyczynę uczulenia jak i skuteczność terapii odczulającej potwierdzono testami śródskórnymi z tiaminą [18].

Według Ou i wsp. [35], spośród wszystkich witamin z grupy B, to właśnie tiamina odpowiada za najwięcej reakcji nadwrażliwości o różnym obrazie manifestacji klinicznej. Werren i wsp. [36], na podstawie analizy reakcji na chlorowoderek tiaminy, podawany w bolusie dożylnym (100 mg) podczas różnych interwencji leczniczych (989 kolejnych pacjentów; 1070 dawek), stwierdzili, że częstość działań niepożądanych, które wystąpiły podczas tych wlewów, wynosiła 1,1%. Z czego, u większości pacjentów (1,02%) obserwowano jedynie niewielkie reakcje, polegające na przemijającym miejscowym podrażnieniu w obrębie skóry, zaś tylko w jednym przypadku (0,093%) rozwinęła się silniejsza reakcja, pod postacią uogólnionego świądu. W trzech innych badaniach [37-39] nie wykazano żadnych ciężkich reakcji po podaniu tiaminy (w dawce 500 mg dożylnie), zaś

częstość reakcji, ograniczonych do miejsca podania, oszacowano na 0,86% [37].

Podsumowując, uważa się, że reakcje nadwrażliwości na tiaminę nie są zbyt częste i dotyczą raczej podania pozajelitowego. Tiamina podawana doustnie nie wydaje się mieć własności uczulających [32].

Witamina B2 (ryboflawina)

Ryboflawina (laktoflawina, owoflawina) jest to organiczny związek chemiczny, będący flawinową pochodną rybitolu (pięciowęglowy alkohol wielowodorotlenowy - cukrol). Flawiny to związki chemiczne zawierające w swojej cząsteczce pierścień izoalokszynowy. Jest to substancja mająca postać żółtych (zielono-fluoryzujących), iglastych kryształków o gorzkim smaku. Ryboflawina jest rozpuszczalna w wodzie, ulega inaktywacji pod wpływem światła. Witamina B2 jest składnikiem tzw. koenzymów flawinowych (mononukleotyd flawinowy; FMN) i (dinukleotyd flawinowy; FAD). Nukleotydy flawinowe, wchodzi w skład koenzymów flawoproteinowych uczestniczących w reakcjach oksydoredukcyjnych zachodzących w organizmie. Stanowią biologicznie aktywną postać witaminy B2. Ryboflawina występuje głównie w postaci nieaktywnej, związanej z tzw. białkami wiążącymi ryboflawinę (ang. ryboflavin binding protein, RfBP). Białka te uczestniczą w procesie wchłaniania, transportu i magazynowania ryboflawiny. W osoczu funkcję tę pełnią albumina oraz globulina wiążące ryboflawinę [4,40-43]. Ryboflawina wolna jest bardzo szybko metabolizowana i usuwana z organizmu, a jej nadmiar nie jest magazynowany. Ryboflawina i jej metabolity (np. 7-hydroksyryboflawina i lumiflawina) wydalane są z moczem [44]. Niektóre metabolity witaminy B2, obecne w moczu, odzwierciedlają aktywność bakterii jelitowych [45].

Zdolność do syntezy witaminy B2 wykazują bakterie, drożdże i grzyby oraz rośliny wyższe. Bardzo wysokie stężenie ryboflawiny występuje w pyłku roślinnym oraz znamionach szafranu. Jej bogatym, naturalnym, źródłem są natomiast produkty mleczne, jaja kurze, grzyby pietruszka, zarodki pszenne, wołowina i wieprzowina [4,41]. Ryboflawina i jej sole (np. ryboflawino-5'-fosforanu sodu) są również używane jako dodatek do barwienia żywności (barwnik E101). Witaminą B2 barwi się, między innymi, produkty zbożowe (zwłaszcza płatki śniadaniowe), suplementy diety, smakowe fermentowane i niefermentowane produkty mleczne, sery topione i dojrzewające, mieszanki przypraw i napoje energetyzujące [46,47].

Ryboflawina i jej pochodne są uważane za dodatek, który nie stwarza zagrożenia dla zdrowia i życia ludzkiego [48]. Dostępne są jedynie dwa doniesienia dotyczące silnej reakcji alergicznej spowodowanej spożyciem ryboflawiny lub jej pochodnych, w formie preparatu witaminowego [35] i/lub dodatku barwiącego żywność [35,49]. W 2001 roku Ou i wsp. [35] jako pierwsi opisali przypadek anafilaksji u 15-letniego chłopca, u którego wystąpiła anafilaksja po wypiciu napoju bezalkoholowego oraz po przyjęciu tabletki multiwitaminowej, w których

ALERGENY

składzie występowała witamina B2. Pozytywne reakcje w testach śródskórnych z ryboflawiną wskazały witaminę ryboflawinę jako przyczynę reakcji. Drugi opisany przypadek reakcji anafilaktycznej, która rozwinęła się 23-letniej Japonki, obciążonej alergicznym nieżytem nosa i alergią na grykę, po wypiciu 100 ml napoju zawierającego witaminę B2. Na podstawie przeprowadzonych badań, w tym prób prowokacji, potwierdzono, że przyczyną obserwowanej silnej reakcji nadwrażliwości była witamina B2 [49].

Mechanizm nadwrażliwości na ryboflawinę nie został jak dotąd zbadany, ale obraz kliniczny, w zgłoszonych

badaniach, w tym prób prowokacji, potwierdzono, że przyczyną obserwowanej silnej reakcji nadwrażliwości była witamina B2 [49].

Źródło	Średnia zawartość witaminy [μg / 100 g produktu]							
	B1	B2	B3	B5	B6	B7	B9	B12
Produkty roślinne								
Banan	50	0,04	0,7	0,2		4,0	32	
Brzoskwinie	30	1,0				2,0		
Fasola biała	600						68	
Groch zielony	320	0,14	0,9		0,16	9,0	87	
Grzyby		0,57		2,1	0,13	16		
Jabłko	40	0,01	0,1	0,1	0,03	1,0	6,0	
Jagody	30			0,25	0,07			
Kalafior	110		0,7	1,0	0,21	17,0	88	
Kapusta	50	0,05	0,3	0,75	0,16	2,4	31	
Kukurydza			1,7	0,63	0,2	13		
Marchew	60		0,6	0,27	0,15	3,0		
Orzechy włoskie			0,7	0,7	0,73	37,0		
Orzechy ziemne			17,2	2,14	0,4	34,0		
Pietruszka		0,24	1,2			0,4		
Pomidory	60		0,7	0,31		4,0	30	
Pszenica		0,1	4,3	1,04	0,29	11,6	46	
Ryż		0,06	1,6	0,1	0,55	8,5	15	
Rzepak						57,4		
Słonecznik						41,5		
Soja	850					60	360	
Szpinak			0,6		0,28	7,0	125	
Truskawki	30	0,03	0,6	0,26				
Ziemniaki	70	0,02	1,5	0,38	0,25	0,1		
Produkty zwierzęce								
Jaja	120	0,48	0,1	1,6	0,11	4,0	70	2,6
Mleko krowie	40	0,16	0,17	0,33	0,04	2,0	9	2,6
Mleko kobiece	10			0,24		1,0		
Ser	40	0,54	1,2	0,5	0,06	3,0		2,6
Cielęcina	90		6,0			47,5		
Mięso królika			12,8					
Połudwica wieprzowa	1100							
Wątroba drobiowa				4,1			1800	27,5
Wątroba wieprzowa	430			7,0				275
Wątroba wołowa	300		13,6	9,7		100	685	275
Wieprzowina	540		2,3	1,8	0,32	5,0	3	2,6
Wołowina	70		4,6	1,7	0,33	3,0	12	2,6
Halibut			8,3		0,43			2,6
Łosoś	170		7,2		0,97			2,6
Pstrąg	90		8,4					
Produkty inne								
Drożdże piwne	17500					890	1500	
Drożdże piekarskie	4650			5,3	6,75	133	1407	



przypadkach, przemawia za natychmiastowym charakterem reakcji (IgE zależnej) [50]. Prawdopodobne jest, że witamina B może pełnić rolę haptenu, zaś miejscem odpowiadającym za wiązanie z przeciwciałem (epitop) najprawdopodobniej jest część pirymidynowa izoalloksazyny cząsteczki ryboflawiny [51-53].

Witamina B3 (witamina PP, niacyna, nikotynamid)

Kwas nikotynowy i amid kwasu nikotynowego znane są pod wspólną nazwą witaminy B3 (inaczej niacyna lub witamina PP). Zarówno kwas nikotynowy, jak i amid kwasu nikotynowego są substratami procesu syntezy koenzymu dinukleotydu nikotynoamidoadenylowego NAD⁺ i jego ufosforylowanej postaci NADP⁺, które uczestniczą w procesach oksydoredukcyjnych zachodzących w organizmie. Koenzymy te biorą udział w przemianach metabolicznych białek, węglowodanów, syntezy kwasów tłuszczowych i cholesterolu. Niewielkie ilości witaminy B3 mogą pochodzić z syntezy endogennej, z tryptofanu. Niacyna wpływa na prawidłowy stan skóry, reguluje funkcjonowanie układu nerwowego i pokarmowego [54,55]

Niacyna jest łatwo rozpuszczalna zarówno w wodzie jak i alkoholu. Witamina PP należy do najbardziej trwałych witamin, mało wrażliwych na wysokie temperatury oraz na działanie tlenu atmosferycznego, ługów, kwasów i światła [54,55]. Witamina B3 jest metabolizowana głównie przez mikroflorę jelitową, a jej metabolity wydalone są z moczem [56-58].

Nikotynamid reguluje aktywność polimerazy poli-ADP-rybozy 1, enzymu odgrywającego istotną rolę w naprawie DNA i ekspresji cytokin zapalnych. Odgrywa znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy oksydoredukcyjnej. Dzięki tym właściwościom ma on potencjał do stosowania w leczeniu szerokiego zakresu schorzeń dermatologicznych, w tym autoimmunologicznych chorób pęcherzowych, trądziku, trądziku różowatego i atopowego zapalenia skóry. Zmniejsza rogowacenie słoneczne i działa dermoprotekcyjnie, zapobiegając nowotworom skóry. Spowalnia proces starzenia się skóry [59-63].

Jak dotąd nie zostały zgłoszone żadne przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości na niacynę, bez względu na drogę podania. Dostępne są nieliczne opisy zaostrzenia atopowego kontaktowego zapalenia skóry (AZS) po miejscowym zastosowaniu preparatów zawierających witaminę B3. Zauważono również, że sytuacja taka ma miejsce znacznie częściej w przypadku substancji zawierających estry kwasu nikotynowego niż czystą niacynę lub niacynamid [11,64].

Audicana i wsp. [65] przedstawiali przypadek 43-letniego mężczyzny, obciążonego wywiadem atopowym, u którego pojawił się wyprysk kontaktowy w obrębie skóry, na którą zastosowano maść leczniczą o działaniu rozgrzewającym (Finalgon® cream), zawierającą m. in. ester kwasu nikotynowego (nicoboksyl). W oparciu o wyniki naskórkowych testów płatkowych ustalono, że za wyprysk pęcherzowy odpowiadał ester kwasu nikotynowego znajdujący się w maści. Uzyskano dodatnie

wyniki dla dwóch estrów kwasu nikotynowego (nikotynian benzylu, nikotynian butoksyetylu). Ponadto natychmiastowy rumień, który pojawił się w miejscu aplikacji nikotynianów, rozprzestrzenił się poniżej miejsca ich zastosowania [65].

Haustein [66] zgłosił ciekawy przypadek alergicznego kontaktowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, objawiający się zespołem pieczenia w obrębie śluzówek (ang. Burning Mouth Syndrome; BMS), który rozwinął się po zastosowaniu pasty do zębów z nikotynianem benzylu i nikotynianem propylu. Według autorów za obserwowane objawy odpowiadały pochodne kwasu nikotynowego.

Mechanizm kontaktowej nadwrażliwości na witaminę B3 nie został, jak dotąd, wyjaśniony. Podejrzewa się jednak, że za immunogenność tej grupy związków odpowiada pierścień pirydynowy cząsteczki. Koncepcję tą wydają się potwierdzać wyniki testów płatkowych przedstawionego wcześniej pacjenta, opisanego przez Audicana i wsp. [65]. Spośród testowanych substancji, w tym salicylanów, wyniki dodatnie, oprócz estrów nikotyny, uzyskano właśnie dla 3-(arninometylo)pirydyny. Wyniki te nie potwierdzają jednak istotnej roli pierścienia pirydynowego w immunogenności pochodnych kwasu nikotynowego. Zauważyć można bowiem, że spośród wszystkich testowanych substancji zawierających pierścień pirydyny, jedynie dla trzech (nikotynian benzylu, nikotynian butoheksylu, 3-(aminometylo)pirydyna) uzyskano wynik dodatni, zaś inne (3-(metyloamino)pirydyna; 3-aminopirydyna; salicylan 3-(aminometylo)pirydylu; salicylan 3-(metyloamino)pirydylu) nie były reaktywne [65]. Także Sasseville i wsp. [67] uważają, że nie ma potwierdzenia dla szczególnej roli pierścienia pirydynowego w immunogenności związków zawierających to ugrupowanie, a reaktywność krzyżowa pomiędzy różnymi pochodnymi pirydyny i kwasem nikotynowym jest rzadka. Co więcej, jak zauważyli Foti i wsp. [21], witamina B6 (pirydoksyna) również zawiera taki pierścień, a nie opisano żadnej reakcji krzyżowej pomiędzy pirydoksyną a witaminą B3. Możliwe jest jednak, że istotny jest nie sam pierścień, ale jego ułożenie w cząsteczce, które ma wpływ na jej organizację przestrzenną. Z pewnością problem ten, w odniesieniu do aktualnego stanu wiedzy, pozostaje otwarty.

Witamina B5 (kwas pantotenowy)

Witamina B5, inaczej kwas pantotenowy, po raz pierwszy została wyizolowana w 1931 roku [68]. Nazwa "kwas pantotenowy" pochodzi od greckiego słowa "pantou" (wszędzie) i nawiązuje do powszechności występowania tego związku w naturze [69].

Kwas pantotenowy składa się z kwasu pantoicznego i β-alaniny związanych wiązaniem amidowym. Aktywną, naturalnie występującą formą tej witaminy jest kwas D-pantotenowy [70]. Czysty kwas pantotenowy jest rozpuszczalnym w wodzie, lepkim, żółtym olejem. Jest stabilny w obojętnym pH, ale łatwo ulega degradacji zarówno w środowisku kwaśnym jak i zasadowym oraz pod wpływem wysokich temperatur. Stabilną formą

kwasu pantotenowego, często występującą w dostępnych na rynku suplementach witaminowych, jest pantotenian wapnia. Jest to biała, bezwonna, krystaliczna substancja [71].

Kwas pantotenowy uczestniczy w syntezie koenzymu A (CoA) oraz białka przenoszącego grupy acylowe (ang. Acyl Carrier Protein; ACP). Koenzym A jest kofaktorem dla wielu enzymów, bierze udział w podstawowym procesie metabolizmu komórkowego (Cykl Krebsa) oraz uczestniczy w syntezie tłuszczów, hormonów sterydowych, porfiryńowych pierścieni hemoglobiny, neuroprzekazników oraz w syntezie witaminy D i przemianach witaminy A [4,71].

Zwierzęta nie syntetyzują witaminy B5, mimo to jest ona powszechnie obecna zarówno w produktach pochodzenia zwierzęcego jak i rybach, grzybach i pokarmach roślinnych. Wiele produktów spożywczych (np. płatki śniadaniowe, napoje energetyczne) jest dodatkowo wzbogacanych dodatkiem tej witaminy (tabela 1) [4,71]. Kwas pantotenowy jest również często składnikiem preparatów kosmetycznych i farmaceutycznych do pielęgnacji skóry [11]. Pierwsza maść (Bepanthen®) zawierająca witaminę B5 (dekspanthenol) została wprowadzona do użycia w 1944 roku [72,73].

Witamina B5, z alergicznego punktu widzenia, jest uznawana za substancję raczej bezpieczną. Jak wynika z dostępnych danych bibliograficznych odsetek dodatków wyników testów płatkowych z pantenolem mieści się w granicach 0,2-1,2% [74-78]. Witamina B5 jest wiązana zwykle z reakcjami nadwrażliwości typu kontaktowego, po ekspozycji na różne preparaty podawane na skórę i/lub błony śluzowe, w tym kosmetyki (kremy, szampony, lakiery i odżywki do włosów, preparaty fotoprotekcyjne, preparaty nawilżające skórę) [79-85] oraz preparaty farmaceutyczne (maści i kremy lecznicze i ochronne) [69,86-88].

Witaminę B5, jako przyczynę nadwrażliwości warto rozważyć także w przypadku odczynów alergicznych po zastosowaniu kosmetyków z grupy tzw. preparatów hypoalergicznym. Chin i wsp. [89] opisali przypadek 11-letniej dziewczynki, u której występowały powtarzające się epizody egzemy twarzy. Reakcja rozwijała się zawsze 1 dzień po czyszczeniu skóry twarzy za pomocą „hipoalergicznym” chusteczek do pielęgnacji skóry twarzy. Pacjentka, w toku diagnostyki, została poddana testom płatkowym przy użyciu dwóch wystandaryzowanych serii do testów płatkowych oraz własnych chusteczek do twarzy („tak jak jest”). Uzyskano dwa wyniki pozytywne: dla chusteczek (D2+; D4+) oraz metylodibromoglutaronitrylu 0,3% pet. (D2-; D4+). Diagnostykę rozszerzono następnie o, dostarczone przez producenta, składniki płynu, którym nasączone były chusteczki. Pozytywna reakcja wystąpiła tylko w przypadku D-pantenolu (D2+; D4+ +). U dziecka rozpoznano alergiczne kontaktowe zapalenie skóry wywołane D-pantenolem.

Ciekawy przypadek, ostrego zapalenia skóry, które rozwinęło się w obszarze nowego tatuażu u 40-letniej kobiety, związanego z uczuleniem na witaminę B5 opisali Bregnbak i wsp. [74]. Pacjentka, około 2 tygo-

dnie przed zdarzeniem, wykonała trwały tatuaż na skórze przedramienia. Zmiany, pod postacią intensywnego rumienia i pęcherzyków, obejmowały obszar skóry wytatuowanej nieznacznie go przekraczając. Kobieta nie zgłaszała żadnych wcześniejszych chorób skóry, poza podobnym epizodem, który w przeszłości towarzyszył wykonaniu tatuażu na nodze. W opinii pacjentki zmiany, które rozwinęły się wówczas były podobne, ale mniej intensywne, mniej dotkliwe i krócej się utrzymywały. Pacjentka podała, że wytatuowaną skórę, bezpośrednio po zabiegu (do chwili badania), pielęgnowała kremem zawierającym dekspanthenol (zgodnie z zaleceniami tatuatora). Podobnie postępowała w przypadku poprzedniego tatuażu. Przeprowadzono testy płatkowe z rozszerzoną europejską serią bazową, serią substancji zapachowych oraz stosowanym przez kobietę kremem pantenolowym i jego składnikami. Zaobserwowano pozytywne reakcje na krem z pantenolem i na dekspanthenol (5% pet.). Odstawienie kremu i leczenie miejscowymi kortykosteroidami spowodowało ustąpienie zmian.

Wydaje się, że witamina B5 przyjmowana doustnie nie powoduje reakcji alergicznych. Opisano pojedynczy przypadek ogólnoustrojowej reakcji alergicznej (obrzęk twarzy, powiek i języka, duszności, zawroty głowy, omdlenie) 20 minut po doustnym zażyciu preparatu multiwitaminowego z pantenolem w składzie [90], w którym w toku diagnostyki potwierdzono nadwrażliwość na tą substancję. Warto zauważyć, iż wcześniej u tej pacjentki występowały reakcje miejscowe na krem do opalania, zawierający dekspanthenol. Wydaje się, że istnieje możliwość ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości na witaminę B5 u osób, u których występują reakcje skórne po miejscowo-stosowanych preparatach zawierających pantenol. Spostrzeżenie to wydaje się znajdować poparcie w opisanym przypadku 33-letniej kobiety, która cierpiała na przewlekłe zapalenie skóry twarzy i zmiany przypominające wyprysk krążkowy na ciele i ramionach wywołane pantenolem zawartym w stosowanym kremie [75]. W toku diagnostyki u kobiety wykonano dwukrotnie doustną prowokację pantoteinianem wapnia (Ca-D-pantotenian), co za każdym razem powodowało zaostrzenie zmian skórnych.

Mechanizm reakcji nadwrażliwości na pantenol nie został wyjaśniony. Witamina B5 może występować w kosmetykach oraz kremach i maściach leczniczych oraz doustnych suplementach diety pod postacią różnych pochodnych kwasu D-pantotenowego [91]. Według niektórych autorów determinantą antygenową pochodnych kwasu pantotenowego jest grupa β-alaniny [88,92]. Inni, z kolei, uważają, że właściwości immunogenne wykazują całe cząsteczki tych substancji [93]. Ze względu na złożoność szlaków metabolicznych witaminy B5 nie można także wykluczyć, iż pantotenian nabywa własności immunogennych dopiero na skutek tych przemian, co jest dość typowe dla haptenów [94].

Temat będzie kontynuowany w kolejnym numerze kwartalnika Alergia (4/2024).

Prace nadesłano

13.08.2024

Zaakceptowano do

druku 03.09.2024

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. Piro A, Tagarelli G, Lagonia P, Tagarelli A, Quattrone A, Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(2):85-88. doi:10.1159/000319165
- 2.** Akram M, Minir N, Danyal M i wsp. Vitamins and Minerals: Types, Sources and their Functions. 2020; w: Egbuna C, Dable Tupas G. (eds) *Functional Foods and Nutraceuticals*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42319-3_9
- 3.** Banach S, Jezierska A. Witaminy z grupy B – opis właściwości fizykochemicznych oraz biokompatywności z wykorzystaniem przykładowych narzędzi cheminformatycznych. *Wiad Chem.* 2023;77(9-10):873-897.
- 4.** Gryszyńska A. Witaminy z grupy B – naturalne źródła, rola w organizmie, skutki awitaminozy. *Postępy Fizjoterapii* 2009;4:229-238.
- 5.** Moszczyński P, Pyć R. Biochemia witamin. Część I. Witaminy grupy B i koenzymy. *Wyd Nauk PWN, Warszawa-Łódź* 1998; str.11-201.
- 6.** Iemlański S, Bulhak-Jachymczyk B, Niedzwiecka-Kapcik D i wsp. Normy żywienia człowieka. Fizjologiczne podstawy. *Wyd Lek PZWL, Warszawa* 2001; str.211-80.
- 7.** Chawla J, Kvamberg D. Hydrosoluble vitamins. *Handb Clin Neurol.* 2014;120:891-914. doi:10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0
- 8.** Steinberg FM, Rucker RB, Ye L, Eitenmiller R. The Water-Soluble Vitamins. 2005; w: *Handbook of Food Science, Technology, and Engineering*. DOI: 10.1201/1595-52.1
- 9.** Yaman M, Catak J, Uğur H i wsp. The bioaccessibility of water-soluble vitamins: A review. *Trends in Food Science & Technology* 2021;109:552-563. <https://doi.org/10.1016/j.tfs.2021.01.056>
- 10.** Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochem J.* 2011;437(3):357-372. doi:10.1042/BJ20110326
- 11.** Foti C, Calogiuri G, Nettis E i wsp. Allergic contact dermatitis from vitamins: A systematic review. *Health Sci Rep.* 2022;5(6):e766. doi:10.1002/hsr.2766
- 12.** Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamine(e) and its derivatives. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006;3(1):49-59. doi:10.1093/ecam/nek009
- 13.** Carpenter KJ. The discovery of thiamin. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(3):219-223. doi:10.1159/000343109
- 14.** Verhoef J, Snippe H, Nottet HS, Christiaan Eijkman. First bacteriologist at Utrecht University, Nobel laureate for his work on vitamins. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 1999;75(3):165-169. doi:10.1023/a:1001751522263
- 15.** Engelhardt HT, Baird VC. Sensitivity to thiamine hydrochloride; a potential hazard in a common office procedure. *Ann Allergy.* 1946;4:291.
- 16.** Baird VC, Engelhardt HT. Sensitivity to thiamine hydrochloride, review of the literature and report of a case. *Med Bull (N Y).* 1946;6(5):364-366.
- 17.** Shapero W, Gwiner MW. Sensitivity to thiamine hydrochloride: report of a case. *Ann Allergy.* 1947;5(4):349-352
- 18.** Mitrani MM. Vitamin B1 hypersensitivity following desensitization. *J Allerg Clin Immunology.* 1944, 15(2):150-153. doi:10.1016/S0021-8707(44)90164-1
- 19.** Armanino LP, Scott WS Jr. Anaphylactic shock following intravenous administration of thiamine chloride; report of a case. *Calif Med.* 1950;72(3):178.
- 20.** Proebstl TM, Gall H, Jugert FK, Merk HF, Stery W. Specific IgE and IgG serum antibodies to thiamine associated with anaphylactic reaction. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(5 Pt 1):1059-1060. doi:10.1016/s0091-6749(95)70111-7
- 21.** Fernandez M, Barceló M, Muñoz C, Torrecillas M, Blanca M. Anaphylaxis to thiamine(vitamin B1). *Allergy* 1997; 52(9):958-60.
- 22.** Aurich S, Simon JC, Treudler R. A Case of Anaphylaxis to Intramuscular but Not to Oral Application of Thiamine (Vitamin B1). *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;17(1):94-96.
- 23.** Juel J, Pareek M, Langfrits CS, Jensen SE. Anaphylactic shock and cardiac arrest caused by thiamine infusion. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013009648. doi:10.1136/bcr-2013-009648
- 24.** Morinville V, Jeannot-Peter N, Hauser C. Anaphylaxis to parenteral thiamine (vitamin B1). *Schweiz Med Wochenschr.* 1998;128(44):1743-4.
- 25.** Van Haecke P, Ramaekers D, Vanderwegen L, Boonen S. Thiamine-induced anaphylactic shock. *Am J Emerg Med.* 1995;13(3):371-2.
- 26.** Reingold IM, Webb FR. Sudden death following intravenous injection of thiamine hydrochloride. *J Am Med Assoc.* 1946;130:491.
- 27.** Leung R, Puy R, Czarny D. Thiamine anaphylaxis. *Med J Aust.* 1993;159(5):355.
- 28.** Rindi G, Ricci V, Gastaldi G, Patrini C. Intestinal alkaline phosphatase can transphosphorylate thiamin to thiamin monophosphate during intestinal transport in the rat. *Arch Physiol Biochem.* 1995;103(1):33-8.
- 29.** Tetreault AF, Beck IA. Anaphylactic shock following intramuscular thiamine. *Ann Intern Med.* 1956;45(1):134-138. doi:10.7326/0003-4819-45-1-134
- 30.** Simkus K. [4 cases of allergic reaction to parenteral administration of vitamin B1]. *Sveikatos Apsauga.* 1963;8:25-27.
- 31.** Fomin AT. [A case of anaphylactic shock following an intravenous injection of vitamin B1]. *Feldsher Akush.* 1966;31(10):32.
- 32.** Johri S, Shetty S, Soni A, Kumar S. Anaphylaxis from intravenous thiamine—long forgotten?. *Am J Emerg Med.* 2000;18(5):642-643. doi:10.1016/s0735-6757(00)90303-6
- 33.** Aruti N, Bernedo N, Audicana MT, Villarreal O, Uriel O, Muñoz D. Systemic allergic dermatitis caused by thiamine after iontophoresis. *Contact Dermatitis.* 2013;69(6):375-376. doi:10.1111/cod.12115
- 34.** Osman M, Casey P. Angioneurotic oedema secondary to oral thiamine. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2013200558. doi:10.1136/bcr-2013-200558
- 35.** Ou LS, Kuo ML, Huang JL. Anaphylaxis to riboflavin (vitamin B2). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(5):430-433. doi:10.1016/s1081-1206(10)62927-4
- 36.** Wrenn KD, Murphy F, Slovic CM. A toxicity study of parenteral thiamine hydrochloride. *Ann Emerg Med.* 1989;18(8):867-870. doi:10.1016/s0196-0644(89)80215-x
- 37.** Aldhaefi M, McLaughlin K, Goodberlet M, Szumita P. Evaluation of the safety of 500 mg intravenous push thiamine at a tertiary academic medical center. *Sci Prog.* 2022;105(2):368504221096539. doi:10.1177/00368504221096539
- 38.** McLaughlin K, Joyal K, Lee S, et al. Safety of intravenous push thiamine administration at a tertiary academic medical center. *J Am Pharm Assoc.* 2020;60(4):598-601. doi:10.1016/j.japh.2019.12.005
- 39.** Tjuggum SL, Hedrick TL, Jean SJ, Heeney SA, Rohde KA, Campbell-Bright SL. Evaluation of the Safety of Intravenous Thiamine Administration in a Large Academic Medical Center. *J Pharm Pract.* 2021;34(3):397-402. doi:10.1177/0897190019872584
- 40.** Szczuko M, Ziętek M, Kulpa D, Seidler T. Riboflavin - properties, occurrence and its use in medicine. *Pteridines.* 2019;30(1):33-47. <https://doi.org/10.1515/pteridines-2019-0004>
- 41.** Piórog M, Joskowska M, Lebedzińska A. Ocena zawartości witamin B2 w wybranych produktach mleczarskich. *Bromat Chem Toksykol.* 2016;XLIX(1):52-56.
- 42.** Kozik A. Białko wiążące ryboflawinę z jaj kurzych – struktura białka i mechanizm wiązania ligandu. *Postępy Biol Kom.* 2001;28(s16):183-198.
- 43.** Innis WS, McCormick DB, Merrill AH Jr. Variations in riboflavin binding by human plasma: identification of immunoglobulins as the major proteins responsible. *Biochem Med.* 1985;34(2):151-165. doi:10.1016/0006-2944(85)90106-1
- 44.** Powers HJ. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1352-1360. doi:10.1093/ajcn/77.6.1352
- 45.** Chastain JL, McCormick DB. Flavin catabolites: identification and quantitation in human urine. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(5):830-834. doi:10.1093/ajcn/46.5.830
- 46.** Solymosi K, Lutruffe N, Morant-Manceau A, Schoefs B. 2015. Food colour additives of natural origin. [W:] *Colour Additives for Foods and Beverages*. Scooper M. J. (red). Woodhead Publishing, Cambridge, 3-34. <https://www.researchgate.net/publication/273767472>
- 47.** Krzyśko-Lupicka T, Kręciódło M, Kręciódło L. Barwniki w żywności a zdrowie konsumentów. *Kosmos* 2016;65(4):543-552.
- 48.** EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food), 2013. Scientific opinion on the re-evaluation of riboflavin (E 101(i)) and riboflavin-5-phosphate sodium (E 101(ii)) as food additives. *EFSA Journal* 2013;11(10):3357, 49 pp. doi:10.2903/j.efsa.2013.3357
- 49.** Masuda K, Katoh N, Mizutani H, Kishimoto S. Anaphylaxis to vitamin B2 added to an energy drink. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(7):e263-e264. doi:10.1111/j.1365-2230.2008.03173.x
- 50.** Zaikou S, Gumeniuk G, & Veselovsky, L. The problem of hypersensitivity to vitamin preparations. *Inf Chemother.* 2021;33(3):30-39. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-3-30-39>
- 51.** Pologe LG, Goyal A, Greer J. Nature of the riboflavin interaction with the immunoglobulin IgGGAR: analogue binding studies. *Mol Immunol.* 1982;19(11):1499-1507. doi:10.1016/0161-5890(82)90196-1
- 52.** Zhu X, Wentworth P Jr, Kyle RA, Lerner RA, Wilson IA. Cofactor-containing antibodies: crystal structure of the original yellow antibody. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(10):3581-3585. doi:10.1073/pnas.0600251103
- 53.** Innis WS, Nixon DW, Murray DR, McCormick DB, Merrill AH Jr. Immunoglobulins associated with elevated riboflavin binding by plasma from cancer patients. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1986;181(2):237-241. doi:10.3181/00379727-181-42247
- 54.** Nagasaki A, Bryła J. Zastosowanie niacyny w terapii. *Postępy Hig Med Dosw. (online)* 2007;61:288-302.
- 55.** Różarska D, Iłow R, Regulaska-Iłow B. Wpływ procesów kulinarnych na zawartość wybranych witamin w żywności cz. II. Tiamina, Ryboflawina, Niacyna. *Bromat Chem Toksykol.* 2013; XLVI(3):250 – 257.
- 56.** DiPalma JR, Thayer WS. Use of niacin as a drug. *Annu Rev Nutr.* 1991;11:169-187. doi:10.1146/annurev.nu.11.070191.001125
- 57.** Jacob RA, Swendsen ME, McKee RW, Fu CS, Clemens RA. Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: urinary and blood levels of niacin metabolites. *J Nutr.* 1989;119(4):591-598. doi:10.1093/jn/119.4.591
- 58.** Menon RM, González MA, Adams MH, Tolbert DS, Leu JH, Cefali EA. Effect of the rate of niacin administration on the plasma and urine pharmacokinetics of niacin and its metabolites. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(6):681-688. doi:10.1177/0091270007300264
- 59.** Chen AC, Damian DL. Nicotinamide and the skin. *Australas J Dermatol.* 2014;55(3):169-175. doi:10.1111/ajd.12163
- 60.** Forbat E, Al-Niami F, Al FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(2):137-144. doi:10.1111/ced.13021
- 61.** Madaen P, Sikka P, Malik DS. Cosmeceutical Aptitudes of Niacinamide: A Review. *Recent Adv Antifungal Drug Discov.* 2021;16(3):196-208. doi:10.2174/2772434416662611291056629
- 62.** Boo YC. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants* (Basel). 2021;10(8):1315. doi:10.3390/antiox10081315
- 63.** Joshi M, Hiremath P, John J, Ranadive N, Nandakumar K, Mudgal J. Modulatory role of vitamins A, B3, C, D, and E on skin health, immunity, microbiome, and diseases. *Pharmacol Rep.* 2023;75(5):1096-1114. doi:10.1007/s43440-023-00520-1
- 64.** Bilbao I, Aguirre A, Zabalza R, González R, Ratón J, Díaz Pérez JL. Allergic contact dermatitis from butoxyethyl nicotinic acid and Centella asiatica extract. *Contact Dermatitis* 1995;33(6):435-436. doi:10.1111/j.1600-0536.1995.tb02087.x
- 65.** Audicana M, Schmidt R, Fernández de Corres L. Allergic contact dermatitis from nicotinic acid esters. *Contact Dermatitis* 1990;22(1):60-61. doi:10.1111/j.1600-0536.1990.tb01514.x
- 66.** Haustein UF. Burning mouth syndrome due to nicotinic acid esters and sorbic acid. *Contact Dermatitis* 1988;19(3):225-226. doi:10.1111/j.1600-0536.1988.tb02908.x
- 67.** Sasseville D, Kwong P, Yu K. Narrow spectrum of cross-sensitization with pyridine derivatives. *Contact Dermatitis* 1998;38(4):212-214. doi:10.1111/j.1600-0536.1998.tb05711.x
- 68.** Williams RJ, Lyman CM, Goodyear GH, Truesdell JH, Holaday D. "Pantothenic acid": a growth determinant of universal biological occurrence. *J Am Chem Soc.* 1933;55:2912-2927
- 69.** Stables GI, Wilkinson SM. Allergic contact dermatitis due to panthenol. *Contact Dermatitis* 1998;38(4):236-237. doi:10.1111/j.1600-0536.1998.tb05732.x
- 70.** Biro K, Thačí D, Ochsendorf FR, Kaufmann R, Boehncke VH. Efficacy of dexpantenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis* 2003;49(2):80-84. doi:10.1111/j.0105-1873.2003.00184.x
- 71.** Miller J, Rogers LM, Rucker RB. Pantothenic Acid. w: *Present Knowledge in Nutrition: Section V: Water-Soluble Vitamins and Related Nutrients*, Edition: 9th, Chapter: 25, Publisher: International Life Sciences Institute Press Editors: Barbara A Bowman, Robert M Russell
- 72.** <https://www.bepanthen.pl/nasze-produkty/wiecej-o-bepanthen> (dostęp 24.07.2024)
- 73.** Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S. Topical use of dexpantenol: a 70th anniversary article. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(8):766-773. doi:10.1080/09546634.2017.1325310
- 74.** Bregnbak D, Johansen JD, Zachariae C. Contact dermatitis caused by panthenol used for aftercare treatment of a new tattoo. *Contact Dermatitis* 2016;75(1):50-52. doi:10.1111/cod.12544
- 75.** Hemmer W, Bracun R, Wolf-Abdolvahab S, Focke M, Götz M, Jarsich R. Maintenance of hand eczema by oral pantothenic acid in a patient sensitized to dexpantenol. *Contact Dermatitis* 1997;37(1):51. doi:10.1111/j.1600-0536.1997.tb00389.x
- 76.** Schmid-Grendelmeier P, Wyss M, Elsner P. Contact allergy to dexpantenol. A report of 2 cases and review of the literature. *Dermatosen* 1995;43:175 – 178.
- 77.** Clerens I, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by panthenol: a rare but relevant sensitizer. *Contact Dermatitis.* 2017;76(2):122-123. doi:10.1111/cod.12685
- 78.** Fernandes RA, Santiago L, Gouveia M, Gonçalo M. Allergic contact dermatitis caused by dexpantenol-Probably a frequent allergen. *Contact Dermatitis* 2018;79(5):276-280. doi:10.1111/cod.13054
- 79.** Gulec AI, Albayrak H, Uslu E, Başkan E, Alagoğlu C. Pustular irritant contact dermatitis caused by dexpantenol in a child. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34(1):75-76. doi:10.3109/15569527.2014.883405
- 80.** Pastor-Nieto MA, Gatica-Ortega ME, Sánchez-Herreros C, et al. Calcium pantothenate is present in cosmetics and may cause allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2021;84(3):201-203. doi:10.1111/cod.13709
- 81.** Miroux-Catarino A, Silva L, Amaro C, Viana I. Allergic contact dermatitis caused dexpantenol-But is that all?. *Contact Dermatitis* 2019;81(5):391-392. doi:10.1111/cod.13341
- 82.** Gollhausen R, Przybilla B, Ring J. Contact allergy to dexpantenol. *Contact Dermatitis* 1985;13(1):38. doi:10.1111/j.1600-0536.1985.tb02493.x
- PMID: 2931242
- 83.** Jeanmougin M, Manciet JR, Moulin JP, Blanc P, Pons A, Civatte J. Contact allergy to dexpantenol in sunscreens. *Contact Dermatitis* 1988;18(4):240. doi:10.1111/j.1600-0536.1988.tb02812.x
- PMID: 3378432
- 84.** Schalock PC, Storr F, Morrison L. Contact urticaria from panthenol in hair conditioner. *Contact Dermatitis* 2000;43(4):223. doi:10.1034/j.1600-0536.2000.043004223.x
- 85.** Roberts H, Williams J, Tate B. Allergic contact dermatitis to panthenol and cocamidopropyl PG dimonium chloride phosphate in a facial hydrating lotion. *Contact Dermatitis* 2006;55(6):369-370. doi:10.1111/j.1600-0536.2006.00943.x
- 86.** Blanchard G, Kerre S, Walker A, et al. Allergic contact dermatitis from pantolactone and dexpantenol in wound healing creams. *Contact Dermatitis* 2022;87(5):468-471. doi:10.1111/cod.14198
- 87.** Foti C, Romita P, Bufano T, Altelmi A. Allergic contact dermatitis caused by panthenyl ethyl ether in a patient with psoriasis. *Contact Dermatitis* 2017;76(3):181-182. doi:10.1111/cod.12667
- 88.** Fernandes S, Macias V, Cravo M, Amaro C, Santos R, Cardoso J. Allergic contact dermatitis caused by dexpantenol: report of two cases. *Contact Dermatitis* 2012;66(3):160-161. doi:10.1111/j.1600-0536.2011.02005.x
- 89.** Chin MF, Hughes TM, Stone NM. Allergic contact dermatitis caused by panthenol in a child. *Contact Dermatitis* 2013;69(5):321-322. doi:10.1111/cod.12116
- 90.** Röckmann H, Goerdts S, Bayerl C. Anaphylaxis after dexpantenol exposure by multivitamin tablets. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(6):714-716. doi:10.1111/j.1365-2230.2005.01881.x
- 91.** Scott LN, Fiume M, Bergfeld WF, et al. Safety Assessment of Panthenol, Pantothenic Acid, and Derivatives as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol.* 2022;41(3 suppl):77-128. doi:10.1177/10915818221124809
- 92.** van Ketel WG. Hair lotion dermatitis with sensitization to d-panthenyl ethyl ether. *Contact Dermatitis* 1984;10(1):48. doi:10.1111/j.1600-0536.1984.tb00066.x
- 93.** Miller JW, Rucker RB. Pantothenic acid. w: *Erdman JW, McDonald IA, Zeiser SH, eds. Present knowledge in nutrition.* 10th ed. Wiley Publisher; 2012:375-390.
- 94.** Hahn C, Röseler S, Fritzsche R, Schneider R, Merk HF. Allergic contact reaction to dexpantenol: lymphocyte transformation test and evidence for microsomal-dependent metabolism of the allergen. *Contact Dermatitis* 1993;28(2):81-83. doi:10.1111/j.1600-0536.1993.tb03346.x