

Biotyna – fakty i nadzieje

Aleksandra Kowalska¹, Julia Bartkiewicz¹, Katarzyna Dettlaff²

¹Studenckie Koło Naukowe „Analiza leków i Kosmetyków”, przy Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

²Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Katarzyna Dettlaff, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań, Polska; e-mail: dettlaff@ump.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2022.07.22

Zaakceptowano: 2022.09.06

Opublikowano on-line: 2022.09.08

DOI

10.32383/farmpol/153566

ORCID

Aleksandra Kowalska –  0000-0003-2359-2443

Julia Bartkiewicz –  0000-0002-0289-148X

Katarzyna Dettlaff –  0000-0002-5986-7544

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Biotin – facts and hopes

Biotin is a vitamin known since the 1930s, a substance necessary for the operation of several enzymes: pyruvate carboxylase, propionyl-CoA carboxylase; β -methylcrotonyl-CoA carboxylase, and acetyl CoA carboxylase. Symptoms of biotin deficiency include hair loss, brittleness of nails, seborrheic dermatitis, fatigue, increased somnolence, paraesthesia, neuropathy, muscle pain, decreased immunity, fetal malformations, ketoacidosis, and others. Congenital biotin deficiency causes a lack of enzymes: holocarboxylase synthetase or biotinidase, other causes of deficiency are related to the use of antiepileptic drugs, isotretinoin, or antibiotics. Researchers agree that biotin deficiency is very rare. Suboptimal levels of this vitamin are sometimes observed in pregnant and lactating women, patients with inflammatory bowel disease, and people with alcoholism.

There is limited literature data on skin, hair, and nail improvement after biotin treatment. Most often, doctors observed this vitamin's beneficial effects in the patients' groups where the level of biotin was reduced. In those who were not deficient, this vitamin rarely improved the skin's condition and its appendages, and reports on this topic are based on small groups of respondents.

In the last decade, the influence of high doses of biotin on the condition of patients with multiple sclerosis has been studied. It has been hypothesized that this vitamin may affect the process of myelin synthesis in oligodendrocytes by increasing the supply of fatty acid precursors and replenishing the adenosine triphosphate pool to hypoxic neurons. The results of the pilot study published in 2015 were promising, but subsequent clinical trials showed little effect of high doses of biotin (300 mg per day) on patients' disability, but patients reported less pain and discomfort. On these studies, it was found that even such high doses of biotin are well tolerated by patients but may interfere with the results of laboratory tests.

Since immunoassays using biotin-streptavidin binding are commonly used to determine thyroid hormones, parathyroid hormone, troponin, vitamin D, luteinizing, and follicle-stimulating hormones, steroid hormones, and some tumor markers, biotin preparations should be discontinued for at least 48 hours before blood sampling, for these analyzes.

Keywords: deficiency, supplementation, laboratory tests, biotin, multiple sclerosis.

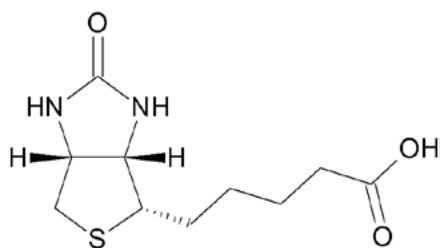
© Farm Pol, 2022, 78(7): 403–411

Wprowadzenie

Podczas badań nad drożdżami w roku 1935 Kögl i Tönnis wyizolowali biotynę z żółtka jaja kaczego jako jeden ze składników, który dodany w małych ilościach do pożywki stymuluje wzrost drożdży [1]. Prawie dwie dekady wcześniej zaobserwowano, że u szczurów na diecie zawierającej wyłącznie surowe białko kurze (brak innych źródeł białka), pojawiały się dysfunkcje neurologiczne – wypadanie włosów, zapalenie skóry i ostatecznie śmierć. Uznano to za brak witaminy H (nazwa pochodząca od niemieckich słów *haar* i *haut*, czyli włosy i skóra). W latach 40. odkryto, że biotyna jest tym samym, co witamina H. Była także zaliczana przez niektórych badaczy do witamin z grupy B i funkcjonowała pod nazwą witamina B₇. W 1941 r. György opublikował artykuł wyjaśniający, że reakcja zwierząt laboratoryjnych na surowe białko jaja kurzego była spowodowana wiązaniem biotyny przez awidynę [2]. Strukturę biotyny określił Du Vigneaud przez analizę produktów rozkładu, a zespół Folkersa z firmy Merck potwierdził to na drodze syntezy chemicznej (**rycina 1**) [1].

Biotyna to heterocykliczny związek chemiczny, zawierający orto-skondensowane pierścienie: imidazoliny i tetrahydropyridyny z łańcuchem alkilowym zakończonym grupą karboksylową, inaczej to kwas 5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oksoheksahydro-1*H*-imidazol-4-yl]pentanowy, o masie molowej 244,31 g/mol.

Obecnie znane są różne drogi syntezy biotyny, jednakże opracowanie ich nie było łatwe, gdyż struktura biotyny zawiera aż trzy asymetryczne atomy węgla, dlatego może tworzyć osiem stereoisomerów lub cztery racematy [3–5]. Biotynę można otrzymać także metodami biotechnologicznymi w oparciu o fermentacyjną produkcję z glukozy przez genetycznie modyfikowane bakterie *Serratia marcescens* lub na drodze konwersji z kwasu diaminopimelinowego, przy wykorzystaniu systemu wieloenzymowego z *Bacillus sphaericus* [6].



Rycina 1. Budowa chemiczna biotyny.

Figure 1. Chemical structure of biotin.

Mechanizm działania

Biotyna jest niezbędną do życia substancją nie tylko dla ludzi i innych ssaków, ale też wszystkich organizmów eukariotycznych. Jest grupą prostą wielu ważnych enzymów. Ssaki zapewniają odpowiednią podaż biotyny poprzez mechanizm wieloenzymatyczny, znany jako cykl biotynowy. Uwalnianie biotyny z pożywienia z biotynylowanych peptydów lub biotynylizyny (inaczej biocytyny) jest katalizowane przez trzustkową formę enzymu biotynidazy [7]. Wolna biotyna jest transportowana przez błonę komórkową przez różne transportery sodowo-zależne. Najbardziej poznany transporter biotyny to zależny od sodu transporter multiwitaminowy (ang. *sodium-dependent multivitamin transporter*, SMVT), który jest również zaangażowany w wychwyt kwasu pantotenowego i kwasu liponowego [8]. W cytoplazmie enzym, syntetaza holokarboksylazy (HCS) przekształca biotynę w aktywną postać biotynyl-AMP. Biotynyl-AMP jest następnie używany przez HCS do kowalencyjnego przyłączenia biotyny do czterech karboksylaz. Mitochondrialny enzym karboksylaza pirogronianowa (PC) katalizuje karboksylację pirogronianu do szczawiooctanu, kluczową reakcją w glukoneogenezie, lipogenezie i biosyntezie neuroprzekazników w mózgu [9]. Karboksylaza propionyl-CoA (PCC) katalizuje karboksylację propionyl-CoA do malonyl-CoA, jest to kluczowy krok w katabolizmie aminokwasów rozgałęzionych i kwasów tłuszczowych o nieparzystej długości łańcucha. Karboksylaza b-metylokrotonyl-CoA (MCC) katalizująca karboksylację 3-metylokrotonyl-CoA do 3-metyloglutakonyl-CoA, niezbędnego do katabolizmu leucyny i kwasu izowalerianowego, a karboksylaza acetyl-CoA (ACC) katalizuje karboksylację acetyl-CoA do malonyl-CoA, który jest niezbędny w biosyntezie kwasów tłuszczowych. Uwolnienie biotyny następuje przez degradację endogennych karboksylaz biotynozależnych, a następnie hydrolizę biotynylowanych peptydów lub biocytyny przez biotynidazę (BTD) obecną w osoczu krwi i cytoplazmie komórki (**rycina 2**).

Biotyna pełni funkcję enzymatyczną. Jest również regulatorem ekspresji genów. Wykazano, że brak biotyny wpływa na transkrypcję lub aktywność enzymatyczną enzymów wątrobowych (glukokinazy, kinazy pirogronianowej, 6-fosfofruktokinazy oraz transkarbamyazy ornityny) [10]. W ludzkich hepatocytach biotyna reguluje ekspresję receptora asjalo-glikoproteinowego (ASGR) poprzez aktywację sGC i zależnej od cGMP kinazy białkowej (PKG) [11]. Ponadto stwierdzono, że szlak transdukcji sygnału sGC-PKG regulują

Tabela 1. Zawartość biotyny w produktach żywnościowych [15].

Table 1. The biotin content in food products [15].

| Rodzaj produktu | Produkt żywnościowy | Zawartość biotyny (mg/100 g) |
|-------------------|---|------------------------------|
| Nabiał | Jajko (całe, smażone) | 21,4 |
| | Mleko 2% tłuszczu | 0,11 |
| | Ser Cheddar, łagodny | 1,4 |
| Mięso i ryby | Wątroba wołowa (smażona) | 41,6 |
| | Wątróbka drobiowa (smażona) | 187,2 |
| | Łosoś konserwowy | 5,9 |
| | Szynka z indyka | 0,73 |
| Owoce | Awokado | 0,96 |
| | Banany | 0,13 |
| | Jabłko | 0,02 |
| | Maliny | 0,18 |
| | Truskawki | 1,5 |
| Warzywa | Brokuły surowe | 0,94 |
| | Marchewki konserwowe | 0,62 |
| | Pomidory | 0,7 |
| Pieczywo | Bułka | 0,05 |
| | Chleb pełnoziarnisty | 0,07 |
| Orzechy i nasiona | Migdały, prażone, solone | 4,4 |
| | Orzechy pekan, świeże | 2,0 |
| | Orzechy włoskie, świeże | 2,59 |
| | Orzeszki ziemne, prażone, solone | 17,5 |
| | Płatki owsiane | 0,19 |
| Inne | Ziarna słonecznika, prażone, solone | 7,8 |
| | Chipsy ziemniaczane pieczone o smaku barbecue | 0,05 |
| | Frytki | 0,32 |

niedoboru biotyny. Spowodowane jest to hamowaniem wychwytu biotyny do pęcherzyków błony rąbka szczoteczki w jelicie cienkim [12, 14]. Leki przeciwdrgawkowe oraz hormony steroidowe zwiększają także katabolizm biotyny, stąd zalecana jest suplementacja biotyny u osób przewlekle zażywających te leki [14, 19]. Z kolei izotretynoina, antybiotyki oraz alkohol powodują zubożenie mikroflory jelitowej, przez co mogą zaburzać wchłanianie biotyny i także doprowadzić do jej niedoboru [12].

Wrodzony niedobór biotyny jest spowodowany autosomalną cechą recesywną prowadzącą do braku syntetazy holokarboksylazy lub biotynidazy. Kliniczne objawy niedoboru HCS oraz BTB można łagodzić poprzez suplementację biotyny w dawkach 5–20 mg/dobę. W tych przypadkach terapia musi być kontynuowana przez całe życie [10, 14]. Do objawów niedoboru biotyny należą: wypadanie włosów, łamliwość i kruchość paznokci, łojotokowe zapalenie skóry, zmęczenie, wzmożona senność, parestezje, encefalopatia,

neuropatia, bóle mięśniowe, zapalenie spojówek, spadek odporności organizmu, wypryskowe wysypki skórne, wady rozwojowe płodu, kwasica ketonowa. Przy dużym niedoborze biotyny mogą wystąpić zaburzenia neurologiczne [12, 14, 17].

Stwierdzono, że najlepszym markerem niedoboru biotyny jest zwiększone wydalanie z moczem jej metabolitu, kwasu 3-hydroksyzowalerianowego [12].

Preparaty z biotyną dostępne w polskich aptekach

Na polskim rynku farmaceutycznym jest obecnie kilkanaście produktów leczniczych zawierających biotynę. Dziesięć z nich to leki jednoskładnikowe, produkowane przez sześciu polskich producentów, w formie tabletek o zawartości substancji czynnej 5 mg lub 10 mg [20]. Jedenaście leków w postaci tabletek jest produktem złożonym, przeznaczonym dla kobiet w ciąży, który zawiera oprócz 0,2 mg biotyny 11 innych witamin i 7 związków mineralnych [21]. Pozostałe produkty lecznicze z biotyną dostępne w Polsce to dożylnie koncentraty wielowitaminowe przeznaczone do uzupełniania mieszanin do żywienia pozajelitowego [20].

Na polskim rynku wielokrotnie więcej niż leków jest suplementów diety z biotyną. Suplementy te można podzielić na jednoskładnikowe oraz złożone, gdzie w składzie jednej tabletki czy kapsułki znajduje się biotyna, a także najczęściej cynk, selen, inne witaminy z grupy B. Są to suplementy, których przeznaczeniem jest wzmacnianie i poprawianie kondycji włosów, skóry i paznokci. Dawki biotyny i kompozycja składników w tych suplementach jest różna, niektóre produkty tego typu zawierają ponad 20 różnych związków: witamin, minerałów, aminokwasów, wyciągów roślinnych. Nie można pominąć także dużej grupy suplementów z biotyną, które można określić jako preparaty witamin z grupy B (typu „B-complex”) czy też jako grupy preparatów z dzienną dawką wszystkich witamin oraz makro- i mikroelementów, przeznaczone dla różnych grup konsumentów (kobiet, mężczyzn, dzieci, sportowców czy kobiet w ciąży). Jednakże w ostatnim czasie pojawiają się suplementy z biotyną o zupełnie innych wskazaniach. W biotynę wzbogacono suplement diety (zawierający L-asparaginian L-ornityny, cholinę, wyciągi z liści karczocha, liści ostrokrzewu, korzenia cykorii i ostryżu), którego zadaniem jest utrzymanie zdrowej wątroby oraz suplement diety (zawierający wyciąg z nasion soi, wyciąg z szyszek chmielu, nasiona lnu, wapń i witaminę D₃) pomagający w łagodzeniu objawów menopauzy [22, 23]. Można przyjąć, że

takie działania producentów suplementów diety są podyktowane badaniami rynkowymi i dodatek biotyny ma podnieść atrakcyjność preparatu, gdyż biotyna jest dobrze rozpoznawalnym przez konsumentów i poszukiwanym składnikiem uzupełniającym dietę.

W jednoskładnikowych suplementach diety dawka biotyny zwykle waha się od 0,3 mg do 2,5 mg, w preparatach wieloskładnikowych bywa niższa (często około 0,05 mg). Największe deklarowane zawartości biotyny w suplementach diety wynosiły, tak jak w produktach leczniczych, nawet 10 mg w tabletkach/kapsułkach. W marcu 2016 r. Zespół do spraw Suplementów Diety działający przy Głównym Inspektoracie Sanitarnym podjął uchwałę w sprawie opinii dotyczącej maksymalnej ilości biotyny w suplementach diety, zgodnie z którą składnik ten nie powinien przekraczać 2,5 mg dziennie [24]. Należy pamiętać jednak, że Zespół jest organem opiniodawczo-doradczym Głównego Inspektora Sanitarnego działającym na podstawie art. 9 ust. 2a ustawy z dnia 14 marca 1985 r. o Państwowej Inspekcji Sanitarnej [25], jego uchwały nie stanowią obowiązującego prawa, lecz są źródłem wytycznych, którymi kierują się organy Państwowej Inspekcji Sanitarnej w zakresie oceny prawidłowości kwalifikacji produktów do grupy suplementów diety.

Na rynku polskim znajdują się także kosmetyki i dermokosmetyki (według prawa obowiązującego w Unii Europejskiej, dermokosmetyki nie stanowią szczególnej grupy kosmetyków. Decyzją producentów zostały one zakwalifikowane do specjalnych serii produktów z biotyną niedostępnych w drogeriach, a jedynie w obrocie aptecznym.). Witamina ta jest obecna w wielu produktach do włosów (szamponach, odżywkach), a także w preparatach do pielęgnacji paznokci (kremach, odżywkach), rzęs (w wielu rodzajach serum, odżywkach) i skóry (kremach, maseczkach, serach). Oczywiście, nie ma obowiązku podawania na opakowaniu składu ilościowego kosmetyków, jednak niektórzy producenci podają, że biotyna stanowi 0,05% kosmetyku (jest to maksymalna dawka tej witaminy w kosmetykach) [26].

Biotyna w dermatologii i trychologii

Badacze z dziedziny dermatologii dostrzegli, że w mediach tradycyjnych, a także w internecie, na portalach społecznościowych oraz w wielu reklamach zachwala się biotynę jako skuteczny składnik poprawiający stan skóry, paznokci oraz wpływający na ilość i jakość włosów [27–30]. Niestety metaanalizy danych z publikacji naukowych dowodzą, że większość reklamowanych działań tej witaminy nie ma potwierdzenia w badaniach

klinicznych na odpowiednim poziomie [12, 27, 28,]. W licznych artykułach przytacza się wyniki eksperymentów przeprowadzonych na bardzo małej grupie badanych, co nie pozwala wyciągnąć uogólnionych wniosków. Część z tych doniesień dotyczy osób ze stwierdzonym niedoborem biotyny (wrodzonym lub po stosowaniu kwasu walproinowego), a opisy przypadków, gdy biotyna pomagała na zaburzenia dermatologiczne u osób z prawidłowym poziomem tej witaminy są nieliczne [29]. W dwóch ośrodkach zauważono pozytywne efekty leczenia biotyną w dawce 5 mg na dobę u dziecka z zespołem włosów nieuczesanych – rzadką anomalią struktury włosów (włos jest trójkątny w przekroju, jasny a nawet biały, niemożliwy do stylizacji [29, 31]. W tej samej dawce dobowej u dziewięciu pacjentów odnotowano korzystne efekty w leczeniu biotyną zniszczonych paznokci, a w dawce o połowę niższej u dwóch pacjentów zmagających się z trachyonychią, tj. szorstkością paznokci. Poza badaniami poszczególnych przypadków, przeprowadzono kilka badań klinicznych na ten temat, lecz osoby zakwalifikowane do badań także miały niedobory biotyny lub poprawa stanu włosów czy skóry niekoniecznie były związane z podawaną witaminą (np. przy łysieniu plackowatym odrastanie włosów może być samoistne) [29].

Biotyna w leczeniu stwardnienia rozsianego

Stwardnienie rozsiane (ang. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą zapalną chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, na którą cierpi około 2,8 miliona ludzi na świecie [32]. Etiologia tej choroby jest wieloczynnikowa, udział w niej mają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe [33, 34]. Farmakoterapia stwardnienia rozsianego składa się na leczenie modyfikujące przebieg choroby oraz na terapię objawową [35]. Ponieważ biotyna jest kofaktorem karboksylaz PC, PCC, MCC oraz ACC, może wpływać na zwiększenie naprawy lub syntezy mieliny w oligodendrocytach przez zwiększoną podaż prekursorów kwasów tłuszczowych oraz uzupełnienie puli ATP do neuronów objętych hipoksją. Dlatego też postawiono hipotezę, że wysokie dawki biotyny mogą zapobiegać degeneracji ośrodkowego układu nerwowego [33, 36]. Wyniki badań pilotażowych, przeprowadzonych w grupie 23 pacjentów z postacią pierwotnie lub wtórnie postępującą SM, były obiecujące (dawka biotyny 100–300 mg/dobę), ponieważ u aż 91% badanych zauważono poprawę w zakresie przewlekłej neuropatii nerwu wzrokowego, hemianopii homonimicznej (tj. utraty widzenia w obu

lewych lub obu prawych połowach pola widzenia) lub mielopatii [37]. Kolejne już randomizowane i podwójnie zaślepienie badania kliniczne przeprowadzane na większych populacjach pacjentów nie przyniosły tak dobrych rezultatów. W badaniu, do którego zakwalifikowano 178 pacjentów z postępującą postacią stwardnienia rozsianego, tylko u 3,8% pacjentów otrzymujących wysokie dawki biotyny stwierdzono poprawę w zakresie niepełnosprawności, nie wykazano także znaczącej poprawy jakości życia. Natomiast zmniejszył się ból oraz dyskomfort odczuwany przez pacjentów. Co ciekawe, 25% pacjentów jest zdania, że ich stan i jakość życia uległy poprawie po stosowaniu wysokich dawek biotyny. Sugeruje to efekt objawowy lub placebo. Zatem, nie obserwowano wyraźnej poprawy niepełnosprawności w przebiegu choroby, choć biotyna może wpływać na poprawę jakości życia i zmniejszenie dyskomfortu odczuwanego przez pacjentów [38].

W innym, podobnym, badaniu w grupie 93 pacjentów nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy stanem zdrowia pacjentów leczonych biotyną (300 mg/dobę) i nieotrzymujących leku [36].

Badania kliniczne potwierdziły, że suplementacja wysokimi dawkami biotyny (najczęściej podaż doustna 100 mg biotyny trzy razy dziennie) charakteryzuje się wysokim profilem bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancją przez pacjentów. Działania niepożądane zaobserwowane podczas badań klinicznych w większości przypadków były łagodne: pacjenci doświadczali obrzęków, problemów skórnych oraz obserwowano zakłócenia w wynikach badań laboratoryjnych [34, 37, 38]. Zestawienie wyników badań klinicznych dotyczących stosowania wysokich dawek biotyny w SM przedstawia **tabela 2**.

Wpływ biotyny na wyniki badań laboratoryjnych

Stosowanie wysokich dawek biotyny w badaniach klinicznych sprawiło, że zaczęto analizować doniesienia na temat wpływu biotyny na wyniki rutynowych testów laboratoryjnych, które wykorzystują wiązanie biotyna-streptawidyna [42, 43]. Testy immunologiczne są wykorzystywane do oznaczania wielu związków w płynach fizjologicznych, np. hormonów tarczycy, parathormonu, troponiny, witaminy D, testosteronu, progesteronu, estrogenów, hormonu luteinizującego i folikulotropowego, a także niektórych markerów nowotworowych [42, 44]. Wyróżniamy dwa mechanizmy testów immunologicznych: kompetycyjny i niekompetycyjny. Testy są zaprojektowane tak, aby tworzyły niekwalencyjne wiązanie

biotyna-streptawidyna, więc biotyna wprowadzana egzogennie do organizmu może zakłócać to wiązanie, co będzie skutkowało osłabieniem sygnału, a więc może on spowodować, w zależności od testu, fałszywie ujemny lub fałszywie dodatni wynik [42, 43].

W teście niekompetycyjnym (test typu sandwich) próbkę pacjenta, przeciwciała wykrywające i biotynylowane dodaje się do naczynia reakcyjnego ze streptawidyną. Przeciwciała biotynylowane będą wiązać się ze streptawidyną, która wiąże je z fazą stałą. Próbka umieszczona będzie pomiędzy przeciwciałem biotynylowanym a wykrywającym. Sygnał będzie wprost proporcjonalny do stężenia analitu. Jeżeli we krwi pacjenta dojdzie do wzrostu stężenia egzogennej biotyny, to będzie się ona wiązać z miejscami na streptawidynie, blokując biotynylowane przeciwciała, a tym samym oznaczaną próbę [42-44]. Przeciwciała wykrywające zwiąże się z analitem, ale nie dojdzie do związania z fazą stałą i sygnał będzie fałszywie obniżony, co spowoduje fałszywie obniżony wynik oznaczania [42].

W teście kompetycyjnym próbkę od pacjenta, znakowany analit i biotynylowane przeciwciała również umieszcza się w naczyniu ze streptawidyną. Biotynylowane przeciwciała będą się wiązać ze streptawidyną, która tak jak poprzednio zwiąże je z fazą stałą. Próbka od pacjenta będzie konkurowała ze znakowanym analitem o wiązanie z biotynylowanymi przeciwciałami. Pozostały sygnał będzie odwrotnie proporcjonalny do stężenia próbki. Jednak, gdy w próbce krwi znajduje się nadmiar biotyny, to zwiąże się ona z miejscami streptawidyny, blokując możliwość przywiązania się biotynylowanych przeciwciał, a więc próby badanej. Biotynylowane przeciwciała zwiążą się z próbką, ale nie dojdzie do związania z fazą stałą. Przeciwciała z próbą zostaną wymyte, co spowoduje uzyskanie fałszywie obniżonego sygnału, a w efekcie fałszywie podwyższonego wyniku [42, 44]. Takie wyniki mogą skutkować złą diagnozą lub wprowadzeniem nieprawidłowego leczenia [42, 44].

Najczęstsze doniesienia literaturowe dotyczące takich błędów są związane z badaniami nad stanem tarczycy. Tyreotropina (TSH) jest oznaczana testem niekompetycyjnym, natomiast hormony tarczycy – trijodotyronina (T3) i tyroksyna (T4), testem kompetycyjnym. Podczas badania funkcji tarczycy, niski TSH, w połączeniu z wysokim T3 i T4, spowodowany interferencją biotyny, w badaniu może prowadzić do diagnozy nadczynności tarczycy [42]. Przegląd doniesień na temat wpływu biotyny na poziom TSH, T3 i T4 wykazał, że we wszystkich przypadkach, bez względu na wiek pacjenta zażywającego

Tabela 2. Podsumowanie badań klinicznych nad wpływem wysokich dawek biotyny na stan niepełnosprawności pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [36–41].
Table 2. Summary of clinical trials results on the influence of high doses of biotin on the disability status of patients with multiple sclerosis [36–41].

| Typ badania | Liczba pacjentów | Dawka biotyny [mg/dobę] | Czas trwania badania [miesiące] | Wyniki | Wniosek | Piśmiennictwo (rok publikacji) |
|--|--|---------------------------|--|--|--|--------------------------------|
| Niekontrolowane, niezasieplone, pilotażowe badania weryfikujące hipotezę | 23 | 100–300 | 2 do 36 średnia = 9,2 | U 91% badanych zauważono poprawę w zakresie przewlekłej neuropatii nerwu wzrokowego, hemianopii homonimicznej lub mielopatii. | Wysokie dawki biotyny mogą mieć wpływ na niepełnosprawność i progresję postępującego SM. | 37 (2015) |
| Podwójnie zasieplone, kontrolowane placebo | 154 grupa biotyny vs grupy placebo 103:51 (Stożek) | 300 (3 razy dziennie 100) | 24 (po 12 miesiącach wszyscy pacjenci dostawali biotynę) | Pierwszorządowym punktem końcowym było zmniejszenie niepełnosprawności w 9. miesiącu, potwierdzonym w 12. miesiącu, zdefiniowanym jako spadek w skali EDSS o ≥ 1 punkt ($\geq 0,5$ dla EDSS 6–7). 12,6% pacjentów leczonych biotyną osiągnęło pierwszorządowy punkt końcowy, wśród pacjentów otrzymujących placebo żaden pacjent tego nie osiągnął. | Leczenie wysokimi dawkami biotyny powoduje trwałe zmniejszenie niepełnosprawności u pacjentów z postępującym SM. Leczenie jest dobrze tolerowane. | 39 (2016) |
| Niekontrolowane, niezasieplone | 43 | 300 (w jednej dawce) | 3–12 | Brak dowodów na toksyczność biotyny oraz brak nowych zmian w MRI** mózgu. Żaden z wyników EDSS pacjentów nie uległ poprawie. U jednej trzeciej pacjentów pogorszył się stan zdrowia obserwowany jako osłabienie kończyn dolnych i pogorszenie równowagi. U kilku pacjentów stan się poprawił po odstawieniu biotyny. | Biotyna w wysokich dawkach była bezpieczna i dobrze tolerowana, ale nie dawała wymiernych długoterminowych korzyści. | 40 (2017) |
| Randomizowane, podwójnie zasieplone, kontrolowane placebo | 93 (grupa biotyny vs grupy placebo 65:28) | 300 | 6 (z 6-miesięczną fazą przedłużenia) | Pierwszorządowym punktem końcowym była zmiana ostrości wzroku mierzona w logarytmie minimalnego kąta rozdzielczości przy 100% kontraście wybranego oka. Oceniono pole widzenia, grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki i wyniki zdrowotne. Nie osiągnięto pierwszorządowego punktu końcowego. | Biotyna nie poprawiła istotnie ostrości wzroku u pacjentów z SM, doświadczających przewlekłej utraty wzroku. | 36 (2018) |
| Badanie prospektywne | 178 (stan pacjentów w skali EDSS wynosił $6,1 \pm 1,3$) | 300 | 12 | Po 12 miesiącach tylko 3,8% pacjentów miało lepszy wynik w skali niepełnosprawności EDSS. | Brak związku stosowania dużych dawek biotyny z wyraźną poprawą niepełnosprawności. | 38 (2019) |
| Randomizowane, podwójnie zasieplone, kontrolowane placebo; badanie wielośrodkowe | 642 grupa biotyny vs grupy placebo 326:316 | 300 (3 razy dziennie 100) | 15–27 średnia = 20,1 | U 12% pacjentów w grupie biotyny i 9% pacjentów w grupie placebo poprawił się stan niepełnosprawności w skali EDSS w 12. miesiącu, z potwierdzeniem w 15. miesiącu. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 84% pacjentów w grupie biotyny i u 85% pacjentów w grupie placebo. Jedna osoba zmarła w grupie biotyny, nie było zgonów w grupie placebo. | Wysokie dawki biotyny nie poprawiły znacząco niepełnosprawności lub szybkości chodzenia u pacjentów z postępującym SM. | 41 (2020) |

*Skala EDSS (ang. *Expanded Disability Status Scale*) – zwana także skalą rozszerzonej skali niewydolności ruchowej Kurtzkiego, opiera się na stwierdzeniu obecności objawów w typowym badaniu neurologicznym. Obserwacje są oceniane w skali od 1 do 9, odpowiednio w każdym układzie czynnościowym.

**MRI (ang. *Magnetic Resonance Imaging*) – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego.

biotynę, obserwowano niski lub prawidłowy poziom TSH i podwyższone poziomy T4 i T3. Badania wykonane ponownie po odstawieniu biotyny były w normie, a stopień odchylenia zależał od producenta i wrażliwości na biotynę wykorzystanych testów [44, 45].

Ważnym markerem, który jest oznaczany w testach immunologicznych niekompetycyjnych typu sandwich jest troponina (cTN). Nadmiar biotyny egzogennej, jak w przypadku TSH, powoduje wynik fałszywie obniżony. Brak wiedzy o prawdziwym, podwyższonym poziomie cTN może skutkować pominięciem diagnozy zawału mięśnia sercowego, co jest sytuacją zagrażającą życiu pacjenta [46].

Wszystkie kliniczne testy immunologiczne, wykorzystujące odczynniki biotynylowane i wiązanie biotyna-streptawidyna, należy uznać za potencjalnie podatne na zakłócenia ze strony egzogennej biotyny. Niektórzy producenci podają w ulotkach informację, że biotyna jest jednym z czynników zakłócających. Jednak takie dane podawane są rzadko. W ulotkach brakuje informacji, jakie dawki biotyny stosowane przez pacjenta wpływają na zakłócenie testów [44, 47].

Podsumowanie

Biotyna jest witaminą, bez której nie mogą zachodzić procesy biochemiczne w komórkach ssaków. Zbilansowana dieta dostarcza odpowiednie ilości biotyny, więc do niedoborów tej witaminy dochodzi bardzo rzadko. Producentów leków i suplementów diety z biotyną reklamują swoje produkty jako preparaty stymulujące wzrost włosów, skóry i paznokci, przez co przyciągają konsumentów [43, 46]. Niestety, badania kliniczne potwierdzające korzystny wpływ biotyny na stan skóry i jej przydatków u osób z prawidłowym poziomem tej witaminy są ograniczone. Z drugiej strony, suplementacja biotyną jest bezpieczna, związek ten nie kumuluje się w organizmie, a podczas badań nad leczeniem stwardnienia rozsianego udowodniono, że nawet wysokie dawki, 300 mg na dobę, są dobrze tolerowane przez pacjentów [37, 38]. Niestety, często pacjenci nie uznają za istotne i nie informują personelu medycznego o ich stosowaniu, dlatego warto przypominać o wpływie biotyny na wyniki wielu badań laboratoryjnych. Powinno się zalecać pacjentom odstawienie biotyny 48 godzin przed pobraniem krwi, a w przypadku pacjentów stosujących biotynę w dawkach powyżej 100 mg na dobę, należy rozważyć dłuższą karencję [44].

Piśmiennictwo

1. Lanska DJ. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(3): 246–253.
2. György P, Rose CS, Eakin RE, Snell EE, Williams RJ. Egg-white injury as the result of nonabsorption or inactivation of biotin. *Science* 1941; 93(2420): 477–478.
3. Seki M, Hatsuda M, Mori Y, Yoshida S, Yamada S, Shimizu T. A practical synthesis of (+)-biotin from L-cysteine. *Chemistry* 2004; 10(23): 6102–6110.
4. Corey EJ, Mehrotra MM. A simple and enantioselective synthesis of (–)-biotin. *Tetrahedron Lett.* 1988; 29: 57–60.
5. Bonrath W, Karge R, Netscher T, Roessler F, Spindler F. Biotin – The chiral challenge. *Chimia [Internet].* 2009; 63(5): 265.
6. Duliński R. Biotechnologiczne metody produkcji witamin z wykorzystaniem mikroorganizmów. *ŻNTJ* 2010; 1(68): 5–19.
7. Hymes J, Wolf B. Biotinidase and its roles in biotin metabolism. *Clin Chim Acta.* 1996; 255(1): 1–11. doi: 10.1016/0009-8981(96)06396-6.
8. Chatterjee NS, Kumar CK, Ortiz A, Rubin SA, Said HM. Molecular mechanism of the intestinal biotin transport process. *Am J Physiol.* 1999; 277(4): C605–C613. doi: 10.1152/ajpcell.1999.277.4.C605.
9. León-Del-Río A, Valadez-Graham V, Gravel RA. Holocarboxylase Synthetase: A Moonlighting Transcriptional Coregulator of Gene Expression and a Cytosolic Regulator of biotin utilization. *Annu Rev Nutr.* 2017; 37: 207–223. doi: 10.1146/annurev-nutr-042617-104653.
10. León-Del-Río A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. *J Inherit Metab Dis.* 2019; 42(4): 647–654. doi: 10.1002/jimd.12073.
11. Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, Gravel RA, Cervantes-Roldán R, Velázquez A, León-Del-Río A. Paradoxical regulation of biotin utilization in brain and liver and implications for inherited multiple carboxylase deficiency. *J Biol Chem.* 2004; 279(50): 52312–52318. doi: 10.1074/jbc.M407056200.
12. Patel DP, Swink SM, Castelo-Soccio L. A Review of the Use of Biotin for Hair Loss. *Skin Appendage Disord.* 2017; 3(3): 166–169. doi: 10.1159/000462981.
13. Said HM. Biotin: biochemical, physiological and clinical aspects. *Subcell Biochem.* 2012; 56: 1–19. doi: 10.1007/978-94-007-2199-9_1.
14. Zemleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. *Biofactors.* 2009; 35(1): 36–46. doi:10.1002/biof.8.
15. Staggs CG, Sealey WM, McCabe BJ, Teague AM, Mock DM. 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.
16. Thompson KG, Kim N. Dietary supplements in dermatology: A review of the evidence for zinc, biotin, vitamin D, nicotinamide, and Polypodium. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 84(4): 1042–1050. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.123.
17. 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/jama.2018.0611.
18. Zemleni 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
19. Wang KS, Mock NI, Mock DM. Biotin biotransformation to bisnorbiotin is accelerated by several peroxisome proliferators and steroid hormones in rats. *J Nutr.* 1997; 127(11): 2212–2216. doi: 10.1093/jn/127.11.2212.
20. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/>. Dostęp: 24.04.2022.
21. Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego Elevit Pronatal Dostępne w internecie: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/10540/characteristic>. Dostęp: 25.05.2022.
22. <https://www.aflofarm.com.pl/pl/produkty/suplementy-diety/hepaslimin-z-biotyna/>. Dostęp: 24.04.2022.
23. <https://www.aflofarm.com.pl/pl/produkty/suplementy-diety/climea-forte-plus/>. Dostęp 24.04.2022.
24. <https://www.gov.pl/web/gis/zespol-do-spraw-suplementow-diety>. Dostęp: 24.04.2022.
25. Dz. U. 2021 poz. 195. Ustawa z dnia 14 marca 1985 r. o Państwowym Inspekcji Sanitarnej – tekst ujednolicony. Dostępne w internecie: <https://isap.sejm.gov.pl/>. Dostęp: 24.04.2022.
26. <https://www.biotebal.pl/produkty-biotebal/biotebal-szampion-kosmetyk/pytania-i-odpowiedzi>. Dostęp: 24.04.2022.

27. Callender VD, Belpulsi D. Biotin alone or a science-driven nutritional multi-targeted approach? *J Drugs Dermatol*. 2019; 18(9): 952–953.
28. Soleymani T, Lo Sicco K, Shapiro J. The infatuation with biotin supplementation: Is there truth behind its rising popularity? A comparative analysis of clinical efficacy versus social popularity. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16(5): 496–500
29. Lipner SR. Rethinking biotin therapy for hair, nail, and skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(6): 1236–1238.
30. Walth CB, Wessman LL, Wipf A, Carina A, Hordinsky MK, Farah RS. Response to: “Rethinking biotin therapy for hair, nail, and skin disorders”. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79(6): e121–e124.
31. Boccaletti V, Zendri E, Giordano G, Gnetti L, De Panfilis G. Familial uncombable hair syndrome: ultrastructural hair study and response to biotin. *Pediatr Dermatol*. 2007; 24 (3): E14–E16.
32. Lane J, Ng HS, Poyser C, Lucas RM, Tremlett H. Multiple sclerosis incidence: A systematic review of change over time by geographical region. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 63: 103932.
33. Espiritu AI, Remalante-Rayco PPM. High-dose biotin for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 55: 103159.
34. Baldassari LE, Fox RJ. Therapeutic advances and challenges in the treatment of progressive multiple sclerosis. *Drugs* 2018; 78(15): 1549–1566.
35. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019; 26(1): 27–40.
36. Tourbah A, Gout O, Vighetto A, et al. MD1003 (High-Dose Pharmaceutical-Grade Biotin) for the Treatment of Chronic Visual Loss Related to Optic Neuritis in Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *CNS Drugs* 2018; 32(7): 661–672.
37. Sedel F, Papeix C, Bellanger A, Toutitou V, Lebrun-Frenay C, Galanaud D, Gout O, Lyon-Caen O, Tourbah A. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4(2): 159–169.
38. Couloume L, Barbin L, Leray E, Wiertlewski S, Le Page E, Kerbrat A, Ory S, Le Port D, Edan G, Laplaud DA, Michel L. High-dose biotin in progressive multiple sclerosis: A prospective study of 178 patients in routine clinical practice. *Mult Scler*. 2020; 26(14): 1898–1906.
39. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, De Sèze J, Debouverie M, Gout O, Clavelou P, Defer G, Laplaud DA, Moreau T, Labauge P, Brochet B, Sedel F, Pelletier J. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler*. 2016; 22(13): 1719–1731.
40. Birnbaum G, Stule J. High dose biotin as treatment for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 18: 141–143.
41. Cree BAC, Cutter G, Wolinsky JS, Freedman MS, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Arnold D, Kuhle J, Block V, Munschauer FE, Sedel F, Lublin FD. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19(12): 988–997.
42. Colon PJ, Greene DN. Biotin Interference in Clinical Immunoassays. *J Appl Lab Med*. 2018; 2(6): 941–951.
43. Kabiri P, Weiskirchen R, van Helden J. The biotin interference within interference suppressed immunoassays. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35(9): e23940. doi: 10.1002/jcla.23940
44. Samarasinghe S, Meah F, Singh V, Basit A, Emanuele N, Emanuele MA, Mazhari A, Holmes EW. Biotin interference with routine clinical immunoassays: understand the causes and mitigate the risks. *Endocr Pract*. 2017; 23(8): 989–998.
45. Barbesino G. Misdiagnosis of Graves’ Disease with Apparent Severe Hyperthyroidism in a Patient Taking Biotin Megadoses. *Thyroid*. 2016; 26(6): 860–863.
46. Frame IJ, Joshi PH, Mwangi C, et al. Susceptibility of Cardiac Troponin Assays to Biotin Interference. *Am J Clin Pathol*. 2019; 151(5): 486–493. doi: 10.1093/ajcp/aqy172.
47. Ostrowska M, Bartoszewicz Z, Bednarczuk T, Walczak K, Zgliczyński W, Glinicki P. The effect of biotin interference on the results of blood hormone assays. *Endokrynol Pol*. 2019; 70(1): 102–121.