

生物素

翁孟仕 黃光大 許瑞芬

前言

生物素為水溶性維生素 B 群之一，又稱為維生素 H。哺乳動物無法合成，必須從食物中攝取。生物素最重要的功能是當作輔酶以幫助脂質代謝中酵素反應的進行。研究亦指出，生物素可藉由 biotinylation 調控基因表現。

營養生化生理功能

一、理化性質

生物素在 1940 年被確認為一具有雙環結構的物質。其中一環具有 ureido 官能基 (-N-CO-N-)，而另一環具有硫基 (tetrahydrothiophene ring)。在自然界中，具有生物活性的生物素以 D-form 為主⁽¹⁾。

二、營養生化功能

目前已知生物素所參與的酵素反應有五種，分別是 acetyl-CoA carboxylase 1, 2、 β -methylcrotonyl-CoA carboxylase、propionyl-CoA carboxylase 以及 pyruvate carboxylase^(2,3)。在 ATP 與 holocarboxylase synthase (HCS) 酵素的作用可將生物素鍵結在脫輔基羧化酶的離胺酸的 ϵ -胺基上。此外，生物素也會結合在組蛋白 (histone) 的離胺酸上，進而影響染色質的結構，以達到調控基因表現的作用⁽⁴⁾。

根據 acetyl-CoA carboxylase 坐落在細胞的位置可分

為兩種。Acetyl-CoA carboxylase 1 位於細胞質中，acetyl-CoA carboxylase 2 則位於粒線體內⁽³⁾。兩者的催化反應均是將碳酸氫鹽 (bicarbonate) 轉變成 acetyl-CoA，並同時產生 malonyl CoA。Acetyl-CoA carboxylase 1 是細胞質合成脂肪酸的速率決定步驟酵素。相反的，acetyl-CoA carboxylase 2 則是在粒線體中參與調節脂肪酸氧化的過程。當細胞質中 malonyl CoA 過量時，會抑制脂肪酸往粒線體運送，進而抑制 acetyl-CoA carboxylase 2 所進行的脂肪酸氧化⁽⁵⁾。

Pyruvate carboxylase 位於粒線體中，其功能最主要是參與糖質新生的過程。將丙酮酸轉化成檸檬酸循環 (TCA cycle) 的中間產物草醋酸 (oxaloacetate)。所形成的草醋酸被送往肝臟、腎臟以及其他進行糖質新生的組織，以轉化成葡萄糖儲存。

Propionyl-CoA carboxylase 與 β -methylcrotonyl-CoA carboxylase 的組成中包括含有生物素的 α -次單元體與不含生物素的 β -次單元體。其作用在於羧化 propionyl-CoA 成爲 D-methylmalonyl CoA，並藉由外消旋作用由 D 型轉化成 L-型，之後再異構化形成 succinyl CoA 進入檸檬酸循環。當個體因缺乏生物素而導致體內 propionyl-CoA carboxylase 活性降低時，會導致尿液中的 3-hydroxypropionic acid 及 methylcitric acid 含量增加^(2,6)。此外 propionyl-CoA carboxylase 也參與膽固醇側鏈、奇數鏈脂肪酸以及多種胺基酸的代謝，如異白胺酸 (isoleucine)，纈胺酸 (valine)，甲硫胺酸 (methionine) 和蘇胺酸 (threonine)。

β -methylcrotonyl-CoA carboxylase 主要是參與白胺酸 (leucine) 的代謝反應⁽²⁾。生物素的缺乏會造成 β -methylcrotonyl-CoA carboxylase 的活性降低而產生 3-hydroxyisovaleric acid 以及 3-methylcrotonylglycine，並從尿液中排出。因此可測量尿液中這些不正常代謝物的含量，來評估個體是否有生物素缺乏的情形。

在正常的代謝過程中，這群具有生物素的酵素會被降解成 biocytin 或較具生物素連結的 lysyl 基 (biotin-linked lysyl residue) 的短鏈胜肽。接著這些胜肽藉由 biotinidase 的作用釋放出生物素，以進行循環利用⁽⁶⁾。

三、生理吸收代謝、個體存量與排泄

生物素以游離及與蛋白結合的型態存在於食物中，大部份以結合型態存在於肉類以及穀類，但穀類的生物素利用率較差，目前並不清楚為何會有此種差異⁽²⁾。結合型態的生物素經過 biotinidase 的作用後^(7,8)，藉由小腸刷狀膜上的生物素攜帶蛋白進行吸收。此外，研究證實生物素可藉由胎盤傳送至胎兒^(9,10)，由於胎兒無法累積生物素，因此胎盤是藉由被動擴散的方式運送生物素至胎兒。

利用化學鑑定方法已分析出微生物以及哺乳類動物的生物素代謝產物有十多種。大約一半的生物素在排泄出體外時，會先被代謝成 bisnorbiotin 以及 biotin sulfoxide。在人類血漿與尿液中生物素、bisnorbiotin 及 biotin sulfoxide 存在的比例是 3 : 2 : 1。另外在尿液中，亦鑑定出兩個含量較少的代謝產物，分別為 bisnorbiotin methyl ketone 以及 biotin sulfone^(11,12)。

生物素需要量評估與營養缺乏症

一、生物素缺乏症

長時間攝取生雞蛋⁽¹³⁾、未添加生物素之營養不良全靜脈營養病人及短腸症病人⁽¹⁴⁾會出現生物素缺乏的症狀。生物素缺乏的臨床症狀包括皮膚炎、結膜炎、掉髮及中樞神經異常⁽⁶⁾。成人攝取生蛋白或使用未添加生物素之全靜脈營養幾個月到一年後，會出現頭髮變細、髮色變淡的現象。成人缺乏生物素時，在眼睛、鼻子及嘴巴周圍會出現紅、鱗狀的皮膚疹，且多數有神經性症狀，包括憂鬱、昏睡、幻想及末梢感覺異常。研究指出，嬰兒使用未添加生物素之全靜脈營養三到六個月後會出現生物素缺乏的症狀。有兩名嬰兒的毛髮全掉，包含眼睫毛及眉毛⁽⁶⁾。且嬰兒比成人更容易出現生物素缺乏的症狀，此可能是因為成長所需要的生物素較高所致⁽⁵⁾。當嬰兒出現生物素缺乏的症狀時，皮膚疹及臉部脂肪出現不正常分佈，此症狀統稱 *biotin deficiency facies*。此外，耳朵及會陰口也會出現皮膚疹。所產生的皮膚疹類似皮膚念珠菌症 (*cutaneous candidiasis*)，且與鋅缺乏的症狀相似。生物素缺乏的嬰兒，會有肌肉無力、昏睡、成長遲緩及孤僻行為，這些症狀是因為生物素的缺乏造成神經系統受損。成人缺乏生物素時，因中樞神經受損也可能導致憂鬱症。

二、生化/功能性指標

1. 生物素與 3-羥基異戊酸 (3-hydroxyisovalerate) 的排泄
生物素的有效指標為生物素尿排泄量異常下降及 3-羥基異戊酸尿排泄量異常增加⁽¹⁵⁾。10 位自願受試者中有

9 人在給予生蛋白飲食 20 天後，其生物素尿排泄量達異常指標，且在 14 天時 3-hydroxyisovaleric acid 尿排泄量為 $272 \pm 92 \mu\text{mol/day}$ 超過正常值 ($195 \mu\text{mol/day}$)，顯示生物素的不足造成 β -methylcrotonyl CoA carboxylase 活性降低，並改變白胺酸 (leucine) 的代謝⁽¹⁵⁾。其他研究也指出，生物素缺乏會有生物素尿排泄量異常下降或 3-hydroxyisovaleric acid 尿排泄量異常增加，亦可能兩者同時發生^(16, 17)。此二指標並無性別上的差異。

2. 血漿生物素

低血漿生物素濃度並非生物素攝取不足的靈敏指標。在給予生蛋白飲食 20 天後，有一半的受試者其血漿生物素無明顯變化⁽¹⁵⁾。許多病例報告也發現相同的現象^(16, 17)。

3. 血漿脂質奇數鏈脂肪酸 (odd-chain fatty acid)

奇數鏈脂肪酸的堆積被認為是因 propionyl CoA carboxylase 缺乏所造成的。血漿脂質中奇數鏈脂肪酸的組成也許可以反應生物素的狀態^(18,19)，但其靈敏度及臨床應用仍有待確定。

生物素參考攝取量

最常用來評估生物素的攝入量是否充足的指標，主要來自以下幾點：(1) 臨床上觀察未添加生物素之全靜脈營養患者、先天代謝異常的個體以及攝食大量生蛋白個體；(2) 餵食生蛋白所誘發產生生物素缺乏的研究；(3) 生物素的生物利用率及藥物動力學。鑑於目前國內外對生物素需求量的研究結果不足，僅暫訂出足夠攝取量 (AI) 值。

1. 嬰幼兒足夠攝取量

Hirano 等人⁽²⁰⁾利用微生物法及酸水解法分析母乳中游離生物素含量，所得結果分別為 $3.8 \pm 1.2 \mu\text{g/L}$ 及 $5.2 \pm 2.1 \mu\text{g/L}$ ，此一結果比先前研究利用生物測定法所得的總生物素含量 $4.5 \mu\text{g/L}$ ⁽²¹⁾及 $7 \mu\text{g/L}$ 稍高⁽²²⁾。嬰兒的生物素足夠攝取量是以母乳所供應的生物素量為基準。母乳中生物素濃度範圍在每公升 3.9–12.7 微克^(20,21,23)，平均約每公升 6 微克。以國人第 6 個月平均母乳輸出重量為每天 0.787 公斤⁽²⁴⁾，以此推估其體積約為 0.78 公升計算，故生物素足夠攝取量是 5 微克/天 ($0.78 \times 6=4.68$)，若以嬰兒年齡從 0 到 6 個月時參考嬰兒體重 6 公斤則可推算出此時嬰兒每天每公斤體重生物素足夠攝取量是 0.83 微克 ($5/6 = 0.83$)。嬰兒年齡從 0 到 6 個月時參考嬰兒體重 6 公斤且 7 至 12 個月參考嬰兒體重 8.5 公斤推算，7 至 12 個月嬰兒足夠攝取量相當於 6.5 微克/天 ($5 \times (8.5/6)^{0.75} = 6.49$)，換算成此時嬰兒每天每公斤體重生物素足夠攝取量是 0.76 微克 ($6.5/8.5 = 0.76$)。

嬰兒的足夠攝取量		
0-6 月	5.0 微克/天	約 0.83 微克/公斤
7-12 月	6.5 微克/天	約 0.76 微克/公斤

2. 兒童及青少年足夠攝取量

兒童及青少年之足夠攝取量由嬰兒攝取量利用體重外推法得到，其中體重是採用男女性參考體重的平均值，因此生物素足夠攝取量訂為：

1-3 歲為 8.5 微克/天 [$5 \times (13/6)^{0.75}=8.93$] ；

- 4-6 歲為 12 微克/天 [$5 \times (19.5/6)^{0.75}=12.1$] ；
- 7-9 歲為 16 微克/天 [$5 \times (27.5/6)^{0.75}=15.7$] ；
- 10-12 歲為 20 微克/天 [$5 \times (38.5/6)^{0.75}=20.2$] ；
- 13-15 歲為 25 微克/天 [$(5 \times (52/6)^{0.75}=25.3$] ；
- 16-18 歲為 27 微克/天 [$(5 \times (56.5/6)^{0.75}=26.9)$] 。

3. 成人足夠攝取量

成人之足夠攝取量也是以嬰兒攝取量為基準，再採用男女性參考體重的平均值，利用外推法得到成人每日足夠攝取量為 30 微克。高齡者目前並無證據顯示生物素需要量與一般成人不同⁽²⁵⁾，因此仍訂為 30 微克。另外以台灣地區第三次國民營養調查結果中各類食物攝取量⁽²⁶⁾，粗略估算國人男性與女性生物素之攝取量，得到結果為男性平均每日攝取 29 微克，女性 22 微克。

4. 懷孕及哺乳婦足夠攝取量

懷孕時有些婦女血液中生物素濃度降低^(27, 28)，且 3-hydroxyisovaleric acid 尿排泄量增加⁽²⁹⁾，但這是否為懷孕期間的正常現象或意謂需要量增加，目前仍不確定。因此懷孕婦女的足夠攝取量仍訂為與一般成人相同。哺乳婦女若每天分泌 780 毫升母乳，則每天需要補充 5 微克生物素，因此哺乳婦女每日足夠攝取量訂為 35 微克。

國人生物素營養狀態與慢性疾病風險相關性

一、主要食物來源

研究指出，生物素廣泛存在於動、植物性食物中，其中以動物性食物含量最多，如畜肉、魚肉、動物肝臟、蛋

以及奶製品等。根據 Staggs 等人⁽³⁰⁾於 2004 年所作的研究指出，所有食物中，以熟的雞肝生物素含量最高，每公克含有 1.872 微克，其次分別為烹煮過的牛肝 (0.4 微克/公克) 及蛋黃 (0.2 微克/公克)。而植物性來源中，以酵母的生物素含量最高，每公克含有 0.2 微克，其次分別為堅果類中烘培過的花生 (0.175 微克/公克)、葵花籽 (0.078 微克/公克) 以及杏仁 (0.044 微克/公克)。

二、攝取量以及生化營養狀態

由於生物素廣泛存在於各類食品中，只有在長期的特殊飲食以及短腸症患者才會產生生物素缺乏的問題，一般正常飲食下不會缺乏。此外，由於目前缺乏國人對生物素攝取量及營養狀況的整體性資料，因此暫時無法評估國人的生物素攝取量及營養狀況。

三、慢性疾病風險相關性

臨床上發現，生物素的缺乏會造成皮膚炎、結膜炎、頭髮脫落以及中樞神經系統異常。產生皮膚炎的主要原因，可能是生物素的缺乏導致 *carboxylase* (特別是 *acetyl-CoA carboxylase*) 失去活性，造成脂肪代謝異常⁽¹⁾。此外，動物及人體實驗均發現生物素缺乏會導致嚴重的血脂異常。Revilla-Monsalve 等人⁽³¹⁾指出，給予受試者連續 28 天的生物素 15 毫克，可有效降低糖尿病患者及非糖尿病受試者血清三酸甘油酯及極低密度脂蛋白濃度，但並未顯著改變血糖、胰島素及總膽固醇濃度。

生物素被認為具有刺激胰臟 β -細胞分泌胰島素，加速肝臟與胰臟進行糖解作用⁽³²⁾，及增加肌肉組織對胰島素

敏感性的作用⁽³³⁾。早在 1985 年 Cggeshall 等人⁽³⁴⁾的研究指出，第一型糖尿病患者每天攝取 16 毫克生物素一個星期後，可降低其空腹血糖值達 50 %。日本的一項研究也指出，第二型糖尿病患者體內生物素的含量比健康族群低，而給予這些患者口服3毫克生物素一個月後，可使糖尿病患者空腹血糖值降低 45 %，但對健康族群的空腹血糖值沒有影響⁽³⁵⁾。然而 Baez-Saldana 等人⁽³⁶⁾的實驗指出，每天給予第二型糖尿病患者與健康個體三次 5 毫克的生物素長達 28 天，受試者血糖、胰島素及血脂皆無任何顯著變化。綜合以上研究的結果可知，生物素是否具有調節糖尿病患者血糖及血脂肪的作用，還需進一步釐清。

先天性生物素缺乏症、holocarboxylase synthetase 缺乏症患者以及體內生物素的缺乏容易造成 multiple carboxylase deficiency。先天性疾病患者即早給予補充生物素的治療，可以降低併發症的產生，但若延緩給予生物素，則易對神經系統產生不可逆之傷害。此外，先天性生物素缺乏的女性常出現慢性陰道念珠菌病 (Chronic Vaginal Candidiasis)，而患者持續服用生物素三個月後，此症狀完全解除。

抽菸會加速體內營養素的流失，而 Sealey 等人⁽³⁷⁾於 2004 年的調查中指出，抽菸之女性族群會導致體內生物素的流失，而使身體處於生物素瀕臨缺乏的狀態。此外，懷孕婦女若在胎兒發育的過程中處於生物素缺乏的沉狀，易造成胎兒猝死⁽³⁸⁾。由以上研究可知，孕婦抽煙可能導致生物素的缺乏，進而增加胎兒猝死的機率。

綜合以上結果可以得知，生物素的缺乏會導致皮膚

炎、降低糖尿病患者血糖利用率、multiple carboxylase deficiency 以及慢性陰道念珠菌病等，而補充生物素可改善以上症狀。此外，孕婦應避免抽菸，以降低胎兒猝死的機率。

過量危害與毒性

目前尚無動物或人類的研究指出攝取高量生物素會產生毒性。給予生物素反應先天性代謝異常和後天生物素缺乏症的患者每天口服 200 毫克或以靜脈每天注射 20 毫克的生物素治療，均無出現毒性狀況⁽²⁾。故在缺乏強而有力的證據下，暫不訂定最高容許劑量。

表一、各年齡層幼童兒童與青少年生物素足夠攝取量 (AI)

		BW	平均 BW	$(\text{BW}/\text{BW}_{0-6\text{mo}})^{0.75}$	$\text{AI}=\text{AI}_{\text{adult}} \times \text{F}$	建議 AI
1-3 歲	男	13	13	1.786	8.9	9
	女	13				
4-6 歲	男	20	19.5	2.421	12.1	12
	女	19				
7-9 歲	男	28	27.5	3.132	15.7	16
	女	27				
10-12 歲	男	38	38.5	4.032	20.2	20
	女	39				
13-15 歲	男	55	52	5.051	25.3	25
	女	49				
16-18 歲	男	62	56.5	5.376	26.9	27
	女	51				
19 歲-	男	64	58	5.48	27.4	30
	女	52				

表二、生物素參考攝取量

生物素參考攝取量 (AI)	
年齡	微克 (µg)
0-6 月	5 (約 0.83 微克/公斤)
7-12 月	6.5 (約 0.76 微克/公斤)
1-3 歲	9
4-6 歲	12
7-9 歲	16
10-12 歲	20
13-15 歲	25
16-18 歲	27
19-30 歲	30
31-50 歲	30
51-70 歲	30
71 歲-	30
懷孕 第一期	30
懷孕 第二期	30
懷孕 第三期	30
哺乳期	35

參考文獻

1. American College for Advancement in Medicine. Biotin. *Altern Med Rev.* 2007; 12:73-8.
2. Knowles JR. The mechanism of biotin-dependent enzymes. *Ann Rev Biochem.* 1989; 58:195-221.
3. Kim KH, McCormick DB, Bier DM, Goodridge AG. Regulation of mammalian acetyl-coenzyme A carboxylase. *Ann Rev Nutr.* 1997; 17:77-99.
4. Camporeale G, Oommen AM, Griffin JB, Sarath G, Zempleni J. K12-biotinylated histone H4 marks heterochromatin in human lymphoblastoma cells. *J Nutr Biochem.* 2007; 18:760-8.
5. Zempleni J, Wijeratne SS, Hassan YI. Biotin. *Biofactors.* 2009; 35:36-46.
6. Mock DM. Biotin. 7th ed. In: Ziegler EE, Filer LJ Jr, eds.

- Present Knowledge in Nutrition, Washington, DC: ILSI Nutrition Foundation, 1996: 220-35.
7. Wolf B, Grier RE, McVoy JR, Heard GS. Biotinidase deficiency: A novel vitamin recycling defect. *J Inherit Metab Dis.* 1985; 8:53-8.
 8. Chauhan J, Dakshinamurti K. Role of human serum biotinidase as biotin-binding protein. *Biochem J.* 1988; 256:265-70.
 9. Hu ZQ, Henderson GI, Mock DM, Schenker S. Biotin uptake by basolateral membrane vesicles of human placenta: Normal characteristics and role of ethanol. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1994; 206:404-8.
 10. Schenker S, Hu Z, Johnson RF, Yang Y, Frosto T, Elliott BD, Henderson GI, Mock DM. Human placental biotin transport: Normal characteristics and effect of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993; 17:566-75.
 11. Zempleni J, McCormick DB, Mock DM. Identification of biotin sulfone, bisnorbiotin methyl ketone, and tetranorbiotin-1-sulfoxide in human urine. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65:508-11.
 12. Mock DM, Heird GM. Urinary biotin analogs increase in humans during chronic supplementation: The analogs are biotin metabolites. *Am J Physiol.* 1997; 272:E83-5.
 13. Baugh CM, Malone JH, Butterworth CE Jr. Human biotin deficiency. A case history of biotin deficiency induced by raw egg consumption in a cirrhotic patient. *Am J Clin Nutr.* 1968; 21:173-82.
 14. Mock DM, Delorimer AA, Liebman WM, Sweetman L, Baker H. Biotin deficiency: An unusual complication of parenteral alimentation. *N Engl J Med.* 1981;304:820-3
 15. Mock NI, Malik MI, Stumbo PJ, Bishop WP, Mock DM. Increased urinary excretion of 3-hydroxyisovaleric acid and decreased urinary excretion of biotin are sensitive early indicators of decreased status in experimental biotin deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65:951-8.
 16. Carlson GL, Williams N, Barber D, Shaffer JL, Wales S,

- Isherwood D, Shenkin A, Irving MH. Biotin deficiency complicating long-term total parenteral nutrition in an adult patient. *Clin Nutr.* 1995;14:186-90.
17. Mock DM, Baswell DL, Baker H, Holman RT, Sweetman L. Biotin deficiency complicating parenteral alimentation: Diagnosis, metabolic repercussions, and treatment. *J Pediatr.* 1985;106:762-9.
 18. Kramer TR, Briske-Anderson M, Johnson SB, Holman RT. Effects of biotin deficiency on polyunsaturated fatty acid metabolism in rats. *J Nutr.* 1984;114:2047-52.
 19. Mock DM, Johnson SB, Holman RT. Effects of biotin deficiency on serum fatty acid composition: Evidence for abnormalities in humans. *J Nutr.* 1988;118:342-8.
 20. Hirano M, Honma K, Daimatsu T, Hayakawa K, Oizumi J, Zaima K, Kanke Y. Longitudinal variations of biotin content in human milk. *Int J Vitam Nutr Res.* 1992;62:281-2.
 21. Salmenpera L, Perheentupa J, Pispala JP, Siimes MA. Biotin concentrations in maternal plasma and milk during prolonged lactation. *Int J Vitam Nutr Res.* 1985;55:281-5.
 22. Paul AA, Southgate DAT. McCance and Widdowson's *The Composition of Foods*. London: Her Majesty's Stationery Office. 1978.
 23. Mock DM, Mock NI, Langbehn SE. Biotin in human milk: Methods, location, and chemical form. *J Nutr.* 1992;122:535-45.
 24. 蘇郁芬、盧立卿、林家慧、謝武勳、方麗容。評估臺灣嬰兒六個月前母乳攝取量及營養狀態之研究。臺灣營養學會雜誌 2009; 34:11-21。
 25. National Academy Press, Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic acid, Biotin, and Choline*. Washington, D.C. 1998.
 26. 吳幸娟、章雅惠、方佳雯、潘文涵。台灣地區成人攝

取的食物總重量、熱量值及三大營養素的食物來源。國民營養現況:1993-1996 國民營養健康狀況變遷調查結果，pp.51-82.行政院衛生署。

27. Bhagavan HN. Biotin content of blood during gestation. *Int J Vitam Nutr Res.* 1969; 39:235-7.
28. Dostalova L. Vitamin status during puerperium and lactation. *Ann Nutr Metab.* 1984; 28:385-408.
29. Mock DM, Stadler DD, Stratton SL, Mock NI. Biotin status assessed longitudinally in pregnant women. *J Nutr.* 1997;127:710-6.
30. 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;17:767-76.
31. Revilla-Monsalve C, Zendejas-Ruiz I, Islas-Andrade S, Báez-Saldaña A, Palomino-Garibay MA, Hernández-Quiróz PM, Fernandez-Mejia C. Biotin supplementation reduces plasma triacylglycerol and VLDL in type 2 diabetic patients and in nondiabetic subjects with hypertriglyceridemia. *Biomed Pharmacother.* 2006;60:182-5.
32. Furukawa Y. Enhancement of glucose-induced insulin secretion and modification of glucose metabolism by biotin. *Nippon Rinsho.* 1999;57:2261-9.
33. McCarty MF. cGMP may have trophic effects on beta cell function comparable to those of cAMP, implying a role for high-dose biotin in prevention/treatment of diabetes. *Med Hypotheses.* 2006;66:323-8.
34. Cggeshall JC, Heggors JP, Robson MC, Baker H. Biotin status and plasma glucose in diabetics. *Ann N Y Acad Sci.* 1985;447:389-92.
35. Maebashi M, Makino Y, Furukawa Y, Ohinata K, Kimura S, Takao S. Therapeutic evaluation of the effect of biotin on hyperglycemia in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr.*

- 1993;14:211-8.
36. Báez-Saldaña A, Zendejas-Ruiz I, Revilla-Monsalve C, Islas-Andrade S, Cárdenas A, Rojas-Ochoa A, Vilches A, Fernandez-Mejia C. Effects of biotin on pyruvate carboxylase, acetyl-CoA carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, and markers for glucose and lipid homeostasis in type 2 diabetic patients and nondiabetic subjects. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:238-43.
 37. Sealey WM, Teague AM, Stratton SL, Mock DM. Smoking accelerates biotin catabolism in women. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:932-5.
 38. Johnson AR, Hood RL, Emery JL. Biotin and the sudden infant death syndrome. *Nature.* 1980;285:159-60.