

|  |  |   |
|--|--|---|
| e-ISSN: 2345-0592<br><b>Online issue</b><br>Indexed in <i>Index Copernicus</i> | <b>Medical Sciences</b><br><br>Official website:<br><a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a> |  |
|--|--|---|

## Vitamin B6 deficiency causes and neurological symptoms

Petrauskaite Ieva<sup>1</sup>, Proseviciute Ruta<sup>1</sup>, Sarnauskas Tomas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

### Abstract

Vitamin B6, or pyridoxine, participates in many processes in the human organism. It catalyses various enzyme reactions, acts as an antioxidant, modulator of steroid receptors and even has an antiepileptic effect. Deficiency of this vitamin is often related to altered metabolic pathways of folate and 1-carbon, impaired DNA synthesis, reparation and methylation. Therefore, the lack of it may correlate with the development of malignant processes (i.e. colorectal cancer). People get pyridoxine from food in various forms but once it enters our body, it is converted into pyridoxal phosphate, which is the only active form of vitamin B6 and is responsible for the majority of its functions. The absorption of the vitamin occurs in the small intestine, while the excess is excreted with urine. There are many possible reasons for the deficiency of pyridoxine. As a primary lack of the vitamin is very rare, secondary deficiency is usually diagnosed. It can be caused by excessive use of alcohol or pyridoxine inactivating drugs such as isoniazid or oral contraceptives. The lack of vitamin B6 is also related to chronic kidney diseases, especially because in these cases people need to follow specific diet recommendations and the excretion of the vitamin with urine or dialysate is altered. Another reason for low pyridoxine levels can be inflammatory bowel disease which manifests with malabsorption and excessive elimination of various substances from the body. When the deficiency of vitamin B6 reaches certain levels, it usually causes neurological symptoms. The lack of pyridoxine can lead to neonatal epileptic seizures that are resistant to antiepileptic drugs. It is also observed that in older people the amount of this vitamin correlates with the memory function. Therefore, it can have an impact on the cognitive state of the patients with Alzheimer's disease. Vitamin B6 deficiency can also cause peripheral neuropathies and hyperhomocysteinemia which can lead to ischemic processes (i.e. ischemic stroke). Treatment of the lack of vitamin B6 depends on the main disease, severity of symptoms and general health of the patient. Acute

neurological symptoms, such as seizures, should be treated immediately with an intravenous vitamin B6 injection. In other cases it is important to maintain adequate levels of pyridoxine in the organism, treat the main disease and remove the cause of the deficiency if possible.

**Keywords:** Vitamin B6, pyridoxine, pyridoxal phosphate, deficiency, neurological symptoms.

## Vitamins B6 deficiency and neurological symptoms

Petrauskaitė Ieva<sup>1</sup>, Prosevičiūtė Rūta<sup>1</sup>, Šarnauskas Tomas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva*

### Santrauka

Vitaminas B6, arba piridoksinas, dalyvauja daugelyje organizmo procesų - katalizuoja fermentines reakcijas, veikia kaip antioksidantas, steroidų receptorių modulatorius, netgi pasižymi antiepileptiniu poveikiu. Šio vitamino trūkumas yra siejamas ir su folatų bei metionino metabolizmo kelių pakitimais, sutrikusia DNR sinteze, reparacija ir metilinimu, tad galimai vitamino stoka siejama su vėžio (pvz., storosios žarnos) išsivystymu. Su maistu piridoksinas gaunamas įvairiais pavidalais, tačiau žmogaus kūne jis yra verčiamas į vienintelę aktyvią formą – piridoksolio fosfatą, kuri ir atsakinga už didžiąją dalį medžiagos funkcijų. Vitamins B6 absorption occurs in the intestine, and excess is excreted in urine. Piridoksino stokos priežastys gali būti įvairios. Dažniausiai nustatomas antrinis trūkumas dėl ilgalaikio gausaus alkoholio bei piridoksino inaktyvuojančių vaistų, tokių kaip izoniazidas ar peroraliniai kontraceptikai, vartojimo. Vitamins B6 deficiency is also associated with chronic kidney disease, where specific dietary recommendations (diet with less protein, phosphorus, potassium) and vitamin supplementation (diet with less protein, phosphorus, potassium) and dialysis are used. One of the causes of B6 deficiency is inflammatory bowel disease, which is characterized by malabsorption and excess for the organism. Adequate intake of B6 is important for the prevention of neurological symptoms. It is noted that B6 deficiency can lead to the development of epilepsy in patients with epilepsy, who are treated with parenteral B6. It is noted that for older people, the amount of B6 is related to the function of memory, so the use of B6 or its deficiency can affect the function of memory in patients with Alzheimer's disease, cognitive impairment. One of the neurological symptoms of B6 deficiency is peripheral neuropathy, which is caused by demyelination of peripheral nerves, which is caused by the deficiency of pyridoxal phosphate.

trūkimui. Taip pat, nepakankamas piridoksino kiekis gali sąlygoti hiperhomocisteiniją, kuri sukelia išeminius pažeidimus (pvz., išeminį galvos smegenų insultą). Vitamino B6 stokos korekcija priklauso nuo keleto svarbių aspektų – pagrindinės ligos, simptomų sunkumo ir bendros paciento būklės. Esant ūmiai vitamino stokos sukeltai simptomatikai, pavyzdžiui, traukulių priepuoliui, reikėtų nedelsiant atlikti intraveninę vitamino injekciją. Kitais atvejais svarbu užtikrinti adekvačią vitamino B6 koncentraciją organizme, jei įmanoma pašalinti stokos priežastį bei gydyti pagrindinę ligą.

**Raktažodžiai:** Vitaminas B6, piridoksinas, piridoksolio fosfatas, stoka, neurologiniai simptomai.

### **Vitamino B6 šaltiniai, funkcijos ir apykaita organizme.**

Chemiškai vitaminas B6 yra 2-metil-3-hidroksi-5-hidroksimetil-piridino derivatas. Tam tikros šios molekulės dalys (C4) gali būti pakeičiamos kitomis, taip gaunami įvairūs junginiai – piridoksinas, piridoksaminas, piridoksalis. 5' alkoholio grupė gali būti esterifikuojama, susidarant atitinkamai piridoksino 5'-fosfatui, piridoksamino 5'-fosfatui bei piridoksolio 5'-fosfatui. Piridoksinas taip pat gali jungtis su gliukoze, susidarant piridoksino beta-gliukozidui [1].

Vitamino B6 šaltiniai žmogui yra du – maistas ir žarnyno mikrobiota. B6 randama gyvuliniuose (mėsoje, kiaušinio trynyje) ir augaliniuose (ankštinėse kultūrose, bulvėse, duonoje) produktuose bei mielėse. Su maistu vitaminas B6 gaunamas skirtingų junginių pavidalu. Vaisiuose ir daržovėse dominuoja piridoksinas bei jo fosfatas ir gliukozidas, mėsoje ir žuvyje – piridoksamino ir piridoksolio fosfatai. Manoma, kad žarnyno mikrobiota yra svarbus vitamino B6 šaltinis, nes nors žmonių mityba yra labai įvairi,

maistinis šio vitamino trūkumas nustatomas itin retai [1].

Piridoksolio 5'-fosfatas yra vienintelė vitamino B6 forma, kuri veikia kaip kofaktorius fermentinėse reakcijose, katalizuojamose liazių, izomerazių ir transferazių klasių fermentų. Įvykus kondensacijai su amino grupe, esančia aminorūgštyse, susidaro Šifo (Schiff) bazė, kuri ir dalyvauja minėtose reakcijose [2]. Šiuo metu žinoma, jog piridoksolio fosfatas katalizuoja apie 70 procesų žmogaus organizme, susijusių su aminorūgščių ir neurotransmiterių, folatų ir metionino, angliavandenių ir riebalų metabolizmu, baltymų ir poliaminų sinteze, mitochondrijų funkcija ir eritropoeze (hemo biosinteze) [3]. Be dalyvavimo fermentinėse reakcijose, vitamino B6 dariniai gali veikti kaip antioksidantai, steroidų receptorių modulatoriai, dalis pasižymi antiepileptiniu poveikiu [4-6].

Su maistu į organizmą patekęs vitaminas B6 yra absorbuojamas žarnyne. Absorbuojamos tik nefosforilintos vitamino formos, todėl, jei reikia, junginys prieš tai yra hidrolizuojamas [7-8]. Patekę į enterocitus, piridoksinas, piridoksaminas ir piridoksalis yra verčiami į piridoksolio fosfatą (šie procesai gali vykti iškart ląstelėje arba vėliau,

patekus į kepenis) – iš pradžių jie yra refosforilinami veikiant piridoksaliao kinazei, o vėliau, gauti piridoksino ir piridoksamino fosfatai, veikiant nuo flavino mononukleotido priklausančiam fermentui bei piridoksino ir piridoksamino fosfato oksidazei, paverčiami piridoksaliao fosfatu. Gautas piridoksaliao fosfatas kepenis palieka susijungęs su lizinu 190, esančiu albumino paviršuje [9]. Kai vitamino B6 organizmui pakanka, perteklinis piridoksaliao fosfatas yra defosforilinamas kepenyse ir gautas piridoksaliao oksiduojamas iki piridoksinės rūgšties bei išskiriamas su šlapimu.

Tam, kad piridoksaliao fosfatas pereitų hematoencefalinį barjerą, reikalinga jo disociacija nuo albumino ir defosforilinimas iki piridoksaliao (jį vykdo nespecifinė alkalino fosfatazė). Patekęs į smegenis, piridoksaliao fosfatas vėl yra fosforilinamas piridoksaliao kinazės ir tarsi „įstringa“ smegenų ląstelėse ir kraujagysliniame darinyje, iš kurio vėliau patenka į cerebrospinalinį skystį [10]. Norint, kad iš smegenų skysčio piridoksaliao fosfatas patektų į smegenų ląsteles, vėl reikalingas junginio defosforilinimas.

Vitaminas B6 yra būtinas kofermentas serino hidroksimetiltransferazei, kuri veikia kaip fermentas 5,10-metilentetrahidrofolato sintezėje iš tetrahidrofolato. 5,10-metilentetrahidrofolatas reikalingas sintetinant nukleotidus (purinus ir timidilata), kurie yra svarbi DNR molekulės struktūrinė dalis. Taip pat 5,10-metilentetrahidrofolato molekulę galima redukuoti į 5-metilhidrofolatą - tokiu atveju jis yra panaudojamas homocisteino remetilinimui į metioniną, dalyvaujant metionino sintazei. Metioninas yra S-adenosilmetionino prekursorius

, kuris panaudojamas metilinimo reakcijose (pavyzdžiui, DNR metilinimo), nes šis junginys yra universali metilo grupė. Remiantis įvairiais tyrimais, atliktais su gyvūnais, vitamino B6 trūkumas yra siejamas su sutrikusiais folatų ir metionino metabolizmo keliais (angl. one carbon cycle). Taip pat, nepakankamas vitamino B6 kiekis sutrikdo DNR sintezę, reparaciją ir metilinimą, o šie pokyčiai galimai atlieka svarbų vaidmenį vystantis storosios žarnos vėžiui. Be šio vitamino svarbaus vaidmens įvairiuose organizme vykstančiuose procesuose, jis yra reikalingas gliutationo sintezei iš homocisteino (per cistioną ir cisteiną) [11].

### **Piridoksino stokos priežastys**

Pirminis (dietinis) vitamino B6 trūkumas yra labai retas, dažniausiai kartu išryškėja ir folinės rūgšties bei vitamino B12 stygius. Pagrindinė priežastis - dėl perteklinio maisto apdoravimo sumažėja šios biologiškai aktyvios medžiagos kiekis maisto produktuose [12]. Antrinė stoka yra kur kas dažnesnė, paprastai susijusi su įvairiomis ligomis ar būklėmis, kurios sutrikdo vitamino B6 apykaitą organizme:

#### **1. Ilgalaikis gausus alkoholio vartojimas**

Žema plazmos piridoksaliao fosfato koncentracija randama asmenims, kurie yra priklausomi nuo alkoholio vartojimo. Alkoholis skildamas virsta acetaldehidu, kuris sumažina piridoksaliao fosfato gamybą ląstelėse ir konkuruoja su juo dėl prisijungimo prie plazmos baltymų. Taip pat alkoholis sutrikdo folatų ir metionino ciklus (angl. one-carbon cycle), veikdamas vitamino B6 ir folatų absorbciją, skaidymą bei inhibuodamas fermentą metionino sintazę. Žinoma, jog dideli

suvartojamo alkoholio kiekiai susiję su sumažėjusia glutationo koncentracija [11].

## **2. Piridoksiną inaktyvuojančių vaistų vartojimas**

### **2.1. Isoniazidas**

Šis antibiotikas, skiriamas tuberkuliozei gydyti, sukelia funkcinį piridoksino trūkumą organizme, veikdamas dviem pagrindiniais mechanizmais. Pirmuoju būdu, izoniazido metabolitai tiesiogiai prisijungia prie piridoksino turinčių junginių ir juos inaktyvuoja. Antruoju, izoniazidas inhibuoja fermentą piridoksino fosfatazę. Šis fermentas aktyvuoja piridoksino vartimą piridoksolio 5' fosfatu, kuris veikia kaip kofaktorius daugelyje nuo piridoksino priklausančių reakcijų [13].

### **2.2. Peroraliniai kontraceptikai**

Pirmieji tyrimai, kurie atrado sąsają tarp šios vaistų grupės vartojimo ir vitamino B6 stokos, buvo pradėti dar 1960 metais. 2003-2004 m. JAV buvo atliktas didelės apimties populiacinis tyrimas, kurio rezultatai teigė, kad 75 proc. moterų, kurios vartojo peroralinius kontraceptikus ir papildomai nevartojo papild, kurių sudėtyje būtų vitamino B6, buvo rasta sumažėjusi piridoksolio fosfato koncentracija. Lussana ir kitų mokslininkų 2003 metais publikuoto tyrimo duomenys taip pat teigė, kad šių medikamentų vartojimas yra glaudžiai siejamas su aktyvios vitamino B6 formos deficitu, taip pat buvo svarstoma, kad šioms moterims padidėja tromboembolinių komplikacijų rizika [14].

## **3. Lėtinės inkstų ligos**

Pacientams, sergantiems lėtinėmis inkstų ligomis, mikroelementų trūkumas atsiranda dėl specifinių mitybos rekomendacijų (jų dietoje turi būti mažiau baltymų, fosforo, kalio), gretutinių ligų, sutrikusios absorbcijos žarnyne, pasikeitusio metabolizmo ir perteklinio netekimo su šlapimu ar dializatu. [15]. 2016 metais atliktas tyrimas lygino pacientų, kuriems buvo taikoma hemodializė, peritoninė dializė, nedializuojamų ir po inkstų transplantacijos, vitaminų, gaunamų su maistu, vartojimą. Rezultatai rodo, kad geriausia mitybinė būklė buvo pacientų, kurie patyrė sėkmingą inkstų transplantaciją [16]. Vaistų, skirtų gydyti lėtinės inkstų ligas, vartojimas taip pat daro įtaką vitaminų ir mineralinių medžiagų metabolizmui pacientų organizme. Įrodyta, kad ilgalaikis gliukokortikosteroidų vartojimas, kaip ir gydymas polikloniniu antitimocitiniu globulinu, po inkstų transplantacijos turi įtakos vitamino B6 metabolizmui. Šio biologiškai aktyvaus junginio kiekio sumažėjimas po dializės procedūrų vertinamas kontraversiškai. 2008 metai atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad piridoksino kiekis sumažėjo 35 proc. po vieno dializės seanso. Kita vertus, šis vitaminas jungiasi su baltymais, todėl jo netekimas yra laikomas sąlyginiu [17]. Pacientams, kuriems po kiekvienos dializės procedūros buvo skirta 50 mg piridoksino, trūkumo nebuvo stebėta [18].

## **4. Uždegiminės žarnyno ligos (opinis kolitas ir Krono liga)**

Pacientų, sergančių uždegiminėmis žarnyno ligomis, nepakankamos mitybos priežastys ne visada yra žinomos - dažniausiai ši būklė yra

siejama su sumažėjusiu maisto suvartojimu, malabsorbcijos sindromu ir pertekliniu organizmui reikalingų medžiagų netekimu. Taip pat svarbų vaidmenį atlieka ir padidėję metaboliniai poreikiai, siejami su ligos metu vykstančiais su uždegiminiais procesais. Mikroelementų ir vitaminų trūkumas yra gana dažni tarp pacientų, sergančių uždegiminėmis žarnyno ligomis, ypač Krono liga, ir tarp pacientų, kuriems šių ligų gydymo metu buvo atlikta žarnų rezekcija. Aktyvios vitamino B formos trūkumas netiesiogiai koreliuoja su CRB koncentracija kraujyje ir stebimas asmenims, kurių organizme vyksta aktyvus uždegiminis procesas [19]. 2003 m. Saibeni ir jo kolegų atliktas tyrimas parodė, kad pacientams, sergantiems aktyvia opinio kolito ar Krono ligos forma, aptinkama labiau sumažėjusi piridoksolio fosfato koncentracija nei pacientams, kurie yra remisijoje, ar sveikiems asmenims, priklausantiems kontrolės grupei [20].

### **Vitamino B6 stokos neurologiniai simptomai**

Nuo piridoksolio priklausiančios epilepsijos (angl. Pyridoxine dependent epilepsies- PDEs) yra retų, autosominiu recesyviniu būdu paveldimų ligų grupė, kurios pasireiškia naujagimystėje. Genai, sukliantys PDE, koduoja aldehido dehidrogenazės 7 šeimos A1 narį arba kitaip antikvitiną bei piridoksolio-5-fosfatą surišantį baltymą. Kliniškai šiems pacientams nėra atsako į priepuolių gydymą vaistais nuo epilepsijos (VNE), tačiau traukuliai išnyksta paskyrus vitamino B6 parenteraliai. Šios ligos diagnostika labai dažnai vėluoja, nes įtariama tik išbandžius visus vaistus nuo epilepsijos ir nustačius rezistentiškumą jiems [21]. Tiriant pacientus,

kuriems atsirado neaiškios kilmės traukuliai, labai svarbu atkreipti dėmesį į jų prisitaikymą prie aplinkos (pavyzdžiui, gimus nustatyti žemi Apgar balai). Taip pat svarbu išanalizuoti MRT duomenis, kurie gali rodyti hipoksinę išeminę encefalopatiją, sąlygotą metabolinių sutrikimų [1].

Tyrinėjant vitamino B6 įtaką senyviems žmonėms buvo aptiktas ryšys tarp šio vitamino kiekio kraujyje bei kai kurių smegenų funkcijų. Vienas iš jų - ilgalaikės ir trumpalaikės atminties pagerėjimas, esant aukštesniam vitamino B6 kiekiui kraujyje. Ši sąsaja buvo nustatyta atliekant įvairius atminties testus su kontroline ir tiriamąja grupėmis. Itin didelę įtaką vitamino B6 vartojimas gerinant atmintį turėjo pacientams sergantiems Alzheimerio liga bei turintiems vidutinį kognityvinių funkcijų sutrikimą. Taip pat pasiekus aukštesnį vitamino B6 kiekį kraujyje buvo pastebėtas geresnis kalbos sklandumas senyvo amžiaus pacientuose [22].

Esant ryškiam vitamino B6 nepakankamumui gali pasireikšti periferinės neuropatijos. Jos išsivysto dėl periferinių nervų demielinizacijos, esant sfinngomielino sintezės sutrikimams, kurie atsiranda dėl piridoksolio fosfato kaip kofaktoriaus trūkumo. Šios neuropatijos buvo nustatytos pacientams, kuriems ilgą laiką buvo atliekama peritoninė dializė. Simptomai pasireiškė parestezijomis, deginančiomis ir skausmingomis disestezijomis bei šilumos ir šalčio jutimų sutrikimu [23]. Taip pat periferinės neuropatijos gali atsirasti dėl tokių vaistų kaip penicilaminas, hidralazinas, izoniazidas ar cikloserinas vartojimo, nes šie medikamentai sudaro kompleksus su piridoksolio fosfatu ir jį inaktyvuoja [1].

Dėl vitamino B6, kitų B grupės vitaminų bei folatų trūkumo žmogaus kraujyje padidėja homocisteino kiekis. Hiperhomocisteinemia yra išeminio insulto, miokardo infarkto, periferinių kraujagyslių patologijos rizikos veiksnys [24]. Homocisteinas normaliai yra verčiamas į cisteiną fermento cistationo-beta-sintazės. Šioje reakcijoje kaip kofaktorių dalyvauja vitaminas B6. Esant šio biologiškai aktyvaus junginio trūkumui, sumažėja reakcijos aktyvumas ir susikaupia daugiau homocisteino kraujyje. Hiperhomocisteinemia sąlygoja didesnę kraujagyslių endotelio pažeidimą, skatina uždegimą kraujagyslėse, dėl kurio vystosi aterosklerozė bei aterosklerotinių plokštelių susidarymas. Tai sukelia išeminius pažeidimus, iš kurių vienas dažniausių yra išeminis galvos smegenų insultas [25-26].

#### **Piridoksino stokos gydymo principai**

Vitamino B6 stokos gydymas priklauso nuo keleto svarbių aspektų - pagrindinės ligos, simptomų sunkumo ir bendros paciento būklės. [27] Kliniškai pasireiškiantis deficitas gydomas itin didelėmis vitamino B6 dozėmis peroraliai. [23]. Pacientams, vartojantiems medikamentus (pavyzdžiui, izoniazidą, peroralinius kontraceptikus, penicilaminą), kurie trikdo piridoksino metabolizmą, būtina skirti 30- 450 mg/d vitamino B6 preparatų per burną, siekiant išvengti trūkumo organizme [23,27-28]. Sergant lėtiniu inkstų nepakankamumu, rekomenduojama piridoksino dozė yra 2.5 -5mg/d; pradėjus taikyti peritonines dializes dozė nesikeičia, tačiau pacientams, kuriems taikomos hemodializės, rekomenduojama skirti 5 - 50mg/d [23]. Nuo piridoksino

priklausančių epilepsijų gydymui rekomenduojama skirti 15-30 mg/kg/d piridoksino, o maksimali rekomenduojama dozė neturėtų viršyti 500 mg/d. Verta paminėti, jog sergant šiomis ligomis rekomenduojama riboti lizino kiekį mityboje bei padidinti arginino kiekį [21]. Taip pat svarbu yra pašalinti arba koreguoti priežastį, kuri galėjo sukelti trūkumą.

## Literatūros šaltiniai

1. Wilson M, Plecko B, Mills P, Clayton P. Disorders affecting vitamin B6 metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;.
2. Eliot AC, Kirsch JF. Pyridoxal phosphate enzymes: mechanistic, structural, and evolutionary considerations. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:383-415.
3. Hoffmann GF, Schmitt B, Windfuhr M, et al. Pyridoxal 5'-phosphate may be curative in early-onset epileptic encephalopathy. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:96-99.
4. Bilski P, Li MY, Ehrenshaft M, Daub ME, Chignell CF. Vitamin B6 (pyridoxine) and its derivatives are efficient singlet oxygen quenchers and potential fungal antioxidants. *Photochem Photobiol*. 2000;71:129-134.
5. Tully DB, Allgood VE, Cidlowski JA. Modulation of steroid receptor-mediated gene expression by vitamin B6. *FASEB J*. 1994;8:343-349.
6. Klotz KA, Lemke JR, Korinthenberg R, Jacobs J. Vitamin B6-responsive epilepsy due to a novel KCNQ2 mutation. *Neuropediatrics*. 2017;48(3):199-204.
7. Mackey AD, McMahon RJ, Townsend JH, Gregory JF III. Uptake, hydrolysis, and metabolism of pyridoxine-5'-beta-D-glucoside in Caco-2 cells. *J Nutr*. 2004;134(4):842-846.
8. Middleton HM III. Intestinal hydrolysis of pyridoxal 5'-phosphate in vitro and in vivo in the rat. Effect of amino acids and oligopeptides. *Dig Dis Sci*. 1990;35(1):113-120.
9. Bohney JP, Fonda ML, Feldhoff RC. Identification of Lys190 as the primary binding site for pyridoxal 5'-phosphate in human serum albumin. *FEBS Lett*. 1992;298(2-3):266-268.
10. Spector R, Johanson CE. Vitamin transport and homeostasis in mammalian brain: focus on Vitamins B and E. *J Neurochem*. 2007;103(2):425-438.
11. Larsson S, Giovannucci E, Wolk A. Vitamin B6 Intake, Alcohol Consumption, and Colorectal Cancer: A Longitudinal Population-Based Cohort of Women. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1830-1837.
12. Brown MJ, Beier K. Vitamin B6 Deficiency (Pyridoxine). In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.
13. Rao R. Isoniazid (INH) poisoning. In: Rao R, ed. by. *UpToDate*. Waltham, MA.; 2020.
14. Palmery M, Saraceno A, Vaiarelli A, Carlomagno G. Oral contraceptives and changes in nutritional requirements. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(13):1804-13.
15. Jankowska M, Rutkowski B, Dębska-Ślizień A. Vitamins and Microelement Bioavailability in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2017;9(3):282.
16. Jankowska, M.; Szupryczyńska, N.; Dębska-Ślizień, A.; Borek, P.; Kaczkan, M.; Rutkowski, B.; Małgorzewicz, S. Dietary Intake of Vitamins in Different Options of Treatment in Chronic Kidney Disease: Is There a Deficiency? *Transpl. Proc.* **2016**, *48*, 1427-1430.



17. Heinz, J.; Domröse, U.; Westphal, S.; Luley, C.; Neumann, K.H.; Dierkes, J. Washout of water-soluble vitamins and of homocysteine during haemodialysis: Effect of high-flux and low-flux dialyser membranes. *Nephrology (Carlton)* 2008, 13, 384–389.
18. Descombes, E.; Boulat, O.; Perriard, F.; Fellay, G. Water-soluble vitamin levels in patients undergoing high-flux hemodialysis and receiving long-term oral postdialysis vitamin supplementation. *Artif. Organs* 2000, 24, 773–778.
19. Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(4):797-808.  
doi:10.1016/j.gtc.2017.08.011
20. Saibeni S, Cattaneo M, Vecchi M, Zighetti M, Lecchi A, Lombardi R et al. Low vitamin B6 plasma levels, a risk factor for thrombosis, in inflammatory bowel disease: role of inflammation and correlation with acute phase reactants. *The American Journal of Gastroenterology.* 2003;98(1):112-117.
21. Mastrangelo M, Cesario S. Update on the treatment of vitamin B6 dependent epilepsies. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2019;19(11):1135-1147.
22. Jannusch K, Jockwitz C, Bidmon H, Moebus S, Amunts K, Caspers S. A Complex Interplay of Vitamin B1 and B6 Metabolism with Cognition, Brain Structure, and Functional Connectivity in Older Adults. *Frontiers in Neuroscience.* 2017;11.
23. Spinneker, A., Sola, R., Lemmen, V., Castillo, M. J., Pietrzik, K., González-Gross, M., Vitamin B6 status, deficiency and its consequences - an overview. *Nutrición Hospitalaria.* 2007;22(1):7-24.
24. Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P et al. Low Circulating Folate and Vitamin B6 Concentrations. *Circulation.* 1998;97(5):437-443.
25. He K, Merchant A, Rimm E, Rosner B, Stampfer M, Willett W et al. Folate, Vitamin B 6 , and B 12 Intakes in Relation to Risk of Stroke Among Men. *Stroke.* 2004;35(1):169-174.
26. Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, Dobrota D, Beňová A, Kalenská D et al. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance. *Frontiers in Neuroscience.* 2016;10.
27. Brown MJ, Beier K. Vitamin B6 Deficiency (Pyridoxine). In: *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019
28. Saunders K, Igel L, Baron R. Vitamin B6 Deficiency. In: Papadakis M, McPhee S, Rabow M, ed. *Current Medical Diagnosis and Treatment 2020.* McGraw-Hill Education; 2020.