

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ В
КОРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

**В. В. ХАРЧЕНКО, И. А. ЯКУБОВСЬКА,
Н. В. ХАРЧЕНКО, Г. А. АНОХИНА,**

Кафедра гастроэнтерологии, диетологии и
эндоскопии Национальной медицинской академии
последипломного образования им. П. Л. Шупика,
г. Киев, Украина

Rezumat

**Justificarea patogenetică a strategiilor terapeutice de
corectare a dereglărilor metabolice la bolnavii de obezitate
pe fundal de insulinorezistență**

*În articol este analizată legătura obezității cu
insulinorezistența, totodată fiind prezentate căile patoge-
netice principale de corecție. Sunt prezentate noi date
privind cercetarea patogenezei dereglărilor metabolice în
obezitate, care presupun modificarea metodelor terapeutice.
Un rol decisiv i se atribuie alimentației corecte, exercițiilor
fizice și utilizării cofactorilor ce ameliorează metabolismul
și reduc insulinorezistența.*

Cuvinte-cheie: obezitate, sindrom metabolic,
insulinorezistență, ficat, alimentație, activitate fizică,
L-carnitină

Summary

**Pathogenetic basis of therapeutic strategies for metabolic
disorders correction in patients with obesity and insulin
resistance**

*The article considers the relationship of obesity with insulin
resistance phenomenon, and also shows the direction of
the main pathogenetic correction. New data in the study of
the pathogenesis of metabolic disorders in obesity, which
involve changes in therapeutic interventions. At the same
time played a leading role change in power, increased
physical activity and the use of cofactors that improve lipid
metabolism and reduce insulin resistance.*

Keywords: obesity, metabolic syndrome, insulin resistance,
liver, diet, physical activity, L-carnitine

Ожирение в настоящее время настолько рас-
пространено, что приняло характер эпидемии.
За последние 10 лет число больных ожирением
в США удвоилось и составляет 32% населения.
Если темпы роста ожирения будут сохраняться,
то к 2025 году 40% мужчин и 50% женщин Земли
будут иметь избыточную массу тела или страдать
ожирением. Среди населения экономически раз-

витых стран, по данным разных авторов, распространенность метаболического синдрома (МС) составляет от 25 до 40%.

В последние годы темпы роста ожирения в развитых странах Европы имеют тенденцию к снижению, благодаря пропаганде здорового питания и активного образа жизни. В странах Азии (Китай, Индия и др.), постсоветского пространства отмечается неуклонный рост ожирения, МС, сахарного диабета (СД), которые, по оценкам экспертов ВОЗ, занимают ведущее место среди причин смертности населения большинства стран. На сегодня регистрируется «омоложения» этой патологии. Так, частота развития МС у подростков и людей молодого возраста повысилась за последние годы в 1,5 раза, а наличие избыточной массы тела у детей в экономически развитых странах достигает 14% [1, 5, 11, 15].

Нарушения, присущие МС, длительное время имеют бессимптомное течение, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации сахарного диабета (СД) 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), гипертензивной болезни, атеросклеротических поражений сосудов и других заболеваний, обусловленных нарушениями углеводного и липидного обмена. Согласно современным представлениям о регуляции метаболизма глюкозы и липидного обмена, при МС формируются два патофизиологических механизма, которые контролируют уровень гликемии: инсулинорезистентность (ИР) – снижение чувствительности к инсулину инсулинозависимых тканей и нарушение функции β -клеток поджелудочной железы. ИР рассматривается как нарушение физиологического ответа периферических тканей организма на действие инсулина при его достаточной концентрации. Основная биологическая роль инсулина заключается в регуляции обмен углеводов, жиров и белков [2, 4, 6, 9, 16, 19].

ИР является широко распространенным состоянием и согласно популяционным исследованиям, может иметь место у 10% лиц, без метаболических нарушений. Предполагают, что ИР имеет определенную генетическую основу, закрепленную в процессе эволюции. Согласно гипотезе о «экономный генотип», ИР – это эволюционно закрепленный механизм выживания в периоды, когда изобилия питания чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивала накопления энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В процессе естественного отбора закреплялись те гены, которые обеспечивали ИР и

накопления энергии. Гипотеза подтверждается в эксперименте на животных, которых подвергали длительному периоду голодания. Выживали только те животные, у которых была генетически опосредованная ИР. В современных условиях механизмы ИР, которые сохранились в генетической памяти человека продолжают «работать» на накопление энергии, что приводит к развитию ожирения [8, 13, 15, 20].

На доклинической стадии МС гипергликемия обусловлена снижением усвоения глюкозы мышечной и жировой тканью в результате первичной ИР и компенсаторной гиперпродукции глюкозы печенью. В ответ на гипергликемию для сохранения нормального обмена глюкозы повышается секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы. На втором этапе хроническая гипергликемия сопровождается глюкозотоксичностью, что способствует развитию снижения секреторной активности β -клеток поджелудочной железы [4, 6, 9, 16].

Важную роль в развитии и прогрессировании ИР и связанных с ней метаболических расстройств играет жировая ткань абдоминальной области, нейрогормональные нарушения и повышенная активность симпатической нервной системы. Подтверждена взаимосвязь между висцеральной жировой тканью, ИР и нарушениями метаболизма. Также установлена четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии. Этот простой и доступный показатель должен широко использоваться в медицинской практике для выявления групп повышенного риска и контроля за лечением. Он имеет более высокое диагностическое значение по сравнению с индексом массы тела (ИМТ).

Клинически наиболее важна потеря чувствительности к инсулину со стороны мышечной, жировой ткани и печени. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, имеет большую иннервацию, широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК). В печени СЖК вызывают развитие жировой инфильтрации печени, что препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, вызывая развитие печеночной ИР. Сниженное поступление глюкозы в печень стимулирует глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Развитие стеатоза печени, и особенно стеатогепатита приводит к декомпенсации метаболических нарушений [2, 4, 6, 9, 11, 15].

Глюкоза из кишечника поступает с кровью воротной вены в печень. В печени большая часть глюкозы фосфорилируется с образованием глюкозо-6-фосфата. В гепатоцитах есть два фермента, которые катализируют процесс превращения глюкозы в глюкозо-6-фосфат – это гексокиназа и глюкокиназа [7, 17, 18].

При нормальной концентрации глюкозы в крови воротной вены превращения глюкозы в глюкозо-6-фосфата осуществляется под влиянием гексокиназы, а после употребления углеводной пищи возрастает активность глюкокиназы. Быстрое фосфорилирование глюкозы и задержка ее в печени предупреждает значительное повышение содержания глюкозы в крови. Активность печеночных ферментов гексокиназы (инсулинзависимый фермент) и глюкокиназы (инсулиннезависимый фермент) имеет значение для предупреждения как тощачковой так и постпрандиальной гипергликемии [7, 12, 19].

Периферические органы – жировая, мышечная ткань и печень – имеют неодинаковую чувствительность к инсулину. Жировая ткань в норме, и при МС имеет минимальную, печень – промежуточную, а мышечная ткань – максимальную ИР. В норме для подавления на 50% липолиза в жировой ткани необходимо около 10 МКОД / мл инсулина, для подавления на 50% продукции глюкозы печенью необходимо около 30 МКОД/мл инсулина, а для увеличения на 50% захват глюкозы мышечной тканью дозу инсулина необходимо повысить до 100 МКОД/мл. Поэтому в процессе развития нарушений углеводного обмена при ИР сначала выпадает функция захвата глюкозы мышечной тканью, затем испытывает негативное влияние гликогенсинтетическая функция печени и в последнюю очередь происходит снижение липолитической функции жировой ткани [6, 9, 11, 16].

В мышечной ткани СЖК конкурируют с глюкозой в цикле глюкоза-жирные кислоты, что уменьшает утилизацию глюкозы миоцитами. ИР жировой ткани проявляется в резистентности к антилиполитическому действию инсулина, что приводит к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), вследствие чего глюкоза из печени поступает в кровотоки [2, 4, 8, 13].

Долгое время имеется ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина β -клетками

поджелудочной железы, что поддерживает углеводный обмен в норме. Впоследствии β -клетки не справляются с возросшей нагрузкой глюкозой, что приводит к постепенному истощению инсулиносекреторной способности β -клеток и клинической манифестации СД [6, 9, 11, 16].

Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться при отсутствии соответствующих факторов окружающей среды: чрезмерного калорийного питания и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению СЖК и, следовательно, развитию ИР [8, 14].

Из факторов, которые играют первостепенную роль в развитии ИР следует назвать гиподинамию, избыточное потребление углеводов и жиров. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (GLUT-4) в мышечных клетках. ИР можно обнаружить у 25% лиц, ведущих малоподвижный образ жизни. При этом следует подчеркнуть тот факт, что мышцы являются основными потребителями энергии в виде глюкозы и жирных кислот. При физических нагрузках потребление глюкозы мышцами может увеличиться в 20 раз [6, 9, 11, 16, 20].

Одним из органов, занимающих центральное место в обмене веществ является печень. Ферментные системы способны осуществлять регуляцию липидного обмена целого организма. Тесно связаны между собой процессы обмена жиров в печени и жировой ткани. При значительной физической нагрузке, стрессового состояния, а также голодание в жировой ткани стимулируются липолиз и высвобождение жирных кислот. Свободные жирные кислоты попадают в кровь и разносятся в другие органы и ткани. До 50% этих жирных кислот могут поглощаться печенью и использоваться для окисления до CO_2 и H_2O , образования кетонных тел или синтеза триацилглицеринов, фосфолипидов и эфиров холестерина [7, 12, 14].

Важным биосинтетическим путем в печени является липогенез. При этом жирные кислоты синтезируются быстро и в большом количестве из ацетил-КоА, источником которого может быть глюкоза и аминокислоты, не использованные для других функций, что имеет место при переизбытке [7].

Синтез жирных кислот стимулируется рядом регуляторных механизмов при поступлении в клетки глюкозы. Синтезированные жирные кислоты, а также жирные кислоты, которые попали в печень с пищи, и жирные кислоты, освобожден-

ные из жировых депо при мобилизации жиров, используются в гепатоцитах для синтеза жиров, фосфолипидов, эфиров холестерина, или окисляются. Характер преобразования жирных кислот зависит от уровня энергии в клетках печени и энергетических потребностей организма, концентрации жирных кислот в крови, интенсивности обмена во внепеченочных тканях [5, 13, 15].

В печени может храниться только ограниченное количество жиров (менее 1% массы органа), а их избыток выводится в кровь в составе ЛОНП. Последние поступают в капилляры внепеченочных тканей, где под действием липопротеинлипазы гидролизуются, и жирные кислоты утилизируются в клетках. Скорость секреции печенью ЛОНП соответствует скорости их потребления периферическими тканями.

Печень играет центральную роль и в обмене холестерина. В печени синтезируется около 80% холестерина организма. Биосинтез его регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Поэтому при попадании в организм значительного количества холестерина с пищей синтез его тормозится, и наоборот. Выводится холестерин из печени в составе желчи в кишечник. Вторая часть холестерина в печени идет на синтез желчных кислот. Синтез желчных кислот из холестерина регулируется по принципу отрицательной обратной связи, поэтому всасывание желчных кислот в кишечнике и поступления в печень является одним из механизмов регуляции синтеза холестерина [5, 7].

Таким образом, обменные процессы в нашем организме являются сбалансированной саморегулирующейся системой, направленной на обеспечение всех органов и систем энергетическими субстратами в зависимости от нужд каждого органа. Гиподинамия и избыточное питание на протяжении длительного времени являются основной причиной развития энергетического дисбаланса и метаболических нарушений. Для устранения ИР, нарушений углеводного и липидного обмена у больных с ожирением следует провести изменения потребления энергетических субстратов, улучшить их метаболизм, путем повышения физической активности, улучшения функционального состояния печени.

В лечении больных МС можно выделить три линии терапии:

Первая линия – это коррекция питания и физической активности:

Вторая линия – улучшение обменных процессов, путем назначения кофакторов ферментных систем:

Третья линия – назначение сопутствующей медикаментозной терапии, направленной на уменьшение симптомов заболевания и профилактики осложнений.

Среди всех линий основной является **первая линия**, остальные дополнительные. Без изменения образа жизни и питания средства второй и третьей линии не дадут необходимого эффекта. Об этом свидетельствуют данные о том, что несмотря на изобилие медицинских препаратов, человечество проигрывает борьбу с ожирением, МС, СД и другими заболеваниями избыточного питания. Опыт некоторых развитых стран Европы, а также Японии, Австралии, которые с помощью средств массовой информации, образовательных программ, смогли добиться понимания со стороны населения важности здорового питания, занятий спортом показывает тенденцию к уменьшению количества лиц с ожирением, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми катастрофами.

Основными принципам питания пациентов с МС является умеренное снижение энергетической ценности рациона, путем акцента в питании на нежирные сорта мяса, птицы, рыбы, яйца, бобовые, овощи, нежирные молочные продукты, блюда из цельно зерновых круп (гречка, кукурузная). В питании уменьшают количество жира и простые углеводы, включая фруктовые соки, мед и сладкие фрукты. С целью адаптации к здоровому питанию, изменения в рационе проводят постепенно. При этом рекомендуют увеличить физическую активность. В лечении не используются такие методы как голодание, диеты с калорийностью 1000 ккал/сутки и менее. Значительное ограничение калорийности рациона запускает режим экономии, усиливает жировую инфильтрацию печени, оказывает отрицательное влияние на мышцы.

Вторая линия – включает назначение кофакторов ферментов, участвующих в углеводном и липидном обмене. Это прежде всего витамины группы В.В условиях МС возрастает важность альтернативных путей утилизации глюкозы печенью, а именно стимуляция активности фермента глюкокиназы. Глюкокиназа катализирует фосфорилирование глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата, при этом активность глюкокиназы в печени почти в 10 раз превышает активность гексокиназы (инсулинзависимый путь поступления глюкозы в печень) [6, 8].

Среди большого количества коферментов, которые оказывают влияние на метаболические процессы в печени, следует выделить витамин группы – биотин. На настоящее время установлено, что биотин входит в состав четырех основных ферментных систем, осуществляющих

в организме реакции карбоксилирования. Биотин принимает участие в карбоксилировании, декарбоксилировании, дезаминировании белков и углеводов, в обмене липидов. Биотин влияет на активность фермента глюкокиназы, катализирующей реакции фосфорилирования глюкозы, маннозы, фруктозы, глюкозамина, сорбитола. Глюкокиназа вызывает поглощение глюкозы из крови в печень посредством транспортеров типа GLUT2, активность которых не регулируется уровнем инсулина [7, 17, 18, 19].

Биотин, активируя глюкокиназу предупреждает активацию процессов глюконеогенеза, повышенного синтеза глюкозы, жирных кислот, что уменьшает жировую инфильтрацию печени, дислипидемию, снижает токсические влияния постпрандиальной гипергликемии, защищает микроциркуляторное русло, эндотелий сосудов, миелиновые волокна нервной системы, орган зрения от токсического действия глюкозы, сорбитола, фруктозы, галактозы, полиолов [17, 18, 21, 22].

При нарушениях углеводного и липидного обмена потребности в биотине повышаются, а употребление продуктов, богатых биотином чаще всего ограничиваются. Лидерами содержания биотина в 100 г продукта является свинья (250 мкг), говяжья печень (200 мкг), почки (180 мкг), яйцо желток (30 мкг), в то время как продукты, которыми питается, большинство пациентов с МС содержат мало биотина. Так, в мясе курицы содержание биотина составляет 6 мкг, телятины – 1,5-2 мкг, рыбе – 6-8 мкг, большинстве овощей и фруктах количество биотина еще ниже и колеблется от 0,5 до 2,5 мкг. Содержание биотина в зерновых несколько больше, однако потребление хлебобулочных изделий и каш ограничивают в рационе больных с ожирением, сахарным диабетом. Наиболее оптимальным в таких случаях является дополнительный прием витаминных комплексов, содержащих биотин. К таким препаратам относится медобиотин, который содержит 2500 мкг биотина [5].

Перспективным в лечении больных с ожирением является применение L-карнитина. В организме человека L-карнитин синтезируется в небольшом количестве в печени, а также в почках, из которых он транспортируется в другие ткани и органы. Для его синтеза необходимы две незаменимые аминокислоты – лизин и метионин, а также витамин С, витамин В3, В6, В12, фолиевая кислота и железо. При дефиците хотя бы одного из этих веществ эндогенный синтез L-карнитина снижается [7, 10, 11].

L-карнитин выполняет функцию транспортера длинноцепочечных жирных кислот в мито-

хондриальный матрикс и тем самым повышает скорость окисления жиров в митохондриях. В митохондриальном матриксе ацилкарнитин взаимодействует с CoA, в результате чего вновь образуется ацил-CoA, который в процессе β -окисления превращается в ацетил-CoA, участвующий в цикле трикарбоновых кислот и свободный карнитин. При дефиците L-карнитина жирные кислоты, не попав в митохондрии, накапливаются в цитоплазме клеток, где активируют процессы перекисного окисления липидов и деградацию клеточных мембран, а также блокируют перенос АТФ из митохондрий в цитоплазму [5, 7, 10, 11].

Снижение поступления карнитина вызывает нарушения утилизации углеводов, катаболизм некоторых аминокислот, дезинтоксикация органических кислот и ксенобиотиков. Удаление биогенных «шлаков», накапливающихся в митохондриях в результате окислительного распада жиров, а также ксенобиотиков – еще одна важная функция L-карнитина [7, 10, 11].

L-карнитин обладает также анаболическим эффектом, который осуществляется путем участия в метаболизме фосфолипидов и снабжение клеток ацильными остатками без расхода АТФ. Участие L-карнитина как в энергетическом метаболизме, так и в обмене фосфолипидов указывает на важнейшую роль этого соединения в поддержании жизнеспособности клетки. В ряде исследований было установлено, что L-карнитин в различных биологических системах оказывает защитное действие при апоптозе. Протективные свойства L-карнитина при апоптозе обусловлены ингибированием синтеза церамидов – мощных эндогенных промоторов клеточного апоптоза и активности каспаз, которые являются ключевыми медиаторами апоптоза. Нейрозащитный эффект L-карнитинат объясняется его митохондриотропными свойствами в клетках нервной ткани, богатой жирами [7, 10].

Дефицит карнитина на 10–20% ниже нормы проявляется клиническими проявлениями карнитиновой недостаточности. При карнитиновой недостаточности нарушается работа большинства органов и систем, однако в наибольшей мере страдает миокард с развитием кардиомиопатии, скелетные мышцы, центральная нервная система, развивается жировая инфильтрация печени.

Дефицит карнитина в тканях во многих случаях может быть связан с нарушением питания, поскольку его уровень в организме зависит не столько от эндогенного синтеза, сколько от поступления с пищей карнитина и аминокислотных предшественников его биосинтеза, а так же

некоторых витаминов. Установлено, что только около 10% общей потребности в карнитине удовлетворяется за счет собственного синтеза в организме. При этом для образования только 1 г карнитина необходимо около 30 г полноценного белка, содержащего лизин и метионин. Если диета содержит слишком малые количества карнитина и белка (без мясные рационы), то при высоком уровне энергетических потребностей развивается карнитиновая недостаточность. К развитию карнитиновой недостаточности приводят заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно синдром мальабсорбции, заболевания кишечника, парентеральное питание [5, 7, 10, 11, 12].

Норма потребления карнитина должна составлять не менее 20 мг на 1 кг массы тела. Приведенная норма имеет усредненный характер. Истинная потребность в карнитине зависит от возраста человека и определяется его соматическим состоянием. В ряде случаев потребность организма в нем существенно возрастает и может достигать до 3 г в день (например, у женщин в период беременности и кормления, спортсменов, больных сахарным диабетом, у пациентов с болезнями сердца и почек) [10, 11].

Фундаментальные исследования последних лет показали, что карнитин является одним из наиболее эффективных веществ, нормализующих энергетические процессы. Известно, что ожирение является заболеванием энергетического обмена, а причиной повышенной эктопии липидов в не жировых тканях (печень, миокард, мышцы, поджелудочная железа и др.) является снижение бета-окисления жирных кислот вследствие нарушения их транспорта в митохондрии. Существует мнение, что L-карнитин настолько важен для метаболизма жиров, что его сравнивают с ролью инсулина для метаболизма глюкозы.

Третья линия – назначение сопутствующей медикаментозной терапии, направленной на уменьшение симптомов заболевания и профилактики осложнений МС, включает препараты различных групп, которые применяются в зависимости от клинических проявлений заболевания и сопутствующей патологии.

Заключение

Патогенетическая терапия больных ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, прежде всего, включает коррекцию питания и мероприятия, направленные на снижение гиподинамии, а также использование микронутриентов, которые оказывают нормализующее влияние на углеводный и липидный обмена.

Библиография

1. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. «Метаболически здоровые» лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела: что за этим стоит. В: Пробл. эндокринолог., 2010; № 3, с. 47–51.
2. Генделека Г.Ф. *Превентивная диабетология*. Одесса: ВМВ, 2013, 608 с.
3. Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р. и др. *Особенности коррекции витаминного и минерального статуса у больных сахарным диабетом*. В: Журн. «Поликлиника № 2», 2007, с. 40–46.
4. Дедов И.И. *Сахарный диабет — опаснейший вызов мировому сообществу*. В: Вестник РАМН, 2012, № 1, с. 7–13.
5. *Дієтологія* (підручник під ред. Харченко Н.В., Анохіна Г.А.). Київ, 2012, 526 с.
6. *Ендокринологія*. Підручник для студентів вищих мед. навч. закладів. За ред. проф. П.М. Боднара. Вінниця: Нова Книга, 2010, 464 с.
7. Кольман Я., Рем К.-Г. *Наглядная биохимия*. М.: «Мир» БИНОМ Лаборатория знаний, 2009, 469 с.
8. Корнеева О.Н. *Регуляция чувствительности к инсулину: диета и физическая нагрузка*. В: Российские медицинские вести, 2007, № 2, с. 36–43.
9. Кравчук Н.А., Казаков А.В., Караченцев Ю.И. и др. *Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска*. Х.: Новое слово, 2010, 256 с.
10. Кузин В. М. *Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике)*. В: РМЖ, 2003, № 10.
11. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика*. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011, 808 с.
12. Сухоруков В.С. *К разработке рациональных основ энерготропной терапии*. В: Рациональная фармакотерапия, 2007, 89 с.
13. Staehr P., Hother-Nielsen O., Levin K. et al. *Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients*. In: *Diabetes*, 2001, Vol. 50, № 6, p. 1363–1370.
14. Bloomgarden Z. T. *Developments in diabetes and insulin resistance*. In: *Diabetes Care*, 2006, Vol. 29, p. 161–167.
15. Borch-Johnsen K., Wareham N. *The rise and fall of the metabolic syndrome*. In: *Diabetologia*, 2010; nr. 53 (4), p. 597–599.
16. Dall T.M., Zhang Y., Chen Y.J. et al. *The economic burden of diabetes*. In: *Health Aff.*, 2010, Vol. 29, № 2, p. 297–303.
17. Fernandez-Mejia C. *Pharmacological effects of biotin*. In: *J. Nutr. Biochem.*, 2005 Jul.; nr. 16 (7), p. 424–427.
18. Gravel R.A., Narang M.A. *Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science*. In: *J. Nutr. Biochem.*, 2005 Jul.; nr. 16 (7), p. 428–431.
19. Mock D.M. *Marginal biotin deficiency is teratogenic in mice and perhaps humans: a review of biotin deficiency during human pregnancy and effects of biotin deficiency on gene expression and enzyme activities in mouse dam and fetus*. In: *J. Nutr. Biochem.*, 2005 Jul.; nr. 16 (7), p. 435–437.
20. *Standards of medical care in diabetes — 2013*. American Diabetes Association. In: *Diabetes Care*, 2013, Vol. 36 (Suppl. 1), S. 11–S.66.
21. Vilches-Flores A., Fernandez-Mejia C. *Effect of biotin upon gene expression and metabolism*. In: *Rev. Invest. Clin.*, 2005 Sep.–Oct.; nr. 57 (5), p. 716–724.

22. Wolf B. *Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism*. In: J. Nutr. Biochem., 2005 Jul.; nr. 16 (7), p. 441–445.
23. World Health Organisation (2009). *The challenge of obesity in the WHO European Region*. In: Am. J. Med., nr. 110, p. 260–268.

Харченко Вячеслав Викторович – доктор
мед. наук, ассистент,
м.т. +380 97 421 37 77.