

# Біотин: незаслужено забутий вітамін та його роль у корекції метаболічних порушень при цукровому діабеті 2-го типу

Г.А. Анохіна, Н.В. Харченко, В.В. Харченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведені сучасні дані щодо впливу біотину на енергетичний обмін, метаболізм вуглеводів, ліпідів та механізми поглинання глюкози з крові в печінку. Виявлено, що біотин є кофактором інсуліннезалежного ферменту глюкокінази, яка зумовлює швидке поглинання глюкози з крові в печінку. Активація глюкокіназного шляху надходження глюкози в печінку сприяє нормалізації вуглеводного та ліпідного обміну у хворих цукровим діабетом.

**Ключові слова:** біотин, цукровий діабет, глюкокіназа, Медобіотин.

Протягом тривалого часу найбільш затребуваними в клінічній практиці були вітаміни групи В, особливо В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> і В<sub>12</sub>. Це зумовлено тим, що дані вітаміни мають широкий спектр фармакодинамічних властивостей, беруть участь у якості коферментних форм у більшості обмінних процесів. Наведені вітаміни широко використовують при лікуванні хворих із різноманітними захворюваннями нервової, серцево-судинної та інших систем. Інші вітаміни групи В незаслужено «забуті», серед таких вітамінів лідером є біотин. Про біотин згадуємо тоді, коли мова йде про споживання сирих яєць. Відомо, що сирий яєчний білок зв'язує в просвіті кишечника біотин, що може призвести до біотинової недостатності [2, 4, 5, 7, 17].

Про біотин почали згадувати в останні роки у зв'язку із дослідженнями ролі кишкової мікробіоти в розвитку цукрового діабету (ЦД), порушень ліпідного обміну. Відомо, що основним джерелом забезпечення організму біотином є його синтез кишковою мікрофлорою. На сьогодні біотин, або вітамін Н, або вітамін В<sub>7</sub> визнаний одним із найбільш активних каталізаторів всіх видів обміну речовин. Особливо велика його роль в енергетичному обміні.

Завдяки біотину організм отримує енергію із білків, жирів і вуглеводів. Вітамін Н є також важливим союзником інших вітамінів – вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої та пантотенової кислот [2, 4, 5, 7, 17, 25, 32].

Для розуміння ролі біотину необхідно згадати особливості енергетичного обміну. Це важливо також з тієї точки зору, що частота хвороб порушеного енергетичного обміну невинно зростає. Сукупність хімічних перетворень речовин, які відбуваються в організмі, називають обміном. Порушення обміну речовин і енергії у всіх випадках реалізуються на молекулярному рівні. Лікування хвороб обміну речовин і енергії ґрунтується на підборі відповідної дієти, гормонотерапії, використанні речовин, що мають виражену спорідненість до окремих залоз внутрішньої секреції, специфічної терапії захворювання, що є першопричиною порушення обміну речовин. *Кардинальне вирішення завдання лікування цих хвороб пов'язане насамперед з успіхами спрямованої регуляції активності ферментів за допомогою кофакторів.*

Вітамін Н відомий як вітамін В<sub>7</sub> і біотин. Учені вперше відкрили його в результаті експериментів, що проводять над

щурами. Було відзначено, що в результаті споживання свіжого яєчного білка у них почалося випадіння шерсті, а на шкірі і в м'язах з'явилися пошкодження. Але варто було тільки дати щурам варений жовток, всі симптоми зникли. Цілих двадцять років дослідникам знадобилося для того, щоб виділити з яєчного жовтка особливу речовину, яка сприяла значному поліпшенню стану шкірних покривів і шерсті, – біотин [10, 18, 25, 29].

При біотинової недостатності порушуються всі види обміну речовин – енергетичний, метаболізм вуглеводів, білків, ліпідів, нуклеїнових кислот. Важливу роль в енергетичному обміні відіграє обмін глюкози та жирних кислот. Усмоктуючись у кишечнику, глюкоза надходить з кров'ю ворітної вени у печінку, де більша частина її фосфорилується з утворенням глюкозо-6-фосфату. У паренхіматозних клітинах печінки є два ферменти, що каталізують цю реакцію, – гексокіназа і глюкокіназа, які відрізняються своїми каталітичними властивостями. При нормальній концентрації глюкози в крові ворітної вени і у клітинах печінки глюкокіназа малоактивна, а після споживання вуглеводної їжі зростає концентрація глюкози і відповідно активність ферменту. Швидке фосфорилування глюкози і затримка її в печінці попереджують значне підвищення вмісту глюкози у загальному колі кровообігу (фосфорильована глюкоза не виходить із клітин у кров) [1, 6, 11, 19, 20].

Глюкокіназа зумовлює швидке поглинання глюкози з крові в печінку в абсорбтивний період. Глюкоза при цьому надходить в гепатоцити за допомогою транспортерів типу GLUT2, активність яких не регулюється рівнем інсуліну. Інсулін впливає на засвоєння глюкози печінкою лише побічно – він індукує синтез глюкокінази в гепатоцитах. Таким чином, глюкокіназа покликана швидко перевести зайву глюкозу крові після споживання їжі в глікоген, що попереджує розвиток так званої післяпрандіальної гіперглікемії. Глюкокіназа каталізує фосфорилування глюкози з утворенням глюкозо-6-фосфату, при цьому активність глюкокінази в печінці майже в 10 разів перевищує активність гексокінази (інсуліннезалежний шлях надходження глюкози в печінку) [1, 6, 14, 23].

Серед усіх органів печінці, ниркам та підшлунковій залозі властиво утилізувати глюкозу за допомогою глюкокінази. Відносна незалежність печінки від інсуліну дозволяє органу поглинати необхідну кількість глюкози з крові ворітної вени після споживання вуглеводної їжі. Ураховуючи рекомендації три-, чотириразового режиму харчування, а також звичку «перекусів» (частіше кава або чай з цукром, солодкі соки, солодощі, печиво, бутерброди), основний час протягом доби сучасна людина знаходиться в стані післяпрандіальної гіперглікемії. Дані багатьох досліджень щодо впливу післяпрандіальної гіперглікемії на стан серцево-судинної системи засвідчили, що тривале підвищення рівня глюкози у крові є фактором ризику серцево-судинних катастроф [1, 6, 10, 16, 30].

Згідно з результатами DECODE (Diabetic Epidemiology Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe) надлишкове підвищення рівня глюкози в крові після їди є ранньою і найбільш адекватною діагностичною ознакою ЦД 2-го типу та має несприятливе прогностичне значення з точки зору серцево-судинних ускладнень, що підтверджує одне з останніх досліджень DECODE в даній області. За результатами цього дослідження, зниження постпрандіальної глікемії на 2 ммоль/л може знизити смертність при ЦД на 20–30%. Дані Гельсінського дослідження (Helsinki Policemen Study) свідчать, що 5-річна частота летальних випадків від ішемічної хвороби серця у чоловіків у віці 30–59 років достовірно корелювала з підвищеним показником глікемії через 1 год в ході глюкозотолерантного тесту. Висока концентрація глюкози спричинює пошкодження ендотеліальних клітин, що збільшує їхню проникність і надходження ліпідів з кровотоку в стінку кровоносної судини, тим самим прискорюючи процес атеросклерозу. При гіперглікемії підвищується концентрація макрофагів в стінці судин, адгезія лейкоцитів до клітин ендотелію. Постпрандіальна гіперглікемія веде до підвищення перекисного окиснення ліпопротеїдів, що порушує їхню деградацію, спричинює гіперпродукцію вільних радикалів і тромбіну, яка збільшує ризик тромбоутворення. Висока післяпрандіальна глікемія має токсичний вплив на клітини ендотелію, мієлінову оболонку нервів. Гіперглікемія призводить до змін структурно-функціонального стану еритроциту, порушень мікроциркуляції та гіпоксії тканин [6, 14, 27, 30].

На сьогодні є переконливі дані, що визначення рівня глюкози крові натще при її нормальному, і особливо зниженому, рівні не виключає наявності у хворого післяпрандіальної гіперглікемії. Проблема поглиблюється тим фактом, що післяпрандіальна гіперглікемія негативно впливає на інсулярний апарат підшлункової залози. Дані про зниження функції бета-клітин були отримані при проведенні Бриганського проспективного дослідження ЦД (UKPDS). За даними UKPDS, коли у хворих уперше розвинулася симптоматика ЦД 2-го типу, у них було втрачено приблизно 50 % функції бета-клітин.

Проведеними дослідженнями достовірно визнано, що постпрандіальна гіперглікемія є незалежним чинником ризику розвитку макроангіопатичних ускладнень і її розвиток асоціюється:

- з підвищеним ризиком ретинопатії;
- зі збільшенням товщини intima-media сонних артерій;
- зі зниженням міокардіального об'єму крові і міокардіального кровотоку;
- зі збільшенням ризику розвитку раку;
- з порушенням когнітивної функції в осіб старшого віку;
- з розвитком оксидативного стресу, запалення та ендотеліальної дисфункції.

Ураховуючи темпи поширення ЦД 2-го типу, збільшення частоти захворювання в осіб молодого віку і навіть у дітей, важливим є рання діагностика післяпрандіальної гіперглікемії, виявлення осіб підвищеного ризику і своєчасна корекція способу життя, яка включає зміни в харчуванні, поповнення організму необхідними мікронутрієнтами, збільшення фізичної активності [1, 6, 8, 10, 11, 19, 20, 24].

Хронічне збільшення рівня глікемії пов'язане як з подальшим посиленням інсулінорезистентності, так і збільшенням печінкової продукції глюкози, яке зумовлено зниженням активності глюкокінази та зменшенням надходження глюкози в печінку, що посилює утворення глюкози з амінокислот, лактату, гліцерину. Ураховуючи провідну роль ферменту глюкокінази (своєрідний натуральний інсулін для клітин печінки, підшлункової залози та нирок) для транспорту глюкози в гепатоцити, важливим є наявність достатньої кількості

кофактора для активації глюкокінази. Глюкокіназа зумовлює поглинання глюкози з крові в печінку за допомогою транспортерів типу GLUT2, активність яких не регулюється рівнем інсуліну. Таким кофактором є біотин. Глюкокіназа також каталізує реакції фосфорилування глюкози, манози, фруктози, глюкозаміну, сорбітолу. Біотин, активуючи глюкокіназу, попереджає активацію процесів глюконеогенезу, підвищення синтезу глюкози, жирних кислот, що зменшує жирову інфільтрацію печінки, дисліпідемію, знижує токсичні впливи постпрандіальної гіперглікемії, захищає мікроциркуляторне русло, ендотелій судин, мієлінові волокна нервової системи, орган зору від токсичної дії глюкози, сорбітолу, фруктози, галактози, поліолів. Вплив біотину на глюкокіназу активність має значення для покращання метаболізму глюкози у хворих на ЦД [3, 6, 12, 14, 18, 28].

Доведено, що біотин також регулює експресію генів, які необхідні для метаболізму інсуліну й глюкози, стимулює функціональну активність генів, які регулюють засвоєння глюкози, шляхом підвищення продукції інсуліну, збільшення чутливості до інсуліну [32].

При біотиновій недостатності порушується біосинтез білків, синтез цитруліну з орнітину, дезамінування аспартату, серину і треоніну, обмін триптофану, жирів і вуглеводів, синтез пуринів, включення CO<sub>2</sub> в ацетоуксусну кислоту, карбоксилювання пропіонової кислоти, синтез сечовини та ін. Виняткову функцію має біотин в процесах приєднання і віддачі CO<sub>2</sub>, синтезі жирних кислот, АТФ.

Таким чином, біотин є важливим кофактором для нормального перебігу багатьох ферментативних реакцій обміну речовин, який порушується у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Дефіцит біотину може знижувати глюкокіназну активність та спричинювати поглиблення післяпрандіальної гіперглікемії, накопичення пірвіноградної кислоти і розвиток ацидозу. В останні роки з'явилася низка повідомлень про доцільність застосування біотину в комплексній терапії атеросклерозу і гіпертонічної хвороби. Ці дані становлять особливий інтерес у зв'язку з участю біотину в синтезі холестерину. Зазначений ефект біотину зумовлений підвищенням стимуляції процесів окиснення холестерину в жовчні кислоти в печінці [25, 29, 31, 33].

З віком в крові людей знижується вміст біотину та інших вітамінів групи В. Найбільш значне зниження в крові вмісту біотину відзначено у хворих з гіпертонією і атеросклерозом. Це зумовлено високою частотою кишкової патології, віковими змінами кишкової мікробіоти. Потреби в біотині підвищені при порушеннях обміну речовин, особливо це стосується хворих на ЦД 2-го типу, при яких має місце порушення вуглеводного і ліпідного обмінів [32].

Одним із захворювань, які мають ключове значення для метаболічних процесів, особливо у пацієнтів з ЦД, є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Печінка здійснює регулювальну функцію в гомеостазі вмісту в крові глюкози, ліпідів, амінокислот, транспортних форм білків, антиоксидантів та ін. Невпинне зростання захворюваності на НАЖХП зумовлено збільшенням захворюваності на ожиріння та ЦД 2-го типу. За останню чверть століття кількість хворих із ожирінням та ЦД 2-го типу подвоїлася. Частота розвитку НАЖХП у хворих із ЦД складає більше 80%. На сучасному етапі основним фактором розвитку жирової дистрофії печінки вважають інсулінорезистентність. Інсулінорезистентність зумовлює порушення надходження глюкози в печінку та збільшення в паренхімі органу вільних жирних кислоти, що характеризуються прямою токсичністю, пов'язаною з їхніми детергентними властивостями та пошкоджувальними впливами продуктів окиснення ліпідів. Продукти перекисного окиснення ліпідів спричинюють порушення цілісності мембран гепатоцитів, стимулюють колаге-

ноутворення, пригнічують активність  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ-ази, пригнічують гліколіз, зумовлюють роз'єднання процесів окисного фосфорилування. Класичні гепатопротектори, які володіють антиоксидантними, мембранотропними властивостями, на жаль, не можуть ефективно вплинути на інсуліно-резистентність. Застосування біотину в комплексній терапії НАЖХП дозволить вплинути на патогенетичний механізм захворювання, зменшити інсулінорезистентність та підвищити ефективність лікування [6, 10, 7, 17, 18, 28, 25].

На жаль, серед населення поширена думка про те, що надходження достатньої кількості вітамінів забезпечують продукти звичайного раціону. Однак доведено, що навіть збалансоване харчування є дефіцитним щодо більшості вітамінів на 20–30%. Значне поширення синдрому подразненого кишечника, гельмінтозів, кишкового дисбактеріозу, запальних захворювань кишечника, вживання антибіотиків, нераціональне харчування, гіпокалорійні дієти можуть бути причиною біотинової недостатності. При цьому слід враховувати той факт, що при порушеннях вуглеводного та ліпідного обмінів потреби в біотині підвищуються, а споживання продуктів, багатих біотином, найчастіше обмежується. Лідерами вмісту біотину в 100 г продукту є свиняча (250 мкг), яловича печінка (200 мкг), нирки (180 мкг), жовток яйця (30 мкг), у той час як продукти, якими харчується більшість пацієнтів з ЦД, містять мало біотину. Так, у м'ясі курки вміст біотину становить 6 мкг,

у телятині – 1,5–2 мкг, у рибі – 6–8 мкг, у більшості овочів і фруктах кількість біотину ще нижча і коливається від 0,5 до 2,5 мкг. Вміст біотину в зернових дещо більше, проте споживання хлібобулочних виробів і каш обмежують у раціоні хворих на ЦД 2-го типу [10].

Найбільш оптимальним у таких випадках є додаткове вживання вітамінних комплексів, що містять біотин. До таких препаратів належить Медобіотин (компанія Медофарм Арцнайміттель ГмбХ & Ко. Кг.), який містить 2500 мкг біотину, що є адекватною дозою для корекції порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на ЦД.

## ВИСНОВКИ

1. Хронічна післяпрандіальна гіперглікемія визнана незалежним чинником: розвитку та прогресування макроангіопатичних ускладнень, підвищення ризику розвитку інфаркту міокарда та інших серцево-судинних уражень, підвищення інсулінорезистентності.
2. Для зменшення післяпрандіальної гіперглікемії у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу велику роль відіграє глюкокіназний шлях метаболізму глюкози.
3. Активність глюкокіназного шляху метаболізму глюкози залежить від забезпеченості організму біотином.
4. Біотин має позитивний вплив на енергетичний, вуглеводний, білковий та ліпідний обмін речовин. Цей вітамін доцільно широко використовувати у лікуванні хворих на ЦД.

### Биотин: незаслуженно забытый витамин и его роль в коррекции метаболических нарушений при сахарном диабете 2-го типа

Г.А. Анохина, Н.В. Харченко, В.В. Харченко

В статье приведенные современные данные относительно влияния биотина на энергетический обмен, метаболизм углеводов, липидов и механизмы поглощения глюкозы, из крови в печень. Обнаружено, что биотин является кофактором инсулиннезависимого фермента глюкокиназы, которая предопределяет быстрое поглощение глюкозы из крови в печень. Активация глюкокиназного пути поступления глюкозы в печень способствует нормализации углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом. *Ключевые слова:* биотин, сахарный диабет, глюкокиназа, Медобiotин.

### Biotin: Vitamin undeservedly forgotten and its role in the correction of metabolic abnormalities in type 2 diabetes

G.A. Anokhin, N.V. Kharchenko, V.V. Kharchenko

The article cited recent data regarding the effect of biotin on energy metabolism, carbohydrate metabolism, lipid and absorption mechanisms of glucose from the blood into the liver. It has been found that biotin is a cofactor for insulin dependent enzyme glucokinase, which determines the rapid uptake of glucose from the blood into the liver. Glucokinase activation path of glucose in the liver contributes to the normalization of carbohydrate and lipid metabolism in diabetic patients.

*Key words:* biotin, diabetes, glucokinase, Medobiotin.

## Сведения об авторах

Анохина Галина Анатольевна – кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04201, г.Киев, ул. Кондратюка, 8; тел.: (044) 205-49-46

Харченко Наталья Вячеславовна – кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04201, г.Киев, ул. Кондратюка, 8; тел.: (044) 205-49-46

Харченко Вячеслав Викторович – кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04201, г.Киев, ул. Кондратюка, 8; тел.: (044) 205-49-46

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Доскина Е.В., Черникова Н.А. Алгоритмы диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа. Клинические рекомендации для практикующих врачей. – М., 2007. – С. 13–14.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. (2006) Витамины-минеральные комплексы в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений. Клин. эндокринолог., 2: 1–10.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. (2008) Профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. Клин. эндокринолог., 2: 1–7.
4. Ваганова М.Е. (2009) Роль витаминов в лечении сахарного диабета. Клин. эндокринолог., 1: 1–7.
5. Витамины, макро- и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.
6. Генделека Г.Ф. Превентивная диабетология. – Одесса: ВМВ, 2013. – 608 с.
7. Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р. и др. Особенности коррекции витаминного и минерального статуса у больных сахарным диабетом // Журн. «Поликлиника № 2». – 2007. – С. 40–46.
8. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу / И.И. Дедов // Вестник РАМН. – 2012. – № 1. – С. 7–13.
9. Древал А.В. Распространенность сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от критериев диагностики / А.В. Древал, И.В. Мисникова, И.А. Барсуков [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 116–121.
10. Диетология / Под ред. Н.В. Харченко, Г.А. Анохина (підручник). – К., 2012. – 526 с.
11. Эндокринология. Підручник для студентів вищих мед. навч. закладів / За ред. проф. П.М. Боднара. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 464 с.
12. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. – М.: «Мир» БИНОМ Лаборатория знаний. – 2009. – 469 с.
13. Корнеева О.Н. Регуляция чувствительности к инсулину: диета и физические нагрузки // Российские медицинские вести. – 2007. – № 2. – С. 36–43.

14. Корпачев В.В. Сахара и сахарозаменители. – К.: Книга плюс, 2004. – 318 с.
15. Котов С.В., Калинин А.П., Рудаков И.Г. Диабетическая нейропатия. – М.: МИА, 2011. – 438 с.
16. Кравчун Н.А., Казаков А.В., Караченцев Ю.И. и др. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска. – Х.: Новое слово, 2010. – 256 с.
17. Забелина В.Д. (2004) Дефицит витаминов у больных сахарным диабетом – пути компенсации. *Consilium provisorum*, 5 (5): 1–8.
18. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека/ Пер. с англ., 2 тома. – 2009. – 839 с.
19. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика/ Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с.
20. Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients / Staehr P., Hother-Nielsen O., Levin K. et al. // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50, № 6. – P. 1363–1370.
21. Baur B., Baumgartner ER. Biotin and biocytin uptake into cultured primary calf brain microvessel endothelial cells of the blood-brain barrier.// *Brain Res.* 2000 Mar. 10; 858 (2): 348–355.
22. Bloomgarden Z.T, Developments in diabetes and insulin resistance // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 161–167.
23. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. – 2005; Jun;54 (6): – P.1615–25.
24. Dall T.M., Zhang Y., Chen Y.J. et al. The economic burden of diabetes // *Health Aff.* – 2010. – Vol. 29, № 2. – P. 297–303.
25. Fernandez-Mejia C. Pharmacological effects of biotin. // *J Nutr Biochem*. – 2005 Jul.; 16 (7): 424–427.
26. Gravel R.A., Narang M.A. Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science // *J Nutr Biochem*. 2005 Jul.; 16 (7): 428–431.
27. Hamilton S.J. (2007) Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 4 (2): 89–102.
28. Moore K. Endothelin and vascular function in liver disease // *Gut*. – 2004. – Vol. 53, № 2. – P. 159–161.
29. 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. *J Nutr Biochem*. – 2005 Jul.; 16 (7): 435–437.
30. Standards of medical care in diabetes – 2013. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36 (Suppl. 1). – S. 11–S.66.
31. Tong L. Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery. *Cell Mol Life Sci*. – 2005 Aug.; 62 (16):1784–803.
32. Vilches-Flores A., Fernandez-Mejia C. Effect of biotin upon gene expression and metabolism // *Rev Invest Clin*. – 2005 Sep.–Oct.; 57 (5): 716–724.
33. Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. *J Nutr Biochem*. – 2005 Jul.; 16 (7): 441–445.
34. World Health Organisation (2009) The challenge of obesity in the WHO European Region. *Am. J. Med.*, 110: 260–268.

Статья поступила в редакцию 06.04.2015