

Дефіцит гормону росту та вітамін D

М.О. Ризничук¹,
Д.А. Кваченюк²,
О.В. Большова²

¹Буковинський державний медичний університет

²ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Припускають тісний взаємозв'язок між вітаміном D (віт. D) і віссю гормон росту (ГР)/інсуліноподібний чинник росту-1 (ІПЧР-1) та можливий вплив віт. D на зріст дитини, однак точний механізм їхньої взаємодії доки що не з'ясований.

Метою нашого дослідження стало вивчення статусу віт. D у дітей із дефіцитом ГР. **Матеріал і методи.** Проведено обстеження 36 дітей, в яких виявлений дефіцит ГР, та які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Статистичну обробку результатів дослідження виконували з використанням статистичних програм Microsoft Excel. **Результати.** У більшості пацієнтів (31 дитина; 86,11%) спостерігали гіповітаміноз D (дефіцит у 17 осіб, недостатність – у 14 осіб). Дефіцит віт. D виявлений у 50% дітей чоловічої статі із дефіцитом ГР, недостатність виявлена в 35,7% хлопчиків, і лише в 14,3% виявлено нормальний рівень віт. D. Водночас, у дівчат переважно спостерігали недостатність віт. D (50% випадків), дефіцит віт. D встановлений у 37,5% дітей жіночої статі із дефіцитом ГР, у 12,5% виявлено нормальний рівень віт. D. Базальний рівень ГР у дітей із дефіцитом віт. D був низьким, але в 3,6 раза нижчим він був у дівчаток, порівняно з хлопчиками; у дітей із недостатністю віт. D базальний рівень ГР у хлопчиків був у 2,5 раза меншим, порівняно з дівчатками. При проведенні інсулінового тесту спостерігався підйом рівня ГР незалежно від рівня віт. D, але не досягав нормальних показників, що вказувало на його абсолютну недостатність. Рівень ГР після стимуляції інсуліном був у 2,1 раза більшим у хлопчиків із дефіцитом віт. D порівняно з дівчатками, та 1,6 раза вищим у дівчаток із недостатністю віт. D порівняно із протилежною статтю. Рівень ІПЧР-1 був у 0,7 раза нижчим у хлопчиків із дефіцитом віт. D, та в 0,7 раза нижчим у дівчаток із недостатністю віт. D порівняно з хлопчиками. Усі досліджувані біохімічні показники були в межах норми, незалежно від статі пацієнта. **Висновки.** У більшості пацієнтів (86,11%) із дефіцитом ГР на тлі різкого зниження базального та стимульованого рівнів ГР спостерігається гіповітаміноз D (дефіцит у 47,22% осіб, недостатність – у 38,88% осіб). Дефіцит віт. D частіше спостерігався в хлопчиків, недостатність віт. D – у дівчаток. Наявність гіповітамінозу D у дітей із дефіцитом ГР зумовлює доцільність включення препаратів віт. D в комплексну терапію таких пацієнтів.

Ключові слова: вітамін D, гіповітаміноз, діти, недостатність гормону росту.

На сучасному етапі все більше уваги приділяється впливу віт. D на організм людини та наслідкам його дефіциту. Хоча дефіцит віт. D, як і раніше, залишається найпоширенішим дефіцитом серед вітамінів у світі, однак, довгий час може залишатися не виявленим [1]. Поширеність цього дефіцитного стану в усьому світі сильно варіює залежно від країни й у деяких

випадках охоплює 98% населення. За оцінками, близько 1 млрд людей у світі страждають на дефіцит/недостатність віт. D, причому найбільша кількість випадків трапляється в дитячому віці [2]. Тяжкий дефіцит віт. D викликає низку серйозних захворювань, які асоціюються з порушенням росту та розвитку дитини [3]. Гіповітаміноз D, пов'язаний із такими патологічними станами як ожиріння та метаболічні порушення, целіакія, муковісцидоз, запальні захворювання кишківника, а також із прийманням деяких

Оригінальні дослідження

ліків [4]. Однак, брак сонячного світла, харчові звички та відсутність профілактики є основними причинами його гіповітамінозу [5]. Нестача віт. D у матері під час вагітності може сприяти виникненню його гіповітамінозу і, як наслідок, зменшення кількості віт. D у грудному молоці [6, 7]. Недостатність віт. D може негативно впливати на мінералізацію кісток у дитинстві [8, 9]. Крім впливу на кальцієво-фосфорний обмін, кілька досліджень останніх років показали, що віт. D також має позаскелетну дію [1], ймовірно, тому, що більшість клітин організму мають рецептори до віт. D. Встановлено, що віт. D сприяє експресії понад 1250 генів [10]. Доведено зв'язок між дефіцитом віт. D та автоімунними [11], онкологічними [12], інфекційними [13], респіраторними [14], серцево-судинними [15] захворюваннями.

Основним гормоном, що бере участь у рості на кожній стадії розвитку, є ГР разом із його медіатором, ППЧР-1. Наявність змін в осі ГР/ППЧР-1 у дитячому віці призводить до порушення зросту. Припускають тісний взаємозв'язок між віт. D і віссю ГР/ППЧР-1 та можливий вплив віт. D на зріст дитини, однак точний механізм їхньої взаємодії доки що не з'ясований.

Мета роботи – вивчення статусу віт. D у дітей із дефіцитом ГР.

Матеріал і методи

Обстежено 36 дітей, в яких виявлений дефіцит ГР, та які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Були враховані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові (виключені літні місяці набору хворих), кістковий вік, рівень ГР на тлі двох стимуляційних тестів (клонідин, інсулін), рівні ППЧР-1 (референтні значення: 39-537 нг/мл), рівень у крові загального (референтні значення: 2,19-2,69 ммоль/л) та іонізованого кальцію (референтні значення: 1,09-1,35 ммоль/л), фосфору (референтні значення: 1,26-1,94 ммоль/л), холестерину (референтні значення: 3,15-5,8 ммоль/л), сечовини (референтні значення: <8 ммоль/л), креатиніну (референтні значення: 44-71 мкмоль/л). Середній вік дітей із дефіцитом ГР (28 хлопчиків, 8 дівчаток), включених у дослідження, становив $11,33 \pm 3,04$ року. Середне

відставання в зрості становило мінус $2,37 (\pm 0,77)$ SDS. Нt-SDS вираховували за допомогою перцентильних кривих зросту тіла, отриманих на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі [16].

На момент обстеження всі пацієнти знаходились у стані еутиреозу. У дослідження були включені діти, які не отримували препарати кальцію та віт. D упродовж ≥ 6 місяців. Для вивчення показників фізичного розвитку використано антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра «Harpender stadiometr» («Holtain Ltd», Велика Британія) та масу тіла – за допомогою електронних ваг «BC 587» («Tanita», Японія). Для визначення кісткового віку використано атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle [17].

Загальний та біохімічний аналізи фосфору, загального та іонізованого кальцію крові досліджували за допомогою стандартних наборів фірми «Sentinelch» (Італія) і «Elitech» (Китай) на автоматичному гематологічному аналізаторі «BC 3000 Plus» («Mindray», Китай) та фотометрі «BTS-330» («Biosystems», Іспанія). Рівні ГР, ППЧР-1 у плазмі крові (нг/мл) визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням наборів «Immulite 2000 XPI» («Siemens», США). Діагностика недостатності ГР ґрунтувалась на дослідженні фонового значення, піку викиду ГР на тлі фармакологічної стимуляції (інсулін, клонідин). За норму стимульованої секреції ГР при стандартних пробах вважали рівні 10 нг/мл та вище [18].

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохемилюмінесцентним методом на мікрочастинках («Abbott», США). Дефіцитом віт. D вважали рівні 25(OH)D у сироватці крові нижче 30 нмоль/л (референтні значення: <12 нг/мл), а недостатність віт. D – при рівні 25(OH) від 30 до 50 нмоль/л (референтні значення: 12-20 нг/мл), відповідно до Рекомендацій Глобального консенсусу з профілактики та лікування рахіту внаслідок дефіциту віт. D у харчуванні [19].

Статистичну обробку результатів дослідження виконували із використанням статистичних програм Microsoft Excel.

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за

участю людей (1964-2013 рр.). Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом для всіх, хто брав участь. Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявлено. Була отримана інформована згода учасників та їх батьків (опікунів).

Результати та обговорення

При вивченні показників росту дітей із недостатністю ГР встановлено, що показник Ht-SDS (показник стандартного відхилення зросту залежно від хронологічного віку) не мав статевих відмінностей і коливався в межах – 2,36-2,40. Кістковий вік відставав від паспортного на 1,84-2,44 року (табл. 1). Тобто, пацієнти мали суттєве відставання в рості та затримку диференціювання кісткової тканини.

Таблиця 1. Показники росту в дітей із недостатністю ГР

Table 1. Growth indicators in children with growth hormone (GH) insufficiency

Показники Indicators	Хлопчики Boys (n=28)	Дівчатка Girls (n=8)	Всього Total (n=36)
Вік, роки Age, years	11,05±2,92	9,53±2,93	11,33±3,04
Ht-SDS	-2,36±0,81	-2,40±0,68	-2,37±0,77
Кістковий вік, роки Bone age, years	9,23±3,61	7,71±3,11	8,89±3,52

Таблиця 3. Гормональні показники сироватки крові в дітей із недостатністю ГР

Table 3. Hormonal indicators of blood serum in children with GH insufficiency

Показники Indicators	Хлопчики Boys (n=28)	Дівчатка Girls (n=8)	Всього Total (n=36)
ГР (базальний рівень), нг/мл Basal GH level, ng/mL	0,61±0,04	0,35±0,04	0,55±0,05
ГР (клонідиновий тест), нг/мл GH level after clonidine stimulation test, ng/mL	4,71±0,229	4,11±0,31	4,57±0,49
ГР (інсуліновий тест), нг/мл GH level after insulin stimulation test, ng/mL	4,56±0,25	4,07±0,30	4,45±0,26
ІПЧР-1, нг/мл Insulin-like growth factor-1, ng/mL	98,92±5,49	100,69±5,41	89,31±5,40
Тиреотропний гормон, мМОд/мл Thyroid-stimulating hormone, mIU/mL	2,16±0,97	2,68±0,15	2,27±0,12
25(OH) ₂ D, нмоль/л 25(OH) ₂ D, nmol/L	51,36±1,69	54,86±2,07	52,14±1,76

У дітей із недостатністю ГР досліджувані біохімічні показники були в межах норми, незалежно від статі пацієнта (табл. 2).

Таблиця 2. Деякі біохімічні показники сироватки крові в дітей із недостатністю ГР

Table 2. Some biochemical indicators of blood serum in children with GH insufficiency

Показники Indicators	Хлопчики Boys (n=28)	Дівчатка Girls (n=8)	Всього Total (n=36)
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	4,79±1,08	4,55±0,39	4,73±0,97
Креатинін, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	55,04±17,26	51,50±7,95	54,25±11,49
Кальцій загальний, ммоль/л Total calcium, mmol/L	2,46±0,10	2,38±0,10	2,44±0,10
Кальцій іонізований, ммоль/л Ionized calcium, mmol/L	1,21±0,10	1,18±0,05	1,21±0,06
Фосфор, ммоль/л Phosphorus, mmol/L	1,53±0,26	1,46±0,17	1,51±0,24
Сечовина, ммоль/л Urea, mmol/L	4,11±0,82	4,19±0,17	4,13±0,89

У дітей із недостатністю ГР базальний рівень ГР був низьким, але в дівчаток даний показник був у 1,7 раза нижчим (табл. 3).

Після проведення клонідинового та інсулінового тестів, рівень ГР підвищувався, але не досягав норми, що вказувало на суттєвий дефіцит ГР у пацієнтів. Рівень тиреотропного гормону

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Рівень віт. D у дітей із дефіцитом ГР

Table 4. The vitamin D level in children with GH deficiency

Показники Indicators	Хлопчики Boys (n=28)	Дівчатка Girls (n=8)	Всього Total (n=36)
Нормальний рівень віт. D (≥ 75 нмоль/л) Normal vitamin D level (≥ 75 nmol/L)	4 (14,3%)	1 (12,5%)	5 (13,9%)
Недостатність віт. D (50,1-74,9 нмоль/л) Vitamin D insufficiency (50.1-74.9 nmol/L)	10 (35,7%)	4 (50,0%)	14 (38,9%)
Дефіцит віт. D (≤ 50 нмоль/л) Vitamin D deficiency (≤ 50 nmol/L)	14 (50,0%)	3 (37,5%)	17 (47,2%)

гіпофіза, як у хлопчиків, так і в дівчаток був у межах нормальних показників. У більшості пацієнтів (31 дитина; 86,11%) спостерігали гіповітаміноз D (дефіцит у 17 осіб, недостатність – у 14 осіб). Дефіцит віт. D частіше спостерігався у хлопчиків, недостатність віт. D – у дівчаток. Дефіцит віт. D виявлений у 50% дітей чоловічої статі із недостатністю ГР, недостатність виявлена у 35,7% хлопчиків, і лише у 14,3% виявлено нормальний рівень віт. D (табл. 4).

Водночас, у дівчат переважно спостерігали недостатність віт. D (50% випадків), дефіцит віт. D встановлений у 37,5% дітей жіночої статі із недостатністю ГР, у 12,5% – виявлено нормальний рівень віт. D.

Ht-SDS незалежно від рівня віт. D та статі коливався в межах – 2,28-2,50 (табл. 5).

Базальний рівень ГР у дітей із дефіцитом віт. D був низьким, але в 3,6 раза нижчим він був у дівчаток, порівняно з хлопчиками; у дітей із недостатністю віт. D базальний рівень ГР у хлопчиків був у 2,5 раза меншим, порівняно з дівчатками. При проведенні інсулінового тесту спостерігався підйом рівня ГР незалежно від рівня віт. D, але не досягав нормальних показників, що вказувало на його абсолютну недостатність. Рівень ГР після стимуляції інсуліном був у 2,1 раза більшим у хлопчиків із дефіцитом віт. D порівняно з дівчатками, та 1,6 раза вищим у дівчаток із недостатністю віт. D порівняно із про-

Таблиця 5. Ауксологічні показники залежно від рівня віт. D у дітей із недостатністю ГР

Table 5. Auxological indicators depending on the vitamin D level in children with GH insufficiency

Показники Indicators	Дефіцит віт. D Deficiency of vit. D		Недостатність віт. D Insufficiency of vit. D	
	Хлопчики Boys (n=14)	Дівчатка Girls (n=3)	Хлопчики Boys (n=10)	Дівчатка Girls (n=4)
Вік, роки Age, years	11,64 \pm 2,75	11,13 \pm 1,51	12,35 \pm 2,59	8,71 \pm 2,78
Ht-SDS	-2,28 \pm 0,76	-2,31 \pm 0,12	-2,50 \pm 0,10	-2,31 \pm 0,22
ГР (базальний рівень), нг/мл Basal level of GH, ng/mL	0,90 \pm 0,07	0,25 \pm 0,07	0,19 \pm 0,01	0,47 \pm 0,06
ГР (клонідиновий тест), нг/мл GH level after clonidine stimulation test, ng/mL	4,77 \pm 0,31	4,08 \pm 0,34	4,89 \pm 0,32	4,88 \pm 0,91
ГР (інсуліновий тест), нг/мл GH level after insulin stimulation test, ng/mL	5,18 \pm 0,24	2,46 \pm 0,19	3,72 \pm 0,27	6,13 \pm 0,27
ІПЧР-1, нг/мл Insulin-like growth factor 1, ng/mL	84,26 \pm 5,34	116,17 \pm 6,95	117,30 \pm 5,19	83,00 \pm 5,25
Тиреотропний гормон, мкОд/мл Thyroid-stimulating hormone, mIU/mL	2,27 \pm 0,95	2,69 \pm 0,13	2,26 \pm 0,11	2,47 \pm 0,21
25(OH) ₂ D, нмоль/л 25(OH) ₂ D, nmol/L	38,25 \pm 1,04	38,85 \pm 0,64	58,91 \pm 5,54	63,38 \pm 4,78

тилежною статтю. Рівень ПЧР-1 був у 0,7 раза нижчим у хлопчиків із дефіцитом віт. D, порівняно з дівчатками, та в 0,7 раза нижчим у дівчаток із недостатністю віт. D порівняно із хлопчиками. Рівень тиреотропного гормону в сироватці крові був нормальним та не відрізнявся за статтю та рівнем віт. D. Рівні віт. D у дітей із його дефіцитом практично не відрізнялися в обох статей. За умов недостатності віт. D спостерігався вищий рівень віт. D у дівчаток порівняно з хлопчиками.

На сьогодні практично не досліджено вплив віт. D на функціонування системи ГР/ПЧР-1 у дітей та підлітків із захворюваннями ендокринної системи, зокрема не вивчена роль віт. D у патогенезі різних форм патології росту й фізичного розвитку [20]. Взаємодія між віт. D та віссю ГР/ПЧР-1 є доволі складним процесом і відбувається як на ендокринному, так і на паракринному рівнях [21].

Наші дані збігаються з даними низки авторів, які визначають вищу частоту гіповітамінозу D у дітей із низькорослістю внаслідок дефіциту ГР [22-24]. Раніше ми встановили наявність гіповітамінозу D у 83,33% дітей із множинною недостатністю гормонів гіпофіза та в 68,49% – з ізольованим дефіцитом ГР [25]. Визначення вмісту 25(OH)D у сироватці крові дітей із недостатністю ГР показало наявність гіповітамінозу віт. D у переважній більшості пацієнтів (86,11%) – рівень 25(OH)D становив, у середньому, $52,14 \pm 1,76$ нмоль/л, що відповідало ступеню недостатності цього вітаміну. У цілому по групі дефіцит/недостатність віт. D встановлені в 17/14 осіб відповідно, тільки 5 дітей мали задовільний вміст 25(OH)D у сироватці крові.

У наших дослідженнях встановлено, що дефіцит віт. D найчастіше фіксувався в осіб чоловічої статі (50% проти 37,5% у дівчат), одночасно низькорослість відмічена у 77,77% хлопчиків проти 22,22% у дівчат. Багато авторів відмітили значене переважання хлопчиків серед пацієнтів із дефіцитом ГР, співвідношення хлопчиків до дівчат становило 2,5-2,9:1 [26-28], однак причини такого явища не відомі.

Ми не спостерігали змін із боку деяких біохімічних показників (холестерин, креатинін, сечовина, кальцій загальний та іонізований, фосфор). Також не було виявлено зв'язку між 25(OH)D та рівнями кальцію, фосфору та паратгормону в дітей із недостатністю ГР до та на тлі терапії рекомбінантним ГР [22].

Отримані результати свідчать про доцільність включення препаратів віт. D у комплекс терапії пацієнтів із недостатністю ГР. Крім того, встановлено, що за наявності зниження ефективності терапії препаратами рекомбінантного ГР після перших років лікування вважається доцільним застосування комбінованої терапії дітей із дефіцитом ГР препаратами рекомбінантного ГР та віт. D [29].

Висновки

1. У більшості пацієнтів (86,11%) із дефіцитом ГР на тлі різкого зниження базального та стимульованого рівнів ГР спостерігається гіповітаміноз D (дефіцит у 47,22% осіб, недостатність – у 38,88% осіб). Дефіцит віт. D частіше спостерігався у хлопчиків, недостатність віт. D – у дівчаток.
2. Наявність гіповітамінозу D у дітей із дефіцитом ГР зумовлює доцільність включення препаратів віт. D в комплексну терапію таких пацієнтів.
3. У дітей із недостатністю ГР та гіповітамінозом D не виявлено порушень із боку низки біохімічних показників – креатиніну, сечовини, холестерину, кальцію (загального та іонізованого) та фосфору в крові.

Список використаної літератури

1. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Feb;38(1):141-60. doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.013
2. Zhang F, Huang J, Zhang G, Dai M, Yin T, Huang C, Liu J, Zhang Y. No evidence of a causal relationship between miscarriage and 25-hydroxyvitamin D: a Mendelian randomization study. *Hum Reprod Open.* 2024 Feb 19;2024(2):hoae011. doi: 10.1093/hropen/hoae011.
3. Alharazy S, Naseer MI. Use of whole exome sequencing for identification of genetic variants related to Growth Hormone Deficiency and Short Stature: A Family-Based Study. *Pak J Med Sci.* 2023 Sep-Oct;39(5):1337-44. doi: 10.12669/pjms.39.5.7601.
4. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):153-65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
5. Uday S, Högl W. Nutritional rickets & osteomalacia: A practical approach to management. *Indian J Med Res.* 2020 Oct;152(4):356-67. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1961_19.
6. Benameur T. Seasonal Variations in 25-Hydroxyvitamin D Levels among Pediatric Patients Attending the Healthcare Centre. *Nutrients.* 2024 Jan 27;16(3):379. doi: 10.3390/nu16030379.
7. Biasucci G, Donini V, Cannalire G. Rickets Types and Treatment with Vitamin D and Analogues. *Nutrients.* 2024 Jan 31;16(3):416. doi: 10.3390/nu16030416.
8. Hribar M, Pravst I, Pogačnik T, Žmitek K. Results of longitudinal Nutri-D study: factors influencing winter and summer vitamin D status in a Caucasian population. *Front Nutr.* 2023 Nov 15;10:1253341. doi: 10.3389/fnut.2023.1253341.
9. Fang A, Zhao Y, Yang P, Zhang X, Giovannucci EL. Vitamin D and human health: evidence from Mendelian randomization

Оригінальні дослідження

- studies. *Eur J Epidemiol.* 2024 Jan 12. doi: 10.1007/s10654-023-01075-4.
10. Delrue C, Speeckaert MM. Vitamin D and Vitamin D-Binding Protein in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 28;24(5):4642. doi: 10.3390/ijms24054642.
 11. Sherchand O, Niraula A, Mishra B, Subedi M, Maskey R. Autoimmune Thyroid Disease in Patients with Hypovitaminosis D in Department of Biochemistry of a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2022 Jul 1;60(251):600-3. doi: 10.31729/jnma.7493.
 12. Kárász N, Juhász O, Imrei M, Garami M. Long-Term Prognosis in Relation to Vitamin D Status in Pediatric Solid Tumor Patients. *Nutrients.* 2023 Oct 27;15(21):4571. doi: 10.3390/nu15214571.
 13. Gao N, Raduka A, Rezaee F. Vitamin D 3 protects against respiratory syncytial virus-induced barrier dysfunction in airway epithelial cells via PKA signaling pathway. *Eur J Cell Biol.* 2023 Sep;102(3):151336. doi:10.1016/j.ejcb.2023.151336.
 14. Ogeyingbo OD, Ahmed R, Gyawali M, Venkatesan N, Bhandari R, Botleroo RA, et al. The relationship between vitamin D and asthma exacerbation. *Cureus.* 2021 Aug 18;13(8):e17279. doi: 10.7759/cureus.17279.
 15. Zhang Z, Qiu S, Wang Z, Hu Y. Vitamin D levels and five cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study. *Heliyon.* 2023 Dec 12;10(1):e23674. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e23674.
 16. World Health Organization. WHO child growth standards. Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age. Methods and development. Geneva: WHO Press; 2017. 217 p.
 17. Greulich WW, Pyle SI. Radiological atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford, CA: Stanford University Press; 1959. 272 p.
 18. Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. In: Ranke MB, ed. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents.* Basel: S. Karger AG; 2003. 107-28. doi: 10.1159/000073547.
 19. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
 20. Gannagé-Yared MH, Chahine E, Farah V, Ibrahim T, Asmar N, Halaby G. Serum insulin-like growth factor 1 in lebanese schoolchildren and its relation to vitamin D and ferritin levels. *Endocr Pract.* 2017 Apr 2;23(4):391-8. doi: 10.4158/EP161623.OR.
 21. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *Clin Biochem Rev.* 2010 Nov;31(4):129-38.
 22. Ciresi A, Ciccio F, Giordano C. High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. *J Endocrinol Invest.* 2014 Jul;37(7):631-8. doi: 10.1007/s40618-014-0084-7.
 23. Hamza RT, Hamed AI, Sallam MT. Vitamin D status in prepubertal children with isolated idiopathic growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy. *J Investig Med.* 2018 Jun;66(5):1-8. doi: 10.1136/jim-2017-000618.
 24. Ciresi A, Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm IGF Res.* 2017 Apr;33:35-42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002.
 25. Большова ОВ, Кваченюк ДА, Ризничук МО. Система гормон росту/інсуліноподібний чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей із соматотропною недостатністю. *Ендокринологія.* 2023;28(1):67-74 (Bolshova OV, Kvachenyuk DA, Ryznychuk MO. Growth hormone/insulin-like growth factor-1 system and vitamin D content in children with somatotrophic deficiency. *Endocrinology.* 2023;28(1):67-74. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67.
 26. Smyczyńska J, Lewiński A, Hilczer M, Stawarska R, Karasek M. Partial growth hormone deficiency (GHD) in children has more similarities to idiopathic short stature than to severe GHD. *Endokrynol Pol.* 2007 May-Jun;58(3):182-7.
 27. Essaddam L, Kallali W, Cherifi E, Guedri R, Mattoussi N, Fitouri Z, et al. Characteristics and etiologies of short stature in children: Experience of an endocrine clinic in a Tunisian tertiary care hospital. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020 Jun;7(2):74-7. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.07.005.
 28. Essaddam L, Becher SB. 3M Syndrome: A rare cause of short stature. *Indian Pediatr.* 2019 Sep 15;56(9):799.
 29. Кваченюк ДА, Большова ОВ. Оцінка ефективності комбінованої терапії препаратами рекомбінантного гормону росту та вітаміну D дітей препубертатного віку із соматотропною недостатністю. *Сучасна педіатрія. Україна.* 2023;(3):31-6 (Kvachenyuk DA, Bolshova OV, Evaluation of the effectiveness of combined therapy with recombinant growth hormone and vitamin D in prepubertal children with somatotrophic deficiency. *Modern pediatrics. Ukraine.* 2023;(3):31-6. Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2023.131.31.

Список скорочень

віт. D – вітамін D

ГР – гормон росту

ІПЧР-1 – інсуліноподібний чинник росту-1

Нt-SDS – показник стандартного відхилення зросту залежно від хронологічного віку

Growth hormone deficiency and vitamin D

M.O. Ryznychuk¹, D.A. Kvachenyuk², O.V. Bolshova²

¹Bukovinian State Medical University

²State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Suggest a strong relationship between vitamin D (vit. D) and the growth hormone (GH)/insulin-like growth factor-1 axis and the possible influence of vit. D on child growth, but the exact mechanism of their interaction has not yet been clarified. **The aim** of our study was to investigate the vitamin D status in children with GH deficiency. **Material and methods.** We examined 36 children with GH deficiency treated in the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Statistical processing of the study results was performed using Microsoft Excel statistical programs. **Results.** The majority of patients (31 children; 86.11%) had hypovitaminosis D (deficiency – 17 patients, insufficiency – 14 patients). Vit. D deficiency was detected in 50% of male children with GH deficiency, insufficiency – in 35.7% of boys, and only 14.3% had normal vit. D level. At the same time, vit. D insufficiency was mainly observed among girls (50% of cases), and vit. D deficiency was found in 37.5% of female children with GH deficiency, and a normal vit. D level – in 12.5%. The basal GH level in children with vit. D deficiency was low, but it was 3.6 times lower in girls than in boys; in children with vit. D insufficiency, the basal GH level was 2.5 times lower in boys than in girls. During the insulin test, an increase in the GH level was observed regardless of the vit. D level, but did not reach normal values, indicating its absolute insufficiency. GH level after insulin stimulation was 2.1 times higher in boys with vit. D deficiency than in girls, and 1.6 times higher in girls with vit. D insufficiency compared to the opposite sex. The level of insulin-like growth factor-1 was 0.7 times lower in boys with vit. D deficiency and 0.7 times lower in girls with vitamin D insufficiency compared to boys. All biochemical parameters studied were within normal limits, regardless of the patient's gender. **Conclusions.** In most patients (86.11%) with GH deficiency, hypovitaminosis D is observed against the background of a sharp decrease

in basal and stimulated GH levels (deficiency – in 47.22% of patients, insufficiency – in 38.88% of patients). Vit. D deficiency was observed more often in boys, vit. D insufficiency – in girls. The presence of hypovitaminosis D in children with GH deficiency determines the advisability of including vit. D preparations into complex therapy of such patients.

Keywords: vitamin D, hypovitaminosis, children, growth hormone deficiency.

Для цитування: Ризничук МО, Кваченюк ДА, Большова ОВ. Дефіцит гормону росту та вітамін D. Ендокринологія. 2024;29(2):155-161. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.155.

Адреса для листування: Ризничук Мар'яна Олександрівна, rysnichuk.mariana@gmail.com; Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, Чернівці 58001, Україна.

Відомості про авторів: Ризничук Мар'яна Олександрівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Кваченюк Дмитро Андрійович – PhD, науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-6886-3804; Большова Олена Василівна – д-рка мед. наук, проф., керівниця відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-1999-6031.

Особистий внесок: Ризничук М.О. – написання тексту, клінічне обстеження пацієнтів, збір та обробка матеріалів; Кваченюк Д.А. – статистичний аналіз отриманих даних; Большова О.В. – клінічне обстеження пацієнтів, концепція та дизайн дослідження.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори в дітей та підлітків з ендокринною патологією залежно від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора» (N державної реєстрації: 0122U000420).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 09.04.2024 р.; перероблена 10.05.2024 р.; прийнята до друку 24.06.2024 р.; надрукована 30.06.2024 р.

For citation: Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA, Bolshova OV. Growth hormone deficiency and vitamin D. Endokrynologia. 2024;29(2):155-161. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.155.

Correspondence address: Ryznychuk Mariana Oleksandrivna, rysnichuk.mariana@gmail.com; Bukovinian State Medical University, square Teatralna, 2, Chernivtsi 58001, Ukraine.

Information about the authors: Ryznychuk Mariana Oleksandrivna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych – PhD, Researcher of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-6886-3804; Bolshova Olena Vasylivna – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1999-6031.

Personal contribution: Ryznychuk M.O. – preparation and writing of the article, clinical examination of patients, collection and processing of materials; Kvachenyuk D.A. – statistical analysis of results; Bolshova O.V. – research concept and design, clinical examination of patients.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the research work plan «To study the state of the growth hormone/growth factors system in children and adolescents with endocrine pathology depending on the supply of vitamin D and polymorphism variants of its receptor gene» (state registration number: 0122U000420).

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interests and financial obligations.

Article: received April 09, 2024; revised May 10, 2024; accepted June 24, 2024; published June 30, 2024.