

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.165

Вміст вітаміну D та оцінка ризику інсулінорезистентності в підлітків із дисфункцією гіпоталамуса

О.В. Большова¹,
Т.М. Маліновська¹,
М.О. Ризничук²,
Д.А. Кваченюк¹

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²Буковинський державний медичний університет

Резюме. Вітамін D (віт. D) і ген його рецептора (*VDR*) мають суттєве значення для здоров'я людини, оскільки вони регулюють експресію генів, які беруть участь у гомеостазі кальцію, енергетичному метаболізмі, рості та диференціюванні клітин, імунних процесах. Віт. D та чотири одиничних нуклеотидних поліморфізмів гена *VDR* *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* та *FokI* здатні безпосередньо впливати на критичні гени, відповідальні за секрецію інсуліну та його активність, що може сприяти розвитку інсулінорезистентності (ІР), діабету 2-го типу, інших метаболічних станів. В Україні не проводилися дослідження зв'язку між поліморфізмом гена *VDR* *BsmI* та вмістом віт. D і ІР у педіатричній популяції. **Мета роботи:** дослідити вміст сироваткового 25-гідроксихолекальциферола (25(OH)D) та оцінити ризик розвитку ІР у підлітків із дисфункцією гіпоталамуса (ДГ) залежно від варіантів поліморфізму гена *VDR* *BsmI* (*rs1544410*). **Матеріал і методи.** Обстежено 35 підлітків (23 хлопчики, 65,71%) із ДГ. У пацієнтів визначали вміст 25(OH)D імунохемилюмінесцентним методом, інсулін, глікований гемоглобін у сироватці крові, індекс HOMA-IR, індекс маси тіла (ІМТ), а також вивчено розподілення частот алелів поліморфізму гена *VDR* *BsmI* (*rs1544410*) у дітей із ДГ методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. **Результати.** Пацієнти були розподілені на дві групи: група 1 – 22 особи (62,65%) – носії генотипу *GA* поліморфізму гена *VDR* *BsmI* (*rs1544410*); група 2 – 12 осіб (34,29%) – мали генотип *GG*. Тільки один хлопчик (2,86%) мав генотип *AA* і не був включеним до жодної групи. Середні показники віку, зросту, глікованого гемоглобіну та інсуліну крові знаходилися в межах реферативних значень та практично не відрізнялись у пацієнтів із генотипами *GA* та *GG*. Показники маси тіла ІМТ в пацієнтів відповідали ожирінню різного ступеня. ІМТ у середньому становив $33,07 \pm 1,51$ кг/м² у групі 1 та $32,36 \pm 1,51$ кг/м² у групі 2 і суттєво не відрізнялись ($p=0,741764$). Середні показники індексу HOMA-IR в цілому по групах перевищували граничні значення для осіб з ожирінням – у пацієнтів групи 1 цей показник становив $4,79 \pm 0,76$, у пацієнтів групи 2 – $3,71 \pm 0,54$, що свідчить про наявність ІР в обох групах, дещо вищої в підлітків із генотипом *GA* поліморфізму гена *VDR* *BsmI* (*rs1544410*). Показник сироваткового 25(OH)D в обох групах відповідав ступеню різкого дефіциту віт. D. У пацієнтів групи 1 вміст 25(OH)D становив $33,03 \pm 3,64$ нмоль/л, та був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів групи 2 ($53,23 \pm 7,16$ нмоль/л, $p=0,017306$). В обстежених

Оригінальні дослідження

нами групах пацієнтів домінував генотип GA BsmI VDR (62,85%), який асоціювався з найнижчим рівнем сироваткового 25(OH)D. У контрольній групі домінували гомозиготи GG (66,00%). У пацієнтів із ДГ та ІР та за наявності генотипу GG ризик розвитку цієї патології вірогідно знижується, OR=0,27 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,11-0,68; $p < 0,005$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму GA ризик вірогідно високий OR=5,54 (95% ДІ 2,12-14,49; $p < 0,0005$). **Висновки.** У пацієнтів із ДГ та наявністю поліморфізму GA BsmI (rs1544410) гена VDR виявлено різкий дефіцит віт. D. Наявність генотипу GA BsmI (rs1544410) VDR вірогідно підвищує ризик виникнення ІР у підлітків із ДГ незалежно від статі. Поєднання в підлітків із ДГ таких показників як дефіцит віт. D, підвищений індекс HOMA-IR, гетерозиготний поліморфізм BsmI (rs1544410) гена VDR є обґрунтуванням для внесення таких пацієнтів до групи високого ризику розвитку критичних кардіо-метаболічних станів. **Ключові слова:** вітамін D, поліморфізм гена рецептора вітаміну D BsmI, дисфункція гіпоталамуса, інсулінорезистентність, підлітки.

Дефіцит віт. D є глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки низький рівень віт. D пов'язаний із підвищеним ризиком різних захворювань і метаболічних порушень [1]. Віт. D та VDR мають суттєве значення для здоров'я людини, оскільки вони регулюють експресію генів, які беруть участь у гомеостазі кальцію, енергетичному метаболізмі, рості та диференціюванні клітин, імунних процесах [2]. Клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що гіповітаміноз D може бути одним із чинників, що прискорюють розвиток резистентності до інсуліну [3]. Вважають, що віт. D та чотири одиничних нуклеотидних поліморфізми гена VDR ApaI, BsmI, TaqI та FokI здатні безпосередньо впливати на критичні гени, відповідальні за секрецію інсуліну та його активність [4, 5], що може сприяти розвитку ІР, діабету 2-го типу, інших метаболічних станів. Діти з ІР мають підвищений ризик діабету 2-го типу [6]. В Україні не проводилися дослідження зв'язку між поліморфізмом гена VDR BsmI та вмістом віт. D і ІР у педіатричній популяції.

Мета роботи: дослідити вміст сироваткового 25(OH)D та оцінити ризик розвитку ІР у під-

літків із ДГ залежно від варіантів поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR.

Матеріал і методи

Проведено генетичне дослідження 35 дітей (23 хлопчики, 65,71%) із ДГ. У пацієнтів визначали поліморфізм гена VDR, а саме BsmI (rs1544410) методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі (рис.).

За контрольну групу для оцінки поліморфних варіантів гена VDR BsmI (rs1544410), взято 47 дітей (23 дівчинки та 24 хлопчики) віком $13,97 \pm 2,57$ року, практично здорових, які не мали ІР та порушень вуглеводного обміну [7]. Маса тіла, ІМТ, ріст пацієнтів, індекс HOMA-IR оцінювали за міжнародними стандартами [8]. Вміст 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках. Оцінювання результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists, 2011) [9].

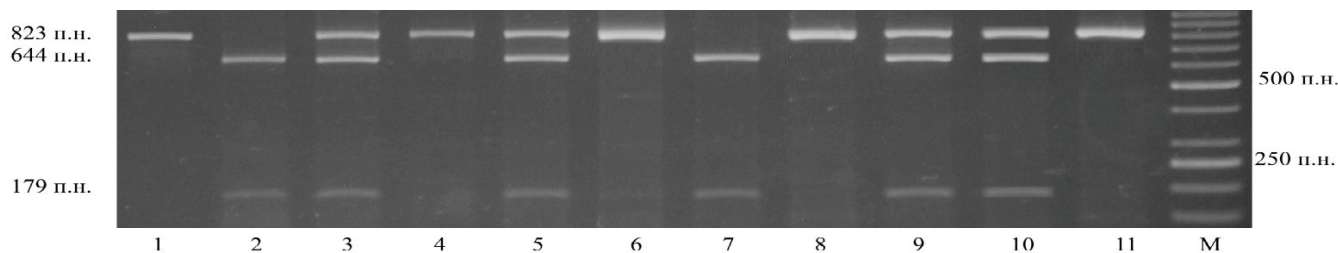


Рис. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR

Fig. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the BsmI polymorphism (rs1544410) of the VDR gene

Примітка. Зразки 2 і 7 – генотип GG; зразки 3, 5, 9 і 10 – генотип GA; зразки 1, 4, 6, 8 і 11 – генотип AA; M – маркер молекулярної маси.

Note. Samples 2, 7 – genotype GG; samples 3, 5, 9, 10 – genotype GA; samples 1, 4, 6, 8, 11 – genotype AA; M – molecular weight marker.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel. Розподіл генотипів у групах хворих і здорових порівнювали за законом Харді-Вайнберга:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 100\%,$$

де p^2 – частота, з якою трапляються носії генотипу GG, $2pq$ – частота генотипу GA, а q^2 – частота генотипу AA.

Розраховували відношення шансів (OR):

$$OR = ac/bd,$$

де a – наявність IP та ознаки, що вивчається; b – наявність IP та відсутність ознаки, що вивчається; c – здорові та відсутність ознаки, що вивчається; d – здорові та наявність ознаки, що вивчається.

ДІ був розрахований для OR на рівні значущості 95%. Якщо співвідношення шансів було <1 , то ризик зменшувався, якщо $=1$, то ризику не було, якщо >1 , то ризик був [10]. Усі дані аналізували непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MedCalc (2006).

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964-2013). Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 48/6-КЕ від 25.03.2024) порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Була отримана інформована згода учасників і їхніх батьків. Дослідження виконано в рамках НДР «Вивчити взаємозв'язок між гормональними факторами та генними поліморфізмами в механізмах розвитку ендокринопатій та їх ускладнень в дитячому і підлітковому віці» (2025-2027 рр.) в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за фінансуванням НАМН України.

Результати

Пацієнти були розподілені на дві групи: група 1 – 22 особи (62,65%) – носії генотипу

GA поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410); група 2 – 12 осіб (34,29%) – мали генотип GG (табл. 1). Тільки один хлопчик (2,86%) мав генотип AA і не був включеним до жодної групи; ІМТ = 31,72 кг/м²; вміст 25(OH)D у крові становив 29,41 нмоль/л.

Середні показники віку, зросту, глікованого гемоглобіну та інсуліну крові знаходились у межах реферативних значень та практично не відрізнялись у пацієнтів із генотипами GA та GG. Показники маси тіла та ІМТ в переважній більшості пацієнтів відповідали ожирінню різного ступеня. ІМТ в середньому становив $33,07 \pm 1,51$ кг/м² у групі 1 та $32,36 \pm 1,51$ кг/м² у групі 2 та суттєво не відрізнялись ($p=0,741764$). Індивідуальний розкид показників становив від 23,11 до 49,42 кг/м² у пацієнтів групи 1 та від 24,8 до 39,5 кг/м² у пацієнтів групи 2. Тільки 2 пацієнти групи 1 (9,9%) мали нормальний ІМТ та 1 пацієнт групи 2 (8,33%). Кількість пацієнтів з ожирінням 1-3 ст. у групах у відсотковому вираженні майже не відрізнялась залежно від поліморфізму гена *VDR* (63,62% та 66,66% відповідно) за винятком наявності в групі 1 трьох пацієнтів (13,63%) з ІМТ більше ніж 40 кг/м² – 41,77, 44,5 та 49,42 кг/м².

Згідно з даними Blegina Shashaj et al. (2016) граничними значеннями індексу НОМА-ІР для молодих європеїдів (віком 2-17,8 року) є: 75-й перцентиль НОМА-ІР у загальній популяції (3,02; AUROC=0,73, 95% ДІ=0,70-0,75), в осіб із нормальною вагою (1,68; AUROC=0,76, 95% ДІ=0,74-0,79) та з ожирінням (3,42; AUROC=0,71, 95% ДІ=0,69-0,72) які найкраще класифікують осіб із будь-яким кардіо-метаболічним фактором [11]. У нашому дослідженні середні показники індексу НОМА-ІР в цілому по групі перевищували граничні значення для осіб з ожирінням і становили $4,18 \pm 0,57$ у хлопчиків та $4,51 \pm 0,8$ у дівчат. У пацієнтів групи 1 цей показник становив $4,33 \pm 1,04$ у хлопчиків та $4,98 \pm 1,03$ у дівчат; у пацієнтів групи 2 – $4,05 \pm 0,73$ у хлопчиків та $3,22 \pm 0,92$ у дівчат, що свідчить про наявність IP в обох групах, дещо вищої у підлітків із генотипом AG поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410), однак не вірогідно. Результати досліджень Han F.F. et al. (2017) також показали очевидний зв'язок між захворюваннями, пов'язаними з резистентністю до інсуліну, та варіантами *VDR BsmI* rs1544410 (A>G), однак тільки у європеїдів із темнопігментова-

Оригінальні дослідження

Табл.1. Порівняльна характеристика показників пацієнтів залежно від генотипу поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410)**Table 1.** Comparative characteristics of patient indicators depending on the genotype of the *VDR BsmI* gene polymorphism (rs1544410)

Показники Indicators	Група 1 (GA) Group I (GA)	Група 2 (GG) Group II (GG)	Порівняння Comparison
Загальна кількість, n Total number, n	22	12	
Жіноча стать, n Female gender, n	14	5	
Чоловіча стать, n Male gender, n	8	7	
Вік на момент обстеження, роки Age at the time of examination, years	15,24±0,44	14,96±0,68	0,731899
Зріст, см Height, cm	168,49±1,79	169,95±3,25	0,696647
Маса, кг Weight, kg	93,40±4,18	95,22±5,39	0,791369
ІМТ кг/м ² Body mass index, kg/m ²	33,07±1,51	32,36±1,51	0,741764
Індекс НОМА-ІР НОМА-IR Index	4,79±0,76 ж – 4,98±1,03 ч – 4,33±1,04	3,71±0,54 ж – 3,22±0,92 ч – 4,05±0,73	0,255542 0,220723 0,829293
25(ОН)D, нмоль/л (референтні значення: 76-250 нмоль/л) 25(ОН)D, nmol/L (reference values 76-250 nmol/L)	33,03±3,64	53,23±7,16	0,017306
Інсулін, мОД/л (референтні значення: <23,0 мОД/л) Insulin, mU/L (reference values: <23.0 mU/L)	21,78±2,97	17,18±2,34	0,232944
Глікований гемоглобін, % (референтні значення: <5,7%) Glycated hemoglobin, % (reference values: <5.7%)	5,39±0,08	5,39±0,10	1,000000

ною шкірою, але не у європеїдів із білою шкірою [12].

На відміну від даних Oh J.Y. та Barrett-Connor E. (2002), які у своєму дослідженні у європеїдів, мешканців США похилого віку без діабету показали, що носії генотипу *bb* (GG) поліморфізму

BsmI мають значно вищі рівні індексу НОМА-ІР порівняно з людьми з генотипами *BB* (AA) і *Bb* (AG), а в нашому дослідженні носії генотипу *GA* мали більшу схильність до ІР, особливо дівчата [13]. Водночас, Gholami A. et al. (2024) при обстеженні 270 здорових дітей і підлітків віком від 9 до 18 років мешканців Ірану показали, що особи з *BB* (AA) генотипом поліморфізму *VDR BsmI* мають вищий ризик резистентності до інсуліну та розвитку ЦД 2 типу порівняно з генотипами *bb/Bb* (GG/GA) [14]. Таким чином, результати щодо взаємозв'язку поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410) з ІР залишаються суперечливими для різних популяцій.

Показник сироваткового 25(ОН)D в обох групах відповідав ступеню різкого дефіциту віт. D. У пацієнтів групи 1 вміст 25(ОН)D становив 33,03±3,64 нмоль/л, та був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів групи 2 (53,23±7,16, $p=0.017306$). В обстежених нами групах пацієнтів домінував генотип *GA BsmI VDR*, який асоціювався з найнижчим рівнем сироваткового 25(ОН)D, що свідчить про те, що цей поліморфізм може бути пов'язаним із підвищеною схильністю до дефіциту віт. D у підгрупі підлітків. Припускають, що на тлі різкого зниження вмісту віт. D відбувається різке зниження експресії гетерозиготного поліморфізму *BsmI* (GA) [15]. Різні дослідження показали зворотний зв'язок між рівнем віт. D у плазмі крові та ризиком діабету, резистентністю до інсуліну та метаболічним синдромом та позитивну кореляцію між рівнем циркулюючого віт. D і чутливістю до інсуліну [16, 17]. Результати нашого дослідження в педіатричній популяції України збігаються з даними F. Cobayashi et al. (2015), які встановили негативну асоціацію сироваткового 25(ОН)D із поліморфізмом гена *VDR BsmI* та вірогідну асоціацію *VDR BsmI* з ІР та рівнем глюкози натщесерце в дітей ≤10 років (Acrelândia, Бразилія) [18]. Також, при обстеженні 13-річних підлітків трьох випадково відібраних шкіл у місті Куала-Лумпур (Малайзія) було виявлено суттєвий зв'язок поліморфізму *VDR BsmI* із дефіцитом віт. D та ІР, але не з ожирінням у цій популяції [19]. Liliane Viana Pires et al. (2021) показали, що НОМА-ІР був обернено пропорційним концентрації 25(ОН)D у дітей. Крім того, підтверджуючи ці взаємозв'язки, чутливість до інсуліну була безпосередньо пов'язана з концентраціями 25(ОН) D [20].

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410) у патогенезі ІР на тлі ДГ у до-

сліджуваних дітей насамперед проаналізовано розподіл генотипів у пацієнтів та дітей контрольної групи (**табл. 2**).

Таблиця 2. Розподіл генотипів у дітей із ІР та здорової когорти

Table 2. Distribution of genotypes in children with insulin resistance and a healthy cohort

Генотип Genotype	Пацієнти з ІР Patients with insulin resistance n (%)	Контроль Control n (%)	OR (95% CI)	p
G/G	12 (34,29%)	31 (66,00%)	0,27 (0,11-0,68)	<0,005
G/A	22 (62,85%)	11 (23,40%)	5,54 (2,12-14,49)	<0,0005
A/A	1 (2,86%)	5 (10,60%)	0,25 (0,028-2,22)	=0,21
Всього Total	35 (100%)	47 (100%)	-	-

У пацієнтів із ДГ та ІР та за наявності генотипу G/G ризик розвитку цієї патології вірогідно знижується, OR=0,27 (95% ДІ 0,11-0,68; $p<0,005$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/A ризик вірогідно високий OR=5,54 (95% ДІ 2,12-14,49; $p<0,0005$), у пацієнтів із патологічним поліморфізмом A/A ризик розвитку ІР низький, але не вірогідно OR=0,25 (95% ДІ 0,028-2,22; $p=0,21$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи G/A (62,85%), а в контрольній групі – гомозиготи G/G (66,00%). Разом із тим у дітей із ДГ та ІР кількість гомозигот G/G була у два рази нижчою, порівняно з контролем. Патологічні гомозиготи A/A перева-

Таблиця 3. Розподіл частот алелів А та G у дітей із ДГ та ІР

Table 3. Distribution of A and G allele frequencies in children with hypothalamic dysfunction and insulin resistance

Група Group	Алелі Alleles	Абсолютна кількість Absolute number	Частота Frequency	OR (95% CI) OR (95% CI)	p
Пацієнти з ІР Patients with insulin resistance	A	24	0,3429	1,81 (0,91- 3,62)	=0,09
	G	46	0,6571	0,55 (0,27- 1,10)	=0,09
Контроль Control	A	21	0,2234	-	-
	G	73	0,7766	-	-

жали в групі контролю в 3,71 раза, порівняно з дітьми з ІР.

Вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із ДГ та ІР (**табл. 3**).

При аналізі алелей отримані наступні дані: носійство патологічної алелі А поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена VDR асоціюється з ризиком розвитку ІР, але не вірогідно OR=1,81 (95% ДІ 0,91-3,62; $p=0,09$).

Головним алелем у групі досліджуваних є G ($pG=0,6571$). Частота мінорного алеля А в пацієнтів ($qA=0,3429$) в 1,53 раза вища, ніж у групі здорових ($qA=0,2234$). Співвідношення частот алелів ($pG=0,6571$, $qA=0,3429$) відрізняється від співвідношення 1:1, що свідчить про деяке порушення частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів з ІР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (**табл. 4**).

Таблиця 4. Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга в пацієнтів з ІР для частот генотипів поліморфізму гена VDR BsmI (rs1544410)

Table 4. Verification of the Hardy-Weinberg law in patients with insulin resistance for the genotype frequencies of the VDR BsmI gene polymorphism (rs1544410)

Генотип Genotype	G/A G/A	G/G G/G	A/A A/A	χ^2 χ^2
Пацієнти з ІР (наявний генотип) Patients with insulin resistance (genotype present)	22 (62,85%)	12 (34,29%)	1 (2,86%)	5,46 ($p=0,02$)
Пацієнти з ІР (очікуваний генотип) Patients with insulin resistance (expected genotype)	15,77 (45,06%)	15,11 (43,18%)	4,11 (11,76%)	
Контроль (наявний генотип) Control (genotype present)	11 (23,40%)	31 (66,00%)	5 (10,60%)	4,98 ($p=0,03$)
Контроль (очікуваний генотип) Control (expected genotype)	16,31 (34,70%)	28,35 (60,31%)	2,35 (4,99%)	

Оригінальні дослідження

Таким чином, можна припустити, що наявність гетерозиготного поліморфізму GA гена *VDR* BsmI (rs1544410) має суттєвий вплив на вміст сироваткового 25(OH)D та вірогідно підвищує ризик розвитку ІР у пацієнтів із ДГ, однак необхідні подальші дослідження в більшій кількості пацієнтів для кращого розуміння ефекту цього поліморфізму на патологічні метаболічні показники.

Висновки

У пацієнтів із ДГ та наявністю поліморфізму GA BsmI (rs1544410) гена *VDR* виявлено різкий дефіцит віт. D. Наявність генотипу GA BsmI (rs1544410) *VDR* вірогідно підвищує ризик виникнення ІР в підлітків із ДГ незалежно від статі. Поєднання в підлітків із ДГ таких показників як дефіцит віт. D, підвищений індекс НОМА-ІР, гетерозиготний поліморфізм BsmI (rs1544410) гена *VDR* є обґрунтуванням для внесення таких пацієнтів до групи високого ризику розвитку критичних кардіо-метаболічних станів.

Список використаної літератури

- Zhumina AG, Li K, Konovalova AA, Li YA, Ishmuratova MY, Pogossyan GP, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and *VDR* gene expression in peripheral blood mononuclear cells of leukemia patients and healthy subjects in Central Kazakhstan. *Nutrients*. 2020 Apr 26;12(5):1229. doi: 10.3390/nu12051229.
- Agliardi C, Guerini FR, Bolognesi E, Zanzottera M, Clerici M. *VDR* gene single nucleotide polymorphisms and autoimmunity: a narrative review. *Biology (Basel)*. 2023 Jun 26;12(7):916. doi: 10.3390/biology12070916.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):820-5. doi: 10.1093/ajcn/79.5.820.
- Contreras-Bolívar V., García-Fontana B., García-Fontana C., Muñoz-Torres M. Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice. *Nutrients*. 2021 Oct 1; 13(10):3491. doi: 10.3390/nu13103491.
- Klashami ZN, Ahrabi NZ, Ahrabi YS, Hasanzad M, Asadi M, Amoli MM. The vitamin D receptor gene variants, ApaI, TaqI, BsmI, and FokI in diabetic foot ulcer and their association with oxidative stress. *Mol Biol Rep*. 2022 Sep;49(9):8627-8639. doi: 10.1007/s11033-022-07698-2.
- International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence [accessed on 15 January 2015]. Available online: <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf>
- Śledzińska K, Kloska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Landowski P, Oppmann A, Wilczynski S, et al. The role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms in the course of inflammatory bowel disease in children. *Nutrients*. 2024 Jul 13;16(14):2261. doi: 10.3390/nu16142261.
- World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, etweight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and bodymass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press; 2017. 312 p.
- Ströhle A. Die aktuellen empfehlungen des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) für die vitamin-D-zufuhr. Eine kritische würdigung [The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal]. *Med Monatsschr Pharm*. 2011 Aug;34(8):291-8. German.
- Fletcher D, Faddy M. Confidence intervals for expected a bundance of rare species. *JABES*. 2007;12:315-24. doi: 10.1198/108571107X229322.
- Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol*. 2016 Apr;53(2):251-60. doi: 10.1007/s00592-015-0782-4.
- Han FF, Lv YL, Gong LL, Liu H, Wan ZR, Liu LH. *VDR* Gene variation and insulin resistance related diseases. *Lipids Health Dis*. 2017 Aug 19;16(1):157. doi: 10.1186/s12944-017-0477-7.
- Oh JY, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism*. 2002 Mar;51(3):356-9. doi: 10.1053/meta.2002.29969.
- Gholami A, Montazeri-Najafabady N, Karimzadeh I, Dabbaghmanesh MH, Talei E. The effect of BsmI (rs1544410) single nucleotide polymorphism of vitamin D receptor (*VDR*) on insulin resistance in healthy children and adolescents: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2024 Jan 17;24(1):54. doi: 10.1186/s12887-023-04503-2.
- Retamoso VR, Barbisan F, Moro GM, Maurer P, Rubio DV, Dos Santos LFF, et al. *VDR*, *SOD-2*, and *CYP24A1* gene expression in different genotypes of BsmI SNP of the vitamin D receptor gene in individuals with hypovitaminosis. *Nutrients*. 2023 Aug 13;15(16):3565. doi: 10.3390/nu15163565.
- Yin X, Sun Q, Zhang X, Lu Y, Sun C, Cui Y, et al. Serum 25(OH)D is inversely associated with metabolic syndrome risk profile among urban middle-aged Chinese population. *Nutr J*. 2012 Sep 9;11:68. doi: 10.1186/1475-2891-11-68.
- Kwon HN, Lim H. Relationship between serum vitamin D status and metabolic risk factors among Korean adults with prediabetes. *PLoS One*. 2016 Oct 26;11(10):e0165324. doi: 10.1371/journal.pone.0165324.
- Cobayashi F, Lourenço BH, Cardoso MA. 25-hydroxyvitamin D3 levels, BsmI polymorphism and insulin resistance in Brazilian amazonian children. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 3;16(6):12531-46. doi: 10.3390/ijms160612531.
- Rahmadhani R, Zaharan NL, Mohamed Z, Moy FM, Jalaludin MY. The associations between *VDR* BsmI polymorphisms and risk of vitamin D deficiency, obesity and insulin resistance in adolescents residing in a tropical country. *PLoS One*. 2017 Jun 15;12(6):e0178695. doi: 10.1371/journal.pone.0178695.
- Pires LV, González-Gil EM, Anguita-Ruiz A, Bueno G, Gil-Campos M, Vázquez-Cobela R, et al. The vitamin D decrease in children with obesity is associated with the development of insulin resistance during puberty: the PUBMEP study. *Nutrients*. 2021 Dec 15;13(12):4488. doi: 10.3390/nu13124488.

Список скорочень

Віт. D – вітамін D

ДГ – дисфункція гіпоталамусу

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

НОМА-ІР – Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

VDR – рецептор вітаміну D

25(OH)D – 25-гідроксиколекальциферол

Vitamin D content and risk assessment of insulin resistance in adolescents with hypothalamic dysfunction

O.V. Bolshova¹, T.M. Malinovska¹, M.O. Ryznychuk², D.A. Kvachenyuk¹

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²Bukovinian State Medical University

Abstract. Vitamin D (Vit. D) and its receptor gene (VDR) are essential for human health, because they regulate the expression of genes involved in calcium homeostasis, energy metabolism, cell growth and differentiation, and immune processes. Vit. D and four single nucleotide polymorphisms of the VDR gene, Apal, BsmI, TaqI, and FokI, are able to directly influence critical genes responsible for insulin secretion and its activity, which can contribute to the development of insulin resistance (IR), type 2 diabetes, and other metabolic conditions. In Ukraine, no studies have been conducted on the relationship between the VDR BsmI gene polymorphism and the content of Vit. D and IR in the pediatric population. **Aim:** to investigate the serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH) D) content and assess the risk of developing insulin resistance in adolescents with hypothalamic dysfunction depending on the VDR BsmI gene polymorphism variants (rs1544410). **Material and methods.** A total of 35 adolescents (23 boys, 65.71%) with hypothalamic dysfunction (DH) were examined. The 25(OH)D content was determined in patients by immunochemiluminescence method insulin, glycated hemoglobin in the blood serum, HOMA-IR index, body mass index (BMI), and the distribution of allele frequencies of the VDR BsmI gene polymorphism (rs1544410) in children with DH were also studied by polymerase chain reaction with subsequent analysis of the length of restriction fragments when they were detected by agarose gel electrophoresis. **Results.** Patients were divided into two groups: group I – 22 persons (62.65%) – carriers of the GA genotype of the VDR BsmI gene polymorphism (rs1544410); group II – 12 persons (34.29%) – had the GG genotype. Only one boy (2.86%) had the AA genotype and was not included in any group. The average age, height, glycated hemoglobin and blood insulin were within the reference values and practically did not differ between patients with the GA and GG genotypes. The BM and BMI indicators in patients corresponded to obesity of varying degrees. BMI on average was 33.07 ± 1.51 kg/m² and 32.36 ± 1.51 kg/m² in groups I and II, respectively, and did not differ significantly ($p=0.741764$). The average HOMA-IR index in general for the groups exceeded the limit values for people with obesity - in patients of group I this indicator was 4.79 ± 0.76 , in patients of group II - 3.71 ± 0.54 , which indicates the presence of IR in both groups, slightly higher in adolescents with the AG genotype of the VDR BsmI gene polymorphism (rs1544410). The serum 25(OH) D in both groups corresponded to the degree of severe vit. D deficiency. In patients of group I, the 25(OH)D level was 33.03 ± 3.64 nmol/l, and was significantly lower than in patients of group II

(53.23 ± 7.16 , $p=0.017306$). In the groups of patients examined by us, the GA BsmI VDR genotype dominated, which was associated with the lowest level of serum 25(OH)D. In the group of patients, heterozygotes GA (62.85%) prevailed, and in the control group, homozygotes GG (66.00%). In patients with DH and IR and in the presence of the GG genotype, the risk of developing this pathology was significantly reduced, OR=0.27 (95%CI 0.11-0.68; $p<0.005$); in the presence of the heterozygous GA polymorphism, the risk is significantly high OR=5.54 (95%CI 2.12-14.49; $p<0.0005$). **Conclusions.** In patients with DH and the presence of the GA BsmI (rs1544410) polymorphism of the VDR gene, a severe deficiency of vitamin D was found. The presence of the GA BsmI (rs1544410) VDR genotype significantly increases the risk of developing IR in adolescents with DH, regardless of gender. The combination of such indicators as vitamin D deficiency, elevated HOMA-IR index, and heterozygous BsmI polymorphism (rs1544410) of the VDR gene in adolescents with DH is the rationale for including such patients in the high-risk group for developing critical cardiometabolic conditions.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphism BsmI, hypothalamic dysfunction, insulin resistance, adolescents.

Для цитування: Большова ОВ, Маліновська ТМ, Ризничук МО, Кваченко ДА. Вміст вітаміну D та оцінка ризику інсулінорезистентності в підлітків із дисфункцією гіпоталамуса. Ендокринологія. 2025;30(2):165-172. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.165.

Адреса для листування: Большова Олена Василівна; evbolshova@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Большова Олена Василівна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-1999-6031; Маліновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-6534-8433; Ризничук Мар'яна Олександрівна, канд. мед. наук, доцентка каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Кваченко Дмитро Андрійович, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-4670-2716.

Особистий внесок: Большова О.В. – концепція роботи, аналіз літератури, аналіз отриманих результатів, написання статті та висновків; Маліновська Т.М. – клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих результатів; Ризничук М.О. – статистична обробка отриманих результатів, аналіз отриманих результатів, аналіз літератури; Кваченко Д.А. – аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

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

Стаття: надійшла до редакції 06.05.2025 р.; перероблена 23.05.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

Оригінальні дослідження

For citation: Bolshova OV, Malinovska TM, Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA. Vitamin D content and risk assessment of insulin resistance in adolescents with hypothalamic dysfunction. *Endokrynologia*. 2025;30(2):165-172. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.165.

Correspondence address: Bolshova Olena Vasylivna; evbolshova@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1999-6031; Malinovska Tetyana Mykolayivna, Ph. D., Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-6534-8433; Ryznychuk Mariana Oleksandrivna, Ph. D., Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, ORCID:

0000-0002-3632-2138; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-4670-2716.

Personal contribution: Bolshova O.V. – concept of the work, analysis of the literature, analysis of the obtained results, writing the article and conclusions; Malinovska T. M. – clinical examination of patients, statistical processing of the obtained results; Ryznychuk M.O. – statistical processing of the obtained results, analysis of the obtained results, analysis of the literature; Kvachenyuk D.A. – analysis of the literature, statistical processing of the obtained results, design of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received May 06, 2025; revised May 23, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.