

Поліморфізм BsmI гена рецептора вітаміну D (*VDR*) і ризик розвитку цукрового діабету 1 типу, інсулінорезистентності та низькорослості в дітей і підлітків



О.В. Большова¹, Д.А. Кваченюк¹, І.В. Лукашук¹,
Т.М. Маліновська¹, М.О. Ризничук²,
В.Г. Пахомова¹, Н.А. Спринчук¹

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Мета роботи — оцінити ризик розвитку в педіатричній популяції України цукрового діабету 1 типу (ЦД1), низькорослості та інсулінорезистентності при дисфункції гіпоталамуса залежно від варіантів поліморфізму BsmI (rs1544410) гена *VDR*.

Матеріали та методи. Обстежено 168 дітей: 50 із ЦД1, 35 із інсулінорезистентністю при дисфункції гіпоталамуса, 42 із соматотропною недостатністю, 41 з ідіопатичною низькорослістю. Визначали рівні глікованого гемоглобіну, сироваткового 25(ОН)D (імунохемілюмінесцентним методом). Досліджували молекулярний поліморфізм BsmI (rs1544410) гена *VDR* методом полімеразної ланцюгової реакції.

Результати та обговорення. У дітей із ЦД1 переважав генотип GA, який асоціювався з підвищеним ризиком розвитку захворювання та незадовільним глікемічним контролем на тлі дефіциту вітаміну D. Дефіцит або недостатність 25(ОН)D виявлено в 98 % дітей із ЦД1. Носійство генотипу GA вірогідно підвищувало ризик інсулінорезистентності при дисфункції гіпоталамуса, що супроводжувалося виразним дефіцитом вітаміну D і підвищеним індексом НОМА-IR. Поліморфізм BsmI (rs1544410) був асоційованим із ризиком соматотропної недостатності, особливо в гетерозигот, в яких ризик був статистично значущим. У дітей з ідіопатичною низькорослістю генотип GA виявлено в 51,2 % випадків, патологічний генотип AA — у 3,2 разу частіше, ніж у контролі. Аallel A вірогідно пов'язаний із ризиком ідіопатичної низькорослості.

Висновки. Поліморфізм BsmI (rs1544410) гена *VDR*, особливо носійство алеля A, асоціюється з дефіцитом вітаміну D та розвитком ЦД1, інсулінорезистентності, соматотропної недостатності й ідіопатичної низькорослості. Отримані дані підтверджують взаємозв'язок між варіаціями *VDR*, метаболізмом кальциферолу, чутливістю до інсуліну та секрецією гормону росту. Генетичне тестування поліморфізму BsmI доцільно впроваджувати для груп ризику для персоналізованої профілактики, терапії та моніторингу статусу вітаміну D.

Ключові слова: поліморфізм BsmI гена рецептора вітаміну D, сироватковий 25(ОН)D, цукровий діабет 1 типу, дисфункція гіпоталамуса, інсулінорезистентність, соматотропна недостатність, ідіопатична низькорослість, діти.

Складна взаємодія між генетичними та екологічними чинниками відіграє значну роль у виникненні та прогресуванні низки захворювань, зокрема ендокринних. Рецептор вітаміну D (*VDR*), ліганд-залежний фактор транскрипції, що належить до родини рецепторів стероїдних гормонів, відповідає за ефект вітаміну D. *VDR* зазвичай трапляється в багатьох тканинах ендокринної системи, регулює біологічні ефекти вітаміну D, впливає на експресію генів, проліферацію, диференціацію та активацію клітин [18].

Близько 3 % геному людини, зокрема гени, необхідні для метаболізму глюкози, регулюються *VDR* [32]. Ген *VDR*, який складається з 14 екзонів, розташований на довгому плечі 12-ї хромосоми (12q13.11) і має розгалужену промоторну ділянку, здатну створювати численні тканинно специфічні транскрипти [30]. Цей ген відіграє провідну роль у регуляції шляху вітаміну D і гормоночутливих генів. Експресується в адипоцитах і β-клітинах підшлункової залози й пов'язаний із прямим впливом вітаміну D на диференціацію та метаболізм адипоцитів або непрямим впливом через регуляцію секреції інсуліну [34]. Він має кілька однонуклеотидних поліморфізмів. Найпоширеніші з них FokI (rs2228570) — алелі F (C), f (T); ApaI (rs7975232) — алелі A(A), a(C), BsmI (rs1544410) — алелі B (A), b (G), TaqI (rs731236) — алелі T(T), t(C) [25, 30].

Поліморфізми та ступінь експресії генів, що беруть участь у метаболічному шляху вітаміну D, можуть бути важливим елементом впливу вітаміну D на організм людини, зокрема спричиняючи порушення залоз внутрішньої секреції в дітей і підлітків.

Одним із однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) гена *VDR*, пов'язаних із рівнем вітаміну D, є BsmI (rs1544410), який впливає на регуляцію метаболізму вітаміну D і кальцію в організмі. Зміни в цьому поліморфному локусі асоціюються з розвитком ендокринних порушень та інсулінорезистентності (ІР) [22]. Оскільки рецептори *VDR* експресуються також у β-клітинах підшлункової залози, наявність поліморфізму гена *VDR* може модифікувати функціональну активність цих клітин і впливати на секрецію інсуліну [14].

Зв'язок між поліморфізмами в гені *VDR* та ризиком розвитку ендокринних захворювань оцінено в кількох дослідженнях. Однак у багатьох випадках результати були непереконливими та суперечливими.

Поліморфізми гена *VDR*, можливо, пов'язані з розвитком цукрового діабету 1 типу (ЦД1). Так, G. Wang і співавт. виявили, що поліморфізм BsmI гена *VDR* може підвищувати схильність до ЦД1 у мешканців Східної Азії, зокрема алель B був вірогідно асоційований із ризиком розвитку ЦД1 у східноазійській популяції [42]. Зв'язок поліморфізмів FokI та BsmI гена *VDR* із ЦД1 встановлено в єгипетських дітей на тлі низьких рівнів вітаміну D [27].

У метааналізі Wei-Hong Qin і співавт., який включав результати 23 досліджень, показано, що в

загальній популяції генотип bb (GG) асоційований із підвищеним ризиком ЦД1, тоді як алель B(A) і генотип BB(AA) — ні. У азіатів та латиноамериканців як алель B(A), так і генотип bb(GG) були пов'язані з ризиком розвитку ЦД1, але генотип BB(AA) не мав такого зв'язку. В європейців асоціації між поліморфізмом BsmI гена *VDR* і ризиком ЦД1 не виявлено. У африканців, навпаки, алель B(A) та генотип BB(AA) асоціювалися з підвищеним ризиком ЦД1, тоді як генотип bb(GG) — ні. Однак автори зазначають, що розміри вибірок для латиноамериканської та африканської популяцій були невеликими, що обмежує узагальнення отриманих результатів. Таким чином, алель BsmI B(A), генотип bb(GG) асоціюються з ризиком розвитку ЦД1 в азіатів, а генотип bb(GG) — із ризиком ЦД1 у загальній популяції [33].

Метааналіз 39 наукових праць виявив сильний зв'язок між поліморфізмом гена *VDR* і схильністю до ЦД1 в етнічно-специфічному аспекті. Результати в загальній популяції спростували будь-який значущий зв'язок між поліморфізмами гена *VDR* і ризиком розвитку ЦД1, але об'єднані результати аналізу підгруп виявили значущі негативні та позитивні зв'язки між поліморфізмами FokI та BsmI та ЦД1 у африканців й американців відповідно [44]. Поліморфізм BsmI (A > G, rs1544410) не демонстрував зв'язку із ризиком розвитку ЦД1 у дітей із Кувейту [35].

Дослідження A. Gholam та співавт. (2024) показало, що іранські діти з генотипом BB(AA) поліморфізму BsmI гена *VDR* мали вищий ризик розвитку ІР та цукрового діабету 2 типу (ЦД2) порівняно з носіями генотипів Bb або bb [21]. F.F. Nap і співавт. виявили, що алель G(b) поліморфізму BsmI гена *VDR* може бути маркером схильності до метаболічного синдрому [22]. Крім того, поліморфізм BsmI був позитивно асоційований з індексом НОМА-IR у бразильських дітей, з яких 33 % мали гіповітаміноз D [14].

Відомості щодо участі поліморфізму BsmI у патогенезі низькорослості, зокрема соматотропної недостатності (СН) та ідіопатичної низькорослості (ІПН), вкрай обмежені. Нещодавно нами встановлено, що носійство алеля b(G) поліморфного локусу BsmI (rs1544410) гена *VDR* пов'язане з підвищеним ризиком розвитку дефіциту гормону росту (ГР) (відношення шансів (ВШ) — 1,31; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,62–2,75; p = 0,47). Частота поліморфізму BsmI гена *VDR* становила 62,5 % для алеля b(G) (n = 20) та 37,5 % для алеля B(A) (n = 12) [10]. Також виявлено, що в носіїв алеля B(A) поліморфного локусу BsmI (rs1544410) гена *VDR* підвищений ризик розвитку ІПН (ВШ — 4,47; 95 % ДІ: 2,11–9,48; p < 0,05). Ризик ІПН значно вищий (ВШ — 9,33; 95 % ДІ: 3,09–28,16; p < 0,05) у дітей із наявністю генотипу Bb(GA) [37]. У більшості дітей із дефіцитом ГР та ІПН виявлено дефіцит вітаміну D. Поліморфізми гена *VDR* можуть

Таблиця 1
Розподіл обстежених пацієнтів за захворюваннями, віком та статтю

Патологія	Кількість дітей, n	Середній вік, роки	Хлопчики
Цукровий діабет 1 типу	50	12,10 ± 3,70	19 (38,00 %)
Інсулінорезистентність при дисфункції гіпоталамуса	35	14,96 ± 0,68	23 (65,71 %)
Соматотропна недостатність	42	11,28 ± 3,06	34 (81,00 %)
Ідіопатична низькорослість	41	10,74 ± 3,27	32 (78,05 %)
Разом	168	12,27 ± 2,68	108

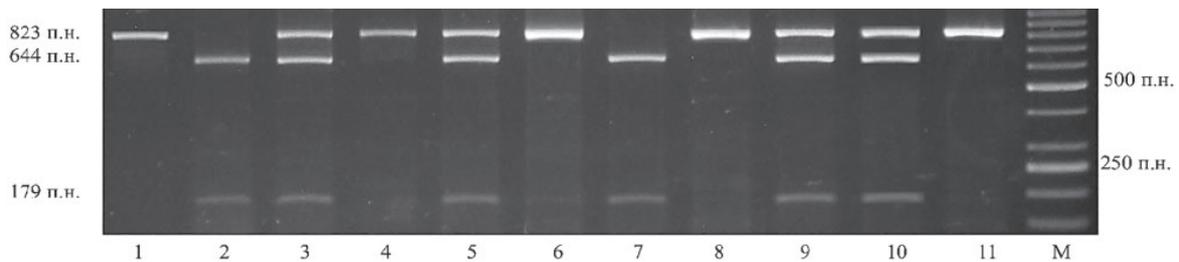


Рисунок. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR

Зразки 2, 7 — генотип GG; зразки 3, 5, 9, 10 — генотип GA; зразки 1, 4, 6, 8, 11 — генотип AA; М — маркер молекулярної маси; п.н. — пари нуклеотидів.

бути пов'язані із синдромом Тернера [41]. У пацієнтів із цим синдромом, основною клінічною ознакою якого є низький зріст, носійство генотипу bb (GG) поліморфізму BsmI або генотипу ff поліморфізму FokI асоціювалося зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини порівняно з пацієнтами, які мали інші генотипи ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно) [31].

Даних щодо ролі поліморфізму BsmI гена VDR (rs1544410) в етіопатогенезі ендокринної патології в дитячому віці, зокрема ЦД1, ІР, СН та ІПН недостатньо, часто вони суперечливі, що свідчить про необхідність проведення досліджень у цьому напрямі. Існує думка, що частота поліморфізмів гена VDR залежить від етнічної приналежності та варіює в азіатів та європеїдів, а також в азійських країнах [9]. Припускають вплив географічних і расових відмінностей на зв'язок між поліморфізмами гена VDR та ендокринними розладами, що пояснює різнопланові ефекти поліморфізмів та їхній зв'язок із розвитком захворювань у різних популяціях [11, 36].

В Україні не проводили дослідження зв'язку між поліморфізмом BsmI гена VDR і ризиком розвитку ЦД1, ІР та низькорослості в дітей та підлітків.

Мета роботи — оцінити ризик розвитку у педіатричній популяції України цукрового діабету 1 типу, низькорослості та інсулінорезистентності при дисфункції гіпоталамуса залежно від варіантів поліморфізму BsmI гена VDR (rs1544410)

Матеріали та методи

Обстежено 168 дітей із ЦД1, ІР при дисфункції гіпоталамуса (ДГ), СН та ІПН (табл. 1).

Контрольну групу для оцінки поліморфних варіантів BsmI гена VDR (rs1544410) утворили 47 дітей

(23 дівчинки та 24 хлопчики, середній вік — $(13,97 \pm 2,57)$ року) [38].

Масу тіла (МТ), індекс маси тіла (ІМТ), зріст, індекс НОМА-ІР оцінювали за міжнародними стандартами [43].

Вміст 25-гідроксिवітаміна D (25(OH)D) у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках. Оцінювання результатів проводили відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists, 2011) [39].

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 (рисунок).

Статистичне опрацювання отриманих даних проводили із використанням програмного забезпечення Microsoft Excel та MedCalc (версія 2006) із застосуванням непараметричних методів варіаційної статистики. Для оцінки асоціацій розраховували ВШ і 95 % ДІ. Значення ВШ < 1 свідчило про зменшення ризику, ВШ = 1 — про відсутність ризику, ВШ > 1 — про підвищення ризику розвитку досліджуваного явища [19].

Розподіл генотипів у групах хворих і здорових осіб 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.

Відношення шансів розраховували за формулою ВШ = ac/bd ,

де a — наявність ІР та ознаки, що вивчається; b — наявність ІР та відсутність ознаки, що вивчається;

Таблиця 2

Перевірка виконання закону Харді—Вайнберга у пацієнтів із різними патологіями для частот генотипів поліморфізму BsmI гена VDR (rs1544410)

Генотип	G/A	G/G	A/A	
Контроль (наявний генотип)	11 (23,40 %)	31 (66,00 %)	5 (10,60 %)	$\chi^2 = 4,98$
Контроль (очікуваний генотип)	16,31 (34,70 %)	28,35 (60,31 %)	2,35 (4,99 %)	$p = 0,03$
Пацієнти з дефіцитом ГР (наявний генотип)	20 (47,62 %)	14 (33,33 %)	8 (19,05 %)	$\chi^2 = 0,03$
Пацієнти з дефіцитом ГР(очікуваний генотип)	20,57 (48,98 %)	13,71 (32,65 %)	7,71 (18,37 %)	$p = 0,86$
Пацієнти з ІПН (наявний генотип)	21 (51,22 %)	6 (14,63 %)	14 (34,15 %)	$\chi^2 = 0,17$
Пацієнти з ІПН (очікуваний генотип)	19,73 (48,10 %)	6,64 (16,20 %)	14,64 (35,71 %)	$p = 0,68$
Пацієнти з ЦД1 (наявний генотип)	26 (52 %)	15 (30 %)	9 (18 %)	$\chi^2 = 0,15$
Пацієнти з ЦД1 (очікуваний генотип)	26,64 (49,28)	15,68 (31,36)	9,68 (19,36)	$p = 0,70$
Пацієнти з ІР	22 (62,85 %)	12 (34,29 %)	1 (2,86 %)	$\chi^2 = 5,46$
Пацієнти з ІР (очікуваний генотип)	15,77 (45,06 %)	15,11 (43,18 %)	4,11 (11,76 %)	$p = 0,02$

Таблиця 3

Розподіл за генотипом BsmI (rs1544410) гена VDR у дітей із цукровим діабетом 1 типу

Генотип	Пацієнти з ЦД1	Контрольна група	ВШ (95 % ДІ)	p
GG	15 (30,00 %)	31 (66,00 %)	0,22 (0,09–0,52)	0,0005
GA	26 (52,00 %)	11 (23,40 %)	3,55 (1,48–8,50)	0,005
AA	9 (18,00 %)	5 (10,60 %)	1,84 (0,57–5,97)	0,30
Разом	50 (100 %)	47 (100 %)	—	—

c – здорові та відсутність ознаки, що вивчається;
d – здорові та наявність ознаки, що вивчається.

Перевірка закону Харді—Вайнберга у дітей з ЦД1, ІР при гіпоталамічній дисфункції, СН та ІПН для частот генотипів поліморфізму BsmI гена VDR (rs1544410) наведена в табл. 2.

Дослідження проводили з дотриманням основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини (1964–2013). Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 48/6-КЕ від 25.03.2024) порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила.

Отримана інформована згода дітей та їхніх батьків на участь у дослідженні. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Вивчити взаємозв'язок між гормональними факторами та генними поліморфізмами в механізмах розвитку ендокринопатій та їхніх ускладнень в дитячому і підлітковому віці» (2025–2027) ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», фінансованої НАМН України.

Результати та обговорення

Проаналізовано розподіл генотипів поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR у дітей із ЦД1 (табл. 3).

У дітей із ЦД 1 та генотипом GA встановлено високий вірогідний ризик розвитку ЦД1 (ВШ – 3,55; 95 % ДІ: 1,48–8,50; $p < 0,005$). Генотип GG є вірогідно захисним щодо розвитку ЦД1 (ВШ – 0,22; 95 % ДІ: 0,09–0,52; $p < 0,0005$). У дітей із поліморфізмом AA ризик розвитку ЦД1 високий, але невірогідно (ВШ – 1,84; 95 % ДІ: 0,57–5,97); $p = 0,30$). У метааналізі J. Zhang і співавт. встановлено, що генотип GA поліморфізму BsmI пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ЦД1 та переважає порівняно з генотипом GG (ВШ – 1,30; 95 % ДІ: 1,03–1,63) в азійській підгрупі, тоді як для поліморфізмів FokI, ApaI та TaqI не виявлено статистично значущого зв'язку з ризиком розвитку ЦД1 [45].

При аналізі частот розподілу алелей (табл. 4) встановлено, що носійство патологічного алеля A поліморфного локусу (rs1544410) BsmI гена VDR вірогідно асоціюється з ризиком розвитку ЦД1 (ВШ – 2,73; 95 % ДІ: 1,46–5,11; $p = 0,0016$).

У дітей із ЦД1 головним алелем є G ($pG = 0,5600$, частота мінорного алеля A у пацієнтів ($qA = 0,4400$) удвічі вища, ніж у контрольній групі ($qA = 0,2234$). Співвідношення частот алелей ($pG = 0,5600$, $qA = 0,4400$) становить 1 : 1. Ці дані відрізняються від результатів Chong-Kun Cheon та співавт., отриманих при обстеженні корейських дітей, в яких частота носіїв генотипу bb(GG) та алеля b(G) у контрольній групі була вищою, ніж у пацієнтів із ЦД1, та мала захисний ефект проти ЦД1 [12]. У перехресному дослідженні, проведеному з участю

Таблиця 4
Частота алелів А та G у дітей із цукровим діабетом 1 типу

Група	Алелі	Абсолютна кількість	Частота	ВШ (95 % ДІ)	p
Пацієнти з ЦД1	A	44	0,4400	2,73 (1,46–5,11)	0,0016
	G	56	0,5600	0,37 (0,20–0,69)	0,0016
Контрольна група	A	21	0,2234	—	—
	G	73	0,7766	—	—

Таблиця 5
Вміст 25(OH)D (нмоль/л) у дітей з ендокринопатіями залежно від генотипу поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR

Патологія	Генотип поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR		
	GA	GG	AA
Цукровий діабет 1 типу	42,1 ± 16,8 26 (52,00 %)	54,4 ± 12,6 15 (30,00 %)	40,2 ± 11,3 9 (18,00 %)
Інсулінорезистентність	33,03 ± 3,64 22 (62,65 %)	53,23 ± 7,16 12 (34,29 %)*	29,41 ± 0,00 1 (2,86 %)
Соматотропна недостатність	58,89 ± 1,73 20 (47,62 %)	47,57 ± 2,05 14 (33,33 %)	55,89 ± 2,07 8 (19,05 %)
Ідіопатична низькорослість	61,84 ± 2,41 21 (51,22 %)	46,83 ± 1,76 6 (14,63 %)	47,82 ± 1,79 14 (34,15 %)

Примітка. *Статистично значуща різниця з аналогічним показником групи G/A (p < 0,05).

Таблиця 6
Розподіл за генотипами дітей з інсулінорезистентністю при дисфункції гіпоталамуса та здорової когорти

Генотип	Пацієнти з інсулінорезистентністю	Контрольна група	ВШ (95 % ДІ)	p
GG	12 (34,29 %)	31 (66,00 %)	0,27 (0,11–0,68)	< 0,005
GA	22 (62,85 %)	11 (23,40 %)	5,54 (2,12–14,49)	< 0,0005
AA	1 (2,86 %)	5 (10,60 %)	0,25 (0,028–2,220)	0,21
Разом	35 (100,0 %)	47 (100,0 %)	—	—

100 саудівських дітей із ЦД1, встановлено, що алель b(G) BsmI є біомаркером підвищеного ризику розвитку ЦД1, що свідчить про етнічні особливості асоціацій у різних популяціях [7].

У дітей із ЦД1 та патологічним гомозиготним поліморфізмом (AA) виявлено глікемічний контроль із високим ризиком для життя, а в дітей інших груп — субоптимальний глікемічний контроль. Дефіцит вітаміну D зареєстровано в пацієнтів із гетерозиготним (GA) і патологічним гомозиготним (AA) генотипами ((42,1 ± 16,8) та (40,2 ± 11,3) нмоль/л відповідно) (табл. 5).

Дефіцит/недостатність вітаміну D у дітей з ЦД1 відзначено в багатьох спостереженнях [8, 13, 24]. Встановлено статистично значущу негативну кореляцію між рівнем HbA1c і статусом вітаміну D у дітей із ЦД1 [16]. Ми показали, що наявність патологічного гомозиготного поліморфізму BB(AA) пов'язана з глікемічним контролем із високим ризиком для життя, що узгоджується з даними дослідження у суданських дітей із ЦД1 і поганим метаболічним контролем, які мали вищу частоту генотипу BB(AA) й алеля B(A) BsmI порівняно з

групою хорошого метаболічного контролю [23]. Однак у недавньому дослідженні єгипетські діти з ЦД1 частіше мали алелі b AраI та BsmI [6].

У дітей із нормальним генотипом (GG) поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR траплялася недостатність вітаміну D ((54,4 ± 12,6) нмоль/л). У досліджуваній групі домінував генотип GA гена VDR (52 %), який асоціювався з дефіцитом вітаміну D, а у контрольній — генотип GG (66 %). Поліморфізми гена VDR FokI і BsmI та вміст вітаміну D були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ЦД1 в єгипетських дітей на тлі низьких рівнів вітаміну D [27].

Для з'ясування ролі поліморфізму BsmI гена VDR (rs1544410) у патогенезі IP у дітей із ДГ проаналізовано розподіл генотипів у пацієнтів та дітей контрольної групи. Серед обстежених носії генотипу GA поліморфізму BsmI гена VDR (rs1544410) становили більшість (22 особи, 62,65 %), 12 осіб (34,29 %) мали генотип GG (табл. 6). Лише 1 (2,86 %) хлопчик мав генотип AA, ІМТ становив 31,72 кг/м² на тлі різкого дефіциту 25(OH)D у крові (29,41 нмоль/л).

Таблиця 7

Частота алелей А та G у дітей із інсулінорезистентністю при дисфункції гіпоталамуса

Група	Алеель	Абсолютна кількість	Частота	ВШ (95 % ДІ)	p
Пацієнти з інсулінорезистентністю	A	24	0,3429	1,81 (0,91–3,62)	0,09
	G	46	0,6571	0,55 (0,27–1,10)	0,09
Контрольна	A	21	0,2234	—	—
	G	73	0,7766	—	—

Індекс маси тіла суттєво не відрізнявся в пацієнтів із генотипами GA і GG ($p = 0,741764$) та в середньому становив ($33,07 \pm 1,51$) та ($32,36 \pm 1,51$) $\text{кг}/\text{м}^2$, відповідно. Нормальний ІМТ мали лише 2 (9,9 %) пацієнти з генотипом GA та 1 (8,33 %) пацієнт із генотипом GG. Частка пацієнтів із ожирінням 1–3-го ступеня майже не відрізнялась залежно від поліморфізму гена *VDR* (63,62 і 66,66 % відповідно) за винятком 3 (13,63 %) пацієнтів із генотипами GA з ІМТ $> 40 \text{ кг}/\text{м}^2$ (41,77, 44,5 та 49,42 $\text{кг}/\text{м}^2$). У нашому дослідженні середні показники індексу НОМА-IR 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 із генотипом GA цей показник становив $4,33 \pm 1,04$ у хлопчиків і $4,98 \pm 1,03$ дівчат, у пацієнтів із генотипом GG – $4,05 \pm 0,73$ та $3,22 \pm 0,92$ відповідно, що свідчить про наявність IP в обох групах, дещо вищої в підлітків із генотипом AG поліморфізму BsmI гена *VDR* (rs1544410). Стійкі зв'язки між поліморфізмом *VDR*-BsmI та НОМА-IR, співвідношенням інсуліну та глюкози й IP продемонстрували A. Gholam і співавт. [21].

За наявності гетерозиготного поліморфізму GA ризик вірогідно високий (ВШ – 5,54; 95 % ДІ: 2,12–14,49; $p < 0,0005$), що узгоджується з даними F.F. Nap та співавт. [22].

У пацієнтів із ДГ та IP за наявності генотипу GG ризик розвитку зазначеної патології вірогідно знижується (ВШ – 0,27; 95 % ДІ: 0,11–0,68; $p < 0,005$), за наявності патологічного поліморфізму AA ризик розвитку IP низький, але не вірогідно (ВШ – 0,25; 95 % ДІ: 0,028–2,22; $p = 0,21$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи GA (62,85 %), у контрольній групі – гомозиготи GG (66,00 %). У дітей із ДГ та IP кількість гомозигот GG була вдвічі нижчою порівняно з контролем. Патологічні гомозиготи AA переважали в контрольній групі в 3,71 разу порівняно із дітьми із IP. Ці результати узгоджуються з даними, отриманими при обстеженні турецьких підлітків: у носіїв генотипів BB і Bb поліморфізму BsmI гена *VDR* був підвищений ризик ожиріння, метаболічного синдрому й стеатозу печінки порівняно з тими, хто мав генотип bb. Гетерозиготний генотип Bb переважав у пацієнтів з ожирінням, генотип bb – у контрольній групі [28].

Вивчено розподіл частот алелей А та G у дітей із IP (табл. 7).

Установлено, що носійство патологічного алеля А поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* асоціюється з ризиком розвитку IP, але не вірогідно (ВШ – 1,81; 95 % ДІ: 0,91–3,62; $p = 0,09$). R. Rahmadhani і співавт. пов'язували генотип BsmI AA з IP та вищим ризиком розвитку дефіциту вітаміну D у дітей із тропічних країн [34].

Головним алелем у групі дітей із IP є G ($pG = 0,6571$). Частота мінорного алеля А у пацієнтів ($qA = 0,3429$) була в 1,53 разу вищою, ніж у групі контролю ($qA = 0,2234$). Співвідношення частот алелей ($pG = 0,6571$; $qA = 0,3429$) відрізнялося від 1 : 1, що свідчить про відмінність за частотою алелей української популяції.

Показник 25(OH)D у сироватці крові в усіх пацієнтів із IP відповідав різкому дефіциту вітаміну D (див. табл. 5), що узгоджується з результатами пілотного дослідження B. Galunska та співавт., які виявили дефіцит вітаміну D у 57,1 % дітей із метаболічним синдромом [20]. Клінічне дослідження, проведене в Італії, також показало, що вищі рівні 25(OH)D пов'язані зі зниженою частотою метаболічного синдрому, однією з основних характеристик якого є IP [29].

В обстежених нами пацієнтів із генотипом GA вміст 25(OH)D становив ($33,03 \pm 3,64$) нмоль/л і був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів із генотипом GG ($53,23 \pm 7,16$) нмоль/л; $p = 0,017306$). У дітей з IP при ДГ переважав генотип GA, який асоціювався з найнижчим рівнем сироваткового 25(OH)D, що узгоджується з даними A.M. Maskawy та M.E. Badawi, які виявили нижчі рівні вітаміну D у гомозиготних рецесивних носіїв поліморфізму BsmI гена *VDR* A>G [26], що свідчить про зв'язок цього поліморфізму з підвищеною схильністю до дефіциту вітаміну D у підгрупі підлітків.

Дані щодо частоти генотипів у пацієнтів із СН наведено в табл. 8.

У пацієнтів із СН за наявності генотипу GG ризик розвитку цієї патології вірогідно знижується (ВШ – 0,26; 95 % ДІ: 0,11–0,62; $p < 0,01$), за наявності гетерозиготного поліморфізму GA ризик вірогідно високий (ВШ – 2,98; 95 % ДІ: 1,20–7,37; $p < 0,05$), за наявності патологічного варіанта AA ризик дефіциту ГР зростає, але не вірогідно (ВШ – 1,98; 95 % ДІ: 0,59–6,60; $p = 0,27$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи GA (47,62 %), у контрольній групі – гомозиготи GG (66,00 %). У дітей із СН кількість гомозигот GG була вдвічі меншою

Таблиця 8
Розподіл за генотипами дітей із соматотропною недостатністю

Генотип	Пацієнти із соматотропною недостатністю	Контрольна група	ВШ (95 % ДІ)	p
GG	14 (33,33 %)	31 (66,00 %)	0,26 (0,11–0,62)	< 0,01
GA	20 (47,62 %)	11 (23,40 %)	2,98 (1,20–7,37)	< 0,05
AA	4 (19,05 %)	5 (10,60 %)	1,98 (0,59–6,60)	0,27
Разом	42 (100,0 %)	47 (100,0 %)	–	–

Таблиця 9
Частота алелей А та G у дітей із соматотропною недостатністю

Група	Алеель	Абс. кількість	Частота	ВШ (95 % ДІ)	p
Пацієнти із соматотропною недостатністю	A	36	0,4286	2,61 (1,36–4,99)	< 0,01
	G	48	0,5714	0,38 (0,20–0,73)	< 0,01
Контрольна	A	21	0,2234	–	–
	G	73	0,7766	–	–

Таблиця 10
Розподіл генотипів у дітей з ІПН

Генотип	Пацієнти з ІПН,	Контрольна група	ВШ (95 % ДІ)	p
GG	6 (14,63 %)	31 (66,00 %)	0,09 (0,03–0,25)	< 0,01
GA	21 (51,22 %)	11 (23,40 %)	3,44 (1,38–8,55)	< 0,01
AA	14 (34,15 %)	5 (10,60 %)	4,36 (1,41–13,48)	< 0,05
Разом	41 (100 %)	47 (100 %)	–	–

порівняно з контролем. Патологічні гомозиготи AA переважали в групі хворих у 1,79 разу порівняно із контрольною групою.

Установлено, що носійство патологічного алеля А поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* вірогідно асоціюється з ризиком розвитку СН (ВШ – 2,61; 95 % ДІ: 1,36–4,99; $p < 0,01$) (табл. 9).

Головним алелем у групі пацієнтів із СН був G ($pG = 0,5714$). Це частково узгоджується з даними S. Tombari та співавт., згідно з якими алель G був наявний у 73 % пацієнтів із дефіцитом ГР – мешканців Тунісу, але частіше траплявся генотип GG (53,4 %) [40]. Генотип GA посів друге місце за частотою (38,9 %), тоді як в українських дітей із дефіцитом ГР він переважав (47,62 %). У когорті українських дітей переважали гетерозиготні носії GA, які в європейській популяції належать до рідкісних поряд із гомозиготами GG (див. табл. 2).

Частота мінорного алеля А ($qA = 0,4286$) у пацієнтів була в 1,71 разу вищою, ніж у контрольній групі ($qA = 0,2234$). Співвідношення частот алелей ($pG = 0,5714$; $qA = 0,4286$) не відрізнялося від 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелей в українській популяції.

У гомозигот GG виявлено дефіцит вітаміну D, а в гомозигот AA і гетерозигот G/A – недостатність вітаміну D (див. табл. 5). Високу частоту гіповітамінозу D при дефіциті ГР також відзначено в низці досліджень [1, 4, 15, 19].

У пацієнтів із ІПН за наявності генотипу GG ризик розвитку цієї патології вірогідно знижувався (ВШ – 0,09; 95 % ДІ: 0,03–0,25; $p < 0,01$), за наявності гетерозиготного поліморфізму GA ризик вірогідно високий (ВШ – 3,44; 95 % ДІ: 1,38–8,55; $p < 0,01$), при патологічному варіанті AA ризик ІПН вірогідно зростав (ВШ – 4,36; 95 % ДІ: 1,41–13,48; $p < 0,05$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи GA (51,22 %), у контрольній групі – гомозиготи GG (66,00 %). У дітей із ІПН кількість гомозигот GG була в 4,5 разу меншою порівняно з контролем. Патологічні гомозиготи AA переважали в групі хворих у 3,22 разу порівняно із контрольною групою (табл. 10).

Носійство патологічного алеля А поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена *VDR* вірогідно асоціювалося з ризиком розвитку ІПН (ВШ – 5,16; 95 % ДІ: 2,68–9,95; $p < 0,01$). (табл. 11).

Головним алелем у групі пацієнтів був алель А ($pA = 0,5976$). Частота мінорного алеля G ($qG = 0,4024$) у пацієнтів була в 2,2 разу нижчою, ніж у групі здорових ($qA = 0,7766$). Співвідношення частот алелей ($pG = 0,4024$; $qA = 0,5976$) не відрізнялося від 1 : 1, що свідчить про збереження частоти алелей в українській популяції.

У дітей-гомозигот GG і AA виявлено дефіцит вітаміну D, у дітей-гетерозигот GA – його недостатність (див. табл. 5). Дефіцит вітаміну D у дітей з ІПН установлений нами в недавніх роботах [2, 3, 5].

Таблиця 11
Частоти алелей А та G у дітей із ІПН

Група	Алеель	Абс. кількість	Частота	ВШ (95 % ДІ)	p
Пацієнти з ІПН	A	49	0,5976	5,16 (2,68–9,95)	< 0,01
	G	33	0,4024	0,19 (0,10–0,37)	< 0,01
Контрольна	A	21	0,2234	—	—
	G	73	0,7766	—	—

Таким чином, виявлено значний зв'язок між ризиком розвитку ЦД1, ІР при ДГ, СН та ІПН і поліморфізмом BsmI (rs1544410) гена рецептора вітаміну D.

Вивчення поліморфізмів гена рецептора вітаміну D може допомогти пояснити індивідуальну відмінність у сприйнятливості дітей і підлітків до гормональних та метаболічних порушень, спрогнозувати їхнє виникнення, допомогти з ранньою діагностикою та призначенням відповідного лікування.

Висновки

1. У дітей із ЦД1 переважав генотип GA поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR. Гетерозиготний варіант асоціювався з вірогідно підвищеним ризиком розвитку ЦД1 і незадовільним глікемічним контролем на тлі дефіциту вітаміну D.

2. Дефіцит або недостатність вітаміну D виявлено в 98 % дітей із ЦД1, що свідчить про необхідність генетичного тестування на поліморфізм BsmI та моніторингу статусу вітаміну D при веденні таких пацієнтів.

3. Носійство генотипу GA поліморфізму BsmI вірогідно підвищувало ризик інсулінорезистент-

ності при ДГ незалежно від статі, що супроводжувалося виразним дефіцитом вітаміну D і підвищенням індексу НОМА-IR.

4. Поліморфізм BsmI (rs1544410) гена VDR асоціювалося з ризиком розвитку СН, особливо в гетерозигот ризик вірогідно високий.

5. У дітей з ІПН переважав генотип GA (51,2%), а патологічний варіант AA траплявся в 3,2 рази частіше, ніж у контрольній групі. Носійство алеля A було вірогідно пов'язане з підвищеним ризиком ІПН.

6. У більшості дітей із гормональними порушеннями, асоційованими з поліморфізмом BsmI, особливо за наявності патологічного алеля A, виявлено дефіцит або недостатність вітаміну D, що підтверджує взаємозв'язок між варіаціями VDR, метаболізмом кальциферолу, чутливістю до інсуліну, секрецією ГР і антропометричними показниками.

7. Генетичне тестування поліморфізму BsmI (rs1544410) можна рекомендувати для груп ризику з метою персоналізованого підходу до профілактики та терапії, а також моніторингу статусу вітаміну D як одного з ключових чинників гормонального гомеостазу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування рукопису — О.В. Большова;

клінічне обстеження пацієнтів, аналіз та інтерпретація даних — Т.М. Малиновська, І.В. Лукашук, Н.А. Спринчук, В.Г. Пахомова; статистичне опрацювання, написання рукопису — М.О. Ризничук; аналіз літератури, клінічне обстеження пацієнтів, інтерпретація даних — Д.А. Кваченюк.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.67.
2. Большова ОВ, Ризничук МО, Кваченюк ДА. Участь гена рецептора вітаміну D в ідіопатично низькорослості. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2023;19(1):21-26. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1236.
3. Ризничук МО, Большова ОВ. Показники росту та вміст вітаміну D у дітей з ідіопатичною низькорослістю залежно від варіантів генотипу поліморфізму TaqI гена VDR. *Міжнародний ендокринологічний журнал (Україна)*. 2024;20(1):48-52. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1357.
4. Ризничук МО, Кваченюк ДА, Большова ОВ. Дефіцит гормона росту та вітамін D. *Ендокринологія*. 2024;29(2):155-161. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.155.
5. Ризничук МО. Статус вітаміну D у дітей із ідіопатичною низькорослістю. *Сучасна педіатрія*. 2024;5(141):49-54. doi: 10.15574/SP.2024.5(141).4954.
6. Ahmed AE, Sakhr HM, Hassan MH, El-Amir MI, Ameen HH. Vitamin D receptor rs7975232, rs731236 and rs1544410 single nucleotide polymorphisms, and 25-hydroxyvitamin D levels in Egyptian children with type 1 diabetes mellitus: effect of vitamin D co-therapy. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 May 14;12:703-716. doi: 10.2147/DMSO.S201525.
7. Ali R, Fawzy I, Mohsen I, Settin A. Evaluation of vitamin D receptor gene polymorphisms (Fok-I and Bsm-I) in T1DM Saudi children. *J Clin Lab Anal*. 2018 Jun;32(5):e22397. doi: 10.1002/jcla.22397.
8. Bae KN, Nam HK, Rhie YJ, Song DJ, Lee KH. Low levels of 25-hydroxyvitamin D in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a single center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Mar;23(1):21-27. doi: 10.6065/apem.2018.23.1.21.
9. Bhanushali AA, Lajpal N, Kulkarni SS, Chavan SS, Bagadi SS, Das BR. Frequency of fokI and taqI polymorphism of vitamin D receptor gene in Indian population and its association with 25-hydroxyvitamin D levels. *Indian J Hum Genet*. 2009 Sep;15(3):108-13. PMID: 21088715; PMCID: PMC2922626.
10. Bolshova OV, Ryznychuk MA, Kvacheniuk DA. Analysis of the vitamin D receptor BsmI gene polymorphism in children with growth hormone deficiency. *Wiad Lek*. 2021;74(3 cz1):498-503. doi: 10.36740/WLek202103121.
11. Chen X, Fu J, Qian Y, Zhi X, Pu L, Gu C, Shu J, Lv L, Cai C. Vita-

- min D levels and Vitamin D-related gene polymorphisms in Chinese children with type 1 diabetes. *Front Pediatr.* 2022 Oct 5;10:965296. doi: 10.3389/fped.2022.965296.
12. Cheon CK, Nam HK, Lee KH, Kim SY, Song JS, Kim C. Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus in a Korean population. *Pediatr Int.* 2015 Oct;57(5):870-4. doi: 10.1111/ped.12634.
 13. Choe Y, Lee YJ, Kim JH, et al. Free, bioavailable 25-hydroxyvitamin D levels and their association with diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes at diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 20;13:997631. doi: 10.3389/fendo.2022.997631.
 14. Kobayashi F, Lourenço BH, Cardoso MA. 25-Hydroxyvitamin D3 Levels, Bsm1 Polymorphism and Insulin Resistance in Brazilian Amazonian Children. *Int J Mol Sci.* 2015 Jun 3;16(6):12531-46. doi: 10.3390/ijms160612531.
 15. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Moreno-González P, Urrutavizcaya-Martinez M, Berrade-Zubiri S, Chueca-Guindulain MJ. Vitamin D status and response to growth hormone treatment in prepubertal children with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest.* 2020 Oct;43(10):1485-1492. doi: 10.1007/s40618-020-01227-3.
 16. El-Sayeh AESA, Abou-Zied HFAZ, Zaakouk AMA, Afia AAA, Abdulaal FF. Role of vitamin D in type 1 diabetes mellitus in children. *Al-Azhar J Ped.* 2021;24:2520-38. doi: 10.21608/azjp.2021.223343.
 17. Esposito S, Leonardi A, Lanciotti L, Cofini M, Muzi G, Penta L. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J Transl Med.* 2019 Mar 18;17(1):87. doi: 10.1186/s12967-019-1840-4.
 18. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* 2014 May;14(5):342-57. doi: 10.1038/nrc3691.
 19. Fletcher D, Faddy M. Confidence intervals for expected a bundance of rare species. *JABES.* 2007;12(3):315-24. doi: 10.1198/108571107X229322.
 20. Galunska B, Gerova D, Galcheva S, Iotova V. Association between vitamin D status and obesity in Bulgarian pre pubertal children: a pilot study. *Int J Res Med Sci.* 2016;4:361-8. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20160284.
 21. Gholami A, Montazeri-Najafabady N, Karimzadeh I, Dabbaghmanesh MH, Talei E. The effect of Bsm1 (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.
 22. 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.
 23. Khalid EK. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Sudanese children with type 1 diabetes. *AIMS Genet.* 2016;3(3):167-76. doi: 10.3934/genet.2016.3.167.
 24. Klenczar-Kciuk KM, Seget S, Adamczyk P, Jarosz-Chobot P. Vitamin D deficiency is common among Polish children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Endokrynol Pol.* 2025;76(1):59-65. PMID: 40071800.
 25. Latacz M, Rozmus D, Fiedorowicz E, Snarska J, Jarmołowska B, Kordulewska N, Savelkoul H, Cieślińska A. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphism in Patients Diagnosed with Colorectal Cancer. *Nutrients.* 2021 Jan 11;13(1):200. doi: 10.3390/nu13010200.
 26. Mackawy AM, Badawi ME. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients. *Meta Gene.* 2014 Aug 7;2:540-56. doi: 10.1016/j.mgene.2014.07.002.
 27. Mostafa EA, Abo Hashish MMA, Ismail NA, et al. Assessment of vitamin D status and vitamin D receptor polymorphism in Egyptian children with Type 1 diabetes. *J Genet Eng Biotechnol.* 2024 Mar;22(1):100343. doi: 10.1016/j.jgeb.2023.100343.
 28. Özhan B, Bilgihan E, Çetin GO, Ağladoğlu K. The relation of vitamin D receptor gene polymorphisms with risk of obesity, metabolic syndrome, hepatosteatosis in Turkish children. *Pamukkale Med J.* 2023;16(2):274-80. doi: 10.31362/patd.1249471.
 29. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, et al. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2011 Oct;165(4):603-11. doi: 10.1530/EJE-11-0545.
 30. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Mar;10(3):185-97. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x.
 31. Peralta López M, Miras M, Silvano L, et al. Vitamin D receptor genotypes are associated with bone mass in patients with Turner syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(5-6):307-12. doi: 10.1515/jpem.2011.047.
 32. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2017-29. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
 33. Qin WH, Wang HX, Qiu JL, Huang XB, Huang Y, Wu NR, Liang HS. A meta-analysis of association of vitamin D receptor Bsm1 gene polymorphism with the risk of type 1 diabetes mellitus. *J Recept Signal Transduct Res.* 2014 Oct;34(5):372-7. doi: 10.3109/10799893.2014.903420.
 34. Rahmadhani R, Zaharan NL, Mohamed Z, Moy FM, Jalaludin MY. The associations between VDR Bsm1 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.
 35. Rasoul MA, Haider MZ, Al-Mahdi M, Al-Kandari H, Dhaunsi GS. Relationship of four vitamin D receptor gene polymorphisms with type 1 diabetes mellitus susceptibility in Kuwaiti children. *BMC Pediatr.* 2019 Mar 7;19(1):71. doi: 10.1186/s12887-019-1448-0.
 36. Rosli NFH, Mohd Nor NS, Adnan RA, Sheikh Abdur Kadir SH. A review of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms in endocrine-related disorders. *Clin Exp Pediatr.* 2025 Jan;68(1):30-52. doi: 10.3345/cep.2024.00227.
 37. Ryznychuk M, Bolshova O, Kvachenyuk D, Sprinchuk N, Malinowska T. Genetic features of children with idiopathic short stature. *Wiad Lek.* 2023;76(2):320-325. doi: 10.36740/WLek202302111.
 38. Śledzińska K, Kloska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, 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.
 39. 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. PMID: 21853883.
 40. Tombari S, Amri Y, Hasni Y, et al. Vitamin D status and VDR gene polymorphisms in patients with growth hormone deficiency: A case control Tunisian study. *Heliyon.* 2024 Jul 20;10(14):e34947. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e34947.
 41. Trovó de Marqui AB. Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática [Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review]. *Rev Paul Pediatr.* 2015 Jul-Sep;33(3):364-71. doi: 10.1016/j.rpped.2014.11.014. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25765448; PMCID: PMC4620965. Portuguese.
 42. Wang G, Zhang Q, Xu N, Xu K, Wang J, He W, Yang T. Associations between two polymorphisms (FokI and BsmI) of vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus in Asian population: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Mar 6;9(3):e89325. doi: 10.1371/journal.pone.0089325.
 43. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for height and bodymass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press; 2017. 312 p.
 44. Zhai N, Bidares R, Makoui MH, Aslani S, Mohammadi P, Razi B, Imani D, Yazdchi M, Mikaeili H. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: a meta-regression and updated meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020 Aug 8;20(1):121. doi: 10.1186/s12902-020-00575-8.
 45. Zhang J, Li W, Liu J, Wu W, Ouyang H, Zhang Q, Wang Y, Liu L, Yang R, Liu X, Meng Q, Lu J. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: an update by meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 May 15;355(1):135-42. doi: 10.1016/j.mce.2012.02.003.

Polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene BsmI and the risk of type 1 diabetes, insulin resistance, and short stature in children and adolescents

O.V. Bolshova¹, D.A. Kvacheniuk¹, I.V. Lukashuk¹, T.M. Malinovska¹, M.O. Ryznychuk², V.H. Pakhomova¹, N.A. Sprynchuk¹

¹SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Objective – to assess the risk of developing type 1 diabetes mellitus (T1DM), short stature, and insulin resistance in the pediatric population of Ukraine in relation to hypothalamic dysfunction, depending on variants of the BsmI (rs1544410) polymorphism of the *VDR* gene.

Materials and methods. A total of 168 children were examined: 50 with T1DM, 35 with insulin resistance due to hypothalamic dysfunction, 42 with growth hormone deficiency, and 41 with idiopathic short stature (ISS). Glycated hemoglobin and serum 25(OH)D levels were determined using an immunochemiluminescence assay, and the *VDR* gene BsmI (rs1544410) polymorphism was analyzed by polymerase chain reaction (PCR).

Results and discussion. In children with DM1, the GA genotype predominated and was associated with an increased risk of disease development and poor glycemic control in the presence of vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency or insufficiency was detected in 98 % of DM1 patients. Carriage of the GA genotype significantly increased the risk of insulin resistance in the context of hypothalamic dysfunction, accompanied by marked vitamin D deficiency and elevated HOMA-IR index. The BsmI (rs1544410) polymorphism was also associated with the risk of growth hormone deficiency, particularly among heterozygotes, in whom the risk was statistically significant. Among children with idiopathic short stature, the GA genotype was found in 51.2 %, and the AA genotype occurred 3.2 times more frequently than in controls; the A allele was significantly associated with an increased risk of ISS.

Conclusions. The *VDR* gene BsmI (rs1544410) polymorphism, especially A allele carriage, is associated with vitamin D deficiency and the development of DM1, insulin resistance, growth hormone deficiency, and idiopathic short stature. The findings confirm the relationship between *VDR* genetic variants, calciferol metabolism, insulin sensitivity, and growth hormone secretion. Genetic testing for BsmI polymorphism is recommended in risk groups to support personalized prevention, treatment, and monitoring of vitamin D status.

Keywords: *VDR* BsmI polymorphism, serum 25(OH)D, type 1 diabetes mellitus, hypothalamic dysfunction, insulin resistance, growth hormone deficiency, idiopathic short stature, children.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ • FOR CITATION

- Большова ОВ, Кваченюк ДА, Лукашук ІВ, Малиновська ТМ, Ризничук МО, Пахомова ВГ, Спринчук НА. Поліморфізм BsmI гена рецептора вітаміну D (VDR) і ризик розвитку цукрового діабету 1 типу, інсулінорезистентності та низькорості в дітей і підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 2025;4:33-42. doi: 10.30978/UJPE2025-4-33.
- Bolshova OV, Kvachenyuk DA, Lukashuk IV, Malinovska TM, Ryznychuk MO, Pakhomova VH, Sprynchuk NA. [Polymorphism of the vitamin D receptor (VDR) gene BsmI and the risk of type 1 diabetes, insulin resistance, and short stature in children and adolescents]. Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology. 2025;4:33-42. http://doi.org/10.30978/UJPE2025-4-33. Ukrainian.