

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Біляєва Катерина Сергіївна

УДК: 577.161.2:616.379-008.64:613.956

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА ПЕРЕБІГ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ
У ПІДЛІТКІВ**

222 “Медицина”

22 “Охорона здоров’я”

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело ___(підписано ЕП)___ К. С. Біляєва

Науковий керівник: Власенко Марина Володимирівна, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2023

АНОТАЦІЯ

Біляєва К.С. Вплив вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у підлітків.
- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров’я” за спеціальністю 222 – “Медицина”. – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуального завдання сучасної ендокринології - покращенню стану компенсації цукрового діабету 1 типу на основі вивчення механізмів впливу ступеня забезпеченості вітаміном D на стан глікемічного контролю та структурно-функціональний стан кісткової системи у підлітків шляхом встановлення клінічних особливостей перебігу захворювання в поєднанні з дефіцитом та недостатністю вітаміну D, показників компенсації вуглеводного обміну, а також оцінки ефективності ліквідації дефіциту вітаміну D серед підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу.

На основі наукового дослідження встановлено особливості перебігу та стану компенсації цукрового діабету 1 типу серед дітей підліткового віку, оцінено поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D серед хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від віку, статі, місця проживання, віку маніфестації, тривалості захворювання, стану глікемічного контролю та наявності діабетичних ускладнень з аналізом показників компенсації цукрового діабету 1 типу у підлітків після нормалізації вмісту вітаміну D в організмі.

Задля досягнення поставленої мети у дослідження увійшли 124 дитини віком від 10 до 18 років. До основної групи увійшли: 91 підліток з цукровим діабетом 1 типу, які знаходились на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у Вінницькому обласному клінічному високоспеціалізованому ендокринологічному центрі, середній вік ($14,43 \pm 2,18$) років та 33 практично здорових підлітки (контрольна група), середній вік яких склав ($14,21 \pm 2,07$) років. З метою ретельного аналізу показників в періоді статевого дозрівання усі підлітки були розділені

залежно від періоду пубертату (10-12 років, що відповідає початку процесів статевого розвитку та 13-18 років, що характеризується інтенсивною пубертатною перебудовою організму з ростовим стрибком). Відповідно ключовим параметрам вуглеводного обміну хворих на цукровий діабет 1 типу також було розділено в залежності від стану компенсації хвороби (згідно показників гліколізованого гемоглобіну). Усі обстежені відповідали критеріям включення у дослідження. До учасників дослідження були застосовані клінічні, лабораторні, антропометричні та інструментальні методи дослідження. Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою ліцензійного статистичного пакету “Statistica” з використанням непараметричних методів оцінки.

Дефіцит та недостатність вітаміну D серед підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу встановлено у 93,41 % обстежених, а середнє його значення характеризується зниженням до діапазону дефіциту ($17,38 \pm 2,34$ нг/мл). Вперше встановлено, що рівень вітаміну D серед підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу в 1,4 рази нижчий, ніж в осіб контрольної групи ($p < 0,001$). Дефіцит 25-гідроксихолекальферолу у підлітків з ЦД 1 типу вдвічі перевищує частоту дефіциту даного вітаміну серед підлітків групи контролю ($p < 0,05$). Незалежно від групи обстеження дефіцит вітаміну D достовірно частіше має місце у мешканців міста ($p < 0,05$).

У дисертаційній роботі акцентовано роль пізнього пубертату в перебігу цукрового діабету 1 типу, як одного з критичних періодів розвитку дитячого організму, під час якого встановлено найбільшу розповсюдженість дефіциту вітаміну D, що вірогідно перевищує частоту дефіциту даного вітаміну у групі підлітків раннього пубертату ($p < 0,05$).

Вперше виявлено статеву відмінність рівнів вітаміну D серед пацієнтів підліткового віку, які хворіють на ЦД 1 типу - у хлопців вміст вітаміну D в 1,3 рази нижчий, ніж серед дівчат основної групи (16,60 нг/мл проти 21,07 нг/мл відповідно) ($p < 0,05$).

Вивчено стан компенсації цукрового діабету 1 типу серед підлітків Вінницької області. Декомпенсованих осіб з ЦД 1 типу було виявлено в 2,32 рази

більше, ніж субкомпенсованих та в 2,83 рази більше, ніж осіб з компенсацією хвороби. Середній рівень гліколізованого гемоглобіну в обстежених підлітків склав $>9\%$ незалежно від статі та віку.

З наростанням стану декомпенсації ЦД 1 типу у обстежених осіб вперше встановлено достовірні позитивні кореляційні зв'язки між рівнем гліколізованого гемоглобіну та рівнем вітаміну D в сироватці крові ($r=+0,631$; $p=0,034$ при дефіциті вітаміну D; $r=+0,431$; $p=0,040$ при недостатності вітаміну D та $r=+0,321$; $p=0,043$ при оптимальному рівні вітаміну D). Проаналізовано не лише особливості стану компенсації захворювання, а і вплив віку маніфестації ЦД 1 типу на ступінь забезпеченості вітаміном D серед обстежуваних осіб. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між віком маніфестації ЦД 1 типу у віці 10-11 років та рівнем вітаміну D в сироватці крові ($r=0,35$; $p<0,001$).

Вперше проаналізовано прогнозування ризику розвитку діабетичних ускладнень залежно від ступеня забезпеченості вітаміном D. Підлітки із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичної нейропатії у 2,9 рази вище, ніж пацієнти з ЦД 1 типу без дефіциту даного вітаміну ($p<0,05$). Проведений кореляційний аналіз засвідчив сильний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком діабетичної нефропатії ($r=0,66$; $p=0,001$), що свідчить про необхідність нормалізації даного показника з метою зупинки розвитку ускладнень ЦД.

Вперше у групі підлітків із ЦД 1 типу за показником Z-score встановлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини у 89,47 % обстежених. Показник зниження кісткової маси (значення Z-score) у підлітків із ЦД 1 типу вірогідно нижчий показника групи контролю як серед дівчаток, так і серед хлопців ($p<0,05$). Переважна більшість підлітків з ЦД 1 типу (82,35 %) мали статус дефіциту вітаміну D із найнижчим рівнем мінеральної щільності кісткової тканини ($p<0,05$). Встановлено достовірно середньої сили прямий зв'язок між показником рівня вітаміну D при його дефіциті та значенням Z-score ($r=0,625$; $p<0,01$). Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (за показником Z-score) та тривалістю цукрового діабету 1 типу ($r=0,47$; $p<0,001$). Рівень глікованого гемоглобіну має негативний кореляційний зв'язок із

критерієм Z-score ($r_s = -0,653$; $p < 0,05$). Рівень загального кальцію зворотно корелює із рівнем 25(OH)D у підлітків із субкомпенсованим ($r_s = -0,35$; $p < 0,001$) та декомпенсованим ЦД 1 типу ($r_s = -0,45$; $p < 0,001$).

Результати дослідження обґрунтували доцільність прийому препаратів холекальциферолу у підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу, оскільки нормалізація вмісту вітаміну D вплинула на стан компенсації захворювання, що полягало в статистично значущому зниженні рівня гліколізованого гемоглобіну в порівнянні з вихідними значеннями даного показника, та, як наслідок, зменшенні кількості хворих на ЦД 1 типу із декомпенсацією захворювання у 2,7 разів ($p < 0,05$). Особливо виражені статистично значимі зміни рівня гліколізованого гемоглобіну серед підлітків з ЦД 1 типу, які додатково до базисно-болюсної інсулінотерапії генно-інженерними або аналогами інсуліну отримували додаткову суплементацию препаратами холекальциферолу, були встановлені серед підлітків з ЦД 1 типу в стані декомпенсації захворювання. Так, підлітки з ЦД 1 типу, які отримували лише кореговану інсулінотерапію, мали зниження рівня HbA1c на 16,34 % ($p = 0,043$), тоді як підлітки, які отримували препарати вітаміну D на фоні корегованої інсулінотерапії мали зниження HbA1c на 23,98 % ($p = 0,035$). При цьому встановлено, що підлітки, які додатково отримували препарати холекальциферолу мали зниження HbA1c на 31,9 % більше, ніж підлітки, які не отримували препарати вітаміну D ($\chi^2 = 5,67$; $p = 0,030$).

Таким чином, результати роботи підтвердили роль препаратів холекальциферолу в компенсації вуглеводного обміну серед підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу, з метою покращення глікемічного контролю захворювання, що призведе до профілактики та відстрочення діабетичних ускладнень, покращення якості життя та зниження інвалідизації серед хворих на цукровий діабет 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет, вітамін D, вуглеводний обмін, інсулін, рентгенологічна денситометрія, підлітковий вік, гліколізований гемоглобін, підлітки.

ABSTRACT

Biliaieva K.S. Type 1 diabetes mellitus in adolescents: impact of vitamin D status.
- Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 “Health care”, Program Subject Area 222 “Medicine”.– National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, 2023.

The study is devoted to the solution of the urgent problem of modern endocrinology - improving the compensation of type 1 diabetes mellitus based on the study of the mechanisms of the influence of the status of vitamin D on the glycemic control and the structural and functional state of the bone system in adolescents by establishing the clinical features of the course of the disease in combination with deficiency and insufficiency of the vitamin D, indicators of compensation of carbohydrate metabolism, as well as evaluation of the effectiveness of normalization of vitamin D levels among adolescents with type 1 diabetes mellitus.

On the basis of a scientific study, the peculiarities of the course and state of compensation of type 1 diabetes mellitus among adolescent children were established, the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency among patients with type 1 diabetes mellitus was estimated, depending on age, sex, place of residence, age of manifestation and duration of the disease, state of glycemic control and the presence of diabetic complications with the analysis of indicators of compensation of type 1 diabetes in adolescents after the normalization of vitamin D levels.

Totally 124 children aged from 10 to 18 years were included in the study. The main group included 91 adolescents with type 1 diabetes who were undergoing inpatient or outpatient treatment at the Vinnytsya Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center, the average age was $(14,43 \pm 2,18)$ years, and 33 practically healthy adolescents (control group), whose average age was $(14,21 \pm 2,07)$ years. For the purpose of careful analysis of indicators during puberty, all adolescents were divided depending on the period of puberty (10-12 years, which corresponds to the beginning of sexual development and 13-18 years, which is characterized by intensive pubertal restructuring of the body with a growth spurt). According to the key parameters of carbohydrate

metabolism, patients with type 1 diabetes were also divided depending on the state of compensation of the disease (according to indicators of glycosylated hemoglobin). All subjects met the criteria for inclusion in the study. Clinical, laboratory, anthropometric and instrumental research methods were applied to the research participants. Statistical processing of the obtained results was carried out with the help of the licensed statistical package " Statistica 6.1" using non-parametric estimation methods.

Deficiency and insufficiency of vitamin D among adolescents with type 1 diabetes was found in 93,41 % of the examined patients and the average vitamin D value is characterized by its deficiency ($17,38 \pm 2,34$ ng/ml). It was established for the first time that the level of vitamin D among adolescents with type 1 diabetes is 1,4 times lower than in the control group ($p < 0,001$). The frequency of the deficiency of 25-hydroxycholecalferol in adolescents with type 1 diabetes is twice higher than the the frequency of deficiency of this vitamin among adolescents in the control group ($p < 0,05$). Regardless of the survey group, vitamin D deficiency is significantly more common in city residents ($p < 0,05$).

The thesis focuses on the role of late puberty in the course of type 1 diabetes as one of the critical periods in the development of the child's body, during which the highest prevalence of vitamin D deficiency was established , which is higher than the frequency of this vitamin deficiency in the group of adolescents of early puberty ($p < 0,05$).

For the first time, a gender difference in the level of vitamin D among adolescent patients with type 1 diabetes was revealed - the level of vitamin D in boys is 1,3 times lower than in girls with diabetes mellitus type 1 (16,60 ng/ml vs. 21,07 ng/ml respectively, $p < 0,05$).

The stage of compensation of type 1 diabetes mellitus among adolescents of the Vinnytsia region was studied. The frequency of decompensated individuals with type 1 DM was found 2,32 times higher than subcompensated and 2,83 times higher than individuals with compensation of the diasease. The average level of glycosylated hemoglobin in the examined patients was >9 %, regardless of the sex and age of the participants.

With the increase of decompensation of type 1 diabetes mellitus in the examined patients, for the first time reliable positive correlations were established between the level of glycosylated hemoglobin and the level of vitamin D in the blood serum ($r = +0,631$; $p = 0,034$ with vitamin D deficiency; $r = +0,431$; $p = 0,040$ with vitamin D insufficiency and $r = +0,321$; $p = 0,043$ with optimal vitamin D levels). Not only the features of compensation of the disease, but also the influence of the age of manifestation of type 1 diabetes mellitus on the degree of vitamin D status among the examined patients were analyzed. A positive correlation was established between the age of manifestation of type 1 diabetes mellitus of 10-11 years and the level of vitamin D in the blood ($r = 0,35$; $p < 0,001$).

For the first time the prediction of the risk of developing diabetic complications was analyzed depending on the degree of the vitamin D levels. Adolescents with diabetes mellitus type 1 and vitamin D deficiency have a 2,9 times higher risk of developing of diabetic neuropathy than patients with type 1 diabetes mellitus without vitamin D deficiency ($p < 0,05$). The conducted correlation analysis showed a strong connection between vitamin D deficiency and the development of diabetic nephropathy ($r = 0,66$; $p = 0,001$), which indicates the demand to normalize this indicator in order to stop the development of diabetic complications.

The presence of osteopenia was established in 89,47 % of the examined patients according to the Z-score parameter among adolescents with type 1 diabetes mellitus. The rate of bone mass reduction (Z-score) in adolescents with type 1 diabetes mellitus is significantly lower than that of the control group, both among girls and boys ($p < 0,05$). The majority of adolescents with type 1 diabetes (82,35 %) had vitamin D deficiency with the lowest level of bone mineral density ($p < 0,05$). A direct relationship between the level of vitamin D in case of its deficiency and the value of Z-score has been established ($r = 0,625$, $p < 0,01$). A reliable correlation was established between the decrease in BMD (according to Z-score) and the duration of type 1 diabetes ($r = 0,47$; $p < 0,001$). The level of glycated hemoglobin has a negative correlation with the Z-score ($r = -0,653$; $p < 0,05$). The level of total calcium inversely correlates with the level of 25(OH)D in adolescents with subcompensation ($r = -0,35$; $p < 0,001$) and decompensation of type 1 diabetes mellitus ($r = -0,45$; $p < 0,001$).

The results of the study revealed positive effect of cholecalciferol intake in adolescents with type 1 diabetes. The normalization of vitamin D level affected the state of compensation of the disease, which was confirmed by a statistically significant decrease in the level of glycosylated hemoglobin compared to the initial values of this indicator, and, as a result, the amount of patients with type 1 diabetes mellitus with decompensation of the disease decreased by 2,7 times ($p < 0,05$). The biggest part of statistically significant changes in the level of glycosylated hemoglobin was confirmed among adolescents with type 1 diabetes mellitus, who received additional supplementation with cholecalciferol medications in decompensated stage of the disease ($p < 0,05$). The decrease in the level of glycosylated hemoglobin in adolescents who additionally received vitamin D was 31,9 % greater than in patients who did not receive vitamin D medications ($p < 0,05$).

Thus, the results of the study confirmed the role of cholecalciferol intake in the glycaemic control among adolescents with type 1 diabetes mellitus, with the aim of improving glycaemic control of the disease which will lead to the prevention and delay of diabetic angiopathies, improving the quality of life and reducing disability among the patients with diabetes mellitus type 1.

Keywords: diabetes mellitus, vitamin D, carbohydrate metabolism, insulin, X-ray densitometry, adolescence, glycosylated hemoglobin, adolescents.

Список публікацій здобувача за темою дисертації.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Біляєва, К.С., Тромпінська, І.О., Теплицька, О.Я., Власенко М.В. (2016). Вітамін D і цукровий діабет 1-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 75(3), 95-98.
2. Біляєва, К.С., Власенко, М.В., Пашковська, Н.В. (2020). Забезпеченість вітаміном D хворих на цукровий діабет 1 типу підліткового віку. *Проблеми ендокринної патології*, 72(2), 16-25.
3. Biliaieva, K.S., Vlasenko, M.V. (2022). Diabetes mellitus type 1 in adolescents: impact of vitamin D status. *Wiadomosci Lekarskie*, 75(2), 387-392.
4. Біляєва, К.С., Власенко М.В. (2022). Підлітковий вік та цукровий діабет 1-го типу: виклики для кісткової системи та ступінь забезпеченості вітаміном D". *Ендокринологія*, 27(1), 21-28.
5. Біляєва, К.С., Власенко М.В. (2022). Ефективність прийому вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(3), 392-396.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Біляєва К.С., Тромпінська І.О., Власенко М.В. Обмінні порушення у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення і перспективи експериментальної та клінічної ендокринології», м. Харків, 2-3 березня 2015 р. С. 28-29. (Тези).
7. Біляєва К.С., Власенко М.В. Оцінка стану рівня вітаміну D у дітей хворих цукровим діабетом 1 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Профілактика неінфекційних захворювань учнівської молоді”, м. Харків, 17-18 листопада 2016 р. С. 11-12. (Тези).

8. Біляєва К.С. Вплив рівня вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. XIV міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених "Перший крок в науку - 2017", м. Вінниця, 26-28 квітня 2017 року. (Усна доповідь).

9. Біляєва К.С., Власенко М.В. Порівняльна характеристика рівня вітаміну D у підлітків із цукровим діабетом 1 типу та здорової популяції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення і перспективи експериментальної та клінічної ендокринології», Сімнадцяті Данилевські читання, м. Харків, 1-2 березня 2018 р. С. 34-35. (Тези).

10. Біляєва К.С., Власенко М.В. Вплив сезонності на рівень забезпеченості вітаміном D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Науково-практична конференція з міжнародною участю "European Biomedical Young Scientists Conference NMAPE", м. Київ, 19-21 квітня 2018 р. С.40-42. (Тези).

11. Біляєва К.С., Власенко М.В., Тромпінська І.О., Гуріна Н.І. Застосування препарату Д-кап у дітей з цукровим діабетом 1 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», м. Харків, 22-23 листопада 2018 р. С. 19-20. (Тези).

12. Biliaieva K.S., Vlasenko M.V. Bone tissue condition in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Матеріали ІХ з'їзду ендокринологів України, м. Харків, 19-22 листопада 2019 р. С. 247-248. (Тези).

13. Біляєва К.С., Гуріна Н.І. Рівні вітаміну D у підлітків із цукровим діабетом 1 типу в залежності від періоду пубертату. Матеріали науково-практичної конференції "Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології", Двадцяті Данилевські читання, м. Харків, 4-5 березня 2021 р. С. 84-85. (Тези).

14. Шевченко А.В., Кушнірук С.В., Біляєва К.С. Аналіз забезпеченості вітаміном D підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Матеріали науково-практичної конференції "Basic medical science for endocrinology 2021", м. Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021р. С. 2-4. (Тези).

15. Biliaieva K.S., Vlasenko M.V. Vitamin D level and diabetic complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Матеріали “Cardiovascular Outcome Trial Summit 2021”, м. Мюнхен, 18-19 листопада 2021 р. С.20-22. (Тези).

16. Біляєва К.С., Власенко М.В. Взаємозв'язок віку маніфестації та тривалості цукрового діабету з рівнем вітаміну D в підлітковому віці. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених “Медична наука-2021”, м. Полтава, 3 грудня 2021 р. С. 11-12. (Тези).

17. Власенко М.В., Біляєва К.С. Вплив нормалізації вмісту вітаміну D на стан вуглеводного обміну у підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу. Матеріали науково-практичної конференції «Basic Medical Science for Endocrinology 2022», м. Івано-Франківськ, 17-18 листопада 2022 р. С. 34-35. (Тези).

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	15
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ В ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	23
1.1. Розповсюдженість цукрового діабету 1 типу у підлітків. Фізіологічні особливості пубертату у дітей підліткового віку.....	23
1.2. Поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D у підлітків, метаболізм та фізіологічні механізми впливу вітаміну D на вуглеводний обмін.....	29
1.3. Кістковий метаболізм у підлітків з цукровим діабетом 1 типу.....	35
1.4. Сучасні погляди на лікування цукрового діабету 1 типу.....	39
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА І ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	45
2.1. Дизайн дослідження. Клінічна характеристика обстежених підлітків.....	45
2.2. Методи дослідження: клінічні, антропометричні, лабораторні, інструментальні, статистичні.....	52
РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ ДЕФІЦИТУ ТА НЕДОСТАТНОСТІ ВІТАМІНУ D У ПІДЛІТКІВ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ	57
РОЗДІЛ 4. РОЛЬ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D У ПІДЛІТКІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ	75

РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ СТАНУ КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ ТА КОРЕЛЯТИВНИХ ЗВ'ЯЗКІВ З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ.....	98
РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ НОРМАЛІЗАЦІЇ ВМІСТУ ВІТАМІНУ D НА КОМПЕНСАЦІЮ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ПІДЛІТКІВ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ.....	113
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	124
ВИСНОВКИ.....	140
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
ДОДАТОК А.....	168
ДОДАТОК Б.....	171
ДОДАТОК В.....	177

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ЦД - цукровий діабет;

ГнРГ - гонадотропін рилізінг гормон;

ЛГ - лютеїнізуючий гормон;

ФСГ - фолікулостимулюючий гормон;

ІМТ - індекс маси тіла;

25 (ОН) D3 - 25-гідроксиколекальциферол;

1,25 (ОН)₂ D3 - 1,25-дигідроксолекальциферол;

ІФР-1 - інсуліноподібний фактор росту-1;

СТГ - соматотропний гормон;

ВООЗ - всесвітня організація охорони здоров'я;

Пц - перцентиль;

МЩКТ - мінеральна щільність кісткової тканини;

НьА1С - гліколізований гемоглобін;

ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації;

ІР – інсулінорезистентність

ОР - відношення шансів

VDR - рецептор до вітаміну D

DXA - двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія

НМЩКТ – низька мінеральна щільність кісткової тканини

Са – загальний кальцій

Са⁺⁺ - іонізований кальцій

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема дефіциту та недостатності вітаміну D серед населення усього світу, зокрема і серед населення України, на сьогоднішній день має характер пандемії. Встановлено, що більше 1 млрд. осіб у світі мають дефіцит або недостатність вітаміну D, включаючи країни з достатнім сонячним випромінюванням, а також країни, де на державному рівні вже протягом багатьох років для щоденного споживання введені фортифіковані продукти для ліквідації даного дефіциту. Враховуючи масштаб проблеми, в багатьох країнах світу проводиться низка досліджень для подальшого вивчення дефіциту та недостатності вітаміну D серед населення різних вікових груп [30].

Проведені дослідження в Україні встановили, що частота зустрічаємості оптимального рівня вітаміну D в крові є критично низькою і складає лише 4,6 % серед обстежених, у 13,6 % обстежених визначено недостатність, а в 81,8 % — дефіцит вітаміну D серед дорослого населення [14].

Вивчення статусу вітаміну D серед дитячого населення України також є актуальним питанням, яке викликає значний інтерес у дослідників. Дефіцит вітаміну D серед дитячої популяції встановлено в 92,2 %, недостатність вітаміну D - у 6,4 %, нормальний рівень 25(OH)D визначався лише в 1,4 % дітей [13].

Підлітковий вік є критичним періодом розвитку та становлення гормонального балансу в організмі людини, це період набору піку кісткової маси, який потребує адекватного балансу всіх речовин, зокрема кальцію і вітаміну D [74, 76, 180]. З'являється все більше даних про роль дефіциту даного вітаміну в патогенезі не лише патології кісткової системи, але й таких метаболічних порушень, як ожиріння, цукровий діабет (ЦД), порушення репродуктивного здоров'я, низці автоімунних захворювань, до яких відноситься цукровий діабет 1 типу [60, 102, 179, 190].

Питання компенсації ЦД 1 типу в підлітковому віці є не вирішеним та такими, що потребують додаткових шляхів пошуку покращення глікемічного контролю. Необхідно відмітити, що, незважаючи на розвиток новітніх методів

інсулінотерапії та стрімкий розвиток допоміжних діабетичних технологій, глікемічний контроль серед пацієнтів з ЦД 1 типу молодого віку залишається не вирішеним і має наростаючу тенденцію до погіршення [25, 62, 174].

Враховуючи новітні дані щодо перебігу молекулярних механізмів за участю активного метаболіту вітаміну D у процесах росту і розвитку організму, наявність рецепторів вітаміну D3 у багатьох тканинах організму, а саме у β -клітинах підшлункової залози, надзвичайно актуальним є вивчення впливу рівня вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу, особливо в підлітковому віці. Вивчення взаємозв'язку адекватного забезпечення вітаміном D з компенсацією глікемічного контролю у підлітків з цукровим діабетом 1 типу є своєчасним та необхідним задля профілактики розвитку ускладнень захворювання.

На сьогоднішній день відсутні сталі рекомендації по усуненню дефіциту вітаміну D у підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу та переконливі дані щодо впливу цього чинника на перебіг захворювання.

Проблеми дефіциту вітаміну D детально вивчались провідними науковцями Європи, США та України, також проводиться низка досліджень щодо впливу вітаміну D на перебіг захворювань аутоімунного генезу [13,89]. Однак, залишається не розкритим питання стану обміну вітаміну D, кальцієвого обміну в підлітковому віці на фоні порушення вуглеводного метаболізму [109, 146, 148].

В представленій дисертаційній роботі наводяться дані, отримані в результаті проведених порівняльних досліджень, значень біохімічних показників та параметрів інструментальних досліджень у здорових та хворих на цукровий діабет 1 типу підлітків з різним ступенем забезпеченості вітаміном D, з подальшим вивченням кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного обміну, станом кісткової системи в залежності від періоду пубертату, тривалості, перебігу та ступеня компенсації цукрового діабету 1 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена Вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол № 9 від 26 квітня 2018 року). Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ендокринології з

курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова "Взаємозв'язок між вуглеводним обміном, вітаміном Д3, інсулінорезистентністю та станом серцево-судинної системи в осіб з різними фенотипами ожиріння: генез, діагностика, профілактика" (№ держреєстрації 0120U101209). Здобувач є співвиконавцем вказаної науково-дослідної роботи та виконавцем наукових досліджень щодо вивчення впливу вітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу у підлітків.

Мета дослідження. Оптимізація глікемічного контролю у підлітків з цукровим діабетом 1 типу на фоні дефіциту вітаміну D.

Завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D серед підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу в залежності від віку, статі хворих, віку маніфестації та перебігу захворювання, стану глікемічного контролю та наявності супутніх ускладнень хвороби.

2. Оцінити наявність зв'язку між ступенем забезпеченості вітаміном D та особливостями перебігу цукрового діабету 1 типу в пубертатному періоді.

3. Визначити характер взаємозв'язків констатуючих (показники вуглеводного та мінерального обміну) і прогностичних ознак (рівня вітаміну D в крові) у підлітків з цукровим діабетом 1 типу та соматично здорових підлітків.

4. Визначити та проаналізувати показники компенсації цукрового діабету 1 типу у пацієнтів після ліквідації дефіциту вітаміну D.

Об'єкт дослідження - особливості перебігу цукрового діабету 1 типу в підлітковому віці.

Предмет дослідження - вплив рівня вітаміну D на структурно-функціональний стан кісткової системи та стан компенсації захворювання у підлітків з цукровим діабетом 1 типу.

Методи дослідження: загально-клінічні методи (збір скарг, даних анамнезу, фізикальне обстеження); лабораторні методи (ключові показники вуглеводного обміну – для оцінки ступеню компенсації цукрового діабету, визначення рівня 25-гідроксивітаміну D в крові за допомогою імуноферментного аналізу; показники

загального та іонізованого кальцію, біохімічні показники); інструментальні (рентгенологічне дослідження кисті для визначення кісткового віку, оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії); антропометричні (з метою оцінки фізичного розвитку та визначення індексу маси тіла обстежуваних); математичні методи з метою здійснення статистичної обробки отриманих результатів за допомогою методів варіаційної статистики, а також кореляційно-регресивного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше встановлено поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D серед підлітків з цукровим діабетом 1 типу Вінницької області та проведена оцінка наявності зв'язку між ступенем забезпеченості вітаміном D та особливостями перебігу цукрового діабету 1 типу на фоні пубертату, а також вивчено його роль у оптимізації глікемічного контролю та профілактиці діабетичних ускладнень серед підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу.

В результаті виконання дисертаційної роботи шляхом вивчення поширеності дефіциту або недостатності вітаміну D у підлітків з ЦД 1 типу, а також оцінки стану вуглеводного обміну та його зв'язку з вмістом вітаміну D в крові встановлено клініко-патогенетичну роль вітаміну D у хворих на ЦД 1 типу, отримані дані про діагностичне значення визначення рівня вітаміну D. Встановлено, що стан декомпенсації та субкомпенсації вуглеводного обміну найчастіше зустрічався серед хворих з дефіцитом вітаміну D незалежно від статі пацієнта.

Вперше вивчено питання ступеня забезпеченості вітаміном D серед підлітків з ЦД 1 типу залежно від періоду пубертату. Встановлено, що найвираженіший дефіцит вітаміну D мали підлітки з ЦД 1 типу у віці пізнього пубертату у порівнянні з раннім пубертатним періодом.

Вперше встановлено ризик розвитку хронічних інвалідизуючих діабетичних ускладнень серед підлітків з дефіцитом вітаміну D. Виявлено, що підлітки із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичної нефропатії у 2,5 рази вище, діабетичної нейропатії – у 2,9 разів вище, ніж пацієнти з ЦД 1 типу без дефіциту вітаміну D.

Вперше здійснена оцінка мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та встановлена розповсюдженість остеопенії серед підлітків з ЦД 1 типу, які проживають у Вінницькій області не лише залежно від стану компенсації вуглеводного обміну та тривалості захворювання, а й залежно від ступеня забезпеченості вітаміном D. Встановлено, що остеопенія була наявна у 89,47 % підлітків з ЦД 1 типу, що вірогідно відрізнялось від показників групи контролю. Переважна більшість підлітків (82,35 %) з найнижчими показниками МЩКТ мали дефіцит вітаміну D.

Отримано нові дані щодо ефективності застосування препаратів холекальциферолу у комплексному лікуванні хворих на ЦД 1 типу. Доведено, що проведена корекція дефіциту вітаміну D сприяла покращенню стану компенсації вуглеводного обміну у підлітків.

Практичне значення отриманих результатів.

Обґрунтовано включення у план обстеження підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу визначення рівня вітаміну D в сироватці крові як однієї з необхідної складової оцінки кісткового метаболізму в період набору піку кісткової маси.

Показано, що врахування ступеня забезпеченості вітаміном D та корекція даного статусу в залежності від його рівня може використовуватись лікарями з метою вдосконалення підходів до оптимізації глікемічного контролю у підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу.

На основі отриманих даних про підвищений ризик формування хронічних діабетичних ускладнень (діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії) в умовах дефіциту та недостатності вітаміну D у підлітків з ЦД 1 типу, рекомендована нормалізація рівня даного вітаміну шляхом додаткової суплементатії препаратами холекальциферолу з метою зниження ризику розвитку ускладнень ЦД 1 типу у підлітків.

Результати дослідження використовуються в лекційних курсах та практичних заняттях на кафедрі педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедрі ендокринології Київського національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, а також впроваджені

в практичну роботу лікарів дитячих ендокринологів відділення дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, а також лікарів-ендокринологів Комунального некомерційного підприємства «Вінницький обласний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота являє собою самостійне наукове дослідження автора. Проаналізувавши літературні джерела згідно теми наукової роботи, авторка визначила мету та завдання дисертаційної роботи. Самостійно розробивши анкету для обстеження хворих на ЦД 1 типу, здобувач здійснила набір хворих за темою дослідження та провела їх об'єктивне обстеження. Авторка самостійно написала розділ загальної методики й основних методів дослідження та усі глави власних досліджень дисертаційної роботи, здійснила статистичне опрацювання отриманих матеріалів. Спільно з науковим керівником дисертаційного дослідження здійснено аналіз отриманих результатів та сформульовано висновки. У спільних з науковим керівником та колегами наукових працях дисертантці належать основні результати щодо поширеності дефіциту та недостатності вітаміну D серед підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу, структури контингенту обстежених, факторів впливу на ступінь забезпеченості вітаміном D, стану компенсації вуглеводного обміну, оцінки мінеральної щільності кісткової тканини та доцільності застосування препаратів холекальциферолу серед обстежених.

Апробація результатів дисертації. Результати та основні положення дисертаційної роботи викладені на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення і перспективи експериментальної та клінічної ендокринології» (Харків, 2015 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Профілактика неінфекційних захворювань учнівської молоді» (Харків, 2016 р.); XIV міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених "Перший крок в науку - 2017" (Вінниця, 2017 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення і

перспективи експериментальної та клінічної ендокринології», Сімнадцяті Данилевські читання (Харків, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю “European Biomedical Young Scientists Conference NMAPE” (Київ, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2018 р.); ІХ з’їзді ендокринологів України (Харків, 2019); науково-практичній конференції “Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології”, Двадцяті Данилевські читання (Харків, 2021 р.); науково-практичній конференції “Basic medical science for endocrinology 2021” (Івано-Франківськ, 2021 р.); матеріалах “Cardiovascular Outcome Trial Summit 2021” (Мюнхен, 2021 р.); всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених “Медична наука 2021” (Полтава, 2021 р.); науково-практичній конференції «Basic Medical Science for Endocrinology 2022” (Івано-Франківськ, 2022 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них – 5 статей (3 статті опубліковані в наукових фахових виданнях України, 2 статті в журналах, що включено до міжнародної наукомертичної бази Scopus, включаючи закордонний науковий журнал - Польща), 11 тез опубліковано у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження викладені українською мовою на 180 сторінках друкованого тексту і складаються з анотації, змісту, переліку умовних позначень, символів, одиниць, скорочень і термінів, вступу, огляду літератури, опису загальної методики й основних методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 208 джерел, в тому числі 14 - кирилицею, 194 - латиницею, а також трьох додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 22 рисунками та містить 33 таблиці.

РОЗДІЛ 1

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ В ПІДЛІТКОВОМУ ВІСІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Розповсюдженість цукрового діабету 1 типу у підлітків. Фізіологічні особливості пубертату у дітей підліткового віку

Підлітковий вік - особливий період розвитку дитини, який бере початок з моменту маніфестації процесів статевого дозрівання та закінчується фізіологічною зрілістю організму.

Згідно даних ВООЗ станом на 2021 рік в Україні нараховується 10,34 % підлітків віком 10-18 років від загальної популяції, в той час як у світі кількість підлітків складає 1 253 463, що відповідає 16 % світової популяції [191].

Саме в підлітковому періоді має місце одночасне поєднання швидкого фізичного, статевого, когнітивного, а також психосоціального розвитку дитини. Фізіологічні зміни організму, притаманні даному віковому періоду, в основному пов'язані з роботою ендокринних залоз, а також можуть модулюватись і екзогенними факторами, які мають здатність порушувати перебіг фізіологічних процесів пубертату [67].

Пубертатний період бере свій початок з моменту посиленої пульсуючої секреції гонадотропін рилізінг гормону (ГнРГ) гіпоталамусом. В свою чергу, ГнРГ стимулює секрецію лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів у гонадотрофних клітинах аденогіпофізу. У дівчат ФСГ, крім стимуляції росту фолікулів яєчника, та в поєднанні з ЛГ, сприяє стимуляції синтезу естрадіолу. Це в свою чергу призводить до росту скелетної тканини та проявляється пубертатним ростовим стрибком. Пізніше, під впливом естрадіолу відбувається кінцеве дозрівання кісткової тканини, досягнення кінцевого зросту та закриття зон

росту. Необхідно відмітити, що процеси пубертату у дівчат починаються з 9,5-10 річного віку, а пік їх ростової динаміки припадає на вік 11-12 років. Після 12 років динаміка росту починає поступово знижуватись та супроводжується послідовною появою вторинних статевих ознак [85, 157].

Відомо, що у хлопців початок пубертату під впливом ГнРг в нормі припадає на дещо пізніший віковий період та розпочинається з збільшення об'єму яєчок у віці 11-12 років, появи оволошіння в андроген-залежних ділянках з 12-річного віку. Пік ростового стрибка у хлопців припадає на вік 13-14 років. До 16-17 років, як правило, всі процеси пубертату завершуються, відповідно темпи росту вповільнюються до моменту повного закриття зон росту [44, 85].

Кількість дітей та підлітків, які хворіють на цукровий діабет (ЦД) 1 типу у світі, та в Україні зокрема, невпинно зростає [61, 111, 184].

В Україні станом на 2021 рік майже 11 200 дітей хворіє на ЦД 1 типу (15,0 на 10 тис. дитячого населення). Також спостерігається і швидка тенденція до щорічного зростання захворюваності та поширеності ЦД 1 типу серед дітей та підлітків. Згідно даних реєстру МОЗ України показник поширеності ЦД 1 типу серед дітей віком 0—18 років у 2021 р. збільшився порівняно з 2012 р. на 46,2 % [10].

Підраховано, що ЦД 1 типу у світі щорічно маніфестує серед 108 300 дітей віком до 14 років. До 20-річного віку даний показник щорічної маніфестації зростає майже до 150 000 випадків вперше виявленого захворювання, що свідчить про значну поширеність патології серед молодого населення, яка в подальшому може призводити до розвитку хронічних діабетичних ускладнень та знижувати якість життя пацієнта з ЦД. За оцінками вчених, у світі більш ніж 1 млн. 200 тис. дітей та підлітків хворіють на ЦД 1 типу, більша половина з них (54 %) віком до 15 років [139, 142].

Пік маніфестації цукрового діабету 1 типу у дітей, як правило, припадає на два вікових періоди: перший з них триває від 5 до 7-річного віку, а другий припадає середину пубертату, що чинить значний негативний вплив на обмінні процеси організму в цілому [22].

Згідно результатів дослідження DCCT (Контроль діабету та діабетичних ускладнень) було встановлено, що рівень HbA1C у підлітків складає на 1 % більше, ніж серед дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу [136].

Рекомендований цільовий рівень гліколізованого гемоглобіну (HbA1C) у дітей та підлітків з ЦД 1 типу згідно настанов Американської Діабетологічної Асоціації повинен складати <6,5 % з метою забезпечення оптимального глікемічного контролю, за умови, якщо він може бути досягнутим без епізодів гіпоглікемій серед даної групи пацієнтів [153].

Відомо, що компенсація глікемічного обміну за рівнем глікованого гемоглобіну найскладніше досягається серед хлопців в момент ростового стрибка, а у дівчат – в пізньому пубертаті [145].

Крім того, що ЦД 1 типу у підлітків, як правило, асоціюється з більш високим рівнем глікованого гемоглобіну, підвищеною потребою в добовій дозі інсуліну за рахунок фізіологічних механізмів даного вікового періоду, а також схильністю до більшого набору ваги (переважно більше у дівчат). Це, як правило, є результатом дисфункції зазвичай адаптивного процесу (зростаюча інсулінорезистентність в період пубертату) за рахунок наявності ЦД. Фізіологічно, інсулінорезистентність (ІР), яка характеризується зниженою чутливістю тканин-мішеней до дії інсуліну, є компонентом пубертатної перебудови організму. До тригерних факторів, які сприяють розвитку ІР на фоні ЦД 1 типу в пубертаті належать оксидативний стрес, глюкозотоксичність, ліпотоксичність, епігенетичні фактори, рівень ІФР-1, хронічне запалення, гормональні зміни періоду пубертату та тривалість ЦД [203].

Відмічають вплив статі на ступінь прояву інсулінорезистентності в пубертатному періоді. Так, було встановлено, що цукровий діабет 1 типу більшою мірою впливає на чутливість до інсуліну жирової тканини та скелетних м'язів у жінок, ніж у чоловіків [130].

Період статевого дозрівання у підлітків супроводжується складними процесами перебудови обміну речовин, що в свою чергу призводить до змін у енергетичних потребах організму в період статевого дозрівання. Відмічається неухильно зростаюча протягом дитинства глікемія натще, збільшена концентрація

інсуліну. На ці метаболічні зміни впливають ендокринні зміни статевого дозрівання, включаючи вісь СТГ/ІФР [53].

Гормон інсулін має декілька механізмів впливу на вісь СТГ/ІФР-1: він модулює експресію рецептора СТГ в печінці, а також має здатність взаємодіяти з пострецепторною сигналізацією СТГ, регулюючи печінковий синтез ІФР-1 та ІФР-1 зв'язуючого білка. В умовах абсолютної інсулінової недостатності, що має місце при ЦД 1 типу, дані фізіологічні механізми зазнають значного негативного впливу, спричинюють розрив рецепторних зв'язків між СТГ та його опосередкованими метаболітами, що в свою чергу, впливає як на ростовий стрибок підлітка в період пубертату, так і на досягнення кінцевого цільового зросту [162].

Необхідно зазначити, що в умовах абсолютної інсулінової недостатності, стан енергетичного дисбалансу у підлітків призводить до порушення функціонування вісі кісспептинів/ГнРГ, що пояснюється наявними змінами орексигенних та анорексигенних факторів. Накопичення та активація орексигенних факторів у даних умовах (нейропептид У, орексин, грелін), які інгібують вісь кісспептинів/ГнРГ, призводить до пригнічення синтезу ЛГ. Зниження рівня анорексигенних нейромедіаторів, таких як проопіомеланокортин та альфамеланоцитстимулюючий гормон, також пригнічує вісь кісспептин/ГнРГ [46, 52].

Глікемічний контроль відіграє критичну роль у досягненні цільового зросту у пацієнтів з ЦД 1 типу, оптимізація якого пов'язана з нормальними темпами росту та статевого дозрівання підлітка. Тривалість ЦД 1 типу також має вплив на досягнення цільового зросту дитини [15, 164, 168, 176].

Крім активного періоду гормональної перебудови, підлітки, які страждають на ЦД опановують питання самоконтролю ЦД, навчаються ін'єкціям та моніторингу рівнів глюкози в крові, корекціям дози інсуліну, уникненням епізодів гіпоглікемії, що створює додаткові психологічні та емоційні фактори пубертатного періоду.

Науковці шукають нові можливі шляхи вирішення питання запобігання та лікування ЦД 1 типу. Наряду з титрацією дози інсуліну та ретельного контролю

ведення хворого з діабетом шукають нові додаткові методи з метою запобігання та лікування хвороби. Першочерговою метою є пошук можливості запобігти або відстрочити процес деструкції β -клітини підшлункової залози шляхом покращення імуномодуляторних процесів наряду з пошуками можливостей стимуляції або репрограмування β -клітин, які не втратили свою функцію інсуліносекреції з метою запобігання значних коливань рівня глікемії, а також з метою мінімізації добової дози екзогенного інсуліну. Все це, в свою чергу, буде призводити до зниження ризику розвитку хронічних ускладнень ЦД (кардіоваскулярні, нефрологічні) та покращувати якість життя пацієнта [166].

Дані DCCT чітко вказують на виняткову важливість оптимізації глікемічного контролю серед підлітків, що призведе в майбутньому до зменшення розвитку мікро- та макросудинних діабетичних ускладнень, а також смертності серед пацієнтів, які хворіють на ЦД [136].

Ризики розвитку діабетичних ускладнень, включаючи розвиток діабетичної ретинопатії та макроальбумінурії, значно підвищуються при збільшенні рівня $HbA1C > 8,6\%$ [114].

Враховуючи поширеність декомпенсації вуглеводного обміну серед підлітків з ЦД 1 типу, необхідним є проведення скринінгових обстежень з метою виявлення діабетичних ускладнень.

Діабетична нефропатія характеризується ураженням нирок за рахунок розвитку гломерулосклерозу в поєднанні з ураженням каналців та ниркових судин, що призводить до розвитку хронічної хвороби нирок [24]. Згідно рекомендацій ADA скринінг діабетичної нефропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу шляхом визначення альбумін/креатинінового співвідношення рекомендовано розпочинати саме в період пубертату, особливо при тривалості ЦД 1 типу більше 5 років [28]. Відмічено, що розвиток діабетичної нефропатії залежить від віку маніфестації ЦД 1 типу. Так, маніфестація ЦД 1 типу саме в підлітковому віці характеризується найбільшою частотою розвитку нефропатії та складає 43-45%, тоді як при маніфестації ЦД 1 типу у віці старше 35 років частота розвитку даного ускладнення складає всього 1-5% [29].

Також необхідно відмітити, що розвиток діабетичної нефропатії залежить як від компенсації глікемічного обміну, так і від стажу захворювання: тривалість ЦД 1 типу до 10 років характеризується розвитком діабетичної нефропатії у 5-6 % пацієнтів, тоді як тривалість ЦД більше 30 років призводить до розвитку нефропатії у 40 % пацієнтів з ЦД 1 типу [71, 192].

Діабетичну нейропатію відносять до найбільш поширених ускладнень ЦД 1 типу у підлітків, яка проявляється порушенням функціонуванням периферичної та вегетативної нервової системи, основним фактором розвитку якої є неналежний глікемічний контроль. Поширеність діабетичної нейропатії серед підлітків та дорослих з ЦД 1 типу є значним та варіюється від 7 % до 57 % [98, 195].

До найпоширенішої форми діабетичної нейропатії відносять дистальну симетричну полінейропатію, яка характеризується враженням нижніх кінцівок та кистей. Враховуючи значну розповсюдженість діабетичної нейропатії серед пацієнтів з ЦД 1 типу в підлітковому віці рекомендовано визначення пропріоцептивної, вібраційної та інших видів чутливості нижніх кінцівок з метою вчасної діагностики даного ускладнення, а також виявлення її субклінічних форм, які є поширеними саме серед дітей підліткового віку [50, 68].

Таким чином, підлітковий вік у поєднанні з порушенням вуглеводного обміну є одним з найкритичніших періодів розвитку організму та потребує ретельного спостереження та шляхів оптимізації гормонального балансу дитячого організму. Екзогенні та ендогенні фактори, включаючи статеве дозрівання підлітка, стрімкий ростовий стрибок, інсулінорезистентність, психоемоційні фактори даного вікового періоду сприяють труднощам у досягненні оптимального глікемічного контролю у підлітків з цукровим діабетом 1 типу, що неухильно буде призводити до розвитку мікроангіопатій, в подальшому знижуючи якість життя пацієнта з ЦД 1 типу. Пошук нових шляхів оптимізації перебігу пубертату у підлітків з ЦД 1 типу буде сприяти гармонійному розвитку дитини, досягненню цільового зросту, оптимізації темпів появи статевого дозрівання, а також профілакувати розвиток діабетичних ускладнень.

1.2. Поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D у підлітків, метаболізм та фізіологічні механізми впливу вітаміну D на вуглеводний обмін

Вітамін D є жиророзчинним вітаміном та прогормоном, який здійснює вплив на кальцієво-фосфорний гомеостаз та кістковий метаболізм, приймаючи участь в процесах ремоделювання кісткової тканини. Однак, новітні наукові досягнення у вивченні ролі вітаміну D доводять його плеiotропні можливості щодо впливу на різні системи організму. Дані можливості полягають у наявності взаємозв'язку не лише між недостатнім забезпеченням вітаміном D та підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних, аутоімунних хвороб, злоякісних новоутворень, остеопорозу, та інших хронічних патологій, а й в участі даного прогормону в патогенезі різних захворювань, включаючи цукровий діабет 1 типу [47, 155, 165].

Забезпеченість вітаміном D серед дорослого населення України не є задовільною. Дані епідеміологічних досліджень по вивченню статусу забезпеченості вітаміном D свідчать про значну перевагу дефіциту та недостатності даного вітаміну серед населення України. Так, дефіцит 25(OH)D був виявлений у 81,8 % населення, недостатність – у 13,6 % та лише 4,6 % мешканців мали достатнє забезпечення вітаміном D [14].

Поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D серед підлітків та молодого населення в останні роки є значною та має тенденцію до збільшення. Серед підлітків різних країн поширеність дефіциту даного вітаміну складає від 17 до 32 % в Австралії, тоді як в Європі показник дефіциту та недостатності вітаміну D серед дітей та підлітків складає 40-44 %, з особливим акцентом на поширеність дефіциту 25 (OH)D₃ у віці 11-13 років під час настання раннього пубертату [90, 151, 160, 173].

Ступінь забезпеченості вітаміном D в підлітковому віці залежить від багатьох факторів. До факторів ризику щодо забезпеченості вітаміном D відносять етнічну групу, стать, ступінь фізичної активності дитини, харчові звички підлітка, а також показник індексу маси тіла [18, 141, 177].

Враховуючи фізіологічні шляхи синтезу вітаміну D в організмі, а саме його синтез з 7-дигідрохолестеролу у шкірі, активні процеси урбанізації населення, яка призводить до зменшення часу перебування дітей та підлітків під впливом ультрафіолетового випромінювання, чинить свій вплив на ступінь забезпеченості вітаміном D. Відомо, що мешканці міст мають нижчі рівні вітаміну D в сироватці крові у порівнянні із мешканцями сільських місцевостей [208].

Необхідно відмітити, що питання забезпеченості вітаміном D серед дитячого та підліткового населення України є недостатньо вивченим. Проте, наявні дані проведених досліджень свідчать про значну поширеність дефіциту даного вітаміну D серед дітей України [9, 140, 171, 178].

Незважаючи на стійку асоціацію ступеня забезпеченості вітаміном D з патогенетичним впливом на процеси ремоделювання кісткової тканини (а саме на процеси резорбції та формування кісткового матриксу), останні дослідження щодо наявності рецепторів вітаміну D (VDR) у різних клітинах тканин організму, дозволяють розглядати дефіцит та недостатність даного вітаміну, як одну з складових частин перебігу аутоімунних процесів, у тому числі і цукрового діабету 1 типу [97].

Необхідно відмітити, що серед підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу забезпеченість вітаміном D є нижчою, ніж серед соматично здорових дітей підліткового віку. Дефіцит даного вітаміну у підлітків з ЦД 1 типу складає, за даним різних авторів, від 74 до 88 % [5, 38, 56, 208].

Вітамін D₃ (холекальциферол), являючись похідним стеролу, синтезується з 7-дигідрохолестеролу, який в нормі утворюється в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання спектру В (довжина хвилі 290-315 нм). Ще одним шляхом забезпечення організму вітаміном D є ендогенне його надходження з продуктами харчування. Вітамін D, який потрапив шляхом вживання їжі, з'єднуючись з хіломікронами транспортується через лімфатичну систему в венозне русло. Виділяють 3 основні шляхи метаболізму вітаміну D: 25-гідроксилування, 1-альфагідроксилування та 24-гідроксилування. Дані процеси здійснюються в печінці та нирках за участю оксидаз (СYP) цитохрому P450, що розташовані в

ендоплазматичній сітці клітини (CYP 2R1) та в мітохондріях (CYP27A1, CYP27B1, CYP24A1). Внаслідок послідовних процесів гідроксилування в печінці утворюється 25-гідроксихолекальциферол (25(OH)D3 або кальцидіол), в нирках - 1,25-дигідроксихолекальциферол (кальцитріол), який є біологічно активним метаболітом вітаміну D. Синтез даної сполуки регулюється рівнем паратгормону в крові та фактором росту фібробластів (FGF- 23). Активний метаболіт вітаміну D, у свою чергу, відкриває кальцієві канали, стимулює утворення кальцій-зв'язуючого глобуліну в клітинах кишечника, стимулюючи абсорбцію кальцію та фосфору в шлунково-кишковому тракті. Таким чином, створюються оптимальні умови для мінералізації кісткової тканини. Крім впливу на процеси ремоделювання кісткової тканини, 1,25-дигідроксихолекальциферол зв'язується з VDR рецепторами багатьох клітин інших систем організму, де також чинить свою фізіологічну дію через ядерні рецептори макрофагів, Т-лімфоцитів та інших клітин імунної системи.

Необхідно відмітити, що 25(OH)D3 являє собою основну циркулюючу форму вітаміну D, а за рахунок його більшої тривалості життя в порівнянні з його попередниками, визначення його рівня є основним біомаркером ступеня забезпеченості вітаміном D в організмі людини [36, 43, 51, 57, 85, 122].

Вітамін D має здатність чинити геномну та негеномну дію. Геномна дія вітаміну D здійснюється через рецептори вітаміну D (VDR). Функціонуючі VDR рецептори були знайдені в імунних клітинах, включаючи антигенпрезентуючі клітини, на поверхні яких знаходиться антиген, зв'язаний білками головного комплексу гістосумісності та Т-лімфоцити [199].

Так, авторами описуються процеси за участю даного вітаміну, які, при умові його нестачі, ускладнюють патофізіологію перебігу ЦД 1 типу, що призводить до загибелі β -клітин підшлункової залози. Дані механізми здійснюються за допомогою CD8+Т-лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, а також клітин-кіллерів імунної системи організму [125].

Аналізуючи вплив кальцитріолу на перебіг ЦД 1 типу, встановлено, що він має здатність пригнічувати диференціацію та дозрівання дендритних клітин шляхом активації їх апоптозу, тим самим запобігаючи їх дії, як зрілих антигенів

імунної системи, що мають здатність впливати на деструкцію β -клітин підшлункової залози [33].

Кальцитріол також сприяє активності регуляторних клітин, пригнічуючи імунну відповідь. Дані ефекти впливу вітаміну D на імунні клітини можуть пояснити позитивний вплив прийому препаратів вітаміну D, який спостерігається при аутоімунних захворюваннях [87].

До одного з плеiotропних ефектів вітаміну D відносять його здатність знижувати продукцію макрофагів та прозапальних цитокінів, тим самим регулюючи активність запальних процесів в організмі [81, 190].

Враховуючи наростаючу світову тенденцію щодо наростання захворюваності на ЦД 1 типу, важливим є той факт, що дефіцит вітаміну D розглядається не лише, як фактор, який може впливати на компенсацію вуглеводного обміну серед пацієнтів з ЦД 1 типу, а і як фактор, який може спричинювати розвиток ЦД у дитячому віці [56].

Достатнє забезпечення вітаміном D пов'язане з зниженим ризиком розвитку аутоімунного враження острівців Лангенгарса у дітей із високим генетичним ризиком розвитку ЦД 1 типу. Даний зв'язок полягав у тому, що для кожного додаткового мінорного алеля генів, які залучені до розвитку ЦД 1 типу, вищі концентрації 25(OH)D₃ були асоційовані зі зниженням ризику острівцевого аутоімунітету [137].

Необхідно відмітити, що роль вітаміну D не обмежується лише імунними механізмами. Так, вітамін D має здатність сприяти посиленню потоку іонів кальцію в середину клітини за допомогою негеномних механізмів. Це стимулює екзоцитоз інсуліну, так як секреція гормону є кальційзалежним процесом. Вітамін D регулює експресію кабальдину, цитозольного кальцій-зв'язуючого білка, який міститься в β -клітинах підшлункової залози та приймає безпосередню участь у синтезі інсуліну. Таким чином, вітамін D, вірогідно, є модулятором деполяризаційно-стимульованої секреції інсуліну шляхом внутрішньоклітинної регуляції потоку іонів кальцію [185].

Крім того, нещодавно було показано, що вищі рівні 25(OH)D₃ пуповинної крові при народженні передбачають менший ризик розвитку ЦД 1 у дітей, гомозиготних за генотипом VDR rs11568820 G/G [186].

Наявні дані свідчать про потенційно важливу роль 25-гідроксихолекальциферолу у розвитку та перебігу ЦД 1 типу.

Цукровий діабет 1 типу є Т-клітинно опосередкованим аутоімунним захворюванням, що характеризується імунологічними змінами націленими на β-клітини підшлункової залози, які призводять до пожиттєвої потреби організму в замісній інсулінотерапії. Аутоімунне враження острівців підшлункової залози обумовлене станом імунної системи організму, генетичною схильністю, а також факторами навколишнього середовища. Аутоімунний інсуліт, який має місце при ЦД 1 типу, характеризується інфільтрацією панкреатичних острівців макрофагами, Т-хелперами (CD4⁺) та цитотоксичними Т-клітинами (CD8⁺), що призводить до руйнування β-клітин підшлункової залози та розвитку абсолютної інсулінової недостатності. Шляхом активації цитотоксичних Т-клітин відбувається розпізнавання аутоантигенів головного комплексу гістосумісності (HLA). До генів головного комплексу гістосумісності, які сприяють розвитку ЦД 1 типу відносять HLA-B8, DR3, DQ2/DQ8 гаплотипи. Даний комплекс гістосумісності має здатність кодувати молекули клітинної мембрани, які відповідають за імунологічну відповідь та є антигенами до рецепторів Т-клітин організму [94].

Експериментальні дослідження показали, що вітамін D відіграє протективну роль у функції та життєдіяльності β-клітини за рахунок мультифакторіальних механізмів впливу. До таких механізмів можна віднести посилення кліренсу аутореактивних Т-клітин та пригнічення інфільтрації острівців підшлункової залози Т-клітинами, зменшення пошкодження β-клітин підшлункової залози, яке викликається цитокінами, пригнічення експресії головного комплексу гістосумісності (МНС) I та II класу в β-клітинах підшлункової залози, а також забезпечення диференціації Т-супресорів, що, в свою чергу, дає змогу пригнічувати імунну відповідь при ЦД 1 типу [152].

Відомо, що ступінь забезпеченості вітаміном D у дітей та підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу є незадовільною. Рівень 25(OH)D3 є нижчим у дітей та підлітків з тривалим перебігом ЦД, у порівнянні з підлітками, які мають вперше діагностований ЦД 1 типу. Також повідомляється про наявний зв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну, як одного з ключових маркерів компенсації вуглеводного обміну, та рівнем вітаміну D в організмі [118].

У пошуках механізмів впливу вітаміну D на вуглеводний обмін було проведено дослідження при експериментальному цукровому діабеті, по результату якого було встановлено, що вітамін D3 має здатність стимулювати β -клітини підшлункової залози та, в свою чергу, чинити гіпоглікемічний вплив [109].

Також потрібно відмітити, що в проведеному дослідженні (Habibian et al., 2019) було встановлено, що нормальні показники рівня вітаміну D та генотипи TaqI та BsmI SNPs у VDR були асоційовані з більш високим рівнем стимульованого с-пептиду у пацієнтів з вперше виявленим ЦД 1 типу, що потенційно може означати наявність більшої кількості функціонуючих β -клітин у пацієнтів з нормальними показниками 25(OH)D3 в порівнянні з пацієнтами, яка мають дефіцит даного вітаміну [83].

Відомо, що вітамін D має не лише патогенетичний вплив на вуглеводний обмін при ЦД 1 типу, а й бере участь в розвитку діабетичних ускладнень, включаючи діабетичну дистальну сенсорну полінейропатію, діабетичну ретинопатію, а також діабетичну нефропатію [70, 119, 175].

Розвиток ускладнень цукрового діабету нерозривно пов'язаний з оксидативним стресом, функціональним та анатомічним порушенням ендотеліальних клітин, подоцитів, що призводить до підвищення проникності стінок судин. Вітамін D чинить вазопротекторну дію, тоді як його дефіцит є фактором ризику ендотеліальної дисфункції, що в свою чергу погіршує перебіг та сприяє розвитку діабетичних ускладнень. В ендотеліальних клітинах вітамін D регулює синтез оксиду азоту NO, опосередковуючи активність ендотеліальної NO-синтази, покращує антиоксидантну здатність шляхом посилення активності антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза [63, 107].

Отже, дані механізми впливу вітаміну D на перебіг ЦД 1 типу, а також його ускладнень, обумовлюють необхідність вивчення стану вуглеводного обміну за умов різного ступеня забезпеченості вітаміном D серед дітей підліткового віку, які хворіють на ЦД 1 типу та перебувають у періоді набору піку кісткової маси та гормональної перебудови організму в цілому.

1.3. Кістковий метаболізм у підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу

Науковці всього світу вказують на важливість кісткової тканини як динамічної системи та її постійну взаємодію з іншими тканинами організму. Крім класичної ролі кісткового матриксу, що полягає у функції руху та опори, захисту внутрішніх органів, регуляції кісткового гомеостазу, кісткова система також відіграє роль у метаболізмі глюкози, енергетичних витратах організму та взаємодіє з імунною системою організму [149].

Необхідність вивчення стану кісткової системи серед населення обумовлене тим, що близько 200 мільйонів людей у всьому світі страждають від остеопорозу - захворювання кісткової системи, яке пов'язане з порушенням процесів ремоделювання кісткової тканини, що призводить до посилення резорбції кістки. Поширеність остеопорозу в країнах Європи складає 5,5 % з переважною перевагою серед жінок (22,1 %). Остеопороз являє собою епідемію 21 сторіччя та часто є недооціненим патологічним станом. Наслідки остеопоротичних змін кісткової тканини у вигляді переломів є інвалідизуючими для усіх верств населення [19, 57, 101, 202].

Відомо, що ризик остеопоротичних переломів залежить від багатьох факторів, включаючи стать, вік, етнічну приналежність, харчові звички, фізичну активність, а також наявність супутніх хронічних захворювань, які мають вплив на мікроархітектуру кісткової тканини [58, 113].

До хронічних захворювань, які мають вплив на стан кісткової системи відносять і цукровий діабет 1 типу. Так, відомо, що пацієнти з ЦД 1 типу мають вищий ризик переломів серед пацієнтів як молодшого, так і більш старшого віку. Необхідно відмітити, що підвищений ризик переломів у даної групи пацієнтів має мультифакторіальний генез та залежить як від стану компенсації захворювання, так і від наявності мікросудинних порушень, викликаних станом хронічної гіперглікемії [183, 189].

Підлітковий вік відносять до критичних періодів розвитку організму. Саме тому вивчення процесів моделювання кісткової тканини в даному віці викликає велику увагу дослідників. Стан кісткової системи в підлітковому віці піддається значним змінам за рахунок активних процесів набору піку кісткової маси. Так, фізіологічно, з моменту препубертату до 20-річного віку розмір та склад кісткової тканини значно зростає. Накопичення загальної кісткової маси між 8 та 18-річним віком складає близько 148 грамів на рік, з найбільшим накопиченням її в період пубертатної перебудови організму [126].

Необхідно відзначити, що пік процесу мінералізації кісткової тканини у дівчат припадає на період менархе, яке, як правило, настає через 9-12 місяців після ростового скачка. У хлопців пік процесів мінералізації кісткової тканини припадає на вік 14 років. Під час процесів активного росту подовження кістки у довжину відбувається за рахунок ростового хряща, а її розширення — за рахунок відкладання новоутвореної кісткової тканини в субперіостальному кістковому просторі. Саме у цей період відбувається активна мінералізація кістки [16, 86, 105, 110, 128].

Вікові особливості кісткового метаболізму в підлітковому віці на сьогоднішній день залишаються недостатньо вивченими. Особливо актуальними є дослідження процесів формування кісткової тканини у підлітків з хронічною патологією, включаючи ЦД 1 типу.

Проведені дослідження серед пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет 1 типу повідомляють про значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) серед даної категорії хворих [120].

Так, відомо, що ризик переломів при наявності порушення вуглеводного обміну збільшується у 6 разів. Дослідження на тваринах з експериментально індукованим дефіцитом інсуліну, а також у пацієнтів з ЦД 1 типу встановили порушення формування остеобластів з превалюванням процесів резорбції в кістковій тканині. Вагомий патогенетичний вплив на дані процеси здійснює дефіцит інсуліну, глюкозотоксичність та інші метаболічні порушення, які мають вплив на процеси ремоделювання кісткової тканини. Натомість, достатня фізична активність та оптимізація глікемічного контролю призводить до покращення стану кісткової системи серед пацієнтів з ЦД 1 типу [92].

Необхідно відмітити, що зниження МЩКТ серед пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу пов'язують з недостатньою анаболічною дією інсуліну. Так, інсулін є не лише ключовим анаболічним гормоном для гепатоцитів, адипоцитів та міоцитів, а й відіграє важливу роль у функціонуванні остеобластів. В остеобластах інсулін стимулює мітоз, пригнічує їх апоптоз і запобігає шкідливому впливу гіперглікемії на формування кісткового матриксу. Але не лише дефіцит інсуліну здійснює патологічний вплив на стан кісткової тканини. Ще одним важливим механізмом впливу є стан хронічної гіперглікемії, яка чинить свій негативний вплив на кістку. Неферментативна глікація білків, фосфоліпідів та нуклеїнових кислот призводить до утворення кінцевих продуктів глюкозування, що, в свою чергу порушує адгезію остеобластів до позаклітинного матриксу та призводить до резорбції та ламкості кісткової тканини [127, 154].

Вищезгадані фактори ризику серед пацієнтів з ЦД 1 типу призводять до низки мінеральних порушень кісткової тканини, що є особливо актуальним у пубертатному віці, адже саме в цей час відбувається формування піку кісткової маси.

Дослідження виникнення ризику переломів у дітей та підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу є недостатніми. Однак, відомо, що у підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу спостерігається специфічний дефіцит кісткової тканини трубчастих кісток. Припускається, що ЦД 1 типу чинить диференційований негативний вплив на

трабекулярний та кортикальний апарат кістки та уповільнює процеси ремоделювання кісткової тканини [59, 144, 193].

Негативний вплив захворювання на масу трабекулярної кістки в особливо критичному періоді пубертатної перебудови організму, ймовірно, матиме негативний вплив на досягнення піку кісткової маси, що призведе до підвищення ризику переломів у молодому віці серед пацієнтів з ЦД 1 типу [64].

До факторів, які призводять до впливу на активність остеобластів у пацієнтів з ЦД 1 типу відносять і основний показник стану вуглеводного обміну, а саме рівень глікованого гемоглобіну. Відмічається, що з підвищенням рівня HbA1C зміни кісткової тканини серед пацієнтів з ЦД стають більш вираженими. Даний взаємозв'язок рівня глікемічного контролю та стану кісткового матриксу зумовлює необхідність пошуку нових можливостей компенсації хвороби з метою попередження розвитку не лише мікроангіопатій, а й захисту кісткової тканини підлітка [131, 201].

Множинні механізми впливу цукрового діабету на стан кісткової тканини призвели до аналізу впливу зовнішніх факторів захворювання на кістковий матрикс. Так, маніфестація захворювання в ранньому дитячому віці впливає на порушення формування піку кісткової маси у дітей, а в подальшому житті на низку кісткових ускладнень, в тому числі, остеопорозу, що може викликати інвалідизацію та значне погіршення якості життя пацієнта з ЦД. Механізми, які призводять до негативного впливу на мікроархітекtonіку кісток серед пацієнтів з ЦД 1 типу включають уповільнення процесів ремоделювання кісткової тканини, зміну функції остеоцитів, зниження рівня ІФР-1, який є анаболічним регулятором кісткового метаболізму, гіперглікемію, високий рівень кінцевих продуктів глюкозування, а також порушення вісі паратгормон-вітамін D, підвищений рівень прозапальних цитокінів та наявні мікроангіопатії. Гіперглікемія сприяє хронічному запаленню з підвищенням рівня інтерлейкіну-1 та фактору некрозу пухлин-альфа (TNF) спричинюючи оксидативний стрес. У свою чергу, інтерлейкін-1 має здатність стимулювати активність остеокластів, руйнуючи кісткову тканину, а фактор некрозу пухлин-альфа пригнічує функцію остеобластів, що призводить до

зниження МЩКТ та виражених порушень архітектоніки кісткової тканини пацієнта з ЦД [96, 135, 207].

Відомо, що знижені рівні ІФР-1, що мають місце при ЦД 1 типу, також знижують активність остеобластів – кістковоутворюючих клітин, що походять з мезенхімальних клітин-попередників [108].

Необхідно відмітити, що функціонування остеоцитів, яке оцінюється по рівню секреції білка склеростину, який чинить негативний регуляторний вплив на утворення кісткової тканини, порушується при ЦД 1 типу. Відомо, що у дітей з ЦД 1 типу підвищення рівня склеростину, як результат хронічної гіперглікемії та підвищених рівнів кіцевих продуктів глікозування, призводить до уповільнення процесів формування кісткового матриксу [77, 197].

Так, враховуючи значний вплив хвороби на стан МЩКТ у підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу, деякими дослідниками було запропоновано рутинне скринінгове визначення МЩКТ серед молоді з ЦД 1 типу з метою вчасної діагностики та корекції остеопенічних станів серед даної групи пацієнтів [120].

Отже, активні процеси зміни будови кісткової тканини серед підлітків з ЦД 1 типу зумовлюють необхідність вивчення можливих патологічних факторів впливу на структуру кісток, а також особливостей формування кісткової тканини в пубертаті з метою профілактики остеопоротичних змін, які мають вплив на якість та тривалість життя хворих у подальшому.

1.4. Сучасні погляди на лікування цукрового діабету 1 типу

Науковці активно шукають нові можливі шляхи вирішення питання запобігання розвитку та лікування ЦД 1 типу. З моменту відкриття молекули інсуліну в 1922 році та першого його застосування серед пацієнтів з абсолютною недостатністю інсуліну, інтенсифікована схема інсулінотерапії (multiple daily injections), а також помпова інсулінотерапія є основними методами лікування

захворювання. На сьогоднішній день доступність препаратів інсуліну, його аналогів з різною тривалістю дії та фармакокінетикою максимально наближує вищезгадані методики лікування до імітації фізіологічного синтезу інсуліну підшлунковою залозою [35, 143, 188].

Проте, незважаючи на стрімкий розвиток препаратів інсуліну, які застосовуються в лікуванні захворювання, ЦД 1 типу залишається серйозною медичною, соціальною та фінансовою проблемою. Саме тому, наряду з титрацією доз інсуліну та ретельного контролю ведення хворого з цукровим діабетом, враховуючи гетерогенність захворювання, науковці шукають нові додаткові методи профілактики та лікування хвороби. Першочерговою метою є пошук можливості запобігти або відстрочити процес деструкції β -клітини підшлункової залози шляхом покращення імуномодуляторних процесів наряду з пошуками можливостей стимуляції або репрограмування β -клітин, які не втратили свою функцію інсуліносекреції з метою запобігання значних коливань рівня глікемії, а також з метою мінімізації добової дози екзогенного інсуліну. Все це, в свою чергу, буде призводити до зниження ризику розвитку хронічних ускладнень цукрового діабету (кардіоваскулярні, нефрологічні) та покращувати якість життя пацієнта [166].

Підхід до лікування хворих на ЦД в сучасних реаліях розглядається як мультивалентна стратегія. Вона включає пацієнтоорієнтований вектор та враховує потреби в додатковій суплементатії необхідними медикаментозними засобами залежно від наявних коморбідних станів пацієнта.

Враховуючи плейотропні ефекти 25(OH)D₃, вітамін D, на сьогоднішній день, можна розглядати, як один з компонентів лікування хворих з ЦД 1 типу [26, 55].

Так, зважаючи на спостереження за пацієнтами молодого віку, які хворіють на ЦД 1 типу, крім замісної інсулінотерапії, рекомендації щодо здорового способу життя, включаючи регулярну фізичну активність, відмову від куріння, достатнє споживання кальцію та, при необхідності, препаратів вітаміну D, повинні бути стандартом лікування захворювання [72].

Отже, актуальним є оцінка стану статусу вітаміну D серед дітей, особливо підліткового віку, які мають додаткові фактори ризику, включаючи ЦД 1 типу.

Зважаючи на комплексний підхід до лікування пацієнтів з ЦД 1 типу підліткового віку, необхідно відмітити, що ліквідація електролітних порушень та дефіциту мікроелементів є важливим аспектом терапії. Електролітні порушення, а саме дефіцит кальцію серед підлітків з ЦД 1 типу, запускає каскад патологічних компенсаторних впливів за активної участі вітаміну D. Так, з метою нормалізації рівня кальцію в сироватці крові в умовах гіпокальціємії, вітамін D індукує сильну експресію мембранного білка RANKL, що призводить до збільшення резорбції кісткової тканини. За умов дефіциту 25(OH)D₃, низька концентрація кальцію викликає підвищення паратгормону (ПТГ), який через підвищену ниркову реабсорбцію, збільшує синтез 1,25(OH)₂D, а взаємодія з RANKL відновлює сироватковий рівень кальцію. Така мобілізація кальцію з кісток зменшує їх мінеральну щільність, збільшуючи ймовірність остеопорозу [57].

Оптимізація складу кісткової системи є важливим компонентом пубертатної перебудови організму. На фоні наявності коморбідних станів в підлітковому віці, до яких належать хронічні захворювання, зокрема ЦД 1 типу, недостатнє перебування підлітків на сонці, особливо в урбаністичних регіонах, низька фізична активність підлітків, у даної вікової групи страждають процеси мінералізації кісткової тканини, що в подальшому може призводити до остеопенії та остеопортичних змін кістки. Саме тому в даному віковому періоді важливим є адекватне забезпечення вітаміном D дитячого організму [205].

Численні дослідження доводять важливу роль достатнього забезпечення вітаміном D підлітків, вказуючи на те, що нормалізація рівня вітаміну D сприяє покращенню МЦКТ в підлітковому віці, забезпечуючи фізіологічну кальцифікацію та мінералізацію кісткової тканини [42, 104, 181].

Враховуючи тісний взаємозв'язок 25(OH)D₃ з імунною системою організму та його прямий вплив на функцію імунних клітин, не можна нехтувати можливим впливом даного вітаміну на розвиток аутоімунних захворювань. Так, доведено, що прийом вітаміну D протягом 5 років призводить до зниження розвитку аутоімунних

захворювань на 22 % [84]. Велике когортне дослідження, проведене у Фінляндії, продемонструвало зниження ризику розвитку ЦД 1 типу на фоні прийому препаратів холекальциферолу в дозі 2000 МО/добу [93].

Також не можна перецінити вплив вітаміну D на розвиток та перебіг аутоімунних ендокринопатій. Так, дефіцит вітаміну D асоційований з розвитком не лише ЦД 1 типу, а й з хронічним аутоімунним тиреоїдитом, хворобою Адісона та хворобою Грейвса [31].

Необхідно відмітити, що багато дискусій ведеться щодо схем та тривалості прийому препаратів холекальциферолу. Для дорослого населення існують чіткі дозування та схеми прийому препарату. Натомість схеми та тривалість прийому препаратів вітаміну D серед дітей є суперечливими. Згідно сучасних клінічних настанов щодо профілактики, діагностики та лікуванню дефіциту вітаміну D серед населення центральної та східної Європи, запропонований щоденний прийом 800-2000 МО холекальциферолу для дорослих, які не мають додаткових факторів ризику в осінньо-зимовий період (з листопада по квітень). Пацієнтам літнього віку (>65 років), жінкам, які планують вагітність, пацієнтам з остеопорозом та підвищеним ризиком переломів рекомендовано прийом аналогічних дозувань препарату, проте не лише в осінньо-зимовий період, а й протягом всього календарного року. Добова потреба холекальциферолу збільшується у 2-3 рази у разі наявності синдрому мальабсорбції, при ожирінні (ІМТ>30 кг/м²), а також у людей з темним забарвленням шкіри. Вищезазначені дозування застосовуються за умов достатнього рівня вітаміну D, що складають 30-50 нг/мл. Для лікування дефіциту вітаміну D у дорослих доза холекальциферолу складає 6000 МО/добу. Також запропоновано скринінгове визначення 25(ОН)D₃ пацієнтам, які хворіють на цукровий діабет з метою оцінки статусу забезпеченості даним вітаміном [148].

На жаль, на відміну від рекомендації щодо схем прийому препарату для дорослого населення з урахуванням можливих факторів ризику та наявних коморбідностей, рекомендації щодо дозування препаратів вітаміну D для дітей в основному стосуються профілактики або лікування рахіту, та не враховують можливі наявні хронічні стани. Так, більшість рекомендацій щодо лікування

дефіциту вітаміну D серед дітей пропонують з метою ліквідації дефіциту вітаміну D прийом препаратів холекальциферолу у дозі 2000 МО (50 мкг) на добу [80, 194].

На відміну від рекомендацій Американської Академії Педіатрії, гайдлайни Ендокринологічного Товариства є більш орієнтованими на стани, які пов'язані з підвищеним ризиком ламкості кісткової тканини. Згідно даних рекомендацій, скринінг з метою оцінки статусу вітаміну D показаний пацієнтам з груп ризику. Для дітей віком 1-18 років з метою ліквідації дефіциту вітаміну D пропонується прийом препаратів ерокальциферолу або холекальциферолу в дозі 2000 МО/добу, як мінімум протягом 6 тижнів з подальшим контролем рівня вітаміну D в сироватці крові [89].

Нещодавно, групою авторів були опубліковані результати рандомізованого дослідження серед пацієнтів з ЦД 1 типу, які щоденно, в якості додаткової суплементції, отримували 4000 МО холекальциферолу протягом 3 місяців. По результатах було встановлено, що високі дози вітаміну D можуть достовірно знижувати потребу в інсуліні та покращувати рівень глікованого гемоглобіну у даної групи пацієнтів [41]. Аналогічні дозування препаратів холекальциферолу були застосовані при проведенні ретроспективного дослідження у Великобританії серед дітей та підлітків з ЦД 1 типу. По результатах дослідження, встановлено, що діти, які мали вищі показники глікованого гемоглобіну до призначення вітаміну D мали більш суттєве його зниження на фоні лікування препаратами холекальциферолу. Діти з дефіцитом та недостатністю 25(OH)D₃ мали більш суттєве зниження рівня HbA_{1c} після ліквідації його дефіциту [73].

При призначенні препаратів вітаміну D необхідно враховувати можливі побічні дії, включаючи нефролітіаз, зниження швидкості клубочкової фільтрації, гіперкальціємію, гіперкальційурію. Відсутність чітких рекомендацій щодо дози та оптимальних схем лікування серед підлітків з ЦД 1 типу зумовлює необхідність проведення подальших досліджень у даній галузі.

Необхідно відмітити, що багато дискусій також ведеться з приводу оптимальних рівнів вітаміну D. Так, з метою ефективного здійснення всіх

плейотропних ефектів даного вітаміну, рекомендується утримувати рівень вітаміну D в межах 30-60 нг/мл [117, 179].

Питання досягнення оптимального рівня даного вітаміну, необхідні дози прийому препарату, враховуючи шляхи його фізіологічного синтезу, є досить дискусійним серед науковців. Так, відомо, що лише обмежена кількість вітаміну D може синтезуватись шкірою. Проте необхідно пам'ятати, що тип шкіри, вік пацієнта, широта місця проживання мають вплив на кількість вітаміну D, який може утворитись шляхом його синтезу з 7-дигідрохолестеролу у шкірі. Перелічені фактори впливу повинні бути прийнятими до уваги при призначенні препаратів холекальциферолу та вибору їх дозування [156].

Таким чином, питання стану компенсації ЦД 1 типу у хворих підліткового віку, зв'язок між ступенем забезпеченості вітаміном D та особливості перебігу захворювання на фоні пубертату, оптимізація глікемічного контролю та профілактики діабетичних ускладнень є не вирішеними і потребують дослідження. Науковцями всього світу активно здійснюється пошук нових можливостей оптимізації глікемічного контролю у пацієнтів, які хворіють на ЦД 1 типу, адже компенсація захворювання, в свою чергу, унеможлиблює розвиток гострих та хронічних ускладнень ЦД, тим самим покращуючи якість життя пацієнта та запобігаючи інвалідизації хворих. Розширення підходів до можливостей мультифакторіального лікування пацієнта з ЦД 1 типу є, без сумніву, сучасним важливим компонентом розвитку медичної науки. Подальше вдосконалення опцій щодо патогенетичного впливу на глікемічний контроль з метою його покращення серед підлітків з ЦД 1 типу поліпшить результати ведення хворих на ЦД у практичній діяльності.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА І ОСНОВНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн дослідження. Клінічна характеристика обстежених підлітків

Дослідження виконане на кафедрі ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на базі терапевтичного відділення № 1 Комунального некомерційного підприємства “Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної Ради” на підставі договору про співпрацю між вищезазначеними установами. Для вирішення поставлених завдань були проаналізовані результати комплексного клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 91 підлітка віком від 10 до 18 років хворих на цукровий діабет 1 типу, які склали основну групу дослідження. Контрольна група включала 33 практично здорових підлітки аналогічного віку.

Згідно з вимогами законодавства України учасники наукового дослідження (їх законні представники), отримували повну інформацію про дослідження та підписували інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні. Під час проведення досліджень були передбачені заходи щодо безпеки здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності й морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини (1964-2000 р.р.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.) та законам України згідно наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. [11]. Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (протокол № 2 від 13 квітня 2018 р. та протокол № 2 від 13 лютого 2023 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам.

Для досягнення мети та вирішення поставлених задач досліджували вибірку, що налічувала 124 дитини віком від 10 до 18 років, які проживають у Вінницькій

області, включаючи: основна група (група 1) - 91 дитина з цукровим діабетом 1 типу (із них 45 дівчат та 46 хлопців), середній вік яких склав $14,43 \pm 2,18$ років та контрольна група (група 2) – 33 соматично здорових підлітки (16 дівчат та 17 хлопців), середній вік $14,21 \pm 2,07$ років. Склад контрольної групи був репрезентативним за віком та кількістю представників чоловічої та жіночої статі відповідно до груп обстежених.

Діагностика та верифікація раніше встановленого клінічного діагнозу цукрового діабету 1 типу проведена відповідно до критеріїв Американської діабетологічної асоціації (ADA), настанов Міжнародної асоціації по вивченню цукрового діабету 1 типу у дітей (ISPAD) та згідно протоколу Наказу МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія" із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 55 від 03.02.2009 р. та № 864 від 07.10.2013 р.”.

Критеріями включення пацієнтів в основну групу були діти віком від 10 до 18 років з встановленим діагнозом цукрового діабету 1 типу, добровільна згода батьків пацієнта на участь у клінічному дослідженні, засвідчене підписом інформованої згоди.

Критеріями виключення з основної групи дослідження були наявність важкої супутньої патології; вроджені вади розвитку; супутня патологія нирок, а також наявність патології кісткової системи, яка б могла мати вплив на показники кальцієво-фосфорного обміну у підлітків; наявність важких і гострих ускладнень цукрового діабету; відмова батьків пацієнта в участі на будь-якому етапі наукового дослідження.

У всіх пацієнтів основної групи з метою лікування цукрового діабету 1 типу застосовували інсулінотерапію. Обстежені підлітки отримували генно-інженерні інсуліни (короткої та середньої тривалості дії) або аналоги інсулінів (ультракороткої та тривалої дії). Всі підлітки основної групи отримували базисно-болусну інсулінотерапію, що відповідає сучасним вимогам до ведення пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу [27].

Методом рандомізації частина підлітків основної групи були розподілені на дві підгрупи: 1 підгрупа - 25 хворих (13 хлопчиків та 12 дівчаток), які отримували стандартну інсулінотерапію ЦД 1 типу з метою компенсації захворювання, 2 підгрупа - 25 хворих (13 хлопчиків та 12 дівчаток), які додатково, протягом трьох місяців, окрім інсулінотерапії, з метою корекції дефіциту та недостатності вітаміну D та подальшого аналізу вуглеводного обміну отримували препарати холекальциферолу у вікових дозуваннях [147, 187]. Під контролем основних показників вуглеводного обміну (цукор натще, глікований гемоглобін) та повторного визначення рівнів 25(OH)D сироватки крові, здійснювалась оцінка ефективності прийому препаратів холекальциферолу. Отримані дані фіксувались у протоколі спостереження за пацієнтом. Групи пацієнтів були співставленні за віком, статтю, тривалістю ЦД 1 типу, рівнем глюкози крові, глікованим гемоглобіном та рівнем вітаміну D. На фоні лікування вітаміном D не спостерігалось побічних дій препарату та потреби у його відміні.

Контрольну групу склали практично здорові підлітки, у яких в анамнезі та на момент проведення дослідження не було виявлено гострих або хронічних захворювань, а також станів, які б могли мати вплив на метаболізм вітаміну D в організмі. У всіх учасників контрольної групи (їх законних представників) була отримана інформована згода на участь у клінічному дослідженні.

Враховуючи різноманіття процесів синтезу статевих гормонів та дозрівання кісткової системи в залежності від віку дитини, усі підлітки включені в дослідження нами були поділені на дві групи: 10-12 років, що відповідає початку пубертату та 13-18 років, що характеризується інтенсивними пубертатними змінами організму з ростовим стрибком. Характер розподілу хворих за гендерною приналежністю засвідчив репрезентативність отриманих вибірок.

Більшість дітей була віком старше 13 років (79,83 %), що дозволило проводити аналіз отриманих показників саме в період інтенсивного росту та гормональної перебудови організму. Учасники дослідження віком 10-12 років склали 20,17 % серед обстежених (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика обстежених підлітків

Показники	Група 1, n=91	Група 2, n=33
Вік:		
10-12 років, n	17	8
13-18 років, n	74	25
Стать:		
Хлопці всього, n	46	17
10-12 років	7	3
13-18 років	39	14
Дівчата всього, n	45	16
10-12 років	10	5
13-18 років	35	11

В складі основної групи обстежених, які хворіють на цукровий діабет 1 типу розподіл підлітків по статі був майже пропорційним: 49,45 % обстежених становили дівчата та 50,55 % склали хлопці. Серед хлопців основної групи 15,22 % обстежених були віком 10-12 років, 84,78 % - віком 13-18 років. Серед дівчат аналогічної групи 22,22 % були віком 10-12 років, 77,78 % - віком 13-18 років.

В групі контролю розподіл учасників по статі був аналогічним (51,52 % - хлопці, 48,48 % - дівчата). З них 17,64 % хлопців були віком 10-12 років, 82,36 % - віком 13-18 років. Серед дівчат групи контролю 31,25 % склали дівчата віком 10-12 років, 68,75 % - 13-18 років, відповідно.

Враховуючи вплив місця проживання (зумовлений активними процесами урбанізації населення), а також можливий вплив сезону забору крові на отримані показники рівня вітаміну D, нами був проведений наступний розподіл учасників дослідження (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених підлітків за місцем проживання та сезонністю забору крові в досліджуваних групах

Показники	Група 1, n=91	Група 2, n=33
Місце проживання:		
Місто, n	49	23
Село, n	42	10
Сезон забору крові:		
Осінньо-зимовий, n	47	25
Весняно-літній, n	44	8

Так, 53,84 % підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу були мешканцями міста, в той час, як 46,16 % були мешканцями сільської місцевості. У групі практично здорових підлітків 69,69 % обстежених були мешканцями міста, 30,31 % - сільської місцевості. Тривалість перебування дітей під впливом сонячного випромінювання в сільській місцевості могла мати вплив на досліджувані показники 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові.

Враховуючи фізіологічні процеси синтезу 25-гідроксиколекальциферолу врахований фактор сезонності забору крові у підлітків (осінньо-зимовий період – забір крові проводився з жовтня по березень, весняно-літній – з квітня по вересень). У переважної більшості підлітків (58,06 %) рівень вітаміну D визначався в осінньо-зимовий період. В групі хворих на цукровий діабет 1 типу 51,64 % підлітків було обстежено в осінньо-зимовий період, 48,36 % - в весняно-літній. Серед практично здорових підлітків 75,75% було обстежено з жовтня по березень, 24,25 % - з квітня по вересень, що буде враховано при аналізі отриманих результатів.

Усі підлітки основної групи дослідження (n=91) були поділені в залежності від стану компенсації вуглеводного обміну (табл. 2.3). Рівень HbA1C <7,5 % вважався оптимальним глікемічним контролем (компенсація), 7,5-9 % - субоптимальним (субкомпенсація), >9 % - глікемічним контролем з високим

ризиком (декомпенсація). Розподіл хворих за статтю та станом глікемічного контролю наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих на цукровий діабет 1 типу залежно від статі та компенсації захворювання (n= 91)

Глікований гемоглобін (HbA1C)	Хлопці, n=46	Дівчата, n=45
Компенсація < 7,5 %	9	9
Субкомпенсація 7,5-9 %	12	10
Декомпенсація > 9 %	25	26

Серед підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу компенсацію вуглеводного обміну мали лише 19,78 % учасників дослідження, розподіл компенсованих підлітків був рівномірним по статі. Субкомпенсацію мали 24,18 % обстежених, декомпенсація вуглеводного обміну була наявна у 56,04 % та зустрічалась майже з однаковою частотою серед дівчат та хлопців.

За тривалістю захворювання усі учасники основної групи (n=91) були розподілені на три групи: група з тривалістю цукрового діабету 1 типу до 1 року, від 1 до 4 років та 5 та більше років. Більша частина обстежених підлітків основної групи (52,75 %) мали стаж хвороби 5 та більше років (серед них дівчат - 25, хлопців – 23, всього – 48 підлітків), 28 підлітків мали стаж цукрового діабету від 1 до 4 років (хлопців – 14, дівчат – 14, що склало 30,77 % обстежених та 15 підлітків (з них хлопців – 10, дівчат – 5) мали стаж хвороби менше одного року (16,48 %).

Враховуючи можливий вплив віку пацієнта при маніфестації цукрового діабету 1 типу на метаболічні процеси та процеси росту організму, нами був проведений розподіл учасників основної групи в залежності від віку діагностики захворювання. Група пацієнтів з маніфестацією хвороби до 5-річного віку налічувала 12 підлітків (з них дівчат - 5, хлопців - 7), що склало 13,18 % від усіх учасників основної групи, група з маніфестацією ЦД у віці 5-9 років налічувала 31 підлітка (15 хлопців та 16 дівчат відповідно), 34,07 %; група пацієнтів, які мали маніфестацію ЦД у віці раннього пубертату (10-11 років) налічувала 18 обстежених

(з них 10 дівчат та 8 хлопців), що склало 19,78 % обстежених, група підлітків з маніфестацією ЦД в 12-річному віці та старше включала 30 обстежених (32,97 %), з них розподіл по статі був рівномірним і склав 15 дівчат та 15 хлопців.

Серед обстежених підлітків з ЦД 1 типу нами аналізувались питання наявності діабетичних ускладнень (дистальна сенсорна полінейропатія, діабетична нефропатія, діабетична ретинопатія). Наявність нейропатії нижніх кінцівок діагностувалась на основі специфічних скарг пацієнтів на затерпання, відчуття парестезій, наявності больового синдрому у нижніх кінцівках, а також на підставі отриманих даних неврологічного обстеження, під час проведення якого було виявлено порушення больової, тактильної та температурної чутливості [7]. Діабетична нефропатія встановлювалась на основі визначення мікроальбумінурії та розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у підлітків з ЦД. Для діагностики уражень нирок при ЦД використовували наступну класифікацію діабетичної нефропатії (С.Е. Mogensen): I стадія – гіперфункція нирок, II стадія – початкові структурні зміни нирок, III стадія – початкова нефропатія, IV стадія – явна нефропатія, V стадія – уремія. Діабетична ретинопатія встановлювалась на основі стану судин очного дна та оцінювалась лікарем-офтальмологом після медикаментозного розширення зіниць методом прямої офтальмоскопії.

Ускладнення ЦД серед обстежених підлітків (діабетична нейропатія та діабетична нефропатія) були наявними у 26 обстежених, що склало 28,57 % від загальної кількості підлітків з ЦД 1 типу, які увійшли в дослідження. Серед ускладнень цукрового діабету 1 типу у переважної більшості підлітків була діагностована діабетична нейропатія (77,42 %; 24 підлітка) та лише у 22,58% (7 підлітків) – діабетична нефропатія. Жоден з учасників дослідження не мав ознак діабетичної ретинопатії. У 5 дітей (16,13 %) нами виявлено поєднання ускладненого перебігу ЦД 1 типу як діабетичною нейропатією, так і діабетичною нефропатією. Наявні ускладнення є наслідком незадовільного глікемічного контролю даної групи пацієнтів. Усі наявні ускладнення спостерігались серед групи підлітків пізнього пубертату зі стажом захворювання більше 5 років.

Базуючись на даних Інституту медицини (Institute of Medicine) та Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee) щодо нормативних показників рівня вітаміну D в дисертаційній роботі було взято за основу наступну класифікацію дефіциту та недостатності вітаміну D: дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D менший за 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D — як рівень 25(OH)D, що становить 21–29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л), рівень 25(OH)D вище за 30 нг/мл (75,0 нмоль/л та більше) вважався оптимальним [89].

З метою оцінки мінеральної щільності кісткової тканини серед обстежених підлітків обох груп дослідження (19 підлітків основної групи та 23 підлітки групи контролю методом рандомізації) була проведена двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія. Серед підлітків основної групи розподіл по статі був з незначним превалюванням дівчат (63,16 %), тоді як хлопці склали 36,84 % обстежених (n=12 та n=7, відповідно). Аналогічна тенденція розподілу по статі спостерігалась і в групі контролю – дівчата склали 60,87 % обстежених (n=14), хлопці – 39,13 % (n=9).

Переважну більшість підлітків основної групи склали пацієнти зі стажем захворювання ≥ 1 року. З них – 52,74 % обстежених хворіють на цукровий діабет більше 5 років (серед них 25 дівчат та 23 хлопці), 30,76 % мають стаж хвороби 1-4 роки (хлопців -14, дівчат -14), 16,48 % мають стаж ЦД до 1 року (15 дівчат та 10 хлопців).

2.2 Методи дослідження: клінічні, антропометричні, лабораторні, інструментальні, статистичні

Враховуючи поставлену мету та згідно завдань дисертаційної роботи у дослідженні були використані клініко-анамнестичні, лабораторні та статистичні методи досліджень. Загальноклінічне обстеження здійснювали за загальноприйнятими методиками та згідно протоколу Наказу МОЗ України № 254

від 27.04.2006 р. “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія" із змінами, внесеними згідно з Наказами Міністерства охорони здоров'я № 55 від 03.02.2009 р. та № 864 від 07.10.2013 р.”. Основні методи загальноклінічного обстеження включали збір скарг у пацієнта (або його законних представників), анамнез життя, збір анамнестичних даних щодо перебігу хвороби, спадковий анамнез. Надалі нами проводився об'єктивний огляд дітей, який включав антропометричне дослідження, оцінку статевого розвитку за Таннером, що дало змогу розділити групи обстежених дітей по періодам пубертату (Таннер 1-2 ст. – ранній пубертат, Таннер 3-5 ст. - пізній пубертат) [66]. Також була проведена об'єктивна оцінка стану різних органів та систем.

Діабетична нейропатія встановлювалась лікарем-неврологом на підставі виявлених у результаті об'єктивного неврологічного обстеження даних щодо порушення больової, тактильної, температурної чутливості або зниження сухожильних рефлексів [7]. Стан судин очного дна оцінювався лікарем-офтальмологом після медикаментозного розширення зіниць методом прямої офтальмоскопії.

Антропометричне дослідження проводилась на основі вимірювання маси тіла та зросту, з подальшим обрахунком індексу маси тіла (ІМТ). Зріст підлітків вимірювали за допомогою ростоміру (точність – до 0,03 м). Маса тіла визначали за допомогою вагів медичних (точність до 0,05 кг). Розрахунок ІМТ проводили за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 \text{ (м)}$. Інтерпретація отриманих даних була здійснена за допомогою графіків “ІМТ до віку”, затвердженими ВООЗ, де ІМТ <5 перцентилію (Пц) відповідав дефіциту маси тіла, ІМТ 5-85 Пц – нормальній масі тіла, ІМТ >85-95 Пц – надлишкової масі тіла, ІМТ > 95 – ожирінню [204].

Забір венозної крові для лабораторного досліджень проводили в лабораторії з дотриманням усіх правил асептики та антисептики. Забір крові проводили натще між 8 та 10 годинами ранку. Глюкоза крові визначалась за допомогою ензиматичного, амперметричного методу. З цією метою був використаний аналізатор Biosen C-Line виробництва EKF-diagnostic GmbH, Німеччина, діапазон вимірювання глюкози якого складає від 0,5 до 50 ммоль/л. Нормативні показники

глюкози 3,3-5,5 ммоль/л. Рівень глюкози визначали натще та через 2 години після вживання їжі.

Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1C, %) визначали в венозній крові за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії (аналізатор D-10, виробник Bio-Rad). Референтні норми даного показника <6 %.

Вимірювання 25-гідроксиколекальциферолу сироватки крові проводилось методом імунохемілюмінісценції (автоматичний аналізатор Maglumi), Snibe Diagnostic. В основі тесту лежить конкурентний імунохемілюмінісцентний аналіз з двома періодами інкубації. Під час першої інкубації 25-ОН вітамін D відокремлюється від його зв'язуючого білка замісним реагентом і з'єднується з антитілом до 25-ОН вітаміну D на магнітних мікросферах, з утворенням комплексу антитіло-антиген. Після проведення другої інкубації додається мітка ABEI до 25-ОН вітаміну D. Залишок незв'язаного матеріалу видаляється під час циклу відмивання. Після цього додаються стартери 1 і 2 для запуску швидкої хемілюмінісцентної реакції. Кінцеву хемілюмінісцентну реакцію вимірювали у відносних світлових одиницях, що є зворотно пропорційними до концентрації 25-ОН вітаміну D в досліджуваному зразку. Нормативні значення даного показника склали 30-100 нг/мл.

Рівні загального кальцію визначали колориметричним фотометричним методом з використанням Арсеназо III (аналізатор AU 480 Beckman Coulter). Референтні значення 2,2-2,7 ммоль/л. Рівень іонізованого кальцію плазми визначали іоноселективним методом за допомогою аналізатору Easylite Calcium (USA Medica). Межі нормативних значень склали 1,13-1,31 ммоль/л.

Креатинін крові (мкмоль/л) визначали колориметричним фотометричним методом з використанням ферментів за допомогою біохімічного аналізатору з використанням стандартних наборів фірми Olympus AU 480 (США). Нормативні значення даного показника 45-105 мкмоль/л.

Рівень альбумінурії визначали імуноферментним методом за допомогою спектрофотометрії (ORGenTec, Німеччина). Альбумінурією вважаються показники екскреції альбуміну з сечею в межах 30-300 мкг/мл, що відповідає категорії A2.

З метою розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) використовується адаптована формула Шварца (Schwartz G.J.), яка є стандартизованою для дітей віком від 2 до 18 років.

Формула розрахунку ШКФ (мл/хв/1,73м²):

ШКФ="к" * зріст (см) / креатинін крові (мкмоль/л) * 0,0113,

де 0,0113 – коефіцієнт перерахунку мкмоль/л в мг/дл,

коефіцієнт "к" для дівчат, старше 2-х років, у тому числі дівчат підліткового віку складає 0,55, для хлопців підліткового віку – 0,77 [69].

Рентгенографія променево-зап'ясткових суглобів у підлітків основної групи з метою визначення кісткового віку пацієнта виконана в прямій проекції на рентгенівській діагностичній системі марки Рентген-30/5Д-2 (Актюрбрентген). Кістковий вік дитини оцінено за етапністю процесів диференціювання ядер окостеніння.

Для визначення мінеральної щільності кісткової тканини (bone mineral density, BMD) серед обстежених підлітків проводили двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (dual-energy x-ray absorciometry - DXA) [82]. Дослідження здійснювали за допомогою рентгенівського денситометра Discovery Wi (S/N 87227), Hologic (хребці L1-L4). Максимальні рівні дозового навантаження на пацієнта склали: хребет – 0,2 мкГр, стегно- 0,2 мкГр, все тіло – 0,015 мкГр. Згідно міжнародних стандартів оцінки мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) для дітей з метою інтерпретації показників використовували Z-score, що відображає величину стандартного відхилення фактичної щільності кісткової тканини щодо існуючих середньовікових показників. Z-індекс <2 SD вказував на зниження МЩКТ [49, 82, 169].

З метою порівняльного аналізу отриманих даних основної групи дослідження нами проводилось обстеження контрольної групи практично здорових дітей. Контрольній групі дітей були проведені наступні дослідження: загальноклінічні, лабораторні (визначення рівня загального кальцію, іонізованого кальцію, вітаміну D), інструментальні методи (двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія).

Отримані дані щодо основної групи та групи контролю фіксувались у індивідуальних картах обстеження учасників дослідження.

Статистична обробка отриманих даних дослідження здійснена в ліцензійному статистичному пакеті “Statistika 6.1” з використанням непараметричних методів оцінки. Оцінювався характер розподілу ознак у варіаційних рядах, встановлювались середні значення для кожної ознаки, що досліджувалась, а також величини стандартних квадратичних відхилень.

Достовірність різниці значень серед незалежних вибірок визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні. З метою визначення залежності між досліджуваними показниками був використаний лінійний коефіцієнт кореляції (r). Для оцінки отриманих кореляцій враховували напрям та силу зв'язку. За слабку силу зв'язку було взято показник r від 0 до $\pm 0,299$, за середню силу - $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$, від $\pm 0,7$ до $\pm 1,0$ – сильний кореляційний зв'язок. Оцінка ступеня впливу факторних ознак встановлювалась за допомогою показника відношення шансів (OR) з довірчим інтервалом 95 %. Для перевірки нульової гіпотези використовували χ^2 із визначенням достовірності при $p < 0,05$.

Кореляційні зв'язки оцінювались за допомогою непараметричної міри статистичної залежності Спірмена. З метою вивчення діагностичної цінності методу визначення показника був використаний ROC-аналіз, регресійний аналіз, 95% довірчий інтервал. Результати представлені у вигляді ROC-кривої із зазначенням площі під кривою (AUC).

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ ДЕФІЦИТУ ТА НЕДОСТАТНОСТІ ВІТАМІНУ D У ПІДЛІТКІВ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Одним із завдань дослідження було проведення структурного аналізу поширеності дефіциту та недостатності вітаміну D у підлітків із ЦД 1 типу на регіональному рівні з метою з'ясування основних закономірностей та особливостей даного стану.

З метою визначення поширеності недостатності та дефіциту вітаміну D серед підлітків хворих на ЦД 1 типу, нами було обстежено: 91 дитина, які проживають у м. Вінниці та Вінницькій області та 33 практично здорових підлітки відповідного віку, які склали контрольну групу.

Аналіз результатів дослідження виявив, що зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові майже з однаковою частотою відмічалось як у підлітків основної групи (85 обстежених, 93,41 %), так і у дітей контрольної групи (28 осіб, 84,85 %), $p > 0,05$.

У більшості підлітків хворих на ЦД 1 типу було діагностовано дефіцит вітаміну D (64 обстежених, 70,33 %), що перевищувало у 2,6 рази частоту недостатності вітаміну D (21 обстежених, 23,08 %), $p < 0,01$. Оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D був виявлений лише у 6 дітей хворих на ЦД 1 типу пубертатного віку (6,59 %) (рис. 3.1).

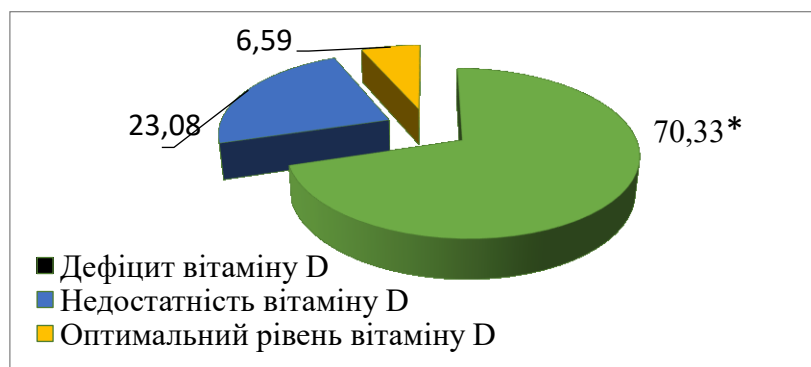


Рис. 3.1. – Забезпеченість вітаміном D підлітків із цукровим діабетом 1 типу, %.

Примітка: * – позначені вірогідні відмінності щодо дітей із недостатністю та оптимальним рівнем вітаміну D ($p < 0,01$).

Серед підлітків контрольної групи дефіцит вітаміну D зустрічався у 30,03 % обстежених, у більшості підлітків групи контролю спостерігалась недостатність даного вітаміну (54,55 %) та 15,15 % підлітків мали оптимальну забезпеченість вітаміном D.

Нами проведений порівняльний аналіз щодо статусу вітаміну D у підлітків основної групи із показниками обстежених осіб групи контролю (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Забезпеченість вітаміном D залежно від груп дослідження

Статус вітаміну D	Підлітки із ЦД 1 типу (n=91)		Контрольна група (n=33)	
	n	%	n	%
Дефіцит	64	70,33*,**	10	30,30
Недостатність	21	23,08*	18	54,55
Оптимальний рівень	6	6,59**	5	15,15

Примітки: *- достовірні відмінності по відношенню до підлітків групи контролю ($p < 0,05$);

** - достовірні відмінності по відношенню до підлітків з недостатністю вітаміну D ($p < 0,05$).

Частота виявленого дефіциту вітаміну D серед підлітків основної групи (64 підлітки, 70,33 %) вдвічі перевищувала частоту дефіциту вітаміну D у підлітків контрольної групи (10 підлітків, 30,30 %, $p < 0,05$; OR=2,98, S=0,53, 95 % CI:1,04 – 8,52).

У ході дослідження була виявлена достовірна різниця між показниками частоти недостатності вітаміну D у дітей основної та контрольної груп, яка у

останніх зустрічалася вдвічі частіше (18 підлітків, 54,55 %, $p < 0,05$; $OR = 0,28$, $S = 0,58$, 95 % CI: 0,09 – 0,89).

Разом з тим, нами не було виявлено вірогідної різниці між частотою оптимального рівня вітаміну D у дітей основної групи (6 підлітків, 6,59 %) із показниками дітей контрольної групи (5 обстежених 15,15 %), $p > 0,05$.

З метою оцінки забезпеченості вітаміном D у підлітків було проведено визначення середнього рівня 25(OH)D в сироватці крові в залежності від груп обстеження.

У групі підлітків із ЦД 1 типу середнє значення рівня 25(OH)D в сироватці крові склало $17,38 \pm 2,34$ нг/мл (95 % CI: 12,41–23,83 нг/мл), що відповідає його дефіциту. Слід відмітити, що у підлітків хворих на ЦД 1 типу середній рівень 25(OH)D крові достовірно відрізнявся від середнього значення даного показника в групі контролю, який склав $24,10 \pm 2,27$ нг/мл (95 % CI: 18,67 – 33,63), $p < 0,05$.

Аналіз середніх значень рівня 25(OH)D у обстежених дітей відображений в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Рівень вітаміну D у обстежених підлітків

Статус вітаміну D	Хворі на ЦД 1 типу, n=91		Контрольна група, n=33		p
	n	M±m	n	M±m	
Дефіцит, нг/мл	64	12,45±2,17*	10	17,61±2,22	<0,05
Недостатність, нг/мл	21	23,75±2,35	18	25,73±3,14	>0,05
Оптимальний рівень, нг/мл	6	36,24±4,68	5	34,04±5,58	>0,05

Примітка: * – достовірна відмінність рівня вітаміну D між основною та контрольною групою в групі дефіциту вітаміну D ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз засвідчив, що рівень сироваткового гідроксिवітаміну D при його дефіциті був достовірно нижчим у підлітків із ЦД 1 типу відносно

показників контрольної групи ($12,45 \pm 2,17$ нг/мл проти $17,61 \pm 2,22$ нг/мл відповідно), $p < 0,05$. Однак, нами не було встановлено вірогідної відмінності між показниками недостатності та оптимального рівня вітаміну D у групі підлітків із ЦД 1 типу та контрольної групи дітей ($p > 0,05$).

Наступним етапом аналізу було вивчення статусу вітаміну D залежно від віку підлітків. З цією метою всі обстежені підлітки були поділені на групу раннього і пізнього пубертату: з 10 до 12 років, що відповідало ранньому пубертату та з 13 до 18 років, що відповідало пізньому пубертату (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Частота забезпеченості вітаміном D залежно від віку обстежених

Статус вітаміну D	Підлітки з ЦД 1 типу				Група контролю			
	Ранній пубертат (n=17)		Пізній пубертат (n=74)		Ранній пубертат (n=8)		Пізній пубертат (n=25)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Дефіцит	10	58,82	54	72,97*	2	25	8	32*
Недостатність	5	29,41	16	21,62**	5	62,5	13	52**
Норма	2	11,76	4	5,41	1	12,5	4	16

Примітки: *- достовірні відмінності між пізнім та раннім пубертатом при дефіциті вітаміну D в межах групи ($p < 0,05$);

** - достовірні відмінності між пізнім та раннім пубертатом при недостатності вітаміну D в межах групи ($p < 0,05$).

Серед підлітків хворих на ЦД 1 типу, більшість дітей характеризувалася дефіцитом вітаміну D у віці пізнього пубертату (54 обстежених, 72,97 %), що перевищувало даний показник у віці раннього пубертату (10 осіб, 58,82 %, $p < 0,05$; $OR = 3,08, S = 0,54$, 95 % CI: 1,02 – 8,50). Крім того, наведена вище характеристика вітаміну D у підлітків основної групи спостерігалася достовірно частіше, ніж відсоток дітей контрольної групи у віці пізнього пубертату (8 обстежених, 32 %, $p < 0,05$).

$p < 0,05$; $OR = 4,04, S = 0,55$, 95 % $CI: 1,34 - 11,73$). Тоді як серед обстежених контрольної групи найбільша кількість підлітків мала недостатність вітаміну D у віці раннього пубертату (5 обстежених, 62,5 %, $p < 0,05$).

Слід звернути увагу, що достатня забезпеченість вітаміном D нами відмічена лише у 2 (11,76 %) підлітків хворих на ЦД 1 типу у віці раннього пубертату та у 4 (5,41 %) дітей у віці пізнього пубертату ($p > 0,05$).

У подальшому аналізі середнього рівня вітаміну D у сироватці крові залежно від вікової підгрупи та групи досліджених (рис. 3.2) нами встановлена вірогідна відмінність рівня гідроксивітаміну D у сироватці крові між віковими підгрупами у підлітків хворих на ЦД 1 типу ($p < 0,05$).

Так, при дослідженні середніх показників 25(OH)D крові залежно від віку, нами виявлений достовірно нижчий рівень даного показника серед обстежених у пізньому пубертаті ($15,95 \pm 2,14$ нг/мл, 95 % $CI: 14,18 - 18,8$ нг/мл) на відміну від середнього рівня вітаміну D серед дітей у віці раннього пубертату ($20,76 \pm 2,09$ нг/мл, 95 % $CI: 15,41 - 25,83$ нг/мл) ($p < 0,05$).

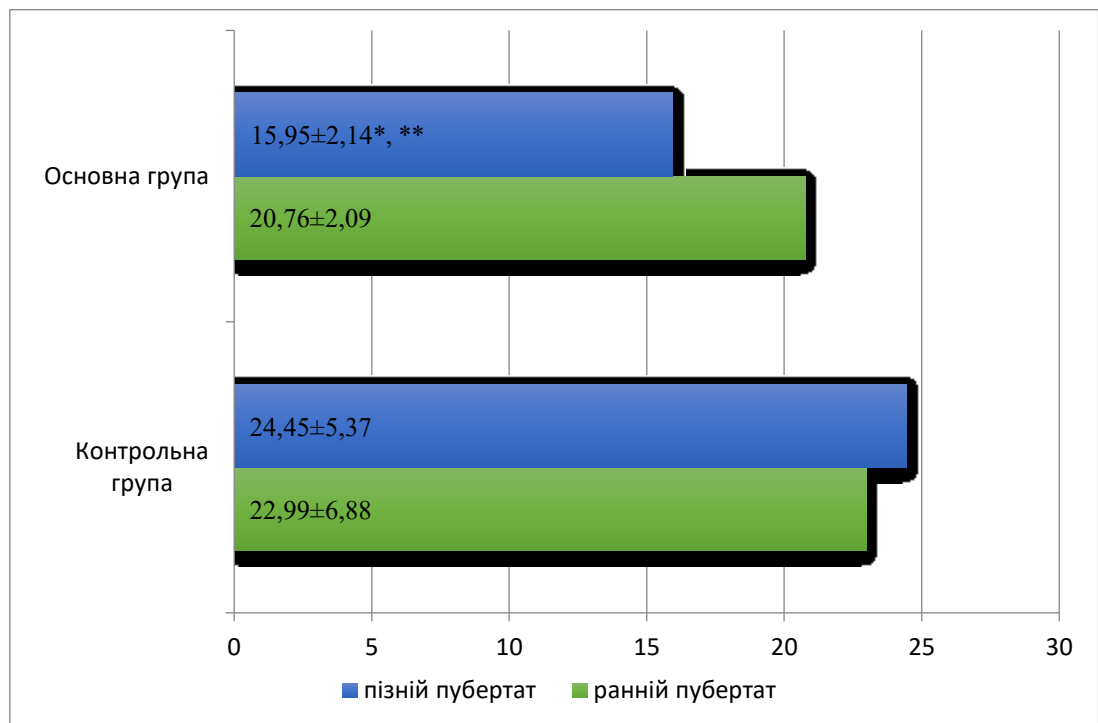


Рис. 3.2. Аналіз показників рівня 25(OH)D в сироватці крові залежно від віку (нг/мл).

Примітки: *- достовірна відмінність між середнім рівнем вітаміну D у підлітків раннього та пізнього пубертату в межах основної групи ($p < 0,05$);

** - достовірна відмінність між середнім рівнем вітаміну D у підлітків основної та контрольної групи у віці пізнього пубертату ($p < 0,01$).

Отримані дані, представлені на рис. 3.2, також показали, що у віці пізнього пубертату рівень сироваткового гідроксिवітаміну D у підлітків хворих на ЦД 1 типу був достовірно нижчим, ніж у дітей контрольної групи аналогічного віку ($p < 0,01$). Натомість, у віці раннього пубертату нами не виявлено вірогідної відмінності між показниками середнього рівня вітаміну D серед підлітків основної та контрольної групи ($p > 0,05$).

При аналізі показників вітаміну D у дітей нами не виявлено вірогідної відмінності між показниками рівня вітаміну D у дітей контрольної групи залежно від їх віку ($p > 0,05$).

Також був проведений детальний аналіз рівня вітаміну D залежно від його статусу та віку обстежених дітей (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Рівень вітаміну D залежно від віку обстежених

Рівень вітаміну D	Підлітки із ЦД 1 типу				Група контролю			
	Ранній пубертат (n=17)		Пізній пубертат (n=74)		Ранній пубертат (n=8)		Пізній пубертат (n=25)	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
< 20 нг/мл	10	13,14±2,06**	54	13,42±2,31***	2	18,12±2,48	8	17,96±2,13
20 - 30 нг/мл	5	20,81±2,12*, **	16	25,45±2,07	5	25,73±2,23	13	25,68±2,56
> 30 нг/мл	2	32,54±3,24	4	32,16±4,27	1	32,61±4,32	4	34,32±3,89

Примітки: * -вірогідна відмінність між показниками рівня вітаміну D серед підлітків основної групи раннього та пізнього пубертату при недостатності вітаміну D ($p < 0,05$);

** -вірогідна відмінність між показниками рівня вітаміну D по відношенню до групи контролю у віці раннього пубертату ($p < 0,05$);

*** -вірогідна відмінність між показниками рівня вітаміну D щодо підлітків контрольної групи у віці пізнього пубертату ($p < 0,05$).

Отримані дані засвідчили, що у підлітків хворих на ЦД 1 типу була виявлена достовірна відмінність між середніми значеннями рівня вітаміну D крові при його недостатності залежно від віку. Так, середнє значення рівня недостатності вітаміну D у підлітків у віці раннього пубертату ($20,81 \pm 2,12$ нг/мл) було достовірно нижчим за показник у віці пізнього пубертату ($25,45 \pm 2,07$ нг/мл) ($p < 0,05$) серед підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Однак, нами не було виявлено аналогічної відмінності у значеннях рівня вітаміну D при його дефіциті та оптимальному рівні в межах основної групи залежно від періоду пубертату ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що нами була виявлена також достовірна різниця між середніми рівнями вітаміну D при його дефіциті та недостатності у підлітків основної та контрольної групи у ранньому пубертатному віці ($p < 0,05$). Так, у підлітків основної групи у віці раннього пубертату середній рівень вітаміну D при його дефіциті ($13,14 \pm 2,06$ нг/мл) був достовірно нижчий, ніж у дітей контрольної групи ($18,12 \pm 2,48$ нг/мл) ($p < 0,05$). Аналогічна вірогідна відмінність спостерігалась і при недостатності вітаміну D у основній групі підлітків у віці раннього пубертату, $p < 0,05$. Щодо групи підлітків у віці пізнього пубертату, виявлена достовірна відмінність у показниках вітаміну D лише при його дефіциті. Так, рівень сироваткового гідроксивітаміну D був достовірно нижчим у підлітків з на ЦД 1 типу у віці пізнього пубертату ($13,42 \pm 2,31$ нг/мл) у порівнянні з підлітками контрольної групи ($17,96 \pm 2,13$ нг/мл) ($p < 0,05$).

Нами проведений аналіз частоти забезпеченості вітаміном D серед обстежених підлітків основної та контрольної груп залежно від статі (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Частота забезпеченості вітаміном D підлітків залежно від статі

Рівень вітаміну D	Хворі на ЦД 1 типу (n=91)				Група контролю (n=33)			
	Хлопці (n=46)		Дівчата (n=45)		Хлопці (n=17)		Дівчата (n=16)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 20 нг/мл	33	71,73*	31	68,89***	3	17,65	7	43,75
20-30 нг/мл	10	21,73***	11	24,44	9	52,94	9	56,25
> 30 нг/мл	3	6,52**	3	6,67	5	29,41	0	0

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до хлопців групи контролю при дефіциті вітаміну D ($p < 0,01$);

** - достовірна відмінність по відношенню до хлопців групи контролю при оптимальному рівні вітаміну D ($p = 0,006$);

*** - достовірна відмінність по відношенню до дівчат групи контролю ($p = 0,03$).

Встановлено, що дефіцит вітаміну D у хлопців з ЦД 1 типу спостерігався достовірно частіше (71,73 %), ніж у соматично здорових підлітків (17,65 %) ($p < 0,01$). Однак, оптимальний рівень вітаміну D достовірно частіше зустрічався серед хлопців контрольної групи (29,41 %), ніж серед хворих на ЦД 1 типу (6,52 %) ($p = 0,006$). Аналіз статусу вітаміну D серед дівчат виявив, що його дефіцит в 1,6 раза був частішим у хворих на ЦД 1 типу (68,89 %), ніж у дівчат контрольної групи (43,75 %) ($p = 0,03$).

В подальшому ми проаналізували рівень вітаміну D залежно від статі в групах обстежених підлітків (рис. 3.4).

Варто зазначити, що середній рівень 25(OH)D в сироватці крові у підлітків основної групи достовірно відрізнявся залежно від статі та складав у дівчат

21,07±7,07 нг/мл, 95 % СІ: 16,71 – 24,43 нг/мл, у хлопців – 16,60±7,08 нг/мл; 95 % СІ: 11,64 – 20,68 нг/мл ($p<0,05$).

Вірогідна відмінність між рівнем вітаміну D спостерігалась і серед підлітків контрольної групи. Середній рівень 25(ОН)D серед хлопців групи контролю склав 25,92±5,54 нг/мл, у дівчат 20,85±6,01 нг/мл ($p<0,05$).

Аналіз показав, що у хлопців хворих на ЦД 1 типу рівень сироваткового вітаміну D був достовірно нижчим, ніж у хлопців контрольної групи (25,92±5,54 нг/мл проти 16,6±7,08 нг/мл, $p<0,01$). Аналогічної відмінності між показниками вітаміну D обох груп серед дівчат не було виявлено (21,07±7,07 нг/мл у дівчат основної групи та 20,85±6,01 нг/мл серед дівчат контрольної групи, $p>0,05$).

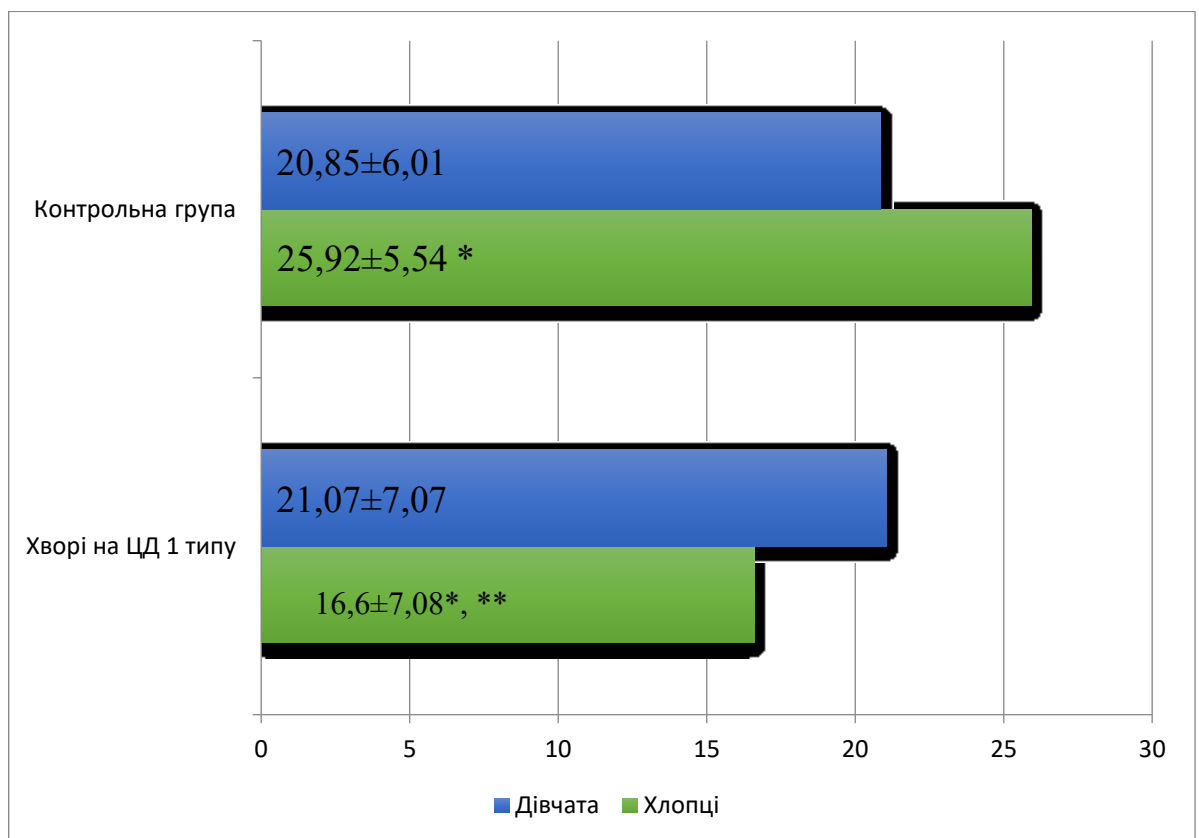


Рис. 3.4. Показники рівня 25(ОН)D в сироватці крові залежно від статі (нг/мл).

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до дівчат в межах групи ($p<0,05$);

** - достовірна відмінність по відношенню до хлопців контрольної групи ($p<0,01$).

У подальшому проведений аналіз статусу вітаміну D в обстежених підлітків залежно від статі та його рівня в сироватці крові (табл. 3.6). Так, нами виявлена достовірна відмінність між показниками гідроксивітаміну D залежно від статі лише при достатньому його рівні у сироватці крові. Рівень 25(OH)D в сироватці крові у дівчат основної групи становив $43,22 \pm 1,42$ нг/мл, що достовірно вище ніж у хлопців основної групи ($31,38 \pm 1,64$ нг/мл) ($p < 0,05$). Нами не виявлено гендерної вірогідної відмінності рівня 25(OH)D у сироватці крові підлітків, хворих на ЦД 1 типу, при його недостатньому рівні та при його дефіциті. Однак, нами була виявлена достовірність ($p = 0,03$) при дефіциті вітаміну D між хворими ($13,79 \pm 3,52$ нг/мл) та здоровими хлопцями ($18,03 \pm 1,56$ нг/мл) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Рівень вітаміну D у підлітків залежно від статі (нг/мл)

Рівень вітаміну D	Хворі на ЦД 1 типу (n=91)				Група контролю (n=33)			
	Хлопці (n=46)		Дівчата (n=45)		Хлопці (n=17)		Дівчата (n=16)	
	n	M±m	n	M±m	n	M±m	n	M±m
< 20 нг/мл	33	13,79±3,52**	31	13,94±3,97	3	18,03±1,56	7	15,18±2,88
20-30 нг/мл	10	24,03±2,01	11	24,77±3,09	9	26,19±2,87	9	25,26±3,40
> 30 нг/мл	3	31,38±1,64	3	43,22±1,42*	5	31,78±0,98	0	0

Примітки: * – вірогідна відмінність щодо хлопців основної групи ($p < 0,05$);

** – вірогідна відмінність щодо хлопців контрольної групи ($p < 0,05$).

При аналізі показників середнього рівня гідроксивітаміну D в сироватці крові залежно від статі та вікової групи пубертату нами виявлена достовірна відмінність між показниками гідроксивітаміну D у хлопців основної та контрольної групи незалежно від віку ($p < 0,05$). Тоді як серед дівчат основної та контрольної груп вірогідна відмінність ($p < 0,05$) виявлена лише у віці раннього пубертату ($24,8 \pm 3,23$ нг/мл та $16,76 \pm 2,43$ нг/мл, відповідно) (рис. 3.5).

Нами встановлена достовірна відмінність між показниками у хлопців та дівчат основної групи у віці раннього пубертату (рис. 3.5). Так, серед хлопців середній рівень вітаміну D ($16,71 \pm 4,87$ нг/мл) був достовірно нижчим, ніж у дівчат ($24,8 \pm 3,23$ нг/мл) ($p < 0,05$). Вірогідна відмінність була виявлена між досліджуваним показником у дівчат основної групи залежно від віку (рис. 3.5).

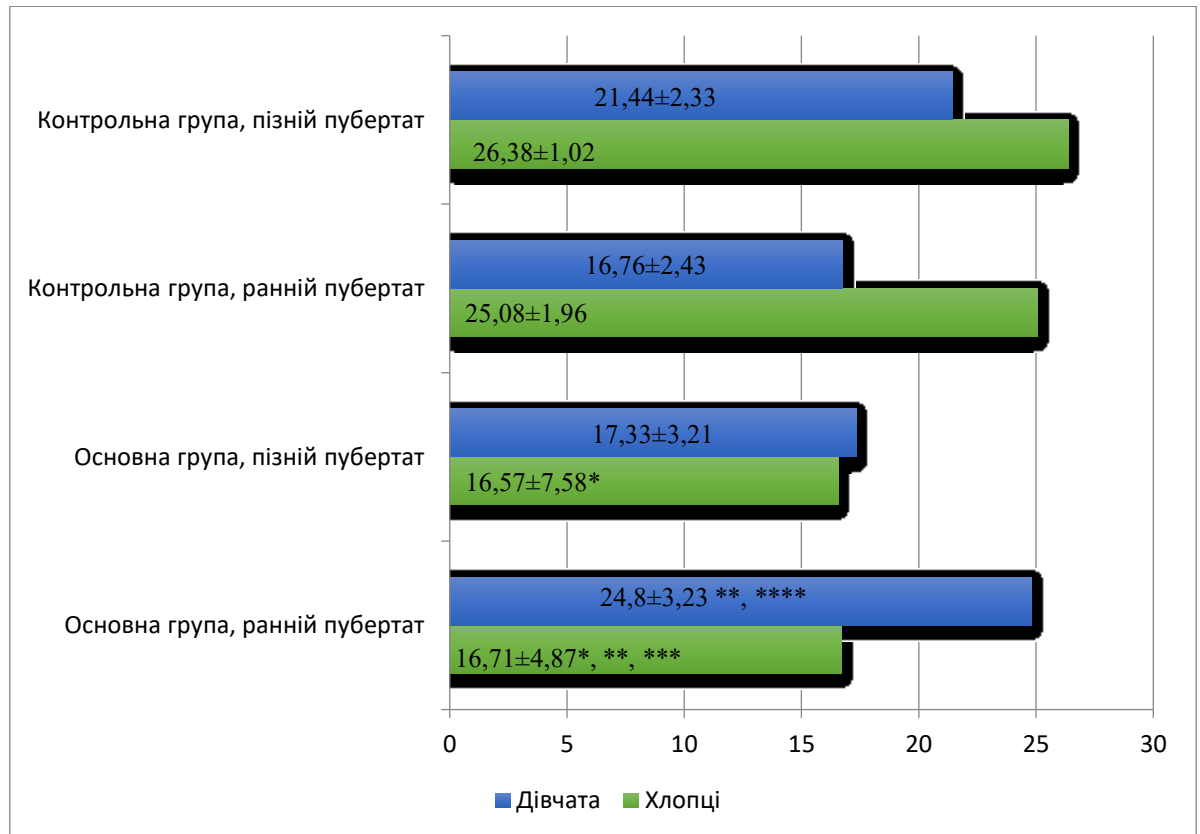


Рис. 3.5. Показники рівня 25(OH)D в сироватці крові залежно від статі та вікової групи (нг/мл).

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до хлопців контрольної групи ($p < 0,05$);

** - достовірна відмінність по відношенню до дівчат контрольної групи у віці раннього пубертату ($p < 0,05$);

*** - достовірна відмінність по відношенню до дівчат у віці раннього пубертату в межах групи ($p < 0,05$);

**** - достовірна відмінність по відношенню до дівчат в межах групи ($p < 0,05$).

Так, середній рівень вітаміну D був достовірно нижчим у дівчат, хворих на ЦД 1 типу у віці пізнього пубертату ($17,33 \pm 3,21$ нг/мл) на відміну від показника дівчат у віці раннього пубертату ($24,8 \pm 3,23$ нг/мл) ($p < 0,05$). Тоді, як у хлопців основної групи нами не встановлено вірогідної відмінності рівня 25(OH)D у сироватці крові залежно від їх віку ($p > 0,05$) (рис.3.5). У хлопців хворих на ЦД 1 типу середній рівень вітаміну D у сироватці крові був знижений, а середні значення його рівня знаходилися в зоні дефіциту ($16,71 \pm 4,87$ нг/мл та $16,57 \pm 7,58$ нг/мл відповідно у ранньому та пізньому пубертаті) ($p > 0,05$).

Враховуючи той факт, що місце проживання та пора року може мати безпосередній вплив на забезпеченість вітаміном D, нами проведений аналіз рівня гідроксिवітаміну D у обстежених підлітків залежно від даних факторів (табл. 3.7).

Нами встановлено, що дефіцит вітаміну D достовірно частіше ($p < 0,05$) зустрічався у підлітків із ЦД 1 типу, які мешкають у місті (75,51 %), ніж у дітей сільської місцевості (64,28 %). Необхідно також зазначити, що у підлітків хворих на ЦД 1 типу, жителів села дефіцит гідроксिवітаміну D перевищував такий у сільських мешканців контрольної групи ($p < 0,05$).

Частка недостатності вітаміну D у сироватці крові однаково часто зустрічалася у підлітків основної групи які мешкали у місті, так і у жителів села без статистично достовірної різниці ($p > 0,05$). Нами не виявлено також статевої різниці щодо статусу рівня вітаміну D у обстежених підлітків основної групи залежно від місця їх проживання.

Аналіз рівня вітаміну D у дітей контрольної групи залежно від місця проживання встановив, що дефіцит вітаміну D у підлітків даної групи також достовірно частіше зустрічався серед мешканців міста, ніж села (39,13 % та 10 % відповідно) ($p < 0,05$) (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Частота зустрічаємості рівня забезпеченості вітаміном D підлітків
залежно від місця проживання**

Рівень вітаміну D	Хворі на ЦД 1 типу (n=91)				Група контролю (n=33)			
	Мешканці села (n=42)		Мешканці міста (n=49)		Мешканці села (n=10)		Мешканці міста (n=23)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 20 нг/мл	27	64,28**	37	75,51*,**	1	10	9	39,13*
20 - 30 нг/мл	11	26,19	10	20,40	7	70	11	47,82
> 30 нг/мл	4	9,52	2	4,08	2	20	3	13,04

Примітки: *- достовірні відмінності по відношенню до мешканців села в межах групи ($p < 0,05$);

** - достовірні відмінності по відношенню до відповідної групи контролю ($p < 0,05$).

Нами проведено аналіз середніх значень рівня вітаміну D залежно від місця проживання дітей (табл. 3.8). Необхідно зазначити, що у підлітків хворих на ЦД 1 типу достовірна вірогідність виявлена лише при нормальних значеннях вітаміну D. Так, серед підлітків основної групи, жителів міста, середній рівень вітаміну D при його нормі ($31,41 \pm 1,19$ нг/мл) був достовірно меншим, ніж серед підлітків, жителів села ($38,65 \pm 2,32$ нг/мл) ($p < 0,05$).

Натомість у підлітків контрольної групи нами не виявлено достовірних відмінностей щодо середнього рівня вітаміну D залежно від місця проживання.

Крім того, необхідно зауважити, що нами не виявлено достовірної відмінності рівня вітаміну D між підлітками основної та контрольної групи залежно від місця проживання (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Рівень вітаміну D у обстежених підлітків залежно від місця проживання

Статус вітаміну D	Хворі на ЦД 1 типу (n=91)		Група контролю (n=33)	
	Мешканці села (n=42)	Мешканці міста (n=49)	Мешканці села (n=10)	Мешканці міста (n=23)
Дефіцит, нг/мл	14,33±3,43	12,93±3,92	17,23±5,24	15,99±2,49
Недостатність, нг/мл	27,11±2,26	23,66±2,38	27,08±2,05	24,99±3,05
Оптимальний рівень, нг/мл	38,65±2,32	31,41±1,19*	36,42±5,91	31,66±4,48

Примітка: *- достовірна відмінність по відношенню до мешканців села в межах групи ($p < 0,05$).

Так як рівень вітаміну D залежить від пори року, ми провели аналіз забезпеченості вітаміном D у підлітків залежно від сезону обстеження (табл. 3.9). Згідно отриманих результатів дослідження, у підлітків основної групи статус вітаміну D не залежав від сезонності обстеження. Так, частота дефіциту, недостатності та нормального вмісту вітаміну D не мала достовірної відмінності між весняно-літнім та осінньо-зимовим періодом ($p > 0,05$).

Однак, дефіцит вітаміну D зустрічався достовірно частіше у підлітків основної групи, ніж у обстежених контрольної групи незалежно від сезону дослідження ($p < 0,05$). Тоді як недостатність гідроксिवітаміну D достовірно частіше мала місце серед обстежених контрольної групи, ніж у підлітків основної групи ($p < 0,05$).

Аналіз впливу сезонного чинника на середній рівень 25(OH)D у сироватці крові обстежених дітей не виявив вірогідні відмінності між середніми рівнями гідроксिवітаміну D у підлітків хворих на ЦД 1 типу, залежно від пори року ($p > 0,05$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

**Частота зустрічаємості рівня забезпеченості вітаміном D у підлітків
залежно від сезонності**

Рівень вітаміну D	Підлітки із ЦД 1 типу (n=91)				Група контролю (n=33)			
	Весняно - літній (n=44)		Осінньо – зимовий (n=47)		Весняно - літній (n=8)		Осінньо – зимовий (n=25)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 20 нг/мл	31	70,45*,**	33	70,21*,**	3	37,5	7	28
20 - 30 нг/мл	11	25	10	21,27*	4	50	14	56
> 30 нг/мл	2	4,55	4	8,51*	1	12,5	4	16

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до підлітків групи контролю ($p < 0,05$);

** - достовірна відмінність по відношенню до підлітків із недостатністю вітаміну D в межах основної групи ($p < 0,05$).

Найнижчий рівень вітаміну D при його дефіциті у сироватці крові було виявлено серед підлітків основної групи у весняно – літній період ($13,08 \pm 2,15$ нг/мл) ($p > 0,05$). Тоді, як серед підлітків контрольної групи була виявлена достовірна відмінність між досліджуваним показником залежно від сезонності обстеження лише у при оптимальному рівні вітаміну D. Так, у дітей контрольної групи оптимальний рівень вітаміну D у весняно-літній період дослідження був вірогідно вищим ($39,95 \pm 4,43$ нг/мл) за такий у осінньо-зимовий період ($31,58 \pm 3,77$ нг/мл, $p < 0,05$) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Рівень вітаміну D у підлітків залежно від сезонності

Статус вітаміну D	Підлітки із ЦД 1 типу		Контрольна група	
	Весняно - літній (n=44)	Осінньо - зимовий (n=47)	Весняно - літній (n=8)	Осінньо - зимовий (n=25)
Дефіцит, нг/мл	13,08±2,15	13,83±2,21	13,96±2,56	17,51±2,44
Недостатність, нг/мл	24,28±2,23	23,44±2,57	22,62±2,43	26,36±2,74
Оптимальний рівень, нг/мл	32,92±4,24	37,89±4,56	39,95±4,43*	31,58±3,77

Примітка: * – вірогідна відмінність щодо підлітків контрольної групи в осінньо-зимовий період дослідження ($p < 0,05$).

В подальшому нами проведений аналіз показників рівня 25(OH)D в сироватці крові залежно від сезонності та статі, отримані дані наведені на рис. 3.6.

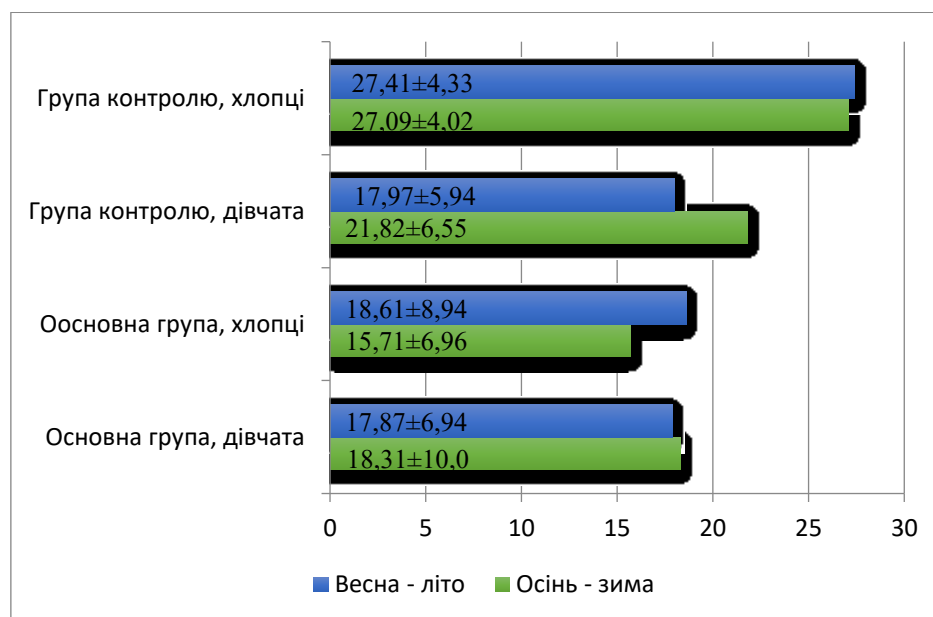


Рис. 3.6. Показники рівня 25(OH)D в сироватці крові залежно від сезонності та статі (нг/мл).

Аналізуючи середні показники рівня 25-гідроксिवітаміну D нами не встановлено статевої достовірної різниці в середніх його значеннях серед обстежених підлітків залежно від сезонності та груп обстежених.

Таким чином, проведений аналіз отриманих результатів визначення вмісту 25-гідроксиколекальциферолу в сироватці крові підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу, залежно від статі, віку, місця проживання, сезонності обстеження та порівняно із контрольною групою практично здорових підлітків довів, що отримані значення в основній та контрольній групі достовірно відрізняються між собою. У групі підлітків хворих на ЦД 1 типу вміст 25(OH)D в 1,4 рази нижчий, ніж у групі практично здорових дітей ($p < 0,001$).

Переважає більшість підлітків з цукровим діабетом 1 типу (93,41 %), мала недостатнє забезпечення вітаміном D, який був нижчим за 30 нг/мл. Встановлено, що дефіцит вітаміну D у підлітків основної групи (70,33 %) вдвічі перевищував частоту дефіциту серед підлітків контрольної групи (30,30 %, $p < 0,05$; OR=2,98, S=0,53, 95 % CI: 1,04 – 8,52).

У групі підлітків хворих на ЦД 1 типу, середнє значення рівня 25(OH)D в сироватці крові характеризувалося його зниженням до діапазону дефіциту ($17,38 \pm 2,34$ нг/мл 95 % CI: 12,41 – 23,83 нг/мл).

Встановлено, що найбільший дефіцит вітаміну D мали підлітки хворі на цукровий діабет 1 типу у віці пізнього пубертату (54 обстежених 72,97 %), що перевищувало частоту дефіциту у ранньому пубертаті (10 випадків (58,82 %, $p < 0,05$; OR=3,08, S=0,54, 95 % CI: 1,02 – 8,50).

Виявлено достовірно нижчий рівень вітаміну D серед підлітків хворих на ЦД 1 типу у пізньому пубертаті ($15,95 \pm 2,14$ нг/мл, 95 % CI: 14,18 – 18,8 нг/мл) на відміну від такого у віці раннього пубертату ($20,76 \pm 2,09$ нг/мл, 95 % CI: 15,41 – 25,83 нг/мл).

Статус вітаміну D мав статевоу відмінність залежно від групи дослідження. Так, у хлопців хворих на ЦД 1 типу дефіцит вітаміну D спостерігався достовірно частіше (71,72 %), ніж у соматично здорових хлопців (17,65 %) ($p < 0,01$). Тоді як, оптимальний рівень вітаміну D достовірно частіше зустрічався серед хлопців

контрольної групи ($p=0,006$). Серед дівчат хворих на ЦД 1 типу дефіцит вітаміну D був у 1,6 раза частіше, ніж у дівчат контрольної групи ($p=0,03$).

У хлопців хворих на цукровий діабет 1 типу, вміст 25(OH)D в 1,3 раза нижчий ($16,60\pm 7,08$ нг/мл; 95 % СІ: 11,64 – 20,68 нг/мл), ніж серед дівчат основної групи ($21,07\pm 7,07$ нг/мл, 95 % СІ: 16,71 – 24,43 нг/мл) ($p<0,05$).

Встановлено, що у підлітків, які мешкають у місті, дефіцит вітаміну D достовірно частіше зустрічався, ніж у жителів села незалежно від групи дослідження ($p<0,05$).

У підлітків хворих на ЦД 1 типу, незважаючи на відсутність вірогідних відмінностей у середньому рівні вітаміну D залежно від сезону дослідження, найнижчий його показник у сироватці крові спостерігався у весняно – літній період ($13,08\pm 2,15$ нг/мл) ($p>0,05$).

Таким чином, показники забезпеченості вітаміном D підлітків хворих на ЦД 1 типу значно недостатні порівняно з практично здоровими підлітками. Слід приділяти особливу увагу пубертату старшого вікового періоду у хворих на ЦД 1 типу, звертати увагу на стать і місце проживання, так як низькі результати вмісту вітаміну D найбільше стосуються хлопців-мешканців міста.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами в статті у фахових наукових виданнях України [5, 6] (одне з видань входить до переліку міжнародної наукометричної бази SCOPUS) та в 2 тезах науково-практичних конференцій [2, 4].

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D У ПІДЛІТКІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

Перебіг ЦД 1 типу залежить від стану компенсації вуглеводного обміну особливо в пубертатному періоді, під час якого збільшується кількість контрінсулярних гормонів та починається інтенсивний ріст дитини. Досягнення компенсації захворювання сприяє зменшенню виникнення та прогресування діабетичних ускладнень та покращенню якості життя підлітків у майбутньому.

Нами проведений аналіз показників вуглеводного обміну серед підлітків хворих на ЦД 1 типу та його взаємозв'язок з рівнем вітаміном D. Щодо показників вуглеводного обміну у підлітків з ЦД 1 типу нами вивчалися рівень глікемії натще, рівень постпрандіальної глікемії, а також рівень HbA1C як ключового показника оцінки глікемічного контролю серед пацієнтів з ЦД дитячого віку [28].

При порівнянні показників вуглеводного обміну (глюкоза натще) нами не виявлено достовірної різниці у хворих на ЦД 1 типу залежно від їх віку. Так, середній рівень глюкози натще у дітей раннього пубертату становив $8,268 \pm 1,17$ ммоль/л та у дітей у віці пізнього пубертату склав $8,901 \pm 1,63$ ммоль/л ($p > 0,05$).

Однак, необхідно відзначити, що серед дівчат раннього пубертату був відмічений найнижчий середній рівень глюкози натще ($7,37 \pm 0,98$ ммоль/л) у порівнянні як із показником дівчат у віці пізнього пубертату ($8,59 \pm 1,1$ ммоль/л), так і з показниками хлопців раннього пубертату ($9,16 \pm 1,58$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Натомість найвищі показники рівня глюкози натще були виявлені серед хлопців у віці пізнього пубертату ($9,21 \pm 1,7$ ммоль/л) ($p < 0,05$) (табл.4.1).

У подальшому нами проведений аналіз рівня постпрандіальної глікемії у обстежених підлітків хворих на ЦД. Нами виявлено, що серед обстежених лише 28,57 % ($n=26$) мали показники постпрандіальної глікемії, що можуть відповідати показникам компенсації вуглеводного обміну ($< 7,8$ ммоль/л). Необхідно відмітити,

що серед дітей з показниками постпрандіальної глікемії $<7,8$ ммоль/л переважали дівчатка (61,54 %, $n=16$) та підлітки у віці пізнього пубертату (92,31 %, $n=24$).

Водночас нами не виявлено групових відмінностей у середньому рівні постпрандіальної глікемії у обстежених дітей залежно від віку та статі (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Рівень глікемії натще та постпрандіальної глікемії у
обстежених підлітків**

Показник	Хворі на ЦД 1 типу ($n=91$)			
	Ранній пубертат ($n=17$)		Пізній пубертат ($n=74$)	
	дівчата ($n=10$)	хлопці ($n=7$)	дівчата ($n=35$)	хлопці ($n=39$)
Рівень глюкози натще, ммоль/л	$7,37 \pm 0,98^{**}$	$9,16 \pm 1,58$	$8,59 \pm 1,1^*$	$9,21 \pm 1,7$
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	$11,13 \pm 1,1$	$12,4 \pm 1,24$	$12,71 \pm 0,92$	$11,6 \pm 1,06$

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до групи дівчат раннього пубертату ($p < 0,05$);

**.- достовірна відмінність по відношенню до хлопчиків групи раннього пубертату ($p < 0,05$).

З 2022 року оновилися рекомендації ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – Міжнародне товариство з питань цукрового діабету у дітей та підлітків), згідно з якими рекомендовано досягати цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA1C) 7 % для більшості дітей та підлітків із ЦД 1 типу. Рівень глікованого гемоглобіну 6,5 % рекомендований для дітей та підлітків за умови, що він може бути досягнутий без епізодів гіпоглікемій та значної варіабельності глікемії протягом дня [40].

Ми провели аналіз цільового рівня глікованого гемоглобіну у обстежених підлітків хворих на ЦД 1 типу. Рівень HbA1C <7,5 % нами вважався оптимальним глікемічним контролем у обстежених хворих, 7,5-9 % - субоптимальним, >9 % - глікемічним контролем з високим ризиком. Так, згідно отриманих даних, серед підлітків хворих на ЦД компенсацію вуглеводного обміну мали лише 19,78 % (n=18), субкомпенсацію мали 24,18 % обстежених (n=22) та декомпенсація була наявна у 56,04 % обстежених (n=51), ($\chi^2 = 8.732$; $p = 0,0041$) (рис. 4.1).

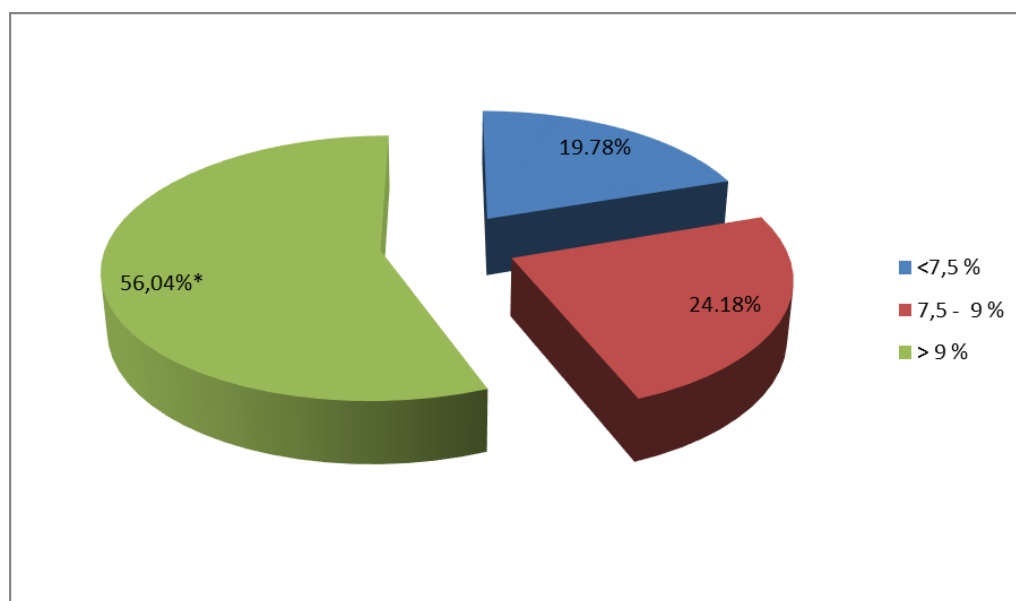


Рис. 4.1. Стан компенсації цукрового діабету 1 типу у обстежених підлітків.

Нами встановлено, що середні рівні HbA1C серед обстежених підлітків були вище 9,0 % незалежно від статі та віку.

Середній показник глікованого гемоглобіну у дітей у віці раннього пубертату становив $9,49 \pm 1,79$ %, серед дітей у віці пізнього пубертату даний показник склав $9,58 \pm 1,72$ % ($p > 0,05$).

Враховуючи світові дані про достатньо значну добову потребу в інсуліні в період пубертату, у подальшому дослідженні нами проведений аналіз взаємозв'язку добової дози інсуліну зі станом компенсації ЦД 1 типу у обстежених дітей.

Згідно отриманих даних, середня добова доза інсуліну серед дітей в стадії декомпенсації склала $1,15 \pm 0,11$ од/кг та була вірогідно вищою по відношенню до

добової дози інсуліну у підлітків, які мали компенсацію ЦД 1 типу за рівнем HbA1c ($0,927 \pm 0,12$ од/кг) ($p < 0,05$).

За результатами дослідження нами встановлено наявність достовірного позитивного кореляційного зв'язку між декомпенсованим ЦД 1 типу та добовою дозою інсуліну у дітей ($r = 0,334$; $p = 0,0079$).

Враховуючи рекомендації щодо цільового рівня HbA1c для дітей та підлітків із ЦД 1 типу Американської діабетологічної асоціації (American Diabetes Association — ADA) 2022 р. та добовій потребі в інсуліні для дітей та підлітків, нами проведений аналіз середньої добової дози інсуліну у обстежених дітей залежно як від стану компенсації ЦД 1 типу, так і віку хворих (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Добова доза інсуліну залежно від стану компенсації ЦД 1 типу, віку та статі підлітків (од/кг)

Стан компенсації ЦД за рівнем HbA1c	Ранній пубертат, n=17		Середня добова доза	Пізній пубертат, n=74		Середня добова доза
	хлопці n=7	дівчата n=10		хлопці n=39	дівчата n=35	
HbA1c < 7,5%, n=18	1,07±0,04	1±0,05	1,03±0,01	0,97±0,04	0,84±0,08	0,91±0,02
HbA1c 7,5-9,0 %, n=22	0,9±0,03	1,2±0,04	1,05±0,02	0,91±0,06	1,1±0,05	1,01±0,01
HbA1c > 9 %, n=51	0,88±0,01	0,68±0,02	0,78±0,02	1,06±0,03	0,97±0,02	1,29±0,01

Згідно отриманих даних, добова доза інсуліну серед обстежених підлітків не виходила за межі допустимих, згідно ADA, 2022 р., як у дітей віком раннього

пубертату, так і у дітей віком пізнього пубертату та не мала групових відмінностей ($p>0,05$).

Так, середня добова доза інсуліну серед дітей, які знаходились в стані компенсації вуглеводного обміну в ранньому пубертатному періоді склала $1,03\pm 0,01$ од/кг, в пізньому пубертаті була меншою та склала – $0,91\pm 0,02$ од/кг. В стані субкомпенсації також відмічається тенденція до зниження отриманої добової дози інсуліну в залежності від періоду пубертату (ранній пубертат - $1,05\pm 0,02$ од/кг, пізній - $1,01\pm 0,01$ од/кг, відповідно).

У підлітків, які знаходились в стані декомпенсації вуглеводного обміну на момент обстеження в періоді раннього пубертату добова доза інсуліну склала $0,78\pm 0,02$ од/кг, в пізньому пубертаті – $1,29\pm 0,01$ од/кг та не мала достовірних відмінностей ($p>0,05$).

Недостатня середня добова доза інсуліну у частини підлітків, особливо в періоді раннього пубертату, могла стати причиною персистуючої декомпенсації вуглеводного обміну серед обстежених хворих. В подальшому дана проблематика потребує підвищення добових доз інсуліну або корекції режиму інсулінотерапії, включаючи більш ширше застосування аналогів інсуліну з метою досягнення цільового рівня глікованого гемоглобіну $<7\%$.

У подальшому нами проведений аналіз добової дози інсуліну у обстежених дітей залежно від тривалості захворювання. Так, згідно отриманих нами даним, найвищу добову дозу інсуліну ($1,02$ Од/кг) отримували підлітки з ЦД 1 типу, які мають стаж хвороби більше 5 років ($n=48$) ($p<0,05$). Натомість підлітки зі стажем хвороби до 1 року отримували $0,82$ од/кг, а підлітки зі стажем ЦД 1 типу від 1 до 4 років – $0,99$ од/кг.

Аналізуючи стан компенсації вуглеводного обміну у обстежених підлітків, а саме високі рівні глікемії натще, постпрандіальної глікемії та глікованого гемоглобіну, можна думати про неналежний контроль ЦД 1 типу серед підлітків та прогнозувати розвиток та прогресування діабетичних ускладнень. Стан хронічної гіперглікемії призводить до порушень особливостей мінеральної щільності

кісткової тканини, причому вираженість порушень може корелювати зі ступенем важкості гіперглікемії.

Дані останніх років розширили уявлення про роль вітаміну D при ЦД. Так стало відомо, що рецептори вітаміну D виявлені в β -клітинах підшлункової залози. Враховуючи новітні дані щодо впливу вітаміну D як частини гормональної системи організму, значну зацікавленість викликає вплив вітаміну D на гомеостаз не лише кальцієво-фосфорного обміну, а й вуглеводного. Тому, нами був проведений аналіз статусу вітаміну D у хворих на ЦД 1 типу залежно від стану компенсації захворювання.

Серед хворих на ЦД 1 типу стан декомпенсації вуглеводного обміну найчастіше зустрічається серед підлітків з дефіцитом вітаміну D майже незалежно від статі (54,5 % у хлопчиків та 58,1 % у дівчаток, $p < 0,001$; OR = 3,600; 95 % CI: 1,69-11,292) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Забезпеченість вітаміном D залежно від стану компенсації та статі підлітків з ЦД 1 типу

Стан компенсації ЦД	Дефіцит вітаміну D, n=64		Недостатність вітаміну D, n=21		Оптимальний рівень вітаміну D, n=6	
	Хлопці n=33	Дівчата n=31	Хлопці n=10	Дівчата n=11	Хлопці n=3	Дівчата n=3
Компенсація HbA1c < 7,5%, n (%)	5 (15,2%)	5 (16,1%)	3 (30%)	3 (27,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Субкомпенсація HbA1c 7,5-9,0%, n (%)	10 (30,3%)**	8 (25,8%)**	2 (20%)	2 (18,2%)	-	-
Декомпенсація HbA1c > 9%, n (%)	18 (54,5%)*	18 (58,1%)*	5 (50%)	6 (54,5%)	2 (66,6%)	2 (66,6%)

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до груп із недостатністю та оптимальним рівнем вітаміну D в стані декомпенсації ЦД ($p < 0,001$);

** - достовірна відмінність по відношенню до групи із недостатністю вітаміну D у стані субкомпенсації ЦД ($p < 0,05$).

Як свідчать наведені дані, 36 обстежених підлітків мали рівень глікованого гемоглобіну $>9\%$ та мали дефіцит вітаміну D, що склало найбільшу частку серед обстежених хворих. 11 обстежених підлітків, які мали декомпенсацію хвороби мали недостатність вітаміну D та лише 4 підлітки в стані декомпенсації мали оптимальний рівень даного вітаміну ($p < 0,001$).

Дещо менше, однак вірогідно частіше, стан субкомпенсації при ЦД 1 типу зустрічався серед дітей також із дефіцитом вітаміну D ($n=18$), незалежно від статі (30,3 % та 25,8 %, відповідно, серед хлопчиків та серед дівчат) по відношенню до групи хворих, які мали недостатність вітаміну D ($n=4$) ($p < 0,05$). Жодна дитина, яка мала рівень глікованого гемоглобіну 7,6-9 % не мала оптимального забезпечення вітаміном D.

Серед підлітків в стані компенсації вуглеводного обміну ($n=18$) 11,1 % мали оптимальні рівні вітаміну D, в той час як 88,9 % мали недостатнє забезпечення даним вітаміном.

Варто також відзначити, що у хворих із недостатнім та оптимальним рівнем вітаміну D відсутні вірогідні відмінності щодо стану компенсації ЦД 1 типу (табл. 4.4).

Згідно до отриманих даних, в групі дефіциту вітаміну D ($n=64$) найнижчий рівень вітаміну D спостерігався серед підлітків, які знаходились в стані субкомпенсації ЦД (HbA1C 7,6-9,0 %) та склав $11,84 \pm 3,46$ нг/мл, що було вірогідно нижчим в порівнянні з рівнями вітаміну D підлітків, які знаходились в стані компенсації ЦД ($15,36 \pm 3,63$ нг/мл) ($p < 0,05$). Рівень вітаміну D серед декомпенсованих дітей в групі дефіциту склав $13,76 \pm 3,42$ нг/мл, що також є нижчим, ніж в групі компенсації ($15,36 \pm 3,63$ нг/мл), проте достовірної відмінності знайдено не було (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Рівень вітаміну D в сироватці крові у підлітків залежно від стану компенсації ЦД 1 типу (нг/мл)

Стан компенсації ЦД	Дефіцит вітаміну D, n=64	Недостатність вітаміну D, n=21	Оптимальний рівень вітаміну D, n=6
Компенсація HbA1c < 7,5 %	15,36±3,63	23,87±1,72	31,41±4,42
Субкомпенсація HbA1c 7,5-9,0%	11,84±3,46*	21,58±1,35**	-
Декомпенсація HbA1c > 9 %	13,76±3,42	24,89±1,27	38,65±4,68

Примітки: *- достовірна відмінність в групі дефіциту вітаміну D по відношенню до показників хворих підлітків на ЦД 1 типу в стані компенсації ($p < 0,05$);

** - достовірна відмінність в групі дітей з недостатністю вітаміну D по відношенню до показника у стані декомпенсації ЦД 1 типу ($p < 0,05$).

Серед обстежених підлітків в групі недостатності вітаміну D (n=21) найнижчі показники рівня вітаміну D ($21,58 \pm 1,35$ нг/мл) спостерігались в стані субкомпенсації вуглеводного обміну (HbA1C 7,6-9,0 %) та були достовірно нижчими в порівнянні з декомпенсованими підлітками, середні рівні вітаміну D яких склали $24,89 \pm 1,27$ нг/мл ($p < 0,05$). Нами не виявлено вірогідної різниці щодо рівня вітаміну D при його оптимальних значеннях залежно від стану компенсації ЦД 1 типу. Необхідно також відмітити, що у дітей, хворих на ЦД 1 типу, які мали оптимальні значення вітаміну D незалежно від стану компенсації захворювання, середні значення даного вітаміну не мали достовірної відмінності по відношенню до середнього рівня вітаміну D у дітей контрольної групи ($34,04 \pm 5,58$ нг/мл).

Враховуючи, що вітамін D розглядається як можливий потенційний впливаючий фактор на перебіг ЦД у підлітків, нами також проведений

кореляційний аналіз між станом компенсації захворювання та рівнем вітаміну D в сироватці крові у обстежених хворих (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Кореляційні зв'язки (r) між станом компенсації ЦД 1 типу та рівнем вітаміну D у сироватці крові серед підлітків

Стан компенсації ЦД	Дефіцит вітаміну D, n=64	Недостатність вітаміну D, n=21	Оптимальний рівень вітаміну D, n=6
Компенсація HbA1c < 7,5 %	-0,348 p=0,243	-0,045 p=0,634	-0,041 p=0,351
Субкомпенсація HbA1c 7,5-9,0 %	0,235 p=0,024	0,102 p=0,032	0,121 p=0,021
Декомпенсація HbA1c > 9 %	0,631 p=0,034	0,431 p=0,040	0,321 p=0,043

Згідно отриманих даних слід відзначити, що в групах субкомпенсації та декомпенсації хвороби у обстежених дітей спостерігались достовірні позитивні кореляційні зв'язки із рівнем вітаміну D у сироватці крові. Причому дана тенденція спостерігалася як у групі дітей із дефіцитом вітаміну D, так і у групах з недостатністю та оптимальним рівнем вітаміну D. Таким чином, односпрямованість та взаємозалежність показників глікованого гемоглобіну та рівня вітаміну D в сироватці крові досить переконливо проілюстровані наявністю достовірних позитивних кореляційних зв'язків серед дітей із декомпенсацією ЦД 1 типу ($r=+0,631$; $p=0,034$ при дефіциті вітаміну D; $r=+0,431$ при недостатності вітаміну D; $p=0,040$; $r=+0,321$; $p=0,043$ при оптимальному рівні вітаміну D).

Наявність негативних кореляційних зв'язків між компенсацією захворювання і ступенем забезпеченості вітаміном D вказує, що в умовах компенсації ЦД 1 типу ступінь недостатності вітаміну D може залежати від стану організму підлітка в цілому.

Під час побудови ROC-моделі отримано характеристичну криву, яка не пересікала контрольну діагональ, забезпечувала чутливість та специфічність на

рівні понад 50%, площу під кривою $AUC=0,90$ (відмінна якість моделі), при рівні статистичної значущості, $p<0,0001$ (рис. 4.2).

Результати аналізу демонструють, що рівень вітаміну D в сироватці крові менший, ніж 14,28 нг/мл передбачає розвиток субкомпенсації ЦД 1 типу з чутливістю 78,6 % (95 % CI 49,2-95,3), специфічністю 92,3 % (95 % CI 64,0-99,8) ($AUC=0,90$ [0,76; 0,92]).

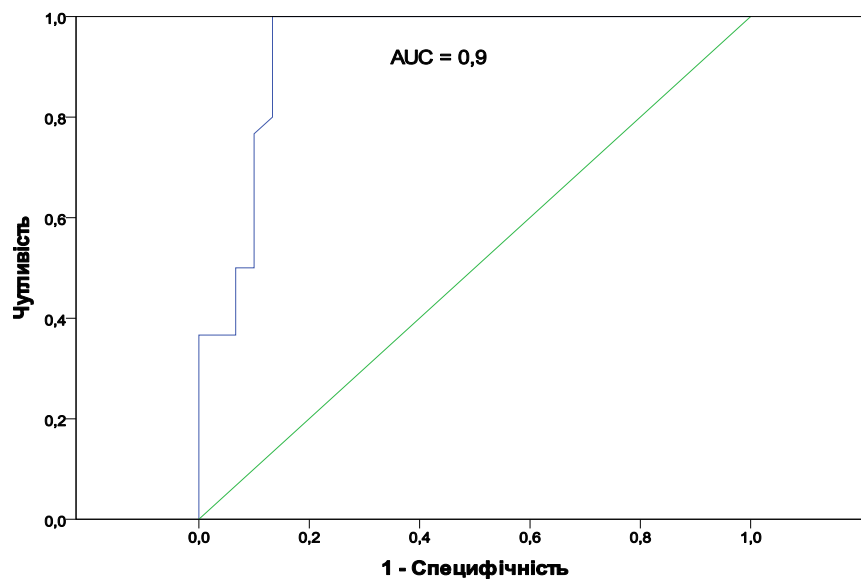


Рис. 4.2. ROC-аналіз діагностичної цінності методу визначення сироваткового 25(OH)D у обстежених підлітків.

У подальшому нами проведений аналіз рівня вітаміну 25(OH)D і компенсації ЦД у підлітків різної статі (табл. 4.6).

Згідно отриманих даних, у хлопчиків із дефіцитом вітаміну D у стані компенсації захворювання ($HbA1C<7,5$ %), рівень вітаміну D склав $13,66\pm 2,04$ нг/мл та був достовірно нижчим у порівнянні із показником дівчат даної групи ($17,05\pm 1,64$ нг/мл) ($p<0,05$). Також нами виявлено достовірно нижчі показники рівня вітаміну D у групі дівчат із дефіцитом вітаміну D в стані субкомпенсації та декомпенсації ЦД 1 типу ($12,08\pm 2,98$ та $13,69\pm 1,34$ нг/мл, відповідно) на відміну від рівнів вітаміну D серед дівчат даної групи у стані компенсації захворювання

(17,05±1,64 нг/мл) ($p<0,05$). Аналогічної достовірної відмінності в групах недостатності та при оптимальних рівнях вітаміну D не було знайдено. Отримані дані наведено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Рівень вітаміну D залежно від стану компенсації ЦД 1 типу та статі підлітків (нг/мл)

Рівень HbA1c	Дефіцит вітаміну D		Недостатність вітаміну D		Оптимальний рівень вітаміну D	
	хлопці n=33	дівчата n=31	хлопці n=10	дівчата n=11	хлопці n=3	дівчата n=3
HbA1c <7,5 %	13,66±2,04*	17,05±1,64	23,18±2,11	24,55±2,45	30,22±5,91	32,59±6,43
HbA1c 7,5-9,0 %	11,59±2,76	12,08±2,98**	22,08±2,21	21,07±1,23	-	-
HbA1c >9%	13,83±1,32	13,69±1,34**	23,62±1,64	26,16±1,12	34,07±5,83	43,22±6,42

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до дівчат із дефіцитом вітаміну D в стані компенсації ЦД ($p<0,05$);

** - достовірна відмінність по відношенню до дівчат в стані компенсації ЦД ($p<0,05$).

У подальшому нами проведений аналіз залежності статусу вітаміну D від віку маніфестації та тривалості захворювання.

Проведений аналіз статусу вітаміну D залежно від віку маніфестації ЦД 1 типу у дітей довів, що частка обстежених, які мали дефіцит вітаміну D переважала незалежно від віку маніфестації захворювання (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Частота забезпеченості вітаміном D залежно від віку маніфестації ЦД 1 типу у підлітків (%)

Вік маніфестації захворювання	Дефіцит вітаміну D, n=64	Недостатність вітаміну D, n=21	Оптимальний рівень вітаміну D, n=6
до 5 років, n=12	75 % n=9	25 % n=3	-
5 – 9 років, n=31	67,74 % n=21	29,03 % n=9	3,23 % n=1
10-11 років, n=18	66,67 % n=12	27,78 % n=5	5,55 % n=1
≥12 років, n=30	73,54 % n=22	13,33 % n=4	13,33 % n=4

Однак, необхідно відзначити, що у дітей із віком маніфестації захворювання до 5 років життя (75 %; n=9) та пізнього пубертату (73,54 %; n=22) частка хворих із дефіцитом вітаміну D була найбільшою ($p < 0,05$). Можна відмітити важливість тривалості ЦД, а також активні процеси пубертату, як впливаючі фактори на організм в цілому, що призводять до дефіциту вітаміну D в підлітковому віці.

Щодо недостатності та оптимального статусу вітаміну D, то нами виявлено достовірне зменшення частки дітей із недостатністю вітаміну D (13,33 %; n=4), ($\chi^2 = 7,420$; $p = 0,007$) та збільшення частки із оптимальним статусом вітаміну D (13,33 %; n=4), ($\chi^2 = 7,420$; $p = 0,007$) у віці маніфестації захворювання 12 та більше років у порівнянні з часткою хворих за даним статусом вітаміну D у інших вікових групах маніфестації ЦД 1 типу.

На нашу думку, цікавим є розподіл підлітків залежно від забезпеченості вітаміном D між групами віку маніфестації ЦД 1 типу у дітей залежно від статі (табл. 4.8). Так, дефіцит вітаміну D превалював серед хлопчиків у групах маніфестації ЦД 1 типу до 5 років та 5 – 9 років життя у порівнянні як з іншими віковими групами маніфестації захворювання, так і з дівчатами ($p < 0,05$). Натомість

у групі дітей із маніфестацією ЦД 1 типу у віці 12 та більше років дефіцит вітаміну D зустрічався однаково часто як у хлопчиків, так і серед дівчат ($p>0,05$).

Таблиця 4.8

Частота забезпеченості вітаміном D залежно від віку маніфестації ЦД 1 типу та статі обстежених підлітків (%)

Вік маніфестації захворювання	Стать	Дефіцит вітаміну D, n=64	Недостатність вітаміну D, n=21	Оптимальний рівень вітаміну D, n=6
до 5 років, n=12	Хлопці, n=7	41,67*, **	16,67*	-
	Дівчата, n=5	33,33	8,33	-
5 – 9 років, n=31	Хлопці, n=15	38,71*	6,45*	3,23
	Дівчата, n=16	29,03	22,58	-
10-11 років, n=18	Хлопці, n=8	27,78	11,11	5,55
	Дівчата, n=10	38,89	16,67	-
≥12 років, n=30	Хлопці, n=15	36,67	10*	3,33
	Дівчата, n=15	36,67	3,33	10

Примітки: *- достовірна відмінність по відношенню до дівчаток даної вікової групи ($p<0,05$);

** - достовірна відмінність по відношенню до віку маніфестації захворювання 10 -11 років ($p<0,05$).

Ми провели аналіз рівня вітаміну D в сироватці крові залежно від віку маніфестації ЦД 1 типу. Слід зазначити, у хворих на ЦД 1 типу із віком маніфестації захворювання до 5 років не було жодної дитини із оптимальним рівнем вітаміну D та мала місце тенденція до підвищення рівня вітаміну D при його дефіциті у порівнянні з іншими віковими групами маніфестації хвороби. Разом із тим, у дітей з віком маніфестації захворювання у 10 - 11 років спостерігався найнижчий рівень вітаміну D у сироватці крові при його дефіциті із достовірною

різницею у порівнянні із показником групи дітей, вік маніфестації хвороби яких був до 5 річного віку ($p < 0,05$).

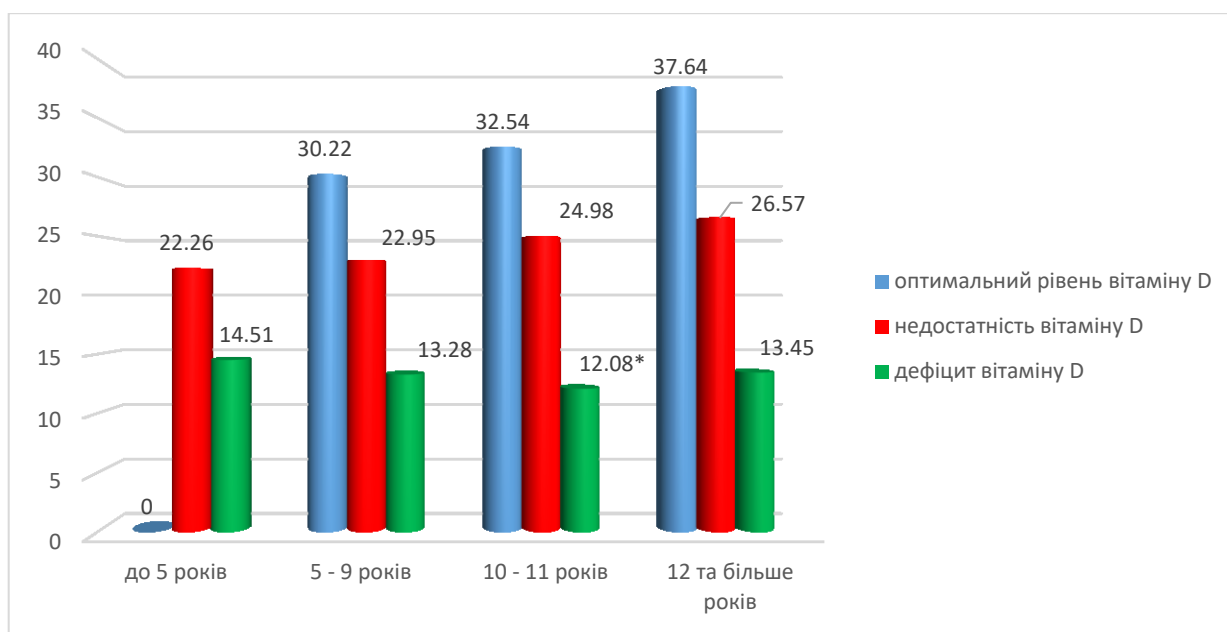


Рис. 4.3. Рівень вітаміну D в сироватці крові у обстежених дітей залежно від віку маніфестації ЦД 1 типу (нг/мл).

Примітка: *- достовірна відмінність по відношенню до віку маніфестації захворювання до 5 років ($p < 0,05$).

Аналіз забезпеченості вітаміном D в сироватці крові залежно від віку маніфестації ЦД 1 типу та статі обстежених дітей представлено в табл. 4.9. Згідно отриманих даних, достовірна відмінність була виявлена лише при показниках дефіциту вітаміну D у хлопчиків залежно від віку маніфестації ЦД 1 типу. Так рівень вітаміну D при його дефіциті серед хлопчиків із віком маніфестації ЦД 1 типу у 10 – 11 років був достовірно нижчим у порівнянні із показником у віковій групі маніфестації захворювання до 5 років ($p < 0,05$).

Однак, потрібно відмітити, що нами не виявлено достовірної відмінності показника рівня вітаміну D в сироватці крові як в порівнянні з іншими віковими групами маніфестації цукрового діабету 1 типу, так і залежно від статі обстежених (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Рівень вітаміну D залежно від віку маніфестації ЦД 1 типу та статі у підлітків (нг/мл)

Вік маніфестації захворювання	Стать	Дефіцит вітаміну D, n=64	Недостатність вітаміну D, n=21	Оптимальний рівень вітаміну D, n=6
до 5 років, n=12	Хлопці, n=7	15,08±1,45*	23,43±3,61	-
	Дівчата, n=5	13,95±2,54	21,04±3,23	-
5 – 9 років, n=31	Хлопці, n=15	12,67±2,32	22,8±2,95	30,22±5,12
	Дівчата, n=16	13,88±2,01	23,11±2,67	-
10 – 11 років, n=18	Хлопці, n=8	10,62±2,12	24,06±2,34	32,54±4,86
	Дівчата, n=10	13,53±2,87	25,9±3,43	-
≥12 років, n=30	Хлопці, n=15	13,00±2,41	23,41±2,63	35,61±4,60
	Дівчата, n=15	13,91±2,54	29,74±2,56	39,68±4,13

Примітка: *- достовірна відмінність по відношенню до віку маніфестації захворювання у 10 -11 років серед хлопчиків ($p < 0,05$).

У подальшому нами проведений аналіз рівня вітаміну D у сироватці крові залежно як від віку маніфестації, так і стану компенсації ЦД 1 типу у обстежених дітей (додаток Б, табл. Б.1).

Слід відзначити, що при дефіциті вітаміну D у сироватці крові нами була виявлена достовірна відмінність між показниками залежно від віку маніфестації та стану компенсації захворювання. Так, рівень вітаміну D при його дефіциті та у стані декомпенсації ЦД 1 типу у дітей у віці маніфестації хвороби в ранньому пубертаті ($11,49 \pm 2,02$ нг/мл) та у віці маніфестації пізнього пубертату ($12,37 \pm 2,11$ нг/мл) достовірно відрізнявся від показника рівня вітаміну D у дітей у віці маніфестації захворювання до 5 років, який склав $17,67 \pm 3,1$ нг/мл ($\chi^2 = 4,879$; $p = 0,045$).

Нами не було виявлено достовірної відмінності рівня вітаміну D при його дефіциті у стані компенсації та субкомпенсації ЦД 1 типу залежно від віку маніфестації захворювання обстежених дітей.

Крім того, не було виявлено достовірної відмінності рівня вітаміну D в сироватці крові у обстежених дітей при його недостатності та оптимальному значенні залежно від віку маніфестації та стану компенсації ЦД 1 типу.

Згідно отриманим даним, ЦД 1 типу з тривалістю захворювання 1 та більше років зустрічався у переважної частини обстежених. Так, у більшості підлітків (52,75 %, n=48) ЦД 1 типу тривав 5 та більше років, у 30,77 % (n=28) тривалість захворювання була більше одного року та лише у 16,48 % (n=15) із тривалістю захворювання до одного року ($\chi^2 = 8,38$; p=0,0357 між групою дітей із тривалістю хвороби 5 та більше років та до 1 року) (рис. 4.4).

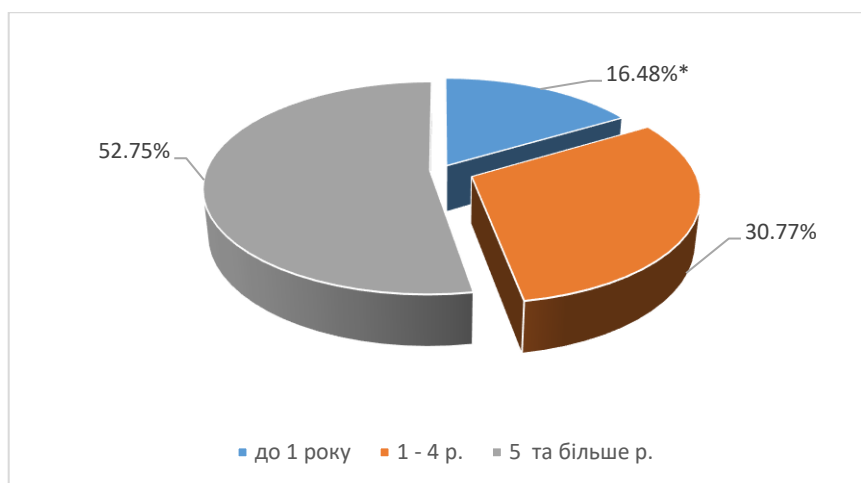


Рис. 4.4. Розподіл обстежених підлітків за тривалістю захворювання.

Примітка: *- вірогідна відмінність між групою підлітків із тривалістю цукрового діабету 5 та більше років та до 1 року (p=0,0357).

На нашу думку цікавим є аналіз статусу вітаміну D залежно від тривалості захворювання. Так, необхідно відмітити, що дефіцит вітаміну D мав сталу перевагу у всіх групах, незалежно від тривалості хвороби. Так, серед хворих на ЦД із тривалістю захворювання до 1 року кількість дітей із дефіцитом вітаміну D становила 73,34 % (n=11), у підлітків із тривалістю хвороби 1 – 4 роки – 64,29 % (n=18) та серед підлітків із тривалістю захворювання 5 та більше років – 72,92 %

(n=35) ($\chi^2 = 4,732$; $p=0,0453$ між групою дітей із тривалістю захворювання 5 та більше років та тривалістю 1 - 4 років). Отримані дані свідчать про широку розповсюдженість дефіциту вітаміну D серед підлітків з ЦД 1 типу, з найбільшою розповсюдженістю даного стану у хворих з тривалістю ЦД до 1 року та 5 та більше років.

Натомість, кількість підлітків із оптимальним рівнем вітаміну D достовірно знижувалася залежно від тривалості захворювання. Так, кількість обстежених із оптимальним рівнем вітаміну D та тривалістю захворювання до 1 року була втричі більшою та склала 13,33 %, аніж кількість підлітків з оптимальним рівнем вітаміну D, але при тривалості захворювання 5 та більше років (4,17 %) ($\chi^2=3,952$; $p=0,024$).

Щодо недостатності вітаміну D, була знайдена вірогідна відмінність між показниками даного вітаміну D у групі дітей із тривалістю захворювання 1 – 4 роки (28,57 %) та до 1 року (13,33 %) ($\chi^2=9,387$; $p=0,0376$ між групою із тривалістю захворювання до 1 року та групою із тривалістю захворювання 5 та більше років). Отриманні дані відображенні на рисунку 4.5.

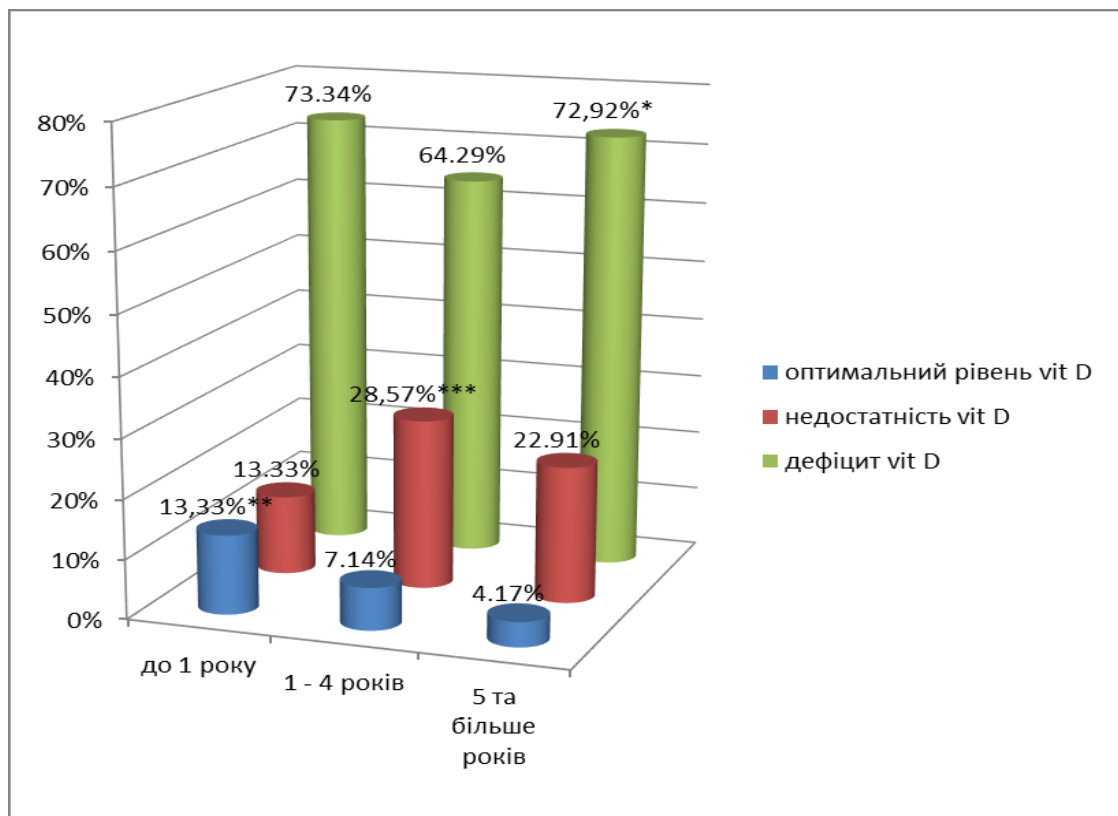


Рис. 4.5. Частота забезпеченості вітаміном D залежно від тривалості ЦД 1 типу у підлітків.

Примітки: *- вірогідна відмінність між групою дітей із тривалістю ЦД 1 типу 5 та більше років та тривалістю 1 – 4 років ($p=0,045$);

** - вірогідна відмінність між рівнем вітаміну D та тривалістю ЦД 1 типу до 1 року та тривалістю захворювання 5 та більше років ($p=0,024$);

*** - вірогідна відмінність між рівнем вітаміну D та тривалістю ЦД 1 типу 1 – 4 роки та до 1 року ($p=0,037$).

Проведений аналіз рівня вітаміну D в обстежених дітей залежно як від тривалості ЦД 1 типу, так і стану компенсації захворювання не виявив достовірної відмінності між показниками (додаток Б, табл. Б.2).

У подальшому нами також проведений аналіз щодо рівня вітаміну D в сироватці крові в обстежених дітей залежно як від тривалості захворювання, так і від статі підлітків. Так, згідно отриманих даних, нами не виявлено вірогідної відмінності у рівні вітаміну D у сироватці крові залежно від статі та тривалості ЦД 1 типу (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Рівень вітаміну D залежно від тривалості ЦД 1 типу та статі обстежених підлітків (нг/мл)

Тривалість ЦД 1 типу	Стать	Дефіцит вітаміну D, n=64	Недостатність вітаміну D, n=21	Оптимальний рівень вітаміну D, n=6
до 1 року, n=15	Хлопці n=10	13,19±3,35	27,04±4,23	44,42±5,43
	Дівчата n=5	10,64±3,24		
1– 4 роки, n=28	Хлопці n=14	12,11±2,98	22,55±4,54	32,91±6,21
	Дівчата n=14	13,78±2,87	25,06±4,76	
5 та більше років, n=48	Хлопці n=23	13,58±1,68	23,6±4,65	31,38±6,87
	Дівчата n=25	14,37±1,53	23,52±4,26	

У подальшому ми провели аналіз взаємозв'язку статусу та рівня вітаміну D у сироватці крові із розвитком хронічних ускладнень при ЦД 1 типу у підлітків.

Варто зазначити, що хронічні ускладнення ЦД 1 типу серед обстежених було діагностовано у 28,57 % (n=26). Серед ускладнень цукрового діабету 1 типу у переважної більшості підлітків була діагностована діабетична нейропатія (77,42 %; n=24), у 22,58 % (n=7) – діабетична нефропатія. У 5 дітей (16,13 %) нами виявлено поєднання ускладненого перебігу ЦД 1 типу як діабетичною нейропатією, так і діабетичною нефропатією.

Аналіз статусу вітаміну D залежно від наявності ускладнень ЦД 1 типу у обстежених дітей показав, що серед дітей із діабетичною нейропатією ми не виявили жодного хворого із оптимальним рівнем вітаміну D. Натомість переважна більшість мала дефіцит 25-гідроксихолекальциферолу (83,33 %, n=20) та лише четверо дітей (16,67 %) із нейропатією мали недостатній рівень вітаміну D.

Проведений аналіз засвідчив, що підвищення питомої ваги хворих із діабетичною нейропатією, які мають дефіцит вітаміну D, достовірно більше, ніж підлітків, хворих на ЦД 1 типу без ускладнень (83,33 % проти 63,73 %; p=0,0123).

Необхідно зазначити, що діти із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичної нейропатії у 2,9 рази вище, ніж пацієнти з ЦД 1 типу без дефіциту вітаміну D (RR=2,84, 95 %, CI (1,04; 6,98), $\chi^2=3,5$, p<0,05).

Рівень вітаміну D у дітей із діабетичною нейропатією склав $15,69 \pm 1,69$ нг/мл, середній рівень вітаміну D у підлітків з даним ускладненням був достовірно нижчим (p<0,05), аніж серед підлітків хворих на ЦД 1 типу без ускладнення ($18,08 \pm 0,43$ нг/мл) (рис. 4.6).

Середній рівень вітаміну D при його дефіциті у підлітків із діабетичною нейропатією становив $13,87 \pm 2,01$ нг/мл, та при його недостатності – $22,98 \pm 3,43$ нг/мл, що достовірно не відрізнялося від показників у підлітків без ускладнень ЦД 1 типу ($13,57 \pm 1,21$ нг/мл та $24,24 \pm 2,83$ нг/мл, відповідно, при дефіциті та недостатності вітаміну D) (p>0,05).

Отримані дані наведені в рис. 4.6.

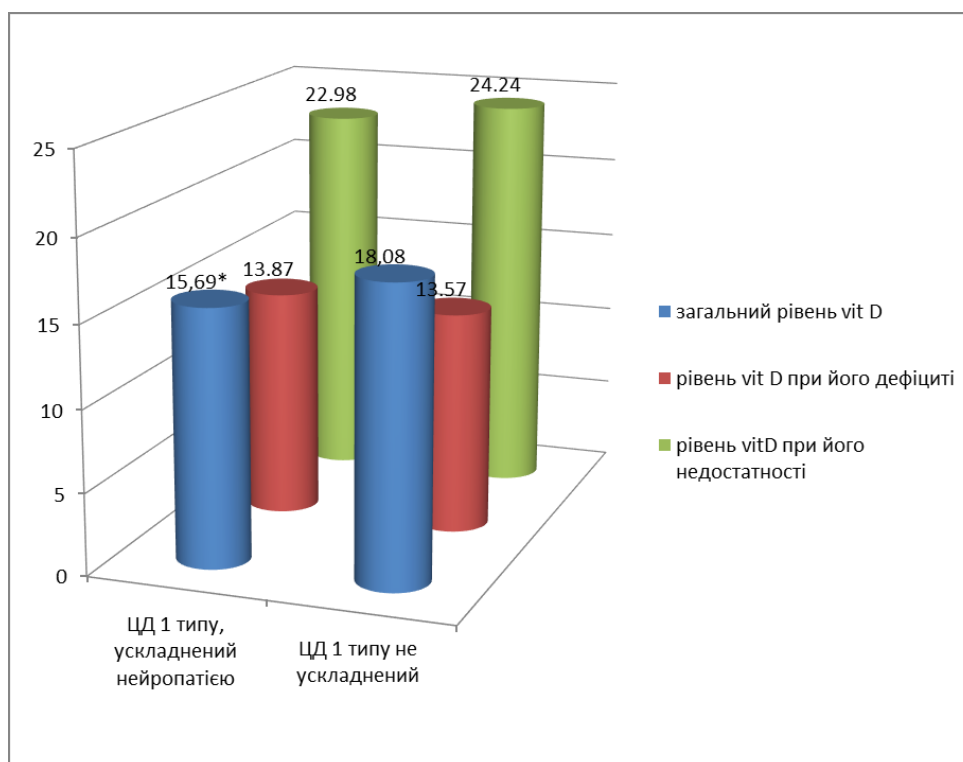


Рис. 4.6. Рівень вітаміну D у підлітків хворих на ЦД 1 типу із діабетичною нейропатією (нг/мл).

Примітка: *- достовірна відмінність по відношенню до групи дітей, хворих на ЦД 1 типу без ускладнення ($p < 0,05$).

Нами проведений аналіз статусу та рівня вітаміну D серед підлітків, хворих на ЦД 1 типу, ускладнений діабетичною нефропатією. Небезпека цього ускладнення полягає в тому, що, розвиваючись достатньо поволі і поступово, діабетичне ураження нирок довгий час залишається непоміченим, оскільки клінічно не викликає проявів. Клінічну картину діабетичної нефропатії виявляють при загибелі 50-70% клубочків за тривалості ЦД більше 10-15 років. Проте гіперфільтрацію та гіперперфузію нирок виявляють вже в дебюті ЦД, а структурні зміни в клубочках мають місце за тривалості захворювання більше 5 років [7].

Необхідно відзначити, що серед хворих із ускладненим перебігом ЦД 1 типу у 7,69 % ($n=7$) була діагностовано діабетична нефропатія III стадії. Показник швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у нормативних межах зареєстровано у всіх обстежених дітей, ЦД яких перебігав із діабетичною нефропатією.

Згідно отриманих даних, середній рівень вітаміну D у сироватці крові у дітей, ЦД 1 типу яких перебігав із діабетичною нефропатією становив $16,3 \pm 2,44$ нг/мл, що вірогідно не мало відмінності від середнього рівня даного показника у підлітків із діабетичною нейропатією та у хворих на ЦД 1 типу без ускладнень, однак достовірно нижчий, аніж у дітей контрольної групи ($p < 0,05$).

Більш детальний аналіз з'ясував, що питома вага хворих із діабетичною нефропатією, які мають дефіцит вітаміну D, статистично значуще вища, ніж підлітків, хворих на ЦД 1 типу без ускладнень (71,43 % проти 63,73 %, $p = 0,0344$).

Середнє значення рівня вітаміну D у сироватці крові при його дефіциті у дітей із діабетичною нефропатією становило $13,84 \pm 2,06$ нг/мл, що вірогідно не відрізнялося як від рівня вітаміну D у дітей із діабетичною нейропатією ($13,87 \pm 2,01$ нг/мл), так і загального рівня вітаміну D при його дефіциті у дітей, хворих на ЦД 1 типу ($13,57 \pm 1,21$ нг/мл), однак із достовірною відмінністю із показником дітей контрольної групи ($17,61 \pm 2,22$ нг/мл) ($p < 0,05$). Також було виявлено, що лише двоє дітей із діабетичною нефропатією (28,57 %) мали недостатній рівень вітаміну D із його середнім значенням $22,47 \pm 3,56$ нг/мл, що також не мало вірогідної різниці між досліджуваними показниками у обстежених дітей ($24,24 \pm 2,83$ нг/мл серед підлітків з ЦД 1 типу без ускладнень та $25,73 \pm 3,14$ нг/мл серед підлітків групи контролю) ($p > 0,05$).

Разом з тим, необхідно зазначити, що діти із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичною нефропатії у 2,5 рази вище, ніж хворі на ЦД 1 типу без дефіциту вітаміну D (RR=2,56, 95 %, CI (1,21; 6,84), $\chi^2=3,9$, $p < 0,05$). Проведений кореляційний аналіз засвідчив сильний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком діабетичної нефропатії ($r=0,66$; $p=0,001$).

Таким чином, стан декомпенсації ЦД 1 типу у хворих підлітків було виявлено в 2,32 рази більше, ніж субкомпенсації та в 2,83 рази більше ніж компенсованих пацієнтів.

Стан декомпенсації та субкомпенсації ЦД 1 типу у обстежених найчастіше зустрічався серед хворих із дефіцитом вітаміну D незалежно від статі. При

компенсації захворювання статус вітаміну D був різним у обстежених підлітків, що вказувало на недостатність вітаміну D у конкретної дитини в цьому віці.

Односпрямованість та взаємозалежність показників глікованого гемоглобіну та рівня вітаміну D в сироватці крові переконливо проілюстровали наявність достовірних позитивних кореляційних зв'язків у дітей із декомпенсацією ЦД 1 типу ($r=+0,631$; $p=0,034$ при дефіциті вітаміну D; $r=+0,431$; $p=0,040$ при недостатності вітаміну D та $r=+0,321$; $p=0,043$ при оптимальному рівні вітаміну D). Встановлено, що рівень вітаміну D в сироватці крові менший, ніж 14,28 нг/мл передбачає розвиток субкомпенсації ЦД 1 типу з чутливістю 78,6 % (95 %, СІ 49,2-95,3), специфічністю 92,3 % (95 % СІ 64,0-99,8) (AUC=0,90 [0,76; 0,92]).

У підлітків хворих на ЦД 1 типу виявлено позитивний кореляційний зв'язок між віком маніфестації захворювання 10-11 років та рівнем вітаміну D в сироватці крові ($r=0,35$, $p<0,001$), що вказує на важливість віку пубертатного періоду у хворих на цукровий діабет.

У більшості підлітків основної групи (52,75 %) ЦД 1 типу тривав 5 та більше років ($\chi^2 = 8,38$; $p=0,0357$ між групою дітей із тривалістю хвороби 5 та більше років та до 1 року). По мірі зростання тривалості захворювання, збільшувалася кількість дітей, хворих на ЦД 1 типу із дефіцитом вітаміну D. Серед дітей із тривалістю захворювання 5 та більше років кількість підлітків із дефіцитом 25-гідроксихолекальциферолу становила 72,92 % ($\chi^2 = 4,732$; $p=0,0453$ між групою дітей із тривалістю захворювання 5 та більше років та тривалістю 1 – 4 років).

Хронічні ускладнення ЦД 1 типу серед основної групи обстежених підлітків діагностовано у 28,57 %. Серед ускладнень у переважній більшості підлітків з ЦД 1 типу була діагностована діабетична нейропатія (77,42 %), у 22,58 % – діабетична нефропатія та в 16,13 % виявлено поєднання ускладненого перебігу ЦД 1 типу діабетичною нейропатією та діабетичною нефропатією. Аналіз статусу вітаміну D залежно від наявності ускладнень ЦД 1 типу у обстежених підлітків показав, що у дітей із діабетичною нейропатією переважна більшість мала дефіцит вітаміну D (83,33 %, $n=20$) та лише четверо дітей (16,67 %) мали недостатній рівень вітаміну D. Діти із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичної

нейропатії у 2,9 рази вище, ніж пацієнти з ЦД 1 типу без дефіциту вітаміну D (RR=2,84, 95%, CI (1,04; 6,98), $\chi^2=3,5$, $p<0,05$).

Серед хворих із ускладненим перебігом ЦД діабетична нефропатія III стадії була діагностована у 7,69 % обстежених підлітків (n=7), характеризувалася збереженням показника швидкості клубочкової фільтрації та середнім рівнем вітаміну D, який відповідав його дефіциту ($16,3\pm 2,44$ нг/мл). Підлітки із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичною нефропатії у 2,5 рази вище, ніж хворі на ЦД 1 типу без дефіциту вітаміну D (RR=2,56, 95 %, CI (1,21; 6,84), $\chi^2=3,9$, $p<0,05$). Проведений кореляційний аналіз засвідчив сильний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком діабетичної нефропатії ($r=0,66$; $p=0,001$).

Отже, стан компенсації цукрового діабету 1 типу у підлітків залежить від забезпеченості організму дитини вітаміном D. Недостатність вітаміну D в більшій мірі може сприяти розвитку ускладнень ЦД.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами в 2 статтях у фахових наукових виданнях України та Польщі [5, 38] (входять до переліку міжнародної наукометричної бази SCOPUS) та тезах міжнародного самміту (Німеччина) [39].

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ ОСОБЛИВОСТЕЙ СТАНУ КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ
ТА КОРЕЛЯТИВНИХ ЗВ'ЯЗКІВ
З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ З
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

Вітамін D є важливим жиророзчинним вітаміном і стероїдним прогормоном, який відіграє ключову роль у мінералізації кісткової тканини. Він має здатність регулювати концентрацію кальцію та фосфору в крові та позаклітинній рідині, а також забезпечує їх адекватну концентрацію для утворення гідроксиапатиту кальцію у кістковому матриксі. Крім того, вітамін D підтримує низьку концентрацію іонізованого кальцію в клітині шляхом підвищення активності ферментів Ca^{2+} [85]. Дефіцит вітаміну D продовжує вивчатися з точки зору причинності остеомалаяції при різній хронічній соматичній патології [65, 115]. Остеопенію та остеопороз відносять до частих інвалідизуючих станів, які виникають на фоні цукрового діабету [95, 99, 112]. Особливе значення має вивчення цих процесів в період статевого дозрівання.

Саме тому, нами проведений аналіз особливостей мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за показником Z-score та корелятивних зв'язків змін у кістковій тканині з клініко-лабораторними показниками у підлітків на тлі цукрового діабету 1 типу.

Враховуючи дані літератури щодо вірогідного початку змін МЩКТ у дітей та підлітків, у нашому дослідженні рентгенологічна денситометрія була проведена підліткам віком 13-18 років (19 підлітків основної групи та 23 підлітки контрольної групи). Відомо, що у дітей підліткового віку значний відсоток зниження МЩКТ може бути пов'язаний як із десинхронією зросту та мінералізації кісткової тканини через інтенсивний ростовий стрибок, так і з дією факторів, які впливають на мінералізацію кісткової тканини (дефіцит кальцію, вітаміну D, розвитком та

прогресуванням хронічних захворювань, станом компенсації вуглеводних порушень) [200].

Оцінка структурно-функціонального стану кісткової тканини на підставі виміру її мінеральної щільності в групі обстежених підлітків із ЦД 1 типу виявила переважну більшість обстежених зі зниженими показниками. Лише у двох підлітків (10,53 %) МЩКТ відповідало нормативним показникам. У всіх пацієнтів із діагностованим порушенням стану кісткової тканини дефіцит її маси відповідав критеріям низької мінеральної щільності кісткової тканин (НМЩКТ) за визначенням ВООЗ [204]. Так, у значної більшості дітей зі зниженою МЩКТ (17 підлітків, що склало 89,47 %) показники Z -score залишалися в межах $-2,5$ сигмальних відхилень ($p < 0,05$). У одного з обстежених підлітків зниження МЩКТ перевищувала критерій двох із половиною сигмальних відхилень.

Встановлено, що при цьому поширеність зниженої МЩКТ не залежала від віку пацієнтів. Середній вік підлітків, які мають Z -score поза межами норми склав $14,9 \pm 2,4$ років. Середній вік підлітків з ЦД 1 типу з нормальним показником МЩКТ становив $14,2 \pm 1,56$ років. Необхідно відзначити, що кістковий вік обстежених дітей з ЦД 1 типу був дещо нижчий за їх середній вік, однак не мав вірогідної відмінності. Так, кістковий вік у дітей з ознаками зниженої МЩКТ становив $13,4 \pm 2,31$ років, та у дітей з нормальним показником склав $13,6 \pm 1,75$ років.

Необхідно зазначити, що показники DXA не мали достовірної відмінності залежно від гендерної приналежності обстежених підлітків (табл. 5.1).

Визначено, що серед дівчаток лише в однієї дитини з ЦД 1 типу показник МЩКТ набував нормативного значення (показник Z -score становив 3,0). Тоді як у дівчаток зі зниженим показником МЩКТ ($n=11$, що склало 87,5 % обстежених) значення Z -score становило $-0,58 \pm 0,21$. Натомість, серед хлопчиків жодна дитина не мала нормативного показника МЩКТ (за показником Z -score). Середнє значення Z -score у хлопчиків з ЦД склало $-0,72 \pm 0,24$.

Аналіз ступеня зниження кісткової маси (показник Z -score) у підлітків із ЦД 1 типу встановив вірогідно нижчі показники у хворих основної групи порівняно із контрольною як серед дівчаток, так і серед хлопчиків ($p < 0,05$). Так серед дівчат

контрольної групи показник Z-score склав $0,15 \pm 0,45$ в порівнянні з значно нижчими показниками серед обстежених дівчат основної групи ($-0,58 \pm 0,21$) ($p < 0,05$). У хлопців контрольної групи Z-score був дещо вищим ніж у практично здорових дівчат і склав $0,19 \pm 0,23$ в порівнянні з хлопцями хворими на ЦД, у котрих даний показник склав $-0,72 \pm 0,24$ ($p < 0,05$). Отримані дані наведені в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Значення Z-score серед підлітків з ЦД 1 типу

Група дослідження	Абс.	Низька мінеральна щільність кісткової тканини			
		частота виявлення		показник Z-score	
		n	%	M±m	Me
Основна група	19	17	89,47	$-0,65 \pm 0,20$	$-0,79 (-1,69-0,55)^*$
дівчатка	12	11	87,5	$-0,58 \pm 0,21$	$-0,74 (-1,48-0,64)^*$
хлопчики	7	6	85,7	$-0,72 \pm 0,24$	$-0,62 (-1,82-0,20)^*$
Контрольна група	23	8	34,78	$0,18 \pm 0,35$	$0,38 (-1,13-0,92)$
дівчатка	14	6	42,86	$0,15 \pm 0,45$	$0,35 (-1,10-1,00)$
хлопчики	9	2	22,22	$0,19 \pm 0,23$	$0,39 (-1,17-1,04)$

Примітка: * - достовірна відмінність між показниками серед підлітків з ЦД 1 типу та підлітків контрольної групи ($p < 0,05$).

Враховуючи можливий вплив тривалості захворювання на стан кісткової тканини у підлітків з ЦД 1 типу, у подальшому дослідженні був проведений аналіз значення показника МЩКТ за Z-score залежно від тривалості перебігу захворювання серед обстежених підлітків (табл. 5.2). Нами виявлено, що майже половина підлітків (47,1 %), яким була проведена DXA, характеризувалися тривалістю перебігу ЦД 1 типу 5 та більше років. Тривалість захворювання 1-4 років мали 6 (35,3 %) підлітків та підлітків із тривалістю захворювання до 1 року було лише троє (17,6 %). Виявлена вірогідна відмінність між значеннями показника

Z-score залежно від тривалості перебігу ЦД 1 типу серед обстежених підлітків (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Значення Z-score у підлітків хворих на ЦД 1 типу залежно від тривалості захворювання

Тривалість ЦД 1 типу	Низька мінеральна щільність кісткової тканини			
	частота виявлення		показник Z-score	
	n	%	M±m	Me
До 1 року	3	17,64	-0,35±0,20	-0,55 (-1,56-0,45)
1 – 4 років	6	35,29	-1,16±0,21	-0,94 (-2,20-0,20)*
≥5 років	8	47,05	-1,24±0,24	-1,02 (-2,44-0,40)*

Примітка: * - достовірна відмінність між показниками у хворих на ЦД 1 типу із тривалістю захворювання 1 – 4 років, 5 та більше років в порівнянні з підлітками з тривалістю ЦД до 1-го року ($p < 0,05$).

Аналіз ступеня зниження кісткової маси (показник Z-score) у підлітків із ЦД 1 типу залежно від тривалості захворювання встановив вірогідно нижчі показники при перебігу хвороби 1 – 4 років та 5 і більше років ($p < 0,05$) в порівнянні з підлітками, які мали стаж хвороби до 1 року. Найнижчий рівень МЩКТ мали діти із тривалістю хвороби 5 та більше років ($p < 0,05$).

Аналіз ступеня зниження кісткової маси (показник Z-score) у підлітків із ЦД 1 типу встановив вірогідно нижчі показники у хворих основної групи порівняно із контрольною як серед дівчаток, так і серед хлопчиків ($p < 0,05$).

У подальшому нами проведений регресійний аналіз між лабораторними, клінічними показниками та показниками Z-score за даними рентгенологічної денситометрії з метою визначення варіації можливого їх впливу на щільність кісткової тканини у підлітків.

Відомо, що недостатність вітаміну D при цукровому діабеті є одним із важливих факторів впливу на стан кісткової тканини [78]. Нами проведений аналіз статусу вітаміну D серед підлітків, яким була проведена DXA (рис. 5.1).

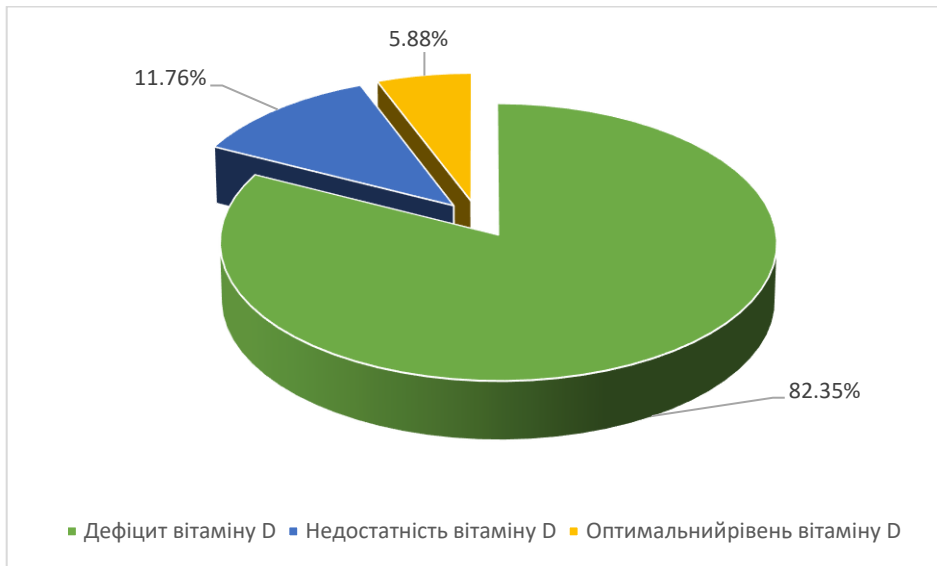


Рис. 5.1. Ступінь забезпеченості вітаміном D підлітків, яким була проведена DXA.

Нами було виявлено, що переважна більшість підлітків ($n=14$, 82,35 %) мали статус дефіциту вітаміну D із його середнім значенням $13,56 \pm 2,12$ нг/мл (див. рис. 5.2). Статус недостатності вітаміну D мали двоє серед обстежених дітей (11,76 %) із середнім значенням вітаміну D $23,85 \pm 2,35$ нг/мл.

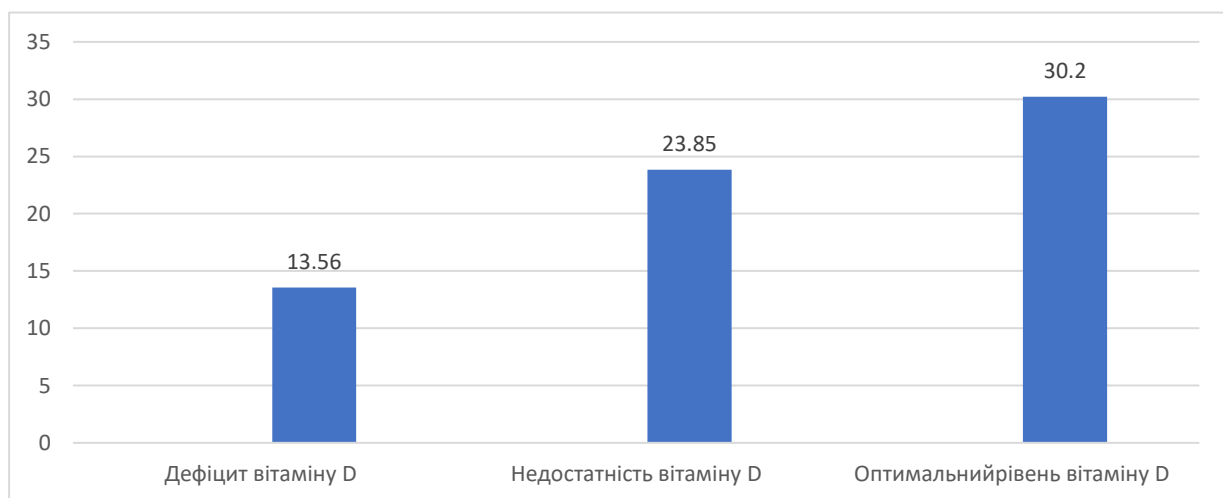


Рис. 5.2. Рівень вітаміну D у сироватці крові дітей хворих на цукровий діабет 1 типу у яких була проведена DXA (нг/мл).

Необхідно зазначити, що лише в одній дитині рівень вітаміну D відповідав статусу оптимального значення із показником 30,2 нг/мл. Середній рівень вітаміну D серед підлітків, у яких була проведена DXA, становив $16,28 \pm 2,14$ нг/мл, що відповідало його дефіциту.

Порівнюючи показники Z-score між основною та контрольною групою підлітків, дані показники були вірогідно нижчими у пацієнтів з ЦД 1 типу (в групах дефіциту, недостатності та оптимального рівня вітаміну D) відносно показників Z-score у контрольній групі ($p < 0,05$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Значення Z-score серед підлітків залежно від статусу вітаміну D

Група дослідження	Низька мінеральна щільність кісткової тканини			
	частота виявлення		показник Z-score	
	n	%	M±m	Me (Lg-Ug)
Основна група: Дефіцит вітаміну D	14	82,36	-0,94±0,45*	-0,71(-1,02 - -0,10)
Недостатність вітаміну D	2	11,76	-0,82±0,31*	-0,72 (-1,46-0,66)
Оптимальний рівень вітаміну D	1	5,88	-0,27±0,18*	-0,70 (-0,60- 1,25)
Контрольна група, n=23	8	34,78	0,18±0,35	0,38 (-1,13-0,92)

Примітка: * - достовірна відмінність між показниками у хворих на ЦД 1 типу та підлітків контрольної групи ($p < 0,05$).

Водночас, необхідно відмітити, що серед підлітків основної групи найнижчі рівні МЩКТ мали підлітки саме із дефіцитом вітаміну D (показник Z-score - $0,94 \pm 0,45$ (Me -0,71 (-1,02 – -0,10)), $p < 0,05$), а найвищі спостерігались серед

підлітків із оптимальним значенням даного вітаміну (показник Z-score - $0,27 \pm 0,18$ (Me -0,70 (-0,60 – 1,25), $p < 0,05$).

У подальшому нами проведений аналіз кореляційних зв'язків між значенням Z-score та рівнем вітаміну D у підлітків з ЦД 1 типу. Встановлений достовірний прямий зв'язок між показником рівня вітаміну D при його дефіциті та показником Z-score ($r_s = 0,625$; $p < 0,01$). Зв'язок слабкої сили встановлено між показником Z-score і рівнем вітаміну D при його недостатності ($r_s = 0,342$; $p < 0,05$) та оптимальному рівні ($r_s = 0,312$; $p < 0,05$).

В нашому дослідженні за наявності остеопенічного синдрому серед підлітків з ЦД 1 типу не було виявлено осіб із підвищеною масою тіла. Однак, відсоток підлітків, які мали знижену масу тіла становила 23,53 %. Разом із тим, визначений показник індексу маси тіла (ІМТ) у обстежених дітей засвідчив нерівномірний розподіл за віковими групами, але дані відмінності статистично недостовірні та фізичний розвиток усіх обстежених підлітків знаходився у межах допустимих нормативних значень (+1-2 сигмальних відхилень). Встановлено, що згідно критеріїв ВООЗ, ІМТ в залежності від віку у більшості обстежених осіб (82,4 %) відповідав інтервалу від 15-го до 85-го перцентилю (Пц) та лише у трьох обстежених (17,6 %) даний показник знаходився у межах 3-15 Пц.

Оцінка ІМТ серед обстежених підлітків основної групи засвідчила, що у переважної більшості дітей ($n=81$, 89 %) даний показник знаходився у інтервалі 15-85 Пц. Причому переважна більшість із них знаходилась у інтервалі 50 Пц ($n=54$, 59,34 %). Тоді, як лише у 9 (9,89 %) підлітків основної групи ІМТ відповідав 3 Пц та у однієї дитини (1,1 %) – 97 Пц.

Нами також був проведений аналіз значення ІМТ залежно від статі обстежених. Серед дівчат у віці раннього пубертату показник ІМТ становив $15,5 \pm 1,2$ кг/м² що знаходився між -1-2 сигмальним відхиленням для даного віку (15-85 Пц). Натомість у дівчаток у віці пізнього пубертату показник ІМТ становив $22,07 \pm 1,63$ кг/м², що відповідало 0+1 сигмальному відхиленню (15-85 Пц), та достовірно був вищим ніж у віці раннього пубертату ($p < 0,05$).

Серед обстежених хлопчиків показник фізичного розвитку набував сталих значень незалежно від їх віку. Так, показник ІМТ у віці раннього пубертату набував значення $16,86 \pm 1,34 \text{ кг/м}^2$, що знаходився між 0 та -1 сигмальним відхиленням (15-85 Пц) і у хлопчиків у віці пізнього пубертату – $19,99 \pm 1,25$, що також відповідало 0-1 сигмальному відхиленню (15-85 Пц).

Цікавим, на нашу думку, є дослідження щодо характеристики ІМТ залежно від статусу вітаміну D у підлітків (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Характеристика показника ІМТ залежно від статусу вітаміну D, віку та статі підлітків хворих на ЦД 1 типу (кг/м²)

Вікова група	Стать	Дефіцит вітаміну D	Недостатність вітаміну D	Оптимальний рівень вітаміну D
Ранній пубертат, n=17	Хлопці	$18,48 \pm 3,42$	$16,1 \pm 3,54$	$16,0 \pm 3,89$
	Дівчата	$15,7 \pm 2,11^*$	$16,0 \pm 2,21^*$	$16,9 \pm 2,52^*$
Пізній пубертат, n=74	Хлопці	$19,99 \pm 3,87$	$19,6 \pm 2,64$	$20,4 \pm 3,62$
	Дівчата	$20,98 \pm 2,46$	$22,42 \pm 2,67$	$22,8 \pm 2,42$
Всі підлітки, n=91		$20,04 \pm 2,31$	$18,55 \pm 2,48$	$24,0 \pm 2,73$

Примітка: * - достовірна відмінність між показниками дівчат у віці раннього та пізнього пубертату у відповідних групах ($p < 0,05$).

Як видно з таблиці 5.4, при дефіциті вітаміну D у підлітків хворих на ЦД 1 типу ІМТ становив $20,04 \pm 2,31 \text{ кг/м}^2$. Причому, показник ІМТ при дефіциті вітаміну D серед дітей також залежав від їх віку та статі. Найнижчий показник ІМТ був у дівчаток при дефіциті вітаміну D у віці раннього пубертату – $15,7 \pm 2,11 \text{ кг/м}^2$, що знаходився в діапазоні 3-15 Пц для даного віку. Необхідно зазначити, що показник ІМТ у дівчаток вірогідно відрізнявся залежно від їх віку. Так, у дівчаток у віці

раннього пубертату показник ІМТ був достовірно нижчим у порівнянні із таким у дівчаток пізнього пубертату незалежно від статусу вітаміну D ($p < 0,05$).

У хлопчиків у віці раннього пубертату при дефіциті вітаміну D показник ІМТ навпаки мав тенденцію до збільшення ($18,48 \pm 2,42$) та знаходився в межах 50-85 Пц для даного віку ($p > 0,05$). У хлопчиків у віці пізнього пубертату показник ІМТ характеризувався сталим значенням незалежно від статусу вітаміну D ($p > 0,05$).

Нами також проведений аналіз середнього рівня вітаміну D залежно від показника ІМТ у обстежених підлітків (рис.5.3). Встановлено, що у підлітків хворих на ЦД 1 типу з зниженою МЩКТ при показниках ІМТ в інтервалі 15 – 85 Пц, середній рівень вітаміну D ($14,86 \pm 1,21$ нг/мл) був вірогідно нижчим ($p < 0,05$) у порівнянні із показниками підлітків цієї ж групи з нормальним показником МЩКТ ($18,43 \pm 1,41$ нг/мл). Натомість, не виявлено достовірної відмінності середнього рівня вітаміну D у обстежених підлітків із показниками ІМТ в інтервалі 3-15 Пц.

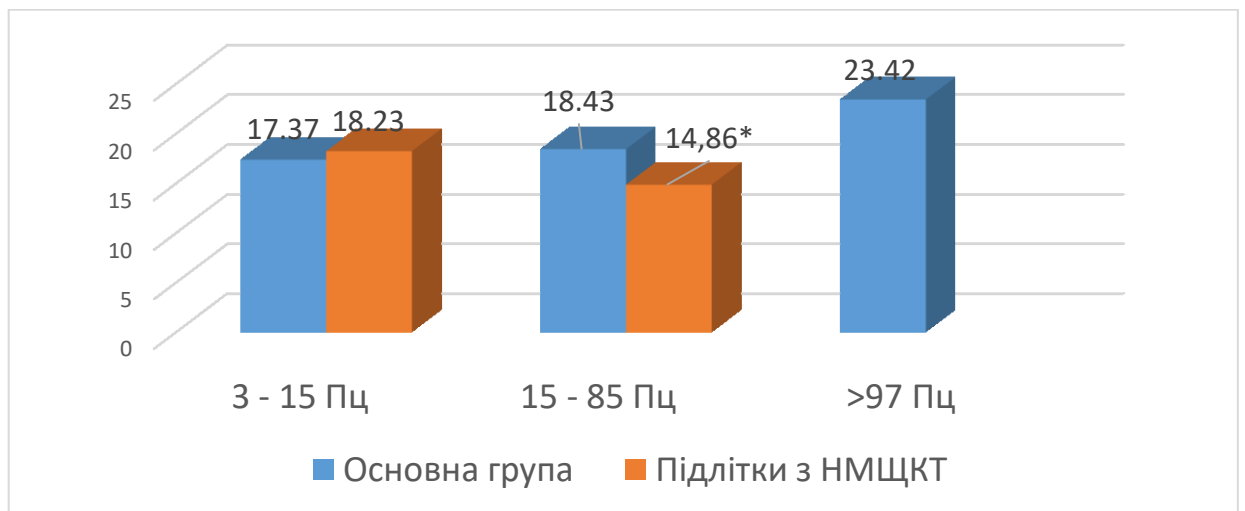


Рис. 5.3. Аналіз середніх рівнів вітаміну D залежно від показника ІМТ у підлітків з ЦД 1 типу з НМЩКТ та з нормальним показником МЩКТ (нг/мл).

Примітка: * - достовірна відмінність між показниками середнього рівня вітаміну D при ІМТ 15 – 85 Пц ($p < 0,05$).

Заслуговує на увагу також аналіз частоти виявлення дефіциту вітаміну D у обстежених підлітків хворих на ЦД 1 типу, яким була проведена DXA залежно від показника ІМТ та його перцентильного інтервалу (рис. 5.4). Згідно отриманих даних, частота виявлення дефіциту вітаміну D у дітей, хворих на ЦД 1 типу з

НМЦКТ була вірогідно вищою у порівнянні із частотою у дітей основної групи незалежно від показника ІМТ. Так, при показнику ІМТ у інтервалі 3 – 15 Пц частота виявлення дефіциту вітаміну D у підлітків із НМЦКТ становила 23,55 % на відміну від показника осіб основної групи з нормальними показниками МЦКТ (16,48 %), $p < 0,05$; (OR=2,92, S=0,48, 95 % CI:1,14-8,34). При показнику ІМТ у інтервалі Пц 15-85 частота виявлення дефіциту вітаміну D у обстежених із НМЦКТ становила 58,8 % на відміну від показника підлітків основної групи з нормальними показниками МЦКТ (42,86 %), $p < 0,05$; (OR=4,31, S=0,56, 95 % CI:1,54 – 11,82).

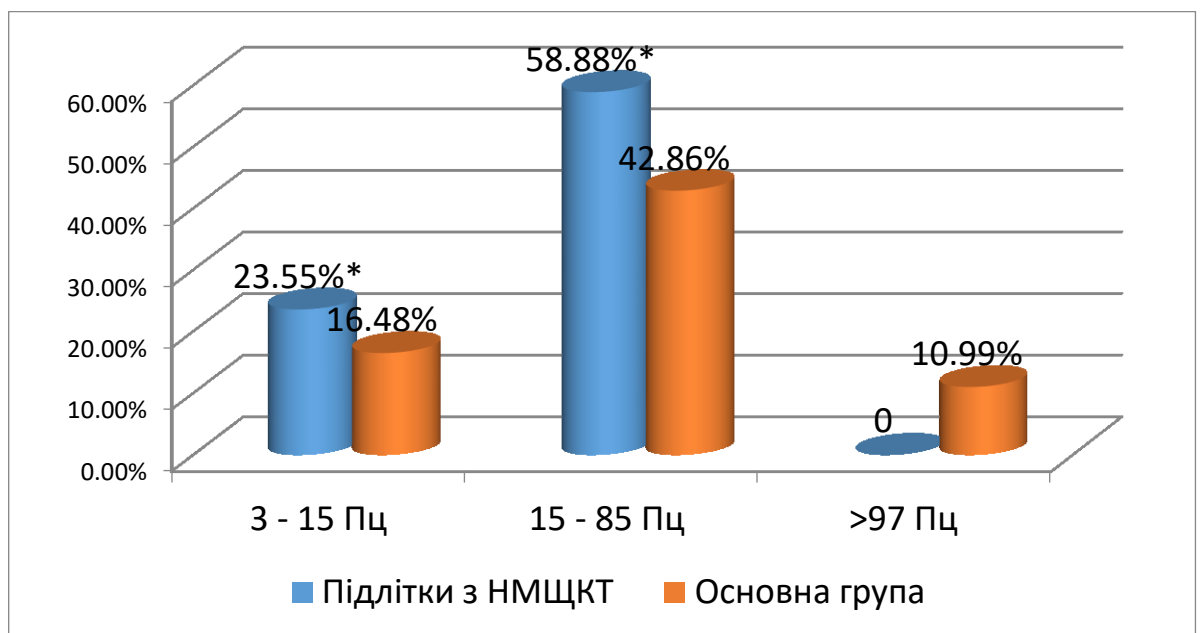


Рис. 5.4. Частота виявлення дефіциту вітаміну D залежно від показника ІМТ у підлітків з ЦД 1 типу.

Примітка. * - достовірна відмінність між частотою виявлення дефіциту вітаміну D залежно від показника ІМТ в інтервалі 3-15 Пц та 15 – 85 Пц ($p < 0,05$).

Нами проведено аналіз взаємозв'язку між показником Z-score та ІМТ у обстежених підлітків. Аналіз закономірностей формування остеопенічного синдрому у дітей із ЦД 1 типу встановив, що відхилення від вікових нормативних значень МЦКТ (критерій Z-score) має кореляційний зв'язок із величиною ІМТ ($r_s = -0,325$; $p = 0,045$), що свідчить про тенденцію до зниження Z-score при збільшенні ІМТ.

Стан хронічної гіперглікемії призводить до порушень особливостей мінеральної щільності кісткової тканини, причому вираженість порушень може корелювати зі ступенем важкості порушення вуглеводного обміну. Серед підлітків зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини стан компенсації ЦД 1 типу (за рівнем цільового глікованого гемоглобіну) мали лише 17,65% (n=3), стан субкомпенсації – 29,41% (n=5) і стан декомпенсації захворювання склав найбільшу частку – 52,94% (n=9) (рис. 5.5.).

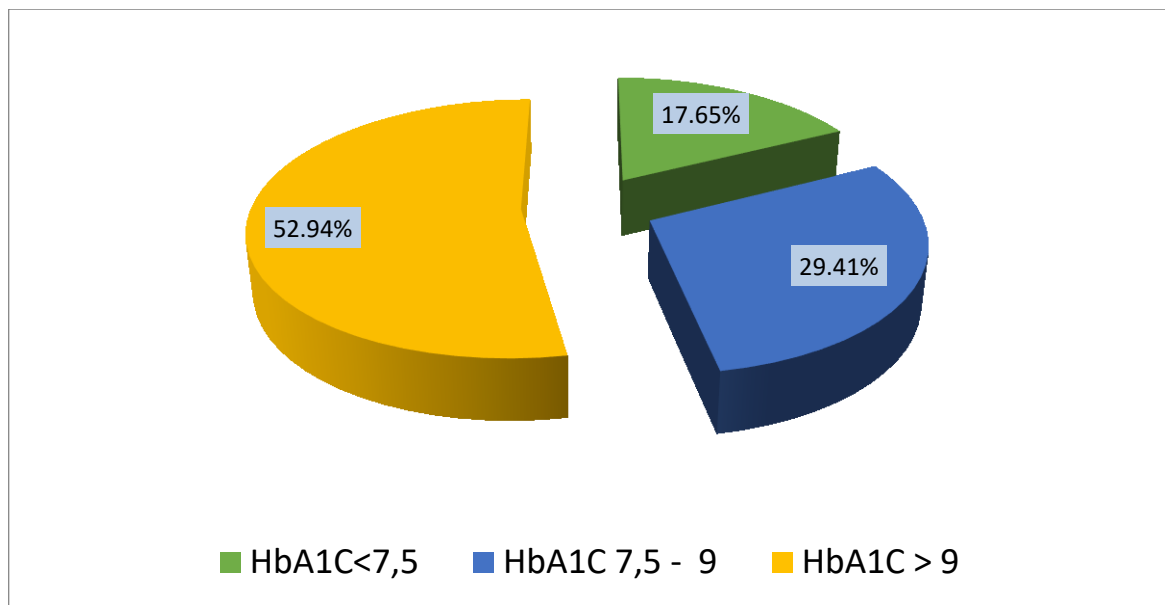


Рис. 5.5. Стан компенсації цукрового діабету 1 типу серед підлітків основної групи з НМЦКТ.

У дітей із рівнем цільового глікованого гемоглобіну <7,5% показник Z-score набував значення $-0,35 \pm 0,43$. Натомість показник Z-score знижувався по мірі зростання рівня глікованого гемоглобіну. Так, у підлітків із субкомпенсованим ЦД 1 типу (HbA1C 7,6-9%) значення Z-score становило $-0,5 \pm 0,24$ та у підлітків із декомпенсованим перебігом захворювання (HbA1C >9%) відповідно $-0,97 \pm 0,31$ ($p < 0,05$).

Аналіз закономірностей формування остеопенії у дітей із ЦД 1 типу встановив, що відхилення від вікових нормативних значень МЦКТ (критерій Z-score) мав негативні кореляційні зв'язки із рівнем цільового глікованого гемоглобіну ($r_s = -0,653$; $p < 0,05$).

У подальшому нашому дослідженні був проведений аналіз значення Z -score у підлітків, хворих на ЦД 1 типу залежно від віку початку захворювання та його тривалості. У підлітків із НМЩКТ середній вік початку ЦД 1 типу становив $10,5 \pm 1,58$ років та середня тривалість захворювання складала $4,7 \pm 1,32$ років.

Наявність прямого достовірного взаємозв'язку між тривалістю захворювання та показником Z -score підтверджує і позитивний коефіцієнт кореляції помірної сили ($r_s=0,47$; $p<0,001$).

Одним із завдань дослідження було встановити взаємозв'язок між рівнем загального Ca (Ca), іонізованого Ca (Ca^{++}) та рівнем вітаміну D у обстежених дітей. За допомогою дисперсійного аналізу ANOVA нами не виявлено вірогідної відмінності між показниками рівня Ca^{++} та Ca загального у підлітків з ЦД 1 типу, яким була проведена рентгенологічна денситометрія та підлітків основної групи з нормальними показниками МЩКТ ($p=0,0628$) і дітей контрольної групи ($p=0,0534$). (Додаток Б, табл. Б.3.)

Необхідно зазначити, що нами не було виявлено вірогідної залежності між показниками Ca загального, Ca^{++} в сироватці крові залежно від статусу вітаміну D.

Крім того, нами не виявлено вірогідної різниці між показниками рівнів Ca загального та Ca^{++} у дітей залежно від стану компенсації ЦД 1 типу. За результатами кореляційного аналізу у підлітків, хворих на ЦД 1 типу у стадії компенсації ($HbA1C < 7,5\%$) показники Ca загального та Ca^{++} не корелювали із рівнем 25(OH)D. Однак, рівень загального кальцію зворотно корелював із 25(OH)D у підлітків із субкомпенсованим ($r_s = -0,35$; $p < 0,001$) та декомпенсованим ЦД 1 типу ($r_s = -0,45$; $p < 0,001$). Таким чином, ймовірно, щоб компенсувати зниження вмісту кальцію у позаклітинній рідині в умовах порушення системи адаптації відбувається активна резорбція кістки, проте лише за рахунок прогресуючої остеопенії.

Натомість, нами виявлена вірогідна відмінність між показниками Ca^{++} в сироватці крові підлітків з НМЩКТ залежно від тривалості ЦД 1 типу. Отримані дані представлені у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Характеристика загального кальцію та іонізованого кальцію у підлітків із ЦД 1 типу та НМЦКТ залежно від тривалості захворювання

Тривалість захворювання	Кальцій загальний (ммоль/л)	Кальцій іонізований (ммоль/л)
До 1 – го року, n=3	2,4±0,132	1,4±0,04
1 – 4 років, n=6	2,42±0,114	1,34±0,2
5 та більше років, n=8	2,4±0,101	1,19±0,04*

Примітка: * - достовірна відмінність між рівнем іонізованого кальцію у підлітків із тривалістю захворювання 5 і більше років та 1-4 роки до тривалості хвороби до 1-го року ($p < 0,05$).

Як видно з табл. 5.6 рівні загального кальцію в крові підлітків з НМЦКТ вкладались у вікові норми та не мали вірогідної відмінності в залежності від тривалості захворювання. Однак рівні Ca^{++} були вірогідно нижчими серед підлітків з тривалістю ЦД 1 типу 5 та більше років ($1,19 \pm 0,04$ ммоль/л) в порівнянні з рівнями Ca^{++} при тривалості хвороби менше 1 року ($1,4 \pm 0,04$ ммоль/л) та 1-4 роки ($1,34 \pm 0,2$ ммоль/л). Так, відомо, що рівні іонізованого кальцію залежать від рівнів рН в позаклітинній рідині за рахунок процесів зв'язування кальцію з альбуміном крові. Алкалоз може призводити до зниження рівня іонізованого кальцію, тоді як, ацидоз, навпаки призводить до підвищення рівня іонізованого кальцію. Як відомо, маніфестація ЦД 1 типу у дітей, як правило, відбувається в умовах ацидозу, що і могло спричинити більш високі показники іонізованого Ca серед обстежених дітей з тривалістю ЦД до 1 року. Необхідно відмітити, що серед підлітків з остеопенією (n=17) 82,35 % обстежених мали дефіцит вітаміну D, двоє мали недостатність вітаміну D, що склало 11,76 % обстежених, та лише одна дитина мала достатній рівень даного вітаміну (5,88 %).

Таким чином, у групі підлітків із ЦД 1 типу за показником Z-score, що трактується як МЦКТ нижче очікуваної для даного віку, 89,47 % дітей мають

зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Середній вік дітей, які мають Z-score поза межами норми (нижче -2) склав $14,9 \pm 2,4$ років, що відповідає пізньому пуберату. Отримані нами показники DXA достовірно не відрізнялися залежно від гендерної приналежності. Однак, показник зниження кісткової маси (значення Z-score) у підлітків із ЦД 1 типу вірогідно нижчий показника групи контролю як серед дівчаток, так і серед хлопців ($p < 0,05$).

У підлітків із ЦД 1 типу при тривалості захворювання 5 та більше років частота остеопенічного синдрому становила 47,1 %. Зниження МЩКТ серед підлітків із цукровим діабетом 1 типу асоціюється із тривалістю захворювання 5 та більше років.

Середній рівень вітаміну D у підлітків, у яких була проведена рентгенологічна денситометрія, становив $16,28 \pm 2,14$ нг/мл, що відповідало його дефіциту. Переважна більшість підлітків ($n=14$, 82,35 %) мали статус дефіциту вітаміну D із найнижчим рівнем МЩКТ (показник Z-score - $0,94 \pm 0,45$ Me (Lq-Uq) - 0,71 (-1,02 – -0,10), $p < 0,05$). Встановлено достовірно середньої сили прямий зв'язок між показником рівня вітаміну D при його дефіциті та значенням Z-score ($r_s = 0,625$; $p < 0,01$).

За наявності остеопенічного синдрому серед підлітків, хворих на ЦД 1 типу не було виявлено осіб із підвищеною масою тіла як при зниженні, так і при збереженій МЩКТ (за значенням Z-score). Аналіз закономірностей формування остеопенічного синдрому у дітей із ЦД 1 типу встановив, що відхилення від вікових нормативних значень МЩКТ (критерій Z-score) має негативний кореляційний зв'язок із величиною ІМТ ($r_s = -0,325$; $p = 0,045$), що свідчить про тенденцію до зниження показника Z-score при збільшенні ІМТ у хлопців.

Встановлено, що порушенню особливостей мінеральної щільності кісткової тканини сприяє стан хронічної гіперглікемії, який корелює зі ступенем важкості порушення вуглеводного обміну. Серед підлітків зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини стан компенсації ЦД 1 типу мали лише 17,65 % обстежених, стан субкомпенсації – 29,41 % та декомпенсації – 52,94 % хворих.

Рівень глікованого гемоглобіну мав негативний кореляційний зв'язок із критерієм Z-score ($r_s = -0,653$; $p < 0,05$).

Зниження МЩКТ (за показником Z-score) асоціюється із тривалістю захворювання (встановлений достовірний кореляційний зв'язок $r_s = 0,47$; $p < 0,001$).

У ході дослідження не виявлено вірогідної відмінності між показниками рівня Ca^{++} та Ca загального у підлітків хворих на ЦД 1 типу, яким була проведена рентгенологічна денситометрія та підлітків контрольної групи ($p = 0,0534$).

Однак, виявлена вірогідна відмінність рівня Ca^{++} у сироватці крові дітей, хворих на ЦД 1 типу з НМЩКТ, залежно від тривалості захворювання. Рівень Ca^{++} у сироватці крові вірогідно знижувався зі збільшенням тривалості ЦД 1 типу у дітей із НМЩКТ.

Рівень загального Ca зворотно корелював із 25(OH)D у підлітків із субкомпенсованим ($r_s = -0,35$; $p < 0,001$) та декомпенсованим ЦД 1 типу ($r_s = -0,45$; $p < 0,001$).

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами в статті у фаховому науковому виданні України [3] та тезах ІХ з'їзду ендокринологів України [39].

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ НОРМАЛІЗАЦІЇ ВМІСТУ ВІТАМІНУ D НА КОМПЕНСАЦІЮ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ПІДЛІТКІВ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Оскільки стан вуглеводного обміну при ЦД 1 типу впливає на кістковий метаболізм у дітей за рахунок вмісту 25(OH)D доцільним є застосування препаратів вітаміну D у комплексному лікуванні захворювання. Позитивні ефекти препаратів вітаміну D при лікуванні хворих на ЦД 1 типу, свідчать про те, що дане призначення може бути патогенетично обґрунтоване.

Методом рандомізації проведений розподіл частини підлітків основної групи на дві підгрупи: 1 підгрупа - 25 хворих (13 хлопчиків та 12 дівчаток), які отримували стандартну інсулінотерапію ЦД 1 типу з метою компенсації захворювання, 2 підгрупа - 25 хворих (13 хлопчиків та 12 дівчаток), яким додатково до стандартної інсулінотерапії призначали лікарський препарат вітаміну D у дозі 2000 МО, що відповідає рекомендаціям Американської Академії Педіатрії щодо дозування препаратів холекальциферолу у дитячому віці, протягом 3 місяців. Групи пацієнтів були співставленні за віком, статтю, тривалістю ЦД 1 типу, рівнем глюкози крові, глікованим гемоглобіном та рівнем вітаміну D (табл. 6.1).

На фоні лікування вітаміном D не спостерігалось побічних дій препарату та потреби у його відміні.

Вік пацієнтів обох підгруп не повністю співпадав, однак достовірно не відрізнявся між собою. Пацієнти підгрупи 1 відносились до більш раннього пубертатного віку, пацієнти 2 підгрупи – до більш пізнього пубертату, що не впливає на мету дослідження даного завдання, а саме покращення компенсації цукрового діабету. Розподіл підлітків за статтю був рівномірним. За ключовими показниками вуглеводного обміну та вмістом вітаміну D в крові підгрупи не відрізнялись (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Клінічна та лабораторна характеристика хворих
на цукровий діабет 1 типу**

Показник	Підгрупа 1, n=25 Me (Q 25;75)	Підгрупа 2, n=25 Me (Q 25;75)
Вік, роки	13,9 (11,9; 14,9)	15,2 (13,2; 17,2)
ІМТ, кг/м ²	18,57 (15,7; 20,98)	18,43 (15,2; 20,34)
Тривалість ЦД типу, роки	4,2 (3,2; 5,2)	4,5 (3,5; 5,5)
Середній рівень глюкози натще, ммоль/л	8,8 (7,6; 10,8)	9,2 (8,0; 11,2)
НbA1c, %	10,06 (9,5; 13,0)	10,61 (9,0; 13,2)
Вітамін D, нг/мл	17,62 (15,4; 19,1)	17,23 (14,8; 18,9)

Усі підлітки, які хворіють на ЦД 1 типу, згідно настанов консенсусу з клінічної практики Міжнародного товариства ЦД у дітей та підлітків (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines, 2022 р.) отримували стандартну інтенсивну терапію базальними та прандіальними людськими генно-інженерними інсулінами або їх аналогами з кінцевою метою досягнення стабілізації вуглеводного обміну.

Згідно оцінених параметрів вуглеводного обміну через 3 місяці спостереження серед підлітків 1 підгрупи рівень гліколізованого гемоглобіну знизився на 11,9 % (з 10,06 % до 8,86 %), у 2 підгрупі підлітків, які додатково до інсулінотерапії отримували препарати холекальциферолу, рівень НbA1C знизився на 13,3 % (з 10,61 % до 9,2 %) ($p < 0,05$). Концентрація рівня глюкози натще на початку та через 3 місяці спостереження також достовірно знизилась у дітей обох підгруп: на 7,95 % (з 8,8 ммоль/л до 8,1 ммоль/л) серед підлітків 1 підгрупи та на 8,7 % (з 9,2 ммоль/л до 8,4 ммоль/л) серед підлітків 2 підгрупи, які додатково отримували препарати холекальциферолу ($p < 0,05$). Отже, по досліджуваним показникам вуглеводного обміну нами виявлена вірогідна різниця між

показниками глюкози натще та глікозильованого гемоглобіну між підлітками 1 та 2 підгрупи залежно від призначеного лікування (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Показники вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 1 типу
залежно від лікування**

Показник	Підгрупа 1, n=25		Підгрупа 2, n= 25	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Середній рівень глюкози натще, ммоль/л	8,8 (7,6; 10,8)	8,1 (7,1; 9,7)*	9,2 (8,0; 11,2)	8,4 (7,2; 10,3)*
НbA1c, %	10,06 (9,5; 13,0)	8,86 (8,5; 10,04)*	10,61 (9,0; 13,2)	9,2 (8,8; 10,5)*

Примітка: * - вірогідна відмінність між показниками до та після лікування у межах підгрупи ($p < 0,05$).

Заслуговує на увагу більш детальна оцінка впливу призначення вітаміну D у комплексному лікуванні ЦД 1 типу на середній цільовий рівень глікованого гемоглобіну у обстежених підлітків (табл. 6.3).

Згідно отриманих нами даних, призначена корекція лікування та призначення препаратів холекальциферолу (в підгрупі 2) мало позитивну динаміку в обох групах обстежених дітей. Так, у підгрупі дітей, які отримували стандартну терапію захворювання у 1,5 рази зменшилося кількість хворих із декомпенсованим ЦД 1 типу; у 4 рази збільшилася кількість дітей із компенсованим ЦД 1 типу та у 1,5 рази із субкомпенсованим станом після отриманого корегованого стандартного лікування захворювання.

Разом із тим, варто зазначити, що вірогідно ефективнішим було призначення корегованого стандартного лікування в поєднанні з препаратами холекальциферолу у 2 підгрупі дітей хворих на ЦД 1 типу. Так, у даній підгрупі

пацієнтів у 2,7 разів зменшилася кількість хворих із декомпенсованим ЦД 1 типу ($\chi^2=7,58$; $p<0,05$), у 1,75 разів збільшилося кількість хворих із субкомпенсованим та у 5 разів із компенсованим ЦД 1 типу, ($\chi^2=5,34$; $p=0,042$). Отримані дані наведені в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

**Стан компенсації цукрового діабету 1 типу у обстежених підлітків
залежно від лікування**

Показник	Підгрупа 1 n=25		Підгрупа 2 n= 25	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Компенсація, HbA1C<7,5 %	1 (4 %)	4 (16 %) *	1 (4 %)	5 (20 %) *
Субкомпенсація, HbA1C 7,6-9,0%	6 (24 %)	9 (36 %)	8 (32 %)	14 (56 %) *;**
Декомпенсація, HbA1C>9%	18 (72 %)	12 (48 %) *	16 (64 %)	6 (24 %) *;**

Примітка. * - вірогідна відмінність між показниками у дітей до та після лікування ($p<0,05$);

** - вірогідна відмінність між показниками у дітей 1 та 2 підгрупи після лікування ($p<0,05$).

У подальшому дослідженні нами проведений аналіз рівня глікованого гемоглобіну у підгрупах підлітків з ЦД 1 типу залежно від лікування та стану компенсації захворювання. У підлітків обох підгруп спостерігалась позитивна динаміка зниження глікованого гемоглобіну через 3 місяці лікування та залежала від стану компенсації ЦД 1 типу до лікування.

Рівень глікемічного контролю — HbA1c у групі компенсованих хворих на ЦД 1 типу в 1 підгрупі дітей у середньому знизився на 10,54 % ($p=0,063$) через 3

місяці лікування, а у 2 підгрупі обстежених дітей з компенсованим ЦД - на 13,2 % ($p=0,072$). Необхідно відмітити, що в обох підгрупах підлітків з ЦД 1 типу, які мали компенсацію захворювання, зміни були статистично незначущими порівняно з вихідним рівнем HbA1C (рис. 6.1).

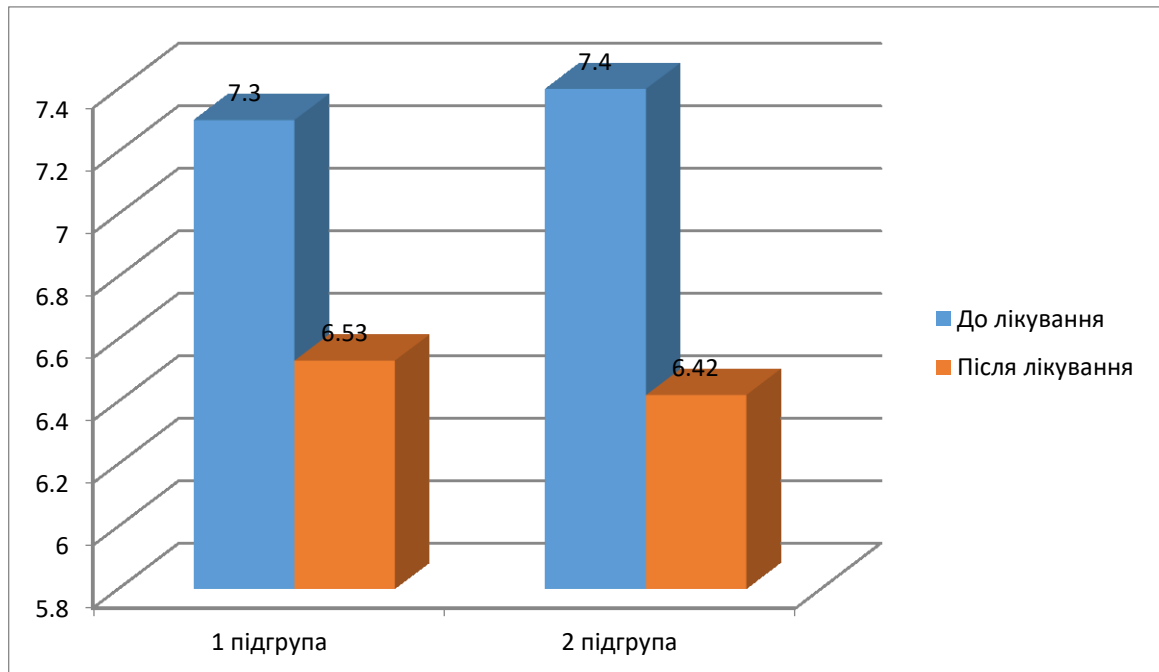


Рис. 6.1. Показники глікованого гемоглобіну у дітей із компенсованим цукровим діабетом 1 типу залежно від лікування (%).

У субкомпенсованому стані хворих на ЦД 1 типу спостерігалась наступна динаміка глікованого гемоглобіну: серед підлітків 1 підгрупи ми відзначили тенденцію до зниження HbA1c на 7,2 % ($p=0,532$), а у дітей 2 підгрупи на 8,56 % ($p=0,513$) (рис. 6.2). Нами також не виявлено достовірної різниці показників рівня HbA1C між підгрупами обстежених дітей до і після їх відповідного лікування.

Однак, кількість підлітків, які перебували в стані субкомпенсації зросла в обох підгрупах на 3 і 6 пацієнтів відповідно. Це вказує на наявність позитивної тенденції в компенсації цукрового діабету саме в підгрупі підлітків з ЦД 1 типу, які отримували препарати холекальциферолу.

Дані щодо показників глікованого гемоглобіну у дітей із субкомпенсованим станом ЦД 1 типу до і після лікування наведені на рис.6.2.

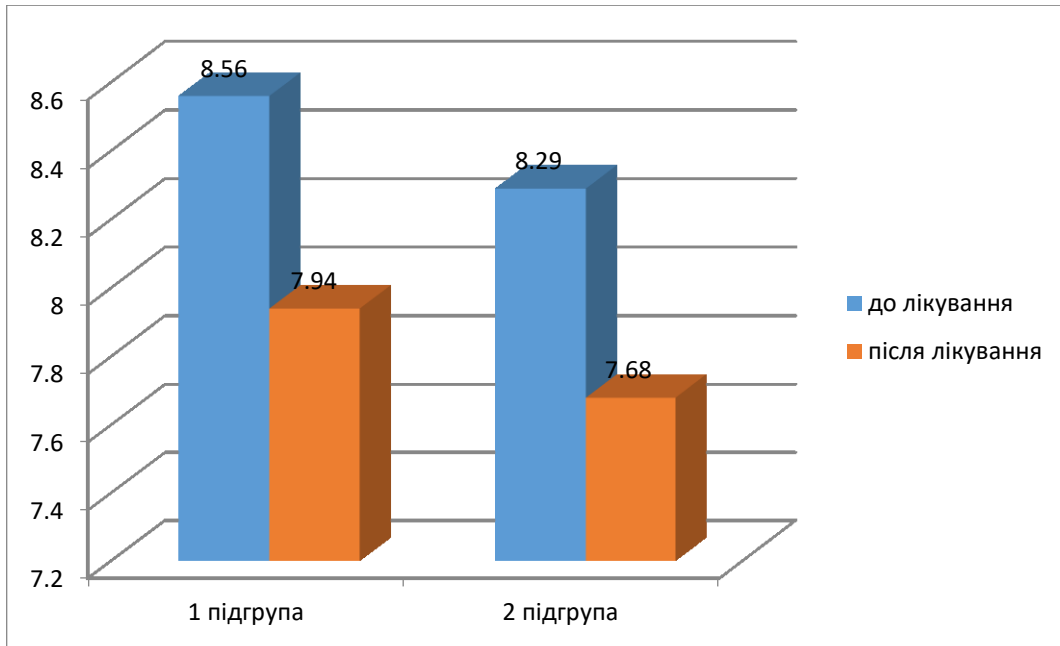


Рис. 6.2. Показники глікованого гемоглобіну у дітей із субкомпенсованим станом ЦД 1 типу до і після лікування (%).

Необхідно звернути увагу, що при декомпенсованому стані ЦД 1 типу, що спостерігався серед більшості обстежених обох підгруп, через 3 місяці лікування нами виявлені позитивні статистично значимі відмінності показника глікованого гемоглобіну у порівнянні із даними до та після лікування залежно від підгрупи досліджених підлітків (рис. 6.3).

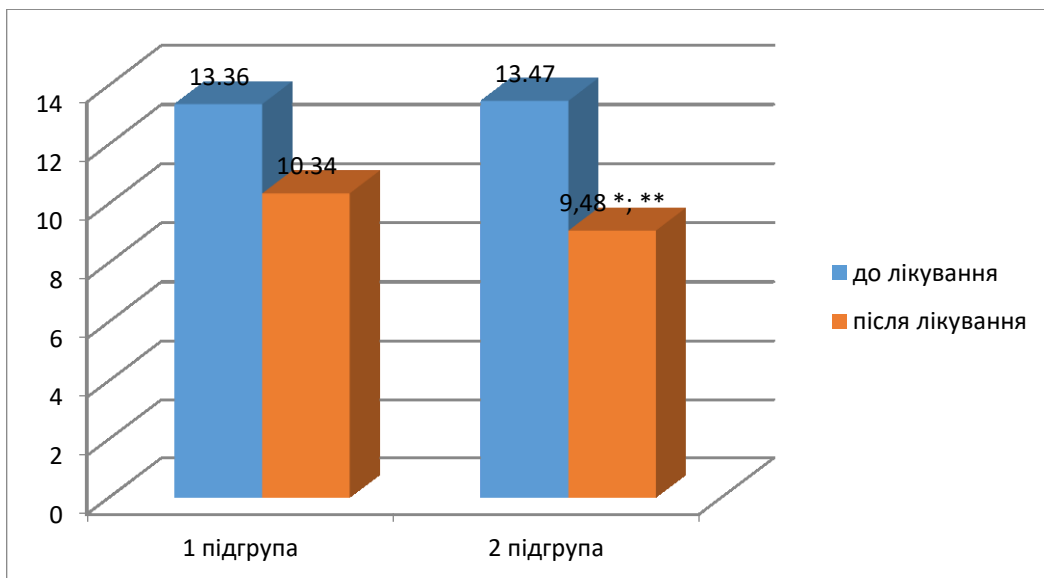


Рис. 6.3 – Показники глікованого гемоглобіну у дітей із декомпенсацією цукрового діабету 1 типу залежно від лікування (%).

Примітки: * - вірогідна відмінність між показниками до та після лікування у межах групи ($p=0,035$);

** - вірогідна відмінність між показниками дітей 1 та 2 підгруп після лікування ($p=0,030$).

Так, у дітей 1 підгрупи, які отримували лише кореговану інсулінотерапію, зниження HbA1c відбулося на 16,34 % ($p = 0,043$), тоді як у підлітків 2 підгрупи, які додатково до стандартної корегованої інсулінотерапії ЦД 1 типу отримували препарати вітаміну D, зниження HbA1c було на 23,98 % ($p=0,035$). При цьому виявлено, що у підлітків 2 підгрупи зниження HbA1c було на 31,9 % більше ніж у пацієнтів 1 підгрупи, ($\chi^2=5,67$; $p=0,030$).

Проведений аналіз показників рівнів кальцію (Ca загальний та Ca іонізований) у обстежених підлітків залежно від їх лікування (рис.6.4).

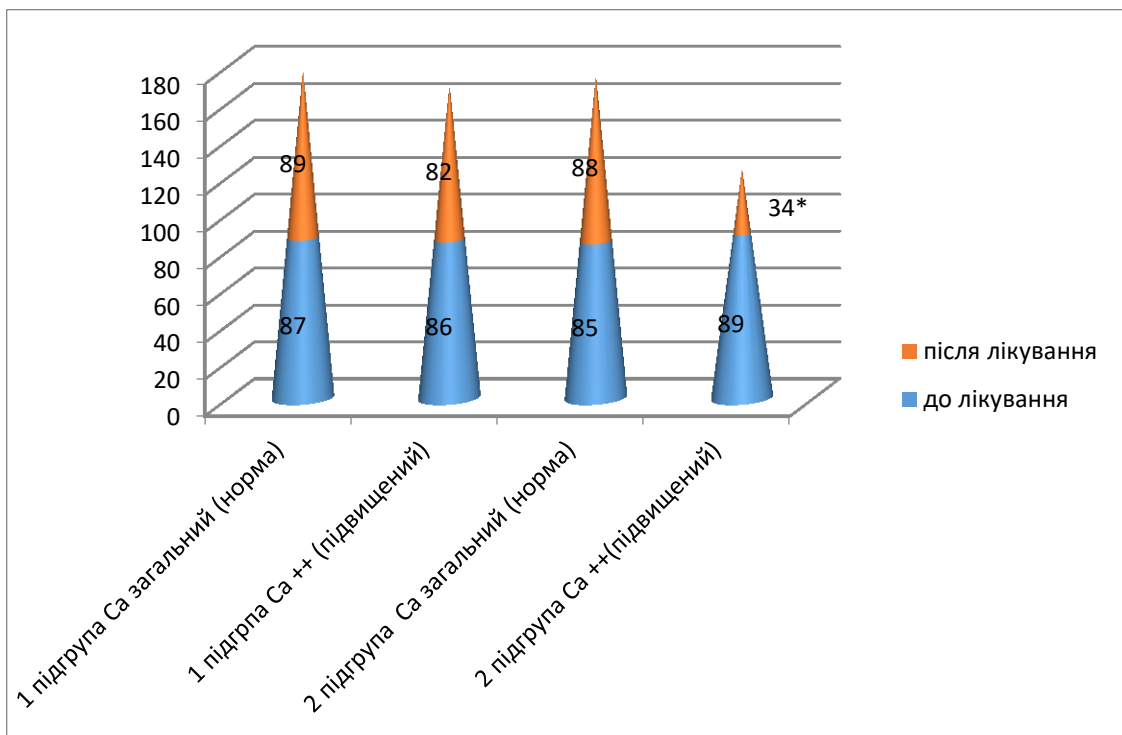


Рис. 6.4. Показники рівнів кальцію у підлітків з ЦД 1 типу залежно від тактики лікування (%).

Примітка: * - вірогідна відмінність між показниками рівнів іонізованого кальцію у підлітків 2 підгрупи до і після лікування ($p<0,05$).

Показник іонізованого кальцію в сироватці крові до лікування був підвищеним у 86 % дітей у підгрупі із призначенням стандартної інсулінотерапії та після лікування - у 82 %, проте достовірної різниці виявлено не було ($\chi^2=0,45$; $p=0,56$) (рис. 6.4). Натомість, у 2 підгрупі пацієнтів до початку лікування відсоток дітей, які мали підвищений вміст іонізованого Ca в сироватці крові складала 89%, а через 12 тижнів на фоні стандартної інсулінотерапії із додаванням препаратів холекальциферолу їх відсоток вірогідно зменшився до 34 % ($\chi^2=6,47$; $p<0,05$). Отримані результати свідчать, що препарати вітаміну D при ЦД 1 типу сприяють нормалізації обміну кальцію в сироватці крові.

Проведений аналіз рівнів загального кальцію в обох підгрупах підлітків довів, що у результаті отриманого лікування серед пацієнтів обох підгруп, не було виявлено статистично вірогідних відмінностей між показниками рівня загального кальцію.

Ми дослідили зміни статусу вітаміну D залежно від підходів в лікуванні ЦД 1 типу у підлітків. Так, 1 та 2 підгрупи підлітків були рандомізовані щодо рівня вітаміну D до початку лікування (рис. 6.5). В 1 підгрупі обстежених було лише 3 підлітків (12 %) із недостатністю 25(OH)D та 22 підлітки (88 %) мали дефіцит вітаміну D у сироватці крові. У підлітків 2 підгрупи лише 2 дитини (8 %) були із недостатністю та 23 підлітки (92 %) мали дефіцит вітаміну D у сироватці крові. Необхідно зазначити, що у обох підгрупах не було жодної дитини із достатнім рівнем вітаміну D у сироватці крові до початку лікування та більшість підлітків обох підгруп мали дефіцит вітаміну D.

Згідно отриманих даних, динаміка статусу вітаміну D у підлітків з ЦД 1 типу набувала достовірної різниці після проведеного відповідного лікування. У підлітків з ЦД 1 типу 1 підгрупи, які отримували лише стандартну інсулінотерапію, збільшилася кількість дітей із дефіцитом вітаміну D (з 88 % до 96 %, 24 підлітки) та лише 1 дитина залишилась у статусі недостатності вітаміну D у сироватці крові. Разом з тим, достовірної різниці щодо статусу вітаміну D у межах 1 підгрупи підлітків до і після лікування не виявлено. Тоді як у підлітків 2 підгрупи, які поряд із стандартною корегованою базисно-болюсною інсулінотерапією отримували і

препарати холекальциферолу, через 3 місяці спостереження показники статусу вітаміну D вірогідно покращилися як у межах підгрупи, так і у порівнянні з рівнем вітаміну D у підлітків 1 підгрупи (рис. 6.5).

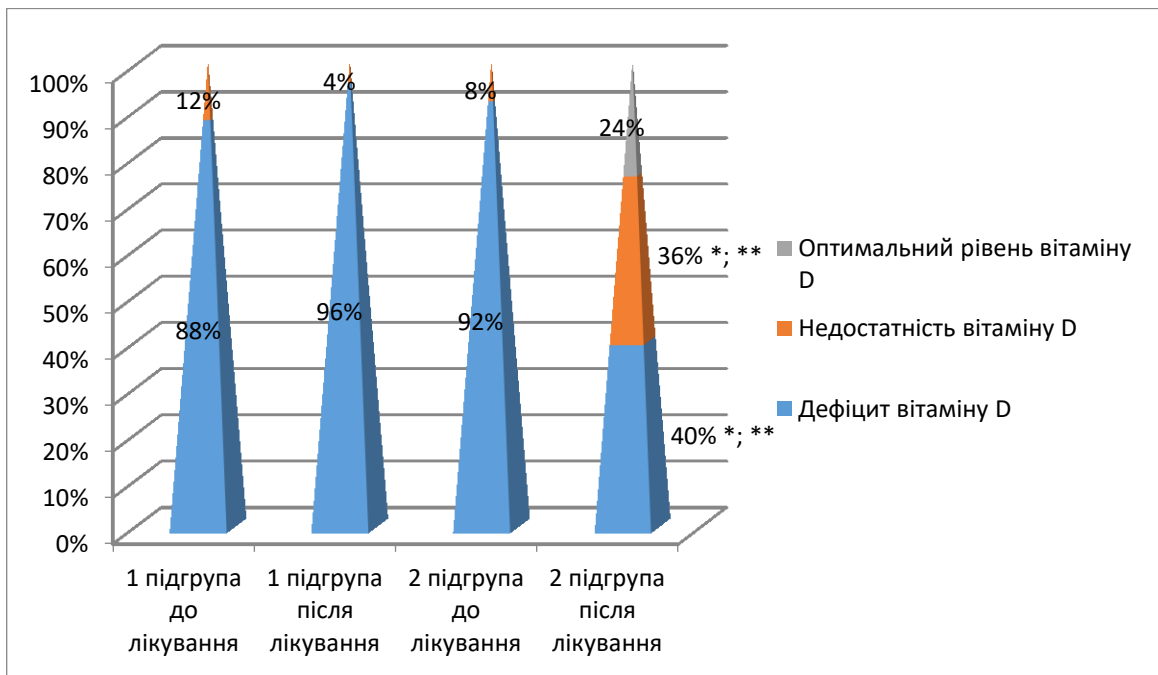


Рис. 6.5. Статус вітаміну D у підлітків з ЦД 1 типу обох підгруп до і після лікування.

Примітки: * - вірогідна відмінність між статусом вітаміну D у підлітків 2 підгрупи на фоні лікування ($p < 0,05$);

** - вірогідна відмінність між статусом вітаміну D між підлітками 1 та 2 підгруп після лікування ($p < 0,05$).

Так, у підгрупі обстежених, які отримували вітамін D збільшилась кількість пацієнтів із недостатністю 25(OH)D (з 8 % до 36 %, 9 підлітків) та, відповідно, суттєво достовірно зменшилась кількість підлітків із дефіцитом вітаміну D (з 92 % до 40 %, 10 підлітків), ($\chi^2=4,06$, $p < 0,05$). Особливо необхідно відзначити, що у 6 підлітків (24 %) 2 підгрупи вітамін D набув статусу оптимального рівня після проведеного комплексного лікування (корегована інсулінотерапія з препаратами вітаміну D) (рис. 6.5).

Проведений аналіз рівнів вітаміну D у сироватці крові обстежених підлітків залежно від його статусу до і після лікування представлено в табл. 6.4. У

групі підлітків, які приймали виключно стандартну інсулінотерапію продемонстрована тенденція до підвищення рівня вітаміну D у сироватці крові при його недостатності, але він не досягав рівня статистичної значущості. Разом із тим рівень вітаміну D при його дефіциті через 3 місяці спостереження не мав відхилень від його значення до лікування у підлітків 1 підгрупи.

Необхідно зазначити, що базисно-болусна корегована інсулінотерапія спільно з препаратами вітаміну D супроводжувалася достовірними позитивними змінами рівня 25(OH)D у сироватці крові та самопочуттям пацієнтів. Так, рівень вітаміну D достовірно підвищувався в групі з дефіцитом 25(OH)D з $12,52 \pm 2,07$ нг/мл до $16,87 \pm 2,04$ нг/мл (на 21,8 %) за 3 місяці лікування ($p < 0,05$). Така ж тенденція спостерігалася і в групі з недостатністю вітаміну D (на 16,7 %) ($p < 0,05$). Важливо, що зростання рівня вітаміну D до оптимального його значення в сироватці крові ($38,2 \pm 2,05$ нг/мл) має місце у підлітків з ЦД 1 типу 2 підгрупи на фоні лікування (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Рівень вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу залежно від тактики лікування

Статус вітаміну D	Підгрупа 1 n=25		Підгрупа 2 n=25	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Дефіцит, нг/мл	$12,36 \pm 2,02$	$12,67 \pm 2,08$	$12,52 \pm 2,07$	$16,87 \pm 2,04^*; **$
Недостатність, нг/мл	$22,87 \pm 2,16$	$24,3 \pm 2,14$	$22,34 \pm 2,11$	$26,8 \pm 2,13^*; **$
Оптимальний рівень, нг/мл	-	-	-	$38,2 \pm 2,05$

Примітки: * - вірогідна відмінність між показниками рівнів вітаміну D серед підлітків 2 підгрупи до і після лікування в групах дефіциту та недостатності вітаміну D ($p < 0,05$);

** - вірогідна відмінність між показниками рівня вітаміну D у підлітків 1 та 2 підгруп після лікування ($p < 0,05$).

Таким чином, додаткове призначення до стандартної терапії вітаміну D протягом трьох місяців у дітей хворих на ЦД 1 типу, характеризувалося доброю переносимістю, мало позитивний вплив на вуглеводний та кальцієвий обмін.

Прийом вітаміну D у підгрупі 2 асоціювався із підвищенням його рівня в сироватці крові, що підтверджувалося також зміною статусу вітаміну D у підлітків з ЦД 1 типу.

При проведеній корекції дефіциту вітаміну D у підлітків з ЦД 1 типу спостерігалось вірогідне покращання стану компенсації захворювання. Так, через 3 місяці корегованого лікування ЦД 1 типу у підлітків, концентрація 25(OH)D в сироватці крові зросла, що корелювало зі статистично значущим зниженням рівня HbA1c порівняно із вихідними показниками до лікування.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами в статті фахового наукового видання України [1] та в тезах науково-практичної конференції [8].

Аналіз і узагальнення результатів дослідження

Цукровий діабет належить до числа найпоширеніших захворювань серед населення та розглядається науковцями як пандемія з неухильною тенденцією до зростання у всіх вікових групах. Аналізуючи дані Міжнародної Діабетичної асоціації, відомо, що кількість дітей та підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу в світі перевищує 1,1 млн., а приріст захворюваності в даній віковій групі складає 129 000 нових випадків ЦД 1 типу на рік. Дані показники засвідчують значну поширеність патології і серед дитячого населення, яка при несприятливому перебігу, в подальшому може призводити до розвитку хронічних діабетичних ускладнень та знижувати сприятливий прогноз, а також якість життя пацієнта з ЦД [123, 142].

Тенденція до стрімкого поширення хвороби серед дитячого населення спостерігається і в Україні, де станом на 2021 рік майже 11 200 дітей хворіє на ЦД 1 типу, що складає 15,0 на 10 тис. дитячого населення. Згідно даних реєстру МОЗ України показник поширеності ЦД 1 типу серед дітей віком 0—18 років у 2021 р. збільшився порівняно з 2012 р. на 46,2 % [10].

Враховуючи те, що підлітковий вік є особливим періодом розвитку дитини, який бере початок з моменту маніфестації процесів статевого дозрівання та закінчується фізіологічною зрілістю організму та під час якого має місце одночасне поєднання стрімкого фізичного, статевого, а також психосоціального розвитку дитини, викликає зацікавленість аналіз особливостей перебігу захворювання даної вікової групи. Фізіологічні зміни організму в основному пов'язані з роботою ендокринних залоз, але також модулюються і екзогенними факторами, які мають здатність порушувати перебіг фізіологічних процесів пубертату [67].

На ряду зі зростаючою поширеністю ЦД 1 типу серед молоді, дефіцит вітаміну D, згідно даних авторів, також являє собою пандемію, що охоплює велику частину загальної популяції, включаючи дітей та підлітків [146].

Багатогранний фізіологічний вплив вітаміну D на функцію β -клітин підшлункової залози привертає увагу багатьох дослідників, що відображається в літературних джерелах [47, 155, 165]. За сучасними даними вітамін D розглядається як гормон, що зумовлено його поліфункціональним впливом на організм людини. Згідно результатів досліджень щодо наявності рецепторів вітаміну D у різних клітинах тканин організму, включаючи β -клітини підшлункової залози, є можливість розглядати дефіцит та недостатність даного вітаміну, як одну з складових частин перебігу аутоімунних процесів, у тому числі і цукрового діабету 1 типу [45, 97].

Враховуючи вищезазначене, метою даної дисертаційної роботи є вивчення питань оптимізації глікемічного контролю у підлітків з ЦД 1 типу на фоні дефіциту вітаміну D.

Відомо, що у хворих на цукровий діабет персистенція хронічної гіперглікемії призводить і до низки мінеральних порушень кісткової тканини, що є особливо актуальним в пубертатному віці, адже саме в цей час відбувається стрімкий лінійний ріст підлітка, а також формування піку кісткової маси [158, 170].

Саме поєднання порушень вуглеводного обміну з активними процесами росту та дозрівання організму в сукупності з недостатнім забезпеченням вітаміном D може чинити мультифакторіальний вплив як на стан обмінних процесів в цілому, так і на склад та мінеральну щільність кісткової тканини дитячого організму, що і вивчалось в даній дисертаційній роботі.

Епідеміологічні дані про поширеність дефіциту вітаміну D серед дітей хворих на ЦД 1 типу досить рідкісні і недостатньо вивчені в більшості країн. Результати популяційних досліджень останніх років вказують на те, що поширеність гіповітамінозу D серед дитячого населення із ЦД є значною [45, 132]. Дані щодо забезпеченості вітаміном D серед дитячого населення України на сьогоднішній день є недостатньо вивченими. Однак, відомо, що ступінь забезпеченості вітаміном D серед підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу є незадовільною, що і знайшло своє відображення в нашій науковій роботі [38].

При вивченні поширеності дефіциту та недостатності вітаміну D у підлітків,

які хворіють на цукровий діабет 1 типу був зроблений акцент на стать, вік, тривалість захворювання, вік манифестації цукрового діабету, місце проживання та сезонність обстеження. Були встановлені особливості показників вуглеводного обміну, стану компенсації захворювання, проаналізовано наявність діабетичних мікроангіопатій, а також ризики їх формування на фоні недостатнього забезпечення вітаміном D серед підлітків хворих на цукровий діабет. Вивчено морфофункціональний стан кісткової системи та кальцієвого обміну серед підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Аналізуючи результати статистичної обробки отриманих даних, оцінено вплив рівня 25-гідроксिवітаміну D на перебіг цукрового діабету 1 типу в підлітковому віці та визначено ефективність призначення препаратів холекальциферолу серед підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу щодо стану компенсації захворювання.

Для досягнення мети та вирішення поставлених задач досліджувалась вибірка, що налічувала 124 дитини віком від 10 до 18 років. Основна група налічувала 91 дитину з цукровим діабетом 1 типу, які знаходились на лікуванні в Вінницькому обласному високоспеціалізованому ендокринологічному центрі. Середній вік підлітків з ЦД 1 типу склав $14,43 \pm 2,18$ років, розподіл за статтю був майже пропорційним (45 дівчат та 46 хлопців), що відповідає, в цілому, літературним даним по незначному привалюванню цукрового діабету 1 типу у чоловіків, ніж у жінок в даній віковій групі пацієнтів [139].

Контрольна група включала 33 соматично здорових підлітки (16 дівчат та 17 хлопців), середній вік яких склав $14,21 \pm 2,07$ років. Склад контрольної групи був репрезентативним за віком та кількістю представників чоловічої та жіночої статі відповідно до груп обстежених.

Діагностика та верифікація раніше встановленого клінічного діагнозу цукрового діабету 1 типу проводилось відповідно до критеріїв Американської діабетологічної асоціації (ADA), настанов Міжнародної асоціації по вивченню цукрового діабету 1 типу у дітей (ISPAD) та згідно протоколу Наказу МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча ендокринологія" із змінами, внесеними згідно з

Наказами Міністерства охорони здоров'я № 55 від 03.02.2009 р. та № 864 від 07.10.2013 р.” [27, 79].

З метою розподілу щодо ступеня забезпеченості вітаміном D нами було використано дані Інституту медицини (Institute of Medicine) та Комітету ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee) щодо нормативних показників рівня вітаміну D: дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D менший за 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостатність вітаміну D — як рівень 25(OH)D, що становить 21–29 нг/мл (50,1–74,9 нмоль/л), рівень 25(OH)D вище за 30 нг/мл (75,0 нмоль/л та більше) вважався оптимальним [89].

Відповідно до завдання дослідження щодо вивчення поширеності дефіциту та недостатності вітаміну D серед підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу в нашому регіоні, нами встановлена значна розповсюдженість недостатнього забезпечення 25(OH)D серед підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу, яка склала 93,41 % усіх обстежених основної групи. У літературних джерелах вказують, що серед підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу забезпеченість вітаміном D є нижчою, ніж серед соматично здорових дітей підліткового віку. Дефіцит даного вітаміну у підлітків з ЦД 1 типу складає, за даним різних авторів, від 74 до 88 %, що і підтверджується отриманими нами даними [34, 45]. Це підкреслює значущість даної проблематики, особливо у віці пубертатної перебудови організму на фоні порушеного вуглеводного обміну.

Аналізуючи показники розповсюдженості недостатнього забезпечення вітаміном D обстежених, ми встановили, що переважна більшість підлітків хворих на ЦД 1 типу (70,33 %) мають дефіцит вітаміну D, що у 2,6 рази перевищує частоту недостатності вітаміну D (23,08 %) ($p < 0,01$). Натомість, оптимальний рівень забезпеченості вітаміном D був виявлений лише у 6 дітей хворих на ЦД 1 типу пубертатного віку (6,59 %) ($p < 0,01$).

Порівняльний аналіз рівнів 25(OH)D серед обстежених виявив, що у підлітків з ЦД 1 типу його рівень в 1,4 рази нижчий, ніж у групі контролю ($p < 0,001$).

Аналізуючи середні рівні 25(OH)D в групах дефіциту, недостатності та в групі нормального забезпечення даним вітаміном серед підлітків хворих на ЦД 1 типу, нами встановлено, що середній рівень вітаміну D в групі дефіциту склав $12,45 \pm 2,17$ нг/мл, серед пацієнтів з недостатністю - $23,75 \pm 2,35$ нг/мл, з оптимальним рівнем $36,24 \pm 4,68$ нг/мл, відповідно. При порівнянні отриманих даних з показниками рівня 25(OH)D контрольної групи, достовірна відмінність встановлена в групі дефіциту вітаміну D ($12,45 \pm 2,17$ нг/мл проти $17,61 \pm 2,22$ нг/мл в групі контролю) ($p < 0,05$). За літературними даними показники забезпеченості вітаміном D серед пацієнтів з ЦД 1 типу є нижчими, ніж в здоровій популяції, що і підтверджується отриманими нами даними [5, 56, 206].

На нашу думку, одним з ключових факторів ризику щодо забезпеченості дитячого організму нутрієнтами є і період пубертатної перебудови. Враховуючи вищезазначене, розподіл підлітків за віковими групами на ранній (10-12 років) та пізній пубертат (13-18 років) у нашій роботі дав можливість чітко прослідкувати вплив періоду пубертату на ступінь забезпеченості вітаміном D. В дослідженні більшість дітей була віком старше 13 років (79,83 %), що дозволило проводити аналіз отриманих показників саме в період інтенсивного росту та гормональної перебудови організму.

Аналізуючи отримані нами дані, встановлено, що найбільший дефіцит вітаміну D мали підлітки з ЦД 1 типу саме у віці пізнього пубертату, що перевищувало частоту зустрічаємості дефіциту у ранньому пубертаті (72,97 % проти 58,82 %, відповідно) ($p < 0,05$). Необхідно відмітити, що ми вперше проаналізували ступінь забезпеченості 25(OH)D залежно від періоду пубертату, адже в літературних джерелах недостатньо інформації щодо забезпеченості даним вітаміном D в різні періоди пубертатної перебудови організму, проте відмічається, що серед здорових підлітків більшості країн Європи показник дефіциту та недостатності вітаміну D складає близько 45 % [32, 161].

Загалом, окрім можливих супутніх патологічних станів, забезпеченість вітаміном D у підлітковому віці залежить від багатьох факторів. Вченими відмічається, що до факторів ризику недостатнього забезпечення вітаміном D

відносять місце проживання, стать, характер фізичної активності дитини, сезонність, харчові звички та показник індексу маси тіла [141, 177].

Вивчення та аналіз статусу вітаміну D серед підлітків у нашому дослідженні показало, що існує закономірність між ступенем забезпеченості вітаміном D та статтю досліджуваних. Серед хлопців хворих на ЦД 1 типу дефіцит вітаміну D спостерігався частіше, ніж у соматично здорових підлітків тієї ж статі (71,72 % проти 17,65 %, $p < 0,01$, відповідно). Тоді, як оптимальний рівень вітаміну D достовірно частіше зустрічався серед хлопців контрольної групи в порівнянні з хлопцями хворими на ЦД ($p = 0,006$). Серед дівчат хворих на ЦД 1 типу дефіцит вітаміну D зустрічається у 1,6 рази частіше, ніж у дівчат контрольної групи ($p = 0,03$). Згідно отриманих нами даним серед підлітків з ЦД 1 типу хлопці мають в 1,3 рази нижчий вміст вітаміну D, ніж дівчата (16,60 нг/мл проти 21,07 нг/мл, відповідно) ($p < 0,05$). Дані результати дають змогу акцентувати увагу лікарів-клініцистів на більш ретельне обстеження підлітків-хлопців з метою своєчасної корекції дефіциту 25(OH)D. Порівнюючи отримані нами дані щодо впливу статі на рівень вітаміну D з даними літератури встановлено, що дефіцит вітаміну D превалює серед жіночої статі, проте, необхідно зазначити, що вивчення впливу статі на даний показник вивчалось авторами, в основному, серед соматично здорових осіб без порушення вуглеводного обміну [196].

Вплив процесів урбанізації на час перебування дітей під впливом сонячного випромінювання, як одного з джерел синтезу 25(OH)D, має беззаперечний негативний ефект на його статус, що і підтверджено отриманими нами даними, так як незалежно від групи дослідження дефіцит вітаміну D достовірно частіше зустрічався серед обстежених підлітків мешканців міста, в порівнянні з мешканцями сільської місцевості ($p < 0,05$). Отримані дані нашого дослідження співпадають з даними літературних джерел, згідно яких мешканці міст мають нижчі рівні вітаміну D в сироватці крові у порівнянні із мешканцями сільських місцевостей [117, 167].

Дискутабельним питанням є аналіз впливу сезонності на ступінь забезпеченості вітаміном D. В той час, як одні автори вказують на найкращу

забезпеченість вітаміном D саме восени, інші демонструють відсутність впливу сезону року на ступінь забезпеченості 25(OH)D [23, 172].

У нашому дослідженні у підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу статус вітаміну D не залежав від сезонності обстеження. Порівняльний аналіз засвідчив, що частота дефіциту, недостатності та нормального вмісту вітаміну D не мала достовірної відмінності між весняно-літнім та осінньо-зимовим періодом, $p > 0,05$. Цікавим є факт, що серед підлітків контрольної групи була виявлена достовірна відмінність між досліджуваним показником залежно від сезонності обстеження лише у при оптимальному рівні вітаміну D. Так, у дітей контрольної групи оптимальний рівень вітаміну D у весняно-літній період дослідження був вірогідно вищим ($39,95 \pm 4,43$ нг/мл) за такий у осінньо-зимовий період ($31,58 \pm 3,77$ нг/мл) ($p < 0,05$). Аналізуючи отримані дані, можна зазначити, що при наявності ЦД 1 типу фактор сезонності нівелюється і стійко знижена забезпеченість вітаміном D спостерігається протягом усього календарного року [38].

Питання компенсації вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 1 типу на сьогоднішній день висувається на перший план та потребує пацієнтоорієнтованого підходу, адже оптимізація глікемічного контролю асоціюється з зниженням ризику розвитку діабетичних ускладнень та кращим прогнозом перебігу хвороби у майбутньому [106, 133]. Окрім вищезгаданої високої розповсюженості дефіциту вітаміну D в дитячій популяції, сам підлітковий вік у пацієнтів з ЦД 1 типу є критичним щодо питання досягнення компенсації хвороби. Золотим стандартом оцінки глікемічного контролю та прогнозу можливих діабетичних ускладнень є рівень глікованого гемоглобіну. Згідно результатів дослідження DCCT (Контроль діабету та діабетичних ускладнень) відомо, що рівень HbA1C у підлітків складає на 1 % більше, ніж серед дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу [124, 136]. На жаль, згідно даних реєстру хворих на ЦД 1 типу, на сьогоднішній день в Україні лише у 28 % дітей із цукровим діабетом 1 типу вдається досягти ідеального або оптимального глікемічного контролю. Згідно даних літератури, середній рівень HbA1C у дітей із ЦД 1 типу становив 8,80 %. Рівень глікованого гемоглобіну $< 7,5$ % мали лише 28,15 % дітей, 7,6-9,0 % – 34,5 %

пацієнтів дитячого віку, $>9,1\%$ – $37,35\%$ осіб, що свідчить про надзвичайно малу кількість дітей та підлітків, яким вдалося досягти цільових показників HbA1C [75].

Підсумовуючи дані досліджень щодо особливостей стану компенсації ЦД 1 типу в підлітковому віці, відмічено, що саме в даному віковому періоді спостерігається стійка тенденція до зниженої прихильності до лікування та самоконтролю зі сторони підлітка, що позначається на стані компенсації хвороби. Так, наприклад, пропуск ін'єкцій інсуліну частіше, ніж 2 рази на тиждень, призводить до підвищення рівня глікованого гемоглобіну на $0,5\%$. Декомпенсація вуглеводного обміну може бути наслідком поведінкових змін, а також психосоціальних бар'єрів, які притаманні даному віковому періоду [20, 106].

У нашій роботі детально проаналізовані показники компенсації ЦД 1 типу саме в період пубертатної перебудови організму (у віці 10-18 років).

Отримані нами результати щодо стану компенсації хвороби серед підлітків, які хворіють на ЦД 1 типу дали змогу встановити, що компенсацію вуглеводного обміну мали $19,78\%$ учасників дослідження, розподіл компенсованих підлітків був рівномірним по статі. Субкомпенсацію мали $24,18\%$ обстежених, в той час як декомпенсація вуглеводного обміну була наявна серед $56,04\%$ обстежених ($p=0,0041$) та зустрічалась майже з однаковою частотою серед дівчат та хлопців. Отримані дані демонструють, що декомпенсованих пацієнтів з ЦД 1 типу виявлено в $2,32$ рази більше, ніж субкомпенсованих та в $2,83$ рази більше ніж компенсованих. Всі підлітки з ЦД 1 типу, які взяли участь у дослідженні отримували базисно-болусну інсулінотерапію.

Провівши аналіз середньодобової дози інсуліну у підлітків з ЦД 1 типу, встановлено, що середня добова доза інсуліну серед підлітків, які знаходились у стані компенсації вуглеводного обміну в ранньому пубертатному періоді склала $1,03\pm 0,01$ од/кг, в пізньому пубертаті була дещо меншою та склала $0,91\pm 0,02$ од/кг. В стані субкомпенсації також відмічається тенденція до зниження отриманої добової дози інсуліну в залежності від періоду пубертату (ранній пубертат – $1,05\pm 0,02$ од/кг, пізній – $1,01\pm 0,01$ од/кг відповідно). У підлітків, які знаходились в стані декомпенсації вуглеводного обміну на момент обстеження в періоді раннього

пубертату добова доза інсуліну склала $0,78 \pm 0,02$ од/кг, в пізньому пубертаті – $1,29 \pm 0,01$ та не мала достовірних відмінностей ($p > 0,05$). Недостатня середня добова доза інсуліну у частини підлітків, особливо в періоді раннього пубертату, могла стати причиною персистоючої декомпенсації вуглеводного обміну серед обстежених хворих. В подальшому дана проблематика потребує підвищення добових доз інсуліну або корекції режиму інсулінотерапії, з метою досягнення цільового рівня глікованого гемоглобіну 7 % [28].

Згідно новітніх даних літератури щодо впливу вітаміну D, як частини гормональної системи організму, значну зацікавленість викликав вплив вітаміну D на гомеостаз не лише кальцієво-фосфорного обміну, а й вуглеводного. Активна форма вітаміну D має здатність проникати у β -клітини підшлункової залози, де відбувається взаємодія з комплексом VDR-RXR, посилюючи активацію транскрипції гену інсуліну та посилення синтезу інсуліну [129]. Згідно даних дослідників, у периферичних клітинах-мішенях для інсуліну вітамін D підвищує чутливість до інсуліну шляхом збільшення утворення інсулінових рецепторів, регулюванню потоку кальцію через мембрану клітини, а також здійснює вплив на інсулінорезистентність, яка притаманна періоду пубертатної перебудови організму. Саме тому, одним із завдань дослідження було визначити стан компенсації вуглеводного обміну у підлітків залежно від ступеня забезпеченості вітаміном D.

Згідно наших даних, стан декомпенсації та субкомпенсації ЦД 1 типу в обстежених найчастіше зустрічався серед хворих із дефіцитом вітаміну D незалежно від статі ($p < 0,001$). Так, серед 36 обстежених підлітків, які мали рівень $HbA1C > 9$ %, тобто знаходились в декомпенсації вуглеводного обміну, було виявлено найбільшу частку пацієнтів з дефіцитом вітаміну D. 11 обстежених підлітків, які мали декомпенсацію хвороби мали недостатність вітаміну D та лише 4 підлітки в стані декомпенсації мали оптимальний рівень даного вітаміну ($p < 0,001$).

У дітей, у більшості випадків, недостатність та дефіцит вітаміну D лежать в основі багатьох метаболічних порушень організму. Дослідження демонструють,

що у пацієнтів з ЦД 1 типу низькі значення 25(OH)D у сироватці крові асоціюються зі збільшенням рівня глікованого гемоглобіну, як одного з основних маркерів компенсації захворювання [17, 34].

Враховуючи вищенаведене, нами проведений детальний кореляційний аналіз показників рівня глікованого гемоглобіну та вітаміну D в сироватці крові. Отримані нами дані переконливо продемонстрували наявність позитивних кореляційних зв'язків у підлітків із декомпенсацією ЦД 1 типу ($r=+0,631$; $p=0,034$ при дефіциті вітаміну D; $r=+0,431$; $p=0,040$ при недостатності вітаміну D та $r=+0,321$; $p=0,043$ при оптимальному рівні вітаміну D).

Нами проведено порівняльний аналіз гендерних відмінностей щодо статусу вітаміну D серед обстежених залежно від компенсації вуглеводного обміну. Згідно отриманих нами даних, у хлопчиків із дефіцитом вітаміну D у стані компенсації захворювання ($HbA1C < 7,5\%$), рівень вітаміну D склав $13,66 \pm 2,04$ нг/мл та був достовірно нижчим у порівнянні із показником дівчат даної групи ($17,05 \pm 1,64$ нг/мл), $p < 0,05$. Також нами виявлено нижчі показники рівня вітаміну D у групі дівчат із дефіцитом вітаміну D в стані субкомпенсації та декомпенсації ЦД 1 типу ($12,08 \pm 2,98$ нг/мл та $13,69 \pm 1,34$ нг/мл, відповідно) на відміну від рівнів вітаміну D серед дівчат даної групи у стані компенсації захворювання ($17,05 \pm 1,64$ нг/мл) ($p < 0,05$). Аналогічної відмінності в групах недостатності та при оптимальних рівнях вітаміну D не було знайдено.

Перевага декомпенсації вуглеводного обміну в поєднанні з значною поширеністю дефіциту та недостатності вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу, є приводом для більш ретельного підходу до ведення хворих даної вікової категорії, адже вищезгадані негативні фактори впливу можуть призводити як до погіршення якості життя пацієнта з ЦД, так і до ранньої інвалідазації хворих.

Поглиблене вивчення варіабельності ступеня забезпеченості вітаміном D дало можливість розробити прогностичну модель діагностичної цінності методу визначення сироваткового 25(OH)D у підлітків з ЦД 1 типу. Отримана нами модель продемонструвала статистичну значимість ($p < 0,0001$) та встановила, що рівень вітаміну D в сироватці крові менший, ніж $14,28$ нг/мл передбачає розвиток

субкомпенсації ЦД 1 типу з чутливістю 78,6 %, специфічністю 92,3 %, що відповідає критеріям прогностичної здатності (площа під-ROC кривою - 0,90).

Беручи до уваги можливий вплив віку маніфестації ЦД 1 типу та прогностично несприятливий перебіг хвороби при її маніфестації саме в періоді пубертату, нами було проаналізовано залежність статусу вітаміну D від віку маніфестації захворювання [3]. Група пацієнтів з маніфестацією ЦД 1 типу до 5-річного віку налічувала 12 підлітків (з них дівчат - 5, хлопців - 7), що склало 13,18 % від усіх учасників основної групи, група з маніфестацією ЦД у віці 5-9 років налічувала 31 підлітка (15 хлопців та 16 дівчат відповідно), 34,07 %; група пацієнтів, які мали маніфестацію ЦД у віці раннього пубертату (10-11 років) налічувала 18 обстежених (з них 10 дівчат та 8 хлопців), що склало 19,78 % обстежених, група підлітків з маніфестацією ЦД в 12-річному віці та старше включала 30 обстежених (32,97 %), з них розподіл по статі був рівномірним і склав 15 дівчат та 15 хлопців.

Аналізуючи отримані дані, слід відмітити, що у хворих на ЦД 1 типу з віком маніфестації захворювання до 5 років не було жодної дитини з оптимальним рівнем вітаміну D. Разом із тим, у дітей з віком маніфестації захворювання 10-11 років спостерігався найнижчий рівень вітаміну D у сироватці крові при його дефіциті у порівнянні з показником групи дітей, вік маніфестації хвороби яких був до 5 річного віку ($p < 0,05$), що підтверджує літературні дані щодо важливості пубертату, як одного з критичних періодів розвитку дитячого організму [134, 159].

Вперше в Подільській популяції нами була проаналізована тривалість захворювання та її співвідношення до ступеня забезпеченості вітаміном D. У більшості підлітків основної групи (52,75 %) ЦД 1 типу тривав 5 та більше років. По мірі зростання тривалості захворювання, збільшувалася кількість дітей хворих на ЦД 1 типу із дефіцитом вітаміну D, що підкреслює вплив порушеного вуглеводного обміну на ступінь забезпеченості даним вітаміном. Серед дітей із тривалістю захворювання 5 та більше років кількість підлітків із дефіцитом 25-гідроксихолекальциферолу становила 72,92 %.

Згідно літературних даних недостатність вітаміну D в більшій мірі може сприяти розвитку ускладнень ЦД [21, 150]. Загалом, до класичних діабетичних мікроангіопатій відносять діабетичну нейропатію, діабетичну ретинопатію та діабетичну нефропатію. Всі ці ускладнення при неналежному глікемічному контролі мають схильність до прогресування та призводять до погіршення якості життя пацієнта з ЦД 1 типу. Діабетичну нейропатію відносять до найбільш поширених ускладнень ЦД 1 типу у підлітків, яка проявляється порушеним функціонуванням периферичної та вегетативної нервової системи. Згідно проведеного нами статистичного аналізу, встановлено, що підлітки із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичної нейропатії у 2,9 рази вище, ніж пацієнти з ЦД 1 типу без дефіциту вітаміну D ($\chi^2=3,5$, $p<0,05$).

Діабетична нефропатія являє собою специфічне враження клубочків нирок, що призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності. Саме діабетична нефропатія є однією з частих причин смертності пацієнтів з ЦД. Аналізуючі наші дані встановлено, що підлітки із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичної нефропатії у 2,5 рази вище, ніж хворі на ЦД 1 типу без дефіциту вітаміну D ($\chi^2=3,9$, $p<0,05$).

Проведений нами кореляційний аналіз засвідчив сильний зв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком діабетичної нефропатії ($r=0,66$; $p=0,001$). Отримані нами дані корелюють з даними Emilia Pauline Liaio, 2018 р., згідно яких хворі на ЦД з вихідною концентрацією 25(OH)D менше 20 нг/мл мають більшу ймовірність розвитку діабетичних мікроангіопатій, а також захворювань серцево-судинної системи.

Численні дослідження вказують на важливість кісткової тканини та її постійну взаємодію з іншими тканинами організму. Крім класичної ролі кісткового матриксу, що полягає у функції руху та опори, захисту внутрішніх органів, регуляції кісткового гомеостазу, кісткова система також відіграє роль у метаболізмі глюкози та енергетичних витратах організму [149].

Відповідно до завдань дослідження, нами була проаналізована мінеральна щільність кісткової тканини серед підлітків. Для визначення мінеральної щільності

кісткової тканини (bone mineral density, BMD) була проведена двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (dual-energy x-ray absorciometry - DXA). Згідно отриманих нами даними, у групі підлітків із ЦД 1 типу за показником Z-score, що трактується як МЩКТ нижче очікуваної для даного віку, 89,47 % дітей мали зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Отримані нами показники рентгенологічної денситометрії достовірно не відрізнялися залежно від гендерної приналежності. Однак, показник зниження кісткової маси (значення Z-score) у підлітків із ЦД 1 типу вірогідно нижчий показника групи контролю як серед дівчаток, так і серед хлопців ($p < 0,05$). Отримані нами дані співпадають з даними літератури щодо підвищеного ризику остеопоротичних переломів серед пацієнтів з ЦД 1 типу різного віку [92]. Також науковцями було встановлено, що при ранній маніфестації ЦД 1 типу, у дітей спостерігається знижене утворення кісткової тканини та зниження міцності кісток. Саме ці процеси лежать в основі розвитку остеопорозу в майбутньому [88, 182]. Нами встановлено достовірно середньої сили прямий зв'язок між показником рівня вітаміну D при його дефіциті та значенням Z-score ($r_s = 0,625$; $p < 0,01$).

Необхідно відмітити, що зниження МЩКТ серед пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу пов'язують з недостатньою анаболічною дією інсуліну. Так, інсулін є не лише ключовим анаболічним гормоном для гепатоцитів, адипоцитів та міоцитів, а й відіграє важливу роль у функціонуванні остеобластів. В остеобластах інсулін стимулює мітоз, пригнічує їх апоптоз і запобігає шкідливому впливу гіперглікемії на формування кісткового матриксу. Але не лише дефіцит інсуліну здійснює патологічний вплив на стан кісткової тканин. Ще одним важливим механізмом впливу є стан хронічної гіперглікемії, яка чинить свій негативний вплив на кістку. Неферментативна глікація білків, фосфоліпідів та нуклеїнових кислот призводить до утворення кінцевих продуктів глікозування, що, в свою чергу порушує адгезію остеобластів до позаклітинного матриксу та призводить до резорбції та ламкості кісткової тканини [127].

Дисбаланс кальцієвого обміну при коморбідній патології у дітей виникає, насамперед, у зв'язку зі спільними ланками патофізіологічних процесів, а саме

порушення рівноваги між активністю стресстимулюючих факторів і станом стреслімітуючих систем, що спричиняє виснаження резерву компенсаторних механізмів та порушення регуляції обміну мікроелементів [101].

Однак, виявлена вірогідна відмінність рівня Ca^{++} у сироватці крові дітей, хворих на ЦД 1 типу з ознаками остеопенії, залежно від тривалості захворювання. Рівень Ca^{++} у сироватці крові вірогідно знижувався зі збільшенням тривалості ЦД 1 типу у дітей із НМЦКТ.

Рівень загального Са зворотно корелював із 25(OH)D у підлітків із субкомпенсованим ($r_s = -0,35$; $p < 0,001$) та декомпенсованим ЦД 1 типу ($r_s = -0,45$; $p < 0,001$).

Аналіз закономірностей формування остеопенічного синдрому у дітей із ЦД 1 типу проведений у нашій роботі встановив, що відхилення від вікових нормативних значень МЦКТ (критерій Z-score) має кореляційний зв'язок із величиною індексу маси тіла ($r_s = -0,325$; $p = 0,045$), що свідчить про тенденцію до зниження показника Z-score при збільшенні ІМТ у хлопців.

Нами підтверджено, що порушенню особливостей мінеральної щільності кісткової тканини сприяє стан хронічної гіперглікемії, який корелює зі ступенем важкості порушення вуглеводного обміну. Рівень глікованого гемоглобіну мав негативний кореляційний зв'язок із критерієм Z-score ($r_s = -0,653$; $p < 0,05$).

Зниження МЦКТ (за показником Z-score) асоціюється із тривалістю захворювання (встановлений достовірний кореляційний зв'язок $r_s = 0,47$; $p < 0,001$). Отримані нами дані корелюють з даними літератури щодо впливу тривалості хвороби на стан кісткової тканини у дітей та підлітків [163].

Роль вітаміну D у мінералізації скелетної тканини є надзвичайно важливою. Підтримка мінерального гомеостазу за рахунок підвищення ефективності абсорбції кальцію та фосфору з харчових джерел забезпечується саме метаболітами вітаміну D та полягає у стимулюванні перенесення кальцію з кишечника через ентероцити у кров проти електрохімічного градієнта [85].

Так, як вітамін D відіграє важливу роль у регуляції сигнальної дії інсуліну, оскільки він стимулює експресію рецепторів до інсуліну, його дефіцит призводить

до зниженої експресії інсулінових рецепторів і сприяє розвитку інсулінорезистентності, яка характерна для пубертатного періоду [54, 103, 185].

Спираючись на численні наукові дослідження, ймовірно, вітамін D є чинником захисту проти розвитку та прогресування цукрового діабету 1 типу [91].

За даними дослідників, вітамін D сприяв захисту β -клітин підшлункової залози від IL-1 β -індукованої загибелі клітини [48, 121, 138, 198].

В дисертаційній роботі були проаналізовані результати дослідження ролі призначення препаратів холекальциферолу. Методом рандомізації діти основної групи були розподілені на дві підгрупи: 1 підгрупа - 25 хворих (13 хлопчиків та 12 дівчаток), які отримували стандартну інсулінотерапію ЦД 1 типу з метою компенсації захворювання, 2 підгрупа - 25 хворих (13 хлопчиків та 12 дівчаток), яким додатково до стандартної інсулінотерапії призначали лікарський препарат вітаміну D у дозі 2000 МО на добу.

Підсумовуючи отримані результати через 3 місяці спостереження, було встановлено, що підлітки, які в якості лікування отримували базисно-боліусну інсулінотерапію та не отримували вітамін D досягли зниження HbA1C на 11,9 % (зниження з 10,06 % до 8,86 %), в той час, як підлітки, які додатково до інсулінотерапії отримували препарати холекальциферолу, рівень HbA1C знизився на 13,3 % (з 10,61 % до 9,2 %) ($p < 0,05$). Так, в результаті проведеного аналізу, встановлено, що у даній підгрупі пацієнтів у 2,7 разів зменшилася кількість хворих із декомпенсованим ЦД 1 типу ($\chi^2 = 7,58$; $p < 0,05$), у 1,75 разів збільшилося кількість хворих із субкомпенсованим та у 5 разів із компенсованим ЦД 1 типу, ($\chi^2 = 5,34$; $p = 0,042$).

Цікавим виявився факт залежності стану компенсації ЦД щодо отриманого лікування. Так, згідно наших результатів, саме в групі декомпенсації ЦД встановлені статистично значимі відмінності між показником рівня глікованого гемоглобіну до та після лікування. Підлітки, які отримували лише кореговану інсулінотерапію мали зниження HbA1c на 16,34 % ($p = 0,043$), тоді як підлітки 2 підгрупи, які додатково до стандартної корегованої інсулінотерапії ЦД 1 типу отримували препарати холекальциферолу мали зниження HbA1c на 23,98 %

($p=0,035$). При цьому виявлено, що у підлітків 2 підгрупи зниження HbA1c було на 31,9 % більше ніж у пацієнтів 1 підгрупи, ($\chi^2=5,67$; $p=0,030$). Аналогічної статистично значущої залежності в групі субкомпенсації та компенсації нами не було виявлено.

При корекції дефіциту вітаміну D спостерігалось вірогідне покращання стану компенсації цукрового діабету 1 типу. Так, через 3 місяці лікування концентрація 25(OH)D в сироватці крові зросла, що асоціювалось зі статистично значущим зниженням рівня HbA1C порівняно із вихідними даними до лікування.

Отримані нами дані засвідчують, що застосування корегованого стандартного лікування ЦД 1 типу в поєднанні з препаратами холекальциферолу у дітей хворих на ЦД 1 типу є більш результативним щодо досягнення кращого глікемічного контролю.

Показники, які ми отримали в результаті дослідження, свідчать про те, що ступінь забезпеченості вітаміном D підлітків хворих на ЦД 1 типу значно недостатній порівняно з практично здоровими підлітками. Отримані дані акцентують увагу лікарів-клініцистів на потребу в більш ретельному спостереженні підлітків періоду пубертату у хворих на ЦД 1 типу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної задачі сучасної ендокринології, що полягає в покращенні стану компенсації цукрового діабету 1 типу у підлітковому віці на основі вивчення механізмів впливу статусу вітаміну D на стан глікемічного контролю та структурно-функціональний стан кісткової системи у підлітків шляхом встановлення клінічних особливостей перебігу захворювання в поєднанні з дефіцитом та недостатністю вітаміну D, показників компенсації вуглеводного обміну, а також оцінки ефективності ліквідації дефіциту вітаміну D серед підлітків, які хворіють на цукровий діабет 1 типу.

1. Встановлено, що у більшості підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу (93,41 %) має місце недостатнє забезпечення вітаміном D, причому у хворих на ЦД 1 типу вміст 25(OH)D в 1,4 рази нижчий, ніж у практично здорових дітей ($p < 0,001$) та становить 17,38 нг/мл, що відповідає стану дефіцита.

Найбільший дефіцит вітаміну D мали підлітки хворі на цукровий діабет 1 типу у віці пізнього пубертату (72,97 %), що вірогідно перевищувало частоту дефіциту даного вітаміну у ранньому пубертаті (58,82 %) ($p < 0,05$). У хлопців хворих на ЦД 1 типу вміст 25(OH)D в 1,3 рази нижчий, ніж серед дівчат хворих на ЦД 1 типу (16,60 проти 21,07 нг/мл, відповідно) ($p < 0,05$).

2. Визначено, що серед хворих із дефіцитом вітаміну D незалежно від статі, стан декомпенсації вуглеводного обміну зустрічався в 2,32 рази частіше, ніж субкомпенсації та в 2,83 рази частіше, ніж компенсації.

Встановлено, що у підлітків із діабетичною нейропатією переважна більшість мала дефіцит вітаміну D (83,33 %). Діти із ЦД 1 типу та дефіцитом вітаміну D мають ризик формування діабетичної нейропатії у 2,9 рази вище та діабетичної нефропатії в 2,5 разів вище, ніж пацієнти з ЦД 1 типу без дефіциту вітаміну D ($p < 0,05$).

3. Серед підлітків із ЦД 1 типу 89,47 % дітей мають знижену мінеральну щільність кісткової тканини. Встановлено, що показник зниження кісткової маси (значення Z-score) у підлітків із ЦД 1 типу вірогідно нижчий показника групи

контролю як серед дівчаток, так і серед хлопців ($p < 0,05$). Переважна більшість підлітків (82,35 %) мають статус дефіциту вітаміну D із найнижчим рівнем мінеральної щільності кісткової тканини ($p < 0,05$). Зниження мінеральної щільності кісткової тканини серед підлітків із цукровим діабетом 1 типу асоціюється із тривалістю захворювання 5 та більше років. Рівень Ca^{++} у сироватці крові вірогідно знижувався зі збільшенням тривалості ЦД 1 типу у дітей із зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини.

4. Встановлено, що на фоні базисно-болюсної інсулінотерапії в поєднанні з прийомом препаратів холекальциферолу на відміну від стандартизованого лікування цукрового діабету 1 типу кількість хворих із декомпенсованим ЦД 1 типу зменшилась в 2,7 рази ($\chi^2=7,58$; $p < 0,05$), у 1,75 разів збільшилась кількість хворих із субкомпенсованим та у 5 разів із компенсованим ЦД 1 типу ($\chi^2=5,34$; $p=0,042$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано впровадити визначення рівня 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові в практичну діяльність лікарів загальної практики, педіатрів, дитячих ендокринологів при спостереженні дітей хворих на цукровий діабет 1 типу, особливо пубертатного віку.
2. Здійснювати фармакотерапевтичну корекцію статусу вітаміну D підліткам з цукровим діабетом 1 типу з включенням у схему лікування препаратів холекальциферолу у вікових дозуваннях, як додаткового фактору щодо оптимізації глікемічного контролю цукрового діабету в даному віковому періоді.
3. Рекомендовано проведення рентгенологічної денситометрії підліткам, які хворіють на цукровий діабет 1 типу, зі стажем захворювання більше 5 років з метою своєчасного виявлення остеопенічних змін кісткової тканини та більш інтенсивного лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Біляєва, К. С., & Власенко М. В. (2022). Ефективність прийому вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(3), 392-396.
2. Біляєва, К. С., & Власенко, М. В. (2018). *Порівняльна характеристика рівня вітаміну D у підлітків із цукровим діабетом 1 типу та здорової популяції*. Тези представлені в матеріалах збірника науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення і перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (Сімнадцяті Данилевські читання)», Харків (стор. 34-35). Харків, 2018.
3. Біляєва, К. С., & Власенко, М. В. (2022). Підлітковий вік та цукровий діабет 1-го типу: виклики для кісткової системи та ступінь забезпеченості вітаміном D". *Ендокринологія*, 27(1), 21-28.
4. Біляєва, К. С., & Гуріна, Н. І. (2021). *Рівні вітаміну D у підлітків із цукровим діабетом 1 типу в залежності від періоду пубертату*. Тези представлені в матеріалах збірника науково-практичної конференції «Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (Двадцяті Данилевські читання)», Харків (стор. 84-85). Харків, 2021.
5. Біляєва, К. С., Власенко, М. В., & Пашковська, Н. В. (2020). Забезпеченість вітаміном D хворих на цукровий діабет 1-го типу підліткового віку. *Проблеми ендокринної патології*, 2(72) 16-25.
6. Біляєва, К. С., Тромпінська, І. О., Теплицька, О. Я., & Власенко М. В. (2016). Вітамін D і цукровий діабет 1-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 75(3), 95-98.
7. Боднар, П. М., Комісаренко, Ю. І., Михальчишин, Г. П., Бобрик, М. І., Шуляренко, Л. В., Приступок, О. М., ... & Шепетько, Є. М. (2020). *Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів*. Нова Книга.

8. Власенко, М. В., & Біляєва, К. С. (2022). *Вплив нормалізації вмісту вітаміну D на стан вуглеводного обміну у підлітків хворих на цукровий діабет I типу*. Тези представлені в збірнику матеріалів науково-практичної конференції «Basic Medical Science for Endocrinology 2022», Івано-Франківськ (стор. 34-35). Івано-Франківськ, 2022.
9. Гребенюк, Л. В. (2020). *Забезпеченість вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби*. *Запорізький медичний журнал*, 22(3), 363-371.
10. Зелінська, Н. Б., Руденко, Н.Г., Глоба, Є.В., Руденко, О. В., Грищенко, К.В., & Кавецька, Ю.С. (2021). *Хвороби ендокринної системи дітей в Україні та надання спеціалізованої допомоги педіатричним пацієнтам у 2020 році*. Н.Б. *Український журнал дитячої ендокринології*, 2(38), 6-16.
11. Мальцев, В. І., Єфимцева, Т. К., & Белоусов, Д. Ю. (2001). *Этические принципы проведения клинических исследований*. *Український медичний часопис*, 5, 66-80.
12. Поворознюк, В. В., Балацька, Н. І. (2013). *Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку*. *Репродуктивна ендокринологія*, 5, 7-13.
13. Поворознюк, В. В., Буднік, Т. В., & Балацька, Н. І. (2013). *Частота дефіциту вітаміну D серед школярів східного регіону України*. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології* 4(1), 59-60.
14. Поворознюк, В.В., Паньків, І.В. (2016). *Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів Буковини та Прикарпаття*. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 4, 22-25.
15. Abdoun, D. S., Alabedi, R. F., Kadhim Al-Shuwailli S. H. (2021). *Puberty and growth parameters of Iraqi type 1 diabetic adolescents*. *Medical Journal of Babylon* 18(4), 435-438.
16. Abrams S. A. (2021). *Bone Health in School Age Children: Effects of Nutritional Intake on Outcomes*. *Frontiers in nutrition*, 8, 773425.

17. Abubaker, S., Albasseet, A., El-Abd, K. A., Alandijani, A. A., Alendijani, Y. A., & Alkhenizan, A. (2022). Association Between Vitamin D Levels and Glycemic Control Among Adult Diabetic Patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Cureus*, *14*(6), e25919.
18. Adikaram, S. G. S., Samaranayake, D. B. D. L., Atapattu, N., Kendaragama, K. M. D. L. D., Senevirathne, J. T. N., & Wickramasinghe, V. P. (2019). Prevalence of vitamin D deficiency and its association with metabolic derangements among children with obesity. *BMC pediatrics*, *19*(1), 186.
19. Aibar-Almazán, A., Voltes-Martínez, A., Castellote-Caballero, Y., Afanador-Restrepo, D. F., Carcelén-Fraile, M. D. C., & López-Ruiz, E. (2022). Current Status of the Diagnosis and Management of Osteoporosis. *International journal of molecular sciences*, *23*(16), 9465.
20. Al Zahrani, A. M., & Al Shaikh, A. (2019). Glycemic Control in Children and Youth With Type 1 Diabetes Mellitus in Saudi Arabia. *Clinical medicine insights. Endocrinology and diabetes*, *12*, 1179551418825159.
21. Alam, U., Petropoulos, I. N., Ponirakis, G., Ferdousi, M., Asghar, O., Jeziorska, M., Marshall, A., Boulton, A. J. M., Efron, N., & Malik, R. A. (2021). Vitamin D deficiency is associated with painful diabetic neuropathy. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *37*(1), e3361.
22. Alazwari, A., Abdollahian, M., Tafakori, L., Johnstone, A., Alshumrani, R. A., Alhelal, M. T., Alsaheel, A. Y., Almoosa, E. S., & Alkhaldi, A. R. (2022). Predicting age at onset of type 1 diabetes in children using regression, artificial neural network and Random Forest: A case study in Saudi Arabia. *PloS one*, *17*(2), e0264118.
23. Aldrees, T., Alohal, S., Albosaily, A., Almatrafi, S., & Aldhahri, S. (2020). Seasonal variations in serum levels of vitamin D and other biochemical markers among KSA patients prior to thyroid surgery. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, *15*(6), 522–528.
24. Alicic, R. Z., Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, *12*(12), 2032–2045.

25. Almeida, A. C., Leandro, M. E., & Pereira, M. G. (2020). Adherence and Glycemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes: The Moderating Role of Age, Gender, and Family Support. *Journal of clinical psychology in medical settings*, 27(2), 247–255.
26. Aludwan, M., Kobylak, N., Pavlenko, G., & Komisarenko, Y. (2020). Evaluation of clinical efficiency of Decap replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and concomitant nonalcoholic fatty liver disease in vitamin D deficiency. *International journal of Endocrinology*, 16(8), 607–615.
27. American Diabetes Association (2021). 13. Children and Adolescents: *Standards of Medical Care in Diabetes-2021*. *Diabetes care*, 44(Suppl 1), S180–S199.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee (2022). 14. Children and Adolescents: *Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. *Diabetes care*, 45(Suppl 1), S208–S231.
29. Amorim, R. G., Guedes, G. D. S., Vasconcelos, S. M. L., & Santos, J. C. F. (2019). Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 112(5), 577–587.
30. Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., Martucci, G., Pilz, S., & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European journal of clinical nutrition*, 74(11), 1498–1513.
31. Ao, T., Kikuta, J., & Ishii, M. (2021). The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*, 11(11), 1624.
32. Arshad, S., Zaidi, S.J.A. (2022). Vitamin D levels among children, adolescents, adults, and elders in Pakistani population: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 22, 2040.
33. Azrielant, S., & Shoenfeld, Y. (2017). Vitamin D and the Immune System. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 19(8), 510–511.

34. Bae, K. N., Nam, H. K., Rhie, Y. J., Song, D. J., & Lee, K. H. (2018). Low levels of 25-hydroxyvitamin D in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a single center experience. *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 23(1), 21-27.
35. Beck, R. W., Bergenstal, R. M., Laffel, L. M., & Pickup, J. C. (2019). Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*, 394(10205), 1265–1273.
36. Bikle, D. D. (2021). Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.
37. Biliaieva, K., & Vlasenko M. (2021). *Vitamin D level and diabetic complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Тези представлені в збірнику тез “Cardiovascular Outcome Trial Summit 2021”, Мюнхен (стор. 20-22). Мюнхен, Німеччина, 2021.
38. Biliaieva, E., & Vlasenko, M. (2022). Diabetes mellitus type 1 in adolescents: impact of vitamin D status. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland:1960)*, 75(2), 387–392.
39. Biliaieva, K. S., & Vlasenko, M. V. (2019). *Bone tissue condition in adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Тези представлені в збірнику матеріалів ІХ з’їзду ендокринологів України, Харків (стор. 247-248). Харків, 2019.
40. Bock, M., Codner, E., Craig, M., Huynh, T., Maahs, D., Mahmud, F., Marcovecchio, L., & DiMeglio, L. (2022). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 23, 1270-1276
41. Bogdanou, D., Penna-Martinez, M., Filmann, N., Chung, T. L., Moran-Auth, Y., Wehrle, J., Cappel, C., Huenecke, S., Herrmann, E., Koehl, U., & Badenhop, K. (2017). T-lymphocyte and glycemic status after vitamin D treatment in type 1 diabetes: A randomized controlled trial with sequential crossover. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 33(3), 10.1002/dmrr.2865.
42. Boot, A. M., Krenning, E. P., & de Muinck Keizer-Schrama, S. M. (2011). The relation between 25-hydroxyvitamin D with peak bone mineral density and body

composition in healthy young adults. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 24(5-6), 355–360.

43. Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, B., Lips, P., Munns, C. F., Lazaretti-Castro, M., Giustina, A., & Bilezikian, J. (2019). Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine reviews*, 40(4), 1109–1151.

44. Brix, N., Ernst, A., Lauridsen, L. L. B., Parner, E., Støvring, H., Olsen, J., Henriksen, T. B., & Ramlau-Hansen, C. H. (2019). Timing of puberty in boys and girls: A population-based study. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 33(1), 70–78.

45. Carakushansky, M., Patel, P., Ben Khallouq, B. A., & Gurnurkar, S. (2020). Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Cureus*, 12(4), e7836.

46. Celik, O., Celik, N., Ugur, K., Hatirnaz, S., Celik, S., Muderris, I. I., Yavuzkir, S., Sahin, İ., Yardim, M., & Aydin, S. (2019). Nppc/Npr2/cGMP signaling cascade maintains oocyte developmental capacity. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 65(4), 83–89.

47. Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 12(7), 2097.

48. Chen, C., Luo, Y., Su, Y., & Teng, L. (2019). The vitamin D receptor (VDR) protects pancreatic beta cells against Forkhead box class O1 (FOXO1)-induced mitochondrial dysfunction and cell apoptosis. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 117, 109170.

49. Chen, W., Mao, M., Fang, J., Xie, Y., & Rui, Y. (2022). Fracture risk assessment in diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 13, 961761.

50. Chiang, J. L., Maahs, D. M., Garvey, K. C., Hood, K. K., Laffel, L. M., Weinzimer, S. A., Wolfsdorf, J. I., & Schatz, D. (2018). Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 41(9), 2026–2044.

51. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological reviews*, *96*(1), 365–408.
52. Codner, E., Cerda, T., Gaete, X. (2020). Puberty in type 1 diabetes mellitus: Advances in care are associated with changes in pubertal milestones and hormone profiles. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, *14*, 85-91.
53. Cominetti, O., Hosking, J., Jeffery, A., Pinkney, J., & Martin, F. P. (2020). Contributions of Fat and Carbohydrate Metabolism to Glucose Homeostasis in Childhood Change with Age and Puberty: A 12-Years Cohort Study (EARLYBIRD 77). *Frontiers in nutrition*, *7*, 139.
54. Contreras-Bolívar, V., García-Fontana, B., García-Fontana, C., & Muñoz-Torres, M. (2021). Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients*, *13*(10), 3491.
55. Cristelo, C., Machado, A., Sarmento, B., & Gama, F. M. (2021). The roles of vitamin D and cathelicidin in type 1 diabetes susceptibility. *Endocrine connections*, *10*(1), R1–R12.
56. Daskalopoulou, M., Pylli, M., & Giannakou, K. (2022). Vitamin D Deficiency as a Possible Cause of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents up to 15 Years Old: A Systematic Review. *The review of diabetic studies: RDS*, *18*(2), 58–67.
57. De Martinis, M., Allegra, A., Sirufo, M. M., Tonacci, A., Pioggia, G., Raggiunti, M., Ginaldi, L., & Gangemi, S. (2021). Vitamin D Deficiency, Osteoporosis and Effect on Autoimmune Diseases and Hematopoiesis: A Review. *International journal of molecular sciences*, *22*(16), 8855.
58. Dennison, E. M., Harvey, N. C., & Cooper, C. (2013). Programming of osteoporosis and impact on osteoporosis risk. *Clinical obstetrics and gynecology*, *56*(3), 549–555.
59. Devaraja, J., Jacques, R., Paggiosi, M., Clark, C., & Dimitri, P. (2020). Impact of Type 1 Diabetes Mellitus on Skeletal Integrity and Strength in Adolescents as Assessed by HRpQCT. *JBMR plus*, *4*(11), e10422.

60. Dipasquale, V., Lo Presti, G., Milani, G. P., Corsello, A., Agostoni, C., & Romano, C. (2022). Vitamin D in Prevention of Autoimmune Diseases. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 27(10), 288.
61. Divers, J., Mayer-Davis, E. J., Lawrence, J. M., Isom, S., Dabelea, D., Dolan, L., Imperatore, G., Marcovina, S., Pettitt, D. J., Pihoker, C., Hamman, R. F., Saydah, S., & Wagenknecht, L. E. (2020). Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(6), 161–165.
62. Dorando, E., Haak, T., & Pieper, D. (2022). Continuous Glucose Monitoring for Glycemic Control in Children and Adolescents Diagnosed with Diabetes Type 1: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 130(1), 61–72.
63. Dou, D., Yang, B., Gan, H., Xie, D., Lei, H., & Ye, N. (2019). Vitamin D supplementation for the improvement of vascular function in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International urology and nephrology*, 51(5), 851–858.
64. Eckert, A. J., Semler, O., Schnabel, D., Köstner, K., Wurm, D., Bechtold-Dalla Pozza, S., Schaaf, K., Hörtenhuber, T., Hammersen, J., & Holl, R. W. (2021). Bone Fractures in Children and Young Adults With Type 1 Diabetes: Age Distribution, Fracture Location, and the Role of Glycemic Control. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 36(12), 2371–2380.
65. Eleni, A., & Panagiotis, P. (2020). A systematic review and meta-analysis of vitamin D and calcium in preventing osteoporotic fractures. *Clinical rheumatology*, 39(12), 3571–3579.
66. Emmanuel, M., & Bokor, B. R. (2021). Tanner Stages. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470280/>

67. Farello, G., Altieri, C., Cutini, M., Pozzobon, G., & Verrotti, A. (2019). Review of the Literature on Current Changes in the Timing of Pubertal Development and the Incomplete Forms of Early Puberty. *Frontiers in pediatrics*, 7, 147.
68. Franceschi, R., Mozzillo, E., Di Candia, F., Rosanio, F. M., Leonardi, L., Liguori, A., Micheli, F., Cauvin, V., Franzese, A., Piona, C. A., & Marcovecchio, M. L. (2022). A systematic review of the prevalence, risk factors and screening tools for autonomic and diabetic peripheral neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Acta diabetologica*, 59(3), 293–308.
69. Gao, A., Cachat, F., Faouzi, M., Bardy, D., Mosig, D., Meyrat, B. J., Girardin, E., & Chehade, H. (2013). Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney international*, 83(3), 524–530.
70. Gembillo, G., Cernaro, V., Salvo, A., Siligato, R., Laudani, A., Buemi, M., & Santoro, D. (2019). Role of Vitamin D Status in Diabetic Patients with Renal Disease. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(6), 273.
71. Gheith, O., Farouk, N., Nampoory, N., Halim, M. A., & Al-Otaibi, T. (2015). Diabetic kidney disease: worldwide difference of prevalence and risk factors. *Journal of nephro pharmacology*, 5(1), 49–56.
72. Gil-Díaz, M. C., Raynor, J., O'Brien, K. O., Schwartz, G. J., & Weber, D. R. (2019). Systematic review: associations of calcium intake, vitamin D intake, and physical activity with skeletal outcomes in people with Type 1 diabetes mellitus. *Acta diabetologica*, 56(10), 1091–1102.
73. Giri, D., Pintus, D., Burnside, G., Ghatak, A., Mehta, F., Paul, P., & Senniappan, S. (2017). Treating vitamin D deficiency in children with type I diabetes could improve their glycaemic control. *BMC research notes*, 10(1), 465.
74. Glatt, D. U., McSorley, E., Pourshahidi, L. K., Revuelta Iniesta, R., McCluskey, J., Beggan, L., Slevin, M., Gleeson, N., Cobice, D. F., Dobbin, S., & Magee, P. J. (2022). Vitamin D Status and Health Outcomes in School Children in Northern Ireland: Year One Results from the D-VinCHI Study. *Nutrients*, 14(4), 804.

75. Globa, E. V., & Zelinska, N. B. (2020). The effectiveness of insulin therapy in children with type 1 diabetes in Ukraine according to the register of patients. *Ukrainian journal of pediatric endocrinology*, 2(34), 24-32.
76. Gordon, R. J., & Gordon, C. M. (2020). Adolescents and Bone Health. *Clinical obstetrics and gynecology*, 63(3), 504–511.
77. Gortázar, A. R., & Ardura, J. A. (2020). Osteocytes and Diabetes: Altered Function of Diabetic Osteocytes. *Current osteoporosis reports*, 18(6), 796–802.
78. Goswami, R., & Nair, A. (2019). Diabetes mellitus, vitamin D & osteoporosis: Insights. *The Indian journal of medical research*, 150(5), 425–428.
79. Gregory, J. W., Cameron, F. J., Joshi, K., Eiswirth, M., Garrett, C., Garvey, K., Agarwal, S., & Codner, E. (2022). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes in adolescence. *Pediatric diabetes*, 23(7), 857–871.
80. Grossman, Z., Hadjipanayis, A., Stiris, T., Del Torso, S., Mercier, J. C., Valiulis, A., & Shamir, R. (2017). Vitamin D in European children-statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *European journal of pediatrics*, 176(6), 829–831.
81. Gunasekar, P., Swier, V. J., Fleegel, J. P., Boosani, C. S., Radwan, M. M., & Agrawal, D. K. (2018). Vitamin D and macrophage polarization in epicardial adipose tissue of atherosclerotic swine. *PloS one*, 13(10), e0199411.
82. Guss, C. E., McAllister, A., & Gordon, C. M. (2021). DXA in Children and Adolescents. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 24(1), 28–35.
83. Habibian, N., Amoli, M. M., Abbasi, F., Rabbani, A., Alipour, A., Sayarifard, F., Rostami, P., Dizaji, S. P., Saadati, B., & Setoodeh, A. (2019). Role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms on residual beta cell function in children with type 1 diabetes mellitus. *Pharmacological reports: PR*, 71(2), 282–288.
84. Hahn, J., Cook, N. R., Alexander, E. K., Friedman, S., Walter, J., Bubes, V., Kotler, G., Lee, I. M., Manson, J. E., & Costenbader, K. H. (2022). Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 376, e066452.

85. Hall, J. E., & Hall, M. E. (2018). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, (14 th ed.). Mississippi: Elsevier.
86. Han, C. S., Kim, H. K., & Kim, S. (2021). Effects of Adolescents' Lifestyle Habits and Body Composition on Bone Mineral Density. *International journal of environmental research and public health*, 18(11), 61-70.
87. Hanel, A., & Carlberg, C. (2020). Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochemical pharmacology*, 173, 113595.
88. Hofbauer, L. C., Busse, B., Eastell, R., Ferrari, S., Frost, M., Müller, R., Burden, A. M., Rivadeneira, F., Napoli, N., & Rauner, M. (2022). Bone fragility in diabetes: novel concepts and clinical implications. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 10(3), 207–220.
89. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), 1911–1930.
90. Horton-French, K., Dunlop, E., Lucas, R. M., Pereira, G., & Black, L. J. (2021). Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in a nationally representative sample of Australian adolescents and young adults. *European journal of clinical nutrition*, 75(11), 1627–1636.
91. Hou, Y., Song, A., Jin, Y., Xia, Q., Song, G., & Xing, X. (2021). A dose-response meta-analysis between serum concentration of 25-hydroxy vitamin D and risk of type 1 diabetes mellitus. *European journal of clinical nutrition*, 75(7), 1010–1023.
92. Hough, F. S., Pierroz, D. D., Cooper, C., Ferrari, S. L., & IOF CSA Bone and Diabetes Working Group (2016). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *European journal of endocrinology*, 174(4), R127–R138.
93. Hyppönen E. (2010). Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association?. *Diabetes, obesity & metabolism*, 12(9), 737–743. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01211.x>

94. Infante, M., Ricordi, C., Sanchez, J., Clare-Salzler, M. J., Padilla, N., Fuenmayor, V., Chavez, C., Alvarez, A., Baidal, D., Alejandro, R., Caprio, M., & Fabbri, A. (2019). Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*, *11*(9), 2185.
95. Jackuliak, P., Kovářová, M., Kužma, M., & Payer, J. (2021). Osteoporosis in diabetes mellitus patients. Osteoporóza u pacientov s diabetes mellitus. *Vnitřní lékařství*, *67*(5), 291–295.
96. Janner, M., & Saner, C. (2022). Impact of Type 1 Diabetes Mellitus on Bone Health in Children. *Hormone research in paediatrics*, *95*(3), 205–214.
97. Jiang, X., Kiel, D. P., & Kraft, P. (2019). The genetics of vitamin D. *Bone*, *126*, 59–77.
98. Kallinikou, D., Soldatou, A., Tsentidis, C., Louraki, M., Kanaka-Gantenbein, C., Kanavakis, E., & Karavanaki, K. (2019). Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Diagnosis, pathogenesis, and associated genetic markers. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *35*(7), e3178.
99. Kalra, S., Joshi, A., & Kapoor, N. (2022). Osteoporosis and diabetes: The dual pandemics. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, *72*(8), 1663–1664.
100. Kanis, J. A., Harvey, N. C., McCloskey, E., Bruyère, O., Veronese, N., Lorentzon, M., Cooper, C., Rizzoli, R., Adib, G., Al-Daghri, N., Campusano, C., Chandran, M., Dawson-Hughes, B., Javaid, K., Jiwa, F., Johansson, H., Lee, J. K., Liu, E., Messina, D., Mkinsi, O., ... Reginster, J.- (2020). Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, *31*(1), 1–12.
101. Kanis, J. A., Norton, N., Harvey, N. C., Jacobson, T., Johansson, H., Lorentzon, M., McCloskey, E. V., Willers, C., & Borgström, F. (2021). SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Archives of osteoporosis*, *16*(1), 82.

102. Karampela, I., Sakelliou, A., Vallianou, N., Christodoulatos, G. S., Magkos, F., & Dalamaga, M. (2021). Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Current obesity reports*, 10(2), 162–180.
103. Karimi, F., Ranjbar Omrani, G., & Dabbaghmanesh, M. H. (2021). Insulin resistance and bone health in adolescents. *Archives of osteoporosis*, 16(1), 66.
104. Karimian, P., Ebrahimi, H. K., Jafarnejad, S., & Delavar, M. A. (2022). Effects of vitamin D on bone density in healthy children: A systematic review. *Journal of family medicine and primary care*, 11(3), 870–878.
105. Karlsson, M. K., & Rosengren, B. E. (2020). Exercise and Peak Bone Mass. *Current osteoporosis reports*, 18(3), 285–290.
106. Khadilkar, A., & Oza, C. (2022). Glycaemic Control in Youth and Young Adults: Challenges and Solutions. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 15, 121–129.
107. Kim, D. H., Meza, C. A., Clarke, H., Kim, J. S., & Hickner, R. C. (2020). Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients*, 12(2), 575.
108. Kim, J. M., Lin, C., Stavre, Z., Greenblatt, M. B., & Shim, J. H. (2020). Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*, 9(9), 2073.
109. Komisarenko, Y., Veliky, M., & Apukhovska, L. (2021). Vitamin D3 deficiency and its role in the development of metabolic disorders. *Pain, Joints, Spine*, 7(3), 102–108.
110. Kopiczko, A., Adamczyk, J. G., & Łopuszańska-Dawid, M. (2020). Bone Mineral Density in Adolescent Boys: Cross-Sectional Observational Study. *International journal of environmental research and public health*, 18(1), 245.
111. Lawrence, J. M., Divers, J., Isom, S., Saydah, S., Imperatore, G., Pihoker, C., Marcovina, S. M., Mayer-Davis, E. J., Hamman, R. F., Dolan, L., Dabelea, D., Pettitt, D. J., Liese, A. D., & SEARCH for Diabetes in Youth Study Group (2021). Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA*, 326(8), 717–727.

112. Lin, H. H., Hsu, H. Y., Tsai, M. C., Hsu, L. Y., Chien, K. L., & Yeh, T. L. (2021). Association between type 2 diabetes and osteoporosis risk: A representative cohort study in Taiwan. *PloS one*, 16(7), e0254451.
113. Lin, L. P., Lai, W. J., Hsu, S. W., & Lin, J. D. (2020). Early Osteoporosis Risks and Associated Factors among Caregivers Working in Disability Institutions: IOF One-Minute Osteoporosis Risk Check. *International journal of environmental research and public health*, 17(9), 3319.
114. Lind, M., Pivodic, A., Svensson, A. M., Ólafsdóttir, A. F., Wedel, H., & Ludvigsson, J. (2019). HbA_{1c} level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, 14894.
115. Lips, P., Bilezikian, J. P., & Bouillon, R. (2019). Vitamin D: Giveth to Those Who Needeth. *JBMR plus*, 4(1), e10232.
116. Lips, P., Cashman, K. D., Lamberg-Allardt, C., Bischoff-Ferrari, H. A., Obermayer-Pietsch, B., Bianchi, M. L., Stepan, J., El-Hajj Fuleihan, G., & Bouillon, R. (2019). Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *European journal of endocrinology*, 180(4), P23–P54.
117. Lips, P., de Jongh, R. T., & van Schoor, N. M. (2021). Trends in Vitamin D Status Around the World. *JBMR plus*, 5(12), e10585.
118. Liu, C., Wang, J., Wan, Y., Xia, X., Pan, J., Gu, W., & Li, M. (2018). Serum vitamin D deficiency in children and adolescents is associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrine connections*, 7(12), 1275–1279.
119. Lopes, M., Laiginhas, R., Madeira, C., Neves, J. S., Barbosa, M., Rosas, V., Carvalho, D., Falcão-Reis, F., & Falcão, M. (2020). Association between Serum Vitamin D and Diabetic Retinopathy in Portuguese Patients with Type 1 Diabetes. *Acta medica portuguesa*, 33(7-8), 459–465.
120. Loxton, P., Narayan, K., Munns, C. F., & Craig, M. E. (2021). Bone Mineral Density and Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Diabetes care*, 44(8), 1898–1905.

121. Ludvigsson, J., Routray, I., Vigård, T., Hanås, R., Rathsman, B., Carlsson, A., Särnblad, S., Albin, A. K., Arvidsson, C. G., Samuelsson, U., & Casas, R. (2021). Combined Etanercept, GAD-alum and vitamin D treatment: an open pilot trial to preserve beta cell function in recent onset type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 37(7), e3440.
122. Máčová, L., & Bičíková, M. (2021). Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. *Nutrients*, 13(6), 1758.
123. Mahase E. (2022). Type 1 diabetes: Global prevalence is set to double by 2040, study estimates. *BMJ (Clinical research ed.)*, 378, o2289.
124. Malik, F. S., Sauder, K. A., Isom, S., Reboussin, B. A., Dabelea, D., Lawrence, J. M., Roberts, A., Mayer-Davis, E. J., Marcovina, S., Dolan, L., Igudesman, D., Pihoker, C., & SEARCH for Diabetes in Youth Study (2022). Trends in Glycemic Control Among Youth and Young Adults With Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes care*, 45(2), 285–294.
125. Marques, C. D., Dantas, A. T., Fragoso, T. S., & Duarte, A. L. (2010). The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Revista brasileira de reumatologia*, 50(1), 67–80.
126. Magarey, A. M., Boulton, T. J., Chatterton, B. E., Schultz, C., Nordin, B. E., & Cockington, R. A. (1999). Bone growth from 11 to 17 years: relationship to growth, gender and changes with pubertal status including timing of menarche. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 88(2), 139–146.
127. McCarthy, A. D., Uemura, T., Etcheverry, S. B., & Cortizo, A. M. (2004). Advanced glycation endproducts interfere with integrin-mediated osteoblastic attachment to a type-I collagen matrix. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(5), 840–848.
128. McKay, H. A., Bailey, D. A., Mirwald, R. L., Davison, K. S., & Faulkner, R. A. (1998). Peak bone mineral accrual and age at menarche in adolescent girls: a 6-year longitudinal study. *The Journal of pediatrics*, 133(5), 682–687.

129. Meza-Meza, M. R., Ruiz-Ballesteros, A. I., & de la Cruz-Mosso, U. (2022). Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(11), 3042–3062.
130. Millstein, R. J., Pyle, L. L., Bergman, B. C., Eckel, R. H., Maahs, D. M., Rewers, M. J., Schauer, I. E., & Snell-Bergeon, J. K. (2018). Sex-specific differences in insulin resistance in type 1 diabetes: The CACTI cohort. *Journal of diabetes and its complications*, 32(4), 418–423.
131. Mitchell, D. M., Caksa, S., Joseph, T., Bouxsein, M. L., & Misra, M. (2020). Elevated HbA1c Is Associated with Altered Cortical and Trabecular Microarchitecture in Girls with Type 1 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(4), e1648–e1656.
132. Mohammadian, S., Fatahi, N., Zaeri, H., & Vakili, M. A. (2015). Effect of vitamin d3 supplement in glycemic control of pediatrics with type 1 diabetes mellitus and vitamin d deficiency. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(3), SC05–SC7.
133. Montaser, E., Fabris, C., & Kovatchev, B. (2022). Essential Continuous Glucose Monitoring Metrics: The Principal Dimensions of Glycemic Control in Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*, 24(11), 797–804.
134. Mousikou, M., Kyriakou, A., & Skordis, N. (2021). Stress and Growth in children and adolescents. *Hormone research in paediatrics*, 10.1159/000521074.
135. Napoli, N., Chandran, M., Pierroz, D. D., Abrahamsen, B., Schwartz, A. V., Ferrari, S. L., & IOF Bone and Diabetes Working Group (2017). Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(4), 208–219.
136. Nathan D. M. (2021). Realising the long-term promise of insulin therapy: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia*, 64(5), 1049–1058.
137. Norris, J. M., Lee, H. S., Frederiksen, B., Erlund, I., Uusitalo, U., Yang, J., Lernmark, Å., Simell, O., Toppari, J., Rewers, M., Ziegler, A. G., She, J. X., Onengut-Gumuscu, S., Chen, W. M., Rich, S. S., Sundvall, J., Akolkar, B., Krischer, J., Virtanen,

S. M., Hagopian, W., ... TEDDY Study Group (2018). Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Islet Autoimmunity. *Diabetes*, 67(1), 146–154.

138. Nwosu, B. U., Parajuli, S., Jasmin, G., Fleshman, J., Sharma, R. B., Alonso, L. C., Lee, A. F., & Barton, B. A. (2021). Ergocalciferol in New-onset Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the Endocrine Society*, 6(1), bvab179.

139. Ogle, G. D., James, S., Dabelea, D., Pihoker, C., Svensson, J., Maniam, J., Klatman, E. L., & Patterson, C. C. (2022). Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes research and clinical practice*, 183, 109083.

140. Pankiv, V., Pankiv, I. (2018). Association of Vitamin D Status with Body Mass Index in Adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 25(4) 377-381.

141. Parel, N., Bochud, M., Rezzi, S., Chatelan, A., & Chaparro, C. (2022). Vitamin D dietary intake and status in a sample of adolescents. *Clinical Nutrition Open Science*, 43, 56-66.

142. Patterson, C. C., Karuranga, S., Salpea, P., Saeedi, P., Dahlquist, G., Soltesz, G., & Ogle, G. D. (2019). Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*, 157, 107842. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107842>

143. Perkins, B. A., Sherr, J. L., & Mathieu, C. (2021). Type 1 diabetes glycemic management: Insulin therapy, glucose monitoring, and automation. *Science (New York, N.Y.)*, 373(6554), 522–527.

144. Pham-Short, A., Donaghue, K. C., Ambler, G., Briody, J., Garnett, S., Munns, C. F., & Craig, M. E. (2019). Abnormal Cortical and Trabecular Bone in Youth With Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *Diabetes care*, 42(8), 1489–1495.

145. Plamper, M., Gohlke, B., Woelfle, J., Konrad, K., Rohrer, T., Hofer, S., Bonfig, W., Fink, K., & Holl, R. W. (2017). Interaction of Pubertal Development and

Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*, 2017, 8615769.

146. Pludowski, P., Kos-Kudła, B., Walczak, M., Fal, A., Zozulińska-Ziółkiewicz, D., Sieroszewski, P., Peregud-Pogorzelski, J., Lauterbach, R., Targowski, T., Lewiński, A., Spaczyński, R., Wielgoś, M., Pinkas, J., Jackowska, T., Helwich, E., Mazur, A., Ruchała, M., Zygmunt, A., Szalecki, M., Bossowski, A., ... Misiorowski, W. (2023). Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland. *Nutrients*, 15(3), 695.

147. Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., Povoroznyuk, V., Balatska, N., Barbosa, A. P., Karonova, T., Rudenka, E., Misiorowski, W., Zakharova, I., Rudenka, A., Łukaszkiwicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Łaszcz, N., Abramowicz, P., Bhattoa, H. P., & Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 125–135.

148. Pludowski, P., Takacs, I., Boyanov, M., Belaya, Z., Diaconu, C. C., Mokhort, T., Zherdova, N., Rasa, I., Payer, J., & Pilz, S. (2022). Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*, 14(7), 1483.

149. Ponzetti, M., & Rucci, N. (2019). Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk Between Bone and Immune System. *Frontiers in endocrinology*, 10, 236. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00236>

150. Putz, Z., Tordai, D., Hajdú, N., Vági, O. E., Kempler, M., Békeffy, M., Körei, A. E., Istenes, I., Horváth, V., Stoian, A. P., Rizzo, M., Papanas, N., & Kempler, P. (2022). Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clinical therapeutics*, 44(5), 813–823.

151. Rabenberg, M., Scheidt-Nave, C., Busch, M. A., Thamm, M., Rieckmann, N., Durazo-Arvizu, R. A., Dowling, K. G., Škrabáková, Z., Cashman, K. D., Sempos, C. T., & Mensink, G. B. M. (2018). Implications of standardization of serum 25-hydroxyvitamin D data for the evaluation of vitamin D status in Germany, including a temporal analysis. *BMC public health*, 18(1), 845.

152. Rapini, N., Schiaffini, R., & Fierabracci, A. (2020). Immunotherapy Strategies for the Prevention and Treatment of Distinct Stages of Type 1 Diabetes: An Overview. *International journal of molecular sciences*, *21*(6), 2103.
153. Redondo, M. J., Libman, I., Maahs, D. M., Lyons, S. K., Saraco, M., Reusch, J., Rodriguez, H., & DiMeglio, L. A. (2021). The Evolution of Hemoglobin A_{1c} Targets for Youth With Type 1 Diabetes: Rationale and Supporting Evidence. *Diabetes care*, *44*(2), 301–312.
154. Romero-Díaz, C., Duarte-Montero, D., Gutiérrez-Romero, S. A., & Mendivil, C. O. (2021). Diabetes and Bone Fragility. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, *12*(1), 71–86.
155. Ruiz-Ballesteros, A. I., Meza-Meza, M. R., Vizmanos-Lamotte, B., Parra-Rojas, I., & de la Cruz-Mosso, U. (2020). Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *International journal of molecular sciences*, *21*(24), 9626.
156. Rusińska, A., Płudowski, P., Walczak, M., Borszewska-Kornacka, M. K., Bossowski, A., Chlebna-Sokół, D., Czech-Kowalska, J., Dobrzańska, A., Franek, E., Helwich, E., Jackowska, T., Kalina, M. A., Konstantynowicz, J., Książyk, J., Lewiński, A., Łukaszewicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Mazur, A., Michałus, I., Peregud-Pogorzelski, J., ... Zygmont, A. (2018). Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Frontiers in endocrinology*, *9*, 246.
157. Saengkaew, T., & Howard, S. R. (2022). Genetics of pubertal delay. *Clinical endocrinology*, *97*(4), 473–482.
158. Saha, M. T., Sievänen, H., Salo, M. K., Tulokas, S., & Saha, H. H. (2009). Bone mass and structure in adolescents with type 1 diabetes compared to healthy peers. *Osteoporos International*, *20*(8), 1401-1406.
159. Sánchez-Garrido, M. A., García-Galiano, D., & Tena-Sempere, M. (2022). Early programming of reproductive health and fertility: novel neuroendocrine

mechanisms and implications in reproductive medicine. *Human reproduction update*, 28(3), 346–375.

160. Saneifard, H., Shakiba, M., Sheikhy, A., Baniadam, L., Abdollah Gorji, F., & Fallahzadeh, A. (2021). Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents: Role of Puberty and Obesity on Vitamin D Status. *Nutrition and metabolic insights*, 14, 11786388211018726.

161. Saneifard, H., Shakiba, M., Sheikhy, A., Baniadam, L., Abdollah Gorji, F., & Fallahzadeh, A. (2021). Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents: Role of Puberty and Obesity on Vitamin D Status. *Nutrition and metabolic insights*, 14, 11786388211018726.

162. Santi, E., Tascini, G., Toni, G., Berioli, M. G., & Esposito, S. (2019). Linear Growth in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *International journal of environmental research and public health*, 16(19), 3677.

163. Santiprabhob, J., Charoentawornpanich, P., Khemaprasit, K., Manpayak, T., Kiattisakthavee, P., Pipatsathian, A., Wannasilp, N., & Tangjittipokin, W. (2021). Effect of gender, diabetes duration, inflammatory cytokines, and vitamin D level on bone mineral density among Thai children and adolescents with type 1 diabetes. *Bone*, 153, 116112.

164. Sap, S., De Djob, L., Dehayem, M., Mbono, R., Nansseu, J. R. N., Bodieu, A., Mbanya, J. C., & Koki, P. O. (2019). Growth and Puberty in a Group of Cameroonian Children with Type I Diabetes: a Cross Sectional Study. *Health sciences and diseases*, 20(2), 52-55.

165. Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1656.
<https://doi.org/10.3390/nu10111656>

166. Scholten, B. J., Kreiner, F. F., Gough, S. C. L., & Herrath, M. (2021). Current and future therapies for type 1 diabetes. *Diabetologia*, 64(5), 1037–1048.
<https://doi.org/10.1007/s00125-021-05398-3>

167. Scully, H., Laird, E., Healy, M., Walsh, J. B., Crowley, V., & McCarroll, K. (2020). Geomapping Vitamin D Status in a Large City and Surrounding Population- Exploring the Impact of Location and Demographics. *Nutrients*, 12(9), 2663.
168. Shaikh, W., Riaz, M., Askari, S., & Basit, A. (2022). Linear Growth and Final Height in People With Type 1 Diabetes: A Study From Karachi, Pakistan. *Cureus*, 14(2), e22397.
169. Shalof, H., Dimitri, P., Shuweihdi, F., & Offiah, A. C. (2021). "Which skeletal imaging modality is best for assessing bone health in children and young adults compared to DXA? A systematic review and meta-analysis". *Bone*, 150, 116013.
170. Shanbhogue, V. V., Hansen, S., & Frost, M. (2015). Bone Geometry, Volumetric Density, Microarchitecture, and Estimated Bone Strength Assessed by HR-pQCT in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of bone and mineral research*, 30(12), 2188-2199.
171. Shchubelka K. (2020). Vitamin D status in adults and children in Transcarpathia, Ukraine in 2019. *BMC nutrition*, 6(1), 48.
172. Shen, M., Li, Z., Lv, D., Yang, G., Wu, R., Pan, J., Wang, S., Li, Y., & Xu, S. (2020). Seasonal variation and correlation analysis of vitamin D and parathyroid hormone in Hangzhou, Southeast China. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(13), 7370–7377.
173. Sherief, L. M., Ali, A., Gaballa, A., Abdellatif, G. M., Kamal, N. M., Afify, M. R., Abdelmalek, D. H., El-Emari, S. A., Soliman, A. S. A., & Mokhtar, W. A. (2021). Vitamin D status and healthy Egyptian adolescents: Where do we stand?. *Medicine*, 100(29), e26661.
174. Shibeshi, M. S., Daba, A. K., Meiso, K. M., & Tadesse, B. T. (2022). Glycemic control among children and adolescents with diabetes in Southern Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC endocrine disorders*, 22(1), 161.
175. Shillo, P., Selvarajah, D., Greig, M., Gandhi, R., Rao, G., Wilkinson, I. D., Anand, P., & Tesfaye, S. (2019). Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 36(1), 44–51.

176. Shpitzer, H., Lazar, L., Shalitin, S., Phillip, M., & de Vries, L. (2021). Good glycemic control at puberty in boys with type 1 diabetes is important for final height. *Journal of diabetes*, *13*(12), 998–1006.
177. Shulhai, A., Pavlyshyn, H. & Shulhai, O. (2019). Peculiarities of the prevalence and risk factors for Vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. *Archives of the Balkan Medical Union*, *54*(1), 57-63.
178. Shulhai, A.-M. A., & Pavlyshyn, H. A. (2019). Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. *International Journal of Medicine and Medical Research*, *4*(2), 24–30.
179. Sîrbe, C., Rednic, S., Grama, A., & Pop, T. L. (2022). An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *International journal of molecular sciences*, *23*(17), 9784. <https://doi.org/10.3390/ijms23179784>
180. Smith, T., Tripkovic, L., Lanham-New, S., & Hart, K. (2018). Vitamin D in adolescence: Evidence-based dietary requirements and implications for public health policy. *Proceedings of the Nutrition Society*, *77*(3), 292-301.
181. Song, K., Kwon, A., Chae, H. W., Suh, J., Choi, H. S., Choi, Y., Oh, J. S., & Kim, H. S. (2021). Vitamin D status is associated with bone mineral density in adolescents: Findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrition research (New York, N.Y.)*, *87*, 13–21.
182. Song, S., Guo, Y., Yang, Y., & Fu, D. (2022). Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis. *Pharmacology & therapeutics*, *237*, 108168.
183. Starup-Linde, J., Hygum, K., Harsløf, T., & Langdahl, B. (2019). Type 1 Diabetes and Bone Fragility: Links and Risks. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, *12*, 2539–2547.
184. Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, *183*, 109119.

185. Szymczak-Pajor, I., & Śliwińska, A. (2019). Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*, *11*(4), 794.
186. Tapia, G., Mårild, K., Dahl, S. R., Lund-Blix, N. A., Viken, M. K., Lie, B. A., Njølstad, P. R., Joner, G., Skrivarhaug, T., Cohen, A. S., Størdal, K., & Stene, L. C. (2019). Maternal and Newborn Vitamin D-Binding Protein, Vitamin D Levels, Vitamin D Receptor Genotype, and Childhood Type 1 Diabetes. *Diabetes care*, *42*(4), 553–559.
187. Taylor S. N. (2020). Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Annals of nutrition & metabolism*, *76 Suppl 2*, 30–41.
188. Thomas, M. G., Avari, P., Godsland, I. F., Lett, A. M., Reddy, M., & Oliver, N. (2021). Optimizing type 1 diabetes after multiple daily injections and capillary blood monitoring: Pump or sensor first? A meta-analysis using pooled differences in outcome measures. *Diabetes, obesity & metabolism*, *23*(11), 2521–2528.
189. Thong, E. P., Milat, F., Enticott, J. C., Joham, A. E., Ebeling, P. R., Mishra, G. D., & Teede, H. J. (2021). The diabetes-fracture association in women with type 1 and type 2 diabetes is partially mediated by falls: a 15-year longitudinal study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, *32*(6), 1175–1184.
190. Tokarchuk, N. & Overchuk, A. (2022). The diagnostic value of allergic inflammation markers in infants with bronchiolitis. *Neonatology, surgery and perinatal medicine*, *12*, 31-36.
191. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). *World Population Prospects 2019, Online Edition*. Rev. 1
192. Uwaezuoke, N., Adaeze C. (2020). Diabetic Kidney Disease in Childhood and Adolescence: Conventional and Novel Renoprotective Strategies. *EMJ Nephrology*, *8*(1), 68-77.
193. Vora, K. A., Munns, C. F., Donaghue, K. C., Craig, M. E., Briody, J., & Benitez-Aguirre, P. (2022). Childhood type 1 diabetes is associated with abnormal bone development. *Pediatric diabetes*, *23*(6), 773–782.

194. Wagner, C. L., Greer, F. R., American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, & American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition (2008). Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, *122*(5), 1142–1152.
195. Walter-Höliner, I., Barbarini, D. S., Lütschg, J., Blassnig-Ezeh, A., Zanier, U., Saely, C. H., & Simma, B. (2018). High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Five-Year Prospective Cohort Study. *Pediatric neurology*, *80*, 51–60.
196. Wang, L. K., Hung, K. C., Lin, Y. T., Chang, Y. J., Wu, Z. F., Ho, C. H., & Chen, J. Y. (2020). Age, Gender and Season Are Good Predictors of Vitamin D Status Independent of Body Mass Index in Office Workers in a Subtropical Region. *Nutrients*, *12*(9), 2719.
197. Wędrychowicz, A., Sztefko, K., & Starzyk, J. B. (2019). Sclerostin and its significance for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1D). *Bone*, *120*, 387–392.
198. Wei, Z., Yoshihara, E., He, N., Hah, N., Fan, W., Pinto, A. F. M., Huddy, T., Wang, Y., Ross, B., Estepa, G., Dai, Y., Ding, N., Sherman, M. H., Fang, S., Zhao, X., Liddle, C., Atkins, A. R., Yu, R. T., Downes, M., & Evans, R. M. (2018). Vitamin D Switches BAF Complexes to Protect β Cells. *Cell*, *173*(5), 1135–1149.e15.
199. White J. H. (2013). Vitamin D and human health: more than just bone. *Nature reviews. Endocrinology*, *9*(10), 623.
200. Whu, Y. F., Fan, H. Y., Chen, Y. C., Kuo, K. L., & Chien, K. L. (2021). Adolescent Tri-ponderal Mass Index Growth Trajectories and Incident Diabetes Mellitus in Early Adulthood. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *106*(8), e2919–e2927.
201. Wierzbicka, E., Swiercz, A., Pludowski, P., Jaworski, M., & Szalecki, M. (2018). Skeletal Status, Body Composition, and Glycaemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*, *2018*, 8121634.
202. Willers, C., Norton, N., Harvey, N. C., Jacobson, T., Johansson, H., Lorentzon, M., McCloskey, E. V., Borgström, F., Kanis, J. A., & SCOPE review panel

of the IOF (2022). Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Archives of osteoporosis*, 17(1), 23.

203. Wolosowicz, M., Lukaszuk, B., & Chabowski, A. (2020). The Causes of Insulin Resistance in Type 1 Diabetes Mellitus: Is There a Place for Quaternary Prevention? *International journal of environmental research and public health*, 17(22), 8651.

204. World Health Organization [WHO], 2022.

205. Yao, P., Bennett, D., Mafham, M., Lin, X., Chen, Z., Armitage, J., & Clarke, R. (2019). Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 2(12), e1917789.

206. Yazan, C. D., Yaman, A., Haklar, G., Sirikci, O., & Deyneli, O. (2022). Free and Bioavailable Vitamin D Levels of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus and Association with Bone Metabolism. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 21(1), 689–695.

207. Yuan, J., Jia, P., & Zhou, J. B. (2022). Comparison of Bone Mineral Density in US Adults With Diabetes, Prediabetes and Normoglycemia From 2005 to 2018. *Frontiers in endocrinology*, 13, 890053.

208. Zabeen, B., Nahar, J., Ahmed, B., Tayyeb, S., Islam, N., & Azad, K. (2022). Vitamin D status in children and adolescents with type 1 diabetes in a specialized diabetes care centre in Bangladesh. *Endocrinology, diabetes & metabolism*, 5(1), e00312.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Біляєва, К.С., Тромпінська, І.О., Теплицька, О.Я., Власенко М.В. (2016). Вітамін D і цукровий діабет 1-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 75(3), 95-98. **(Фахове видання України).**

2. Біляєва, К.С., Власенко, М.В., Пашковська, Н.В. (2020). Забезпеченість вітаміном D хворих на цукровий діабет 1 типу підліткового віку. *Проблеми ендокринної патології*, 72(2), 16-25. **(Фахове видання України. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).**

3. Biliaieva, K.S., Vlasenko, M.V. (2022). Diabetes mellitus type 1 in adolescents: impact of vitamin D status. *Wiadomosci Lekarskie*, 75(2), 387-392. **(Фахове видання Польщі. Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus).**

4. Біляєва, К.С., Власенко М.В. (2022). Підлітковий вік та цукровий діабет 1-го типу: виклики для кісткової системи та ступінь забезпеченості вітаміном D". *Ендокринологія*, 27(1), 21-28. **(Фахове видання України).**

5. Біляєва, К.С., Власенко М.В. (2022). Ефективність прийому вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(3), 392-396. **(Фахове видання України).**

Наукові праці, які засвідчують апробацію дисертації:

6. Біляєва К.С., Тромпінська І.О., Власенко М.В. Обмінні порушення у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення і перспективи експериментальної та клінічної ендокринології», м. Харків, 2-3 березня 2015 р. С. 28-29. **(Тези).**

7. Біляєва К.С., Власенко М.В. Оцінка стану рівня вітаміну D у дітей хворих цукровим діабетом 1 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків. Профілактика неінфекційних захворювань учнівської молоді”, м. Харків, 17-18 листопада 2016 р. С. 11-12. **(Тези).**

8. Біляєва К.С. Вплив рівня вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. XIV міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених "Перший крок в науку - 2017", м. Вінниця, 26-28 квітня 2017 року. **(Усна доповідь).**

9. Біляєва К.С., Власенко М.В. Порівняльна характеристика рівня вітаміну D у підлітків із цукровим діабетом 1 типу та здорової популяції. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Досягнення і перспективи експериментальної та клінічної ендокринології», Сімнадцяті Данилевські читання, м. Харків, 1-2 березня 2018 р. С. 34-35. **(Тези).**

10. Біляєва К.С., Власенко М.В. Вплив сезонності на рівень забезпеченості вітаміном D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Науково-практична конференція з міжнародною участю “European Biomedical Young Scientists Conference NMAPЕ”, м. Київ, 19-21 квітня 2018 р. С.40-42. **(Тези).**

11. Біляєва К.С., Власенко М.В., Тромпінська І.О., Гуріна Н.І. Застосування препарату Д-кап у дітей з цукровим діабетом 1 типу. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті», м. Харків, 22-23 листопада 2018 р. С. 19-20. **(Тези).**

12. Biliaieva K.S., Vlasenko M.V. Bone tissue condition in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Матеріали ІХ з'їзду ендокринологів України, м. Харків, 19-22 листопада 2019 р. С. 247-248. **(Тези).**

13. Біляєва К.С., Гуріна Н.І. Рівні вітаміну D у підлітків із цукровим діабетом 1 типу в залежності від періоду пубертату. Матеріали науково-практичної конференції “Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології”, Двадцяті Данилевські читання, м. Харків, 4-5 березня 2021 р. С. 84-85. **(Тези).**

14. Шевченко А.В., Кушнірук С.В., Біляєва К.С. Аналіз забезпеченості вітмаїном D підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Матеріали науково-практичної конференції “Basic medical science for endocrinology 2021”, м. Івано-Франківськ, 18-19 листопада 2021р. С. 2-4. **(Тези)**.

15. Біляєва К.С., Власенко М.В. Vitamin D level and diabetic complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Матеріали “Cardiovascular Outcome Trial Summit 2021”, м. Мюнхен, 18-19 листопада 2021 р. С.20-22. **(Тези)**.

16. Біляєва К.С., Власенко М.В. Взаємозв’язок віку маніфестації та тривалості цукрового діабету з рівнем вітаміну D в підлітковому віці. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених “Медична наука-2021”, м. Полтава, 3 грудня 2021 р. С. 11-12. **(Тези)**.

17. Власенко М.В., Біляєва К.С. Вплив нормалізації вмісту вітаміну D на стан вуглеводного обміну у підлітків хворих на цукровий діабет 1 типу. Матеріали науково-практичної конференції «Basic Medical Science for Endocrinology 2022», м. Івано-Франківськ, 17-18 листопада 2022 р. С. 34-35. **(Тези)**.

Додаток Б

Характеристика показників обстежених осіб залежно від рівня вітаміну D

Таблиця Б.1

Рівень вітаміну D залежно від віку маніфестації та стану компенсації цукрового діабету 1 типу у обстежених підлітків (нг/мл)

Стан компенсації ЦД 1 типу	Дефіцит вітаміну D, n=64		Недостатність вітаміну D, n=21		Оптимальний рівень вітаміну D, n=6	
	n	нг/мл	n	нг/мл	n	нг/мл
1	2	3	4	5	6	7
Маніфестація ЦД у віці до 5 років (n=12)						
Компенсація HbA1c < 7,5 %, n=2	2	14,16±4,67	-	-	-	-
Субкомпенсація HbA1c 7,6-9,0 %, n=5	4	13,28±4,56	1	23,84±2,04	-	-
Декомпенсація HbA1c > 9 %, n=5	3	17,67±3,1	2	22,06±4,03	-	-

Маніфестація ЦД у віці 5 – 9 років (n=31)						
1	2	3	4	5	6	7
Компенсація HbA1c<7,5 %, n=8	3	13,63±4,05	4	23,58±3,52	1	30,22
Субкомпенсація HbA1c 7,6-9,0 %, n=7	4	10,37±3,85	3	21,3±4,03	-	-
Декомпенсація HbA1c>9 %, n=16	14	14,62±1,31	2	24,71±4,23	-	-
Маніфестація ЦД у віці 10-11 років (n=18)						
Компенсація HbA1c<7,5 %, n (%)	2	13,15±4,2	1	25,83	-	-
Субкомпенсація HbA1c 7,6-9,0 %, n (%)	5	12,81±4,31	1	21,55		-
Декомпенсація HbA1c >9 %, n (%)	5	11,49±2,02*	3	26,15±5,31	1	32,54

Маніфестація ЦД у віці 12 та більше років (n=30)						
1	2	3	4	5	6	7
Компенсація HbA1c<7,5 %, n (%)	5	17,07±4,21	1	23,03	2	34,1±5,61
Субкомпенсація HbA1c 7,6-9,0 %, n (%)	4	11,23±4,11	-	-	-	-
Декомпенсація HbA1c>9 %, n (%)	13	12,37±2,11*	3	25,65±4,31	2	43,23±5,01

Примітка: *- достовірна відмінність по відношенню до віку маніфестації захворювання до 5 років у дітей із дефіцитом вітаміну D та декомпенсацією цукрового діабету (p=0,045).

Таблиця Б.2

**Рівень вітаміну D залежно від тривалості захворювання та стану компенсації цукрового діабету 1 типу у
обстежених підлітків (нг/мл)**

Стан компенсації ЦД 1 типу	Дефіцит вітаміну D (n=64)		Недостатність вітаміну D (n=21)		Оптимальний рівень вітаміну D (n=6)	
	n	нг/мл	n	нг/мл	n	нг/мл
1	2	3	4	5	6	7
До 1 року (n=15)						
Компенсація HbA1c<7,5 %	-	-	-	-	1	32,59
Субкомпенсація HbA1c 7,6-9,0%	1	12,66	-	-	-	-
Декомпенсація HbA1c>9 %	10	12,48±2,14	2	27,04±4,31	1	56,25
1-4 роки (n=28)						
Компенсація HbA1c<7,5 %	4	14,86±3,56	4	23,81±3,04	1	35,61

1	2	3	4	5	6	7
Субкомпенсація HbA1c 7,6-9,0%	6	12,74±3,12	2	20,46±4,03	-	-
Декомпенсація HbA1c>9 %	8	12,35±2,21	2	25,93±4,59	1	30,2
5 та більше років (n=48)						
Компенсація HbA1c<7,5 %	6	15,68±3,34	2	23,98±5,41	1	30,22
Субкомпенсація HbA1c 7,6-9,0%	12	11,79±3,30	3	22,8±4,13	-	-
Декомпенсація HbA1c>9 %	17	14,94±2,43	6	23,8±3,51	1	32,54

Характеристика показників загального кальцію та іонізованого кальцію залежно від групи обстеження та статусу вітаміну D (ммоль/л)

Статус вітаміну D	Кальцій загальний			Кальцій іонізований		
	Підлітки із ЦД 1 типу та остеопенією	Підлітки із ЦД 1 типу без остеопенії	Контрольна група підлітків	Підлітки із ЦД 1 типу та остеопенією	Підлітки із ЦД 1 типу без остеопенії	Контрольна група підлітків
Дефіцит вітаміну D	2,42±0,147	2,41±0,112	-	1,22±0,052	1,19±0,121	-
Недостатність вітаміну D	2,39±0,131	2,42±0,116	-	1,14±0,162	1,32±0,102	-
Оптимальний рівень вітаміну D	2,41±0,154	2,36±0,113	2,37±0,056	1,24±0,149	1,19±0,143	1,19±0,009

Додаток В
Акти впровадженнь

Директор ДУ "Інститут ендокринології
та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України"

д.мед.н., проф.,

академік НАМН Тронько М.Д.

2023 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностична роль визначення вмісту 25-гідроксихолекальциферолу у сироватці крові у підлітків з цукровим діабетом 1 типу.
2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця-21000; д.мед.н., проф. Власенко М.В., Біляєва К.С.
3. Джерело інформації: стаття Біляєва, К.С., Власенко, М.В., Пашковська, Н.В. (2020). Забезпеченість вітаміном D хворих на цукровий діабет 1 типу підліткового віку. Проблеми ендокринної патології, 72(2), 16-25.
4. Де і коли впроваджено: відділення дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України.
5. Термін впровадження: вересень 2022р. - березень 2023р., протокол № 6 від 2.03.23 р.
6. Переваги впровадженої пропозиції: рання діагностика ступеня забезпеченості вітаміном D рекомендується в складі комплексного обстеження хворих на цукровий діабет 1 типу в підлітковому віці.
7. Ефективність впровадження: своєчасна діагностика ступеня забезпеченості вітаміном D серед підлітків з цукровим діабетом 1 типу з метою його корекції.
8. Зауваження та пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., проф. Спрінчук Н.А.

Дата

14.03.2023

Підпис

Додаток В2

Проректор ЗВО з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
доктор медичних наук, професор ЗВО
Олег Власенко

« 23 » березня 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація глікемічного контролю у підлітків з цукровим діабетом 1 типу за допомогою корекції ступеня забезпеченості вітаміном D.
2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56; д.мед.н., проф. Власенко М.В., Біляєва К.С.
3. Джерело інформації: стаття Біляєва, К.С., Власенко М.В. (2022). Ефективність прийому вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Вісник Вінницького національного медичного університету, 26(3), 392-396.
4. Де і коли впроваджено: впроваджено в навчальний процес кафедри педіатрії №2 Вінницького національного медичного університету лікарям інтернам, студентам 5 курсу.
5. Термін впровадження: вересень 2022р. - березень 2023р., протокол №_11_ від_20.02.2023р.
6. Переваги впровадженої пропозиції: корекція ступеню забезпеченості вітаміном D рекомендується для комплексного лікування хворих на цукровий діабет 1 типу в підлітковому віці.
7. Ефективність впровадження: оптимізація глікемічного контролю у підлітків з цукровим діабетом 1 типу.
8. Зауваження та пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:

асистент ЗВО кафедри педіатрії №2
ВНМУ ім. М.І. Пирогова
Василь Жмурчук

Дата 20.02.2023.

Підпис



Додаток В3

Директор КНП «ВОКВЕЦ
Вінницької обласної ради»
Пирогус П.Г.
«_____» _____ 2023 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностична роль визначення вмісту 25-гідроксихолекальциферолу у сироватці крові у підлітків з цукровим діабетом 1 типу.
2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56; д.мед.н., проф. Власенко М.В., Біляєва К.С.
3. Джерело інформації: стаття Біляєва, К.С., Власенко, М.В., Пашковська, Н.В. (2020). Забезпеченість вітаміном D хворих на цукровий діабет 1 типу підліткового віку. Проблеми ендокринної патології, 72(2), 16-25.
4. Де і коли впроваджено: КНП Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради, лабораторія, терапевтичне відділення 1, 21010, м. Вінниця, вул. Мічуріна, 32.
5. Термін впровадження: вересень 2021р. - січень 2023р., протокол № 1 від 15.02.2023р.
6. Переваги впровадженої пропозиції: рання діагностика ступеня забезпеченості вітаміном D рекомендується в складі комплексного обстеження хворих на цукровий діабет 1 типу в підлітковому віці.
7. Ефективність впровадження: своєчасна діагностика ступеня забезпеченості вітаміном D серед підлітків з цукровим діабетом 1 типу з метою його корекції.
8. Зауваження та пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

КНП «ВОКВЕЦ ВОР»

Дата 16.02.2023

Семенюк І.В.

Підпис _____

Додаток В4

Проректор з наукової роботи та
інновацій Національного медичного
університету ім. О.О. Богомольця
д.мед.н., проф. Земсков С.Б.

« 14 » березня 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Оптимізація глікемічного контролю у підлітків з цукровим діабетом 1 типу за допомогою корекції ступеня забезпеченості вітаміном D.
2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця-21000; д.мед.н., проф. Власенко М.В., Біляєва К.С.
3. Джерело інформації: стаття Біляєва, К.С., Власенко М.В. (2022). Ефективність прийому вітаміну D у підлітків з цукровим діабетом 1 типу. Вісник Вінницького національного медичного університету, 26(3), 392-396.
4. Де і коли впроваджено: впроваджено в навчальний процес кафедри ендокринології Київського національного медичного університету ім. О.О. Богомольця лікарям інтернам, студентам 6 курсу.
5. Термін впровадження: вересень 2022р. - березень 2023р., протокол № 1/1 від 21.03.2023р.
6. Переваги впровадженої пропозиції: корекція ступеню забезпеченості вітаміном D рекомендується для комплексного лікування хворих на цукровий діабет 1 типу в підлітковому віці.
7. Ефективність впровадження: оптимізація глікемічного контролю у підлітків з цукровим діабетом 1 типу.
8. Зауваження та пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., проф. Комісаренко Ю.І.

Дата 30.03.2023 р.

Підпис

