ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

УДК: 616.379-008.64-053.2/.6-06:616.61:577.161.2

СТАТУС ВІТАМІНУ D ТА РИЗИК РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ПЕДІАТРИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ: ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГРУП ІЗ РІЗНИМ РІВНЕМ ЕКСКРЕЦІЇ АЛЬБУМІНУ

Макєєва Н.І., Цимбал В.М., Іщенко Т.Б.

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Актуальність. Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) у дітей супроводжується високим ризиком розвитку мікросудинних ускладнень, серед яких діабетична нефропатія (ДН) є провідною причиною інвалідизації. Поширеність ДН спонукає до пошуку нових модифікованих факторів ризику. Роль гіповітамінозу D як предиктора розвитку альбумінурії у дітей із тривалістю ЦД1 понад 5 років потребує подальшого вивчення.

Мета. Оцінити прогностичне значення рівня 25-гідроксивітаміну D у формуванні діабетичної нефропатії у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу з тривалістю захворювання понад 5 років, та порівняти вітамінний статус у пацієнтів із нормо- та альбумінурією.

Матеріали та методи. Обстежено 50 пацієнтів віком 6–17 років із тривалістю ЦД1 понад 5 років. Пацієнти були розподілені на дві групи: група 1 (нормоальбумінурія, n=26) та група 2 (альбумінурія, n=24). Рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Стан нирок оцінювали за співвідношенням альбумін/креатинін та швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) за формулою Шварца (2009). Статистичну обробку даних проводили в програмі Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., USA), із використанням критерію Шапіро–Вілка, U-критерію Манна–Уітні, коефіцієнта рангової кореляції Спірмена та бінарної логістичної регресії. Дослідження проведено в межах наукової теми з номером державної реєстрації 0123U101768.

Етика дослідження. Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2024) та наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009. Усі батьки дітей, залучених до дослідження, надали письмову інформовану згоду на участь.

Результати. Рівень 25(OH)D у пацієнтів групи 2 був достовірно нижчим, ніж у групі 1 (15,83 (12,22; 21,52) нг/мл і 22,03 (17,23; 24,04) нг/мл, p=0,009). Дефіцит вітаміну D виявлявся вірогідно частіше у групі 2 (75,0 % проти 42,3 %, p=0,0223). У дітей з альбумінурією та гіповітамінозом вірогідно частіше спостерігалися гіперфільтрація (у 29,2 %) та зниження рШКФ <90 мл/хв (у 41,6 %). Зниження рівня вітаміну D <20 нг/мл підвищує шанси розвитку ДН у 3,49 раза (ВШ=3,49; 95 % ДІ [1,53–7,95]) незалежно від рівня глікованого гемоглобіну та тривалості ЦД1.

Висновки. Дефіцит вітаміну D є незалежним предиктором розвитку ДН у дітей із тривалим перебігом ЦД1. Низький рівень 25(OH)D асоціюється з дестабілізацією ниркової фільтрації та прогресуванням альбумінурії.

Ключові слова: *педіатрія та неонатологія, цукровий діабет 1-го типу, вітамін D, альбумінурія, діти та підлітки.*

Відповідальний автор: Макєєва Н.І.
✉ 4, пр. Науки, м. Харків,
61022, Україна.
E-mail: ni.makieieva@knmu.edu.ua

Corresponding author: Makieieva N.I.
✉ 4, Nauky ave., Kharkiv,
61022, Ukraine.
E-mail: ni.makieieva@knmu.edu.ua

© Макєєва Н.І., Цимбал В.М., Іщенко Т.Б., 2025

CC BY-NC-SA

©Makieieva N.I., Tsymbal V.M., Ishchenko T.B., 2025

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Цитуйте українською: Макєєва НІ, Цимбал ВМ, Іщенко ТБ. Статус вітаміну D та ризик розвитку діабетичної нефропатії у педіатричних пацієнтів: порівняльний аналіз груп із різним рівнем екскреції альбуміну. Медицина сьогодні і завтра. 2025;94(4):66-76. https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.4.mti

Cite in English: Makieieva NI, Tsymbal VM, Ishchenko TB. Vitamin D status and the risk of diabetic nephropathy in pediatric patients: A comparative analysis of groups with different albumin excretion levels. Medicine Today and Tomorrow. 2025;94(4):66-76. https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.4.mti [In Ukrainian].

Вступ

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) у дітей залишається однією з найбільш гострих проблем сучасної дитячої ендокринології. Епідеміологічна ситуація щодо ЦД1 характеризується стійким зростанням: щорічний приріст нових випадків серед дітей становить близько [3–4] %, при цьому пік захворюваності зміщується у бік молодшого віку [1; 2]. ЦД1 у дитячому віці характеризується агресивним перебігом та високим ризиком розвитку інвалідизуючих мікросудинних ускладнень, серед яких провідне місце посідає діабетична нефропатія (ДН) як основний чинник ранньої втрати працездатності та скорочення тривалості життя пацієнтів [1–3]. У [25–40] % пацієнтів ДН прогресує до стадії хронічної хвороби нирок (ХХН), а у [15–20] % випадків призводить до розвитку термінальної ниркової недостатності протягом [20–25] років від дебюту захворювання. Перші ознаки ниркової дисфункції маніфестують у [15–20] % підлітків вже після 5 років «стажу» хвороби, особливо за умов тривалої декомпенсації вуглеводного обміну, що вимагає пошуку нових модифікованих факторів ризику [2–4].

Незважаючи на впровадження сучасних методів інсулінотерапії, поширеність ниркових ускладнень залишається високою, що свідчить про існування додаткових патогенетичних чинників, які прискорюють ураження нирок. У цьому контексті інтерес дослідників зміщується до вивчення неласичних ефектів вітаміну D, який сьогодні розглядається не лише як регулятор фосфорно-кальцієвого обміну, а й як потужний ренопротекторний гормон [5; 6]. Вітамін D виступає природним негативним регулятором реніну, відповідно, його дефіцит призводить до гіперактивації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що спричиняє внутрішньоклубочкову гіпертензію навіть за умов нормального системного артеріального тиску та запускає каскад пошкодження ниркової тканини [6; 7]. Крім того, низький рівень вітаміну D асоціюється з деструкцією щілинної діафрагми подоцитів – критичної ланки ниркового фільтра, що є первинним механізмом розвитку альбумінурії [5; 8].

На сьогодні поширеність дефіциту вітаміну D серед дітей із ЦД1 набула глобальних масштабів. Результати багатоцентрових досліджень свідчать, що цей гіповітаміноз охоплює від 60 % до 90 % даної популяції, що у [1,5–2,0] раза перевищує аналогічні показники у здорових однолітків [9–11]. Такий стан зумовлений не лише недостатньою інсоляцією, а й специфічними порушеннями метаболізму вітаміну D при діабеті [12]. Доведено, що при незадовільному глікемічному контролі частота глибокого дефіциту сягає 86,6 % [11], а кожне зниження рівня сироваткового 25(OH)D на 10 нг/мл асоціюється зі зростанням екскреції альбуміну на [12–15] % [5].

Хоча патологічні зміни в нирках починаються вже на ранніх етапах хвороби, клінічно значуща нефропатія зазвичай корелює з тривалістю захворювання. Тривалість захворювання ЦД1 понад 5 років вважається критичним порогом, після якого ризик мікросудинних ускладнень зростає експоненціально через ефект «метаболічної пам’яті» та кумулятивний вплив факторів ризику [4; 5; 13].

Незважаючи на численні дані про поширеність гіповітамінозу D при ЦД1, залишається недостатньо вивченим питання його предиктивної ролі саме в критичний період – після 5-річного «стажу» хвороби,

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

коли визначається перехід від нормо- до альбумінурії. Порівняльний аналіз статусу вітаміну D у дітей та підлітків із різним станом ниркової екскреції альбуміну дозволить оцінити потенціал вітаміну D як терапевтичної мішені для сповільнення прогресування ДН.

Метою дослідження була оцінка прогностичного значення рівня 25(OH)D у формуванні діабетичної нефропатії у дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1-го типу з тривалістю захворювання понад 5 років, та порівняння вітамінного статусу у пацієнтів із нормо- та альбумінурією.

Матеріали та методи

Для виконання поставленої мети було проведено відкрите порівняльне одномоментне незасліплене дослідження, до якого було залучено 50 дітей та підлітків, хворих на ЦД1, віком від 6 до 17 років, серед них 28 хлопчиків та 22 дівчинки (56,0 % і 44,0 % відповідно, p=0,2330). Тривалість ЦД1 в обстежених склала понад 5 років. Критеріями включення до дослідження були: верифікований діагноз ЦД1; тривалість захворювання понад 5 років; вік пацієнтів від 6 до 18 років; відсутність випадків діабетичного кетоацидозу протягом останніх 3 місяців. Критеріями виключення були: вживання препаратів вітаміну D у будь-яких дозах протягом останніх 90 днів; недіабетичні захворювання сечовидільної системи; супутня ендокринна патологія, крім компенсованого автоімунного тиреоїдиту; прийом препаратів, що впливають на метаболізм вітаміну D або функцію нирок; системні запальні процеси та гострі інфекції протягом останніх 4 тижнів; період менструації у дівчат (для виключення хибнопозитивної альбумінурії).

Пацієнти були розподілені на дві групи залежно від стану ниркової екскреції альбуміну відповідно до класифікації KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Захворювання нирок: покращення глобальних результатів, 2024) [14] та рекомендацій ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – Міжнародне товариство з діабету у дітей та підлітків, 2022) [15] щодо мікросудинних ускладнень. Група 1 (нормоальбумінурія, n=26): діти з рівнем співвідношення альбумін/креатинін (САК) у сечі <30 мг/г (категорія А1). Група 2 (альбумінурія, n=24): діти зі стійкою мікро- або макроальбумінурією (САК ≥30 мг/г) (категорії А2 і А3).

Діагностику та верифікацію діабетичних ускладнень проводили відповідно до наказу МОЗ України № 1603 від 29.12.2014, що базується на адаптованих клінічних настановах з доказової медицини. Діагностику мікросудинних ускладнень (діабетичної нефропатії, ретинопатії та нейропатії) здійснювали згідно з критеріями Міжнародного товариства з діабету у дітей та підлітків (ISPAD, 2022) [15] та стандартами Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association, (DA), 2024) [16]. Ретинопатію верифікували за даними офтальмологічного обстеження (наявність мікроаневризм, твердих та «ватоподібних» ексудатів), нейропатію – на підставі клінічного неврологічного обстеження та кількісного сенсорного тестування (при зниженні чутливості до монофіламента, камертона). Діабетичний гепатоз діагностували при збільшенні печінки та наявності ультразвукових ознак її жирової інфільтрації за умови виключення інших причин гепатомегалії.

Для оцінки стадій хронічної хвороби нирок використовували класифікацію KDIGO. Основним критерієм для верифікації діабетичної нефропатії (діабетичної хвороби нирок) було обрано наявність стійкої альбумінурії (категорії А2 та А3). Згідно з рекомендаціями ADA, альбумінурія вважалася стійкою за умови отримання позитивних результатів (САК ≥30 мг/г) у 2 з 3 зразків ранкової сечі, зібраних протягом 3–6 місяців. Такий підхід дозволив виключити транзиторну протеїнурію, зумовлену фізичним навантаженням або інтеркурентними захворюваннями.

Рівень вітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору "25-OH Vitamin D ELISA Assay Kit" ("Eagle Biosciences, Inc.", Китай) на імуноферментному аналізаторі "LabLine-90" ("LabLine", Австрія). При інтерпретації

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

результатів спиралися на рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я та Глобального консенсусу з профілактики нутритивного рахіту (2016) [17], згідно з якими рівень 25(OH)D <20 нг/мл визначається як дефіцит. Разом з тим, враховуючи наявність ЦД1, також використовували критерії Endocrine Society (2011, 2024) [18; 19] для виділення стану недостатності (20–30 нг/мл) та визначення оптимального цільового рівня (>30 нг/мл). Отже, рівень 25(OH)D у сироватці крові інтерпретували наступним чином: дефіцит – <20 нг/мл; недостатність – [20–30] нг/мл; адекватний рівень (норма) – >30 нг/мл.

Екскрецію альбуміну оцінювали за співвідношенням альбумін/креатинін у першій ранковій порції сечі імунотурбідиметричним методом.

Для оцінки функціональної здатності нирок розраховували швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) за оновленою формулою Шварца (2009):

$$\text{рШКФ} = 0{,}413 \times \text{Зріст (см)} / \text{креатинін сироватки крові (мг/дл)} \quad (1).$$

Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали методом високоефективної рідинної хроматографії.

Обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Перевірку нормальності розподілу кількісних змінних (вік, тривалість ЦД1, індекс маси тіла, рівень 25(OH)D, HbA1c, співвідношення альбумін/креатинін, розрахована швидкість клубочкової фільтрації) виконано за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Встановлено, що розподіл усіх зазначених показників, за винятком віку в групі 1 ($p=0{,}062$) та тривалості ЦД1 в групі 2 ($p=0{,}071$), статистично значуще відрізнявся від нормального ($p<0{,}05$). Отже, для подальшого аналізу застосовано непараметричні методи. Оскільки розподіл більшості досліджуваних показників відхилявся від нормального, дані представлено як медіану та інтерквартильний розмах (Me (Lq; Uq)). Для порівняння груп використовували U-критерій Манна – Уітні. Зв'язки між показниками оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Статистично значущими вважали результати при $p<0{,}05$. Для корекції помилки множинних порівнянь застосовували поправку Бонферроні, розраховуючи критичний рівень значущості ($p_к$) за формулою:

$$p_к = p / m \quad (2),$$

де: $p_к$ (англ. – critical p-value, укр. – критичний рівень значущості) – скоригований поріг статистичної значущості для поодинокого порівняння;

p (англ. – nominal p-value, укр. – номінальний рівень значущості) – вихідний поріг помилки першого роду;

m (англ. – number of comparisons, укр. – кількість порівнянь) – загальна кількість парних статистичних порівнянь, що виконуються в межах аналізу.

Для визначення незалежного впливу дефіциту вітаміну D на ризик розвитку альбумінурії було застосовано метод бінарної логістичної регресії. Залежною змінною (outcome) виступала наявність альбумінурії (група 2). У модель було включено такі предиктори: рівень 25(OH)D у сироватці крові, тривалість ЦД1, рівень HbA1c та вік пацієнтів. Результати представлені у вигляді відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Якість логістичної моделі оцінювалася за допомогою критерію згоди Хосмера–Лемешоу (χ^2) та коефіцієнта детермінації R-квадрат Наджелкерке (R^2_N).

Етика дослідження

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964–2024) та наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009. Усі батьки дітей, залучених до дослідження, надали письмову інформовану згоду на участь, що підтверджує їхнє добровільне та усвідомлене рішення. Дослідження схвалено етичною комісією Харківського національного медичного університету (протокол № 6 від 01.03.2023).

Результати

Під час аналізу демографічних та основних клінічних параметрів не було знайдено

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

статистично значущих групових відмінностей за віком, статтю, тривалістю ЦД1, індексом маси тіла (*табл. 1*). При порівнянні частоти хронічних ускладнень ЦД1 значущих відмінностей між групами виявлено не було: для ретинопатій (p=0,0404), нейропатій (p=0,4230) та діабетичного гепатозу (p=0,6454). З урахуванням поправки Бонферроні на множинні порівняння, отриманий для ретинопатії рівень p перевищував новий критичний поріг значущості ($p_к$= 0,017).

У пацієнтів обох груп встановлено наявність тривалої гіперглікемії, що підтверджує високий рівень HbA1c, без групових відмінностей (p=0,9066) (*табл. 2*). Рівень САК у хворих групи 2 очікувано (саме за цим показником проведений розподіл на групи) продемонстрував високі значення з медіаною 169,4 мг/г порівняно з 18,5 мг/г у обстежених групи 1 (p<0,001), що є високозначущим навіть з урахуванням поправки Бонферроні на множинність порівнянь (p<$p_к$=0,0125).

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів

Параметр	Статистичні показники	Діти, хворі на ЦД1		p
		Група 1 (n=26)	Група 2 (n=24)	
Вік, роки	Me (Lq; Uq)	12,4 (11,6; 13,3)	13,4 (12,6; 14,4)	0,0588
Стать, хлопчики/дівчата	n/n	15/11	13/11	0,8019
Тривалість ЦД1, роки	Me (Lq; Uq)	7,4 (7,1; 7,7)	7,6 (7,2; 7,9)	0,1624
Діабетичний кетоацидоз в анамнезі	n (%)	14 (53,8)	15 (62,5)	0,5221
Хронічні ускладнення ЦД1: - ретинопатія - нейропатія - діабетичний гепатоз	n (%)	 16 (61,5) 8 (30,8) 7 (26,9)	 21 (87,5) 10 (41,7) 8 (33,3)	 0,0404 0,4230 0,6454
Індекс маси тіла, кг/м^2	Me (Lq; Uq)	23,4 (22,1; 24,9)	23,9 (22,6; 29,5)	0,3982

Примітка:
n – абсолютна кількість;
Me – медіана;
(Lq; Uq) – інтерквартильний розмах.

Таблиця 2. Статистичні характеристики рівнів вітаміну D та показників, що характеризують перебіг ЦД1

Показник	Статистичні показники	Діти, хворі на ЦД1		p
		Група 1 (n=26)	Група 2 (n=24)	
Вітамін D у сироватці крові, нг/мл	Me (Lq; Uq)	22,03 (17,23; 24,04)	15,83 (12,22; 21,52)	0,009
Hb1Ac, %	Me (Lq; Uq)	11,49 (8,9;13,2)	12,54 (11,87;13,52)	0,9066
САК, мг/г	Me (Lq; Uq) [min; max]	18,5 (12,5; 20,2) [11,2; 28,7]	169,4 (49,4; 289,3) [41,4; 357,9]	<0,001
рШКФ, мл/хв/1,73м^2	Me (Lq; Uq) [min; max]	92 (88,8; 115,6) [76,2; 142,3]	94 (82,9; 134,6) [66,7; 168,9]	0,4327

Примітки:
ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу;
САК – співвідношення альбумін/креатинін;
рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації;
Me – медіана;
(Lq; Uq) – інтерквартильний розмах.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Показники рШКФ у пацієнтів обох груп статистично значуще не відрізнялися (p=0,4327). Більш детальний аналіз визначив зниження рівнів рШКФ (<90 мл/хв/1,73 м²) у 2 пацієнтів групи 1 та у 10 обстежених дітей групи 2 (7,7 % і 41,6 % відповідно; p=0,0056). Явища гіперфільтрації (рШКФ >140 мл/хв/1,73 м²) було зафіксовано у 2 дітей із нормоальбумінурією та у 7 (29,2 %) пацієнтів із альбумінурією (7,7 % і 29,2 % відповідно; p=0,0466).

При порівнянні вітамінного статусу встановлено, що рівні 25(OH)D у сироватці крові дітей із альбумінурією значуще нижчі, ніж у пацієнтів із нормоальбумінурією (p=0,009, $p<p_к$=0,0125). Відносна кількість пацієнтів із альбумінурією, які мають дефіцит вітаміну D (<20 нг/мл), статистично значуще вища, ніж хворих на ЦД 1-го типу з нормоальбумінурією (75,0 % проти 42,3 %; p=0,0223).

Кореляційний аналіз за Спірменом виявив зворотний зв'язок середньої сили між рівнями 25(OH)D у сироватці крові та САК у сечі (r=-0,52; p<0,05).

Для оцінки незалежного внеску гіповітамінозу D у розвиток ДН було побудовано модель бінарної логістичної регресії. Встановлено, що дефіцит вітаміну D (<20 нг/мл) є потужним незалежним предиктором формування альбумінурії. Наявність дефіциту 25(OH)D підвищує шанси розвитку ДН у 3,49 раза (ВШ=3,49; 95 % ДІ [1,53–7,95]; p=0,003) за умови стандартизації за іншими клінічними параметрами. При цьому інші коваріати, включені в модель, продемонстрували меншу прогностичну силу. Це стосується як тривалості ЦД1 (ВШ=1,32; 95 % ДІ [0,94–1,85]; p=0,112), так і рівня HbA1c (ВШ=1,18; 95 % ДІ [0,88–1,58]; p=0,264). Відсутність самостійного статистично значущого впливу тривалості хвороби та рівня HbA1c у межах даної моделі цілком обґрунтована вихідною клінічною подібністю та однорідністю сформованих груп дослідження за цими параметрами, оскільки порівнювані когорти пацієнтів початково не мали достовірних відмінностей за стажем діабету та рівнями HbA1c. Якість моделі підтверджена коефіцієнтом детермінації Наджелкерке (R^2_N=0,45), що вказує на те, що включені в аналіз фактори (вітамін D, HbA1c та тривалість ЦД1) пояснюють 45 % варіабельності виникнення альбумінурії у даній когорті хворих. Тест Хосмера–Лемешоу (χ^2=7,24; p=0,511) підтвердив адекватність моделі та її відповідність реальним даним.

Коефіцієнт кореляції між рівнем 25(OH)D та тривалістю ЦД1 становив r=-0,39, що свідчить про помірний зворотний зв'язок. Такий рівень кореляції не є критичним для мультиколінеарності (зазвичай проблеми виникають при r>0,7), тому всі змінні були включені до моделі логістичної регресії одночасно.

Обговорення результатів

Результати нашого дослідження підтверджують гіпотезу про вплив вітаміну D на розвиток діабетичної нефропатії та ідентифікують його дефіцит як предиктор ураження нирок у дітей та підлітків із ЦД1 після подолання критичного п'ятирічного рубежу хвороби. Під час дослідження було визначено достовірно нижчі рівні 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із альбумінурією, порівняно з хворими з нормоальбумінурією, та зафіксовано, що рівень вітаміну D <20 нг/мл є критичним порогом, за яким захисні механізми нирок вичерпуються. Це повністю корелює з сучасними метааналізами, які підтверджують, що пацієнти з ДН мають стабільно нижчі концентрації 25(OH)D порівняно з тими, хто має збережену функцію нирок [9], а гіповітаміноз D є не просто супутнім станом, а активним учасником патогенетичного каскаду пошкодження нирок [20]. Фундаментальним вектором пошкодження ниркової тканини в умовах гіповітамінозу D є дестабілізація ниркової гемодинаміки через втрату гормонального контролю над ренін-ангіотензин-альдостероновою системою [6]. Згідно з результатами останніх досліджень, вітамін D функціонує як природний супресор транскрипції гена реніну. Його дефіцит стає прямим джерелом неконтрольованої локальної активації РААС, що призводить до виникнення «прихованої» внутрішньоклубочкової гіпертензії [6; 7]. У нашому дослідженні це клінічно маніфестувало станом гіперфільтрації (рШКФ >140 мл/хв/1,73 м²),

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

який вірогідно частіше зустрічався у групі дітей із альбумінурією (29,2 % і 7,7 % відповідно; p=0,0466). Згідно з обґрунтуванням Gao J. et al. (2024) [12], вітамін D діє як фізіологічний «гальмівний шлях» для ниркової гемодинаміки. Без його достатньої концентрації нирки втрачають здатність адаптувати фільтрацію до навантажень, що перетворює функціональну напругу на незворотний склеротичний процес і призводить до виснаження ниркового резерву. Ця деструктивна трансформація підтверджується подальшим зниженням функції нирок: ми зафіксували зниження рШКФ <90 мл/хв/1,73 м² у 41,6 % дітей з альбумінурією проти лише 7,7 % дітей із нормоальбумінурією (p=0,0056).

На сучасному етапі активно обговорюється вплив вітаміну D на подоцитарну ланку ниркового фільтра. Відомо, що подоцити експресують специфічні рецептори вітаміну D (VDR), активація яких запобігає апоптозу цих клітин, пригнічує профібротичні шляхи та стимулює синтез нефрину – ключового білка щілинної діафрагми [5; 8; 22]. Отримані нами дані про зростання шансів розвитку альбумінурії у 3,49 раза при дефіциті вітаміну D (ВШ=3,49; 95 % ДІ [1,53–7,95]; p=0,003) та наявність вірогідного зворотного кореляційного зв'язку між рівнем 25(OH)D та показником САК (r=-0,52; p<0,001) можна вважати відображенням втрати протективного ефекту VDR-рецепторів подоцитів. У цьому контексті рівень САК слід розглядати як важливий непрямий маркер деструкції білків щілинної діафрагми, що узгоджується з висновками Zhang X. et al. (2023) [8] та Huang HY. et al. (2023) [23]. Результати проведеної логістичної регресії підтверджують, що дефіцит 25(OH)D є незалежним предиктором діабетичної нефропатії. У своїй роботі Chen Z. et al. (2024) обґрунтовують цей зв'язок через епігенетичні механізми. Дослідники доводять, що вітамін D здатний пом'якшувати епігенетичні «сліди» гіперглікемії, а його дефіцит «запускає» накопичену негативну пам'ять клітин, прискорюючи фіброз, навіть за умови відносно стабільних показників глікованого гемоглобіну на момент обстеження [24]. Дослідники висловлюють гіпотезу про формування «хибного кола» прогресування ДН, де ураження нирок поглиблює дефіцит вітаміну D, а той, у свою чергу, прискорює розвиток нефросклерозу. Тривалий діабет виснажує запаси вітаміну D, зокрема за рахунок прогресуючого порушення ниркового етапу активації вітаміну D через зниження активності 1α-гідроксилази, що знімає блок із механізмів метаболічної пам'яті [7]. Отримані нами результати опосередковано свідчать про те, що підтримка адекватного статусу вітаміну D є необхідним компонентом ренопротекторної стратегії у дітей та підлітків, хворих на ЦД1. Суплементація вітаміном D у дозах, що забезпечують цільовий рівень 25(OH)D >30 нг/мл, дозволяє вимкнути надмірну активацію РААС, стабілізувати подоцитарний бар'єр та перепрограмувати метаболічну пам'ять клітин [20]. Своєчасна корекція гіповітамінозу D достовірно знижує рівень САК та сповільнює падіння рШКФ, запобігаючи ранній інвалідизації дітей із ЦД1 [5; 9]. Усе вищезазначене обґрунтовує необхідність впровадження обов'язкового скринінгу рівня 25(OH)D та його корекції як стратегії ренопротекції у дітей та підлітків із тривалістю діабету понад 5 років.

Висновки

1. У дітей та підлітків із тривалістю ЦД1 понад 5 років та альбумінурією рівень 25(OH)D у сироватці крові достовірно нижчий порівняно з пацієнтами з нормоальбумінурією. Дефіцит вітаміну D (<20 нг/мл) зустрічається вірогідно частіше у хворих на ЦД1 із альбумінурією.

2. У пацієнтів з альбумінурією та гіповітамінозом D статистично значуще частіше фіксувалися порушення ниркової гемодинаміки: як явища гіперфільтрації (рШКФ >140 мл/хв/1,73 м²), так і зниження фільтраційної здатності нирок (рШКФ <90 мл/хв/1,73 м²).

3. Дефіцит вітаміну D є потужним незалежним предиктором розвитку діабетичної нефропатії. Зниження рівня 25(OH)D нижче 20 нг/мл підвищує шанси розвитку альбумінурії у 3,49 раза (ВШ=3,49; 95 % ДІ [1,53–7,95]).

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Декларації

Конфлікт інтересів відсутній.

Усі автори надали згоду на публікацію статті на умовах ліцензії Creative Commons BA-NC-SA 4.0 International License та публічного договору з редакцією, на обробку та публікацію їхніх персональних даних.

Автори рукопису заявляють, що під час проведення досліджень, підготовки та редагування цього рукопису вони не використовували жодні інструменти чи сервіси генеративного штучного інтелекту (ШІ) для виконання завдань, перелічених у Таксономії делегування генеративного ШІ (Generative AI Delegation Taxonomy, GAIDeT, 2025). Усі етапи роботи (від розробки дослідницької концепції до фінального редагування) виконувалися авторами особисто.

Фінансування та подяки

Робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедр педіатричного профілю Харківського національного медичного університету «Медико-біологічні аспекти адаптації дітей з соматичною патологією в сучасних умовах» (2023–2026), номер держреєстрації 0123U101768. Автори висловлюють подяку батькам та дітям, які взяли участь у дослідженні.

Внесок авторів

Внесок / Автори	A	B	C	D	E	F
Макєєва Н.І.	+	+		+	+	+
Цимбал В.М.		+	+		+	+
Іщенко Т.Б.	+				+	+

Примітки:

A – концепція;

B – дизайн;

C – збір даних;

D – статистична обробка та інтерпретація даних;

E – написання або критичне редагування статті;

F – схвалення фінальної версії до публікації та згода нести відповідальність за всі аспекти роботи.

Література

1. Gregory GA, Robinson TI, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, Donaghue KC; International Diabetes Federation Diabetes Atlas Type 1 Diabetes in Adults Special Interest Group, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2022 with 2040 projections: data-modelling study. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2022;10(10):741-60. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2. PMID: 36113507.

2. Ruiz-Grao MC, Díez-Fernández A, Mesas AE, Martínez-Vizcaíno V, Sequí-Domínguez I, Sebastián-Valles F, Garrido-Miguel M. Trends in the Incidence of Type 1 Diabetes in European Children and Adolescents from 1994 to 2022: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatr Diabetes. 2024;2024:2338922. DOI: 10.1155/2024/2338922. PMID: 40302967.

3. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. Sci Rep. 2020;10(1):14790. DOI: 10.1038/s41598-020-71908-9. PMID: 32901098.

4. Ezzatvar Y, Hormazábal-Aguayo I, Muñoz-Pardeza J, Páez-Herrera J, Yáñez-Sepúlveda R, García-Hermoso A. Global Prevalence of Microvascular Complications in Children and Adolescents With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatr Diabetes. 2025;2025:8398194. DOI: 10.1155/pedi/8398194. PMID: 41346657.

5. Wang H, Yuan T, Wu W, Ou S. Vitamin D and chronic kidney disease: mechanisms, clinical implications, and future perspectives. Front Med (Lausanne). 2025:12:1643415. DOI: 10.3389/fmed.2025.1643415. PMID: 41164167.

6. Li YC. Vitamin D and the renin-angiotensin system. In: Feldman D, editor. Vitamin D. 4th ed. Academic Press; 2018. P. 825-47. DOI: 10.1016/B978-0-12-809965-0.00045-8.

7. Chackochan A, Rashid M, Reghunath SR, Poojari PG, Thunga G, Nagri SK, et al. Role of vitamin D in the development and progression of diabetic kidney disease: an overview of meta-analyses. Ther Adv Endocrinol Metab. 2025;16:20420188251319476. DOI: 10.1177/20420188251319476. PMID: 40297636.

8. Zhang X, Zhang L, Wen Y, Zhang M, Liu S, Xiao H. Vitamin D Ameliorates Podocyte Injury by Enhancing Autophagy Activity in Diabetic Kidney Disease. Kidney Blood Press Res. 2023;48(1):314-25. DOI: 10.1159/000530403. PMID: 37054686.

9. Barot KS, Abbasi ZA, Krishna Mohan GV, Abid SA, Hussain SA, Wei CR, Ali N. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2025;17(5):e83843. DOI: 10.7759/cureus.83843. PMID: 40491630.

10. Liu C, Wang J, Wan Y, Xia X, Pan J, Gu W, Li M. Serum vitamin D deficiency in children and adolescents is associated with type 1 diabetes mellitus. Endocr Connect. 2018;7(12):1275-9. DOI: 10.1530/EC-18-0191. PMID: 30352405.

11. Almansour S, Alsalamah A, Almutlaq M, Sheikh A, Hamdan HZ, Al-Nafeesah A, et. al. Association of vitamin D deficiency and insufficiency with uncontrolled type 1 diabetes Mellitus among Saudi pediatric patients; a hospital-based retrospective study. Front Pediatr. 2025;12:1479815. DOI: 10.3389/fped.2024.1479815. PMID: 39845452.

12. Gao J, Song X, Ou H, Cheng X, Zhang L, Liu C, et. al. The association between vitamin D and the progression of diabetic nephropathy: insights into potential mechanisms. Front Med (Lausanne). 2024;11:1388074. DOI: 10.3389/fmed.2024.1388074. PMID: 38978780.

13. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):2032-45. DOI: 10.2215/CJN.11491116. PMID: 28522654.

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024;105(4S):117-314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018. PMID: 38490803.

15. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, Dost A, Feldman EL, Tan GS, et. al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2022;23(8):1432-50. DOI: 10.1111/pedi.13444. PMID: 36537531.

16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl_1):S219-30. DOI: 10.2337/dc24-S011. PMID: 38078574.

17. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. Horm Res Paediatr. 2016;85(2):83-106. DOI: 10.1159/000443136. PMID: 26743929.

18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(7):1911-1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385. PMID: 21646368.

19. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):1907-47. DOI: 10.1210/clinem/dgae290. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(3):e916. DOI: 10.1210/clinem/dgae854. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(8):e2810. DOI: 10.1210/clinem/dgaf310. PMID: 38828931.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

20. Chackochan A, Rashid M, Reghunath SR, Poojari PG, Thunga G, Nagri SK, Guddattu V, et al. Role of vitamin D in the development and progression of diabetic kidney disease: an overview of meta-analyses. Ther Adv Endocrinol Metab. 2025;16:20420188251319476. DOI: 10.1177/20420188251319476. PMID: 40297636.

21. Huang B, Wen W, Ye S. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels in albuminuria progression of diabetic kidney disease and underlying mechanisms by bioinformatics analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:880930. DOI: 10.3389/fendo.2022.880930. PMID: 35634488.

22. Emini Sadiku M. Impact of vitamin D and vitamin D receptor activator in diabetic nephropathy. Front Clin Diabetes Healthc. 2025;6:1537336. DOI: 10.3389/fcdhc.2025.1537336. PMID: 40134933.

23. Huang HY, Lin TW, Hong ZX, Lim LM. Vitamin D and Diabetic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3751. DOI: 10.3390/ijms24043751. PMID: 36835159.

24. Chen Z, Malek V, Natarajan R. Update: the role of epigenetics in the metabolic memory of diabetic complications. Am J Physiol Renal Physiol. 2024;327(3):F327-39. DOI: 10.1152/ajprenal.00115.2024. PMID: 38961840.

Makieieva N.I., Tsymbal V.M., Ishchenko T.B.

VITAMIN D STATUS AND THE RISK OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PEDIATRIC PATIENTS: A COMPARATIVE ANALYSIS OF GROUPS WITH DIFFERENT ALBUMIN EXCRETION LEVELS

Background. Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) in children is associated with a high risk of microvascular complications, with Diabetic Nephropathy (DN) being a leading cause of disability. The prevalence of DN necessitates the search for new modifiable risk factors. The role of vitamin D deficiency as a predictor of progression to albuminuria in children with a T1DM duration exceeding 5 years requires further investigation.

Aim. To evaluate the prognostic value of 25-hydroxyvitamin D levels in the development of DN in children and adolescents with T1DM (disease duration >5 years) and to compare vitamin D status in patients with normo- and albuminuria.

Materials and Methods. A total of 50 patients aged 6–17 years with a T1DM duration of over 5 years were examined. The participants were divided into two groups: Group 1 (normoalbuminuria, n=26) and Group 2 (albuminuria, n=24). Serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels were measured using the ELISA method. Renal function was assessed by the albumin-to-creatinine ratio and the estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) using the Schwartz formula (2009). Statistical analysis was performed using Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., USA) with the application of the Shapiro–Wilk test, Mann–Whitney U test, Spearman's rank correlation coefficient, and binary logistic regression. The study was conducted within the framework of a research project with state registration number 0123U101768.

Research Ethics. The study was conducted in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964–2024) and Order No.690 of September 23, 2009, of the Ministry of Health of Ukraine. Written informed consent was obtained from the parents of all participants.

Results. 25(OH)D levels in patients of Group 2 were significantly lower than in Group 1: 15.83 (12.22; 21.52) ng/mL vs. 22.03 (17.23; 24.04) ng/mL (p=0.009). Vitamin D deficiency was significantly more prevalent in Group 2 (75.0% vs. 42.3%, p=0.0223). Children with albuminuria and hypovitaminosis were more likely to exhibit hyperfiltration (29.2%) and a decrease in eGFR <90 mL/min/1.73 m² (41.6%). A decrease in vitamin D levels <20 ng/mL increases the odds of DN development by 3.49 times (OR=3.49; 95% CI [1.53–7.95]), independent of glycated hemoglobin levels and T1DM duration.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Conclusions. Vitamin D deficiency is an independent predictor of DN development in children with long-standing T1DM. Low 25(OH)D levels are associated with impaired renal filtration and the progression of albuminuria.

Keywords: *pediatrics and neonatology, type 1 diabetes mellitus, vitamin D, albuminuria, children and adolescents.*

Надійшла 03.10.2025
Прийнята до опублікування 29.12.2025
Опублікована 31.12.2025

Відомості про авторів

Макєєва Наталія Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.
Поштова адреса: ХНМУ, 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
E-mail: ni.makieieva@knmu.edu.ua
ORCID: 0000-0003-3462-7808.

Цимбал Валентин Миколайович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії № 2, Харківський національний медичний університет, Україна.
Поштова адреса: ХНМУ, 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
E-mail: vm.tsymbal@knmu.edu.ua
ORCID: 0000-0003-0500-9322.

Іщенко Тетяна Борисівна – кандидат медичних наук, професор, професор кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я, Харківський національний медичний університет, Україна.
Поштова адреса: ХНМУ, 4, пр. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
E-mail: tb.ishchenko@knmu.edu.ua
ORCID: 0000-0002-1750-9925.