

VII. STRESZCZENIE

„Ocena układu wewnątrzwydzielniczego i wybranych biomarkerów metabolizmu u pacjentów narażonych na prenatalną ekspozycję na alkohol”

Termin FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorder) czyli spektrum płodowych zaburzeń alkoholowych obejmuje istnienie dysfunkcji fizycznych oraz zaburzeń w rozwoju poznawczym, uczeniu się i zachowaniu. FASD to tzw. parasol różnorodnych zaburzeń związanych z wewnątrzmaciczną ekspozycją na alkohol. Rozpoznanie FASD stanowi wypadkową diagnozy pediatryczno-neurologiczno-psychiatrycznej i psychologiczno-rozwojowej. Na świecie funkcjonuje kilka systemów służących rozpoznawaniu tej jednostki chorobowej. W 2020 roku zostały wydane rekomendacje polskich ekspertów, w których wyróżniono dwie kategorie diagnostyczne: płodowy zespół alkoholowy (FAS, ICD-10: Q86.0) i neurorozwojowe zaburzenia związane z prenatalną ekspozycją na alkohol (ND-PAE, ICD-10: G96.8) oraz kategorię niediagnostyczną: ryzyko FASD – wskazujące na konieczność dalszej obserwacji dziecka. Przeprowadzona klasyfikacja ma także służyć oszacowaniu możliwości rozwoju dziecka i określeniu zakresu potrzebnego wsparcia terapeutycznego. Pośród problemów, z jakimi mierzy się zespół terapeutyczny, są także problemy somatyczne, w tym neurologiczne, metaboliczne, endokrynologiczne, gastrologiczne, reumatologiczne, immunologiczne.

Alkohol etylowy działając na nienarodzone dziecko powoduje powstawanie zmian w budowie ciała (specyficznych dysmorfii), wad rozwojowych wielu narządów, a przede wszystkim ośrodkowego układu nerwowego, co skutkuje powstawaniem zaburzeń neurorozwojowych (w tym rozwoju emocjonalnego i rozwoju mowy), opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawnością intelektualną, padaczką, zaburzeniami z kręgu ADHD, autyzmu, trudnościami w relacjach społecznych, skłonnością do uzależnienia od alkoholu i innych używek.

Ekspozycja na alkohol powoduje także zmiany rozwojowe w ciąży oraz w okresie postnatalnym. Wśród kryteriów rozpoznania pełnoobjawowego płodowego zespołu alkoholowego (FAS) znajduje się między innymi niedobór masy ciała i wysokości. Niedobór

ten może zostać opisany już po urodzeniu jako niska masa urodzeniowa (SGA – *ang. small for gestational age*) lub w późniejszym okresie i wówczas staje się obiektem zainteresowania gastrologów i endokrynologów dziecięcych jako niskorosłość i niedobór masy ciała u starszych dzieci. Część pacjentów z niskim wzrostem może być leczona hormonem wzrostu w ramach refundowanego programu lekowego po przeprowadzeniu szczegółowej diagnostyki różnicowej. Dodatkowo pacjenci z FASD szczególnie w okresie dojrzewania nadmiernie przybierają na masie ciała, co kojarzy się z pojawieniem zaburzeń lipidowych i w gospodarce węglowodanowej. Ze względu na przewlekłe narażenie na stres w okresie prenatalnym dochodzi także do nadmiernej aktywacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA). Zaburzenia w produkcji sterydów mogą powodować nieprawidłowości metaboliczne oraz modulują reakcje immunologiczne (częstsza zapadalność na choroby autoimmunizacyjne).

Liczba badań i publikacji dotyczących problemów somatycznych dzieci z FASD jest ograniczona. Celem nadrzędnym tej pracy jest popularyzacja wiedzy dotyczącej dzieci z FASD oraz w szczególności towarzyszących zaburzeń endokrynologicznych i metabolicznych, a w konsekwencji poprawa opieki nad tą grupą pacjentów, w tym rozpowszechnienie konieczności wieloprofilowej diagnostyki i terapii z uwzględnieniem charakterystycznych dla nich patologii.

Projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Rzeszowskim w dniu 14.02.2019 roku (uchwała nr 16/02/2019).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania Statistica 13.1 PL oraz metod statystycznych dobranych do rozkładu zmiennych.

Do badania włączono 108 z FASD. Po uzyskaniu zgody grupa badana liczyła 64 dzieci z rozpoznaniem z kręgu FASD. Wszyscy badani byli w wieku 1-18 lat. W badanej grupie pacjentów było 33 dziewczynki i 31 chłopców. Grupa kontrola liczyła 23 dzieci. Pacjenci byli poddani obserwacji bądź leczeniu w ramach opieki szpitalnej i ambulatoryjnej. Przeprowadzono dokładną analizę dokumentacji pacjentów będących pod opieką autora pracy w latach 2019-2021 w zakresie diagnozy FASD, wywiadu ciążowo-porodowego, pomiarów antropometrycznych, parametrów rozwoju fizycznego i pokwitania oraz wykonanych badań laboratoryjnych, w tym hormonalnych, gospodarki węglowodanowej i lipidowej, wapniowo-fosforanowej. Obliczono następujące wskaźniki insulinowrażliwości i insulinooporności: IRI/G, HOMA, QUICKI, oraz indeks aterogeny (AIP).

Badaną grupę podzielono na podgrupy wg diagnozy na podgrupy: FAS, ND-PAE, ryzyko FASD. U dzieci z niskorosłością (n=18) przeprowadzono szczegółową diagnostykę różnicową lub z uwagi na młody wiek pozostają one w stałej opiece ambulatoryjnej i prowadzone jest monitorowanie tempa wzrastania. W związku ze znaczną częstością występowania niskiej masy urodzeniowej (SGA) i wewnątrzmacicznego zahamowania tempa wzrastania (UIGR) badanej grupie wyróżniono także podgrupy pod względem masy w czasie narodzin.

Z powodu trudności, jakich doświadczają dzieci z FASD (w tym przemoc, deprywacja emocjonalna, częsta zmiana opiekuna, brak opiekuna prawnego, pozostawanie w dysfunkcyjnej rodzinie biologicznej) bardzo często, np. z powodu braku możliwości wyrażenia zgody, diagnoza i terapia nie są możliwe lub są znacznie opóźnione.

W badanej grupie (z obecnymi danymi okołoporodowymi) częstość SGA wynosiła w grupie FAS 46,15%, a w grupie ND-PAE 24,24%, co stanowi częstość większą niż populacyjna. Niskorosłość w grupie dzieci z SGA dotyczyła 35,29% spośród 20 dzieci z SGA. W badanej grupie wykazano silną ujemną korelację pomiędzy SD masy urodzeniowej a wyliczanym wskaźnikiem IGF-1 w grupie z rozpoznaniem ND-PAE oraz korelację o sile średniej w grupie dzieci z rozpoznaniem FAS.

Dojrzewanie oraz przyrost masy ciała w okresie pokwitania u dzieci z SGA także może wymagać leczenia w gabinecie endokrynologa. W badanej grupie przedwczesne pokwitanie dotyczyło 2 dziewczynek (1 z FAS i 1 z ND-PAE). Stwierdzono także w toku obserwacji wczesne pokwitanie ze złą prognozą wzrostową u 2 dziewczynek z grupy ND-PAE.

W badanej grupie nie wykazano korelacji pomiędzy masą ciała wyrażoną pod postacią standaryzowanego wskaźnika masy ciała BMI a odchyleniem standardowym masy urodzeniowej. U niskich dzieci urodzonych z niską masą ciała opisuje się zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe. W badanej populacji stwierdzono występowanie insulinooporności u 4 dzieci z SGA (20%). W całej badanej grupie nie wykazano zależności pomiędzy masą urodzeniową i SD masy urodzeniowej a standaryzowanymi wskaźnikami metabolicznymi (indeks aterogeny, wskaźnik insulina/glukoza wskaźnik HOMA, wskaźnik QUICKI, HbA1c). Wykazano natomiast dodatnią zależność pomiędzy centylem BMI a wskaźnikiem HOMA w całej grupie oraz korelację ujemną pomiędzy centylem BMI a wskaźnikiem QUICKI w całej grupie. Natomiast w grupie dzieci z niską masą urodzeniową i rozpoznaniem FAS i ND-PAE stwierdzono zależności pomiędzy centylem

wskaźnika masy ciała BMI oraz wskaźnikami insulinooporności (wskaźnik insulina/glukoza i wskaźnik HOMA).

Wykazano natomiast występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej. W całej badanej grupie stwierdzono występowanie hipercholesterolemii oraz ryzyka pośredniego i wysokiego wynikającego z wyliczenia indeksu aterogennego osocza na poziomie 12,69%. Badając częstość występowania zaburzeń gospodarki lipidowej, stwierdzono większą liczbę dzieci z hipercholesterolemią w grupie FAS (19,23%) w porównaniu do grupy ND-PAE (6,25%). Podobnie uzyskano większą częstość wyników wskazujących na ryzyko pośrednie i wysokie miażdżycy (indeks aterogenny osocza) w grupie FAS w porównaniu do ND-PAE. U jednej dziewczynki z grupy RYZYKO FASD stwierdzono bardzo niskie poziomy frakcji lipidowych w surowicy - wysunięto podejrzenie zespołu Smith-Lemli-Opitz ze względu na obecność podobnych dysmorfii w badaniu obu zespołów i skierowano do dalszej diagnostyki do poradni genetycznej.

Obok badania dysmorfii jednym z elementów badania fizykalnego dzieci z FASD jest ocena obwodu głowy. W badanej grupie małogłowie dotyczyło znacznej grupy dzieci tj. 50,91%, w tym w grupie FAS stwierdzono obwód głowy w momencie badania u 76,19%, a w grupie ND-PAE u 40%.

Kolejnym etapem diagnozy są pomiary antropometryczne celem występowania zaburzeń wzrastania i stanu odżywienia. W badanej grupie poniżej 5 centyla wskaźnik masy ciała występował u 46,15% w grupie FAS oraz u 12,12% w grupie ND-PAE. Analizując dane z podziałem na płeć uzyskano wskaźnik BMI w grupie FAS na poziomie 64,28% u dziewczynek i 25% u chłopców a w grupie ND-PAE u 17,64% u dziewczynek i 6,25% u chłopców. Przeprowadzając łączną analizę masy ciała i wysokości oraz współwystępowania niskorosłości i niedoboru masy ciała, wykazano częstość występowania niskiej masy ciała i niskorosłości (oba parametry < 3 centyla) w całej grupie na poziomie 25,0%, w poszczególnych grupach N1 – 17,19%; N2 -7,81% , N3 – 0 %. W badanej grupie u dzieci z FAS wysokość ciała poniżej 10 centyla stwierdzono u 73,08%, a poniżej 3 centyla 53,85%. W grupie dzieci z ND-PAE wysokość ciała poniżej 10 centyla stwierdzono u 36,36%, a poniżej 3 centyla u 21,21%. Podobnie jak w piśmiennictwie rośnie częstość niskiego wzrostu wraz z nasileniem cech diagnostycznych FAS. Większość badań dotyczących dzieci z FASD dotyczy wysokości ciała, mały jest natomiast nacisk na częstość występowania nadwagi i otyłości w tej populacji. Konieczne jest stosowanie profilaktyki nadmiernego przyrostu masy ciała od najmłodszych lat, także ze względu na szczególne

upodobania dietetyczne. W trakcie diagnostyki różnicowej niskorosłości w badanej grupie pacjentów z FASD wykryto 1 przypadek celiakii. Współwystępowała ona u dziewczynki (FAS) z somatotropinową niedoczynnością przysadki. W całej grupie wykazano także zależność pomiędzy centylem wysokości a wskaźnikiem IGF-1. Stwierdzono niższe wartości IGF-1 u dzieci z niższych przedziałów centylowych. Obserwacje te łączą się, potwierdzając, iż obniżony poziom IGF-1 wiąże się z niskim wzrostem oraz nasileniem prenatalnej ekspozycji na alkohol. W całej badanej grupie stwierdzono także dodatnią korelację pomiędzy centylem BMI i wskaźnikiem IGF-1, na co wskazują także dane z literatury. Podobne zależności wykazano dla centyli masy ciała i wskaźnika IGF-1 – wyższa masa korelowała z wyższymi IGF-1.

W czasie oceny badań hormonalnych w badanej grupie rozpoznano niedoczynność tarczycy u 2 dzieci, w tym 1 dziewczynki leczonej hormonem wzrostu z powodu somatotropinowej niedoczynności przysadki. U 1 dziewczynki w trakcie obserwacji stwierdzono przejściową nadczynność tarczycy na tle choroby Hashimoto.

W całej grupie nie wykazano natomiast zaburzeń osi HPA w postaci podwyższonego poziomu kortyzolu i ACTH, nie stosowano bodźców stresowych poza tym związanym z pobieraniem krwi. W badanej grupie nie stwierdzono zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Wykazano natomiast znaczne nasilenie zjawiska niedoboru witaminy D u 54,84% dzieci z SGA wyłonionych z całej badanej grupy, co wskazuje na konieczność monitorowania tego parametru.

Oceniając zależności, w badanej grupie nie stwierdzono korelacji pomiędzy centylem wskaźnika masy ciała (BMI) i parametrami gospodarki lipidowej i węglowodanowej a stężeniem białka Klotho. Zaobserwowano wyższe stężenia białka Klotho w grupie pacjentów z FASD i małogłowie w porównaniu do grupy z prawidłowym obwodem głowy, nie były one jednak istotne statystycznie. Konieczne są dalsze badania dotyczące wpływu białka Klotho na funkcje poznawcze dzieci z FASD.

Na podstawie wykonanych analiz wysunięto następujące wnioski:

1. Znaczący odsetek dzieci z FAS stanowią pacjenci z niską masą urodzeniową, którzy wymagają systematycznej obserwacji i profilaktyki ze względu na podwyższone ryzyko rozwoju insulinooporności, cukrzycy typu 2 i zaburzeń lipidowych (dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nadwagą/otyłych).

2. Ze względu na znaczny odsetek dzieci z FASD z niewystarczającym poziomem witaminy D konieczne jest monitorowanie jej poziomu i właściwa suplementacja, zwłaszcza w grupie pacjentów z niską masą urodzeniową.
3. Populacja dzieci z FASD i ryzyka FASD ze względu na znaczny odsetek niskorosłości i niskiej masy urodzeniowej wymaga monitorowania pod kątem zaburzeń wzrastania i dojrzewania.
4. Postawienie diagnozy FASD i SGA nie wyklucza innych przyczyn niskorosłości, stąd w każdym przypadku konieczna jest szczegółowa diagnostyka różnicowa.
5. W związku ze znacznym odsetkiem nadwagi i otyłości u dzieci z FASD i SGA w okresie pre- i adolescentym, zwłaszcza u dziewczynek stan ten może wymagać celowanej interwencji w wieku przedpokwitaniowym.
6. W badanej przeze mnie grupie zaobserwowano wyższe stężenia białka Klotho w grupie pacjentów z FASD i małogłowie w porównaniu do grupy z prawidłowym obwodem głowy, nie były one jednak istotne statystycznie. Konieczne są dalsze badania dotyczące wpływu białka Klotho na występowanie małogłowie i zaburzeń funkcji poznawczych dzieci z FASD.

SŁOWA KLUCZOWE : FASD, FAS, ND-PAE, SGA, niskorosłość, insulinooporność, pokwitanie, Klotho

VIII. ABSTRACT

“Assessment of the endocrine system and biomarkers of metabolism in patients exposed to prenatal alcohol exposure”

In term FASD (Fetal Alcohol Spectrum Disorder) covers the existence of physical dysfunctions and disorders in cognitive development, learning and behavior. FASD is the so-called umbrella of various disorders related to intrauterine exposure to alcohol. The diagnosis of FASD is the result of the pediatric-neurological-psychiatric and psychological-developmental diagnosis. There are several diagnostic classifications in the world to recognize this disease entity.

In 2020, recommendations of Polish experts were issued, in which two diagnostic categories were distinguished: fetal alcohol syndrome (FAS, ICD-10: Q86.0) and neurodevelopmental disorders related to prenatal alcohol exposure (ND-PAE, ICD-10: G96.8) and the non-diagnostic category: FASD risk - indicating the need for further observation of the child. The conducted classification is also intended to assess the child's development potential and to determine the scope of the necessary therapeutic support. Among the problems faced by the therapeutic team are also somatic problems, including neurological, metabolic, endocrine, gastrological, rheumatological and immunological problems.

Ethyl alcohol affects the unborn child and causes changes in body structure (specific dysmorphies), malformations of many organs, and above all the central nervous system, which results in the formation of neurodevelopmental disorders (including emotional development and speech development), psychomotor retardation, intellectual disability, epilepsy, ADHD disorders, autism, difficulties in social relations, a tendency to addiction to alcohol and other stimulants. Exposure to alcohol also causes developmental changes in pregnancy and in the postnatal period.

The criteria for diagnosing fully symptomatic Fetal Alcohol Syndrome (FAS) include weight and height deficiency, among others. This deficiency can be described at birth as small for gestational age (SGA) or at a later stage, and then becomes the focus of attention of pediatric gastrologists and endocrinologists as short stature and weight deficiency in older children. Some patients with short stature can be treated with growth hormone under the reimbursed drug program after detailed differential diagnosis. Additionally patients

with FASD, especially in adolescence, gain excess weight, which is associated with the appearance of lipid disorders and carbohydrate metabolism disorders. Due to the chronic exposure to prenatal stress, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis is also over-activated. Disturbances in steroid production can cause metabolic abnormalities and modulate immune responses (more frequent autoimmune diseases). Research and publications on somatic problems in children with FASD are still limited.

The main goal of this dissertation is to popularize knowledge about children with FASD and in particular associated endocrine and metabolic disorders, and consequently to improve care for this group of patients, including the spread of the need for multi-profile diagnostics and therapy, taking into account their specific pathologies.

The project was approved by the Bioethics Committee at the University of Rzeszów on 02/14/2019 (resolution No. 16/02/2019).

The statistical analysis was performed using the Statistica 13.1 PL software and statistical methods selected for the distribution of variables.

There were 108 children included in the study. After obtaining the consent, the study group consisted of 64 children diagnosed with FASD. All subjects were aged 1-18 years. There were 33 girls and 31 boys in the studied group of patients. The control group consisted of 23 children. Patients were monitored or treated as part of inpatient and outpatient care. A thorough analysis of the documentation of patients under the care of the author of the study in 2019-2021 was carried out in the field of FASD diagnosis, pregnancy and childbirth interview, anthropometric measurements, parameters of physical development and puberty, as well as laboratory tests, including hormonal, carbohydrate and lipid, calcium and phosphate metabolism. The following indices of insulin sensitivity and insulin resistance were calculated: IRI / G, HOMA, QUICKI and the atherogenic index (AIP).

The study group was divided into subgroups according to diagnosis into the following subgroups: FAS, ND-PAE, risk of FASD.

In children with short stature ($n = 18$), a detailed differential diagnosis was performed or, due to their young age, they remain in constant outpatient care and their growth velocity is monitored. Due to the high prevalence of low birth weight (SGA) and intrauterine growth restriction (UIGR), the study group was also divided into subgroups in terms of birth weight.

Due to difficulties experienced by children with FASD (including violence, emotional deprivation, frequent change of guardian, lack of a legal guardian, remaining in a dysfunctional biological family) very often, e.g. due to the lack of consent, diagnosis and therapy are not possible or are significantly delayed.

In the study group (with present perinatal data), the frequency of SGA was 46.15% in the FAS group, and 24.24% in the ND-PAE group, which is more than the population frequency. Short stature in the group of children with SGA was found in 35.29% of 20 children with SGA. In the studied group, a strong negative correlation between the SD of birth weight and the calculated IGF-1 index was demonstrated in the group diagnosed with ND-PAE, as well as a mean correlation in the group of children diagnosed with FAS. Children with SGA may also need to be treated at the endocrinologist's office when they mature and gain weight during puberty. In the study group, 2 girls (1 with FAS and 1 with ND-PAE) concerned premature puberty. During the observation, early puberty with a poor growth prognosis was also found in 2 girls from the ND-PAE group. In the studied group, no correlation was found between body weight expressed in the form of standardized body mass index (BMI) and standard deviation of birth weight. Increased cardiovascular risk has been reported in short babies born with low body weight (small for gestational age, SGA). In the studied population, insulin resistance was found in 4 children with SGA (20%). In the whole study group, no correlation was found between birth weight and SD of birth weight and standardized metabolic indicators (atherogenic index, insulin / glucose index, HOMA index, QUICKI index, HbA1c). On the other hand, a positive correlation was demonstrated between the BMI percentile and the HOMA index in the entire group, and a negative correlation between the BMI percentile and the QUICKI index in the entire group. However, in the group of children with low birth weight and diagnosed with FAS and ND-PAE, correlations between the percentile of the BMI body mass index and the insulin resistance indexes (insulin / glucose index and HOMA index) were found. On the other hand, the occurrence of lipid metabolism disorders was demonstrated. In the entire study group, the presence of hypercholesterolaemia as well as intermediate and high risk was found, resulting from the calculation of the plasma atherogenic index at the level of 12.69%. When examining the prevalence of lipid metabolism disorders, a greater number of children with hypercholesterolaemia was found in the FAS group (19.23%) compared to the ND-PAE group (6.25%). Similarly, there was a higher frequency of outcomes indicative of intermediate risk and high atherosclerosis (plasma atherogenic index) in the FAS group compared to ND-PAE. One girl from the RISK FASD group had very low levels of lipid fractions in the serum - the Smith-Lemli-Opitz syndrome was suspected due to the convergent dysmorphology of both syndromes and referred for further diagnosis to a genetic clinic. Apart from examining dysmorphia, one of the elements of the physical examination of children with FASD is the assessment

of the head circumference. In the studied group, microcephaly affected a significant group of children: 50.91%, including 76.19% in the FAS group, and 40% in the ND-PAE group. The next stage of diagnosis is anthropometric measurements aimed at the occurrence of growth and nutritional disorders. In the group below the 5th percentile, body mass index was found in 46.15% in the FAS group and in 12.12% in the ND-PAE group. Analyzing the data by gender, the BMI in the FAS group was 64.28% in girls and 25% in boys, and in the ND-PAE group in 17.64% in girls and 6.25% in boys. Conducting a combined analysis of body weight and height as well as coexistence of short stature and weight deficiency, the incidence of low body weight and short stature (both parameters <3 percentile) in the whole group was 25.0%, in individual groups N1 - 17.19%; N2 - 7.81%, N3 - 0.0%. In the study group, children with FAS had a body height below the 10th percentile in 73.08%, and below the 3rd percentile 53.85%. In the group of children with ND-PAE, body height below the 10th percentile was found in 36.36%, and below the 3rd percentile in 21.21%. As in the literature, the frequency of short stature increases with the severity of the diagnostic features of FAS. Most of the studies in children with FASD focus on height, but there is little emphasis on the prevalence of overweight and obesity in this population. It is necessary to prevent excessive weight gain from an early age, also due to special dietary preferences. In the studied group of patients with FASD, 1 case of celiac disease was detected. It coexisted in a girl (with FAS) with somatotropin hypopituitarism. There was also a correlation between the height percentile and the IGF-1 index in the whole group. Lower IGF-1 values were found in children of lower percentile ranges. These observations are linked to confirming that decreased IGF-1 levels are associated with low growth and the severity of prenatal alcohol exposure. In the whole study group, a positive correlation was also found between the BMI percentile and IGF-1 index, which is also indicated by the data from the literature. Similar relationships were shown for the body mass percentiles and IGF-1 index - higher mass correlated with higher IGF-1. During the evaluation of hormonal tests, hypothyroidism was diagnosed in the study group in 2 children, including 1 girl treated with growth hormone due to somatotropin-induced pituitary insufficiency. During the observation period, 1 girl had a temporary hyperthyroidism due to Hashimoto's disease. In the whole group, however, there were no disturbances of the HPA axis in the form of increased levels of cortisol and ACTH, and no stress stimuli were used, apart from those related to blood sampling. No disturbances in calcium and phosphate metabolism were found in the study group. However, a significant intensification of vitamin D deficiency was demonstrated in 54.84% of

children with SGA selected from the entire study group, which indicates the need to monitor this parameter.

When assessing the dependencies, in the studied group no correlation was found between the percentile of the body mass index (BMI) and the parameters of lipid and carbohydrate metabolism and the concentration of Klotho protein. Higher concentration of Klotho protein were observed in the patient group with FASD and microcephaly compared to the group with normal head circumference, however they were not statistically significant. More research is needed on the effects of Klotho protein on the cognitive functions of children with FASD.

Based on the analyzes, the following conclusions were drawn:

1. Among children with FASD, a significant percentage are patients with low birth weight, who require systematic observation and prophylaxis due to an increased risk of developing insulin resistance, type 2 diabetes and lipid disorders (especially overweight / obese patients).
2. Due to the significant percentage of children with FASD with insufficient vitamin D level, it is necessary to monitor its level and its proper supplementation, especially in the group of patients with low birth weight.
3. The population of children with FASD and the risk of FASD, due to the high percentage of short stature and low birth weight, requires monitoring for growth and maturation disorders.
4. In all cases of short stature in FASD and SGA, a detailed differential diagnosis should be performed due to the possibility of rarer causes.
5. Due to the significant percentage of overweight and obesity in pre- and adolescent children, especially in girls, this condition may require targeted intervention in the prepubertal age.
6. In the analyzed group of patients higher concentrations of Klotho protein were observed in the group of patients with FASD and microcephaly compared to the group with correct head circumference, the differences were not statistically significant. More research is needed on the effect of Klotho protein on the incidence of microcephaly and cognitive impairment in children with FASD.