**„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 aterogenny (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 aterogenny, 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 QIUCKI 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 somatrotropinową 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 sią 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 małogłowiem 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 małogłowiem w porównaniu do grupy   
   z prawidłowym obwodem głowy, nie były one jednak istotne statystycznie. Konieczne są dalsze badania dotyczące wpływu białka Klotho na występowanie małogłowia i zaburzeń funkcji poznawczych dzieci z FASD.

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