

MARTA KOZŁOWSKA

Stan odżywienia dzieci po leczeniu onkologicznym.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii
i Endokrynologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Promotor: Prof. dr hab. med. Anna Balcerska

Gdańsk 2011

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	5
1. Wstęp.....	6
1.1. Wybrane odległe skutki leczenia przeciwnowotworowego mające wpływ na stan odżywienia i wystąpienie zaburzeń prowadzących do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu II u osób trwale wyleczonych z choroby nowotworowej.....	7
1.1.1. Powikłania gastroenterologiczne.	7
1.1.2. Efekt pulmonotoksyczny.....	9
1.1.3. Powikłania kardiologiczne.	10
1.1.4. Powikłania nefrologiczne.....	11
1.1.5. Efekt neurotoksyczny.....	12
1.1.6. Zaburzenia endokrynologiczne.	12
1.1.6.1. Zaburzenia wzrastania.	12
1.1.6.2. Zaburzenia funkcji tarczycy.	13
1.1.6.3. Uszkodzenie funkcji nadnerczy.	13
1.1.6.4. Upośledzenie mineralizacji kośćca.	14
1.1.6.5. Otyłość.....	14
1.1.6.6. Zaburzenia metabolizmu lipidów.	15
1.1.6.7. Zaburzenia metabolizmu glukozy.	15
1.2. Metody oceny stanu odżywienia.	15
1.2.1. Pomiary antropometryczne.	16
1.2.2. Pogłębione metody oceny stanu odżywienia na podstawie pomiaru składu ciała.....	17
1.2.3. Biochemiczne wskaźniki stanu odżywienia.	18
1.3. Stan odżywienia osób trwale wyleczonych z choroby nowotworowej.	19
1.4. Zespół metaboliczny.....	22
1.5. Występowanie cech zespołu metabolicznego u osób trwale wyleczonych z choroby nowotworowej.....	23
1.6. Podsumowanie.....	25

2. Cel pracy.....	27
3. Materiał.....	28
3.1. Struktura zachorowań.....	30
4. Metody.....	35
4.1. Badanie podmiotowe.....	35
4.2. Badanie przedmiotowe.....	35
4.3. Ocena stanu odżywienia.....	38
4.4. Badania laboratoryjne.....	39
4.5. Analiza retrospektywna przebiegu leczenia przeciwnowotworowego.....	41
4.5.1. Badania laboratoryjne.....	42
4.5.2. Badania ultrasonograficzne.....	44
4.5.3. Ocena toksyczności leczenia.....	44
4.6. Analiza statystyczna.....	46
5. Wyniki.....	47
5.1. Charakterystyka pacjentów.....	47
5.1.1. Wywiad okołoporodowy i rodzinny.....	47
5.1.2. Wyniki badań antropometrycznych.....	48
5.1.3. Wyniki badań laboratoryjnych.....	50
5.1.4. Występowanie cech zespołu metabolicznego w badanej grupie dzieci.....	52
5.1.5. Przebieg leczenia przeciwnowotworowego.....	53
5.2. Ocena porównawcza wskaźników stanu odżywienia zastosowanych u badanych pacjentów.....	55
5.3. Zależność pomiędzy wskaźnikami stanu odżywienia a parametrami biochemicznymi.....	56
5.4. Zależność między otyłością centralną a wskaźnikami biochemicznymi.....	57
5.5. Wpływ leczenia na rozwój fizyczny pacjentów.....	58
5.5.1. Wpływ leczenia na rozwój fizyczny w zależności od rozpoznania.....	58
5.5.2. Wpływ radioterapii centralnego układu nerwowego na rozwój fizyczny.....	59
5.5.3. Powikłania podczas leczenia a niskorosłość / niedożywienie / nadwaga / otyłość na zakończenie leczenia.....	61
5.5.4. Odwracalność zaburzeń.....	62

5.6. Charakterystyka grup pacjentów w zależności od rozpoznania.	64
5.7. Charakterystyka grup pacjentów w zależności od czasu, jaki upłynął od zakończonego leczenia.	66
6. Podsumowanie wyników.	68
7. Dyskusja.	71
8. Wnioski.	89
9. Streszczenie.	90
10. Piśmiennictwo.	92
11. Aneks.	104

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ALAT -	aminotranferaza alaninowa
ALL -	ostra białaczka limfoblastyczna
AspAT -	aminotransferaza asparaginowa
BMI -	indeks masy ciała (ang. body mass index)
DBP -	rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure)
eGFR -	szacowana wartość filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
ft4 -	wolna tyroksyna (ang. free T4)
HbA _{1C} -	hemoglobina glikowana
HDL-Ch -	frakcja lipoproteiny o wysokiej gęstości cholesterolu
HOMA -	wskaźnik insulinooporności (ang. homeostasis model assesment)
LDL-Ch -	frakcja lipoproteiny o niskiej gęstości cholesterolu
NBL -	neuroblasoma
NHL -	chłoniak niezrny (ang. non-Hodgkin lymphoma)
NT -	nadciśnienie tętnicze
OGTT -	test doustnego obciążenia glukozą (ang. oral glucose tolerance test)
OUN -	ośrodkowy układ nerwowy
PNT -	stan przednadciśnieniowy
RMS-	mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (łac. rhabdomyosarcoma)
SBP -	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure)
TC -	cholesterol całkowity (ang. total cholesterol)
TG -	triglicerydy
TSH -	hormon tyreotropowy (ang. thyroid stimulating horm one)
WHO -	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organisation)
WMC -	współczynnik masy ciała
%BF -	procentowa zawartość tłuszczu w organizmie (ang. % body fat)

1. Wstęp.

Ciągły rozwój wiedzy o leczeniu przeciwnowotworowym przyczynia się do poprawy rokowania w chorobach rozrostowych wieku rozwojowego. Aktualnie u ponad 70% dzieci dotkniętych chorobą nowotworową możemy spodziewać się trwałego wyleczenia. Jednakże agresywne leczenie niesie ze sobą ryzyko skutków ubocznych zarówno wczesnych, towarzyszących prowadzonej terapii, jak i późnych, mogących wpływać na jakość życia i wystąpienie zespołów chorobowych w późniejszym wieku.

W chwili obecnej wczesną toksyczność leczenia przeciwnowotworowego udaje się stosunkowo łatwo opanować, dzięki nagromadzeniu rozległej wiedzy oraz dostępności preparatów wspomagających. Odległe skutki leczenia wymagają systematycznego nadzoru przez wiele lat po zakończonym leczeniu. Z przebytych leczeniem onkologicznym może wiązać się upośledzenie rozwoju dziecka, jak również trwałe uszkodzenie ważnych dla jakości życia narządów. Komfort dalszego życia pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej jest uzależniony od prawidłowości przebiegu procesów wzrastania i dojrzewania płciowego, a także możliwości występowania dysfunkcji narządów oraz powstania nieprawidłowości neuropsychologicznych u chorego.

Jednym z elementów, które mogą określać "komfort życia wyleczonych" jest ocena ich stanu odżywienia. Czynniki mającymi niewątpliwie wpływ na wystąpienie zaburzeń w stanie odżywienia pacjenta po zakończonym pomyślnie procesie terapeutycznym choroby nowotworowej są: specyfika histologiczna i lokalizacja nowotworu, stosowany schemat terapeutyczny, tolerancja przez pacjenta chemio i radioterapii oraz wiek chorego w chwili rozpoznania choroby nowotworowej. Czynniki te warunkują stan kliniczny pacjenta bezpośrednio po zakończeniu procesu terapeutycznego z powodu choroby nowotworowej. Odrębny problem stanowi powstanie trwałych zmian narządowych związanych ze specyfiką przebytego procesu nowotworowego oraz zrealizowanego procesu terapeutycznego. Zmiany narządowe mogące mieć trwały wpływ na stan kliniczny pacjentów po zakończeniu chemio i radioterapii są przedstawione poniżej.

1.1. Wybrane odległe skutki leczenia przeciwnowotworowego mające wpływ na stan odżywienia i wystąpienie zaburzeń prowadzących do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu II u osób trwale wyleczonych z choroby nowotworowej.

1.1.1. Powikłania gastroenterologiczne.

Powikłania ze strony przewodu pokarmowego obserwowane są zazwyczaj w trakcie terapii i po jej zakończeniu. Większość cytostatyków uszkadza błonę śluzową i prowadzi do zmian degeneracyjnych objawiających się klinicznie jako "mucositis". Obserwuje się wówczas atrofię kosmków, nadżerki, owrzodzenia, krwawienie ze śluzówek. Zmiany te prowadzą do biegunki, enteropatii, utraty białek, dyselektrolitemii, wtórnego zespołu złego wchłaniania. Dojść może także do wtórnych nadkażeń, zwłaszcza grzybiczych. Toksyczność chemioterapii uzależniona jest od rodzaju stosowanych cytostatyków, ich dawki jednorazowej i kumulacyjnej, towarzyszących innych powikłań (neutropenii, infekcji), kolonizacji mikrobiologicznej przewodu pokarmowego, chorób przewodu pokarmowego istniejących przed rozpoznaniem choroby nowotworowej oraz o indywidualnej wrażliwości chorego.

Martwicze zapalenie jelita kątniczego (typhlitis) jest powikłaniem, w przebiegu którego dochodzi do zmian zapalnych lub martwiczych zlokalizowanych w obrębie kątnicy, wyrostka robaczkowego lub innej części jelita końcowego. Czynniki predysponującymi do jego rozwoju są: utrzymująca się neutropenia, uszkodzenie śluzówki jelita w przebiegu chemioterapii czy sterydoterapii, a także nacieki nowotworowe lub występujące krwawienia śródścienna związane z zaburzeniami krzepnięcia u chorego. Śmiertelność w zespole typhlitis jest wysoka i sięga 40 – 50%. Przyczyną niepowodzeń terapeutycznych najczęściej jest rozwój uogólnionej reakcji zapalnej ze wstrząsem septycznym wraz z towarzyszącą niedrożnością jelit lub ich perforacją.

Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego to kolejne powikłanie infekcyjne, które spowodowane jest obecnością toksyn *Clostridium difficile*, a szczególnie predysponowanymi pacjentami do jego wystąpienia są chorzy otrzymujący

antybiotykoterapię o szerokim spektrum działania z powodu powikłań infekcyjnych po chemioterapii.

Późne powikłania jelitowe to zmiany najczęściej nieodwracalne. U tych chorych dojść może do zwężeń jelit, zespołów złego wchłaniania i przewlekłego niedożywienia.

Toksyczne uszkodzenie wątroby jest często obserwowanym powikłaniem leczenia onkologicznego. Za chemioterapeutyki o właściwościach hepatotoksycznych uważane są daktynomycyna, dakarbazyna oraz podofilotoksyny (etopozyd). Najczęściej uszkodzenie jest odwracalne. Jednak u 1-8% chorych dojść może do trwałego uszkodzenia i wystąpienia marskości wątroby, zwłaszcza w przypadku gdy dojdzie do nadkażenia wirusami hepatotropowymi, takimi jak HAV, HBV, HCV, EBV, CMV, VZV, wirusem różyczki, odry czy świnki.

Choroba okluzyjna naczyń żylnych wątroby (VOD) to powikłanie leczenia, którego istotą jest zamknięcie drobnych naczyń wątrobowych. Objawia się żółtaczką, obrzękami, dysfunkcją wątroby, małopłytkowością. Częstość występowania tego powikłania waha się od 10-60% wśród poddawanych megachemioterapii, natomiast u pacjentów leczonych chemioterapią konwencjonalną obserwuje się je sporadycznie.

Ostre zapalenie trzustki występuje głównie po podaży preparatu asparaginazy. Klinicznie objawia się bólem w śródbrzuszu, nudnościami i wymiotami. Dojść może do niedrożności porażennej przewodu pokarmowego i uogólnionego wstrząsu. Obecnie powikłanie to u pacjentów onkologicznych występuje rzadko, co związane jest z mniejszą toksycznością stosowanych preparatów asparaginazy (zmiana preparatów uzyskiwanych z hodowli *E.coli* na *Ervinia carotovora*) oraz wczesną diagnostyką ultrasonograficzną trzustki i modyfikacją programu terapeutycznego.

Działanie radioterapii na przewód pokarmowy zależy od: rodzaju stosowanego promieniowania, dawki frakcyjnej, dawki całkowitej, napromienianego obszaru, osobniczej wrażliwości organizmu, jednocześnie stosowanej bądź nie chemioterapii, a także wcześniej stosowanej radioterapii na ten sam obszar. Odległe skutki tego leczenia wystąpić mogą pod postacią przetok, zwężeń prowadzących do niedrożności, około 20% pacjentów wymaga

leczenia chirurgicznego tych powikłań, a u 10% chorych radioterapia prowadzić może do rozwoju nowotworów wtórnych (powikłania późne).

Leczenie chirurgiczne nowotworów niesie ze sobą ryzyko rozwoju powikłań związanych z wykonanym zabiegiem operacyjnym, są nimi: powikłania zapalne i rozwój ropni. Obserwuje się również powstanie zrostów w obrębie jamy brzusznej oraz przetok. Wystąpienie tych powikłań często prowadzi do rozwoju wtórnych zespołów złego wchłaniania.

U pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych dojść może do rozwoju choroby "przeszczep przeciw gospodarzowi" (GvHD), która dotyczy także takich narządów jak przewód pokarmowy, wątroba i skóra. Przewlekły GvHD jest procesem autoimmunologicznym, który w przewodzie pokarmowym prowadzi do rozwoju zwężeń jelit i w efekcie towarzyszyć temu będą znaczne zaburzenia w odżywieniu chorego.

1.1.2. Efekt pulmonotoksyczny.

Efekt toksyczny na tkankę płucną wywierają zarówno radio, jak i chemioterapia, szczególnie, jeśli są stosowane jednocześnie. Objawy toksyczności późnej ujawniają się po okresie kilku miesięcy do kilkunastu lat od zakończonego leczenia i mają charakter nieodwracalny. Dochodzi do włóknienia płuc, często na początku przebiegającego bezobjawowo, a następnie pojawiają się: przewlekły kaszel, duszność, sinica, objawy serca płucnego i niewydolność krążenia. W obrazie radiologicznym stwierdza się linijne zagęszczenia w płucach.

Dla płuc zastosowana dawka promieniowania od >30 Gy przez 2 tygodnie do 45-50 Gy przez 4 tygodnie spowoduje, że u 30-90% pacjentów rozwiną się zmiany uchwytne radiologicznie.

Spośród cytostatyków toksyczność wobec tkanki płucnej wykazuje najczęściej bleomycyna, ale także leki alkilujące i metotreksat. Efekt ten może być wynikiem ich działania toksycznego, alergicznego lub idiosynkrazji. Podobnie jak w przypadku działania

promieniowania, za pośrednictwem cytokin zostaje pobudzony proces włóknienia śródmiąższowej tkanki płucnej.

W badaniach dodatkowych w przebiegu pulmo notoksyczności stwierdza się w obrazie rentgenowskim drobne zacielenia przypominające obraz tłuczonego szkła w różnych częściach pól płucnych, w tomografii komputerowej wzmożoną gęstość tkanki płucnej i plamiste zacielenia, w scyntygrafii perfuzyjnej uszkodzenie perfuzji w różnych częściach miąższu płucnego, w spirometrii zmiany typu restrykcyjnego z obniżeniem pojemności życiowej i maksymalnej pojemności wydechowej.

Leczenie objawów toksyczności późnej jest mało efektywne, chorzy ci powinni być objęci szczególną kontrolą z zastosowaniem terapii opóźniającej postęp niewydolności krążenia. Aczkolwiek trwałe zmiany w tkance płucnej są rzadkim powikłaniem późnym chemio i radioterapii u dzieci, to w przypadku ich wystąpienia obserwuje się znaczne obniżenie sprawności fizycznej pacjenta mogącej rzutować na stan jego odżywienia.

1.1.3. Powikłania kardiotoxyczne.

Późna kardiotoxyczność objawia się zazwyczaj tachykardią zatokową, arytmia, obniżeniem tolerancji wysiłku, tachypnoe, cechami niewydolności krążenia i postępującymi objawami kardiomiopatii. W EKG obserwuje się cechy przeciążenia obu komór, niski woltaż QRS, zmiany odcinka ST i załamka T, w echokardiogramie z kolei obniżenie czynności skurczowej i rozkurczowej lewej komory.

Za chemioterapeutyki o udowodnionym działaniu toksycznym na serce uważane są przede wszystkim antybiotyki antracyklinowe. Ponadto kradiologiczne efekty uboczne stwierdzono po zastosowaniu leków alkilujących, 5-fluorouracylu, amsakryny, cytozyny, arabinozyny, winkrystyny, cisplatyny, wysokich dawek metotreksatu, a także po radioterapii śródpiersia.

Czynnikami zwiększającymi ryzyko uszkodzenia mięśnia sercowego są wysokie sumaryczne i jednorazowe dawki antracyklin, młody wiek pacjenta (poniżej 2 roku życia), płeć żeńska, zmiany w układzie sercowo-naczyniowym przed wdrożeniem leczenia

onkologicznego, stosowanie łącznie z antracyklinami innych cytostatyków, zwłaszcza alkilujących, a także radioterapia na okolicę serca.

Aby zapobiec uszkodzeniu mięśnia sercowego, ogranicza się sumaryczną dawkę antracyklin do 350-550 mg/m², stosuje się antracykliny w dawkach podzielonych, przed infuzją antracyklin podaje się pacjentowi leki kardioprotekcyjne (np. deksrazoksan), lub wydłuża się czas infuzji leku.

Kardiomiopatia poantracyklinowa jest jedną z przyczyn zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe wśród ozdowieńców. Konieczna jest globalna ocena ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w tej populacji, ponieważ ryzyko to znacznie wzrasta, gdy towarzyszy mu miażdżyca i inne choroby naczyń, zespół metaboliczny, nadwaga, brak aktywności fizycznej, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu i spożycie alkoholu. Dodatkowo wzrosty poziomu homocysteiny podczas leczenia spowodowane podażą metotreksatu mają potencjalnie niekorzystny wpływ na rozwój dysfunkcji śródbłonna naczyń [46]. Osoby wyleczone z choroby nowotworowej mają 5 do 10-krotnie wyższe prawdopodobieństwo rozwoju chorób serca niż ich zdrowe rodzeństwo. Ryzyko to rośnie wraz z czasem, jaki upłynął od zakończenia leczenia [46].

1.1.4. Powikłania nefrologiczne.

Zastosowanie cytostatyków (w szczególności cisplatyny, karboplatyny, ifosfamid, metotreksatu), radioterapia na okolicę nerek oraz nefrektomia pociąga za sobą konsekwencje w postaci uszkodzenia nerek oraz nadciśnienia tętniczego. Nefrotoksyczność spowodowana chemioterapią manifestować się może jako ostre nieodracalne uszkodzenie nerek, powoli postępująca niedomoga nerek lub jako uszkodzenie funkcji cewek nerkowych. Klinicznie uszkodzenie tkanki nerkowej objawia się: nadciśnieniem tętniczym, proteinurią oraz niedomogą nerek w różnym stopniu nasilenia. Pacjenci ci rozwijają typowe zaburzenia w odżywianiu, które towarzyszą przewlekłej niedomodze nerek.

1.1.5. Efekt neurotoksyczny.

Na powikłania neurotoksyczne chemio i radio terapii w szczególności narażeni są pacjenci, u których stwierdza się współistnienie schorzeń ośrodkowego układu nerwowego (np. padaczki, wrodzonych nieprawidłowości), stosuje się u nich napromienianie układu nerwowego, lub występowanie współistniejących uogólnionych zakażeń wirusowych. Ryzyko rozwoju zaburzeń neurologicznych (pogorszenia słuchu, wzroku, koordynacji wzrokowo-ruchowej) po radioterapii czaszki wynosi aż 70% [40].

Przewlekłe powikłania neurologiczne leczenia onkologicznego są zazwyczaj nieodwracalne, mają przewlekły charakter, trudno poddają się leczeniu i powodują istotne upośledzenie ogólnej sprawności chorego. U pacjentów tych często obserwuje się pogorszenie wzroku, słuchu, koordynacji wzrokowo -ruchowej, obniżenie zdolności poznawczych, upośledzenie pamięci, obniżenie ilorazu inteligencji, zmiany osobowości i charakterologiczne. Upośledzeniu ogólnej sprawności ruchowej często towarzyszą wtórne zmiany w przewodzie pokarmowym spowodowane zaburzeniami łaknienia i koniecznością odżywiania przez sondę.

1.1.6. Zaburzenia endokrynologiczne.

1.1.6.1. Zaburzenia wzrastania.

Zaburzenia wzrastania są efektem ubocznym prowadzonej chemio i radioterapii. Cytostatyki powodują zahamowanie produkcji lub upośledzenie działania IGF -1 na chrząstkę wzrostową. Radioterapia czaszki, a także sama chemioterapia prowadzą do deficytu GH, zaś napromienianie rdzenia kręgowego może prowadzić do dysproporcji szkieletu. U 40% osób po radioterapii czaszki z powodu guza ośrodkowego układu nerwowego stwierdzany jest niski wzrost [40]. Dodatkowo wzrastanie upośledzają niedożywienie, nawracające infekcje, a także sama choroba nowotworowa.

Niedobór hormonu wzrostu u dorosłych skutkuje zwiększoną masą tłuszczową, obniżoną masą beztłuszczową, obniżeniem tolerancji wysiłku a także zmniejszeniem mineralizacji kości.

1.1.6.2. Zaburzenia funkcji tarczycy.

Najczęstszym powikłaniem radioterapii na okolicę gruczołu tarczowego jest jego pierwotna niedoczynność. Napromienianie czaszki i kanału kręgowego również prowadzić może do niedoczynności tarczycy, a także do rozwoju guzków histologicznie złośliwych w obrębie tego gruczołu.

Obserwuje się również nadczynność tarczycy, zwłaszcza wśród pacjentów, którzy pomyślnie zakończyli leczenie z powodu choroby Hodgkina. Przyczyny upatruje się w radioterapii okolicy szyi. Objawy kliniczne u tych pacjentów są bardzo zbliżone do choroby Gravesa-Basedowa [88].

Niezwykle ważne jest monitorowanie pacjentów po leczeniu onkologicznym, zwłaszcza po napromienianiu głowy i szyi: kontrola poziomu hormonów tarczycy, USG gruczołu i biopsja guzków. Ryzyko wystąpienia niedoczynności tarczycy u osób leczonych w dzieciństwie z powodu choroby nowotworowej jest 17 razy większe w porównaniu do zdrowego rodzeństwa, zaś nadczynności tarczycy - 8 razy większe [40].

1.1.6.3. Uszkodzenie funkcji nadnerczy.

Do upośledzenia funkcji nadnerczy dojść może na drodze niedoczynności kortykotropowej przysadki po radioterapii czaszki.

Najczęstszą jednak przyczyną wtórnej niewydolności nadnerczy jest przedłużająca się terapia hormonami sterydowymi jako leczenie przeciwnowotworowe, lub też jako terapia wspomagająca. Zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowej przez glukokortykosterydy może przyczynić się do atrofii nadnerczy [88].

Niewydolność nadnerczy objawia się najczęściej przewlekłym zmęczeniem, osłabieniem, nudnościami, wymiotami, biegunką, bólami brzucha, ubytkiem masy ciała, hipotensją.

1.1.6.4. Upośledzenie mineralizacji kośćca.

Do osteopenii u dzieci i osteoporozy u dorosłych dochodzi w różnych mechanizmach:

- zaburzenia odżywiania (brak budulca),
- niedobory hormonalne (GH i hormony płciowe),
- napromienianie kości,
- stosowanie sterydoterapii i chemioterapii,
- brak aktywności fizycznej,
- nieprawidłowy metabolizm witaminy D,
- sama choroba nowotworowa.

1.1.6.5. Otyłość.

Do otyłości u pacjentów onkologicznych prowadzi najczęściej terapia ostrej białaczki limfoblastycznej i guzów mózgu. Radioterapia centralnego układu nerwowego, sterydoterapia, niedobór hormonu wzrostu, niedoczynność tarczycy, a także sedatywny tryb życia oraz nadmierne odżywianie się zwiększają ryzyko nadmiernego przyrostu masy ciała. Otyłość występuje 2,5 razy częściej u kobiet i 1,86 razy częściej u mężczyzn po napromienianiu ośrodkowego układu nerwowego [40]. W większości przypadków otyłość wieku rozwojowego staje się, po latach, otyłością ludzi dorosłych, a wraz z przedłużaniem czasu jej trwania, powstają poważne powikłania skracające czas życia pacjentów.

Otyłość pociąga za sobą szereg konsekwencji ze strony różnych układów [22]:

- endokrynologicznego (insulinooporność i zespół metaboliczny, cukrzycę typu 2, przedwczesne dojrzewanie, niedobór hormonu wzrostu, zaburzenia miesiączkowania i zespół policystycznych jajników u dziewcząt, hipogonadyzm u chłopców),
- sercowo-naczyniowego (dyslipidemię, nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory, wczesne zmiany miażdżycowe),
- oddechowego (zespół bezdechu sennego, astmę oskrzelową, nietolerancję wysiłku fizycznego, zwiększone ryzyko anestezjologiczne),
- pokarmowego (chorobę stłuszczeniową wątroby, kamice pęcherzyka żółciowego, refluks żołądkowo-przełykowy),

- nerkowe (glomerulosclerosis),
- narządu ruchu (zespół przeciążenia stawów kolanowych i biodrowych, młodzieńcze złuszczenie głowy kości udowej, koślawość kolan, płaskostopie),
- skórne (rogowacenie ciemne, rozstępy skórne, hirsutyzm),
- psychospołeczne (niską samoocenę, okresy depresji, izolację społeczną).

Otyłość centralna jest podstawowym i niezbędnym w rozpoznaniu kryterium diagnostycznym zespołu metabolicznego [103].

1.1.6.6. Zaburzenia metabolizmu lipidów.

Hipercholesterolemię obserwuje się wśród pacjentów, którzy przebyli leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej i za czynniki wyzwalające uznano terapię asparaginazą łącznie ze sterydoterapią. Inne leki mające niekorzystny wpływ na profil lipidowy to retinoidy, interferon, cisplatyna oraz cyklosporyna [88]. Ponadto do zaburzeń lipidowych prowadzą otyłość i niedobór hormonu wzrostu, jak wspomniano powyżej.

1.1.6.7. Zaburzenia metabolizmu glukozy.

Do rozwoju cukrzycy typu 2 predysponuje terapia ostrej białaczki limfoblastycznej, gdzie w protokołach stosuje się glukokortykosterydy oraz asparaginazę. Oba czynniki mogą łącznie przyczyniać się do rozwoju nietolerancji glukozy, hormony sterydowe poprzez rozwój oporności na insulinę, natomiast asparaginaza poprzez upośledzenie metabolizmu insuliny i wrażliwości tkanek na ten hormon [88].

1.2. Metody oceny stanu odżywienia.

Podstawą oceny stanu odżywienia jest określenie ryzyka upośledzenia stanu odżywienia, z uwzględnieniem ryzyka specyficznego dla danej choroby, oraz antropometryczna ocena stanu odżywienia, natomiast dla pogłębienia oceny stanu odżywienia zastosowane mogą zostać parametry biochemiczne.

1.2.1. Pomiary antropometryczne .

Antropometryczne pomiary obejmują przede wszystkim pomiar masy ciała i wysokości. Wartości te u dzieci odnosimy do tabeli norm lub siatek centylowych dla danej płci i wieku. Bardziej szczegółowe pomiary obejmują pomiary obwodów głowy, tułowia, kończyn, a także pomiary fałdów skórno-tłuszczowych oraz długości poszczególnych składowych ciała dla oceny symetrii i zaburzeń rozwojowych. W klinice pediatrycznej pomiary antropometryczne mają na celu identyfikację zaburzeń stanu odżywienia, przez które rozumiemy zarówno niedostateczne wzrastanie - z niedoborami masy ciała i wysokości, jak i nadmierne przyrosty masy ciała.

Najbardziej popularne wskaźniki wagowo-wzrostowe:

- wskaźnik Queteleta to najstarszy wskaźnik, znany od drugiej połowy XIX wieku: $WQ=M/L*100$, gdzie M-masa ciała w gramach, L-wysokość w centymetrach. Charakteryzuje on budowę ciała, a jego wielkość zależy od rozwoju tkanki tłuszczowej lub masy mięśniowej.
- indeks masy ciała $BMI=M/L^2$; M-masa ciała w kilogramach, L-wysokość w metrach. Dla osób dorosłych zakresy BMI:

$\leq 18 \text{ kg/m}^2$ to niedowaga,

18,1 - 25 kg/m^2 to norma,

25,1 - 29,9 kg/m^2 to nadwaga,

$\geq 30 \text{ kg/m}^2$ otyłość.

Według CZD z 1999 roku stan odżywienia dzieci oceniamy następująco:

BMI ≤ 10 centyl to niedowaga,

BMI 10-90 centyl - norma,

BMI 90-96,9 centyl - nadwaga,

BMI ≥ 97 centyl - otyłość.

Przydatność BMI jest kwestionowana, ze względu na zbyt małą czułość. Odnosi się bowiem do masy ciała, a nie odzwierciedla udziału w niej tkanki tłuszczowej i zmian jej udziału w odniesieniu do masy mięśniowej. Przykładowo dobrze umięśniony chłopiec o niewielkim wzroście może zostać sklasyfikowany na podstawie BMI jako otyły [89].

- wskaźnik Cole'a powstał na podstawie wskaźnika BMI, wyznacza się go dzieląc aktualny BMI dla danego pacjenta przez BMI dla 50 centyla dla danej płci i wieku, pomnożone przez 100%. Interpretacja jest następująca [4]:

$\geq 120\%$ - otyłość,

110-119% - nadwaga,

90-109% - norma,

85-89% - łagodne upośledzenie stanu odżywienia,

75-84% - umiarkowane upośledzenie stanu odżywienia,

$< 75\%$ - ciężkie upośledzenie stanu odżywienia.

- wskaźnik J. Książyka $WMC = 71,84 * M^{1,425} / L^{1,275}$; M - masa ciała w kilogramach, L - wysokość w centymetrach [47]. Wskaźnik ten odpowiada wartości BMI pomnożonej przez powierzchnię ciała, jego wartość zmienia się w zależności od wieku.

- wskaźnik Lebiedowskiej i współautorów [49] wyznaczany niezależnie dla dziewcząt $HBSI = 13,11 * L^{2,84}$ oraz chłopców $HBSI = 13,64 * L^{2,68}$ w wieku od 5 do 18 lat, gdzie L - wysokość w metrach.

- wskaźnik Liviego równy $10 * M^{0,333} / L$; M - masa ciała w gramach, L - wysokość w centymetrach. Przydatny jest on w określaniu typów konstytucjonalnych.

- wskaźnik Rohrera $100 * M / L^3$; M - masa ciała w gramach, L - wysokość w centymetrach. Informuje on o tym, jaka część masy ciała osobnika przypada na cm^3 sześcianu o boku równym wysokości jego ciała.

1.2.2. Pogłębione metody oceny stanu odżywienia na podstawie pomiaru składu ciała.

Najbardziej przydatny w ocenie stanu odżywienia jest podział składu ciała na masę tłuszczową i beztłuszczową. Można go dokonać z pomocą kilku metod:

- pomiar fałdów skórno-tłuszczowych - na ich podstawie wylicza się procentową zawartość tkanki tłuszczowej i mięśniowej [4,19]. Instrumenty pomiarowe są tanie i względnie precyzyjne, błąd powtarzalności pomiarów wynosi 3,7 -5% [70], a procedura trwa około 15 minut. Metoda ta ma jednak pewne ograniczenia, bowiem oszacowanie zawartości procentowej tłuszczu w oparciu o pomiary fałdów skóro-tłuszczowych u

pacjentów bardzo szczupłych, pacjentów ze znaczną otyłością oraz u osób starszych może być obarczone dużym błędem ze względu na fakt, że pod skórą znajduje się stała frakcja tkanki tłuszczowej.

- elektryczna analiza bioimpedancji (BIA) opiera się na pomiarze oporów w przepływie prądu elektrycznego przez komponentę tłuszczową i wodną ciała pacjenta. Zaletami tej metody są niski błąd powtarzalności (3,5 -4%) [70], szybkość metody, niski koszt badania i nieinwazyjność. Wadą jest możliwość prze szacowania lub niedoszacowania zawartości tkanki tłuszczowej w systemach ręcznych, gdzie pomiar dotyczy górnej połowy ciała, a także ze względu na możliwość wahań zawartości wody w organizmie w zależności od pory dnia, aktywności fizycznej, ilości spożytej wody [70].
- densytometria (DXA; ang. dual energy X-ray absorptiometry) to metoda uznana przez Światową Organizację Zdrowia za "złoty standard" do oceny statusu tkanki kostnej w diagnostyce osteoporozy dorosłych. Zaletą tej metody jest możliwość oceny trzech komponent budujących ciało człowieka podczas jednego badania: tkanki kostnej, tłuszczowej i mięśniowej, zarówno na poziomie całego organizmu, jak i w wybranych regionach (kończyny, tułów). W efekcie przeprowadzonego badania uzyskuje się następujące wyniki: gęstość tkanki kostnej, masę tkanki kostnej, masę tkanki tłuszczowej i jej procentowy udział w całkowitej masie ciała, oraz masę odpowiednika tkanki mięśniowej (lean body mass). Badanie trwa około 10 minut, dawka promieniowania wynosi 1 -5 μ Sv, a błąd powtarzalności wynosi 0,5-2%.

1.2.3. Biochemiczne wskaźniki stanu odżywienia.

Parametry biochemiczne mają wartość uzupełniającą w stosunku do pomiarów antropometrycznych i odnoszą się do oceny niedożywienia białkowo -kalorycznego lub niedoboru poszczególnych składników odżywczych.

Ocena stężenia wybranych białek osocza może być wykorzystana w określeniu głównie niedożywienia:

- RBA (białko wiążące retinol) oraz TBPA (prealbumina wiążąca tyroksynę) są czułymi wskaźnikami niedożywienia i skuteczności realimentacji ,

- IGF-1 jest dobrym wskaźnikiem niedożywienia, ulega normalizacji w ciągu kilku dni od realimentacji.

Limfopenia i spadek proporcji CD4/CD8 mogą wskazywać na niedożywienie, mają też wartość prognostyczną, jednak nie są przydatne w monitorowaniu skuteczności i leczenia żywieniowego i nie są wykorzystywane u niemowląt <6 m.ż.

W ocenie niedoborów określonych mikroskładników odżywczych stosuje się oznaczenia:

- morfologia krwi, żelazo, ferrytyna w ocenie niedoboru żelaza,
- stężenie witaminy A i E w surowicy,
- stężenie fosforu w surowicy, stężenie 25-OHD3 i współczynnik Ca/kreatynina w porcji moczu w ocenie gospodarki wapniowo-fosforanowej,
- czas protrombinowy jako wykładnik niedoboru witaminy K,
- magnez w dobowej zbiórce moczu po obciążeniu dożylnym magnezem jako wykładnik niedoboru magnezu,
- Zn w surowicy jako wykładnik niedoboru Zn,
- Se w surowicy jako wykładnik niedoboru Se,
- ocena aktywności metalo-enzymów jako wykładnika niedoboru pierwiastków śladowych, np. GPx, dysmutaza nadtlenkowa [89].

1.3. Stan odżywienia osób trwale wyleczonych z choroby nowotworowej.

Jednym z problemów chorych wyleczonych z powodu choroby nowotworowej są zaburzenia w odżywianiu wpływające na rozwój fizyczny dziecka, a także pośrednio na jego stan psychiczny. Wiadomo, że zaburzenia w odżywianiu w tej grupie chorych mogą prowadzić zarówno do stanów niedożywienia jak i nadwagi.

Większość ukazujących się prac poświęcona jest ocenie stanu odżywienia i rozwoju pacjentów po zakończonym leczeniu z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL). Spowodowane jest to faktem, iż jest to najczęstszy nowotwór wśród dzieci (35,4%) i w tej grupie nowotworów osiąga się wysoki odsetek wyleczeń (EFS 83% po 4 latach).

Badania przeprowadzone bezpośrednio po zakończeniu leczenia pokazują, że dzieci wykazują zahamowanie wzrastania w trakcie i bezpośrednio po zakończeniu leczenia [9,25]. Zaobserwowano również tendencję do występowania otyłości po zakończonym leczeniu [25], która dotyczy głównie dziewcząt [38] i utrzymuje się przy dalszej obserwacji w kolejnych latach [38,85].

Dalsze obserwacje wskazują na niekorzystny wpływ leczenia przeciwnowotworowego na rozwój i stan odżywienia dzieci. Udowodniono, że leczenie przeciwnowotworowe przyczynia się do zahamowania wzrostu [33]; wprawdzie opisano tendencję do „nadrabiania wzrostu” [9,25], ale ostateczny wzrost jest mniejszy niż w populacji ogólnej [16].

Dzieci po zakończeniu leczenia ALL wykazują wiele zahamowań rozwoju somatycznego w stosunku do zdrowych rówieśników, mianowicie: chłopcy są niżsi, mają krótsze kończyny, mniejszy obwód głowy, ramienia i klatki piersiowej, dziewczęta wyróżniają się mniejszym obwodem głowy [95]. Częstość występowania nadwagi i otyłości w populacji pacjentów wiele lat po leczeniu ALL jest większa niż w populacji zdrowej [38,58,85,86].

Istotny w rozwoju otyłości u osób dorosłych wydaje się młody wiek w momencie zachorowania (<4 roku życia) [16,18], występowanie otyłości przed zachorowaniem [71], agresywność zastosowanej chemioterapii [16,86], naświetlanie centralnego układu nerwowego [80,86].

Prace, w których badano osoby wiele lat po zakończonym leczeniu, wykazały wpływ leczenia ALL na zwiększoną częstość występowania nadwagi i otyłości - wśród kobiet odsetek nadwagi wyniósł niemal 35%, wśród mężczyzn ponad 40% [58], zwłaszcza gdy zastosowano napromienianie centralnego układu nerwowego dawką ≥ 20 Gy [63].

Przy ocenie wpływu leczenia w zależności od płci uzyskano sprzeczne wyniki. Niektóre prace wykazały, że płeć żeńska predysponuje do wystąpienia nadwagi i otyłości po leczeniu przeciwnowotworowym [63,86], inne wskazywały płeć męską jako predysponującą do nadwagi [58] i jako bardziej wrażliwą na niekorzystny wpływ leczenia

przeciwnowotworowego na rozwój somatyczny [95]. Schell i wsp. [80] nie zauważyli natomiast zależności między niekorzystnym wpływem leczenia a płcią.

Badanie osób dorosłych po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym w dzieciństwie nie wykazało istotnej tendencji do występowania nadwagi i otyłości w porównaniu z populacją ogólną [71], wykazało natomiast tendencję do niskorosłości [80].

Niewiele jest prac, w których poddaje się analizie rozwój dzieci po zakończonym leczeniu z powodu guzów litych. Jest to bardzo niejednorodna grupa pacjentów pod względem lokalizacji choroby, protokołów leczenia oraz rokowania, dlatego analiza tej grupy pacjentów jest bardzo trudna.

Schiavetti i wsp. [81] udowodnili, że pacjenci po zakończeniu leczenia z powodu guzów litych wykazują znamienne wyższą tendencję do nadwagi i otyłości niż dzieci w populacji zdrowej.

Nathan i wsp. [58] wykazali natomiast, że częstość występowania nadwagi i otyłości u pacjentów po leczeniu guzów litych zbliżona jest do częstości występowania (~30%) nadwagi i otyłości w ogólnej populacji, jednak ta 1/3 pacjentów narażona jest w sposób wyjątkowy na niekorzystne odległe skutki leczenia przeciwnowotworowego – nadwaga zwiększa ryzyko chorób układu krążenia, łącznie z hiperlipidemią i nietolerancją glukozy; a także nadciśnieniem.

Wykazano, że dorosłe kobiety po zakończonym leczeniu z powodu guza Wilmsa i guzów złośliwych kości (bez amputacji) oraz mężczyźni po leczeniu guzów mózgu, guzów Wilmsa, neuroblastoma oraz mięsaków tkanek miękkich wykazują zwiększone ryzyko niedowagi. Czynnikiem ryzyka niedowagi były napromienianie całego ciała, napromienianie jamy brzusznej oraz zastosowanie leków alkalizujących [27,55]. Pacjenci po leczeniu neuroblastoma wysokiego ryzyka z zastosowaniem napromieniania całego ciała i przeszczepu komórek macierzystych wykazują niskorosłość oraz niedobór hormonu wzrostu [27].

Istnieją sprzeczne doniesienia w literaturze dotyczące oceny rozwoju dzieci po leczeniu przeciwnowotworowym. Powstały liczne prace, w których udowodniono, że leczenie przeciwnowotworowe nie ma wpływu na rozwój nadwagi i otyłości [39,57,95,100] oraz niskorosłości [38,100] w wieloletniej obserwacji.

1.4. Zespół metaboliczny.

Zespół metaboliczny (ZM) jest zespołem objawów klinicznych, antropometrycznych i biochemicznych, które u osobników predysponowanych prowadzą do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2.

Zespół metaboliczny do niedawna uważano za zaburzenie występujące wyłącznie u osób dorosłych. Jednak stale rosnąca częstość otyłości wśród dzieci i młodzieży, która w wielu krajach przybiera postać epidemii, stała się przyczyną intensywnych badań nad jej konsekwencjami dla zdrowia w młodym wieku. Początkowo pojawiły się doniesienia na temat niekorzystnych stężeń lipidów i zaburzeń tolerancji glukozy u otyłych dzieci, natomiast później zwrócono uwagę na zwiększającą się liczbę nastolatków chorych na cukrzycę typu 2, uważaną za chorobę występującą głównie u dorosłych.

Pierwsza koncepcja zespołu metabolicznego powstała w roku 1988, Gerald Reaven przedstawił wówczas kryteria rozpoznania zespołu X dla dorosłych [72]:

- Insulinooporność
- Hiperinsulinemia
- Nietolerancja glukozy
- Dyslipidemia
- Nadciśnienie tętnicze
- Choroba niedokrwienna serca

Od tego czasu rozpoczął się okres intensywnych doświadczeń i badań naukowych, mających na celu wyjaśnienie patofizjologii i patogenezы zespołu metabolicznego. Obecnie w rozpoznawaniu zespołu metabolicznego wśród dorosłych powszechnie korzysta się z kryteriów zaproponowanych przez ATP III (Adult Treatment Panel III) z 2001 roku [60], WHO z 1999 roku [99] lub IDF (International Diabetes Federation) z 2005 roku [2].

Porównanie tych trzech definicji zamieszczono w aneksie w tabeli 1. Wszystkie te definicje uwzględniają otyłość, insulinooporność, zaburzenia gospodarki lipidowej i nadciśnienie tętnicze. Jednak w poszczególnych definicjach przykłada się różną wagę do poszczególnych zaburzeń. W definicji IDF otyłość centralna jest podstawowym warunkiem rozpoznania zespołu metabolicznego, natomiast w pozostałych definicjach otyłość centralna traktowana jest równoważnie z pozostałymi kryteriami.

Zdefiniowanie zespołu metabolicznego w wieku rozwojowym stanowi większy problem ze względu na brak stałych punktów odcięcia reprezentatywnych dla odpowiednich przedziałów wiekowych, ograniczoną dostępność populacyjnych normogramów obwodu talii i ustalonych norm stężenia insuliny w przedziałach wiekowych, fizjologiczną insulinooporność w okresie pokwitania oraz różnice profilu lipidowego u poszczególnych grup etnicznych i ras.

W roku 2007 IDF opublikowała konsensus, w którym po raz pierwszy zaproponowano definicję zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego zamieszczono w tabeli 2 aneksu. Podstawowym kryterium w rozpoznaniu zespołu metabolicznego jest stwierdzenie otyłości trzewnej na podstawie obwodu talii, z wartością 90 centyla dla płci i wieku jako punktem odcięcia. Ponieważ w wielu krajach (w tym w Polsce) nie opracowano norm antropometrycznych obejmujących obwód talii, stosowanie tego kryterium jest problemem praktycznym. Trwają jednak badania nad opracowaniem siatek centylowych dla obwodu talii i bioder dzieci i młodzieży, wstępne wyniki zostały opublikowane [35], i po opublikowaniu danych z badania OLAF już niedługo będzie możliwe zastosowanie definicji IDF w Polsce.

1.5. Występowanie cech zespołu metabolicznego u osób trwale wyleczonych z choroby nowotworowej.

Poszukiwanie cech zespołu metabolicznego i innych czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów trwale wyleczonych z choroby nowotworowej jest zagadnieniem coraz szerzej omawianym w piśmiennictwie. Zaburzenia hormonalne będące skutkiem leczenia onkologicznego w dzieciństwie przyczyniają się do rozwoju

niskorosłości, otyłości, natomiast otyłość pociąga za sobą konsekwencje w postaci insulinooporności, upośledzenia tolerancji glukozy, zespołu metabolicznego i cukrzycy typu 2. Wszystkie wymienione czynniki, jak również przebyte w przeszłości leczenie onkologiczne w sposób znaczący mogą przyczynić się do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

W dostępnym piśmiennictwie najszerzej omówiona jest grupa pacjentów, którzy w przeszłości leczeni byli z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej, szczególną uwagę poświęca się również pacjentom, którzy poddani zostali procedurze przeszczepu komórek krwiotwórczych (HSCT), nie tylko z powodu ALL, ale także jako leczenie innych chorób rozrostowych układu krwiotwórczego oraz guzów litych (np. neuroblastoma w IV stadium zaawansowania). Pacjenci ci poddani zostają agresywnej chemio i radioterapii.

Wśród pacjentów, którzy w dzieciństwie pomyślnie zakończyli leczenie z powodu ALL nie zaobserwowano częstszego występowania zespołu metabolicznego niż w populacji ogólnej; jednak pacjenci, zwłaszcza ci, którzy przebyli napromienianie OUN, wykazywali 2 lub więcej z 5 cech zespołu metabolicznego, a także niedobór hormonu wzrostu (GH), podwyższony poziom insuliny na czczo, otyłość centralną, dyslipidemię; prawidłowość ta dotyczyła szczególnie kobiet [23]. Zaobserwowano, że w grupie tej wśród młodych dorosłych w znacznym odsetku stwierdza się minimum jeden czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej [64].

Osoby leczone w dzieciństwie z powodu guzów centralnego układu nerwowego wykazują zwiększoną częstość występowania nadwagi i otyłości, dyslipidemii oraz nadciśnienia tętniczego. U większości stwierdza się niedobór hormonu wzrostu, który rozwija się w okresie od 3 miesięcy do 5 lat po zastosowaniu radioterapii na OUN [26,69].

U pacjentów, którzy poddani zostali procedurze przeszczepienia szpiku kostnego z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, jak i guzów litych, stwierdzono znacznie więcej nieprawidłowości: większość prezentowała hiperinsulinizm, dyslipidemię, otyłość centralną, upośledzoną tolerancję glukozy, nadciśnienie tętnicze, a także niedobór wzrostu, najczęściej związany z niedoborem GH [93,104].

Najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych, podkreślanym niemal we wszystkich pracach, jest napromienianie całego ciała (TBI) stosowane przy procedurze przeszczepiania szpiku kostnego [61,84,93,104]. Kolejną, często podkreślaną przyczyną zaburzeń jest zastosowanie napromieniania centralnego układu nerwowego, które przyczynia się do uszkodzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej i niedoboru GH, który z kolei pociąga za sobą konsekwencje w postaci dyslipidemii, hiperinsulinizmu, nadciśnienia tętniczego, otyłości centralnej oraz hiperurykემii [26,69,93]. Wydaje się, że suplementacja hormonu wzrostu u pacjentów, u których stwierdzono jego niedobór, może poprawić profil lipidowy i zahamować zmiany predysponujące do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [69,84].

1.6. Podsumowanie.

Zastosowanie terapii skojarzonej w leczeniu nowotw orów wieku dziecięcego spowodowało znaczącą poprawę wyników leczenia obserwowaną w onkologii dziecięcej w ciągu ostatnich trzydziestu lat. Rozwój leczenia wspomagającego, ułatwiającego terapię skutków ubocznych oraz poprawiającego stan ogólny chorego, wpłynęły znacząco na zmniejszenie ilości powikłań i związanych z nimi niepowodzeń leczenia. Mamy zatem do czynienia z coraz większą grupą osób leczonych w dzieciństwie z powodu nowotworu. Wydłużenie okresu przeżycia tej grupy chorych oznacza zwiększenie liczby osób, które ze względu na możliwość wystąpienia późnych następstw leczenia onkologicznego wymagają i będą wymagać kompleksowej, wielospecjalistycznej i stałej opieki medycznej. Odległe następstwa leczenia przeciwnowotworowego oznaczają uszkodzenie zdrowyc h tkanek wywołane zabiegami chirurgicznymi, radioterapią i chemioterapią, które mogą wystąpić w różnym stopniu nasilenia oraz w różnym czasie od zakończonego leczenia. Wystąpienie odległych powikłań zależy od wielu czynników, często o charakterze indywidualnym, spośród nich za najważniejsze należy uznać:

- stan zdrowia przed zachorowaniem,
- uwarunkowania genetyczne,
- wiek zachorowania, płeć, rasę,
- rodzaj zastosowanego leczenia (chemioterapia, radioterapia, megachemioterapia, leczenie chirurgiczne),

- odpowiedź na leczenie, wystąpienie powikłań w trakcie leczenia,
- tryb życia (palenie papierosów, rodzaj diety, nadużywanie alkoholu, aktywność fizyczna, przebywanie na słońcu).

Jedną z metod oceny jakości życia osób trwale wyleczonych z choroby nowotworowej w dzieciństwie jest ocena ich stanu odżywienia oraz występowanie u tych osób zaburzeń metabolicznych. Nadmierne odżywienie oraz związane z nim zaburzenia metaboliczne przyczynić się mogą do pogorszenia istniejących już dysfunkcji narządów. Dlatego tak ważna jest, oprócz monitorowania i leczenia powikłań narządowych, ocena stanu odżywienia tych pacjentów i identyfikacja osób narażonych na wystąpienie zespołu metabolicznego i cukrzycy typu II w celu włączenia odpowiedniego postępowania dietetycznego oraz terapeutycznego.

Dotychczasowe doniesienia z piśmiennictwa dostarczają sprzeczne informacje dotyczące częstości występowania zaburzeń stanu odżywienia oraz zaburzeń metabolicznych w populacji osób trwale wyleczonych z choroby nowotworowej w dzieciństwie. Ponadto najszerzej zbadaną grupą są chorzy leczeni z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej oraz pacjenci po przeszczepie komórek macierzystych. Istnieje stosunkowo mało doniesień dotyczących grupy chorych po leczeniu guzów litych. Dlatego wydaje się uzasadnione zbadanie tej populacji i porównanie jej z osobami po leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego.

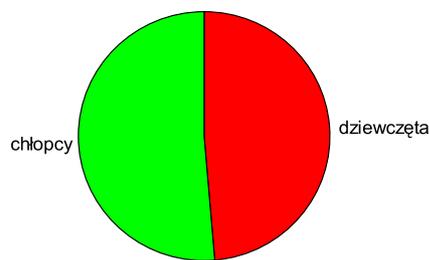
2. Cel pracy.

Celem pracy jest ocena wpływu leczenia przeciwnowotworowego na stan odżywienia dzieci po leczeniu onkologicznym, z uwzględnieniem typu nowotworu i rodzaju zastosowanego leczenia, ciężkości powikłań gastroenterologicznych występujących podczas leczenia, a także czasu, jaki upłynął od zakończenia leczenia.

Cel pracy będzie realizowany w oparciu o dokonanie oceny ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz cech zespołu metabolicznego u pacjentów po zakończonym leczeniu onkologicznym oraz o ocenę porównawczą wskaźników stanu odżywienia: centyli BMI, wskaźnika Cole'a, wskaźnika masy ciała (WMC), fałdów skórno-tłuszczowych oraz obwodu talii.

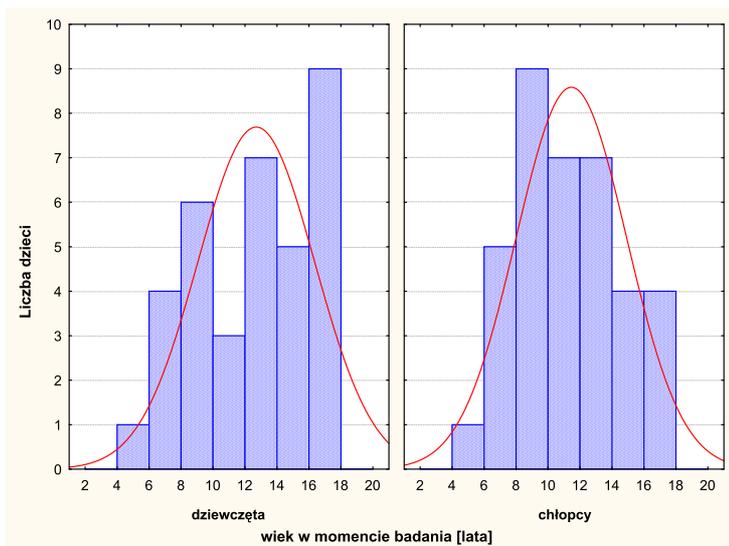
3. Materiał.

Badaniem objęto grupę 72 dzieci, w tym 35 dziewcząt i 37 chłopców, które leczone były z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego oraz guzów litych w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii GUM w latach 1992-2008. Obecnie pozostają w trwałej remisji choroby nowotworowej, znajdują się pod opieką Poradni Hematologii Dziecięcej oraz Poradni Onkologii Dziecięcej GUM.



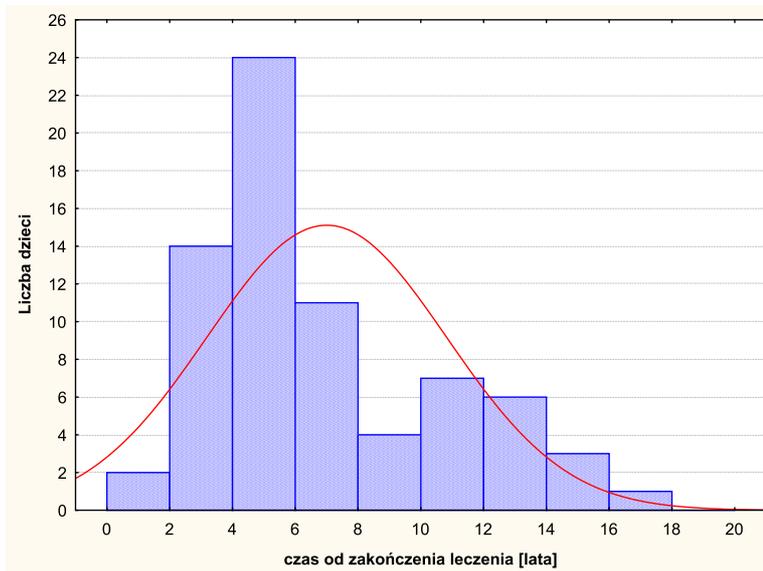
Ryc. 1. Płeć badanych dzieci

Wiek pacjentów w chwili badania wynosił od 4 do 18 lat (średnia wieku pacjentów wynosiła 12 lat) (Ryc. 2.). Średni wiek dziewcząt wynosił $12 \frac{7}{12}$ lat, a chłopców $11 \frac{4}{12}$ lat.



Ryc. 2. Rozkład wiekowy pacjentów w momencie badania w zależności od płci

Czas, jaki upłynął od zakończonego leczenia wyniósł od 2 do 15 $^{10}/_{12}$ lat, średnio 6 $^{10}/_{12}$ lat.



Ryc. 3. Czas po zakończonej terapii przeciwnowotworowej w badanej grupie

Pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od rozpoznania. Grupę I stanowiło 42 pacjentów z rozpoznaniem chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, u 39 rozpoznano przed laty ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL), u 3 chłoniaki nieziarnicze (NHL). Do grupy II zakwalifikowano 30 pacjentów leczonych w przeszłości z powodu guzów litych: 18 z powodu guza Wilmsa, 10 z powodu neuroblastomy (NBL), 2 z powodu mięsaków.

Rozpoznanie histologiczne oraz klasyfikację stawiano według kryteriów diagnostycznych przyjętych przez Polską Grupę Pediatryczną ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Złośliwych oraz Guzów Litych (PGPLBCiGL).

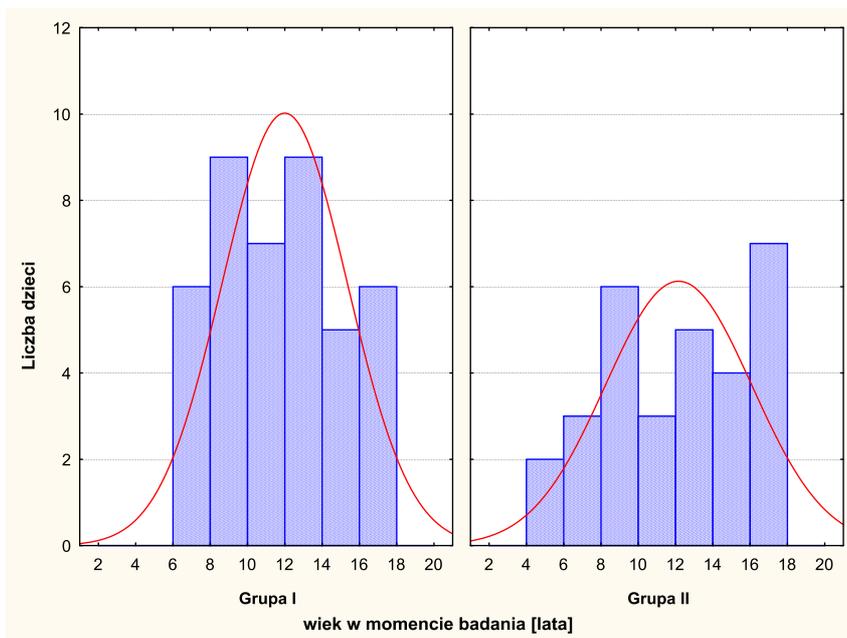
Pacjenci byli leczeni według programów terapeutycznych obowiązujących w Polskiej Grupie Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków Złośliwych oraz Guzów Litych. Dla pacjentów z grupy I były to protokoły: BFM 90, ALL-REZ BFR 96, BFM 02, New York II, LMB 89. Dla pacjentów grupy II były to protokoły: SIOP 1992, SIOP 2001, schemat warszawski dla NBL, CWS 91, CWS 96.

Na przeprowadzenie badań będących przedmiotem pracy uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym. Numer zgody: NKEBN/35-237/2009.

3.1. Struktura zachorowań.

Grupę I stanowiło 42 pacjentów z rozpoznaniem chorób rozrostowych układu krwiotwórczego w wieku od $6 \frac{8}{12}$ do 18 lat (średni wiek $11 \frac{11}{12}$ lat). W badanej grupie stwierdzono nieznaczną przewagę płci męskiej – 24 chłopców (57,14 %).

W momencie rozpoznania choroby nowotworowej dzieci te były w wieku od $7 \frac{7}{12}$ do $11 \frac{11}{12}$ lat (średni wiek w momencie diagnozy $4 \frac{11}{12}$ lat). Czas, jaki upłynął od zakończonego leczenia w tej grupie pacjentów wyniósł od 2 do $13 \frac{6}{12}$ lat (średnio $5 \frac{3}{12}$ lat).



Ryc. 4. Rozkład wiekowy dzieci w momencie badania w zależności od rozpoznania

W tabelach 3-5 przedstawiono strukturę podgrup ryzyka wśród pacjentów z rozpoznaniem ALL.

Tab. 3. Grupy ryzyka pacjentów z rozpoznaniem ALL

	Liczba pacjentów	Procent
SRG	16	41,02
MRG	17	43,58
HRG	6	15,4

Tab. 4. Struktura rozpoznań według klasyfikacji FAB pacjentów z ALL

	Liczba pacjentów	Procent
L1	10	25,64
L2	15	38,46
L1/L2	12	30,76
L3	2	5,14

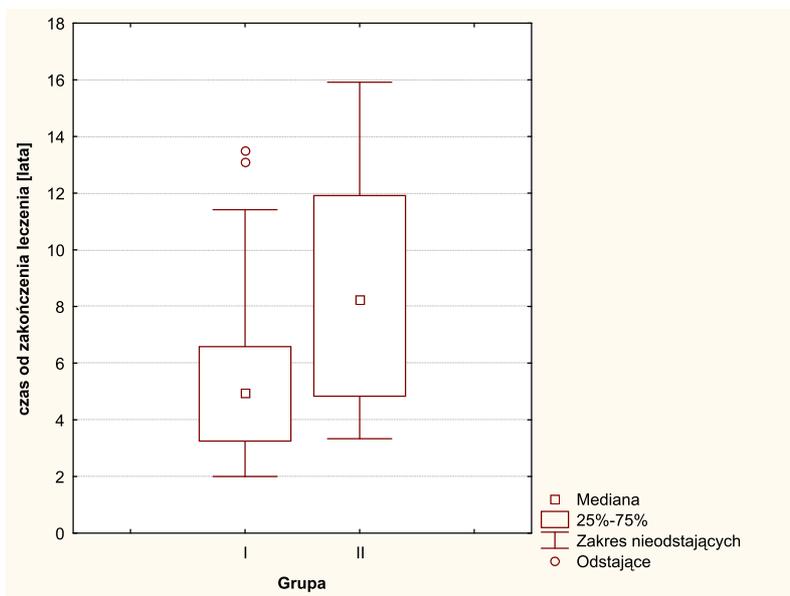
Tab. 5. Struktura rozpoznań według fenotypu immunologicznego u dzieci z ALL

	Liczba pacjentów	Procent
Common I	28	71,79
Common II	8	20,53
Pre-B	1	2,56
Pre-pre B	1	2,56
T-cell	1	2,56

Spośród 39 chorych z ALL 10 dzieci wymagało zastosowania radioterapii na obszar centralnego układu nerwowego, a wśród nich 1 chłopiec dodatkowo radioterapii jąder ze względu na późną wznowę procesu nowotworowego w zakresie jąder. U 1 pacjenta zastosowano procedurę megachemioterapii z następowym allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego. U pozostałych 28 dzieci zastosowano chemioterapię ze sterydoterapią zgodnie z obowiązującym protokołem.

W grupie I znaleźli się również pacjenci z chłoniakami nieziarniczymi (NHL). U wszystkich 3 rozpoznano chłoniaki B-komórkowe. Spośród nich u 2 dzieci choroba była w III stadium zaawansowania, u 1 pacjentki w IV stadium zaawansowania, z zajęciem

centralnego układu nerwowego, u tej chorej w trakcie realizacji protokołu terapeutycznego rozpoznano wczesną wznowę miejscową, zastosowano chemioterapię II linii oraz megachemioterapię z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych.



Ryc. 5. Czas od zakończenia terapii przeciwnowotworowej w zależności od rozpoznania

Grupę II stanowiło 30 pacjentów z rozpoznaniem guzów litych w wieku od $4 \frac{8}{12}$ do $17 \frac{11}{12}$ lat (średni wiek $12 \frac{1}{12}$ lat). W badanej grupie stwierdzono nieznaczną przewagę płci żeńskiej – 17 dziewcząt (56,66 %).

W momencie rozpoznania choroby nowotworowej dzieci te były w wieku od $1 \frac{1}{12}$ do $10 \frac{5}{12}$ lat (średni wiek w momencie diagnozy $2 \frac{6}{12}$ lat). Czas, jaki upłynął od zakończenia leczenia w tej grupie pacjentów wyniósł od $3 \frac{4}{12}$ do $15 \frac{11}{12}$ lat (średnio $8 \frac{9}{12}$ lat).

Struktura zachorowań:

Pacjenci z guzem Wilmsa stanowili większość w tej grupie - 60%. W tabelach 6-7 przedstawiono zaawansowanie kliniczne i kwalifikację do grup ryzyka tych pacjentów.

Tab. 6. Zaawansowanie kliniczne u pacjentów z guzem Wilmsa

	Liczba pacjentów	Procent
I	3	16,7
II	10	55,6
III	3	16,7
IV	1	5,5
V	1	5,5

Tab. 7. Kwalifikacja do grup ryzyka na podstawie badania histopatologicznego u pacjentów z guzem Wilmsa

	Liczba pacjentów	Procent
Niskie	1	5,5
Pośrednie	13	72,3
Wysokie	4	22,2

Wszyscy pacjenci otrzymywali chemioterapię zgodnie z protokołem, u 8 pacjentów zastosowano dodatkowo radioterapię na obszar jamy brzusznej. Jeden pacjent dodatkowo otrzymywał preparaty sterydowe ze względu na zakażenie wirusem HCV - prednizon w dawce 829 mg/m².

W grupie II znalazło się 10 pacjentów z rozpoznaniem neuroblastoma. U żadnego z nich nie stwierdzono niekorzystnych czynników rokowniczych w momencie rozpoznania.

Tab. 8. Zaawansowanie kliniczne nowotworu u pacjentów z neuroblastoma

	Liczba pacjentów	Procent
I	1	0,1
II	1	0,1
III	6	0,6
IV	1	0,1
IVs	1	0,1

Wszyscy pacjenci otrzymywali chemioterapię zgodnie z obowiązującym protokołem terapeutycznym. Dwoje pacjentów wymagało podaży preparatów sterydowych, jeden ze względu na wystąpienie zespołu opsoklonus-mioklonus-ataksja (deksametazon 376 mg/m² oraz prednizon 935 mg/m²), drugi z powodu nawracającego obturacyjnego zapalenia

oskrzeli (hydrokortyzon 2500 mg/m² iv, a następnie prednizon 942 mg/m²). Pacjent w stadium IVs otrzymał radioterapię na obszar jamy brzusznej w dawce 450 cGy.

Mięsaki tkanek miękkich rozpoznano u 2 pacjentów (1 pacjent fibrohistiocytoza maligna, 1 pacjentka rhabdomyosarcoma), oboje w I stadium zaawansowania. Zastosowane leczenie u nich to chemioterapia zgodnie z protokołem.

4. Metody.

Po poinformowaniu pacjenta i jego opiekuna prawnego o celu i przebiegu badania, uzyskano pisemną zgodę na przeprowadzenie badań i przetwarzanie danych uzyskanych w trakcie badania.

4.1. Badanie podmiotowe.

Od każdego pacjenta zebrano wywiad okołoporodowy, z uwzględnieniem przebiegu porodu, występowania poważnych powikłań okołoporodowych, przebiegu okresu noworodkowego, a także rozwoju psychoruchowego i występowania chorób przed rozpoznaniem choroby nowotworowej. Ponadto przeprowadzono wywiad rodzinny dotyczący występowania w rodzinie pacjenta nadwagi/otyłości, cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, chorób metabolicznych oraz dyslipidemii. Zebrano dane dotyczące wieku, płci, masy ciała i wysokości ciała członków najbliższej rodziny pacjentów (rodziców i rodzeństwa).

4.2. Badanie przedmiotowe.

U każdego pacjenta zmierzone zostały następujące parametry:

A. Masa ciała oznaczana była przy pomocy wagi lekarskiej z dokładnością do 100 g. Dzieci ważone były w białym. Wyniki odniesiono do siatek centylowych z 2001 roku [67].

B. Wysokość ciała mierzono w pozycji stojącej przy użyciu antropometru z dokładnością do 1 mm. Postawa dziecka była swobodna, bez nadmiernego wyprostowania, a głowa ustawiona w pozycji oczo-usznej. Wyniki odniesiono do siatek centylowych z 2001 roku [67]. Niskorosłość rozpoznawano, gdy centyl wysokości ciała był <10.

C. Obwód talii - pomiar wykonano taśmą antropometryczną z dokładnością do 1 mm przy ustawieniu dzieci w pozycji stojącej z równomiernie rozłożonym ciężarem ciała na obu stopach. Obwód mierzony był jako najmniejszy obwód tułowia pomiędzy dolnym brzegiem łuków żebrowych a talerzami biodrowymi. Wyniki obwodów talii dzieci w wieku 7 -18 lat odniesiono do siatek centylowych z 2008 roku [35].

D. Obwód bioder zmierzony został taśmą antropometryczną z dokładnością do 1 mm przy ustawieniu dzieci w pozycji stojącej z równomiernie rozłożonym ciężarem ciała na obu stopach w miejscu największego obwodu pośladków poniżej talerzy biodrowych. Wyniki obwodów bioder dzieci w wieku 7-18 lat odniesiono do siatek centylowych z 2008 roku [35].

E. Obwód ramienia mierzono przeprowadzając taśmę antropometryczną poprzecznie w połowie długości swobodnie opuszczonego ramienia.

F. Grubość fałdów skórno-tłuszczowych mierzono przy pomocy fałdomierza firmy Baseline, model 12-1112, z dokładnością do 1 mm. Pomiarów dokonano w następujących lokalizacjach:

- nad mięśniem trójgłowym ramienia - pomiaru dokonano na tylnej powierzchni swobodnie opuszczonego ramienia w połowie jego długości odciągając fałd od powierzchni ciała i chwytając go u podstawy płaszczyznami mierzącymi fałdomierza. Fałd mierzono pionowo po prawej stronie ciała.
- pod łopatką - mierzono na plecach poniżej dolnego kąta łopatki odciągając fałd od powierzchni ciała i chwytając go u podstawy płaszczyznami mierzącymi fałdomierza. Fałd mierzono poziomo po prawej stronie ciała.
- na brzuchu - mierzono w połowie odległości między pępkiem a kołcem biodrowym przednim górnym odciągając fałd od powierzchni ciała i chwytając go u podstawy płaszczyznami mierzącymi fałdomierza. Fałd mierzono skośnie po prawej stronie ciała.

Wykorzystując pomiary grubości fałdów skórno-tłuszczowych na podstawie wzorów wg Slaughter i wsp. [73,87] wyznaczono procentową zawartość tłuszczu (%BF) w organizmie:

- w przypadku, gdy suma fałdów nad mięśniem trójgłowym i pod łopatką <35 mm
 - dla chłopców przed okresem pokwitania
$$\%BF = 1,21 * (\text{suma 2 fałdów}) - 0,008 * (\text{suma 2 fałdów})^2 - 1,7$$
 - dla chłopców w okresie pokwitania
$$\%BF = 1,21 * (\text{suma 2 fałdów}) - 0,008 * (\text{suma 2 fałdów})^2 - 3,4$$

- dla chłopców po okresie pokwitania

$$\%BF = 1,21*(\text{suma 2 fałdów}) - 0,008*(\text{suma 2 fałdów})^2 - 5,5$$

- dla dziewcząt

$$\%BF = 1,33*(\text{suma 2 fałdów}) - 0,013*(\text{suma 2 fałdów})^2 - 2,5$$

- w przypadku, gdy suma fałdów nad mięśniami trójgłowym i pod łopatką >35 mm

- dla chłopców

$$\%BF = 0,783*(\text{suma 2 fałdów}) - 1,7$$

- dla dziewcząt

$$\%BF = 0,546*(\text{suma 2 fałdów}) + 9,7$$

G. Ciśnienie tętnicze krwi mierzono 3-krotnie metodą osłuchową przy użyciu sfigmomanometru rtęciowego na prawym ramieniu, po 10-minutowym okresie spoczynku w pozycji siedzącej. Wyniki z trzech pomiarów zostały uśrednione.

Zgodnie z zaleceniami The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescence [59] wyróżnia się:

- prawidłowe ciśnienie tętnicze (norma), jeżeli zarówno ciśnienie skurczowe (SBP, *systolic blood pressure*), jak i rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) przyjmują wartości niższe dla poziomu centylowego c90 dla obu ciśnień,
- stan przednadciśnieniowy (PNT), jeżeli SBP i/lub DBP zawierają się w przedziale centylowym c90-c95,
- nadciśnienie tętnicze (NT), jeżeli SBP i/lub DBP przekraczają poziom odpowiadający c95. Wyróżnia się przy tym dwa stopnie nadciśnienia: pierwszego stopnia (NT 1°), gdy SBP i/lub DBP zawierają się w przedziale centylowym c95-c99 oraz drugiego stopnia (NT 2°), w przypadku gdy SBP i/lub DBP przekraczają poziom c99.

Przedziały centylowe ciśnienia tętniczego krwi pacjentów zostały wyznaczone w oparciu o siatki centylowe amerykańskie [59].

4.3. Ocena stanu odżywienia.

U każdego pacjenta dokonano oceny stanu odżywienia na podstawie niżej wymienionych parametrów:

- indeks masy ciała $BMI=M/L^2$; M-masa ciała w kilogramach, L-wysokość w metrach. Według WHO stan odżywienia dzieci oceniamy następująco [17]:

BMI < 5 centyl to niedobór masy ciała,

BMI 5-84,9 centyl - norma,

BMI 85-94,9 centyl - nadwaga,

BMI \geq 95 centyl - otyłość

Centyle BMI zostały wyznaczone w oparciu o siatki centylowe z 2001 roku [67].

- wskaźnik Cole'a powstał na podstawie wskaźnika BMI, wyznacza się go dzieląc aktualny BMI dla danego pacjenta przez BMI dla 50 centyla dla danej płci i wieku, pomnożone przez 100%. Interpretacja jest następująca [4]:

\geq 120% - otyłość,

110-119% - nadwaga,

90-109% - norma,

85-89% - łagodne upośledzenie stanu odżywienia,

75-84% - umiarkowane upośledzenie stanu odżywienia,

<75% - ciężkie upośledzenie stanu odżywienia.

- wskaźnik J. Książyka: współczynnik masy ciała $WMC=71,84*M^{1,425}/L^{1,275}$; M - masa ciała w kilogramach, L - wysokość w centymetrach [47]. Dla współczynnika masy ciała opracowano siatki centylowe [45].

4.4. Badania laboratoryjne.

Badania laboratoryjne wykonywano w Centralnym Laboratorium Klinicznym GUM. U każdego pacjenta na czczo wykonano następujące oznaczenia (Tab. 9.):

Tab. 9. Badania laboratoryjne i metody ich oznaczania wykonane u badanych dzieci

PARAMETR	METODA OZNACZENIA	
Glukoza	spektrofotometryczna	Analizator Architect firmy Abbot
Insulina	immunochemiluminescencyjna	Analizator Architect firmy Abbot
C-peptyd	immunochemiluminescencyjna	Analizator IMMULITE firmy Siemens
hemoglobina glikowana HbA_{1c}	wysokosprawna chromatografia cieczowa	Tosoh <i>HLC-723G8</i> Automated glycohemoglobin analyzer
hormon tyreotropowy	immunoenzymatyczna	Analizator AxSYM TSH firmy Abbot
Tyroksyna wolna T4	immunochemiluminescencyjna	Analizator Architect firmy Abbot
Cholesterol całkowity	immunoenzymatyczna	Analizator Architect firmy Abbot
Cholesterol HDL	kolorymetryczna	Analizator Architect firmy Abbot
Triglicerydy	spektrofotometryczna	Analizator Architect firmy Abbot
Kreatynina	metoda Jaffe'go	Analizator Architect firmy Abbot

Tab. 10. Wartości referencyjne poszczególnych składowych lipidogramu [37]

	Stężenia prawidłowe	Stężenia graniczne	Stężenia duże
TC	< 170 mg/dl	170-200 mg/dl	> 200 mg/dl
LDL-Ch	< 110 mg/dl	110-130 mg/dl	> 130 mg/dl
TG	≤ 150 mg/dl		> 150 mg/dl
HDL-Ch	≥ 35 mg/dl		< 35 mg/dl

Wyznaczono 2 najbardziej popularne wskaźniki aterogenności:

- TG/HDL-Ch: prawidłowy wynik <3 ; wynik >3 uważany jest za metaboliczny wskaźnik insuliooporności [4].
- wskaźnik nie-HDL [(TC) - (HDL-Ch)], jest on przydatnym wskaźnikiem oceny stopnia aterogenności u dzieci otyłych: dla wartości wskaźnika ≥ 123 mg/dl zaobserwowano statystycznie istotnie wyższe średnie wartości obwodu talii, stężenia TC, LDL-Ch, TG, wskaźników: TC/HDL-Ch, TG/HDL-Ch oraz niższe stężenie HDL-Ch w porównaniu z dziećmi nie-HDL < 123 mg/dl [76].

Następnie wykonano doustny test obciążenia glukozą (OGTT) - podano glukozę doustnie w dawce 1,75 g/kg masy ciała do maksymalnej dawki 75 g. Przez 150 minut co 30 minut oznaczano poziom glukozy oraz insuliny. W 150 minucie pobrano ponadto mocz na badanie ogólne celem wykrycia ewentualnej glikozurii.

Nazewnictwo stanów hiperglikemicznych:

- prawidłowa glikemia na czczo: 60–99 mg/dl (3,4–5,5 mmol/l);
- kategorie podwyższonego ryzyka cukrzycy [3]:
 1. Nieprawidłowa glikemia na czczo: 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l);
 2. Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*): w 120. minucie testu tolerancji glukozy glikemia 140–199 mg/dl (7,8–11 mmol/l);
 3. HbA_{1c}: 5,7–6,4%
- cukrzyca; kryteria rozpoznania [3]:
 1. HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ lub
 2. Glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl lub
 3. Glikemia w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy ≥ 200 mg/dl lub
 4. Typowe objawy hiperglikemii: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie, zmniejszenie masy ciała plus glikemia przygodna ≥ 200 mg/dl.

Tab. 11. Interpretacja wyników stężenia insuliny [94]

	0' OGTT	120' OGTT	30', 60', 90', 150' OGTT
Wynik prawidłowy	$\leq 15 \mu\text{U/ml}$	$\leq 75 \mu\text{U/ml}$	$\leq 150 \mu\text{U/ml}$
Hiperinsulinizm	$> 15 \mu\text{U/ml}$	$> 75 \mu\text{U/ml}$	$> 150 \mu\text{U/ml}$

Insulinooporność określono na podstawie wskaźnika HOMA:

- wynik prawidłowy < 2
- graniczny 2,0-2,2
- umiarkowaną insulinooporność $> 2,2 - 3$
- ciężką insulinooporność > 3 .

Funkcję nerek oceniano na podstawie wielkości filtracji kłębuszkowej wyliczonej przy pomocy formuły Schwartz [82]:

$$e\text{GFR} = k * \text{wzrost [cm]} / \text{kreatynina [mg/dl]}$$

gdzie $k = 0,45$ - dla dzieci do 18 miesiąca życia

$k = 0,55$ – dla dzieci powyżej 18 miesiąca życia

$k = 0,7$ – dla chłopców powyżej 13 roku życia

Dla hormonów tarczycy przyjęto następujące wartości referencyjne:

TSH 0,34-4,94 uU/ml

fT4 9,01-19,05 pmol/l

4.5. Analiza retrospektywna przebiegu leczenia przeciwnowotworowego.

Dane kliniczne dotyczące przebiegu procesu terapeutycznego poszczególnych pacjentów, a także wyniki badań laboratoryjnych i obrazowych uzyskano w oparciu o dokumentację medyczną.

Na podstawie dokumentacji medycznej u chorych przeanalizowano:

- Stan odżywienia przed włączeniem leczenia przeciwnowotworowego oraz na zakończenie chemioterapii.
- Częstość występowania takich powikłań gastroenterotoksycznych jak: martwicze zapalenie kątnicy, biegunka, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, toksyczne uszkodzenie komórki wątrobowej, toksyczne uszkodzenie trzustki oraz innych powikłań ze strony przewodu pokarmowego (krwawienie z przewodu pokarmowego, wgłobienie jelita, zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy, rozpadliny okołodbytnicze). Zwrócono także uwagę na etap leczenia, podczas którego doszło do wyżej wymienionych powikłań.
- Wystąpienie cukrzycy posterydowej.
- Wystąpienie ciężkich uogólnionych infekcji podczas leczenia przeciwnowotworowego.
- Oceny współistniejącego zakażenia wirusami hepatotropowymi (HBV,HCV,CMV) w czasie stwierdzanych cech klinicznych i biochemicznych toksycznego uszkodzenia wątroby.
- Częstość stosowanego leczenia chirurgicznego z powodu powikłań gastroenterotoksycznych.
- Częstość, okres trwania i przyczyny włączania całkowitego i częściowego żywienia pozajelitowego.

4.5.1. Badania laboratoryjne.

Wyniki badań laboratoryjnych uzyskano z dokumentacji medycznej.

Badania biochemiczne wykonywane były w Zakładzie Biochemii Klinicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 Akademii Medycznej w Gdańsku kierowanym przez Prof. dr hab. Andrzeja Szutowicza.

Tab. 12. Analizowane badania biochemiczne oraz metody ich wykonania

PARAMETR	WARTOŚCI REFERENCYJNE	JEDNOSTKA	METODA OZNACZENIA	
ALAT	0-55	U/l	spektrofotometryczna	Autoanalizatory
AspAT	5-34	U/l		Hitachi Modular
Bilirubina całkowita	0,2-1,0	mg/dl	kolorymetryczna	Hitachi 917
Diastazy w surowicy	25-125	U/l	spektrofotometryczna	Analizator Architect firmy Abbot
Diastazy w moczu	≤270	U/l	spektrofotometryczna	Analizator Architect firmy Abbot

Badania serologiczne miana swoistych przeciwciał anty -CMV w klasie IgM i IgG były wykonywane w Zakładzie Mikrobiologii Klinicznej Akademii Medycznej w Gdańsku kierowanym przez dr A. Sameta. Badania diagnostyczne infekcji HBV i HCV wykonywane były w Zakładzie Biochemii Klinicznej Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 Akademii Medycznej w Gdańsku kierowanym przez Prof. dr hab. Andrzeja Szutowicza.

Tab. 13. Metody oznaczania badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusami hepatotropowymi u badanych pacjentów

PARAMETR	WYNIK DODATNI	METODA OZNACZENIA	
Anty-CMV IgM	>0,9 U/ml	ELFA (Enzyme Lidek Fluorescent Assai)	analizator Midas
Anty-CMV IgG	>6 U/ml	ELFA (Enzyme Lidek Fluorescent Assai)	analizator Midas
HbsAg	≥ 0,05 IU/ml	immunochemiluminescencyjna	Analizator Architect firmy Abbot
Anty-HCV	≥ 1,00	immunochemiluminescencyjna	Analizator Architect firmy Abbot

4.5.2. Badania ultrasonograficzne.

Dane dotyczące wykonanych badań ultrasonograficznych uzyskano w oparciu o dokumentację medyczną. Podczas badania oceniano:

- obecność perystaltyki w jelitach,
- grubość i echogeniczność ściany jelita,
- grubość i echogeniczność błony śluzowej jelita,
- szerokość światła jelita,
- treść obecną w jelitach,
- obecność wolnego płynu w jamie brzusznej,
- wątrobę, śledzionę, pęcherzyk żółciowy, trzustkę.

4.5.3. Ocena toksyczności leczenia.

Działania niepożądane stosowanego leczenia przeciwnowotworowego oceniano według Common Toxicity Criteria version 2,0 z 1998 roku.

Tab. 14. Kryteria rozpoznawcze stopni powikłań gastroenterotoksycznych według Common Toxicity Criteria version 2,0

TOKSYCZNOŚĆ	STOPIEŃ 0	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
Biegunka	Nie występuje	2-3 stolce na dobę powyżej poprzedniego rytmu	4-6 stolców na dobę powyżej poprzedniego rytmu, wypróżnienia nocne, umiarkowane kurcze jelitowe	7-9 stolców na dobę powyżej poprzedniego rytmu, nietrzymanie kału, nasilone kurcze jelitowe	≥10 stolców na dobę powyżej poprzedniego rytmu, krwista biegunka, konieczność żywienia pozajelitowego
Zapalenie śluzówek jamy ustnej	Nie występuje	Bezbolesne owrzodzenia, zaczerwienienie, umiarkowana tkliwość	Bolesne zaczerwienienie obrzęk, owrzodzenia; zachowana zdolność jedzenia.	Bolesne zaczerwienienie, owrzodzenie, obrzęk; niemożność jedzenia	Konieczne żywienie pozajelitowe lub dojelitowe
Nudności	Nie występują	Umiarkowane, możliwe przyjmowanie pokarmów	Znacząco uniemożliwiające przyjmowanie odpowiedniej ilości pokarmów	Prawie niemożliwe przyjmowanie pokarmów	Konieczne całkowite żywienie pozajelitowe
Wymioty (w ciągu 24 godzin)	0	1	2-5	6-10	>10 lub całkowite żywienie pozajelitowe

Do ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych włączono również martwicze zapalenie kątnicy (typhlitis). Rozpoznawano je przy współistnieniu charakterystycznych objawów klinicznych (ból brzucha w prawym dolnym kwadrancie, neutropenia, wodnista lub krwista biegunka, wymioty) oraz typowych zmian w badaniu ultrasonograficznym. Do nich zaliczono:

- pogrubienie ($\geq 0,3$ cm) i zniekształcenie ściany jelita ze znacznie pogrubiałą błoną śluzową,
- zatarcie warstwowej struktury jelita,
- brak perystaltyki w obrębie kątnicy,
- bardzo wąskie światło jelita lub poszerzone z obecnością w nim płynnej treści,
- obecność wolnego płynu międzypętlowo
- obecność hiperechogennych odbić w ścianie jelita (pęcherzyki gazu)
- obecność gazu pod prawą kopułą przepony,
- objawy nieswoiste: powiększenie wątroby, śledziony, pogrubienie ściany pęcherzyka żółciowego z objawami zagęszczenia żółci w jelitach.

Tab. 15. Kryteria rozpoznawcze stopni hepatotoksyczności według Common Toxicity Criteria version 2,0

TOKSYCZNOŚĆ	STOPIEŃ 0	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
Bilirubina	Norma	>N - 1,5 x N	>1,5 - 3,0 x N	> 3,0-10,0 x N	>10,0 x N
AspAT/ALAT	Norma	>N - 2,5 x N	>2,5 – 5,0 x N	>5,0 – 20,0 x N	> 20 x N

Toksyczne uszkodzenie trzustki rozpoznawano na podstawie badań laboratoryjnych (podwyższony poziom diastaz w surowicy lub moczu) i/lub badań obrazowych. W badaniu USG typowy obraz dla toksycznego uszkodzenia trzustki to:

- rozmyta granica trzustki,
- powiększenie trzustki,
- mieszane echo lub obniżone echo,
- poszerzenie przewodu Wirsunga,
- zmiany zapalne w tkankach miękkich dookoła trzustki lub nerek,
- przestrzenie płynowe w trzustce.

Tab. 16. Kryteria rozpoznawcze stopni powikłań infekcyjnych we dług Common Toxicity Criteria version 2,0

TOKSYCZNOŚĆ	STOPIEŃ 0	STOPIEŃ 1	STOPIEŃ 2	STOPIEŃ 3	STOPIEŃ 4
Infekcja	Brak	Umiarkowana	Niezidentyfikowany patogen, antybiotykoterapia dożylna	Patogen zidentyfikowany, antybiotykoterapia dożylna	Wstrząs septyczny
Gorączka (°C)	<38	38-39	39-40	>40 przez <24 godziny	>40 przez ≥24 godziny

4.6. Analiza statystyczna.

Analizowany w pracy materiał stanowiły dane zarówno o charakterze ilościowym (wiek, czas od zakończenia leczenia, parametry biochemiczne) jak i jakościowym – w skali nominalnej (przynależność do grupy ze względu na rozpoznanie czy czas od zakońzonego leczenia) oraz w skali porządkowej (przyporządkowanie do grup według odpowiadających wskaźników odżywienia na podstawie siatek centylowych).

Dla parametrów ilościowych przeprowadzona została ocena ich rozkładu przy pomocy **testu Shapiro – Wilka** oraz **histogramów**. Ponieważ parametry te nie miały rozkładów normalnych, istotność różnic pomiędzy grupami analizowano przy pomocy **testu U Manna – Whitneya** dla dwóch niezależnych próbek.

Dla analizowanych parametrów obliczone również zostały **współczynniki korelacji Spearmana** wskazujące na istnienie – lub nie – zależności pomiędzy tymi parametrami.

Uzyskane wyniki analiz przedstawione zostały w tabelach i na wykresach.

Obliczenia wykonane zostały przy wykorzystaniu pakietu oprogramowania statystycznego *STATISTICA PL*.

5. Wyniki.

5.1. Charakterystyka pacjentów.

5.1.1. Wywiad okołoporodowy i rodzinny

A. Wywiad okołoporodowy

Spośród 72 dzieci obciążony wywiad okołoporodowy stwierdzono u 12 (16,4%):

Tab. 17. Wywiad okołoporodowy badanych dzieci

	Liczba pacjentów	Procent
Poród drogą cięcia cesarskiego	8	11,1
Średni stan ogólny po porodzie (APGAR < 8)	2	2,7
Poród przedwczesny (< 38 Hbd)	1	1,3
Niska masa urodzeniowa (< 2500 g)	1	1,3

B. Choroby występujące przed rozpoznaniem choroby nowotworowej.

Choroby stwierdzane u dzieci przed rozpoznaniem choroby nowotworowej to:

- u 1 pacjentki rozpoznano padaczkę w drugim roku życia, pozostawała od tego czasu pod opieką neurologa dziecięcego, otrzymywała przewlekłe leczenie przeciwdrgawkowe. Od 4 roku życia nie obserwowano napadów padaczkowych i krzywa EEG była stabilna. Podczas leczenia ALL wystąpiły u niej incydenty drgawek uogólnionych, wymagające modyfikacji leczenia przeciwdrgawkowego (otrzymywała Depakine chrono oraz Tegretol SR). Leczenie przeciwnowotworowe przeprowadzono u tej chorej zgodnie ze schematem łącznie z profilaktycznym napromienianiem centralnego układu nerwowego w dawce 12 Gy.

- u 1 pacjenta rozpoznano posocznicę w drugiej dobie życia, leczono go antybiotykoterapią do 3 tygodnia życia z dobrym efektem terapeutycznym.

- u 4 pacjentów z rozpoznaniem hematologicznymi wystąpiły alergię: u jednej pacjentki alergię pokarmową oraz astmę oskrzelową, u trojga pacjentów alergię pokarmową. U wszystkich tych chorych objawy alergii ustąpiły przed rozpoznaniem u nich choroby nowotworowej.

C. Czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w rodzinie badanych.

Tab. 18. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych stwierdzane u krewnych badanych dzieci

	Rodzice	Rodzeństwo	Inni krewni >2 stopnia
Nadwaga (BMI 25,1 - 29,9 kg/m ²)	45 (62,5%)	4 (5,5%)	23 (31,9%)
Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²)	19 (26,3%)	2 (2,7%)	
Nadciśnienie tętnicze	15 (20,8%)	0	36 (50%)
Cukrzyca typu 2	0	0	31 (43%)
Dyslipidemia	10 (13,8%)	0	23 (31,9%)

5.1.2. Wyniki badań antropometrycznych.

A. Masa ciała.

Masa ciała u badanych dzieci wahała się od 20,8 do 77,5 kg (od c3 do c97). Masę ciała w przedziale 85-95 centyl stwierdzono u 13 dzieci (18 %). Nadmierną masę ciała (> 95 centyla) stwierdzono u 5 badanych (6,9%).

Niską masę ciała (< 3 centyla) zaobserwowano u 1 pacjenta (1,4%).

B. Wysokość ciała.

Wysokość pacjentów wahała się od 114 do 194 cm (od 3 do >97 centyla).

C. Obwód talii.

Obwód talii dzieci wyniósł od 50 do 83 cm. Kryterium otyłości trzewnej (obwód talii ≥ 90 centyla) spełniło 9 pacjentów (12,5%).

D. Grubość fałdów skórno-tłuszczowych.

Wyliczono sumę trzech fałdów skórno-tłuszczowych (nad mięśniem trójgłowym ramienia, pod łopatką oraz na brzuchu) i wyznaczono centyle dla tej sumy. Centyl sumy tych trzech fałdów wahał się od 1 do 97 w badanej grupie (średnia to 49,6 centyl).

Na podstawie wzorów wg Slaughter i wsp. [87] wyliczono procentową zawartość tłuszczu w organizmie. Wyniosła ona od 3,67 do 42,8 % (średnia wartość: 16,73%).

E. Ciśnienie tętnicze krwi.

Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wyniosło od 80 do 130 mmHg (średnio 106,9 mmHg), natomiast rozkurczowe od 50 do 85 mmHg (średnio 67,6 mmHg). Czworo pacjentów spełniło kryterium nadciśnienia tętniczego wg definicji zespołu metabolicznego wg IDF z 2007 roku [29] (ciśnienie skurczowe ≥ 130 mmHg i/lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 85 mmHg lub leczenie z powodu rozpoznanego wcześniej nadciśnienia). Byli to:

- pacjent po zakończeniu przed niespełna 12 laty leczenia z powodu guza Wilmsa w II stadium zaawansowania (nie wymagał radioterapii podczas leczenia), u którego podczas leczenia onkologicznego rozpoznano i leczono nadciśnienie tętnicze, po leczeniu onkologicznym leki hipotensyjne odstawiono, wg siatek centylowych pacjent ten spełnia kryterium stanu przednadciśnieniowego (ciśnienie tętnicze w przedziale centylowym 90 - 95),
- pacjentka 11-letnia po zakończeniu leczenia z powodu obustronnego guza Wilmsa przed niespełna 9 laty pozostaje pod opieką Poradni Chorób Nerek i Nadciśnienia GUM z powodu nadciśnienia tętniczego, które rozwinęło się już podczas leczenia onkologicznego,
- pacjent ponad 3 lata po leczeniu ALL pośredniego ryzyka (wg siatek centylowych nadciśnienie tętnicze I°) oraz
- pacjent 13,5 roku po leczeniu ALL pośredniego ryzyka (wg siatek centylowych < 90 centyla).

Dziesięcioro pacjentów spełniło kryterium stanu przednadciśnieniowego (centyl skurczowego i/lub rozkurczowego RR 90-95), natomiast 7 pacjentów nadciśnienia tętniczego I° (centyl skurczowego i/lub rozkurczowego RR 95-99 lub leczenie z powodu nadciśnienia). Byli to:

- troje pacjentów po leczeniu chłoniaka nieziarniczego B -komórkowego (dwóch pacjentów z chorobą w II stadium zaawansowania 5 i 6 lat po leczeniu onkologicznym oraz jedna pacjentka z chorobą w IV stadium zaawansowania, u której wystąpiła wczesna wznowa miejscowa, z tego powodu zastosowano megachemioterapię z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych),

- dwóch pacjentów 3 i 6 lat po leczeniu ALL odpowiednio pośredniego i niskiego ryzyka, - pacjentka niespełna 4 lata po leczeniu guza Wilmsa w III stadium zaawansowania po radioterapii na obszar łoży po nerce,

- oraz pacjentka pozostająca pod opieką Poradni Chorób Nerek i Nadciśnienia GUM z powodu nadciśnienia tętniczego.

Żaden pacjent nie spełnił kryterium nadciśnienia tętniczego II° (> 99 centyla).

5.1.3. Wyniki badań laboratoryjnych:

A. Ocena gospodarki węglowodanowej

U żadnego pacjenta nie stwierdzono podwyższonej glikemii na czczo, nie stwierdzono również nieprawidłowej tolerancji glukozy, natomiast u 8 pacjentów zaobserwowano podwyższony poziom glikowanej hemoglobiny HbA_{1C} 5,7-6,4% (kryterium kategorii podwyższonego ryzyka cukrzycy [3]), u nikogo poziom HbA_{1C} nie przekroczył 6,4%.

Hiperinsulinizm zaobserwowano u 8 dzieci (11,4%):

- podwyższony poziom insuliny na czczo (> 15 μ U/ml) u 6 badanych (8,5%),
- poziom insuliny > 75 μ U/ml w 120 minucie OGTT lub > 150 μ U/ml w dowolnym momencie OGTT u 2 badanych (2,9%).

Były to głównie dziewczynki w okresie pokwitaniowym, po leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego. Troje badanych było otyłych, u dwojga stwierdzono otyłość centralną, u dwojga nadciśnienie tętnicze, u sześciorga poziom C-peptydu przekroczył 2,2 ng/ml, u jednej pacjentki wskaźnik HOMA był prawidłowy, natomiast zaburzenia w lipidogramie stwierdzono u jednej pacjentki.

Tab. 19. Charakterystyka pacjentów ze stwierdzonym hiperinsulinizmem

Pacjent	G.E.	K.M.	J.K.	K.T.	B.R.	D.K.	G.A.	K.N.
Wiek [lata]	14	8,5	11	13,5	12,5	13	14,5	17
Płeć	K	M	K	M	M	K	K	K
Rozpoznanie	NHL	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	RMS	ALL
Czas po leczeniu	8,5	3	6	3	5,5	5	14	11
Wskaźnik Cole'a [%]	104	98	123	140	132	101	89	93
Otyłość centralna	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie
Nadciśnienie tętnicze	NT	-	PNT	NT	-	-	-	PNT
C-peptyd [ng/ml]	3,66	2,4	2,3	2,14	2,82	2,66	1,46	2,31
HOMA-IR	2,8	4,6	4,7	3,6	4,0	3,3	0,9	3,5
Lipidogram	N*	N	N	N	N	N	N	Podwyższony TC i LDL-Ch
Tarczycza	N	N	N	N	N	N	N	N
Dodatkowe czynniki ryzyka	Niska masa urodzeniowa	-	-	-	-	-	-	-

*w normie

Tab. 20. Insulinooporność określono na podstawie wskaźnika HO MA

HOMA	Interpretacja	Liczba pacjentów	Procent
< 2	Wynik prawidłowy	48	66,7
2,0 - 2,2	Wynik graniczny	9	12,5
> 2,2 - 3	Umiarkowana insulinooporność	8	11,1
>3	Ciężka insulinooporność	7	9,7

B. Ocena gospodarki lipidowej

Zaburzenia gospodarki lipidowej stwierdzono łącznie u 11 badanych (15,3%).

Tab. 21. Zaburzenia gospodarki lipidowej stwierdzane u badanych dzieci

	Liczba pacjentów	Procent
Obniżony HDL	3	4,2
Podwyższone TG	0	0
Podwyższony cholesterol całkowity	5	6,9
Podwyższony LDL	7	9,7
Podwyższony wskaźnik nie-HDL	21	29,2
Podwyższony wskaźnik TG/HDL	4	5,5

C. Ocena funkcji tarczycy

U wszystkich badanych stwierdzono prawidłowe poziomy hormonów tarczycy.

5.1.4. Występowanie cech zespołu metabolicznego w badanej grupie dzieci.

Według konsensusu IDF z 2007 roku zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży rozpoznajemy przy współistnieniu otyłości centralnej oraz zaburzeń w lipidogramie lub nadciśnienia tętniczego, lub zaburzeń gospodarki węglowodanowej (Tab. 22).

W badanej grupie pacjentów u nikogo nie postawiono rozpoznania zespołu metabolicznego. U 9 pacjentów stwierdzono otyłość centralną (8 dzieci po leczeniu ALL, 1 chłopiec po leczeniu zwojaka zarodkowego), u 6 z nich nie wystąpiły żadne inne cechy zespołu metabolicznego, natomiast u 3 oprócz otyłości centralnej wystąpiła dodatkowo jedna cecha zespołu metabolicznego: u 2 obniżony HDL -Ch, u 1 nadciśnienie tętnicze (są to dzieci po leczeniu ALL).

W całej grupie badanych stwierdzono u 19 pacjentów minimum 1 cechę zespołu metabolicznego, wśród nich 12 leczonych było przed laty z powodu ALL, natomiast 4 z powodu guza Wilmsa, a 3 z powodu neuroblastoma. Spośród 12 dzieci po leczeniu ALL z przynajmniej jedną cechą zespołu metabolicznego 4 poddanych było radioterapii OUN.

5.1.5. Przebieg leczenia przeciwnowotworowego

A. Występowanie ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych i hepatotoksycznych (III i IV° wg Common Toxicity Criteria) oraz toksycznego uszkodzenia trzustki (toksyczne uszkodzenie trzustki rozpoznawano na podstawie badań obrazowych lub laboratoryjnych: podwyższony poziom diastaz w surowicy lub moczu).

W tabeli 23 przedstawiono rodzaje stwierdzanych powikłań oraz liczbę pacjentów, u której doszło do danego powikłania.

Tab. 23. Ciężkie powikłania ze strony przewodu pokarmowego stwierdzane podczas leczenia przeciwnowotworowego

Zaburzenie stwierdzone na zakończenie leczenia:	Grupa I (42 pacjentów)		Grupa II (30 pacjentów)	
	Liczba pacjentów	Procent	Liczba pacjentów	Procent
Ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne (III i IV° wg Common Toxicity Criteria) W tym:	16	38	9	30
• Martwicze zapalenie wątroby	7	16,6	1	3,3
• Biegunka	4	9,5	4	13,3
• Zapalenie śluzówek jamy ustnej	7	16,6	2	6,6
• Nudności i wymioty	2	4,8	2	6,7
• Inne (krwawienie z przewodu pokarmowego, wgłobienie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, rozpadliny okołoodbytnicze)	4	9,5	0	0
Toksyczne uszkodzenie trzustki (na podstawie badań laboratoryjnych (podwyższony poziom diastaz w surowicy lub moczu) lub badań obrazowych)	4	9,5	1	3,3
Toksyczne uszkodzenie komórki wątrobowej	18	42,8	1	3,3

B. Wystąpienie cukrzycy posterydowej.

Cukrzyca posterydowej nie stwierdzono u żadnego z analizowanych pacjentów.

C. Wystąpienie ciężkich uogólnionych infekcji podczas leczenia przeciwnowotworowego.

Wśród pacjentów z grupy I podczas leczenia przeciwnowotworowego wystąpiły ciężkie uogólnione infekcje (stopień 3 i 4 według Common Toxicity Criteria) u 24 dzieci (57,1%); natomiast w grupie II u 9 chorych (30%).

D. Zakażenia wirusami hepatotropowymi (HBV,HCV,CMV) w czasie stwierdzanych cech klinicznych i biochemicznych toksycznego uszkodzenia wątroby.

Wśród pacjentów z grupy I stwierdzono zakażenie wirusem CMV u 3, natomiast wirusem HCV u 1 dziecka; natomiast w grupie II rozpoznano zakażenie wirusem HBV u jednego pacjenta podczas stwierdzanych objawów hepatotoksyczności.

E. Częstość stosowanego leczenia chirurgicznego z powodu powikłań gastroenterotoksycznych.

Nie stosowano leczenia chirurgicznego z powodu powikłań gastroenterotoksycznych w grupie badanych pacjentów.

F. Częstość i przyczyny włączenia całkowitego żywienia pozajelitowego .

W grupie I 10 pacjentów (23,8%) (3 pacjentów z NHL, 4 z MRG ALL, 3 z HRG ALL) wymagało włączenia całkowitego żywienia pozajelitowego (TPN) ze względu na powikłania gastroenterotoksyczne III i IV^o po chemioterapii (były to nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego uniemożliwiające przyjmowanie pokarmów, martwicze zapalenie kątnicy), z kolei w grupie II jedynie u 2 chorych (6,6%) z guzem Wilmsa włączono TPN po zastosowaniu radioterapii na obszar jamy brzusznej, po której wystąpiły nudności i zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego uniemożliwiające odżywianie doustne.

Spośród 5 pacjentów, u których podczas leczenia zaobserwowano uszkodzenie trzustki, jedynie u 1 konieczne było włączenie całkowitego żywienia pozajelitowego (była to dziewczynka z ALL pośredniego ryzyka, u której diastazy w moczu narosły do poziomu ponad 1000, ponadto w USG trzustka była zmieniona). U pozostałych pacjentów toksyczność była znacznie mniej nasilona (jedynie dyskretne zmiany w USG lub nieznaczny wzrost diastaz bez zmian w USG) i powodowała jedynie odroczenie chemioterapii lub zmianę preparatu L-Asparaginazy na Oncaspar.

5.2. Ocena porównawcza wskaźników stanu odżywienia zastosowanych u badanych pacjentów.

U pacjentów dokonano oceny stanu odżywienia przy pomocy 4 najpopularniejszych wskaźników: wskaźnika Cole'a, indeksu masy ciała (BMI), wskaźnika masy ciała według J. Książyka (WMC), fałdów skórno-tłuszczowych. Zaobserwowano znaczne różnice w wykrywaniu zaburzeń stanu odżywienia pomiędzy poszczególnymi parametrami.

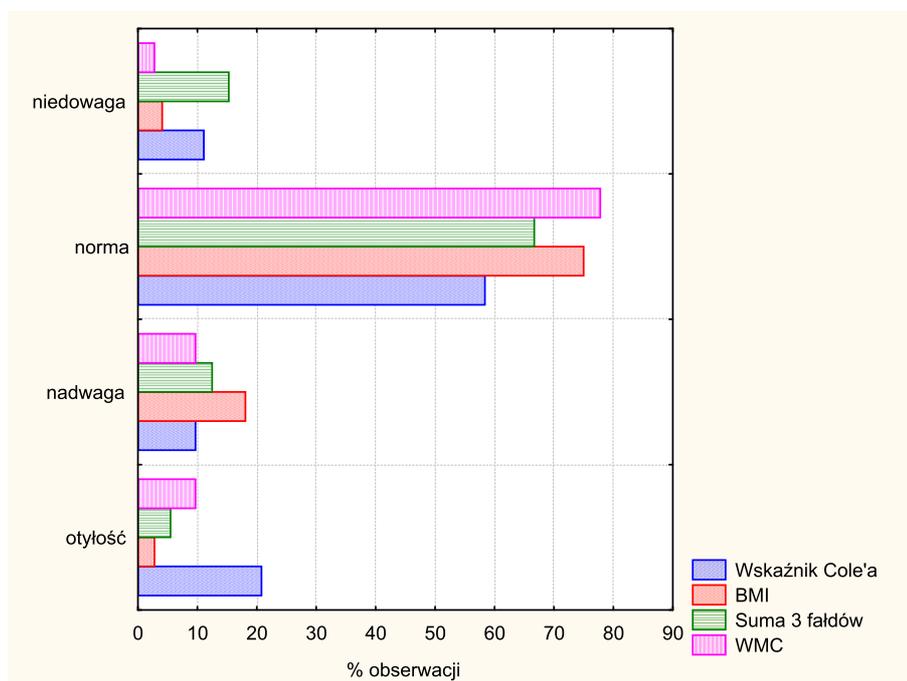
Uznano, że wskaźnik Cole'a cechuje wyższa precyzja i czułość oceny "nadmiernej masy ciała" w porównaniu do pozostałych trzech parametrów. Oceniając stan odżywienia przy pomocy poszczególnych parametrów stwierdzono następujące rozbieżności: nadwagę i otyłość stwierdzono u przeszło 30% badanych przy pomocy wskaźnika Cole'a, u niemal 21% badanych BMI przekroczyło 85 centyl, natomiast suma 3 fałdów skórno-tłuszczowych przekroczyła 85 kanał centylowy u 18% dzieci, a WMC u przeszło 19% badanych.

Przy określaniu niedoboru masy ciała również stwierdzono znaczne rozbieżności pomiędzy poszczególnymi wskaźnikami. Największy odsetek dzieci z niedowagą stwierdzono przy użyciu pomiaru grubości fałdów skórno-tłuszczowych (15,3%), wskaźnik Cole'a wykrył upośledzenie stanu odżywienia u 11,1% badanych. Zastosowanie WMC i BMI wykryło niedobór masy ciała odpowiednio u 2,8 i 4,1% dzieci.

Otyłość centralną (obwód talii ≥ 90 centyla [91]) stwierdzono u 9 spośród 72 pacjentów (12,5%).

Tab. 24. Porównanie czułości wskaźników stanu odżywienia zastosowanych u badanych dzieci

	Wskaźnik Cole'a	BMI	Suma 3 fałdów skórno-tłuszczowych	WMC
Otyłość	20,8 %	2,8 %	5,5%	9,7%
Nadwaga	9,7 %	18,1 %	12,5%	9,7%
Norma	58,4 %	75,0 %	66,7%	77,8%
Niedowaga	11,1 %	4,1 %	15,3%	2,8%



Ryc. 6. Porównanie czułości wskaźników stanu odżywienia zastosowanych u badanych dzieci

5.3. Zależność pomiędzy wskaźnikami stanu odżywienia a parametrami biochemicznymi.

W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, że niemal wszystkie zastosowane wskaźniki stanu odżywienia korelują tylko z insuliną na czczo i wskaźnikiem HOMA. Jedynie procentowa zawartość tłuszczu w organizmie wyliczona ze wzoru Slaughter i wsp.

[62,63] koreluje także z poziomem triglicerydów w surowicy oraz ze wskaźnikiem TG/HDL-Ch.

Tab. 25. Korelacja rang Spearmana pomiędzy cechami antropologicznymi a wskaźnikami biochemicznymi

	wsk. Cole'a	centyl masy ciała	centyl WMC	centyl BMI	%BF Slaughter	centyl sumy 3 fałdów
HbA _{1c}	0,01	-0,05	0,04	-0,01	-0,29	-0,02
HDL-Ch	-0,20	-0,21	-0,21	-0,15	-0,13	-0,14
TG	0,12	0,22	0,13	0,15	0,42	0,18
TC	0,01	0,02	0,03	0,01	0,03	0,10
LDL-Ch	-0,06	0,02	0,01	-0,06	-0,01	0,09
TG/HDL-Ch	0,17	0,25	0,18	0,17	0,38	0,19
Glukoza na czczo	0,01	0,11	0,05	0,03	0,22	0,01
Insulina na czczo	0,44	0,39	0,35	0,45	0,55	0,48
HOMA	0,42	0,36	0,36	0,44	0,42	0,48
nie-HDL	0,04	0,08	0,09	0,03	0,04	0,10

5.4. Zależność między otyłością centralną a wskaźnikami biochemicznymi

Otyłość centralną (obwód talii ≥ 90 centyla) stwierdzono u 12,5% badanych.

Zależność pomiędzy występowaniem otyłości brzusznej a wskaźnikami biochemicznymi przedstawiono w tabeli. Wykazano, że z otyłością centralną koreluje podwyższony poziom triglicerydów, podwyższony wskaźnik TG/HDL, podwyższony poziom insuliny na czczo, oraz wskaźnik insulinooporności HOMA.

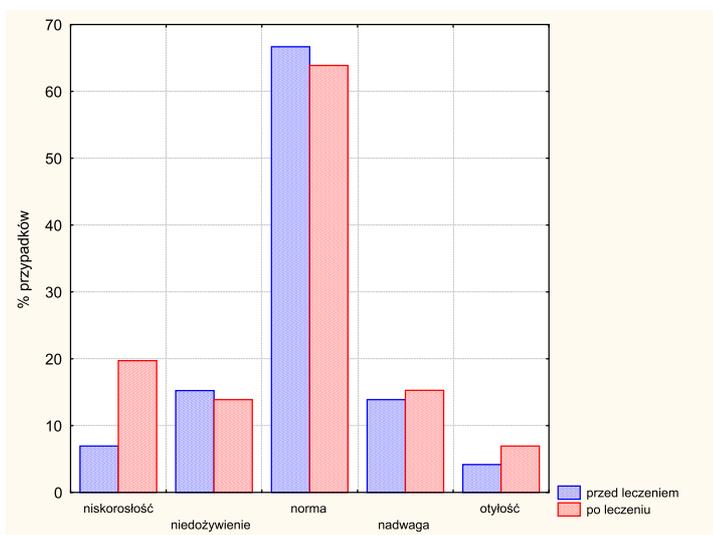
Tab. 26. Test istotności dla parametrów biochemicznych w grupach: z otyłością centralną oraz bez otyłości centralnej

	norma			otyłość centralna			istotność różnic; p =
	n	średnia	odch. std.	n	średnia	odch. std.	
HDL-Ch	51	48,94	9,045	9	44,56	5,271	nie; 0,165
TG	50	67,64	25,183	9	89,67	36,885	tak; 0,029
TC	51	163,43	27,861	9	157,78	22,387	nie; 0,567
LDL-Ch	45	101,27	25,689	6	89,00	17,030	nie; 0,263
TG/HDL-Ch	50	1,46	0,674	9	2,07	0,914	tak; 0,021
Glukoza na czczo	63	83,91	6,031	9	84,33	8,062	nie; 0,849
Insulina na czczo	61	8,0525	4,188	9	11,31	3,828	tak; 0,031
nie-HDL	51	111,45	29,948	9	113,22	22,977	nie; 0,866
HbA_{1c}	61	5,40	0,248	9	5,26	0,304	nie; 0,124
HOMA	63	1,63	0,947	9	2,38	0,934	tak; 0,029

5.5. Wpływ leczenia na rozwój fizyczny pacjentów

Na podstawie dokumentacji medycznej przeanalizowano podstawowe wskaźniki antropologiczne na początku leczenia onkologicznego i na jego zakończenie, masę i wysokość ciała odniesiono do siatek centylowych dla płci i wieku.

W całej grupie przeanalizowanych pacjentów odsetek niskorosłości wzrósł niemal 3-krotnie po zakończonym leczeniu, natomiast częstość występowania nadwagi i otyłości wzrosła nieznacznie.



Ryc. 7. Porównanie częstości występowania odchyień w stanie odżywienia przed i po leczeniu onkologicznym

5.5.1. Wpływ leczenia na rozwój fizyczny w zależności od rozpoznania .

Przy porównaniu obu grup pacjentów, zwraca uwagę fakt, iż zahamowanie wzrostu nastąpiło wśród pacjentów z rozpoznaniami hematologicznymi (ponad 3-krotnie częściej wystąpił niski wzrost po leczeniu niż przed leczeniem), natomiast u pacjentów z guzami litymi nie zaobserwowano zahamowania wzrostu w trakcie leczenia onkologicznego.

U chorych z I grupy wystąpił znaczący wzrost masy ciała - nadwaga i otyłość dotyczyły o ponad połowę większej liczby dzieci po leczeniu w porównaniu z masą ciała sprzed

leczenia. Spośród dzieci, które zakończyły leczenie z nadwagą bądź otyłością, 37,5% było jednocześnie niskorosłe.

W II grupie sytuacja była odwrotna - leczenie spowodowało spadek masy ciała u dzieci.

Próba odpowiedzi na pytanie u ilu chorych stan odżywienia nie zmienił się przyniosła następujące rezultaty:

- w grupie I spośród 14 pacjentów niskorosłych na zakończenie leczenia niskorosłość stwierdzono u 3 przed leczeniem, spośród 3 pacjentów niedożywionych dwoje było niedożywionych przed leczeniem, spośród 9 z nadwagą po leczeniu dwoje miało nadwagę przed leczeniem, oraz spośród 5 z otyłością na zakończenie leczenia jeden był otyły przed leczeniem, a dwoje miało nadwagę,

- w grupie II spośród 6 pacjentów niedożywionych po leczeniu jeden był niedożywiony przed leczeniem.

Tab. 27. Porównanie częstości występowania odchyień w stanie odżywienia przed i po leczeniu onkologicznym w zależności od rozpoznania

	Grupa I (n=42)		Grupa II (n=30)	
	przed leczeniem	po leczeniu	przed leczeniem	po leczeniu
Niskorosłość	9,52 % (4)	34,15 % (14)	3,45 % (1)	0
Niedożywienie	16,67 % (7)	7,32 % (3)	13,79 % (4)	20,69 % (6)
Norma	61,91% (26)	58,54 % (24)	72,42 % (21)	72,42 % (21)
Nadwaga	16,67 % (7)	21,95 % (9)	10,34 % (3)	6,89 % (2)
Otyłość	4,75 % (2)	12,19 % (5)	3,45 % (1)	0

5.5.2. Wpływ radioterapii centralnego układu nerwowego na rozwój fizyczny.

Spośród 42 pacjentów z rozpoznaniem ALL lub NHL, 12 wymagało radioterapii na obszar centralnego układu nerwowego. Siedmiu otrzymało dawkę 12 Gy, czworo 18 Gy, a jedna pacjentka z chłoniakiem nieziarnicznym z zajęciem centralnego układu nerwowego - 24 Gy.

Tylko troje pacjentów zachowało ten sam przedział centylowy wysokości ciała po zakończonym leczeniu onkologicznym, u pozostałych pacjentów wystąpiło zahamowanie wzrastania podczas terapii. Większość dzieci "dogoniła" wcześniejszy kanał centylowy, jednak trójka dzieci pozostała w niższym kanale centylowym niż przed leczeniem.

Dwoje pacjentów zakończyło leczenie z nadwagą, a u trójki rozwinęła się otyłość po latach od zakończonego leczenia. U jednej pacjentki z tej grupy stwierdzono otyłość centralną.

Tab. 28. Charakterystyka pacjentów poddanych radioterapii OUN

	B.M.	K.N.	S.P.	B.K.	B.P.	W.D.	U.K.	M.J.	K.M.	S.P.	F.F.	G.E.
Płeć	M	K	K	K	M	M	M	K	K	M	M	K
Rozpoznanie	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	ALL	NHL
Dawka radioterapii [Gy]	12	12	12	12	12	12	12	18	18	18	18	24
Wiek w momencie diagnozy	2,33	3,75	10,58	0,58	2,5	4,58	1,75	4,42	9,58	2,25	8	4
Czas po zakończonym leczeniu	5,17	11,42	2,00	13,08	13,50	5,00	3,92	2,00	6,58	5,92	7,67	8,42
Centyl wysokości przed leczeniem	75	90	40	98	97	67	96	93	25	25	2	25
Centyl wysokości po leczeniu	83	7	8	97	10	50	3	20	3	4	5	10
Centyl wysokości aktualny	50	75	31	38	59	25	25	25	32	16	4	34
Wskaźnik Cole'a przed leczeniem	81,3	99,3	122,9	81,3	100,6	84,4	110,8	97,2	90,5	109,6	92,8	96,8
Wskaźnik Cole'a po leczeniu	92,9	98,1	101,2	100	96,7	79,2	115,3	101,9	94,2	108,2	113,1	94,1
Wskaźnik Cole'a aktualny	101,2	93	141	129,8	104,2	106,9	100	100,1	86	122,6	99,8	103,9
Wskaźnik Cole'a aktualny	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie

5.5.3. Powikłania podczas leczenia a niskorosłość / niedożywienie / nadwaga / otyłość na zakończenie leczenia.

Zadano sobie pytanie, jakie powikłania gastroenterotoksyczne towarzyszące leczeniu przeciwnowotworowemu wpłynęły na stan odżywienia pacjentów.

Spośród pacjentów, u których stwierdzono niskorosłość na zakończenie leczenia, u ponad połowy wystąpiły ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne (3 i 4 stopnia), w tym głównie martwicze zapalenie kątnicy oraz zapalenie śluzówek jamy ustnej.

Wśród pacjentów niedożywionych na zakończenie leczenia u ponad $\frac{3}{4}$ stwierdzono ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne podczas leczenia, były to przede wszystkim biegunka, nudności i wymioty oraz inne (krwawienie z przewodu pokarmowego, wgłobienie jelita, zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, rozpadliny okołodbytnicze). U pacjentów z nadmierną masą ciała na zakończenie leczenia powikłania gastroenterotoksyczne wystąpiły znacznie rzadziej.

Tab. 29. Zależność między powikłaniami leczenia onkologicznego a stanem odżywienia pacjentów na zakończenie leczenia

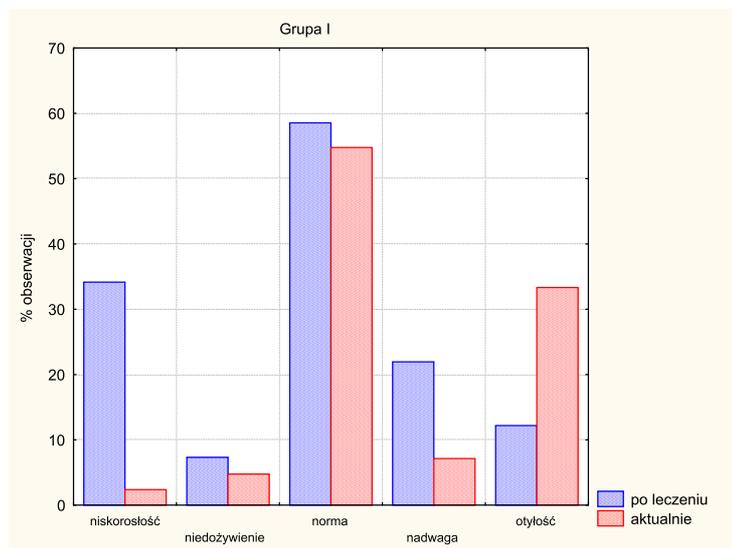
Zaburzenie stwierdzone na zakończenie leczenia:	% pacjentów			
	niskorosłość	niedożywienie	nadwaga	otyłość
Ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne (III i IV ^o wg Common Toxicity Criteria) W tym:	57,1	77,8	27,3	20,0
• Martwicze zapalenie kątnicy	21,4	11,1	18,2	0
• Biegunka	14,3	22,2	0	20,0
• Zapalenie śluzówek jamy ustnej	21,4	11,1	0	20,0
• Nudności i wymioty	7,1	33,3	9,1	0
• Inne (krwawienie z przewodu pokarmowego, wgłobienie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, rozpadliny okołodbytnicze)	7,1	22,2	0	0
Toksyczne uszkodzenie trzustki (na podstawie badań laboratoryjnych (podwyższony poziom diastaz w surowicy lub moczu) lub badań obrazowych)	14,3	0	0	0
Ciężkie uogólnione infekcje (III i IV ^o wg Common Toxicity Criteria)	57,1	50,0	63,4	40,0

5.5.4. Odwracalność zaburzeń.

Próba odpowiedzi na pytanie, czy zaburzenia stanu odżywienia stwierdzone bezpośrednio po zakończeniu procesu terapeutycznego, są odwracalne, przyniosła następujące rezultaty: zahamowanie wzrostu, stwierdzone bezpośrednio po leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, ma charakter przejściowy. Po kilku latach po zakończeniu leczenia u większości dzieci nie stwierdzono niskorosłości. Nadwaga i otyłość mają tendencję do utrzymywania się nawet wiele lat po zakończeniu leczenia, a w przypadku dzieci po leczeniu guzów litych tendencja do nadmiernej masy ciała była wzrastająca. Niedobór masy ciała utrzymuje się na zbliżonym poziomie w obu grupach pacjentów.

Tab. 30. Stan odżywienia pacjentów grupy I na zakończenie leczenia oraz aktualnie

	po leczeniu	aktualnie
niskorosłość	34,15 % (14)	2,38 % (1)
niedożywienie	7,32 % (3)	4,76 % (2)
norma	58,54 % (24)	54,77 % (23)
nadwaga	21,95 % (9)	7,14 % (3)
otyłość	12,19 % (5)	33,33 % (14)



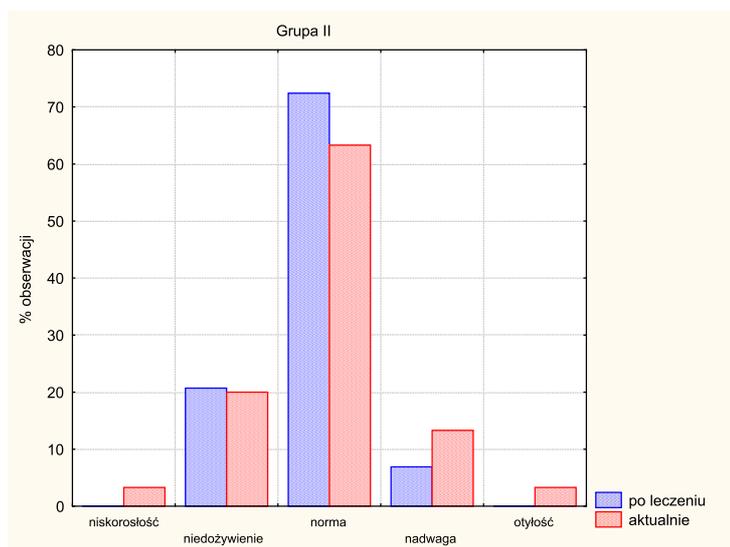
Ryc. 8. Porównanie stanu odżywienia pacjentów grupy I na zakończenie leczenia oraz aktualnie

Pacjent, u którego aktualnie stwierdzono niski wzrost, był niskorosły na zakończenie leczenia (oraz przed włączeniem leczenia). Obaj pacjenci z niedożywieniem w aktualnym badaniu, byli niedożywieni na zakończenie leczenia (oraz przed włączeniem leczenia). Spośród 3 pacjentów, u których stwierdzono nadwagę w aktualnym badaniu, u jednego wystąpiła otyłość na zakończenie leczenia (oraz przed włączeniem leczenia). Spośród 14 pacjentów otyłych w aktualnym badaniu, dwoje było otyłych na zakończenie leczenia, a jeden miał nadwagę.

Tab. 31. Stan odżywienia pacjentów grupy II na zakończenie leczenia oraz aktualnie

	po leczeniu	aktualnie
niskorosłość	0	3,33 % (1)
niedożywienie	20,69 % (6)	20,0 % (6)
norma	72,42 % (22)	63,33 % (19)
nadwaga	6,89 % (2)	13,34 % (4)
otyłość	0	3,33 % (1)

Spośród 6 pacjentów niedożywionych w obecnym badaniu, dwoje było niedożywionych na zakończenie leczenia (a jeden z nich przed włączeniem leczenia).



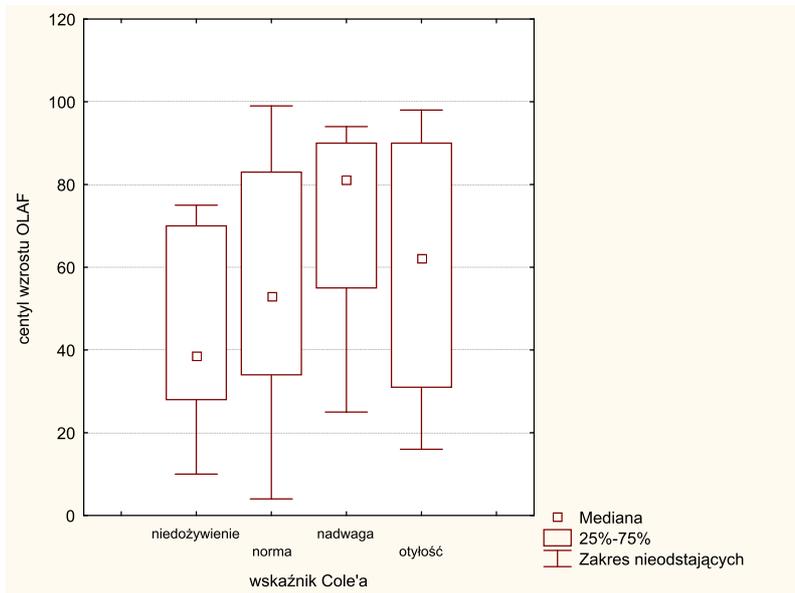
Ryc 9. Porównanie stanu odżywienia pacjentów grupy II na zakończenie leczenia oraz aktualnie

5.6. Charakterystyka grup pacjentów w zależności od rozpoznania.

Porównano obie grupy pod względem aktualnych parametrów antropometrycznych (wzrostu, stanu odżywienia, nadciśnienia tętniczego) or az biochemicznych (zaburzeń w lipidogramie, hiperinsulinizmu, insulinooporności, podwyższonego HbA_{1c}).

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy I i II grupą pod względem wskaźnika Cole'a, wzrostu, insuliny na czczo i wskaźnika HOMA. Dzieci, które przed laty zakończyły leczenie z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego mają wyższą masę ciała (średnio wskaźnik Cole'a wyniósł 110,95%, natomiast w grupie II 99,06%). Wśród nich stwierdzono również znacznie częstsze występowanie otyłości centralnej (w grupie I obwód talii >90 centyla u 19,1 %, w grupie II u 3,3 % dzieci). Dzieci z grupy II były wyższe niż z I (średni centyl wzrostu 64,6 vs 52,1).

Nie stwierdzono jednoczesnego występowania nadmiernej masy ciała i niskorosłości (Ryc. 10).



Ryc. 10. Zależność pomiędzy wzrostem a stanem odżywienia

U dzieci z grupy I w porównaniu z grupą II wyższa była insulina na czczo (9,38 mU/l vs 7,11 mU/l), wyższy był również wskaźnik insulinooporności HOMA, zależny od poziomu insuliny na czczo oraz glukozy na czczo (grupa I średnio 1,96, grupa II średnio 1,4).

Grupy różnią się również pod względem występowania nadciśnienia tętniczego - u dzieci z grupy I niemal 2-krotnie częściej stwierdzono nadciśnienie tętnicze w porównaniu z grupą II (12,5 % vs 6,9 %).

Tab. 32. Porównanie grup pacjentów pod względem występowania zaburzeń w gospodarce lipidowej i węglowodanowej

	Grupa I			Grupa II		
	n	średnia	odch. std.	n	średnia	odch. std.
wiek w momencie badania [lata]	42	11,9	3,344	30	12,1	3,907
czas od zakończonego leczenia [miesiące]	42	65,6	32,21	30	105,2	46,94
wzrost [centyle]	42	52,1	26,86	30	64,6	29,60
wskaźnik Cole'a	42	110,95	14,98	30	99,06	11,81
%BF	42	17,54	8,61	30	15,59	7,37
HbA _{1c}	41	5,40	0,264	29	5,36	0,252
HDL-Ch	34	48,18	8,936	26	48,42	8,542
TG	33	70,30	30,44	26	71,89	25,28
TC	34	164,15	28,99	26	160,54	24,61
LDL-Ch	27	100,67	26,40	24	98,88	23,89
TG/HDL-Ch	33	1,54	0,743	26	1,57	0,751
glukoza na czczo [mg/dl]	42	83,60	6,165	30	84,47	6,447
insulina na czczo [mU/l]	42	9,38	4,692	28	7,11	3,122
Wskaźnik HOMA	42	1,96	1,036	30	1,40	0,781
Nie-HDL	34	111,41	32,75	26	112,12	23,39

5.7. Charakterystyka grup pacjentów w zależności od czasu, jaki upłynął od zakończonego leczenia.

Wszystkich pacjentów podzielono na dwie grupy pod względem czasu, jaki upłynął od zakończonego leczenia onkologicznego i zadano sobie pytanie, czy ma on wpływ na utrzymywanie się bądź wystąpienie zaburzeń stanu odżywienia, wzrostu i zaburzeń metabolicznych.

Do grupy A włączono pacjentów, którzy zakończyli leczenie onkologiczne przed ≤ 5 laty, do grupy B pacjentów po ponad 5 latach od zakończonego leczenia. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie między grupami pod względem stanu odżywienia, zaburzeń lipidowych, zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Jedynie nadciśnienie tętnicze I° (centyl skurczowego i/lub rozkurczowego RR 95-99 lub leczenie z powodu nadciśnienia) wystąpiło niemal 2-krotnie częściej wśród pacjentów z grupy B w porównaniu z grupą A (12,2% vs 6,5%).

Tab. 33. Porównanie grup w zależności od czasu po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym (grupa A ≤ 5 lat, grupa B > 5 lat)

	Grupa A			Grupa B		
	n	średnia	odch. std.	n	średnia	odch. std.
wiek w momencie badania [lata]	31	9,9	3,269	41	13,7	2,855
czas od zakończonego leczenia [mies.]	31	45,9	11,36	41	109,5	38,24
wzrost [centyle]	31	58,3	26,33	41	56,5	30,36
wskaźnik Cole'a	31	109,03	15,05	41	103,71	14,51
BF%	31	15,67	7,50	41	17,53	8,57
HbA _{1c}	31	5,42	0,307	39	5,36	0,212
HDL	26	47,85	8,839	34	48,62	8,700
TG	26	65,65	29,15	33	75,21	26,87
Chol. całkowity	26	165,46	22,38	34	160,38	30,23
LDL	22	103,0	18,97	29	97,41	28,87
TG/HDL	26	1,42	0,672	33	1,65	0,786
glukoza na czczo [mg/dl]	31	83,97	5,677	41	83,95	6,727
insulina na czczo [mU/l]	31	7,70	4,202	39	9,09	4,260
HOMA	31	1,61	0,939	41	1,81	0,999
nieHDL	26	117,62	20,37	34	107,21	33,54

Dokonano porównania pacjentów z nadciśnieniem w zależności od czasu po zakończonym leczeniu. U wszystkich badanych parametry funkcji nerek były prawidłowe. Jedynie u jednego pacjenta z grupy A stwierdzono otyłość, u żadnego pacjenta z grupy B nie wystąpiła otyłość.

Tab. 34. Charakterystyka pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od czasu, jaki upłynął od zakończonej terapii przeciwnowotworowej

Grupa A

Pacjent	Rozpoznanie	Czas po zakończonym leczeniu [lata]	Klirens kreatyniny [ml/min/1,73m ²]	Wskaźnik Cole'a [%]	Otyłość centralna	Lipidogram
G.W.	Guz Wilmsa	3,8	110,8	92	nie	prawidłowy
K.T.	ALL	3,2	149,3	138	tak	prawidłowy

Grupa B

Pacjent	Rozpoznanie	Czas po zakończonym leczeniu [lata]	Klirens kreatyniny [ml/min/1,73m ²]	Wskaźnik Cole'a [%]	Otyłość centralna	Lipidogram
F.S.	Guz Wilmsa	8,8	118,1	93	nie	prawidłowy
N.B.	NHL	6	121,2	93	Nie	prawidłowy
L.N.	NHL	5,25	109,7	96	Nie	Prawidłowy
G.E.	NHL	8,4	110,7	104	Nie	Prawidłowy
W.B.	ALL	6,08	149	104	Nie	Podwyższony LDL

6. Podsumowanie wyników.

I. Po średnio 7 latach od zakończonego leczenia przeciwnowotworowego u badanych dzieci stwierdzono:

- otyłość (wskaźnik Cole'a $\geq 120\%$) u przeszło 20%, nadwagę (wskaźnik Cole'a 110 - 119%) u niespełna 10%, a upośledzenie stanu odżywienia (wskaźnik Cole'a $< 90\%$) u przeszło 11% badanych;
- otyłość centralną u 12,5% dzieci;
- niedobór wzrostu (centyl wysokości ciała < 10) u 2,8% badanych;
- nadciśnienie tętnicze (centyl skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia tętniczego > 95) u 9,7% badanych;
- zaburzenia gospodarki węglowodanowej pod postacią hiperinsulinizmu u 11,4% dzieci;
- zaburzenia gospodarki lipidowej u 11 pacjentów (15,3%);
- u nikogo nie postawiono rozpoznania zespołu metabolicznego. U 9 pacjentów stwierdzono otyłość centralną (pod stawowe kryterium zespołu metabolicznego), u 6 z nich nie wystąpiły żadne inne cechy zespołu metabolicznego, natomiast u 3 oprócz otyłości centralnej wystąpiła dodatkowo jedna cecha zespołu metabolicznego: u 2 obniżony HDL -Ch, u 1 nadciśnienie tętnicze.

II. Wskaźnik Cole'a cechuje wyższa precyzja i czułość oceny "nadmiernej masy ciała" w porównaniu do pozostałych trzech zastosowanych parametrów stanu odżywienia (indeksu masy ciała, wskaźnika masy ciała według J. Książyka, fałdów skórno -tłuszczowych).

III. Wszystkie zastosowane wskaźniki stanu odżywienia (wsk. Cole'a, centyl masy ciała, centyl WMC, centyl BMI, BF% Slaughter, centyl sumy 3 fałdów) korelowały tylko z poziomem insuliny na czczo i wskaźnikiem HOMA. Jedynie procentowa zawartość tłuszczu w organizmie wyliczona ze wzoru Slaughter i wsp. [62,63] korelowała także z poziomem triglicerydów w surowicy oraz ze wskaźnikiem TG/HDL -Ch.

IV. Z otyłością centralną koreluje podwyższony poziom triglicerydów, podwyższony wskaźnik TG/HDL, podwyższony poziom insuliny na czczo, oraz wskaźnik insulinooporności HOMA.

V. W grupie pacjentów leczonych z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego zaobserwowano zahamowanie wzrostu w trakcie leczenia onkologicznego (niskorosłość dotyczyła ponad 3-krotnie większej liczby pacjentów po leczeniu niż przed leczeniem); ponadto wystąpił znaczący wzrost masy ciała - nadwaga i otyłość dotyczyły o ponad połowę większej liczby dzieci po leczeniu w porównaniu z masą ciała sprzed leczenia. Spośród dzieci, które zakończyły leczenie z nadwagą bądź otyłością, 37,5% było jednocześnie niskorosłe.

U dzieci leczonych z powodu guzów litych zastosowana terapia spowodowała spadek masy ciała.

VI. U $\frac{3}{4}$ badanych poddanych radioterapii na obszar centralnego układu nerwowego z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego zaobserwowano zahamowanie wzrostu, jednak większość "dogoniła" wcześniejszy kanał centylowy po latach od zakończenia terapii przeciwnowotworowej.

VII. Ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne (3 i 4 stopnia) podczas prowadzonej terapii przeciwnowotworowej przyczyniły się do rozwoju niskorosłości i niedoboru masy ciała, stwierdzonych na zakończenie leczenia.

VIII. Zahamowanie wzrostu, stwierdzone bezpośrednio po leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego, ma charakter przejściowy. Po kilku latach od zakończenia leczenia u większości dzieci nie zaobserwowano niskorosłości. Nadwaga i otyłość mają tendencję do utrzymywania się nawet wiele lat po zakończeniu leczenia, a w przypadku dzieci po leczeniu guzów litych tendencja do nadmiernej masy ciała była wzrastająca. Niedobór masy ciała utrzymuje się na zbliżonym poziomie u wszystkich badanych.

IX. Dzieci, które przed laty zakończyły leczenie z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego mają wyższą masę ciała, częściej występuje u nich otyłość centralna, są

niższe w porównaniu do dzieci po leczeniu z powodu guzów litych oraz częściej występuje u nich nadciśnienie tętnicze. Ponadto u tych badanych stwierdzono wyższy poziom insuliny na czczo oraz wyższy wskaźnik insulinooporność i HOMA.

X. Nie stwierdzono, aby czas, jaki upłynął od zakończenia leczenia, miał wpływ na wystąpienie zaburzeń stanu odżywienia, zaburzeń lipidowych, zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Jedynie nadciśnienie tętnicze wystąpiło niemal 2 -krotnie częściej wśród pacjentów, którzy zakończyli leczenie przed ponad 5 laty niż u pacjentów ≤ 5 lat po leczeniu.

7. Dyskusja.

Podjmując się zbadania populacji dzieci wyleczonych z choroby nowotworowej zadaliśmy sobie pytanie, czy stan ich odżywienia różni je od zdrowych rówieśników. Jeśli tak, to jaki jest dynamizm stwierdzanych nieprawidłowości na przestrzeni czasu jaki upłynął po zakończeniu terapii onkologicznej oraz czy są one odwracalne? Odległe skutki chemio i radioterapii nowotworów wieku dziecięcego pod postacią uszkodzeń narządowych są zagadnieniem dość szeroko omawianym w piśmiennictwie. Stan odżywienia tych osób rzadziej, a nadwaga i otyłość, i wynikające z nich zaburzenia metaboliczne będą dodatkowo przyczyniały się do zaburzeń funkcji wielu narządów.

Metod oceny stanu odżywienia jest wiele, jednak nie ma złotego standardu określającego stan odżywienia dzieci. Podstawowym i najczęściej stosowanym badaniem jest ocena długości i masy ciała w odniesieniu do norm wiekowych zawartych w tabelach i siatkach centylowych. Obniżenie kanału centylowego wysokości ciała świadczyć będzie o przewlekłym niedożywieniu. Definicje nadmiernych przyrostów masy ciała zazwyczaj odnoszą się do indeksu masy ciała (BMI), a najlepiej udokumentowaną i akceptowaną metodą jeśli chodzi o populację pediatryczną jest wskaźnik Cole'a. Został on opisany na podstawie aktualnego BMI i porównania go ze standardowym indeksem masy ciała, przewidującym obliczenia dla 50 centyla wysokości i masy ciała. Zaletą wskaźników BMI oraz Cole'a jest fakt, iż dostępne są powszechnie siatki centylove dla BMI, a zatem łatwo jest obliczyć wskaźnik Cole'a, poza tym parametry te oblicza się na podstawie danych uzyskanych z prostych pomiarów wykonywanych w codziennej praktyce pediatrycznej (wysokość i masa ciała). Przydatność BMI jest kwestionowana jednak ze względu na niską czułość. Odnosi się bowiem do masy ciała, a nie musi odzwierciedlać udziału w niej tkanki tłuszczowej i zmian jej udziału w odniesieniu do masy mięśniowej [31]. Poza tym nie będzie parametrem miarodajnym w przypadku obecności obrzęków, płynu puchlinowego lub wysięku w jamach opłucnowych [78]. Ponadto duży guz w jamie brzusznej może maskować niedożywienie, gdyż może on osiągać nawet 10 % masy ciała [65]. Jednak zafałszowanie wyniku pomiaru masy ciała poprzez masę nowotworową czy obecność płynu w trzeciej przestrzeni nie dotyczy naszej populacji, gdyż badaniami objęto dzieci w remisji choroby nowotworowej.

Pomiar obwodu ramienia w jego środkowej części pozwala na ocenę masy mięśniowej, tłuszczu i kości. Oceny masy mięśniowej i tkanki tłuszczowej można też dokonać przy pomocy pomiaru obwodu ramienia i fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym. Grubość fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym jest też dobrym wykładnikiem zasobów energetycznych [31]. Boye i wsp. [10] wykazali, że wzór Slaughter i wsp. [87] na masę beztłuszczową, wykorzystujący 2 fałdy skórne, jest lepszą metodą oceny masy mięśniowej u dzieci w wieku przedpokwitaniowym, niż wzór Jelliffe i wsp. [30] na powierzchnię przekroju mięśni w połowie długości ramienia, wykorzystujący pomiar obwodu ramienia i fałdu skórno-mięśniowego nad mięśniem trójgłowym. Podobnie Rodriguez G i wsp. [74] po porównaniu różnych wzorów na procentową zawartość tłuszczu (%FM) w organizmie wykorzystujących grubość fałdów skórnych z metodą densytometrii doszli do wniosku, że najlepszym równaniem opisującym %FM u młodzieży będzie wzór Slaughter i wsp. [87]. Jednak Reilly i wsp. [73] nie zalecają pomiaru zawartości tłuszczu w organizmie u dzieci w okresie przedpokwitaniowym przy pomocy pomiaru fałdów skórnych, gdyż wyniki tych pomiarów nie korelują z wynikami pomiaru przy pomocy hydrodensytometrii. Z kolei Eisenmann i wsp. [20] porównali użyteczność BMI, grubości fałdów skórnych, densytometrii (DXA) i elektrycznej analizy bioimpedancji (BIA) w ocenie składu ciała. Doszli oni do wniosku, że u dzieci w wieku 3-8 lat metoda BIA ma ograniczoną wartość, natomiast BMI i pomiar grubości fałdów skórnych są metodami użytecznymi w ocenie składu ciała, jednak i one niedoszacowały masy tłuszczowej w porównaniu z DXA. Podobne spostrzeżenia poczynili Mast i wsp. [52]. Stwierdzili oni znaczne rozbieżności pomiędzy pomiarami antropometrycznymi (BMI, fałdy skórne), a BIA przy ocenie składu ciała dzieci w wieku 5-7 lat. Porównanie wyników z różnych wzorów na skład ciała doprowadziło zarówno do niedoszacowania jak i przeszacowania procentowej zawartości tłuszczu w organizmie u badanych. Złotym standardem w ocenie składu ciała pozostaje metoda DXA. Z kolei Pecoraro i wsp. [68] zbadali populację 228 sześciolatków i wykazali, iż pomiar zawartości tłuszczu w organizmie przy pomocy fałdów skórnych i BIA są metodami porównywalnymi, a metoda BIA jest bardziej dokładna przy ocenie zawartości tłuszczu w organizmie niż BMI. Podobnie Majcher i wsp. [51] po zbadaniu populacji dzieci otyłych udowodnili, że zawartość procentowa tłuszczu otrzymana metodą BIA jest

porównywalna z wynikami uzyskanymi z wzoru Slaughter i wsp. [87] wykorzystującego grubość dwóch fałdów skórnych.

Współczynnik masy ciała (WMC) jest metodą oceny stanu odżywienia zaproponowaną w 1995 roku przez Prof. J. Książyka [46]. Wykorzystuje on BMI i wzór Du Bois na powierzchnię ciała, a uzyskujemy go poprzez pomnożenie wartości BMI przez powierzchnię ciała. Książyk i wsp. [43] wykazali wyższą korelację pomiędzy WMC a całkowitą masą kostną, masą tłuszczową i beztłuszczową masą ciała, aniżeli BMI. Jest on metodą charakteryzującą się bardzo wysoką czułością szczególnie w odniesieniu do rozpoznania niedoboru masy ciała [46]. Józewczuk i wsp. [32] porównali czułość WMC i wskaźnika Cole'a w odniesieniu do dzieci chorych (dzieci z chorobą trzewną, zapaleniem jelita grubego, zapaleniem śluzówki żołądka i dwunastnicy, przewlekłym zakażeniem układu moczowego) i udowodnili wyższą czułość WMC w wykazywaniu zarówno ciężkiego upośledzenia stanu odżywienia, jak i nadwagi.

Wobec takich rozbieżności, jakie przynosi literatura, postanowiliśmy porównać użyteczność antropometrycznych parametrów stanu odżywienia na podstawie przebadanej grupy dzieci po zakończonym leczeniu onkologicznym. Wykonano u nich pomiar masy i wysokości ciała, obwodu talii, bioder, obwodu w połowie długości ramienia, fałdów skórno-tłuszczowych nad mięśniem trójgłowym, pod łopatką i na brzuchu. Z uzyskanych wyników wyliczono BMI, wskaźnik Cole'a, współczynnik masy ciała wg J. Książyka (WMC). Wartości BMI, WMC i sumy trzech fałdów skórnych odniesiono do siatek centylowych [45,67]. Okazało się, że najbardziej czułym wskaźnikiem, jeśli chodzi o wykrywanie nadmiernej masy ciała jest wskaźnik Cole'a. Natomiast największy odsetek pacjentów dotkniętych upośledzeniem stanu odżywienia uzyskano przy użyciu pomiaru fałdów skórnych. Najmniej czułym parametrem w wykrywaniu niedożywienia okazał się WMC, co stoi w sprzeczności z dotychczasowymi doniesieniami [46,43,32]. Sprzeczności te wynikać mogą z różnorodności grup badanych pacjentów pod względem wieku oraz jednostek chorobowych. Józewczuk i wsp. [32] badali dzieci ze schorzeniami przewodu pokarmowego i układu moczowego, Książyk i wsp. [43] badali populację zdrowych dzieci warszawskich w wieku 3-18 lat. Ponadto stosuje się różne punkty odcięcia na siatkach centylowych poszczególnych wskaźników. Według WHO nadwagę rozpoznajemy, gdy

BMI znajdzie się w przedziale centylowym 85 -94,9, a otyłość gdy BMI \geq 95 centyla [17]. Zgodnie z tymi zaleceniami zostały wyznaczone siatki centylowe w 2010 roku [36]. Z kolei siatki centylowe z 2001 roku [67] zakładają granicę nadwagi na poziomie 90 centyla, natomiast otyłości na poziomie 97 centyla dla płci i wieku. W naszej pracy posługiwaliśmy się siatkami centylowymi dla wysokości ciała i BMI z 2001 roku [67], gdyż te najbardziej aktualne [36] zostały wyznaczone dla populacji dzieci w wieku szkolnym, tj. od 7 do 18 roku życia, a naszą populacją badaną są również dzieci młodsze. Jednak przyjęliśmy y granice nadwagi i otyłości zgodnie z zaleceniami WHO. Józefczuk i wsp. [32] odnieśli WMC badanych pacjentów do WMC należnego dla płci i wieku, i odnieśli uzyskany wynik do klasyfikacji stanu odżywienia wg Mc Larena i Reada. W taki sam sposób uzyskuje się wskaźnik Cole'a.

Przydatność wskaźników stanu odżywienia można sprawdzić również badając korelację pomiędzy nimi, a wskaźnikami biochemicznymi, takimi jak np. poziom poszczególnych frakcji lipidowych w surowicy krwi, poziom glukozy i insuliny na czczo, i insulinooporność. Według Arasimowicz i wsp. [4] najbardziej czułą metodą oceny stanu odżywienia jest WMC. Udowodnili oni, że wskaźnik ten najlepiej koreluje z parametrami biochemicznymi, takimi jak HDL-Ch, TG/HDL-Ch, poziomem glukozy i insuliny na czczo, wskaźnikiem HOMA, a wskaźniki BMI i Cole'a dobrze korelują jedynie z poziomem insuliny na czczo i wskaźnikiem insulinooporności HOMA. Rodriguez -Rodriguez i wsp. [75] porównywali który z parametrów stanu odżywienia BMI, WHR, obwód talii czy fałdy skórne, koreluje z insulinoopornością (IR) i wykazali, że obwód talii jest najlepszym parametrem antropometrycznym związanym z IR. Dzieci, u których stwierdza się obwód talii \geq 90 centyla, dotknięte są najwyższym ryzykiem IR. Z kolei Rumińska i wsp. [76] wykazali, że obwód talii jest bardziej czułym wskaźnikiem w ocenie zaburzeń gospodarki lipidowej, niż BMI. Podobnie Savva i wsp. [79] udowodnili, że obwód talii i wskaźnik talia do wzrostu są lepszymi wskaźnikami oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (głównie w odniesieniu do zaburzeń lipidowych oraz nadciśnienia tętniczego) niż BMI, a BMI wydaje się być przydatny w ocenie nadciśnienia tętniczego u dzieci, jednak nie pozwala przewidzieć zaburzeń lipidowych. Z kolei Chu NF i wsp. [12] wskazali na fałdy skórne jako najczulszy parametr zaburzeń lipidowych. Podobne wyniki przyniosła nasza praca. Najbardziej

czułymi wskaźnikami skorelowanymi z parametrami biochemicznymi okazały się obwód talii oraz wzór na procentową zawartość tłuszczu wg Slaughter i wsp. [87], wykorzystujący pomiar dwóch fałdów skórnych. Wykazano, że korelują one z insuliną na czczo, wskaźnikiem insulinooporności HOMA, poziomem triglicerydów w surowicy oraz ze wskaźnikiem TG/HDL-Ch. Natomiast pozostałe wskaźniki antropometryczne (wskaźnik Cole'a, centyl masy ciała, centyl BMI, centyl WMC, centyl sumy trzech fałdów skórnych) korelują jedynie z insuliną na czczo i wskaźnikiem HOMA.

ZABURZENIA STANU ODŻYWIENIA

W pracy własnej oceniającej wpływ leczenia na rozwój fizyczny posługiwaliśmy się wskaźnikiem Cole'a jako parametrem oceny stanu odżywienia. Wynika to z faktu, iż w naszej analizie okazał się to najbardziej czuły wskaźnik w wykrywaniu nadmiernej masy ciała. Ponadto praca miała charakter częściowo retrospektywny i nie było możliwości wykonywania u badanych chorych innych badań antropometrycznych niż wysokość i masa ciała przed włączeniem terapii przeciwnowotworowej oraz bezpośrednio po jej zakończeniu. Wybór wskaźnika Cole'a jako miernika oceny stanu odżywienia był tym bardziej uzasadniony. Dane dotyczące stanu odżywienia przed leczeniem i bezpośrednio po jego zakończeniu uzyskano w oparciu o dokumentację medyczną.

W całej grupie analizowanych pacjentów częstość występowania nadwagi i otyłości wzrosła nieznacznie. Pacjentów podzielono na dwie grupy. Do pierwszej włączono dzieci, które przed laty leczono z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego (ostra białaczka limfoblastyczna, chłoniak nieziarniczy), natomiast do drugiej dzieci po leczeniu guzów litych (guz Wilmsa, neuroblastoma, mięsaki tkanek miękkich). Dokonano takiego podziału ze względu na zbliżone schematy terapeutyczne dla poszczególnych grup, mimo iż są to bardzo niejednorodne grupy pacjentów pod względem wieku zachorowania, wieku aktualnego, różnych dawek stosowanych cytostatyków. Jednak specyfika prowadzonego leczenia jest bardzo zbliżona w obrębie badanych grup. Nie analizowano, czy dziecko pochodzi ze wsi, czy mieszka w większej miejscowości - w dzisiejszych czasach granice pomiędzy jakością życia w małych miejscowościach a dużych aglomeracjach zacierają się.

Często rodzice stwarzają dzieciom duże lepsze warunki życia na wsiach, niż są w stanie niejednokrotnie w dużym mieście.

Podczas terapii z powodu chorób rozrostowych wystąpił znaczący wzrost masy ciała - nadwaga i otyłość dotyczyły o ponad połowę większej liczby dzieci po leczeniu w porównaniu z masą ciała sprzed leczenia. Istnieją liczne doniesienia mówiące, że leczenie ALL przyczynia się do rozwoju nadwagi i otyłości [25,38], inne z kolei mówią, że nadmierna masa ciała spowodowana jest raczej relatywnym niedoborem wzrostu przy prawidłowym przyroście masy ciała [16]. W materiale własnym 37,5 % dzieci, które zakończyły leczenie z nadwagą bądź otyłością, było jednocześnie niskorosłe, a niespełna 2/3 badanych z nadmierną masą ciała miało prawidłową wysokość ciała. Wydaje się, że do rozwoju nadmiernej masy ciała podczas terapii chorób rozrostowych układu krwiotwórczego przyczynia się głównie stosowane leczenie (zwłaszcza preparaty sterydowe) [96] oraz zmniejszona aktywność fizyczna (pacjenci z aktywnych dzieci stają się leżącymi pacjentami) [83]. Wpływ kortykoidów na rozwój nadwagi i otyłości wydaje się mieć wpływ przemijający, po kilku latach po terapii sterydami nie obserwowano u pacjentów cech nadmiernej masy ciała [11]. Również sama radioterapia poprzez niedobór hormonu wzrostu przyczynia się do rozwoju zaburzeń podobnych do zespołu metabolicznego (otyłości trzewnej, hipertriglicydemii, obniżonego poziomu cholesterolu HDL, koagulopatii, nadciśnienia tętniczego) [83].

W naszym materiale częstość występowania nadmiernej masy ciała po średnio $5 \frac{3}{12}$ latach po leczeniu chorób rozrostowych utrzymała się na zbliżonym poziomie w porównaniu do stanu odżywienia bezpośrednio po leczeniu. Podobne obserwacje poczynili inni autorzy [85,38]. Zaobserwowano również, że częstość występowania nadwagi i otyłości w populacji pacjentów wiele lat po leczeniu ALL jest większa niż w populacji ogólnej [38,58,85,86].

W pracy własnej nie jest łatwo odnieść się do tego stwierdzenia, gdyż opracowania dotyczące epidemiologii nadwagi i otyłości u dzieci polskich są nieliczne i dotyczą dzieci w różnym wieku. Badania populacyjne oceniające występowanie nadwagi i otyłości u dzieci w wieku 6–17 lat przeprowadzono w Polsce w roku szkolnym 1994–1995,

posługując się siatkami skorelowanymi proporcji masy ciała do wzrostu opracowanymi przez Instytut Matki i Dziecka. Nadwagę stwierdzono u 8,7% dzieci i młodzieży, a otyłość u 3,4% [62]. Mazur i wsp. [53] ocenili występowanie nadwagi i otyłości u dzieci szkół podstawowych województwa podkarpackiego na podstawie odpowiednio 90. i 97. centyla dla BMI (wg siatek Instytutu Matki i Dziecka) oraz według kryteriów IOTF. W badaniach tych autorów nadwagę stwierdzono u około 8% chłopców i 10,5% dziewczynek, a otyłość u około 7% chłopców i 11% dziewczynek. W badaniu OLAF przeprowadzonym w latach 2007-2008 wykazano częstość występowania nadwagi u 14,4% chłopców i 11,1% dziewcząt, a otyłości u 4,8% chłopców i 2,5% dziewcząt [36]. Badaniem objęto 7544 dzieci i młodzieży obojga płci, w wieku 7-18 lat, ze wszystkich regionów kraju. Nadwagę i otyłość rozpoznawano w oparciu o punkty odcięcia na siatkach centylowych BMI na poziomie 85. i 95. centyla.

Celem porównania naszych badanych z wyżej wymienionymi statystykami, wyliczono częstość występowania nadmiernej masy ciała u dzieci powyżej 7 roku życia na podstawie tych samych kryteriów jak w badaniu OLAF (punkty odcięcia BMI dla 85. i 95. centyla). Nadwagę stwierdzono u 41,2% dziewcząt i 21,7% chłopców, natomiast otyłości nie stwierdzono u żadnego badanego po leczeniu ALL na podstawie tych kryteriów.

W grupie dzieci po leczeniu guzów litych sytuacja była odwrotna niż w pierwszej grupie - leczenie spowodowało spadek masy ciała. Niedożywienie na zakończenie terapii przeciwnowotworowej dotyczyło przeszło 20% pacjentów, nadwaga niespełna 7%, a otyłości nie stwierdzono u nikogo. U dzieci tych po średnio $8 \frac{9}{12}$ laty niedożywienie utrzymało się na zbliżonym poziomie, natomiast wzrósł odsetek dzieci z nadmierną masą ciała (nadwaga u przeszło 13%, a otyłość u przeszło 3% dzieci).

Zadano sobie pytanie, czy niedobór masy ciała wynikać może z wtórnego zespołu złego wchłaniania. Jednak w oparciu o przeprowadzony wywiad i badanie fizykalne u nikogo z niedoborem masy ciała nie stwierdzono klinicznych cech zespołu złego wchłaniania.

Niewiele jest prac, w których poddaje się analizie rozwój fizyczny dzieci po zakończonym leczeniu z powodu guzów litych. Jest to bardzo niejednorodna grupa pacjentów pod

względem lokalizacji choroby, protokołów leczenia oraz rokowania, dlatego analiza tej grupy pacjentów jest bardzo trudna.

W pracy własnej staraliśmy się stworzyć możliwie jednorodną grupę pod względem rozpoznań, dlatego wybrano dzieci po leczeniu nowotworów najczęściej występujących i najlepiej rokujących. Wskaźnik wyleczeń dla guza Wilmsa wynosi ok. 95%, neuroblastoma ok. 60%, natomiast dla mięsaków tkanek miękkich w zależności od lokalizacji i histologii 50-70%. Kolejnym ograniczeniem była zgoda pacjentów i ich rodziców na udział w badaniu. Wielu rodziców unika wizyt w miejscu, które kojarzy się z ogromnym cierpieniem ich dziecka. Uzyskano zgodę 30 dzieci i ich opiekunów prawnych, które leczone były w Klinice Pediatrii, Hematologii Onkologii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Gdańsku.

Podobnie jak w przypadku badań dotyczących populacji dzieci po leczeniu ALL, tak i dane z piśmiennictwa dotyczące badań nad dziećmi po leczeniu guzów litych są sprzeczne. Wynikać to może z różnorodności grup badanych pacjentów pod względem wieku, rozpoznań i stosowanych protokołów terapeutycznych.

Schiavetti i wsp. [81] udowodnili, że pacjenci po zakończeniu leczenia z powodu guzów litych wykazują znamienne wyższą tendencję do nadwagi i otyłości niż dzieci w populacji zdrowej. Podobnie Hoffman i wsp. [28] wskazali na grupę pacjentów po leczeniu mięsaków tkanek miękkich jako obciążoną ryzykiem rozwoju cech zespołu metabolicznego, w szczególności otyłości centralnej, a także nadciśnienia tętniczego i hipertriglicydemii. Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem cech zespołu metabolicznego a niedoborem hormonu wzrostu. Przyczyn rozwoju otyłości upatruje się raczej w braku aktywności fizycznej po zabiegach chirurgicznych, czy radioterapii na obszar tułowia, miednicy, czy kończyn dolnych. Również inne nowotwory, takie jak rozlane guzy jąder, neuroblastoma, guz Wilmsa, a także wymagające przeszczepu komórek krwiotwórczych, predysponują do rozwoju nadwagi i otyłości [83]. Nathan i wsp. [58] wykazali natomiast, że częstość występowania nadwagi i otyłości u pacjentów po leczeniu guzów litych zbliżona jest do częstości występowania (~30%) nadwagi i otyłości w ogólnej populacji, jednak ta 1/3 pacjentów narażona jest w sposób wyjątkowy na

niekorzystne odległe skutki leczenia przeciwnowotworowego – nadwaga zwiększa ryzyko chorób układu krążenia, głównie związanych z hiperlipidemią, nietolerancją glukozy, a także nadciśnieniem. Inne statystyki z kolei mówią o częstszym występowaniu upośledzonego stanu odżywienia wśród osób po ponad 5 latach po leczeniu większości nowotworów oprócz ALL, oraz niższej częstości występowania nadwagi i otyłości w tej grupie pacjentów w porównaniu z populacją ogólną [11].

W wielu pracach wykazano jednak zwiększone ryzyko upośledzenia stanu odżywienia związane ze stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym. Stwierdzono, że dorosłe kobiety po zakończonym leczeniu z powodu guza Wilmsa i guzów złośliwych kości (bez amputacji) oraz mężczyźni po leczeniu guzów mózgu, guzów Wilmsa, neuroblastoma oraz mięsaków tkanek miękkich wykazują zwiększone ryzyko niedowagi [11,27,55]. Czynnikiem ryzyka niedoboru masy ciała były napromienianie całego ciała, napromienianie jamy brzusznej oraz stosowane cytostatyki, zwłaszcza leki alkilujące i antracykliny [27,55]. Także sama choroba nowotworowa jako proces kataboliczny prowadzić może do wyniszczenia organizmu.

Główną przyczyną rozbieżności w wyżej wymienionych doniesieniach będzie zapewne dobór grup badanych pod względem wieku, rozpoznań, lokalizacji choroby zasadniczej.

ZABURZENIA WZRASTANIA

W całej grupie analizowanych pacjentów odsetek niskorosłości wzrósł niemal 3-krotnie po zakończonym leczeniu w porównaniu do wzrostu sprzed leczenia. Zaobserwowano, że ponad 3-krotnie częściej wystąpił niski wzrost po leczeniu niż przed leczeniem wśród pacjentów z rozpoznaniami hematologicznymi. Fakt zahamowania wzrastania podczas terapii ALL jest zgodny z wcześniejszymi doniesieniami [9,16,25,33], zwłaszcza przy zastosowaniu napromieniania OUN [9,16,80]. Efekt ten zależny jest od dawki promieniowania, dawka 18 Gy w mniejszym stopniu niż 24 Gy zaburza wzrost ostateczny [56], a dawka 12 Gy nie oddziałuje niekorzystnie na tempo wzrastania [38]. W naszym materiale również wykazano niekorzystny wpływ radioterapii OUN na tempo wzrastania (zarówno dawki 12 jak i 18 Gy), tylko troje spośród 12 pacjentów poddanych radioterapii

na obszar OUN zachowało kanał centylowy wysokości ciała, jednak większość dzieci "dogoniła" wcześniejszy kanał centylowy po kilku latach. W jednych pracach wykazano przyspieszenie tempa wzrastania ("catch up") po zakończeniu leczenia, tak że wzrost ostateczny był prawidłowy [9], w innych zahamowanie wzrastania miało trwały charakter [16]. W naszym materiale po średnio 5 ³/₁₂ latach tylko u 1 dziecka nadal stwierdzano niskorosłość.

Niekorzystny wpływ radioterapii OUN na przebieg wzrastania u dzieci tłumaczy się niedoborem hormonu wzrostu (GH) i rozkojarzeniem osi GH-IGF 1 [1,7,8]. Szczególnie silne zaburzenia tempa wzrostu są obserwowane po megachemioterapii i napromienianiu całego ciała przed przeszczepem komórek krwiotwórczych [27].

Oprócz radioterapii czynnikami niekorzystnie wpływającymi na przebieg wzrastania są sama choroba nowotworowa jako proces kataboliczny, a także zastosowane cytostatyki (zwłaszcza 6-MP) [38], zmiana trybu życia i odżywiania. Zdaniem Birkebaek i wsp. chemioterapia (głównie metotreksat, kortykoidy) w równym stopniu co radioterapia przyczyniają się do zaburzeń wzrostu [7,8]

Niekorzystny wpływ radioterapii na przebieg wzrastania wykazano w pracy Birkholz i wsp. [9]. Badano w niej dzieci otrzymujące napromienianie na obszar OUN z powodu ALL, oraz na jamę brzuszną z powodu guza Wilmsa. W obu grupach pacjentów zaobserwowano zahamowanie tempa wzrastania w czasie pierwszych 12 miesięcy leczenia. Jakie obserwacje poczyniono w naszej pracy odnośnie radioterapii na jamę brzuszną? W pracy własnej zbadano 7 pacjentów z guzem Wilmsa, którzy wymagali napromieniania na jamę brzuszną lub łożę po usuniętej nerce. U nikogo nie stwierdzono niskorosłości po zakończonej terapii, ale czworo z nich obniżyło kanał centylowy wysokości ciała podczas terapii. Natomiast w całej grupie pacjentów z guzami litymi nie wykazano niekorzystnego wpływu leczenia na przebieg wzrastania.

PORÓWNANIE GRUP PACJENTÓW

Mając reprezentatywne grupy pacjentów po leczeniu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego oraz guzów litych, postanowiliśmy sprawdzić, czy i w jaki sposób różnią

się one od siebie. Czy dzieci, które przed laty zakończyły leczenie danego schorzenia prezentują inne zaburzenia niż z drugiej grupy?

Porównano grupy badanych pod względem aktualnych parametrów antropometrycznych (wzrostu, stanu odżywienia, nadciśnienia tętniczego) oraz biochemicznych (zaburzeń w lipidogramie, hiperinsulinizmu, insulinooporności, podwyższonego HbA_{1c}).

Stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami pod względem wskaźnika Cole'a, wzrostu, insuliny na czczo i wskaźnika HOMA. Dzieci, które przed laty zakończyły leczenie z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego mają wyższą masę ciała, częściej występuje u nich otyłość centralna, są one niższe.

Również w badaniach biochemicznych stwierdzano więcej zaburzeń wśród badanych z rozpoznaniem hematologicznym w porównaniu z dziećmi po leczeniu guzów litych: wyższy był u nich poziom insuliny na czczo, wskaźnik insulinooporności HOMA, zależny od poziomu insuliny na czczo oraz glukozy na czczo.

Ponadto u dzieci po leczeniu ALL i NHL niemal dwukrotnie częściej stwierdzono nadciśnienie tętnicze w porównaniu z pozostałymi.

Podsumowując, dzieci po zakończonym leczeniu z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego wykazują dużo więcej zaburzeń metabolicznych niż pacjenci po leczeniu guzów litych. Mają one tendencję do rozwoju otyłości (w szczególności najbardziej niebezpiecznej otyłości trzewnej), oraz zaburzeń z nią związanych, takich jak insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, zaburzeń w lipidogramie. Pacjenci po leczeniu guzów litych nie wykazują tak wiele nieprawidłowości, jednak w tej grupie dzieci również występują zaburzenia wymagające podjęcia odpowiednich działań profilaktycznych i leczniczych.

Do podobnych wniosków doszli Meacham i wsp. [54]. Zbadali oni ponad 8,5 tysiąca dorosłych ozdowieńców różnych nowotworów wieku dziecięcego. Stwierdzili oni zwiększone ryzyko rozwoju otyłości wśród osób po leczeniu ALL, rzadziej natomiast otyłość występowała u osób po leczeniu guzów litych. Stan odżywienia oceniano na

podstawie BMI. We wszystkich grupach badanych wykazano zwiększone ryzyko rozwoju minimum 1 cechy zespołu metabolicznego. Z kolei w badaniu Talvensaari i wsp. [92] wykazali zbliżone ryzyko rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej zarówno wśród pacjentów po leczeniu ALL i NHL oraz guza Wilmsa, neuroblastoma i innych guzów. Podobnie van Waas i wsp. [98] po zbadaniu 500 dorosłych ozdrowieńców różnych nowotworów wieku dziecięcego doszli do wniosku, że u wszystkich występuje podwyższone ryzyko rozwoju cech zespołu metabolicznego.

ZESPÓŁ METABOLICZNY

Według konsensusu IDF z 2007 roku [103] zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży rozpoznajemy przy współistnieniu otyłości centralnej oraz zaburzeń w lipidogramie i/lub nadciśnienia tętniczego i/lub zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Otyłość centralną jesteśmy w stanie wyznaczyć w oparciu o siatki centylowe obwodu talii dla dzieci od 7 do 18 roku życia z 2008 roku [35]. Również stwierdzenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej jest jednoznaczne w oparciu o wyznaczone kryteria. Wydaje się jednak dyskusyjne rozpoznanie nadciśnienia tętniczego w oparciu o kryteria IDF. Według tych kryteriów do rozpoznania zespołu metabolicznego niezbędne jest stwierdzenie ciśnienia skurczowego ≥ 130 mmHg lub rozkurczowego ≥ 85 mmHg u dzieci powyżej 10 roku życia. Są to wartości graniczne do rozpoznania nadciśnienia tętniczego u dorosłych. Powszechnie w populacji dziecięcej korzysta się jednak z siatek centylowych w zależności od płci, wieku i wysokości ciała. Już w naszym materiale stwierdziliśmy znaczne rozbieżności w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego posługując się różnymi definicjami: wg definicji IDF czworo pacjentów spełniło kryterium nadciśnienia tętniczego, natomiast posługując się siatkami centylowymi stwierdziliśmy stan przednadciśnieniowy u 10 pacjentów oraz nadciśnienie tętnicze pierwszego stopnia u 7 badanych. Przykładowo, pacjent 14-letni o wysokości ciała w 90. kanale centylowym z ciśnieniem skurczowym 130 mmHg według siatek centylowych dla płci, wieku i wysokości ciała znajduje się w przedziale centylowym 90-95, czyli rozpoznamy u niego stan przednadciśnieniowy. Analizując w drugą stronę również stwierdzimy rozbieżności: dziewczynka 8,4 -letnia, wysokość ciała w 42. kanale centylowym z ciśnieniem skurczowym 118 mmHg znajduje

się w przedziale centylowym ciśnienia tętniczego 95 -99, a więc rozpoznamy nadciśnienie pierwszego stopnia.

W pracy własnej posługiwaliśmy się siatkami centylowymi amerykańskimi [59]. Wynika to z faktu, iż dostępne siatki centylowe wyznaczone w oparciu o populację polskich dzieci dotyczą dzieci w wieku szkolnym, a więc od 7 do 19 roku życia [42,66,82]. W naszym badaniu uczestniczyły dzieci w wieku od 4 do 18 lat.

Ponieważ dysponujemy siatkami centylowymi dla obwodu talii dla dzieci powyżej 7 roku życia, wyznaczyliśmy grupę 66 dzieci w takim właśnie wieku. U 9 spośród tych badanych stwierdziliśmy otyłość centralną, u 6 z nich nie wystąpiły żadne inne cechy zespołu metabolicznego, natomiast u 3 oprócz otyłości i centralnej wystąpiła dodatkowo jedna cecha zespołu metabolicznego: u 2 obniżony HDL -Ch, u 1 nadciśnienie tętnicze. Zatem u żadnego z badanych nie postawiono rozpoznania zespołu metabolicznego (oprócz otyłości trzewnej niezbędne jest stwierdzenie ponadto dwóch z 4 zaburzeń). Tylko jeden pacjent w grupie pacjentów z otyłością trzewną zakończył przed laty leczenie z powodu neuroblastoma, pozostali leczeni byli z powodu ALL.

W całej grupie badanych u 19 dzieci stwierdzono przynajmniej 1 cechę zespołu metabolicznego, wśród nich 12 leczonych było przed laty z powodu ALL, natomiast 4 z powodu guza Wilmsa, a 3 z powodu neuroblastoma. Spośród 12 dzieci po leczeniu ALL z przynajmniej jedną cechą zespołu metabolicznego 4 poddanych było radioterapii na obszar OUN.

Obserwacja nasza zgodna jest z obserwacjami innych autorów. Wśród pacjentów, którzy w dzieciństwie pomyślnie zakończyli leczenie z powodu ALL nie zaobserwowano częstszego występowania zespołu metabolicznego niż w populacji ogólnej; jednak pacjenci, zwłaszcza ci, którzy przebyli napromienianie OUN, wykazywali minimum 1 z 5 cech zespołu metabolicznego, a także niedobór hormonu wzrostu (GH), podwyższony poziom insuliny na czczo; prawidłowość ta dotyczyła szczególnie kobiet [23,24]. Zaobserwowano, że w grupie tej wśród młodych dorosłych w znacznym odsetku stwierdza się minimum jeden czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej [64].

W badaniach analizujących wpływ radioterapii na rozwój zaburzeń metabolicznych poczyniono następujące obserwacje. Gurney i wsp. [24] wykazali, że wśród pacjentów leczonych z powodu ALL poddanych radioterapii OUN aż 60% wykazuje 2 lub więcej cech zespołu metabolicznego, a spośród pacjentów po samej chemioterapii jedynie u 20% stwierdzono 2 lub więcej cechy zespołu metabolicznego. Podobnie van Waas i wsp. [98] wykazali zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych wśród pacjentów po radioterapii OUN w porównaniu do pacjentów otrzymujących jedynie chemioterapię. Rozbieżności te mogą wynikać przede wszystkim z doboru grupy badanych. W pracach tych badano pacjentów dorosłych po minimum 5 latach od zakończonego leczenia przeciwnowotworowego, w naszej pracy czas obserwacji był krótszy, bo minimum 2 lata od zakończonej terapii (średnio $6\frac{10}{12}$ lat), ponadto badaliśmy populację poniżej 18 roku życia.

Dyskusyjną kwestią zatem jest, czy sama chemioterapia prowadzić może do rozwoju otyłości trzewnej. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych, podkreślanym niemal we wszystkich pracach, jest napromienianie całego ciała (TBI) stosowane przy procedurze przeszczepiania komórek krwiotwórczych [61,84,93,104]. Kolejną często podkreślaną przyczyną zaburzeń jest zastosowanie napromieniania centralnego układu nerwowego, które przyczynia się do uszkodzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej i niedoboru GH, który z kolei pociąga za sobą konsekwencje w postaci dyslipidemii, hiperinsulinizmu, nadciśnienia tętniczego, otyłości centralnej oraz hiperurykemii [26,69,93]. Wydaje się, że suplementacja hormonu wzrostu u pacjentów, u których stwierdzono jego niedobór, może poprawić profil lipidowy i zahamować zmiany predysponujące do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [69,84,92]. Inne możliwe przyczyny to niedoczynność tarczycy rozwijająca się po radioterapii czy chemioterapii, dysfunkcja gonad po radioterapii lub lekach alkilujących, uszkodzenie endotelium na skutek działania radioterapii lub po zastosowaniu hormonów sterydowych, a także zmniejszona aktywność fizyczna u ozdowieńców [97].

POWIKŁANIA PODCZAS LECZENIA A STWIERDZANE ZABURZENIA

Próba odpowiedzi na pytanie, jakie powikłania gastroenterotoksyczne towarzyszące leczeniu przeciwnowotworowemu wpłynęły na stan odżywienia badanych, przyniosła właściwie jednoznaczne wyniki. Ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne 3 i 4 stopnia doprowadziły do rozwoju niskorosłości oraz upośledzenia stanu odżywienia u większości pacjentów. Nie oznacza to jednak, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiły tak ciężkie powikłania zakończyli leczenie z upośledzeniem wzrastania lub niedoborem masy ciała. Przeciwnie, wśród pacjentów z nadmierną masą ciała na zakończenie terapii przeciwnowotworowej również stwierdzano ciężkie powikłania ze strony przewodu pokarmowego podczas leczenia, jednak były to powikłania lżejsze i u mniejszego odsetka chorych.

W swojej rozprawie doktorskiej Bautembach-Minkowska J. [6] poczyniła jednak inne obserwacje. Zauważyła ona, że wśród pacjentów leczonych z powodu ostrych białaczek, u których wystąpiły ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne podczas leczenia, nastąpiła znacząca poprawa stanu odżywienia (średni wskaźnik Cole'a u pacjentów z rozpoznaniem ALL przed leczeniem wynosił 94,76% a po leczeniu wzrósł do 104,88%, natomiast u pacjentów z rozpoznaniem AML wzrósł z 95,4% do 96,6%). Przyczyną tej rozbieżności jest z pewnością dobór badanych. W rozprawie Bautembach-Minkowska J. przeanalizowała przebieg leczenia 108 pacjentów z rozpoznaniem ostrych białaczek. W naszej grupie badanej znalazło się 39 dzieci z ALL oraz 33 dzieci z innymi rozpoznaniem.

WPLYW CZASU PO ZAKOŃCZONYM LECZENIU

Ciekawym zagadnieniem była próba odpowiedzi na pytanie, czy czas, jaki upłynął po zakończonym leczeniu, ma wpływ na ustąpienie, utrzymywanie się, bądź wystąpienie nowych zaburzeń metabolicznych.

Badanych podzielono na dwie grupy, gdzie do jednej włączono dzieci ≤ 5 lat po zakończonej terapii (n=31), a do drugiej dzieci po ponad 5 latach od zakończonego leczenia (n=41). Niedoskonałością obliczeń jest fakt, iż w obu grupach znaleźli się pacjenci z różnymi rozpoznaniem. Jednak zbyt mała liczba badanych nie pozwala na wyró żnienie

dalszych podgrup. Nie stwierdzono, aby czas jaki upłynął po zaprzestaniu terapii przeciwnowotworowej miał wpływ na stan odżywienia, zaburzenia lipidowe, zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Jedynie nadciśnienie tętnicze I° (centyl skurczowego i/lub rozkurczowego RR 95-99 lub leczenie z powodu nadciśnienia) wystąpiło niemal 2 -krotnie częściej wśród pacjentów po ponad 5 latach od zakończonego leczenia (12,2% vs 6,5%). U żadnego badanego nadciśnienie tętnicze nie było związane z upośledzeniem funkcji nerek.

W dostępnym piśmiennictwie autorzy skupiają się głównie na wpływie samego leczenia przeciwnowotworowego na stan odżywienia oraz czy skutki te ustępują w momencie zaprzestania terapii. Podkreśla się przejściowy niekorzystny wpływ radioterapii oraz sterydoterapii na proces wzrastania oraz na stan odżywienia [11]. Jednak brak jest badań prospektywnych oceniających, na ile trwały jest ten wpływ na stan odżywienia.

Badania przeprowadzone wśród dzieci podczas i do 4 lat po zakończeniu terapii z powodu ALL wskazują na rozwój nadwagi i otyłości podczas terapii oraz utrzymywanie się tych zaburzeń [96]. Meacham i wsp. [55] przebadali z kolei grupę przeszło 7 tysięcy pacjentów po leczeniu różnych nowotworów wieku dziecięcego po minimum 5 latach od zaprzestania terapii przeciwnowotworowej. Stwierdzili oni zwiększone ryzyko nadwagi i otyłości wśród osób po wielu latach po leczeniu ALL, natomiast osoby po leczeniu guzów litych (w tym guza Wilmsa, neuroblastoma i mięsaków tkanek miękkich) wykazywali zwiększone ryzyko upośledzonego stanu odżywienia.

Postanowiliśmy pokazać pacjentów, u których stwierdzono najwięcej odchyłeń w przeprowadzonych badaniach oraz przeanalizować tor ich leczenia w celu odpowiedzi na pytanie, co mogło doprowadzić do rozwoju tych zaburzeń.

Przypadek 1. Pacjentka G.E. w dniu badania 13 ¹¹/₁₂-letnia po zakończonym przed 8⁵/₁₂-laty leczeniu chłoniaka nieziarniczego B-komórkowego. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono odchyłeń (bez cech otyłości), natomiast w badaniach dodatkowych stwierdzono znaczne zaburzenia gospodarki węglowodanowej: hiperinsulinizm (insulina na czczo 15 mU/l, w teście OGTT wyrzut insuliny do wartości 533 mU/l w 120 minucie), umiarkowaną insulinooporność (wskaźnik HOMA 2,8), nieprawidłową tolerancję glukozy

(w 120 minucie OGTT glikemia 189 mg/dl), podwyższoną glikowaną hemoglobinę HbA1C 5,93 %. Wywiad okołoporodowy pacjentki obciążony niską masą ciała urodzeniową (2,400 g). Wywiad rodzinny nieobciążony.

Dziewczynka leczona w wieku 4 lat z powodu NHL B-cell - Burkitt zlokalizowanego w obrębie nosogardzieli z zajęciem szpiku oraz centralnego układu nerwowego. Zastosowano terapię zgodnie ze schematem LMB-89 dla NHL-B-cell dla grupy C. Tolerancja leczenia była zła. Podczas chemioterapii wystąpiły ciężkie powikłania gastroenterotoksyczne pod postacią biegunek i wymiotów, martwiczego zapalenia kątnicy oraz ciężkiego wrzodziejącego zapalenia jamy ustnej; wymagała włączenia całkowitego żywienia pozajelitowego. Podczas leczenia u pacjentki stwierdzono wznowę miejscową. Otrzymała chemioterapię drugiej linii, podczas której również rozwinęła powikłania gastroenterotoksyczne, następnie poddana została radioterapii OUN w dawce 24 Gy, zastosowano megachemioterapię z autologicznym przeszczepem komórek macierzystych. Obecnie pacjentka pozostaje w remisji choroby nowotworowej.

Przypadek 2. Pacjentka K.N. w dniu badania 16 ¹¹/₁₂-letnia po zakończonym przed 11 ⁵/₁₂-laty leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. W badaniu fizykalnym masa ciała w normie, bez cech otyłości centralnej, w badaniach dodatkowych stwierdzono zaburzenia gospodarki lipidowej (cholesterol całkowity 203 mg/dl, cholesterol LDL 132 mg/dl) oraz węglowodanowej: hiperinsulinizm (insulina na czczo 16,8 mU/l, w teście OGTT wyrzut insuliny do wartości 243,2 mU/l w 30 minucie), ciężką insulinooporność (wskaźnik HOMA 3,5). Wywiad okołoporodowy pacjentki nieobciążony. Wywiad rodzinny nieobciążony.

Dziewczynka leczona była w wieku 3 lat z powodu ALL (L2, common II) według protokołu BFM-90 dla grupy MR. Podczas terapii przebyła napromienianie OUN w dawce 12 Gy. Tolerancja leczenia była dość dobra, kilkakrotnie obserwowano ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby. Pacjentka pozostaje w remisji choroby nowotworowej.

Przypadek 3. Pacjent K.T. w dniu badania 13 ⁵/₁₂-letni po zakończonym przed 3 ³/₁₂-laty leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. W badaniu fizykalnym stwierdzono masę ciała w 97 kanale centylowym, wskaźnik Cole'a 141%, otyłość centralną, nadciśnienie tętnicze I

stopnia. W badaniach dodatkowych stwierdzono zaburzenia gospodarki węglowodanowej: hiperinsulinizm (insulina na czczo 16,3 mU/l), ciężką insulinooporność (wskaźnik HOMA 3,6). Wywiad okołoporodowy pacjenta nieobciążony. W rodzinie u matki i rodzeństwa nadwaga, u ojca otyłość.

Chłopiec w wieku 3 lat leczony był z powodu ALL (L2, common I) według protokołu ALLIC 2002 IRG-2. Tolerancja leczenia była dość dobra, kilkakrotnie obserwowano ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby. Pacjent pozostaje w remisji choroby nowotworowej.

Przypadek 4. Pacjent P.T. w dniu badania 13 ¹⁰/₁₂-letni po zakończonym przed 7 ⁷/₁₂-laty leczeniu prawostronnego guza Wilmsa. W badaniu fizykalnym bez istotnych odchyłeń stanu odżywienia. W badaniach dodatkowych stwierdzono zaburzenia gospodarki lipidowej (HDL cholesterol 34 mg/dl), zaburzenia gospodarki węglowodanowej: umiarkowaną insulinooporność (wskaźnik HOMA 3,0). Wywiad okołoporodowy pacjenta nieobciążony. W rodzinie u ojca nadwaga, dyslipidemia.

Niewielka liczba pacjentów nie pozwala na sformułowanie uogólnień poza stwierdzeniem, iż wśród pacjentów wykazujących najwięcej nieprawidłowości metabolicznych pewną przewagę stanowili pacjenci po leczeniu schorzeń onkohematologicznych oraz pacjenci, u których stwierdzono możliwość wystąpienia rodzinie zaburzeń metabolicznych.

Ostatecznie przeprowadzone badania własne skłaniają nas do sformułowania następujących wniosków.

8. Wnioski.

- I. Wśród pacjentów po leczeniu onkologicznym częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się zaburzenia stanu odżywienia, zwłaszcza otyłość.
- II. Najbardziej czułym wskaźnikiem w ocenie stanu odżywienia, zwłaszcza w odniesieniu do nadmiernej masy ciała, okazał się wskaźnik Cole'a.
- III. Wskaźnikami najlepiej korelującymi z parametrami biochemicznymi w otyłości są obwód talii oraz procentowa zawartość tłuszczu w organizmie wyliczona na podstawie grubości fałdów skórno-tłuszczowych.
- IV. Leczenie przeciwnowotworowe z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego prowadzi do zahamowania wzrastania (zwłaszcza u pacjentów poddanych radioterapii OUN) oraz wzrostu masy ciała. Zahamowanie wzrastania ma charakter przejściowy, większość pacjentów po latach od zakończonej terapii onkologicznej "nadrabia" wzrost, natomiast nadmierna masa ciała ma tendencję do utrzymywania się.
- V. Pacjenci poddani terapii z powodu guzów litych wykazują tendencję do rozwoju niedowagi. Po latach od zakończonego leczenia mają oni jednak tendencję do rozwoju nadmiernej masy ciała.
- VI. Wśród dzieci, które przed laty zakończyły terapię z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego stwierdza się znacznie więcej nieprawidłowości w zakresie stanu odżywienia oraz gospodarki węglowodanowej niż u dzieci po leczeniu guzów litych.
- VII. Ozdrowieńcy, którzy w dzieciństwie zakończyli leczenie onkologiczne, wymagają stałej kontroli stanu odżywienia oraz gospodarki węglowodanowej, bowiem są one uznane za czynniki ryzyka.

9. Streszczenie

Zastosowanie terapii skojarzonej w leczeniu nowotworów wieku dziecięcego spowodowało znaczącą poprawę wyników leczenia obserwowaną w onkologii dziecięcej w ciągu ostatnich trzydziestu lat. Aktualnie u ponad 70% dzieci dotkniętych chorobą nowotworową możemy spodziewać się trwałego wyleczenia. Wydłużenie okresu przeżycia tej grupy chorych oznacza zwiększenie liczby osób, które ze względu na możliwość wystąpienia późnych następstw leczenia onkologicznego wymagają i będą wymagać kompleksowej, wielospecjalistycznej i stałej opieki medycznej.

Jedną z metod oceny jakości życia osób trwale wyleczonych z choroby nowotworowej w dzieciństwie jest ocena ich stanu odżywienia oraz występowanie u tych osób zaburzeń metabolicznych. Dotychczasowe doniesienia z piśmiennictwa dostarczają sprzeczne informacje dotyczące częstości występowania zaburzeń stanu odżywienia oraz zaburzeń metabolicznych w populacji osób trwale wyleczonych z choroby nowotworowej w dzieciństwie.

Celem pracy była ocena wpływu leczenia przeciwnowotworowego na stan odżywienia dzieci, z uwzględnieniem typu nowotworu i rodzaju zastosowanego leczenia, ciężkości powikłań gastroenterologicznych występujących podczas leczenia oraz czasu, jaki upłynął od zakończenia terapii, a także ocena ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz cech zespołu metabolicznego u tych pacjentów. Ponadto postanowiono porównać i ocenić przydatność wskaźników stanu odżywienia: centyli BMI, wskaźnika Cole'a, wskaźnika masy ciała (WMC), fałdów skórno-tłuszczowych, obwodu brzucha w ocenie stanu odżywienia badanych dzieci.

Badania przeprowadzono w grupie 72 dzieci w średnim wieku 12 lat, które leczone były z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego oraz guzów litych w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii GUM w latach 1992 -2008. Obecnie pozostają w trwałej remisji choroby nowotworowej od średnio $6^{10}/_{12}$ lat. Wykonano u nich pomiary antropometryczne oraz dokonano oceny stanu odżywienia. Ponadto wykonano badania biochemiczne celem oceny gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej.

Retrospektywnie przeanalizowano przebieg leczenia przeciwnowotworowego u badanych dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem występowania ciężkich powikłań gastroenterotoksycznych.

W pracy wykazano, że najwyższą czułość w ocenie "nadmiernej masy ciała" wykazuje wskaźnik Cole'a, natomiast parametrami najlepiej korelującymi ze wskaźnikami biochemicznymi w otyłości są obwód talii oraz procentowa zawartość tłuszczu wyliczona na podstawie grubości fałdów skórno-tłuszczowych.

Leczenie przeciwnowotworowe spowodowało znaczący wzrost masy ciała oraz zahamowanie wzrastania wśród pacjentów leczonych z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego (zwłaszcza u pacjentów poddanych radioterapii OUN), natomiast wśród pacjentów leczonych z powodu guzów litych leczenie spowodowało spadek masy ciała. Zahamowanie wzrostu ma charakter przejściowy, natomiast nadwaga i otyłość mają tendencję do utrzymywania się nawet wiele lat po zakończeniu leczenia.

Wśród dzieci, które przed laty zakończyły leczenie z powodu chorób rozrostowych układu krwiotwórczego stwierdzono znacznie więcej zaburzeń: mają one wyższą masę ciała, częściej występuje u nich otyłość centralna, są niższe oraz dwukrotnie częściej stwierdzono u nich nadciśnienie tętnicze w porównaniu do dzieci po leczeniu z powodu guzów litych. Ponadto u badanych tych stwierdzono wyższą insulinę na czczo oraz wyższy wskaźnik insulinooporności HOMA.

Podsumowując, ozdrowieńcy po leczeniu onkologicznym w dzieciństwie wykazują zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń stanu odżywienia oraz rozwoju cech zespołu metabolicznego. Dlatego konieczne jest objęcie tych osób badaniami skriningowymi, mającymi na celu wczesne wykrycie składowych zespołu metabolicznego oraz wdrożenie działań profilaktycznych i leczniczych, aby nie dopuścić do rozwoju cukrzycy typu 2 oraz chorób sercowo-naczyniowych.

10. Piśmiennictwo.

1. Adan L, Souberbielle JC, Blanche S, Leverger G, Schaison G, Brauner R. Adult height after cranial irradiation with 24 Gy: factors and markers of height loss. *Acta Paediatr.* 1996;85:1096-101.
2. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome - a new definition from the IDF consensus. *Lancet.* 2005; 366:1059-62.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* January 2010 vol. 33 no. Supplement 1:62-9.
4. Arasimowicz E, Grabowska-Pyrzanowska M, Szarras-Czapnik M, Rudzka-Kocjan A, Lecka-Ambroziak A, Ginalska-Malinowska M, Książyk JB, Syczewska MJ. Zależność między wskaźnikami antropologicznymi, a biochemicznymi w otyłości prostej. *Stand Med.* 2007,4:257-60.
5. Balcerska A, Irga N. Wybrane zagadnienia z hematologii i onkologii wieku rozwojowego. Gdańsk: Akademia Medyczna w Gdańsku, 2004. ISBN 83 -87047-86-4.
6. Bautembach-Minkowska J. Powikłania gastroenterotoksyczne i ich odwracalność u dzieci leczonych z powodu ostrych białaczek. Praca doktorska. Promotor: Anna Balcerska. Akademia Medyczna, Gdańsk, 2006.
7. Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child.* 1998,79:161 -4.
8. Birkebaek NH, Fisker S, Clausen N, Tuovinen V, Sindet-Pedersen S, Christiansen JS. Growth and endocrinological disorders up to 21 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30:351 -6.
9. Birkholz D, Balcerska A, Kamińska H, Korpala-Szczyrska M, Dorant B. Przebieg wzrastania dzieci dotkniętych chorobą nowotworową. *Endokrynol Diabetol.* 2002;8(2):63-71.

10. Boye KR, Dimitriou T, Manz F, Schoenau E, Neu C, Wudy S, Remer T. Anthropometric assesment of muscularity during growth: estimating fat -free mass with 2 skinfold-thickness measurements is superior to measuring midupper arm muscle area in healthy prepubertal children. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:628-32.
11. Brouwer CAJ, Gietema JA, Kamps WA. Changes in body composition after childhood cancer treatment: Impact on future health status —A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;63(1):32-46.
12. Chu NF, Rimm EB, Wang DJ, Liou HS, Shieh SM. Relationship between anthropometric variables and lipid levels among school children: The Taipei Children Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22(1):66-72.
13. Chybicka A, Sawicz-Birkowska K. *Onkologia i hematologia dziecięca.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL,
14. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240 -3.
15. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ.* 2007;335:194 -202.
16. Dalton VK, Rue M, Silverman LB, Gelber RD, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurvitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Achorin M, Tarbell NJ, Sallan SE, Cohen LE. Height and weight in children treated for acute lymphoblastic leukemia: relationship to CNS treatment. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 1;21(15):2953-60.
17. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school -aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85:660-7.
18. Doleżal K, Skoczeń S, Działkowiak H, Balwierz W, Starzyk J, Poradowska M. Ocena wzrostu i masy ciała w czasie i po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci i młodzieży. *Endokrynol Diabetol.* 2001;7(2):89-94.

19. Durnin J, Rahaman MM. The assesment of the amount of fat in the human body from the measurement of skinfold thickness. *Br J Nutr.* 1967, 21:681-8.
20. Eisenmann JC, Heelan KA, Welk GJ. Assesing body composition among 3- to 8-year-old children: anthropometry, BIA, and DXA. *Obes Res.* 2004;12(10):1633-40.
21. Elhasid R, Laor A, Lischinsky S, Postovsky S, Weyl Ben Arush M. Nutritional status of children with solid tumors. *Cancer.* 1999;86(1):119-25.
22. Fichna P, Skowrońska B. Otyłość i zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży. *Family Medicine and Primary Care Review.* 2008;10(2):269-78.
23. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, Youngren NM, Glasser SP, Baker KS. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;107(6):1303-12.
24. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, Youngren NM, Glasser SP, Baker KS. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;107(6):1303-12.
25. Halton JM, Atkinson SA, Barr RD. Growth and body composition in response to chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer.* 1998; Supplement 11:81-4.
26. Heikens J, Ubbink MC, van der Pal HP, Bakker PJ, Fliers E, Smilde TJ, Kastelein JJ, Trip MD. Long term survivors of childhood brain cancer have an increased risk for cardiovascular disease. *Cancer.* 2000;88(9):2116-21.
27. Hobbie WL, Moshang T, Carlson CA, Goldmuntz E, Sacks N, Goldfarb SB, Grupp SA, Ginsberg JP. Late effects in survivors of tandem peripheral blood stem cell transplant for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(5):679-83.
28. Hoffman KE, Derdak J, Bernstein D, Reynolds JC, Avila NA, Gerber L, Steinberg SM, Chrousos G, Mackall CL, Mansky PJ. Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2):341-6.

29. Jańczyk W, Litwin M, Socha P. Aktualne spojrzenie na zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży. *Stand Med.* 2009;6(2):222-8.
30. Jelliffe EEP, Jelliffe DB. The arm circumference as a public health index of protein-calorie malnutrition of early childhood. *J Trop Pediatr.* 1969;15:179-92.
31. Jezela-Stanek A, Dobrzańska A, Krajewska-Walasek M. Stanowisko grupy ekspertów w sprawie oceny sposobu żywienia i stanu odżywienia. *Stand Med.* 2008;5:16-9.
32. Józewczuk J, Radzikowski A, Magda K. Ocena stanu odżywienia dzieci chorych za pomocą współczynnika masy ciała i współczynnika Cole'a i Stanfielda. *Pediatr Pol.* 2005;80(11):975-8.
33. Kałmuk A, Sońta-Jakimczyk D, Wieczorek M. Ocena wzrostu i masy ciała dzieci pozostających w pełnej remisji co najmniej 5 lat po zakończeniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. *Nowa Klin.* 1994;7:15-6.
34. Kaługa Z, Litwin M, Grajda A, Gurzkowska B, Napieralska E, Kaługa K oraz Grupa Badaczy OLAF. Rozkłady wartości ciśnienia krwi w populacji referencyjnej dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. *Stand Med.* 2010;7:853-64.
35. Kaługa Z, Litwin M, Zajączkowska MM, Wasilewska A, Morawiec -Knysak A, Rózdżyńska A, Grajda A, Gurzkowska B, Napieralska E, Barwicka K, Świąder A oraz Grupa Badaczy OLAF. Porównanie wartości obwodów talii i bioder dzieci i młodzieży polskiej w wieku 7-18 lat z wartościami referencyjnymi dla oceny ryzyka sercowo-naczyniowego - wyniki wstępne projektu badawczego OLAF. *Stand Med.* 2008;5:473-85.
36. Kaługa Z, Rózdżyńska A, Palczewska I, Grajda A, Gurzkowska B, Napieralska E, Litwin M oraz Grupa Badaczy OLAF. Siatki centylowe wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała dzieci i młodzieży w Polsce - wyniki badania OLAF. *Stand Med.* 2010;7:690-700.
37. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation.* 2003;107:1562-8.

38. Krawczuk-Rybak M, Kaliszewski J, Kitszel A. Wpływ wieku, płci oraz modyfikacji protokołów leczniczych na rozwój fizyczny dzieci i młodzieży po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. *Endokrynol Diabetol.* 2003;9(1):41-7.
39. Krawczuk-Rybak M, Muszyńska-Roslan K, Konstantynowicz J, Solarz E, Wołczyński S, Protas P. Wpływ leczenia przeciwnowotworowego na wartości leptyny w surowicy, wskaźnik masy ciała oraz wartość masy tłuszczowej i beztłuszczowej. *Med Wieku Rozwoj.* 2004; 8(2):297-307.
40. Krawczuk-Rybak M. Poprawa stanu zdrowia po leczeniu przeciwnowotworowym dzieci i młodzieży wyzwaniem dla lekarzy XXI wieku. *Med Wieku Rozwoj.* 2008;12:987-94.
41. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA, Guilday P, Styne D. Assessment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics.* 2007;120 Suppl 4:193–228.
42. Krzyżaniak A. (red.). Ciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży (normy, monitorowanie, profilaktyka). Zakład Epidemiologii Katedry Medycyny Społecznej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2004.
43. Książek J, Palczewska I, Niedźwiecka Z, Matusik H, Kierkuś J. Nowa matematyczna ocena stanu odżywienia - współczynnik masy ciała. *Pediatr Pol.* 2003;78(6):469-74.
44. Książek J, Rysiewski H. Nowe wartości referencyjne współczynnika masy ciała. *Pediatr Pol.* 2005; 80(11):966-9.
45. Książek J, Rysiewski H. Współczynnik masy ciała (WMC): grupy referencyjne, formalna i praktyczna ocena przydatności metody. *Stand Med.* 2006;3:314-6.
46. Książek J. Współczynnik masy ciała - propozycja nowej metody oceny stanu odżywienia. *Pediatr Pol.* 1995;70(4):347-51.
47. Książek J. Współczynnik masy ciała - propozycja nowej metody oceny stanu odżywienia. *Pediatr Pol.* 1995;70:347-51.

48. Kułaga Z, Litwin M, Zajączkowska MM, Wasilewska A, Tkaczyk M, Gurzkowska B, Świąder A, Rózdżyńska A, Napieralska E, Grajda A, Barwicka K, Zespół Badaczy OLAF. Regionalne różnice parametrów antropometrycznych oraz ciśnienia tętniczego uczniów w wieku 7-18 lat. *Probl Hig Epidemiol.* 2009;90(1): 32-41.
49. Lebedowska MK, Alter KE, Stanhope SJ. Human Body Shape Index on an Experimentally Derived Model of Human Growth. *J Pediatr.* 2008;152(1):45-9.
50. Lipshultz SE, Adams MJ. Cardiotoxicity After Childhood Cancer: Beginning With the End in Mind. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1308-15.
51. Majcher A, Pyrzak B, Czerwonogrodzka A, Kucharska A. Zawartość procentowa tłuszczu w organizmie a parametry antropometryczne u dzieci z otyłością prostą. *Med Wieku Rozwoj.* 2008;12(1):493-8.
52. Mast M, Sönnichsen A, Langnäse K, Labitzke K, Bruse U, Preub U, Muller MJ. Inconsistencies in bioelectrical impedance and anthropometric measurements of fat mass in a field study of prepubertal children. *Br J Nutr.* 2002;87:163-75.
53. Mazur A., Małecka-Tendera E., Lewin-Kowalik J. Nadwaga i otyłość u dzieci szkół podstawowych województwa podkarpackiego. *Pediatr Pol.* 2001;76:743-8.
54. Meacham LR, Chow EJ, Ness KK, Kamdar KY, Chen Y, Yasui Y, Oeffinger KC, Sklar CA, Robison LL, Mertens AC. Cardiovascular risk factors in adult survivors of pediatric cancer - a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(1):170-81.
55. Meacham LR, Gurney JG, Mertens AC, Ness KK, Sklar CA, Robinson LL, Oeffinger KC. Body mass index in long-term adult survivors of childhood cancer: a report of the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer.* 2005;103(8):1730-9.
56. Melin AE, Adan L, Leverger G i wsp. Growth hormone secretion, puberty and adult height after cranial irradiation with 18 Gy for leukaemia. *Eur J Pediatr.* 1998;157:703-7.

57. Muszyńska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, Topczewska M, Sawicka-Żukowska M. Ocena zależności między indeksem masy ciała a leptyną u dzieci z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej w trakcie leczenia podtrzymującego remisję i po jego zakończeniu. *Endokrynol Diabetol.* 2006;12(2):91-5.
58. Nathan PC, Javcevska V, Ness KK, Mammone D'Agostino N, Staneland P, Urbach SL, Barron M, Barrera M, Greenberg ML. The prevalence of overweight and obesity in pediatric survivors of cancer. *J Pediatr.* 2006;149(4):518-25.
59. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-576.
60. National Institutes of Health. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III Final Report). Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2002.
61. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4401-7.
62. Oblacińska A., Wrocławska M., Woynarowska B. Częstość występowania nadwagi i otyłości w populacji w wieku szkolnym w Polsce oraz opieka zdrowotna nad uczniami z tym zaburzeniem. *Pediatr Pol.* 1997;72:241-5.
63. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, Vik TA, Inskip PD, Robinson LL; Childhood Cancer Survivor Study. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1359-65.
64. Oeffinger KC. Are survivors of acute lymphoblastic leukemia at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:462-7.

65. Oguz A, Karadeniz C, Pelit M, Hasanoglu A. Arm anthropometry in evaluation of malnutrition in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16(1):35-41.
66. Ostrowska-Nawarycz L, Nawarycz T. Normy ciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży - doświadczenia łódzkie. *Nadciśn tętn.* 2007;11(2):138-50.
67. Palczewska I, Niedźwiecka Z. Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Med Wieku Rozwoj.* 2001 T. 5 supl. 1 do nr 2.
68. Pecoraro P, Guida B, Caroli M, Trio R, Falconi C, Principato S, Pietrobelli A. Body mass index and skinfold thickness versus bioimpedance analysis: fat mass prediction in children. *Acta Diabetol.* 2003;40:278-81.
69. Pietilä S, Mäkiperna A, Sievänen H, Koivisto AM, Wigren T, Lenko HL. Obesity and metabolic changes are common in young childhood brain tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:853-9.
70. Płudowski P. Analiza składu ciała - przegląd metod i ich subiektywna ocena młodego badacza. *Stand Med.* 2007;4:251-6.
71. Razzouk BI, Rose SR, Hongeng S, Wallace D, Smeltzer MP, Zacher M, Pui CH, Hudson MM. Obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(10):1183-9.
72. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
73. Reilly JJ, Wilson J, Durnin JVGA. Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study. *Arch Dis Child.* 1995;73:305-10.
74. Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Fleta J, Sarría A, Bueno M; AVENA-Zaragoza Study Group. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:1158-66.

75. Rodríguez-Rodríguez E, Palmeros-Exsome C, López-Sobaler AM, Ortega RM. Preliminary data on the association between waist circumference and insulin resistance in children without a previous diagnosis. *Eur J Pediatr*. 2011;170(1):35-43.
76. Rumińska M, Czerwonogrodzka A, Pyrzak B, Majcher A, Janczarska D. Ocena użyteczności wskaźnika nie-HDL w otyłości brzusznej u dzieci i młodzieży. *Pediatr Pol*. 2010; 85(1):35-40.
77. Rysiewski H, Książyk J, Wieteska-Klimczak A. Wskaźniki wagowo-wzrostowe w ocenie stanu odżywienia pacjentów: próba konfrontacji oczekiwań auksologicznych z rzeczywistością matematyczną. *Stand Med*. 2008;35(10):106-11.
78. Ryżko J. Ocena stanu odżywienia u dzieci. *Przegląd Pediatryczny*. 1997;27(1): 27-30.
79. Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silik iotou N, Georgiou C, Kafatos A. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1453-8.
80. Schell MJ, Ochs JJ, Schriock EA, Carter M. A method of predicting adult height and obesity in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):128-33.
81. Schiavetti A, Fornari C, Bonci E, Clerico A, Guidi R. Nutritional status in childhood malignancies. *Nutr Cancer*. 2002;44(2):53-5.
82. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34:571-90.
83. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(2):190-200.

84. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: a target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(4):825-36.
85. Sklar CA, Mertens AC, Walter A, Mitchell D, Nesbit ME, O'Leary M, Hutchinson R, Meadows AT, Robinson LL. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35(2):91-5.
86. Skoczeń S, Balwierz W, Piątkowska E, Doleżał K, Strojny W. Abnormalities in anthropometric measurements in patients after completion of therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Advances in pediatric bone marrow transplantation and oncology: data presented during International Symposium–Wrocław, 2004*:412-6.
87. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD, Bembien DA. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol.* 1988;60:709-23.
88. Stava CJ, Jimenez C, Vassilopoulou-Sellin R. Endocrine sequelae of cancer and cancer treatments. *J Cancer Surviv.* 2007;1(4):261-74.
89. Stolarczyk A. Stanowisko grupy ekspertów w sprawie oceny sposobu żywienia i stanu odżywienia. Sprawozdanie z Dyskusji Okrągłego Stołu podczas Drugiego Sympozjum "Standardy Gastroenterologiczne, Hepatologiczne i Żywieniowe w Praktyce Lekarza Rodzinnego i Pediatrii" Warszawa, 16-17 listopada 2007. *Stand Med.* 2008;5:16-9.
90. Surapolchai P, Hongeng S, Mahachoklertwattana P, Pakakasama S, Winaichatsak A, Wisanuyothin N, Pasomub E, Mahasirimongkol S, Sirachainan N. Impaired glucose tolerance and insulin resistance in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: prevalence and risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(5):383-9.
91. Szadkowska A. Zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży. *Przegląd Pediatryczny.* 2009;39(3):161-7.

92. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3051-5.
93. Taskinen M, Saarinen-Pihkala UM, Hovi L, Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet.* 2000;356:993-7.
94. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2526-39.
95. Torbus O, Bubala H, Sońta-Jakimczyk D, Pikiewicz-Koch A. Rozwój somatyczny dzieci po zakończeniu leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej. *Pediatr Pol.* 1997;72(3):233-9.
96. Van Dongen-Melman JE, Hokken-Koelega AC, Hählen K, De Groot A, Tromp CG, Egeler RM. Obesity after successful treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Res.* 1995;38(1):86-90.
97. van Waas M, Neggers SJ, van der Lelij AJ, Pieters R, van den Heuvel -Eibrink MM. The metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer, a review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(3):171-9.
98. van Waas M, Neggers SJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann Oncol.* 2010;21:1121-6.
99. World Health Organisation, Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Report of a WHO Consultation: Definition of Metabolic Syndrome in Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1999.
100. Yu LC, Kuvibidila S, Ducos R, Warriar RP. Nutritional status of children with leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1994;22(2):73-7.

101. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2010. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, supl. A.
102. Zalewska-Szewczyk B, Stolarska M, Bodalski J. Odległe skutki leczenia przeciwnowotworowego u dzieci. Przegląd Pediatryczny 1999;29(3):212-5.
103. Zimmet P. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. Pediatr Diabetes. 2007;8(5):299-306.

11. Aneks.

Tab. 1. Porównanie obowiązujących definicji klinicznych zespołu metabolicznego u dorosłych.

WHO 1999	ATPIII 2001	IDF 2006
<p>Upośledzenie regulacji metabolizmu glukozy, cukrzyca typu 2 lub insulinooporność</p> <p><u>oraz dwie ze składowych:</u></p> <p>1. Nadciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mmHg</p> <p>2. Trójglicerydy ≥ 150 mg/dl</p> <p>3. Cholesterol HDL $\text{♂} < 35$ mg/dl $\text{♀} < 39$ g/dl</p> <p>4. Otyłość centralna WHR: $\text{♂} > 0,9$, $\text{♀} > 0,85$ i/lub BMI > 30 kg/m²</p> <p>5. Mikroalbuminuria ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$</p>	<p><u>Co najmniej trzy z poniższych kryteriów:</u></p> <p>1. Obwód talii $\text{♂} > 102$ cm, $\text{♀} > 88$ cm</p> <p>2. Triglicerydy ≥ 150 mg/dl</p> <p>3. Cholesterol HDL $\text{♂} < 40$ mg/dl $\text{♀} < 50$ mg/dl</p> <p>4. Nadciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg</p> <p>5. Glikemia na czczo ≥ 110 mg/dl</p>	<p>Otyłość centralna: obwód talii u Europejsek ≥ 80cm i Europejczyków ≥ 94 cm</p> <p><u>oraz ≥ 2 spośród 4 czynników:</u></p> <p>1. Triglicerydy ≥ 150 mg/dl</p> <p>2. Cholesterol HDL $\text{♂} < 40$ mg/dl $\text{♀} < 50$mg/dl</p> <p>3. Nadciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mmHg lub leczenie antyhipertensyjne</p> <p>4. Glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub cukrzyca typu 2</p>

Tab. 2. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u dzieci i młodzieży wg International Diabetes Federation z 2007 roku [103].

Wiek	6-10 r.ż.	10-16 r.ż.	>16 r.ż. i dorośli
Otyłość centralna (obwód talii) oraz dwa z pozostałych czterech kryteriów:	≥ 90 centyla	≥ 90 centyla lub kryteria dla dorosłych, jeśli niższa wartość	♂ ≥ 94 cm ♀ ≥ 80 cm (dla populacji europejskiej)
1. Trójglicerydy	Nie można rozpoznać zespołu metabolicznego, ale wskazana dalsza diagnostyka, jeśli wywiad rodzinny obciążony występowaniem zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2, dyslipidemii, chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia tętniczego i/lub otyłości.	≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl lub jeśli leczenie z powodu wysokiego poziomu trójglicerydów
2. HDL-cholesterol		< 40 mg/dl	♂ < 40 mg/dl ♀ < 50 mg/dl lub jeśli leczenie z powodu niskiego poziomu HDL-C
3. Ciśnienie tętnicze krwi		Skurczowe ≥ 130 mmHg lub Rozkurczowe ≥ 85 mmHg	skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg lub jeśli leczenie z powodu nadciśnienia tętniczego
4. Glikemia na czczo		≥ 100 mg/dl ¹ lub potwierdzona cukrzyca typu 2	≥ 100 mg/dl ¹ lub potwierdzona cukrzyca typu 2
<p>¹jeśli poziom glikemii na czczo 100-125 mg/dl wskazane przeprowadzenie doustnego testu obciążenia glukozą.</p>			