

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πρώιμοι δείκτες δυσμεταβολικού συνδρόμου σε νεαρούς επιβιώσαντες από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία της παιδικής ηλικίας

Γ. Τρίμης¹
Μ. Μοσχόβη¹
Ι. Παπασωτηρίου²
Γ. Χρούσος³
Φ. Τζωρτζάτου-Σταθοπούλου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να διερευνηθεί η παρουσία πρώιμων δεικτών του δυσμεταβολικού συνδρόμου (ΔΣ) σε ασθενείς που έχουν επιβιώσει από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) της παιδικής ηλικίας.

Υλικό και μεθοδολογία: Η μελέτη περιλάμβανε 80 ασθενείς με ΟΛΛ (50 αρρενες, διάμεση ηλικία 13.9 έτη, διάμεσο διάστημα από ολοκλήρωση της θεραπείας 6.3 έτη). Εξηνταδύο ασθενείς (ομάδα Α) έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, ενώ 18 (ομάδα Β) έλαβαν χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία εγκεφάλου (18 Gy).

Αποτελέσματα: Καταγράφηκαν παχυσαρκία (25%, CI 95%:16.7-35.6%), αυξημένη αρτηριακή πίεση (21%, CI 95%:13.6-31.5%), αυξημένα τριγλυκερίδια ορού (21%, CI 95%:13.6-31.5%), μειωμένη HDL-χοληστερόλη ορού (12%, CI 95%:6.7-21.7%), αυξημένη ινσουλίνη νηστείας (8%, CI 95%:3.2-15.7%) και οστεοπενία (71%, CI 95%:60.5-80.1%). Μειωμένη IGF-1 (15%, CI 95%:8.6-24.6%) και διαταραχή θυρεοειδικών ορμονών (11%, CI 95%:5.8-20.2%) ανιχνεύθηκαν μόνο στην ομάδα Β. Ο βαθμός ινσουλινοαντίστασης συσχετίστηκε θετικά με τα τριγλυκερίδια ορού (0.602, $p=0.01$), ενώ συσχετίστηκε αρνητικά με την HDL-C (-0.473, $p=0.017$). Στην ομάδα Β υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση στον επιπολασμό της παχυσαρκίας ($p=0.024$), της υπερινσουλιναιμίας ($p=0.004$) και του πλήρους ΔΣ (22%, CI 95%:8.6-45.9% έναντι 8%, CI 95%:3.1-18.0%, $p=0.017$) συγκριτικά με την Ομάδα Α.

Συμπεράσματα: Όλοι οι επιβιώσαντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας, και ιδιαίτερα αυτοί που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία εγκεφάλου, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, ινσουλινοαντίστασης, υπέρτασης και του πλήρους ΔΣ, νωρίς μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι βιολογικοί αυτοί δείκτες σημαίνουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή επιβάρυνση, είναι ήδη παρόντες σε νεαρούς επιβιώσαντες από ΟΛΛ και πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη στην περαιτέρω πορεία αυτών των ασθενών. (**Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2009, 56(3):498-508**)

¹Μονάδα Αιματολογίας-Ογκολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»

²Βιοχημικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»

³Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»

παχυσαρκία, δυσμεταβολικό σύνδρομο.

Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood

G. Trimis, M. Moschovi, J. Papassotiriou, G. Chrousos, F. Tzortzotou-Stathopoulou
(Ann Clin Paediatr 2009, 56(3):498-508)

Purpose: To investigate the presence of early indicators of the dysmetabolic syndrome (DS) in a population of young survivors with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in childhood.

Patients and Methods: We enrolled 80 patients with ALL (50 males, median age 13.9 yrs, median interval since completion of therapy 6.3 yrs). Sixty-two patients (Group A) received chemotherapy only, while 18 patients (Group B) received chemotherapy and cranial irradiation (18Gy).

Results: Frank obesity (25%; CI 95%, 16.7-35.6%), increased blood pressure (21%; CI 95%, 13.6-31.5%), increased serum triglycerides (21%; CI 95%, 13.6-31.5%), reduced serum HDL-C (12%; CI 95%, 6.7-21.7%), increased fasting insulin (8%; CI 95%, 3.2-15.7%) and osteopenia (71%; CI 95%, 60.5-80.1%) were detected. Reduced IGF-1 (15%; CI 95%, 8.6-24.6%) and thyroid hormone abnormalities (11%; CI 95%, 5.8-20.2%) were detected only in Group B. The degree of insulin resistance was positively correlated with serum triglycerides (0.602, $p=0.01$), while it was inversely correlated with serum HDL-C (-0.473, $p=0.017$). In Group B, there was a statistically significant increase in the prevalence of obesity ($p=0.024$), hyperinsulinemia ($p=0.004$), and the full DS (22%; CI 95%, 8.6-45.9% vs 8%; CI 95%, 3.1-18.0%; $p=0.017$) compared to Group A.

Conclusions: All the young survivors of childhood ALL, especially those treated with cranial irradiation, are at risk for obesity, dyslipidemia, insulin resistance, hypertension and the full DS early after the completion of therapy. These biomarkers indicate an increased risk of adverse cardiovascular outcome, are already present in the young ALL survivors and should be heeded in the future course of these patients.

Key words: leukemia survivors, leukemia treatment, obesity, dysmetabolic syndrome.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεαματική βελτίωση στην επιβίωση των παιδιών

με καρκίνο τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, ιδίως αυτών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ), έχει οδηγήσει σε έναν ολοένα αυξανόμενο πληθυσμό νεαρών επιβιωσάντων από παιδικό καρκίνο¹⁻³. Όσο όμως αυξάνει η επιβίωση αυτών των παιδιών, τόσο γίνονται πιο εμφανείς οι απώτερες επιπλοκές της θεραπείας στην οποία υποβλήθηκαν για την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Ενδοκρινικές διαταραχές, όπως ανεπαρκής έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH), των γοναδοτροπινών και των θυρεοειδικών ορμονών, μυοκαρδιοπάθεια, υπέρταση, νευροψυχικές διαταραχές, καταρράκτης και δευτεροπαθείς κακοήθειες είναι οι πιο γνωστές απώτερες επιπλοκές⁴⁻⁶.

Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας όσων επιβιώνουν από παιδικό καρκίνο είναι 9.6 φορές υψηλότερο συγκριτικά με αυτό ατόμων αντίστοιχου φύλου και ηλικίας του γενικού πληθυσμού. Το αυξημένο αυτό ποσοστό οφείλεται σε θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια, συνήθως στεφανιαία νόσο. Έχει παρατηρηθεί ότι η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται νωρίτερα σε ενήλικες που έχουν επιβιώσει από κακοήθεια της παιδικής ηλικίας συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, δηλαδή σε ηλικία κάτω των 45 ετών. Τα ευρήματα αυτά θέτουν την υπόνοια ότι τα άτομα που επιβιώνουν από παιδικό καρκίνο ίσως έχουν αυξημένη πιθανότητα να εκδηλώσουν δυσμεταβολικό σύνδρομο (ΔΣ)⁷⁻¹¹. Σκοπός του ερευνητικού πρωτοκόλλου ήταν να μελετηθεί η συχνότητα παραγόντων που ενέχονται στην πρόκληση ΔΣ σε επιβιώσαντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πληθυσμός μελέτης

Σε διάστημα 12 ετών (1991-2002), 165 ασθενείς διαγνώστηκαν με ΟΛΛ στη Μονάδα Αιματολογίας-Ογκολογίας της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Δεκαεπτά ασθενείς απεβίωσαν μέχρι σήμερα, ενώ από τη μελέτη αποκλείστηκαν και άλλοι 6 ασθενείς που έχουν παρουσιάσει υποτροπή της υποκείμενης νόσου, άρα υποβλήθηκαν σε περισσότερο χημειοθεραπεία. Από τους υπόλοιπους 142 ασθενείς, 40 αρνήθηκαν να συμμετάσχουν λόγω απόστασης, έλλειψης χρόνου ή απουσίας ενδιαφέροντος και 22 δεν ανευρέθηκαν λόγω αλλαγής ή απώλειας των στοιχείων επικοινωνίας τους. Έτσι, στη μελέτη περιλήφθηκαν οι υπόλοιποι 80 ασθενείς με ΟΛΛ (50 άρρενες, 62%). Η διάμεση ηλικία τους τη στιγμή της διάγνωσης ήταν 5.2 έτη (εύρος 1-14.3, μέση τιμή 4.9) και τη στιγμή της ένταξής τους στη μελέτη 13.9 έτη (εύρος 5.2-24.1, μέση τιμή 13.7). Το διάμεσο διάστημα από την ολοκλήρωση

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ.

	Αριθμός συμμετεχόντων	Ηλικία ένταξης στη μελέτη (έτη)	Ηλικία διάγνωσης (έτη)	Διάστημα από τέλος θεραπείας (έτη)
	(Α/Θ)	μέση τιμή (SD)	μέση τιμή (SD)	μέση τιμή (SD)
Ομάδα Α	62 (39/23)	13.8 (5.2)	4.3* (3.1)	6.0 (4.2)
Ομάδα Β	18 (11/7)	13.5 (5.4)	7.1* (3.2)	5.8 (4.3)
Σύνολο ασθενών	80 (50/30)	13.7 (5.3)	4.9 (3.0)	5.9 (4.2)

*p=0.039

Α: άρρενες, Θ:θήλειες

SD: standard deviation (σταθερή απόκλιση)

της χημειοθεραπείας ως την ένταξη τους στη μελέτη ήταν 6.3 έτη (εύρος 1.1-12.2, μέση τιμή 5.9). Οι ασθενείς είχαν λάβει το πρωτόκολλο HOPDA (Hematology/Oncology Pediatric Department of Athens University) σε τρεις διαδοχικές περιόδους (HOPDA91, HOPDA94, HOPDA97)^{2,12}. Εξηνταδύο ασθενείς (ομάδα Α) έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, ενώ 18 (ομάδα Β) έλαβαν χημειοθεραπεία και προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου (18Gy). Δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στο φύλο, στην ηλικία ένταξης στη μελέτη και στο χρονικό διάστημα που είχε μεσολαβήσει από το τέλος της χημειοθεραπείας μεταξύ των δύο ομάδων, παρά μόνο στην ηλικία διάγνωσης της ΟΛΛ (p=0.039, πίνακας 1). Το μυελόγραμμα τους ήταν ενδεικτικό ύφεσης της νόσου από την 28η ημέρα της θεραπείας εφόδου. Κανένας ασθενής δεν είχε ιστορικό θυρεοειδικής νόσου, διαβήτη, χρησιμοποίησης φαρμάκου που ενέχεται στο μεταβολισμό των λιπιδίων ή ορμονικού σκευάσματος. Ο έλεγχος αναβλήθηκε στις περιπτώσεις εκείνες που υπήρχε οξεία λοίμωξη κατά την προγραμματισμένη εξέταση. Όλοι οι γονείς των παιδιών, αλλά και οι ίδιοι οι ασθενείς, όπου υπήρχε δυνατότητα, ενημερώθηκαν και συναίνεσαν στη συμμετοχή τους στη μελέτη. Η μελέτη έλαβε έγκριση από το Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Πρωτόκολλο

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση και μέτρηση βάρους, ύψους, αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) από τον ίδιο ιατρό (ΓΤ). Στον ορό προσδιορίστηκαν διάφοροι βιοχημικοί δείκτες. Η λήψη αίματος γινόταν μετά νηστεία 10-14 ωρών, ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Γινόταν φυγοκέντρηση του ορού και το πλάσμα φυλασσόταν στο ψυγείο στους -700°C μέχρι να εκτελεστούν οι εξετάσεις. Τα ούρα

εξετάζονταν για παρουσία λευκωματουρίας. Τέλος, μετρήθηκε η οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης με δοκιμασία DEXA.

Το βάρος και το ύψος μετρήθηκαν με τα ίδια όργανα με ακρίβεια 0.5 κιλών και 0.5 εκατοστών αντίστοιχα. Οι εξεταζόμενοι φορούσαν πολύ ελαφρύ ρουχισμό και είχαν αφαιρέσει τα παπούτσια τους. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ, kg/m²) υπολογίστηκε από αυτές τις μετρήσεις και ταξινομήθηκε σε εκατοστιαίες θέσεις (ΕΘ) ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τον ελληνικό πληθυσμό¹³. Υπολογίσαμε επίσης το ΔΜΣ των βιολογικών γονέων και διερευνήσαμε πιθανή συσχέτιση με τις τιμές του ΔΜΣ των παιδιών τους. Ασθενείς με ΔΜΣ >97η ΕΘ για την αντίστοιχη ηλικία και φύλο ορίστηκαν ως παχύσαρκοι, ενώ όσοι είχαν ΔΜΣ >75η και ΕΘ <97η ΕΘ για την αντίστοιχη ηλικία και φύλο ορίστηκαν ως υπέρβαροι.

Το υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο με ανάλογο με το μήκος του βραχίονα μεγέθους περιχειρίδα χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της ΑΠ σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη. Μετά 5 λεπτών ανάπαυση, γίνονταν δύο μετρήσεις σε καθιστή θέση στο δεξιό βραχίονα. Ο πρώτος και ο πέμπτος ήχος Korotkoff καταγράφονταν ως συστολική και διαστολική ΑΠ αντίστοιχως. Η μέση τιμή των δύο μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση μας. Οι τιμές κατατάχθηκαν σε ΕΘ κατά ηλικία, φύλο και ύψος, σύμφωνα με τα δεδομένα πληθυσμιακής μέλετης σε παιδιά και εφήβους ελληνικής καταγωγής¹⁴.

Ο βιοχημικός έλεγχος, περιλαμβανομένου του προσδιορισμού της γλυκόζης του ορού, των ηπατικών ενζύμων αλανινο-αμινοτρανσφεράσης (ALT) και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), του ουρικού οξέος και του λιπιδιογράμματος (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και HDL-χοληστερόλη), εκτελέστηκε χρησιμοποιώντας τον κλινικό χημικό αναλυτή Bayer

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΟΥ ΟΡΙΖΟΥΝ ΤΟ ΔΥΣΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ* ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ.

Παχυσαρκία	ΔΜΣ>97η ΕΘ για την αντίστοιχη ηλικία και φύλο
Υπερτριγλυκεριδαιμία	>95η ΕΘ για την αντίστοιχη ηλικία και φύλο
Μειωμένη HDL-C	<5η ΕΘ για την αντίστοιχη ηλικία και φύλο
Υπερινσουλιναιμία	>95η ΕΘ (>18.7μU/ml για τις ηλικίες 5-25 ετών)
Υπέρταση	ΣΑΠ ή ΔΑΠ >95η ΕΘ για την αντίστοιχη ηλικία, φύλο και ύψος

* Παρουσία τουλάχιστον τριών από τα παραπάνω κριτήρια

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

HDL-C: HDL-χοληστερόλη

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση

ADVIA 1650 (Bayer Corporation, Tarrytown, NY, USA). Η LDL-χοληστερόλη υπολογίστηκε από την εξίσωση του Friedewald. Ο προσδιορισμός των λιπιδίων ελέγχθηκε ποιοτικά και εκτελέστηκε σύμφωνα με τους κανόνες του εργαστηριακού εγχειριδίου του Lipid Research Clinics Programme. Οι τιμές των λιπιδίων κατατάχθηκαν σε ΕΘ κατά ηλικία και φύλο, σύμφωνα με τα δεδομένα άλλων εργασιών που μελέτησαν τη διακύμανση των λιπιδίων στον ελληνικό παιδικό πληθυσμό^{15,16}. Τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων προσδιορίστηκαν με σπεκτροφωτομετρική μέθοδο. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και το αμυλοειδές Α του ορού (SAA), μετρήθηκαν με τη βοήθεια μεθόδου ενισχυμένης με σωματίδια latex ανοσονεφελομετρίας σε BN ProSpec νεφελόμετρο (Dade Behring, Liederbach, Γερμανία). Η ινσουλίνη νηστείας και οι θυρεοειδικές ορμόνες (T4 και TSH) προσδιορίστηκαν με το Bayer ACS180 ανοσοχημικό σύστημα (Bayer Corporation, Tarrytown, NY, USA). Τα επίπεδα της IGF-1 μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας διπλής θέσης chemiluminescence's ανοσολογική μέθοδο (Nichols Institute Diagnostics, CA, USA). Τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA_{1c} μετρήθηκαν με το σύστημα ανταλλαγής κατιόντων HPLC (HA8121 HPLC system, Arkray Inc, Kyoto, Japan). Η ινσουλिनoαντίσταση προσδιορίστηκε περαιτέρω με το μοντέλο εκτίμησης ομοιόστασης (homeostasis model assessment, HOMA), το οποίο υπολογίζεται με τον τύπο: (ινσουλίνη νηστείας x γλυκόζη αίματος) ÷ 22.5, όπου η ινσουλίνη εκφράζεται σε μU/ml και η γλυκόζη σε mmol/L¹⁷.

Τέλος, η οστική πυκνότητα στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης μετρήθηκε με Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA, LUNAR, Madison, WI, USA) σε όλους τους ασθενείς. Ανάλογα με τις μετρήσεις του DEXA, ως οστεοπενία ορίστηκε κάθε

Z σκορ της οστικής πυκνότητας ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το βάρος μεταξύ -1 και -2.5 SD και ως οστεοπόρωση κάθε Z σκορ χαμηλότερο των -2.5 SD.

Στατιστική ανάλυση

Υπολογίστηκε ο επιπολασμός των επιμέρους δεικτών και του πλήρους ΔΣ ξεχωριστά για το σύνολο των ασθενών, την ομάδα Α και την ομάδα Β. Καταγράφηκαν επίσης οι μέσες τιμές όλων των παραμέτρων ανά κατηγορία. Προκειμένου να προσδιορίσουμε το ΔΣ σε παιδιά και εφήβους, τροποποιήσαμε τα κριτήρια του Εθνικού Προγράμματος των ΗΠΑ στην Εκπαίδευση της Θεραπείας της Χοληστερόλης των Ενηλίκων III (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment III) και της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, με τρόπο που έχει ήδη χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία¹⁸. Ορίσαμε την παχυσαρκία με βάση το ΔΜΣ, επειδή η αναλογία περιμέτρου μέσης προς αυτήν του ισχίου είναι δύσκολο να ερμηνευτεί στη διάρκεια της εφηβείας. Επίσης ορίσαμε την ινσουλίνη ορού νηστείας και το μέγεθος HOMA ως δείκτες ινσουλινoαντίστασης, καθώς είναι οι πιο αξιόπιστοι δείκτες σε όσα άτομα δεν έχουν εκδηλώσει διαβήτη¹⁷. Οι ασθενείς μας θεωρήθηκε ότι έχουν το ΔΣ αν πληρούσαν τρία ή παραπάνω από τα πέντε προσαρμοσμένα στην ηλικία και το φύλο κριτήρια που απεικονίζονται στον πίνακα 2.

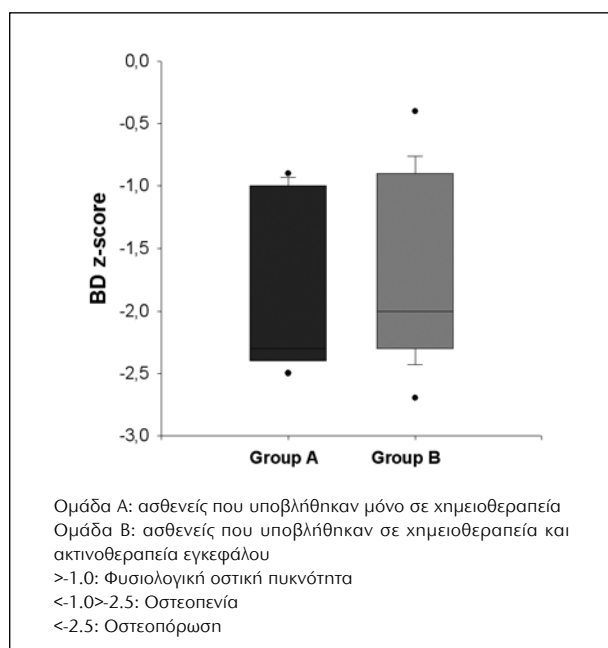
Οι παράμετροι της μελέτης καταγράφηκαν σε μέσες (με τις συνοδές σταθερές αποκλίσεις) ή διάμεσες τιμές (με το συνοδό εύρος). Η ακριβής δοκιμασία πιθανοτήτων κατά Fisher χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση κατηγοριοποιημένων δεδομένων. Οι τιμές των παραμέτρων μεταξύ των διαφορετικών ομάδων ασθενών συγκρίθηκαν με τη μέθοδο t test κατά ζεύγη. Οι συσχετίσεις κατά ζεύγη μεταξύ πα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ ΔΥΣΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΤΟΥΣ ΝΕΑΡΟΥΣ ΕΠΙΒΙΩΣΑΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΛΛ.

Κριτήρια (p ανά ζεύγη)	Σύνολο (80 ασθενείς)		Ομάδα Α (62 ασθενείς)		Ομάδα Β (18 ασθενείς)	
	αα	Ποσοστό	αα	Ποσοστό	αα	Ποσοστό
Παχυσαρκία (p=0.024)	20	25%	13	21%	7	39%
Υπερινσουλιναιμία (p=0.004)	6	8%	2	3%	4	22%
Υπερτριγλυκεριδαιμία (ΜΣ)	17	21%	13	21%	4	22%
Μειωμένη HDL-C (ΜΣ)	10	12%	8	13%	2	11%
Υπέρταση (ΜΣ)	17	21%	13	21%	4	22%
Δυσμεταβολικό σύνδρομο (p=0.017)	9	11%	5	8%	4	22%

αα: αριθμός ασθενών

HDL-C: HDL-χοληστερόλη ορού, ΜΣ: μη σημαντικό (p>0.05)



Εικόνα 1. Εύρος Z σκορ οστικής πυκνότητας σε νεαρούς επιβιώσαντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας.

ραμέτρων του ίδιου ατόμου έγιναν με τη μέθοδο ανάλυσης κατά Pearson. Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση κατά Cox προκειμένου να διερευνηθεί αν οι μεταβλητές του χρόνου και του φύλου επηρέασαν τα αποτελέσματα. Το μέγεθος p<0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό. Η στατιστική ανάλυση έγινε σε IBM κομπιούτερ χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS 14.0 για Windows.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παχυσαρκία εντοπίστηκε σε 20/80 ασθενείς (25%, CI 95%:16.7-35.6%), ενώ υπέρβαροι ήταν 35/80

(44%, CI 95%:33.4-54.7%). Ο επιπολασμός των κριτηρίων του ΔΣ και των υπόλοιπων μεταβολικών παραμέτρων στους νεαρούς επιβιώσαντες από ΟΛΛ καταγράφονται στους πίνακες 3 και 4. Συγκρίνοντας τις δύο ομάδες, φαίνεται ότι υπήρξε αυξημένη συχνότητα παχυσαρκίας (p=0.024), υπερινσουλιναιμίας (p=0.004) και πλήρους ΔΣ (p=0.017) στους ασθενείς της ομάδας Β, σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας Α. Στην ομάδα Β, υπήρξαν επίσης περισσότεροι υπέρβαροι (p=0.044) και άτομα με υψηλή HBA_{1c} (p=0.028). Είναι αξιοσημείωτο ότι όλοι οι ασθενείς με διαταραχές ορμονών (12 με ελαφρώς μειωμένη IGF-1 και 9 με ελαφρώς αυξημένη TSH) περιλαμβάνονταν στους 18 ασθενείς της ομάδας Β. Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογική γλυκόζη νηστείας και ουρικό οξύ, ενώ δεν ανιχνεύθηκε σε κανέναν λευκωματουρία. Οστεοπενία εντοπίστηκε στην πλειοψηφία των ασθενών (57/80, 71%, CI 95%:60.5-80.1%), ενώ σε κανέναν δε διαπιστώθηκε οστεοπόρωση. Στην εικόνα 1 απεικονίζεται το εύρος των Z σκορ οστικής πυκνότητας ξεχωριστά στις ομάδες Α και Β. Επιπλέον, οι ανθρωπομετρικές, αρτηριακής πίεσης, βιοχημικές και οστικής μάζας μετρήσεις στους νεαρούς επιβιώσαντες από ΟΛΛ καταγράφονται στον πίνακα 5. Η μέση τιμή του ΔΜΣ (p=0.023), της ινσουλίνης νηστείας (p=0.021), του δείκτη HOMA (p=0.020) και της TSH (p=0.012) ήταν αυξημένη στην ομάδα Β, ενώ αντιθέτως, η μέση τιμή της IGF-1 ήταν μειωμένη (p=0.004).

Συνολικά, 17/80 ασθενείς (21%, CI 95%:13.7-31.4%) είχαν ένα παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση ΔΣ, 12/80 (15%, CI 95%:8.8-24.4%) 2 παράγοντες κινδύνου, 7/80 (9%, CI 95%:4.3-17%) 3 παράγοντες κινδύνου και μόνο 2/80 ασθενείς (2.5%, CI 95%:0.8-8.6%) είχαν 4 παράγοντες κινδύνου. Συνεπώς,

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΥΠΟΛΟΙΠΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΤΟΥΣ ΝΕΑΡΟΥΣ ΕΠΙΒΙΩΣΑΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΛΛ.

Παράμετρος (p ανά ζεύγη)	Σύνολο (80 ασθενείς)		Ομάδα Α (62 ασθενείς)		Ομάδα Β (18 ασθενείς)	
	αα	Ποσοστό	αα	Ποσοστό	αα	Ποσοστό
ΔΜΣ>75nΕΘ και <97nΕΘ (p=0.044)	35	44%	25	40%	10	55%
ΑΠ>75nΕΘ και <95nΕΘ (ΜΣ)	34	42%	27	43%	7	39%
Δυσλιπιδαιμία (1 δείκτης) (ΜΣ)	23	29%	18	29%	5	28%
Δυσλιπιδαιμία (2 δείκτες) (ΜΣ)	16	20%	12	19%	4	22%
Δυσλιπιδαιμία (3 δείκτες) (ΜΣ)	9	11%	7	11%	2	11%
Υψηλά FFA (ΜΣ)	15	19%	11	18%	4	22%
Υψηλά ΗΕ (ΜΣ)	9	11%	7	11%	2	11%
Υψηλή HbA _{1c} (p=0.028)	12	15%	7	11%	5	28%
Αυξημένη CRP ή/και SAA (ΜΣ)	13	16%	10	16%	3	17%
Μειωμένη IGF-1 (p=0.001)	12	15%	0	0%	12	67%
Διαταραχή θυρεοειδούς (p=0.002)	9	11%	0	0%	9	50%
Οστεοπενία (ΜΣ)	57	71%	45	72%	12	67%

αα: αριθμός ασθενών

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

ΑΠ: αρτηριακή πίεση συστολική ή/και διαστολική

Δείκτες δυσλιπιδαιμίας: τριγλυκερίδια ορού >95n ΕΘ, LDL-χοληστερόλη ορού>95n ΕΘ, ολική χοληστερόλη ορού >95n ΕΘ για αντίστοιχη ηλικία και φύλο

Υψηλά FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα >0.8mmol/L

Υψηλά ΗΕ (ηπατικά ένζυμα): αλανίνη αμινοτρανσφεράση ορού (ALT) >45U/L ή/και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ορού (AST) >45U/L

Υψηλή HbA_{1c}: >7%

Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής: CRP: >0.4mg/L και/ή SAA: >0.34mg/L

Μειωμένη IGF-1: <5n ΕΘ για αντίστοιχη ηλικία και φύλο

Διαταραχή θυρεοειδικών ορμονών: TSH >5μU/ml και/ή T4 >13μg/dL ή <4.2μg/dL

Οστεοπενία: Z σκορ οστικής πυκνότητας για αντίστοιχη ηλικία και φύλο: <-1, > -2.5SD

ΜΣ: μη σημαντικό (p>0.05)

9/80 ασθενείς (11%, CI 95%:5.8-20.2%), έχοντας τουλάχιστον 3 παράγοντες κινδύνου, έχουν ήδη εκδηλώσει ΔΣ. Σε αυτούς περιλαμβάνονται 5/62 ασθενείς (8%, CI 95%:3.1-18.0%) της ομάδας Α και 4/18 (22%, CI 95%:8.6-45.9%) της ομάδας Β (εικόνα 2).

Ο ΔΜΣ συσχετίστηκε θετικά με τη συστολική ΑΠ (0.626, p=0.01), την ινσουλίνη ορού (0.454, p=0.018), το δείκτη HOMA (0.401, p=0.021), τα τριγλυκερίδια ορού (0.516, p=0.015), ενώ συσχετίστηκε αρνητικά με την HDL-χοληστερόλη (-0.546, p=0.014) και την IGF-1 (-0.719, p=0.003). Ο δείκτης HOMA συσχετίστηκε θετικά με τα τριγλυκερίδια ορού (0.602, p=0.01), ενώ συσχετίστηκε αρνητικά με την HDL-χοληστερόλη (-0.473, p=0.017) και την IGF-1 (-0.696, p=0.005). Τέλος, η CRP συσχετίστηκε θετικά με το ΔΜΣ (0.266, p=0.037) αλλά όχι με άλλες παραμέτρους όπως τα

ηπατικά ένζυμα και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Το SAA συσχετίστηκε θετικά επίσης μόνο με το ΔΜΣ (0.257, p=0.038). Χρονικές μεταβλητές (η ηλικία κατά τη διάγνωση, η ηλικία κατά την έναρξη στη μελέτη, το έτος έναρξης θεραπείας, το χρονικό διάστημα που έχει μεσολαβήσει από το τέλος της θεραπείας), το ληφθέν θεραπευτικό πρωτόκολλο και το φύλο δεν επηρέασαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό κανένα από τα αποτελέσματα της μελέτης, εκτός από τη μέση τιμή των τριγλυκεριδίων, που ήταν αυξημένη στους άρρενες συγκριτικά με τους θήλειους ασθενείς (126.8 έναντι 111.1mg/dl, p=0.031).

Συγκριτικά με τα ανθρωπομετρικά δεδομένα των γονέων τους, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν αυξημένος σε όλες τις ομάδες ασθενών (p=0.038 για την ομάδα Α, p=0.010 για την ομάδα Β, p=0.023 για τους άρρενες ασθενείς, p=0.020 για τους θήλειους

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ, ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΝΕΑΡΟΥΣ ΕΠΙΒΙΩΣΑΝΤΕΣ ΑΠΟ ΟΛΛ.

	Σύνολο (80 ασθενείς)		Ομάδα Α (62 ασθενείς)		Ομάδα Β (18 ασθενείς)	
(ρ ανά ζεύγη)	Μέση τιμή	(SD)	Μέση τιμή	(SD)	Μέση τιμή	(SD)
ΔΜΣ, kg/m ² (p=0.023)	26.1	(5.9)	24.6	(5.1)	29.7	(6.5)
ΣΑΠ, mmHg (ΜΣ)	126.3	(13.4)	125.6	(13.5)	127.6	(14.1)
ΔΑΠ, mmHg (ΜΣ)	79.5	(9.6)	78.8	(10.5)	80.7	(8.1)
TC, mg/dL (ΜΣ)	172.1	(28.5)	168	(27.2)	173	(29.9)
TG, mg/dL (ΜΣ)	121.2	(58.2)	116.1	(49.3)	127.4	(72.3)
HDL-C, mg/dL (ΜΣ)	44.2	(13.6)	43.9	(13.1)	46.1	(14.3)
LDL-C, mg/dL (ΜΣ)	126.7	(26.2)	127.3	(24.5)	125.5	(27.8)
Γλυκόζη, mg/dL (ΜΣ)	87.0	(10.3)	85.4	(11.3)	88.1	(10.8)
Ουρικό οξύ, mg/dL (ΜΣ)	3.4	(1.2)	3.3	(1.1)	3.4	(1.2)
FFA, mmol/L (ΜΣ)	0.6	(0.2)	0.6	(0.2)	0.5	(0.3)
ALT, U/L (ΜΣ)	39	(8.1)	37	(7.8)	40	(5.8)
AST, U/L (ΜΣ)	41	(7.7)	39	(7.1)	42	(6.4)
Ινσουλίνη, µU/ml (p=0.021)	12.3	(5.0)	11.9	(4.9)	15.1	(5.2)
HOMA (p=0.020)	3.2	(1.4)	2.4	(1.1)	4.9	(1.5)
HbA _{1c} , % (ΜΣ)	4.4	(1.9)	4.0	(2.0)	5.4	(1.8)
CRP, mg/L (ΜΣ)	5.6	(4.8)	5.0	(4.9)	5.2	(5.0)
SAA, mg/L (ΜΣ)	7.3	(5.1)	7.7	(5.3)	7.2	(5.5)
IGF-1, µg/L (p=0.004)	179.1	(57.2)	203.2	(60.1)	141.0	(39.3)
T4, µg/dL (ΜΣ)	7.0	(1.8)	7.2	(1.9)	6.3	(1.2)
TSH, µU/ml (p=0.012)	2.4	(1.4)	1.8	(1.3)	3.2	(1.9)
ΟΠ, Z score (ΜΣ)	-1.8	(0.6)	-1.9	(0.5)	-1.7	(0.6)

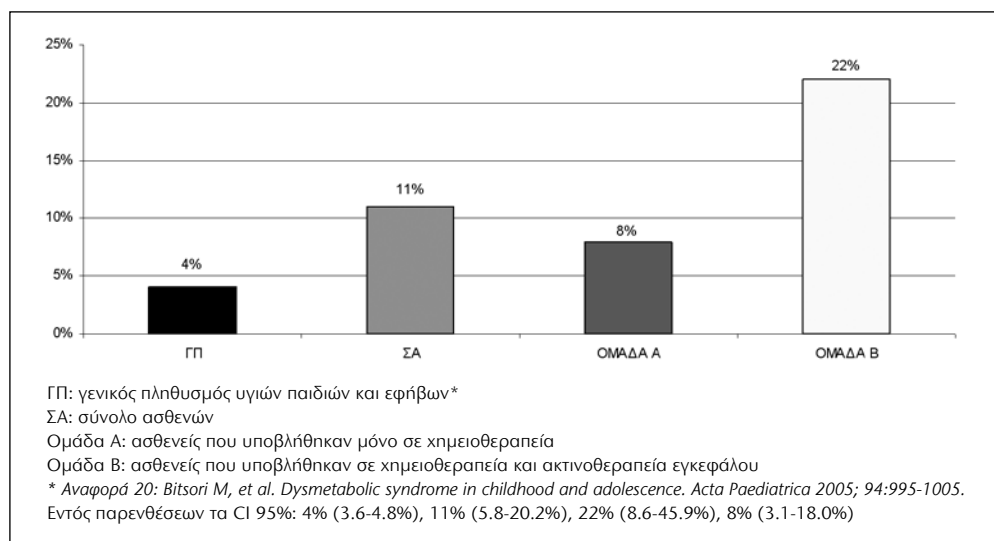
ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, TC: ολική χοληστερόλη ορού, TG: τριγλυκερίδια ορού, HDL-C: HDL-χοληστερόλη ορού, LDL-C: LDL-χοληστερόλη ορού, FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα ορού, ALT: αλανινο-αμινοτρανσφεράση ορού, AST: ασπαρτικο-αμινοτρανσφεράση ορού, HOMA: Homeostasis Model Assessment (Μοντέλο Εκτίμησης Ομοιόστασης), CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού, SAA: αμυλοειδές Α του ορού, ΟΠ: οστική πυκνότητα, SD: standard deviation (σταθερή απόκλιση), ΜΣ: μη σημαντικό (p>0.05)

ασθενείς). Οι τιμές των συσχετίσεων του ΔΜΣ ανάμεσα στους ασθενείς της ομάδας Α, στις μητέρες και πατέρες τους ήταν 0.29 (p=0.039) και 0.12 (ΜΣ) αντιστοίχως, ενώ μεταξύ της ομάδας Β, των μητέρων και πατέρων τους ήταν 0.18 και 0.13 αντιστοίχως (μη σημαντικό, ΜΣ). Οι τιμές των συσχετίσεων του ΔΜΣ ανάμεσα στους άρρενες ασθενείς, στις μητέρες και πατέρες τους ήταν 0.17 και 0.11 αντιστοίχως (ΜΣ), ενώ μεταξύ των θηλέων ασθενών, των μητέρων και πατέρων τους ήταν 0.37 (p=0.032) και 0.10 (ΜΣ) αντιστοίχως.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ως δυσμεταβολικό σύνδρομο (ΔΣ) ορίζεται η συσσώρευση διαφόρων παραγόντων κινδύνου

μεταβολικής προέλευσης σε έναν ασθενή. Οι κυριότεροι παράμετροι του συνδρόμου είναι η παχυσαρκία, τα αυξημένα τριγλυκερίδια στον ορό, η μειωμένη HDL-χοληστερόλη, η υπέρταση και η υπερινσουλιναίμια. Η παρουσία τριών τουλάχιστον από τα παραπάνω χαρακτηριστικά είναι απαραίτητη για την διάγνωση του συνδρόμου¹⁹⁻²⁰. Κάθε παράμετρος του συνδρόμου αποτελεί από μόνη της αθηρωματικό παράγοντα. Μολονότι ο όρος «μεταβολικό σύνδρομο» χρησιμοποιείται ευρύτερα για να περιγραφεί η συγκεκριμένη κλινική οντότητα, ο επίσημος καταχωρημένος όρος στη Διεθνή Κατάταξη των Νοσημάτων (International Classification of Diseases) είναι «δυσμεταβολικό σύνδρομο»²⁰. Ο επιπολασμός του ΔΣ στο γενικό πληθυσμό, ανάλογα με τα όρια που τίθενται στην πλήρωση των



Εικόνα 2. Επιπολασμός δυσμεταβολικού συνδρόμου σε νεαρούς επιβιώσαντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας.

κριτηρίων, υπολογίζεται σε 10 ως 15%, ενώ σε υγιή παιδιά και εφήβους, στις λίγες δημοσιευμένες διεθνείς μελέτες, ο επιπολασμός του συνδρόμου κυμαίνεται από 3.6% ως 4.8%²⁰⁻²³. Σε μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό, η συχνότητα του ΔΣ σε υγιείς νεαρούς ενήλικες ηλικίας 19-29 ετών ήταν 4.8%²⁴. Στη μελέτη μας, οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσιάζουν διπλάσια συχνότητα (8%) και οι ασθενείς της ομάδας Β πενταπλάσια συχνότητα εμφάνισης ΔΣ (22%), συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό της αντίστοιχης ηλικίας. Φαίνεται ότι η χημειοθεραπεία προδιαθέτει σε ΔΣ, ενώ η ακτινοθεραπεία εγκεφάλου αυξάνει δραματικά αυτή την τάση. Ενώ είναι γνωστό ότι η ακτινοθεραπεία εγκεφάλου προδιαθέτει σε μεταβολικές διαταραχές, παχυσαρκία και ενδοκρινοπάθεια, στη μελέτη μας αναγνωρίζεται και η επίδραση της χημειοθεραπείας σε αυτές τις παραμέτρους.

Σε αρκετές μελέτες μακροχρόνια επιβιωσάντων από παιδικό καρκίνο, ιδίως ΟΛΛ, έχει διερευνηθεί η παρουσία ενός μεταβολικού παράγοντα, όπως η παχυσαρκία ή η οστική πυκνότητα^{7,25}. Επιπλέον, σε τέσσερις μελέτες έχει εξεταστεί ο επιπολασμός των κριτηρίων του ΔΣ σε δείγμα αυτού του πληθυσμού^{9,10,26,27}. Στην πλειοψηφία αυτών των μελετών, το ποσοστό εντοπισμού παραγόντων του ΔΣ ήταν αυξημένο, ιδίως σε όσους είχαν λάβει ακτινοθεραπεία εγκεφάλου. Σε μία πρόσφατη μελέτη, μετρήθηκε ο επιπολασμός του ΔΣ σε νεαρούς επιβιώσαντες από ΟΛΛ και βρέθηκε σχετικά χαμηλός (5.76%), όμως όλοι οι συμμετέχοντες είχαν λάβει μόνο χημειοθεραπεία και κανείς ακτινοθεραπεία εγκεφάλου²⁸. Ωστόσο, αυτό το ποσοστό είναι χαμηλότερο από τον επιπολασμό του συνδρόμου στους ασθενείς μας που έλαβαν

μόνο χημειοθεραπεία (Ομάδα Α, 8%). Η συμβολή της μελέτης μας στη βιβλιογραφία επικεντρώνεται σε δύο σημαντικά σημεία. Το πρώτο σημείο είναι ότι οι μεταβολικές παράμετροι διερευνώνται πολύ σύντομα μετά το τέλος της θεραπείας των παιδιών με ΟΛΛ (μέσο διάστημα: 6 χρόνια), ενώ σε όλες τις προηγούμενες μελέτες η διερεύνηση αυτών των παραμέτρων γινόταν έπειτα από μεγάλο χρονικό διάστημα από το τέλος της θεραπείας (μέσο διάστημα: 10-20 χρόνια). Το δεύτερο σημείο είναι ότι στη μελέτη μας διερευνώνται οι παράμετροι αυτοί σχεδόν αποκλειστικά σε παιδιά και εφήβους αντί για νεαρούς ενήλικες. Αυτό σημαίνει ότι δυσμεταβολικό σύνδρομο εμφανίζεται νωρίς μετά το τέλος της θεραπείας.

Η παχυσαρκία, καθώς συνδέεται με παρουσία μεγαλύτερης ποσότητας σωματικού λίπους, έχει κυρίαρχο ρόλο στη γένεση του ΔΣ²⁹. Πράγματι, στους ασθενείς μας ο ΔΜΣ συσχετίστηκε θετικά με την ινσουλίνη νηστείας, το δείκτη HOMA, τα τριγλυκερίδια ορού και τη συστολική ΑΠ, ενώ συσχετίστηκε αρνητικά με την HDL- χοληστερόλη. Επιπλέον, όπως φάνηκε από τις συσχετίσεις μεταξύ του δείκτη HOMA και των βιοχημικών δεικτών στον ορό των ασθενών μας, η ινσουλινοαντίσταση συνδέεται με παθολογικό λιπιδαιμικό προφίλ. Σε επιδημιολογικές μελέτες υγιών παιδιών και εφήβων τα ποσοστά παχυσαρκίας και υπέρβαρου είναι 5-10% και 25-30% αντιστοίχως¹⁸. Διάφορες μελέτες υποδεικνύουν ότι οι επιβιώσαντες από ΟΛΛ έχουν αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας δέκα και πλέον χρόνια μετά το τέλος της θεραπείας⁷. Η μελέτη μας δείχνει μία πρωιμότερη έναρξη της παχυσαρκίας, καθώς σε αυτήν το 25% των ασθενών υποφέρει από παχυσαρκία και το 44% είναι υπέρ-

βαρο, ενώ το μέσο διάστημα από την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας είναι μόνο 5.9 χρόνια. Από τη μελέτη μας, η συσχέτιση της CRP και του SAA με το ΔΜΣ επιβεβαιώνει την υπόθεση της σύνδεσης της παχυσαρκίας με πρόκληση ήπιας άσηπτης φλεγμονής που διεγείρει την αντίδραση οξείας φάσης. Η μητρική και όχι η πατρική παχυσαρκία ήταν προδιαθεσικός παράγοντας παχυσαρκίας στους θήλεις ασθενείς μας αλλά και στους ασθενείς και των δύο φύλων που είχαν λάβει μόνο χημειοθεραπεία. Όμως, παρά το νεαρότερο της ηλικίας, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αλλά και γενικότερα οι τιμές του ΔΜΣ των ασθενών μας ήταν σαφώς αυξημένες συγκριτικά με τους γονείς τους.

Χημειοθεραπευτικά φάρμακα με γνωστή ηπατοτοξικότητα εμπλέκονται στην παθογένεια του δυσμεταβολικού συνδρόμου⁴. Σχεδόν ένας στους δέκα από τους ασθενείς μας είχε ελαφρώς αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Η ακτινοθεραπεία εγκεφάλου επιδρά στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση, οδηγώντας στην ανεπαρκή έκκριση της GH και των θυρεοειδικών ορμονών^{9,26,30}. Πράγματι, η πλειοψηφία των ασθενών μας που ακτινοβολήθηκε στον εγκέφαλο είχε κάποια διαταραχή στο επίπεδο των θυρεοειδικών ορμονών ή/και μειωμένη IGF-1 στον ορό. Επιπλέον, η ινσουλινοαντίσταση κατά κανόνα συνδέεται με μειωμένη παραγωγή IGF-1 από το ήπαρ³¹. Η IGF-1, πράγματι, συσχετίζεται αρνητικά με το ΔΜΣ, την ινσουλινοηστείας και το δείκτη HOMA στους ασθενείς μας. Όμως και η χημειοθεραπεία από μόνη της δύναται να έχει βλαπτικές συνέπειες στο ενδοθήλιο των αγγείων. Η χαμηλού βαθμού φλεγμονή, όπως προσδιορίζεται από την αυξημένη CRP και SAA, θα μπορούσε να συμβάλλει στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου³². Το γεγονός ότι διαταραχές των λιπιδίων στον ορό ασθενών έχουν καταγραφεί ακόμη και κατά τη στιγμή της διάγνωσης της ΟΛΛ, θέτει την υπόνοια ότι και το ίδιο το κακόηθες νόσημα ίσως συντελεί στην εκδήλωση ΔΣ. Οι κυτοκίνες που εκλύονται κατά την εκδήλωση της ΟΛΛ, η ηπατική διήθηση από βλάστες και η διαπιστωμένη μειωμένη δραστηριότητα των υποδοχέων της LDL-χοληστερόλης ίσως παίζουν κάποιο ρόλο³³. Οι ασθενείς μας έχουν λάβει υψηλές δόσεις κορτικοειδών για μεγάλες χρονικές περιόδους ως τμήμα της θεραπείας τους. Τα κορτικοειδή, μαζί με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοβολία εμπλέκονται, εκτός της διαδικασίας πρόκλησης ΔΣ, και στην απώλεια οστικής μάζας, γι' αυτό στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών μας (71%) ανιχνεύθηκε οστεοπενία.

Η μελέτη μας υποστηρίζει το υπόδειγμα ότι η χημειοθεραπεία, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία εγκε-

φάλου, οδηγεί αρκετά συχνά σε ΔΣ και ανάπτυξη των σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου πρόκλησης καρδιαγγειακής νόσου. Η συχνότητα του ΔΣ είναι αρκετά υψηλή στους ασθενείς μας. Η υπερπροστατευτική συμπεριφορά των ελληνικών οικογενειών, η οποία είναι ακόμη μεγαλύτερη σε παιδιά που έχουν νοσήσει από ΟΛΛ, όπως φάνηκε από στοιχεία που δε δημοσιεύονται στον παρόν κείμενο (ανοχή στην κατανάλωση λιπαρών και παχυντικών τροφών χαμηλής διατροφικής αξίας, μη ενθάρρυνση συστηματικής άσκησης) συμβάλλει στην επιδείνωση του φαινομένου. Είναι ενδιαφέρον ότι οι χρονικές μεταβλητές δεν επηρέασαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τα αποτελέσματα της μελέτης, αν και περιλαμβάνονται ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία μόλις 1-2 χρόνια πριν μελετηθούν. Τα ευρήματα της μελέτης μας αποκαλύπτουν ότι μεταβολικές διαταραχές που είναι ενδεικτικές παρουσίας ΔΣ συμβαίνουν κατά τη διάρκεια και λίγο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Συνεπώς, η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε νεαρούς ενήλικες κάτω των 45 ετών που έχουν προσβληθεί από κακοήθεια στην παιδική ηλικία μπορεί να αποδοθεί στην πρώιμη εγκατάσταση του ΔΣ. Πρωτογενείς και δευτερογενείς στρατηγικές παρέμβασης πρέπει να αναπτυχθούν νωρίς μετά το τέλος της θεραπείας αυτών των ασθενών. Οι προσπάθειες πρέπει να επικεντρωθούν στην εντόπιση των ασθενών που είναι σε κίνδυνο. Η τροποποίηση της διαίτας, ο έλεγχος του σωματικού βάρους, η μείωση του stress, τα προγράμματα σωματικής άσκησης και η ορμονική υποκατάσταση θα συμβάλλουν στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΔΣ^{26,34,35}. Στην κατεύθυνση της ελαχιστοποίησης των ανεπιθυμητών ενεργειών, τα νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα της ΟΛΛ δεν περιλαμβάνουν κρανιακή ακτινοβολία¹. Αυτή η στρατηγική θα οδηγήσει σε μείωση της βαρύτητας και της συχνότητας του ΔΣ.

Ο μόνος περιορισμός της μελέτης είναι η απουσία μαρτύρων, γι' αυτό χρησιμοποιήσαμε καθιερωμένα και αξιόπιστα συγκριτικά δεδομένα από μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες που έχουν γίνει στη χώρα μας. Καθώς δεν υπάρχουν επισήμως ορισθέντα κριτήρια για τον ορισμό του ΔΣ, ιδίως για την παιδική και εφηβική ηλικία, τα αποτελέσματά μας στηρίζονται σε ένα διεθνώς αποδεκτό ορισμό. Τα όρια που θέσαμε στην πλήρωση των κριτηρίων είναι πολύ αυστηρά, με σκοπό να αποφύγουμε την υπερεκτίμηση της συχνότητας του ΔΣ.

Συμπερασματικά, οι νεαροί επιβιώσαντες από ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας έχουν αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, ινσουλινοαντοχής, δυσλιπιδαιμίας,

υπέρτασης και τελικά εγκατάστασης του πλήρους ΔΣ, σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά το τέλος της θεραπείας. Βιολογικοί δείκτες αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακή επιβάρυνση είναι ήδη παρόντες σε νεαρούς επιβίωσαντες από ΟΛΛ. Τα υψηλά ποσοστά επιβίωσης που έχουν επιτευχθεί στην ΟΛΛ της παιδικής ηλικίας οδηγούν σε αυξημένη επαγρύπνηση για την πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών της θεραπείας, την αποτροπή της πρώιμης αθηροσκλήρωσης, με σκοπό να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής και να επιμκυνθεί το προσδόκιμο επιβίωσης αυτής της κατηγορίας ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 354:166-178.
- Tzortzatzou-Stathopoulou F, Moschovi MA, Papadopoulou AL, Barbounaki IG, Lambrou GI, Balafouta M, et al. Could intensified treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia improve outcome independently of risk factors? *Eur J Haematol* 2005; 75:361-369.
- Ness KK, Oakes JM, Punyko JA, Baker KS, Gurney JG. Prevalence of the metabolic syndrome in relation to self-reported cancer history. *Ann Epidemiol* 2005; 15:202-206.
- Davies H. Late problems faced by childhood cancer survivors. *Br J Hospital Medicine* 1993; 50:137-140.
- Hawkins MM, Kingston JE, Kinnier Wilson LM. Late deaths after treatment for childhood cancer. *Arch Dis Child* 1990; 65:1356-1363.
- Gleeson H, Shalet S. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13:346-351.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, et al. 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; 21:1359-1365.
- Green DM, Hyland A, Chung CS, Zevon MA, Hall BC. Cancer and cardiac mortality among 15-year survivors of cancer diagnosed during childhood or adolescence. *J Clin Oncol* 1999; 17:3207-3215.
- Talvensaari K, 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; 81:3051-3055.
- Oeffinger K, Buchanan R, Eshelman D, Denke M, Andrews T, Germak J, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2001; 23:424-430.
- Talvensaari K, Knip M. Childhood cancer and later development of the metabolic syndrome. *Ann Med* 1997; 29:353-355.
- Tzortzatzou-Stathopoulou F, Papadopoulou AL, Moschovi M, Botsonis A, Tsangaris GT. Low relapse rate in children with acute lymphoblastic leukemia after risk-directed therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:591-597.
- Χιώτης Δ, Κρίκος Ξ, Τσίφτης Γ, Χατζησυμεών Μ, Μανιάτη-Χριστίδη Μ, Δάκου-Βουτετάκη Α. Δείκτης μάζας σώματος (BMI) και ποσοστό παχυσαρκίας σε άτομα της ευρύτερης περιοχής Αθηνών, ηλικίας 0-18 ετών. *Δελτ Α' Παιδ Κλιν. Πανεπ Αθηνών* 2004; 51:139-154.
- Παπαζήσης Γ, Παπαθανασίου-Κλώντζα Δ, Λαγός Π, Γιαννούλια-Καραντανά Α, Μπακούλα Χ, Βουτετάκης Σ, Δάκου-Βουτετάκη Α. Τιμές αρτηριακής πίεσης σε παιδιά και εφήβους ελληνικής καταγωγής. *Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών* 1991; 38:91-98.
- Shulpis K, Karikas GA. Serum cholesterol and triglyceride distribution in 7767 school-aged Greek children. *Pediatrics* 1998; 101:861-864.
- Αδαμόπουλος Π, Νανάς Σ, Φειδά Ε. Επίπεδα λιπιδίων στον ορό παιδιών ηλικίας 0-18 χρονών στην Αθήνα. *Ιατρική* 1986; 49:413-418.
- Mattews DR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
- Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel C. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350:2362-2374.
- Falkner B, Hassink S, Ross J, Gidding S. Dysmetabolic syndrome: multiple risk factors for premature adult disease in an adolescent girl. *Pediatrics* 2002; 110:e1-5.
- Bitsori M, Kafatos A. Dysmetabolic syndrome in childhood and adolescence. *Acta Paediatrica* 2005; 94:995-1005.
- Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep* 2004; 4:53-62.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic

- syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-1428.
23. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:821-827.
 24. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papa-georgiou AA, Dionysopoulou SG, Symeonidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:397-405.
 25. Brennan B, Rahim A, Adams JA, Eden OB, Shalet SM. Reduced bone mineral density in young adults following cure of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Br J Cancer* 1999; 79:1859-1863.
 26. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 107:1303-12.
 27. Nuver J, Smit A, Wolffenbuttel B, Sluiter W, Hoekstra H, Sleijfer D, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3718-3725.
 28. Kourti M, Tragiannidis A, Makedou A, Papageorgiou T, Rousso I, Athanassiadou F. Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:499-501.
 29. Ahima RS, Jeffery SF. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:327-332.
 30. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(Suppl.2):S50-S55.
 31. Alford FP, Hew FL, Christofer MC, Rantzaou C. Insulin sensitivity in growth hormone (GH)-deficient adults and effect of GH replacement therapy. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:28-32.
 32. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A. Relation of insulin resistance to blood pressure in childhood. *J Hypertens* 2002; 20:509-517.
 33. Moschovi M, Trimis G, Apostolakou F, Pappasotiriou I, Tzortzatou-Stathopoulou F. Serum lipid alterations in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:289-93.
 34. Nuver J, Smit A, Postma A, Sleijfer D, Gietema A. The metabolic syndrome in long-term cancer survivors, an important target for secondary preventive measures. *Cancer Treat Rev* 2002; 28:195-214.
 35. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002; 25:1612-1618.