



**UNIwersYTET MEDYCZNY**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Karolina Galant**

**Polimorfizm genu *IKZF*  
oraz czynnik transkrypcyjny IKAROS  
a ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych  
u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

**Promotorzy:**

**dr hab. n. med. Ewa Barg prof. UMW  
prof. dr hab. Bernarda Kazanowska**

**Wrocław 2024**

**Recenzenci:**

**prof. dr hab. Katarzyna Muszyńska-Roslan UMB, Białystok**

**dr hab. n. med. Elżbieta Petriczko PUM, Szczecin**

### ***Podziękowania***

*Serdecznie dziękuję moim Promotorom,  
Pani dr hab. n. med. Ewie Barg, prof. UMW  
za opiekę naukową, nieocenione wsparcie merytoryczne  
oraz okazaną mi życzliwość*

*Pani Profesor dr hab. n. med. Bernardzie Kazanowskiej  
za opiekę naukową i cenne wskazówki merytoryczne.*

*Dziękuję mojej Rodzinie, w szczególności Mamie,  
za bezgraniczną wiarę we mnie, nieustającą pomoc i wsparcie.*

*Dziękuję mojej Siostrze Agatce za bycie moją motywacją.*



## SPIS TREŚCI

1. INDEKS NAZW I SKRÓTÓW .....	5
2. WSTĘP .....	8
2.1. OSTRA BIAŁACZKA LIMFOBLASTYCZNA WIEKU DZIECIĘCEGO .....	8
2.1.1. Definicja .....	8
2.1.2. Epidemiologia .....	8
2.1.3. Czynniki ryzyka .....	9
2.1.4. Etiologia .....	9
2.1.5. Rozpoznanie i diagnostyka .....	10
2.1.6. Leczenie .....	11
2.1.7. Następstwa leczenia .....	14
2.2. ZESPÓŁ METABOLICZNY U DZIECI .....	21
2.2.1. Historia i definicja .....	21
2.2.2. Epidemiologia .....	23
2.2.3. Czynniki ryzyka .....	24
2.2.4. Etiologia .....	25
2.2.5. Zespół metaboliczny jako powikłanie po leczeniu chemioterapeutycznym .....	26
3. POLIMORFIZM GENETYCZNY .....	29
3.1. Definicja .....	29
3.2. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu .....	29
3.3. Gen <i>IKZF</i> i <i>IKAROS</i> .....	30
3.4. Rola <i>IKZF</i> w powstawaniu ALL .....	31
3.5. Rola genów <i>IKZF</i> i <i>PAX5</i> w zaburzeniach metabolicznych .....	34
4. CEL PRACY .....	36
5. MATERIAŁY I METODY .....	37
5.1. Materiał do badań laboratoryjnych .....	38
5.2. Wskaźniki antropometryczne .....	39
5.3. Ciśnienie krwi .....	40
5.4. Parametry biochemiczne .....	41

6. METODY ANALIZY GENETYCZNEJ .....	45
7. METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ .....	47
8. WYNIKI BADAŃ .....	48
8.1. Analiza grup badanych .....	48
8.1.1. Charakterystyka grupy badanej .....	48
2.1.2. Charakterystyka grupy kontrolnej .....	51
8.2. Analiza wskaźników antropometrycznych i wskaźników biochemicznych zespołu metabolicznego w grupie badanej i kontrolnej .....	52
8.3. Analiza polimorfizmów <i>IKZF-1</i> w grupie badanej i kontrolnej .....	111
9. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ I DYSKUSJA .....	117
9.1. Polimorfizm genu <i>IKZF-1</i> a ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych i składowych zespołu metabolicznego w badanej grupie pacjentów .....	117
9.2. Zaburzenia metaboliczne u osób leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej w dzieciństwie .....	121
10. PODSUMOWANIE .....	129
11. WNIOSKI .....	130
12. STRESZCZENIE .....	131
13. ABSTRACT .....	134
14. SPIS TABEL .....	137
15. SPIS RYCIN I WYKRESÓW .....	143
16. BIBLIOGRAFIA .....	144

## 1. INDEKS NAZW I SKRÓTÓW

**ALL** – ostra białaczka limfoblastyczna (ang. Acute Lymphoblastic Leukaemia)

**ANLL** – acute non-lymphoblastic leukaemia

**AMH** – hormon antymullerowski

**AS** – zespół Alströma

**ARA-C** – Arabinozyd cytozyny

**BBS** – zespół Bardet-Biedla

**BCP-ALL** – białaczka z prekursorów linii B

**BFM** – Berlin–Frankfurt–Munster

**BM** – biopsja szpiku kostnego

**BMD** – gęstość mineralna kości (ang. bone mineral density)

**BMI** – ang. Body Mass Index

**CHOL** – cholesterol całkowity

**CTX** – Cyklofosfamid

**CPM** – Endoksan

**CS** – zespół Cohena

**CSF** – płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. cerebro-spinal fluid)

**D** – delecja

**DM1** – cukrzyca typu 1

**DM2** – cukrzyca typu 2

**DNA** – kwas dezoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid)

**DNR** – Daunorubicyna

**DOX** – Doksorubicyna

**DXT** – Dexamethason

**EBMT** – European Group of Blood and Marrow Transplantation

**EAS** – European Artherosclerosis Society

**FAB** – French-American-British

**EFS** – czas wolny od zdarzeń (ang. event free survival)

**FSH** – folikulotropina

**FT-4** – wolna tyroksyna

**Gy** – grej, jednostka dawki pochłoniętej

**GH** – hormon wzrostu (ang. Growth hormone)

**GVHD** – reakcja przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft versus host)

**HDL** – lipoproteiny o dużej gęstości

**HR** – grupa wysokiego ryzyka (ang. High Risk Group)

**I** – insercja

**IDS** – International Diabetes Federation

**IFG** – nieprawidłowa glikemia na czczo

**IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostu

**IGT** – nieprawidłowa tolerancja glukozy

**IHGSC** – International Human Genome Sequencing Consortium

**IR** – grupa pośredniego ryzyka (ang. Intermediate Risk Group)

**LDL** – lipoproteiny o małej gęstości

**LH** – lutropina

**L-ASP** – L-asparaginaza

**mRNA** – matrycowy kwas rybonukleiowy (ang. messenger ribonucleic acid)

**MIBG** – scyntygrafia z zastosowaniem metajodolobenzylguanidyny-123 I

**MetS** – zespół metaboliczny

**MMP-9** – metyloproteinaza 9

**MRD** – choroba resztkowa

**MT** – leczenie podtrzymujące

**MTX** – Metotreksat

**Mut** – mutacja (ang. mutation)

**NCEP** – National Cholesterol Program

**OR** – iloraz szans

**OUN** – ośrodkowy układ nerwowy

**PB** – krew obwodowa (ang. peripheral blood)

**PCR** – reakcja polimerazy łańcuchowej (ang. polymerase chain reaction)

**PGR** – dobra odpowiedź na prednizon w 8 dobie leczenia  
(prednisone-good response/responder)

**PWS** – zespół Prader-Willi

**RAAS** – układ renina-angiotensyna-aldosteron



**rhGH** – ludzki rekombinowany hormon wzrostu

**RT-PCR** – łańcuchowa reakcja polimerazy z analizą w czasie rzeczywistym  
(ang. real-time polymerase chain reaction)

**RR** – wartość ciśnienia tętniczego

**RTX** – radioterapia

**SCT** – allogeniczny przeszczep komórek hematopoetycznych szpiku kostnego

**SD** – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

**SIRS** – zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej  
(ang. Systemic inflammatory response syndrome)

**SNP** – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. single nucleotide polymorphisms)

**SR** – grupa standardowego ryzyka (ang. Standard Risk Group)

**TBI** – napromienianie całego ciała (ang. total body irradiation)

**TIMP** – tkankowe inhibitory metyloproteazy

**TSH** – hormon tyreotropowy

**T-ALL** – białaczka z linii limfocytów T

**TG** – trójglicerydy

**WBC** – białe krwinki krwi

**VAT** – tkanka tłuszczowa trzewna

**VBL** – winblastyna

**VCR** – Vinkrystyna

**VLDL** – lipoproteiny o bardzo małej gęstości

**VNTR** – zmienna liczba tandemowych powtórzeń

**VOD** – choroba zarostowa żył wątrobowych (ang. Veno-occlusive disease)

**QUICKI-IR** – wskaźnik insulinooporności (ang. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)

**6-MP** – 6-merkaptopuryna

## **2. WSTĘP**

### **2.1. OSTRA BIAŁACZKA WIEKU DZIECIĘCEGO**

#### **2.1.1. Definicja**

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL – acute lymphoblastic leukaemia) to choroba nowotworowa, w której niedojrzałe komórki limfoidalne są obecne w szpiku kostnym, krwi obwodowej, a także pod postacią nacieków w narządach wewnętrznych. Patologiczne komórki wywodzą się z prekursorów limfocytów linii B lub T. Do powstania nieprawidłowej linii komórkowej dochodzi w wyniku uszkodzenia mechanizmów nadzoru immunologicznego organizmu. Narastająca w sposób niekontrolowany liczba nieprawidłowych limfoblastów stopniowo doprowadza do zahamowania czynności szpiku oraz do wyparcia z niego prawidłowych komórek. Prowadzi to m.in. do niedokrwistości i małopłytkowości [1].

#### **2.1.2. Epidemiologia**

Nowotwory wieku dziecięcego stanowią ok. 0,5–2% wszystkich nowotworów występujących wśród ludzi. W populacji dziecięcej w Polsce co roku stwierdzanych jest ok. 1100–1200 nowych przypadków choroby nowotworowej. Najczęstszą grupę nowotworów wieku dziecięcego w Polsce stanowią nowotwory układu krwiotwórczego. W tej grupie dominują białaczki, a wśród nich najczęściej występuje ostra białaczka limfoblastyczna. ALL stanowi około 80% wszystkich postaci białaczek u dzieci. Częstość przypadków zachorowania na ostrą białaczkę wynosi 3,5/ 100 000 dzieci, w Polsce sięga ok. 400–500 przypadków rocznie [2]. W grupie ostrych białaczek u dzieci najczęściej występuje ostra białaczka limfoblastyczna (ok. 78%) oraz ostra białaczka szpikowa (ANLL–acute non-lymphoblastic leukaemia) z częstością ok. 13%. Najrzadziej rozpoznawana jest ostra białaczka mieszanokomórkowa/bifenotypowa (1–2%), ostra białaczka niezróżnicowana (< 2%) oraz przewlekła białaczka szpikowa (3–5%). ALL najczęściej jest rozpoznawana u dzieci w 2–7 roku życia, z przewagą płci męskiej. W Polsce

corocznie notuje się ok. 220–250 przypadków zachorowania na ALL wśród pacjentów w wieku rozwojowym [3]. W przeszłości do podziału ostrej białaczki limfoblastycznej używano klasyfikacji FAB (French-American-British, 1976), która brała pod uwagę następujące kryteria: wielkość limfoblastów, postać chromatyny jądrowej, kształt jądra i jąderka, ilość cytoplazmy. Obecnie największe znaczenie ma podział zależny od immunofenotypu limfoblastów, na podstawie którego wyróżniane są następujące typy ostrej białaczki limfoblastycznej wywodzące się z: prekursorów limfocytów B (B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia – BCP-ALL) oraz z linii limfocytów T (T-cell acute lymphoblastic leukemia – T-ALL) [4].

W grupie BCP ALL wyróżniono podtypy:

- a) B-I (pro-B ALL)
- b) B-II (common ALL)
- c) B-III (pre-B ALL)

Natomiast w grupie T-ALL:

- a) T-I (pro-T ALL)
- b) T-II (pre-T ALL)
- c) T-III (korowa ALL)
- d) T-IV (ALL z dojrzałych komórek T).

W populacji dziecięcej BCP-ALL stanowi ok. 85–87% wszystkich przypadków ALL, natomiast T-ALL ok. 13–15% [5].

### **2.1.3. Czynniki ryzyka**

Dokładna patogeneza rozwoju ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci nadal pozostaje nieustalona. Czynnikiem sprzyjającym powstaniu tego schorzenia są: ekspozycja na promieniowanie jonizujące, środki chemiczne (benzen, toluen, ksylen, barwniki anilinowe, pochodne chlorowe węglowodorów), leki alkilujące i pochodne podofilotoksyny, a także infekcje wirusowe i bakteryjne. Innymi czynnikami predysponującymi do wystąpienia choroby mogą być wady genetyczne, w tym zespoły: Blooma, Nijmegen, Downa, Klinefeltera, Ataksja-Teleangiektazja [5].

### **2.1.4. Etiologia**

Główna rola w powstawaniu zaburzeń została przypisana mutacjom komórek progenitorowych oraz mutacjom prowadzącym do zaburzeń różnicowania komórek

prekursorowych i powodującym niekontrolowany wzrost liczby limfoblastów. W patogenezie ALL brana jest pod uwagę tzw. „hipoteza dwóch zdarzeń”, która zakłada współistnienie mutacji klasy pierwszej genów regulujących proliferację komórek oraz mutację klasy drugiej genów odpowiedzialnych za różnicowanie i apoptozę komórek. Zaburzenia genetyczne prowadzące do rozwoju ALL obejmują: mutacje punktowe, amplifikacje, delecje, zaburzenia cytogenetyczne, ale również aberracje strukturalne (dwuniciowe pęknięcia DNA), translokacje, delecje, duplikację, inwersję oraz aberracje liczbowe (hiperdiploidia, hipodiploidia). Dodatkowo istotną rolę w patogenezie stanowią zaburzenia odpowiedzi układu odpornościowego (humoralnej i komórkowej), powodujące brak kontroli nad powstaniem i rozwojem ALL [4].

### 2.1.5. Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie ostrej białaczki limfoblastycznej wymaga przeprowadzenia badania cytologicznego szpiku kostnego (BM), analizy parametrów krwi obwodowej (PB) oraz oceny płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Diagnozę potwierdza obecność  $\geq 25\%$  limfoblastów w BM. Konieczne jest również wykonanie badań cytogenetycznych, analizy kariotypu komórek białczkowych, oceny występowania genów *BCR/ABL*, *MLL/AF4* i *TEL/AML* oraz oceny komórek blastycznych w cytometrii przepływowej (badanie immunofenotypu komórek). Wyniki tych badań są niezbędne do przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta oraz wyboru odpowiedniej opcji terapeutycznej. Leczenie młodocianych pacjentów w Polsce odbywa się zgodnie z ujednoliconymi protokołami leczniczymi. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci zostają poddani kwalifikacji, która uwzględnia następujące czynniki: wiek dziecka, liczbę białych krwinek (WBC), obecności *t(9;22)* oraz *t(4;11)* i/lub *BCR/ABL* i *MLL/AF4*. Dodatkowo w toku kwalifikacji ocenia się wczesną reakcję na leczenie w 8 dobie terapii Prednisonem. Analiza tych kryteriów pozwala na zakwalifikowanie pacjenta do odpowiedniej grupy ryzyka: SR (standardowe ryzyko), IR (pośrednie ryzyko) oraz HR (wysokie ryzyko). Przynależność do danej grupy ryzyka w sposób bezpośredni przedkłada się na wybór opcji terapeutycznej dla danego pacjenta oraz pozwala oszacować ryzyko nawrotu. Pacjenci kwalifikowani są do konkretnej grupy ryzyka ze względu na wiek, wyjściową leukocytozę oraz odpowiedź w 8, 15 i 33 dobie leczenia. Pacjenci w wieku 1–5 r.ż. z wyjściową leukocytozą poniżej 20 000 i liczbą blastów we krwi obwodowej poniżej 1000 (określoną jako dobra odpowiedź na Prednison- PGR) w 8 dobie terapii zostają zakwalifikowani do grupy standardowego ryzyka. Dzieci młodsze poniżej 1 roku życia lub starsze, powyżej 6 r.ż.,

z obecnością < 1000 blastów w morfologii krwi obwodowej w 8 dniu leczenia i/lub leukocytozą  $\geq 20\ 000$  zostają włączone do grupy pośredniego ryzyka. Do grupy wysokiego ryzyka zaliczono pacjentów z obecnością translokacji t (9;22) prowadzącej do fuzji *BCR-ABL*, translokacji t (4;11) (*MLL/AF4*) lub  $\geq 1000$  blastami we krwi obwodowej 8 dni po rozpoczęciu leczenia.

**Tab. 1.** Klasyfikacja grup ryzyka w leczeniu ALL (źródło: Protokół leczniczy ALL IC-BFM 2009)

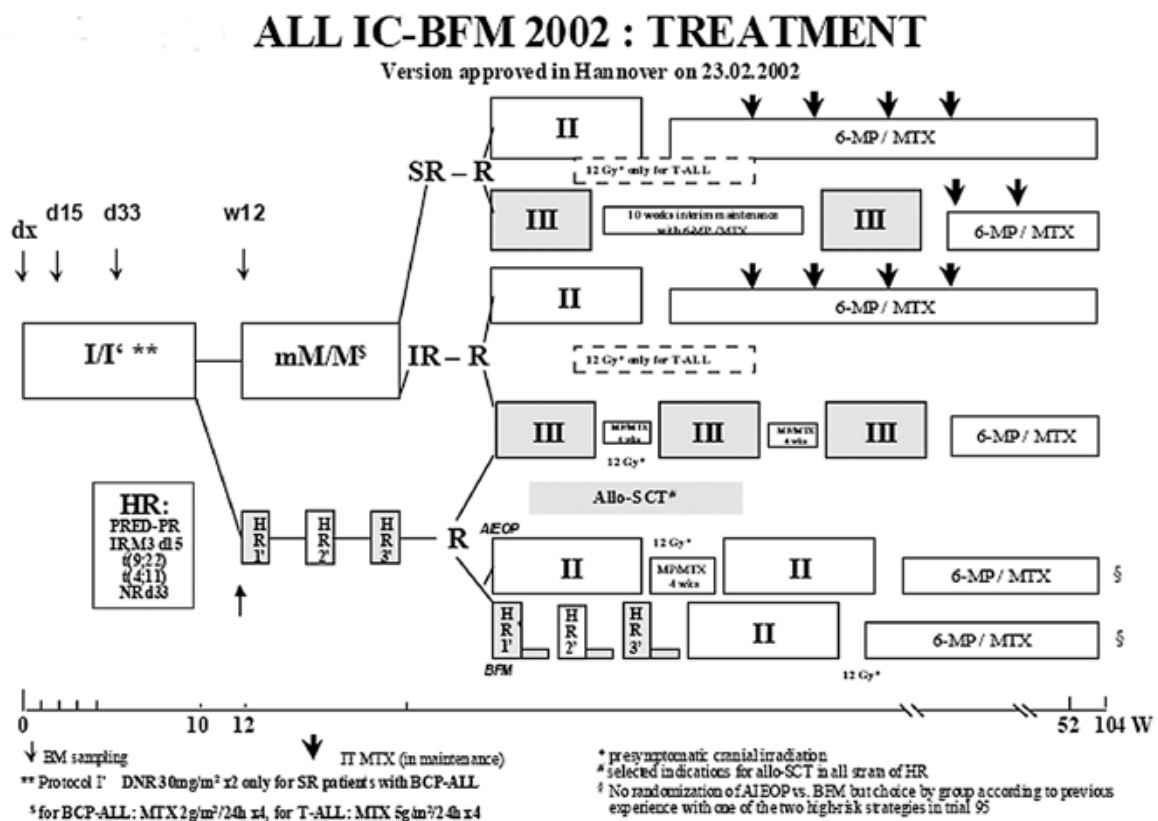
Grupa standardowego ryzyka SR	Grupa pośredniego ryzyka IR	Grupa wysokiego ryzyka HR
<p>Krew obwodowa: w 8 dobie &lt; 1000 blastów w <math>\mu\text{l}</math> krwi obwodowej i wiek 1 do 5 roku życia i wstępna leukocytoza (WBC) &lt; 20 000 w <math>\mu\text{l}</math></p> <p>w 15 dobie szpik M1 lub M2 w 33 dobie szpik M1</p>	<p>Krew obwodowa: w 8 dobie &lt; 1000 blastów w <math>\mu\text{l}</math> krwi obwodowej i wiek &lt; 1 roku lub <math>\geq 6</math> lat i/lub WBC <math>\geq 20\ 000</math> w <math>\mu\text{l}</math></p> <p>w 15 dobie szpik M1 lub M2 w 33 dobie szpik M1</p>	<p>Kryteria grupy IR i w 15 dobie szpik M3 lub w 33 dobie szpik M2/3</p> <p>Kryteria grupy SR i w 33 dobie szpik M2/3</p> <p>krew obwodowa: w 8 dobie <math>\geq 1000</math> blastów/<math>\text{mm}^3</math></p> <p>w 33 dobie szpik M2 lub M3</p> <p>translokacje t (9;22) [<i>BCR/ABL</i>] lub t(4;11) [<i>MLL/AF4</i>]</p>

W procesie stratyfikacji pacjentów ważną rolę odgrywają również wyniki badań w 15. i 33. dniu leczenia. Wykonywana jest wtedy ocena cytologiczna szpiku kostnego. Na podstawie ilości komórek blastycznych pozostałych w szpiku kostnym określony zostaje poziom tzw. minimalnej choroby resztkowej (MRD). Pozwala to na zakwalifikowanie pacjentów do stadium określającego odpowiedź na zastosowane leczenie indukcyjne: M1 (obecność <5% blastów), M2 (obecność 5-<25% blastów) oraz M3 (obecność > 25% blastów). Wynik badania umożliwia pacjentowi pozostanie w danej grupie ryzyka lub w przypadku braku odpowiedzi na leczenie na przekwalifikowanie go do grupy wyższego ryzyka [6].

### 2.1.6. Leczenie

W ciągu ostatnich kilkunastu lat opracowano szereg programów leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci. Międzynarodowa grupa badawcza BFM (Berlin-Frankfurt-Münster Study Group) opracowała protokół leczniczy dla ALL, który jest prospektywnym badaniem oceniającym leczenie choroby nowotworowej w grupie młodocianych pacjentów. W latach 1991–2002 pacjenci w grupach standardowego ryzyka i pośredniego ryzyka wznowy

byli leczeni wg protokołów ALL-BFM-86 i ALL-BFM-90, natomiast grupa z wysokim ryzykiem nawrotu ALL była leczona protokołami New York i New York II [7]. Od 2002 r. w leczeniu stosowano protokoły chemioterapii obejmujące wszystkie grupy ryzyka ALL u dzieci: ALL-BFM-95 i ALL IC- BFM 2002. W kolejnych latach protokoły lecznicze ulegały dalszym modyfikacjom. Pacjenci powyżej 1 r.ż., u których postawiono rozpoznanie przed 01.10.2018 byli leczeni wg protokołu ALL IC-BFM 2009, natomiast dzieci poniżej 1 r.ż. wg protokołu INTEFANT-06. Po 01.10.2018 pacjenci leczeni byli według protokołu AIEOP- BFM ALL 2017 [7]. Program ALL IC-BFM 2002 jest oparty na wielolekowej chemioterapii i podzielony jest na fazę indukcji remisji, fazę wczesnej intensyfikacji, leczenie konsolidujące oraz podtrzymujące remisję. Poza chemioterapią w terapii leczniczej wykorzystuje się również radioterapię ośrodkowego układu nerwowego (lecniczco lub profilaktycznie) i/lub megachemioterapię z przeszczepieniem allogenicznym komórek macierzystych.

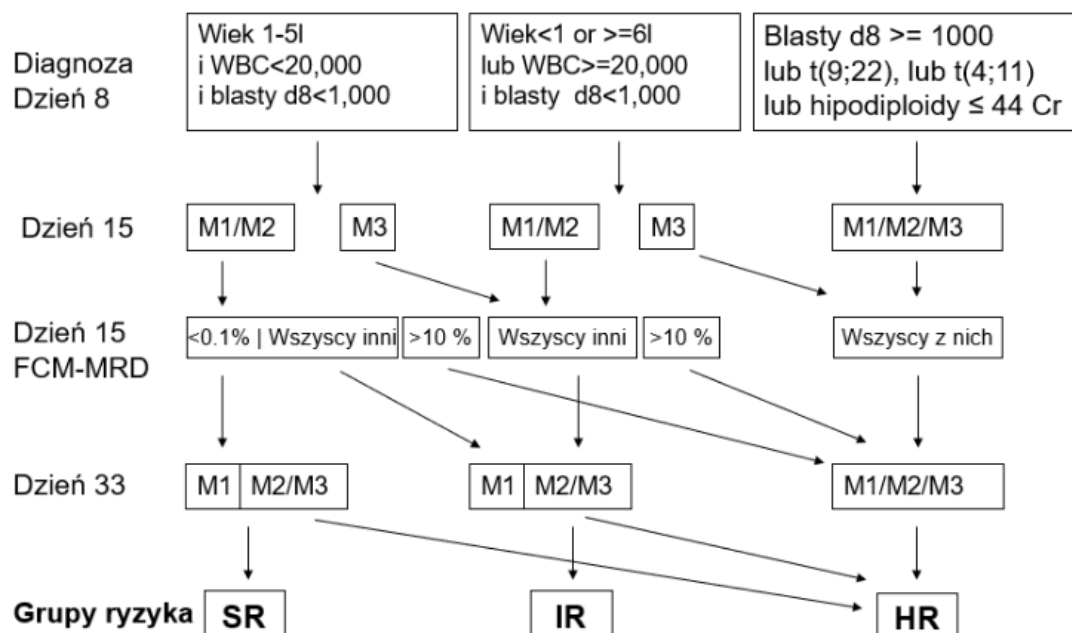


**Ryc. 1.** Schemat leczenia ALL wg ALLIC-BFM 2002, źródło: Protokół leczniczy ALLIC-BFM 2002

Pierwszy etap leczenia - etap indukcji remisji – został nazwany protokołem IA lub I'A. Trwa on 33 doby i stosowane są w nim Prednisolon doustnie oraz cytostatyki: Vinkrystyna (VCR), Daunorubicyna (DNR), L-asparaginaza (L-ASP), Cyklofosamid (CPM), 6- merkaptopuryna

doustnie oraz metotreksat (MTX) podawany podoponowo. W drugim etapie leczenia wykorzystywany jest Cyklofosamid. W fazie intensyfikacji terapii pacjent otrzymuje 6-merkaptopurynę doustnie oraz Metotreksat. Terapia reindukcyjna prowadzona jest zgodnie z protokołem II, w którym podawany jest Dexamethason doustnie, VCR, DOX (Doksorubicyna), L-ASP, CPM, ARA-C, CPM, MTX. Chorzy, którzy zostali zakwalifikowani do grupy HR otrzymują chemioterapię oraz napromienianie OUN, a niektórzy z nich są kwalifikowani do przeszczepu komórek hematopoetycznych szpiku kostnego (SCT). Po dwóch tygodniach od zakończenia intensywnego etapu leczenia pacjenci (z wyjątkiem tych zakwalifikowanych do grupy HR i allogenicznego przeszczepu szpiku) otrzymują doustne leczenie podtrzymujące z przyjmowaniem doustnie 6-merkaptopuryny oraz MTX 1 × w tygodniu. Standardowa długość całej terapii jest jednakowa u wszystkich pacjentów i wynosi 104 tygodnie. Może ona ulec zmianie ze względu na powikłania terapii lub choroby towarzyszące. U ok. 80% dzieci z ALL następuje wyleczenie, u pozostałych dochodzi do wznowy procesu nowotworowego. Za remisję całkowitą uważa się spełnienie następujących warunków: średniobogatokomórkowy, prawidłowy szpik kostny z obecnością <5% blastów, brak blastów we krwi obwodowej, brak objawów klinicznych choroby.

W grupie standardowego ryzyka remisję uzyskuje ok 99% pacjentów, w pozostałych grupach remisja występuje rzadziej [8].



**Ryc. 2.** Schemat leczenia ALL wg ALLIC-BFM 2009, źródło: Protokół leczniczy ALLIC-BFM 2009

W protokole ALL IC-BFM 2009, podobnie jak w protokole z 2002, pacjentów podzielono na grupę standardowego ryzyka (SR), pośredniego ryzyka (IR) oraz wysokiego ryzyka (HR). Pacjenci zostają zakwalifikowani do odpowiedniej grupy wg następujących kryteriów: wczesna odpowiedź na leczenie, wiek pacjenta w momencie rozpoznania, wysokości początkowej leukocytozy, odpowiedzi na leczenie w 8 dobie, wyników badań cytogenetycznych (min. t (9;22) i t (4;11)) oraz poziomu minimalnej choroby resztkowej (liczby pozostałych blastów w szpiku kostnym) w 15. i 33. dobie leczenia indukcyjnego. Dokładny schemat przedstawiający proces kwalifikacji pacjentów do grupy ryzyka został przedstawiony na rycinie 2. W programie ALL IC 2009 w 15. dobie leczenia zalecono monitorowane choroby resztkowej we krwi obwodowej [6].

### **2.1.7. Następstwa leczenia**

Współczesne leczenie onkologiczne ma na celu osiągnięcie trwałego czasu wolnego od zdarzeń (EFS) jednocześnie starając się zminimalizować następstwa zastosowanej chemioterapii i radioterapii. Intensywność jak i czas trwania leczenia przeciwnowotworowego niesie ryzyko zwiększonej liczby powikłań i następstw tej terapii. W związku z tym niezwykle ważne jest wczesne rozpoznanie zaburzeń oraz odpowiednie postępowanie prewencyjne. Odległe następstwa po leczeniu ALL u pacjentów w wieku rozwojowym obejmują zmiany:

- neurologiczne
- kardiologiczne
- endokrynologiczne i metaboliczne
- kostne
- psychologiczne

#### Zaburzenia neurologiczne:

Zaburzenia neurologiczne są istotnym problemem terapeutycznym u dzieci po zakończeniu leczenia ALL. Mogą być one następstwem nacieków komórek białczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym lub być konsekwencją samej terapii i występują u 5,8 do 18,4% pacjentów [9, 10]. Jednym z najbardziej neurotoksycznych cytostatyków jest Winkrystyna (VCR). Niekorzystne działanie spowodowane jest jej wpływem na część autonomiczną układu nerwowego, co prowadzi do hipotonii mięśniowej i zaburzenia perystaltyki jelit oraz na część somatyczną, co skutkuje polineuropatią obwodową [11].



Najczęstszym obserwowanym powikłaniem neurologicznym związanym z podawaniem VCR w protokole ALLIC-BFM 2002 była polineuropatia obwodowa. Wśród pacjentów stwierdzano obecność bardzo nasilonych parestezji, brak możliwości samodzielnego poruszania się, opadanie powiek, zaburzenia perystaltyki jelit. Dolegliwości obserwowane podczas terapii w przypadku znacznego nasilenia wymuszają modyfikację podstawowego schematu leczenia polegającą na pominięciu dawki leku np. VCR lub zmianie preparatu leczniczego na VBL (Winblastyna).

Do innych cytostatyków wykazujących działanie neurotoksyczne należą Cisplatyna, Ifosfamid oraz Metotreksat. Obserwowanym powikłaniem po zastosowaniu Cisplatyny jest neuropatia czuciowa lub bólowa, ale również zmiany naczyniowe w obrębie OUN [9, 10, 11].

#### Powikłania kardiologiczne

Do powikłań kardiologicznych obserwowanych u pacjentów po ukończonej chemioterapii ALL należą zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze oraz nieprawidłowości zastawkowe serca. Ryzyko rozwoju niewydolności układu sercowo-naczyniowego jest bezpośrednio związane z dawką całkowitą antracyklin: Doxorubicyny (DOX) i Daunorubicyny (DNR). W przypadku dawki  $\leq 500 \text{ mg/m}^2$  to ryzyko występuje u mniej niż 10% pacjentów. Znaczący wzrost częstości występowania tego powikłania obserwuje się w przypadku zastosowania większej dawki (do  $600 \text{ mg/m}^2$ ), wzrasta ono wówczas do 36%. Dawka DOX i DNR powyżej  $300 \text{ mg/m}^2$  wiąże się z 10% ryzykiem rozwoju niewydolności serca i spada do 0,5% gdy dawka jest mniejsza niż  $300 \text{ mg/m}^2$ . Innymi czynnikami, które sprzyjają rozwojowi powikłań kardiologicznych są płeć żeńska, wiek poniżej 5 roku życia, napromienianie śródpiersia oraz wcześniej istniejąca choroba serca [6, 12]. Z uwagi na zaobserwowaną korelację pomiędzy dawką Doxorubicyny i Daunorubicyny a ryzykiem wystąpienia powikłań kardiotoxicznych, w protokole leczniczym ALLIC zalecono maksymalną dawkę leków w grupach ryzyka SR i IR do  $180\text{--}240 \text{ mg/m}^2$ , natomiast w grupie HR do  $330 \text{ mg/m}^2$  [6, 12].

#### Powikłania gastroenterologiczne

Zaburzenia pracy przewodu pokarmowego są częstym skutkiem ubocznym leczenia przeciwnowotworowego u dzieci. Do preparatów o największym potencjale gastroenterotoksycznym należą L-asparaginaza (zapalenie trzustki, hepatotoksyczność), Doxorubicyna (biegunka, nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), Merkaptopuryna (hepatotoksyczność), Metotreksat (hepatotoksyczność, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), Vinkrystyna (zapalenie jelit). Dodatkowo, zastosowanie radioterapii

może wpłynąć na zaburzenia przewodu pokarmowego. Napromienianie OUN może spowodować zaburzenia czucia smaku i zapachu, nudności i anoreksję.

W trakcie intensywnej chemioterapii niejednokrotnie obserwuje się uszkodzenie błon śluzowych, co związane jest z dużą wrażliwością śluzówek na działanie cytostatyków i promieniowania jonizującego [13, 14, 15, 16]. Do cytostatyków, które najczęściej wpływają toksycznie na błonę śluzową przewodu pokarmowego należą 5 – fluorouracyl, Metotreksat, i Arabinozyd cytozyny [17]. Nasilone biegunki nie tylko znacząco obniżają komfort życia pacjentów w trakcie chemioterapii, ale przede wszystkim powodują dodatkowo zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej organizmu, co pogarsza skuteczność terapii onkologicznej.

Kolejnym gastroenterologicznym powikłaniem obserwowanym u pacjentów z ALL poddanych intensywnej chemioterapii jest neutropeniczne zapalenie jelit. Zgodnie z definicją Biermana i Amronina z 1960 r. jest to obecność zmian zapalnych lub martwiczych w kątnicy wyrostka robaczkowego lub innej części jelita końcowego [18]. Szczególnie narażeni na ten rodzaj niepożądanych skutków leczenia są pacjenci onkologiczni z utrzymującą się neutropenią, zwłaszcza z liczbą granulocytów poniżej 1000 /  $\mu$ l. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym temu powikłaniu jest uszkodzenie śluzówki jelita w przebiegu chemioterapii i sterydoterapii. W tkankach objętych procesem chorobowym mogą występować obrzęki, owrzodzenia, krwawienie. Dodatkowo tak zmienione tkanki są podatne na zakażenia bakteriami beztlenowymi typu Clostridium, bakteriami gram ujemnymi (Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, E. coli) oraz patogenami grzybiczymi (np. Candida). Wystąpienie takiego zakażenia u pacjenta z neutropenią powoduje najczęściej rozwój zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) [19, 20]. W tych przypadkach śmiertelność jest bardzo wysoka, niemal w 40–50% przypadków. Obserwuje się znaczący wzrost umieralności, gdy w przebiegu SIRS rozwija się wstrząs septyczny oraz niedrożność jelit [21].

W przebiegu chemioterapii w grupie młodocianych pacjentów z ALL obserwuje się również uszkodzenie wątroby. Cytostatykami o potencjale hepatotoksycznym są: MTX, ARA-C, CTX, 6MP. Zwykle jest to odwracalne uszkodzenie, natomiast trwałe uszkodzenie hepatocytów i marskość wątroby występuje tylko u 1–8% pacjentów [22].

Do najpoważniejszych powikłań gastroenterologicznych należy wenoookluzyjne zapalenie naczyń polegające na zamknięciu niewielkich naczyń wewnątrzwątrobowych (VOD). Występuje u 10–60% pacjentów leczonych megachemioterapią z użyciem m.in. VCR, ACD [23].

W przebiegu leczenia przeciwnowotworowego obserwowano również zapalenia trzustki zwykle po zastosowaniu Arabinozydu cytozyny, Azatopiryny oraz Merkaptopuryny.

Szczególnie narażeni na powikłania gastroenterologiczne są pacjenci z ALL, poddani procedurze allogeniczej transplantacji szpiku lub komórek macierzystych. W tej grupie pacjentów obserwuje się reakcje przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD). GVHD może manifestować się zajęciem przewodu pokarmowego i skóry. Choroba zlokalizowana w górnym odcinku przewodu pokarmowego objawia się anoreksją, dyspepsją i zapaleniem błony śluzowej przewodu pokarmowego [24].

#### Powikłania endokrynologiczne:

Endokrynologiczne efekty leczenia przeciwnowotworowego u młodocianych pacjentów leczonych z powodu ALL są jednymi z najczęściej występujących ubocznych skutków terapii. Mogą pojawić się już na etapie intensywnie prowadzonej chemioterapii lub ujawnić się dopiero po zakończonym leczeniu. W wielu przypadkach zaburzenia te wymagają długotrwałego leczenia, a u części chorych towarzyszą im przez całe życie. W tej grupie stwierdza się [25]:

- zaburzenia czynności tarczycy
- zaburzenia procesu wzrastania
- zaburzenia czynności gonad
- zaburzenia mineralizacji kości
- zaburzenia metaboliczne

Jednym z najlepiej poznanych skutków leczenia chemioterapeutycznego u dzieci z ALL jest zaburzenie funkcji gruczołu tarczowego. Występuje u 20–58% pacjentów [26]. Sanders i wsp. na podstawie 30-letniej obserwacji pacjentów po przeszczepie komórek krwiotwórczych niedoczynność tarczycy stwierdzili u 30% pacjentów [27], natomiast u 10% pacjentów po SCT obserwowano nadczynność tarczycy oraz zapalenia tarczycy. Czynnikiem niekorzystnie wpływającym na częstość występowania zaburzeń tarczycowych u pacjentów po SCT są: wiek poniżej 10 r.ż., przeprowadzona TBI oraz zastosowanie w terapii Busulfanu [28]. W raporcie EBMT/CIBMTR/ASMT (EBMT- European Group of Blood and Marrow Transplantation Lymphoma Working Party; ASTCT CoPG – American Society of Transplantation and Cellular Therapy Committee on Practice Guidelines) wskazano, że czas wystąpienia niedoczynności tarczycy po SCT to średnio ok. 4 lat, natomiast po ok. 20 latach wzrasta częstość występowania raka brodawkowego tarczycy u ozdowieńców [29]. W przypadku pacjentów w pierwszym okresie leczenia (indukcja remisji) obserwuje się

najczęściej niedoczynność tarczycy o charakterze subklinicznym. Dodatkowo zastosowane napromienianie niesie ze sobą ryzyko zaburzeń homeostazy hormonalnej tarczycy u dzieci z ALL. Kumulacyjna dawka napromieniowania przekraczająca 25 Gy powoduje wystąpienie niedoczynności tarczycy u 50% chorych poddanych tej procedurze. Ponadto RTX jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian guzkowych tarczycy. Dodatkowo zastosowana dawka wyższa niż 29 Gy, płeć żeńska, wiek przeprowadzenia RTX poniżej 5 roku życia pacjenta, przeprowadzenie badań scyntygraficznych MIBG z użyciem metajodobenzylguanidyny znakowanej jodem 131 zwiększa ryzyko rozwoju raka tarczycy. Szczególnie dotyczy to pacjentów, którzy zostali poddani napromienianiu całego ciała przed SCT [30].

Kolejnym odległym powikłaniem obserwowanym po intensywnej fazie leczenia ALL są zaburzenia wzrastania. Niedobór hormonu wzrostu obserwowany jest u około 40% pacjentów po zastosowanej chemioterapii. U ok. 20% pacjentów po leczeniu SCT obserwowano końcowy wzrost poniżej  $-2SD$  (odchyleń standardowych) w porównaniu do grupy zdrowych rówieśników [31]. Komórki somatotropinowe przysadki charakteryzują się znaczną wrażliwością na napromieniowanie. Ryzyko wystąpienia zaburzeń wzrastania zależne jest od wielkości zastosowanej dawki RTX oraz wieku dziecka, w którym została wykonana ta procedura. Wykazano, że napromieniowanie dawką wyższą niż 30 Gy wiąże się z ryzykiem wystąpienia niedoboru wzrostu u 60–80% dzieci w ciągu 2–3 lat po leczeniu [30]. U pacjentów po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych ryzyko wystąpienia deficytu wzrostu związane jest: z zastosowaniem procedury TBI, stosowaniem długotrwałej sterydoterapii w chorobie GVHD oraz z płcią męską [30]. Promieniowanie uszkadza somatotropy oraz strefy wzrostu kości, w tym szczególnie kręgosłupa. Porównując dawki promieniowania (12 Gy vs 15 Gy) nie wykazano zasadniczej różnicy we wzroście końcowym [32]. Niekorzystny wpływ na przebieg wzrastania pacjentów po leczeniu ALL i SCT mają dodatkowo niedobór hormonów tarczycy i gonadotropin, zaburzenia odżywiania oraz wątrobowa postać GVHD powodująca zaburzenia syntezy IGF-1 (u pacjentów po przeszczepieniu szpiku) [33]. W badaniu Taskinen i wsp. poddano ocenie wydzielanie hormonu wzrostu u pacjentów po SCT z rozpoznaniem zespołem metabolicznym, wykazując związek pomiędzy wystąpieniem niewystarczającego poziomu hormonu wzrostu oraz zespołu metabolicznego, 75% pacjentów po SCT z rozpoznaniem zespołem metabolicznym (MetS) miało niski wyrzut GH w testach stymulacyjnych w przeciwieństwie do 31% pacjentów po SCT bez MetS [34]. Ozdrowieńcy mogą zostać zakwalifikowani do leczenia hormonem wzrostu po upływie co najmniej 12–24 miesięcy od zakończenia leczenia przeciwnowotworowego. Wymagana jest wówczas opinia i akceptacja leczenia rhGH przez zespół hematologiczno-onkologiczny. Należy pamiętać, że u większości ozdowieńców obserwowany jest samoistny

powrót do prawidłowego tempa wzrastania w pierwszych dwóch latach po zakończeniu leczenia ALL, wówczas nie ma wskazań do podawania GH. Nie ma jednoznacznych przeciwwskazań do zastosowania tego typu terapii, pomimo potencjalnego mitogennego działania GH. Potwierdza to raport Childhood Cancer Survivor Study, w którym po przeanalizowaniu grupy ponad 360 pacjentów leczonych rhGH po zakończonym leczeniu onkologicznym, jedynie u 15 z nich zanotowano podwyższone ryzyko wystąpienia wtórnego nowotworu [35].

Hypogonadyzm (hypogonadotropowy lub hypergonadotropowy) to kolejne powikłanie wymagające leczenia endokrynologicznego u pacjentów po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Czynnikiem ryzyka wystąpienia omawianego zaburzenia jest radioterapia stosowana w trakcie leczenia lub podczas przygotowania do SCT. Wykazano, że dawka promieniowania poniżej 2 Gy doprowadza do zniszczenia ok. 50% oocytów u młodych pacjentek, natomiast dawka 10 Gy powoduje pierwotną niewydolność jajników.

W przypadku dawki powyżej 12 Gy stosowanej w TBI dochodzi do uszkodzenia oocytów u wszystkich dziewcząt powyżej 10 r.ż. i u 50% dziewcząt poniżej tego wieku [25]. Czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo zniszczenia gonad jest stosowany w megachemioterapii Busulfan. Dysfunkcję gonad obserwowano częściej w przypadku, gdy Busulfan łączono z Cyklofosfamidem [36]. Do leków o udowodnionym działaniu gonadotoksycznym zaliczono również Ifosfamid, Cisplatynę i Karboplatynę. W przypadku hypogonadyzmu hypergonadotropowego u pacjentek stosowana jest terapia estrogenami poprawiająca rozwój drugorzędowych cech płciowych oraz wystąpienie pokwitaniowej akceleracji wzrostu. Intensywne leczenie chemioterapeutyczne przyczynia się również do nieprawidłowego wydzielania gonadotropin, co może wiązać się z wystąpieniem przedwczesnego lub opóźnionego dojrzewania. Napromienianie ośrodkowego układu nerwowego stymuluje przedwczesną aktywację osi podwzgórze-przysadka - gonady, co może powodować u pacjentów po leczeniu ALL niskorosłość (w przypadku obu płci) lub przedwczesne wygaśnięcie funkcji jajników u dziewcząt. W leczeniu hypogonadyzmu hypogonadotropowego u chłopców stosowany jest schemat polegający na podawaniu choriogonadotropiny kosmówkowej, a po ok 6 miesiącach preparatu odpowiadającego FSH [30].

Zmiany osteoporotyczne kośćca występują u 8–23% młodocianych pacjentów po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Zaburzenia kostnienia, najczęściej osteopenia i osteoporoza, obserwowane są nawet u ok. 40% pacjentów już w momencie rozpoznania choroby nowotworowej. Zaburzenia gęstości mineralnej kości obserwowane są u niemal 50% pacjentów w ciągu 1–1,5 roku po przeprowadzeniu procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego [37]. Czynnikiem sprzyjającymi rozwojowi tych zmian są:

aktywny proces nowotworowy, stosowana chemioterapia, radioterapia oraz brak aktywności fizycznej i niedożywienie. Najczęściej obserwowane zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej w przebiegu ALL to zwiększenie wydalania wapnia i magnezu wraz z moczem oraz obniżony poziom kalcytriolu. Stosowanie wysokich dawek Metotreksatu, glikokortykosteroidów (Prednison, Dexametazon), niedożywienie oraz niedobór wapnia w diecie w sposób niekorzystny wpływa na gęstość mineralną kości. Terapia glikokortykosteroidami doprowadza także do hipokalcemii oraz wzrostu stężenia parathormonu we krwi. Metotreksat sprzyja ograniczeniu osteogenezy oraz nasileniu resorpcji kostnej. Niekorzystny wpływ wykazują również Doxorubicyna, Ifosfamid oraz Cyklofosfamid. Udowodniono hamujący wpływ tych chemioterapeutyków na czynność osteoklastów [38]. Radioterapia oraz stosowane cytostatyki poprzez indukcję niedoczynności tarczycy, niewydolności gonad lub niedobór hormonu wzrostu w sposób niekorzystny wpływają na budowę mineralną kości. Ponadto Maddheshiya i wsp. zwrócili uwagę na znaczny spadek stężenia witaminy D w trakcie chemioterapii ALL (średni poziom 25OHD przed chemioterapią  $31,9 \pm 6,9$  ng/ml vs  $18,5 \pm 11,1$  ng/ml po leczeniu). W tym samym badaniu stwierdzono znaczny spadek gęstości mineralnej kości (BMD) po leczeniu chemioterapeutycznym w grupach wiekowych od 5–10 lat i powyżej 10 lat w obrębie szyjki kości udowej. Wykazano istotną korelację pomiędzy poziomem witaminy D, BMD oraz wystąpieniem zmian osteopenicznych [39].

Częstość występowania przytoczonych powyżej niepożądanych endokrynologicznych skutków chemioterapii jednoznacznie wskazuje na konieczność objęcia pacjentów onkologicznych długotrwałym monitorowaniem mającym na celu jak najwcześniejsze wykrycie zaburzeń i ich leczenie. Dostępne źródła wskazują na konieczność wykonywania oceny funkcji tarczycy co 6–12 miesięcy u wszystkich dzieci po zakończonym leczeniu ALL. Gęstość mineralna kości wg wytycznych powinna być oceniana u pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych po około roku od przeprowadzonej procedury, a w razie nieprawidłowego wyniku co roku. Ocena czynności gonad u ozdowieńców płci żeńskiej powinna obejmować monitorowanie AMH (anti-Mullerian hormone), estradiolu i FSH, natomiast u płci męskiej testosteronu, FSH i inhibiny B. Regularne kontrole tych parametrów powinny być wykonywane co 6–12 miesięcy w okresie przed i okołopokwitaniowym [30].

Podsumowując, powikłania w trakcie chemioterapii ALL stanowią istotny problem terapeutyczny a ich niekorzystny wpływ na przebieg procesu leczniczego wiąże się z koniecznością modyfikacji i personalizacji leczenia. Częstość występowania powikłań po zakończonym leczeniu ALL u dzieci i młodzieży skłania do objęcia młodego pacjenta regularnymi kontrolami i działaniami profilaktycznymi mającymi na celu wczesne wykrycie i zahamowanie rozwoju niekorzystnych zmian.

## 2.2. ZESPÓŁ METABOLICZNY U DZIECI

### 2.2.1. Historia i definicja

Zespół metaboliczny (MetS) to szerokie pojęcie mające bogaty rys historyczny. Nazwany również zespołem polimetabolicznym, zespołem X lub zespołem Reavena pozostaje w kręgu zainteresowań naukowców od dziesięcioleci. W XVII w. Nicolaas Tulp w swojej pracy pt. „*Observationum medicarum libri tres*” jako pierwszy zawarł opis pacjenta mogący odpowiadać MetS, co potwierdził Eirkeiens i wsp. w artykule „Tulp syndrome” opublikowanym w „Lancet” analizując opis tego przypadku (hipertriglicydemia jako mleczne osocze będące skutkiem nadmiernego spożycia mleka i otyłości i prowadząca do nagłej śmierci prawdopodobnie o etiologii sercowej). Joannes Babtysta Morganini w XVIII w pracy pt. „*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*” opisał przypadek otyłego pacjenta prowadzącego siedzący tryb życia, u którego pojawiły się najpierw obrzęki stóp, następnie porażenie prawostronne, afazja i nagły zgon. W badaniu sekcyjnym stwierdzono zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych i kręgowych podkreślając w ten sposób związek między nadmierną masą ciała, nadciśnieniem tętniczym i jego konsekwencjami. Dalsze badania nad tym schorzeniem prowadzili m.in. Eskila Kylin, który w 1923 r. zauważył, że nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia i hiperurykemia są składowymi jednej jednostki chorobowej. Wkład w rozwój terminologii MetS ma również Polak profesor Jakub Węgierko, który w „Cukrzyca. Diabetes mellitus” wyodrębnił cukrzycę pierwotną (wieku dojrzałego i dziecięcego) oraz cukrzycę skojarzoną. Wskazał, że to właśnie „cukrzyca skojarzona” z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, miażdżycą i dną moczanową występowała zwykle u pacjentów z otyłością [40]. Pojęcie „zespół metaboliczny” zostało po raz pierwszy użyte przez Hanefeldta i Leonhardta w 1981 r., którzy określili MetS jako współistnienie nadmiernej masy ciała, hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, hiperurykemi i cukrzycy [41]. Kilka lat później, w 1987 r., profesor Gerald Reaven w pracy pt. „Role of insulin resistance in human disease” użył pojęcia „zespół X” jako określenie współistnienia tych jednostek chorobowych oraz podkreśli rolę insulinooporności w ich patogenezie [42]. W ciągu ostatnich lat opublikowano kilka definicji zespołu metabolicznego. W 1998 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) jako główne zaburzenie w MetS uznała nieprawidłowości gospodarki węglowodanowej, a jako warunek konieczny współistnienie co najmniej dwóch z następujących objawów: otyłości centralnej, dyslipidemii, mikroalbuminurii oraz podwyższonego ciśnienia

tętniczego. W 2001 roku National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) zmienił wyżej wymienioną definicję i uwzględnił trzy kryteria: glikemia na czczo >110 mg/dl, obwód talii, stężenie trójglicerydów i HDL-cholesterolu we krwi obwodowej oraz wartość RR (ciśnienia tętniczego). W 2005 r. Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation, IDF) jako kryterium główne MetS określiła otyłość centralną mierzoną jako obwód talii oraz dwa z czterech następujących czynników: hipertriglicydemia, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

**Tab. 2.** Definicje zespołu metabolicznego u dzieci wg International Diabetes Federation [źródło: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html>]

Wiek	Obwód talii	Stężenie glukozy lub rozpoznana cukrzyca t. 2.	Trójglicerydy	HDL-cholesterol	Ciśnienie tętnicze
6–10 r. ż	równy lub powyżej 90 cm	MetS nie może być rozpoznany, obowiązuje obserwacja w grupach ryzyka	MetS nie może być rozpoznany. Obowiązuje obserwacja w grupach ryzyka	MetS nie może być rozpoznany Obowiązuje obserwacja w grupach ryzyka	MetS nie może być rozpoznany Obowiązuje obserwacja w grupach ryzyka
10–16 r.ż.	równy lub powyżej 90 cm lub kryteria dorosłych, jeśli niższe wartości	równy lub powyżej 5,6 mmol/l (równy lub powyżej 100 mg/dl) lub rozpoznana cukrzyca typu 2, gdy równy lub powyżej 5,6 mmol/l – konieczne wykonanie OGTT	równy lub powyżej 1,7 mmol/l (równy lub powyżej 150 mg/dl)	poniżej 1,03 mmol/l (poniżej 40 mg/dl)	Skurczowe BP równy lub powyżej 130 mmHg lub rozkurczowe BP równy lub powyżej 85 mmHg
powyżej 16 r.ż. i dorośli	równy lub powyżej 94 cm – mężczyźni równy lub powyżej 80 cm kobiety	równy lub powyżej 5,6 mmol/l (równy lub powyżej 100 mg/dl) lub potwierdzona cukrzyca typu 2	równy lub powyżej 1,7 mmol/l (równy lub powyżej 150 mg/dl) lub leczenie z powodu wysokiego poziomu TG	poniżej 40 mg/dl dla mężczyzn poniżej 50 mg/dl dla kobiet lub leczenie z powodu niskiego poziomu HDLC	Skurczowe BP równy lub powyżej 130 mmHg lub rozkurczowe BP równy lub powyżej 85 mmHg lub leczenie z powodu wcześniej rozpoznanego nadciśnienia



Epidemia otyłości wśród dzieci i młodzieży w ciągu ostatnich kilkunastu lat sprzyja występowaniu zespołu metabolicznego w tej grupie wiekowej. Określenie jednolitej definicji MetS dla pacjentów w wieku rozwojowym nastręczało wielu trudności. Aktualnie za obowiązujące uważa się kryteria IDF z 2007 roku [43]. Zgodnie z tymi wytycznymi warunkiem rozpoznania zespołu metabolicznego jest obecność otyłości centralnej oraz spełnienie dwóch z czterech pozostałych kryteriów.

Definicja ta uwzględnia różnice pomiędzy trzema grupami wiekowymi pacjentów pediatrycznych. Uznano, że nie należy rozpoznawać MetS u dzieci poniżej 10 roku życia z uwagi na różnice w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej. Jednocześnie dzieci, u których przed ukończeniem 9 roku życia obserwowano zwiększoną masę ciała lub znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka (dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych i incydentów sercowo-naczyniowych) powinny być stale i regularnie monitorowane z oznaczaniem lipidogramu, TSH, fT4, oceną gospodarki węglowodanowej organizmu (stężenia glukozy i poziomu insuliny) jak i pomiarów masy i wysokości ciała. U dzieci pomiędzy 10 a 16 rokiem życia za główne kryterium rozpoznawcze MetS przyjęto obwód talii mierzący co najmniej 90 cm, natomiast w grupie wiekowej powyżej 16 roku życia rozpoznanie zostaje postawione na podstawie takich samych czynników jak u dorosłych.

### **2.2.2. Epidemiologia**

W ciągu ostatnich kilkunastu lat obserwujemy gwałtowny wzrost występowania otyłości w populacji dziecięcej, w ostatnich 10 latach XX wieku doszło do trzykrotnego wzrostu liczby otyłych dzieci. Dwa lata trwania pandemii COVID dodatkowo pogłębiły ten problem. W raporcie Global Obesity Observatory stwierdzono w 2016 roku, że 6,8% dzieci było otyłe, natomiast szacuje się, że w 2025 ta liczba wzrośnie do 10,5% dzieci na świecie, czyli do ok 205,5 mln przypadków na świecie i ok. 18,4 mln w Europie [44]. Ocenia się, że liczba dzieci między 4 a 18 r.ż. z nadwagą lub otyłością w populacji europejskiej wynosi 11,8–16,3 mln. Zwiększenie liczebności dzieci z nadmierną masą ciała powoduje zwiększenie częstości rozpoznawania zespołu metabolicznego u młodych pacjentów. Ujednolicona definicja MetS z 2007 roku umożliwiła ocenę częstości występowania tego schorzenia u dzieci. Litwin i wsp. szacują częstość występowania MetS w wieku rozwojowym na 3,3%, natomiast wśród dzieci z nadwagą odsetek ten wzrasta do 11,9% i do 29,2% u pacjentów z otyłością [45]. Wśród otyłych pacjentów pediatrycznych z nadciśnieniem tętniczym liczba przypadków z MetS jest

10 razy wyższa niż w populacji ogólnej i wynosi ok. 15–20%. Iloraz szans (OR) wystąpienia w przyszłości cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych wśród nastolatków z MetS wynosiły odpowiednio 11,5 i 14,6 w porównaniu z OR wynoszącym 1,7 i 1,33 u nastolatków z prawidłową masą ciała [46].

### 2.2.3. Czynniki ryzyka

Czynniki genetyczne mają znaczenie w ok. 10% przypadków MetS. Wśród wad genetycznych, w których może występować zespół metaboliczny znajdują się z. Prader-Willi (PWS), z. Bardet-Biedl, z. Alstroma (AS), z. Cohen i wrodzona uogólniona lipodystrofia. Częstość występowania zespołu metabolicznego u pacjentów z PWS i otyłością wynosi 16%, a ryzyko wystąpienia cukrzycy jest u 7–20%. U 95% chorych z AS występuje otyłość, a ponadto u części z nich już w pierwszym roku życia może pojawić się hiperinsulinemia i insulinooporność [47].

Poza czynnikami genetycznymi w predyspozycji do rozwoju MetS istotną rolę odgrywa styl życia. W tej grupie wymienia się zmniejszoną aktywność fizyczną oraz niekorzystne nawyki żywieniowe występujące w populacji wieku rozwojowego sprzyjające rozwojowi nadwagi i otyłości.

Aktualne wytyczne Światowej Organizacji zdrowia zalecają codzienny co najmniej 60 minutowy aerobowy, umiarkowany lub intensywny wysiłek fizyczny w grupie dzieci między 5 a 17 rokiem życia. Ponadto zalecono, aby trzy razy w tygodniu młodzi pacjenci uprawiali ćwiczenia takie jak bieganie lub skakanie z uwagi na ich pozytywny wpływ na gęstość kości i wzmocnienie mięśni [48]. Badanie przeprowadzone przez NIH Study of Early Child Care and Youth Development wykazało, że ok. 73% nastolatków nie miało co najmniej 60 minut aktywności fizycznej dziennie [49]. W badaniu Ekelund i wsp. oceniającym dzieci z Danii, Estonii i Portugalii stwierdzono ujemną korelację pomiędzy ilością minut spędzonych na wysiłku fizycznym a stężeniem glukozy i insuliny na czczo oraz trójglicerydów [50].

American Academy of Pediatrics zaleca ograniczenie ilości spożywanych kalorii w populacji dziecięcej, zwiększenie ilości warzyw i owoców w diecie, ograniczenie cukru i tłuszczów nasyconych oraz zwiększenie ilości tłuszczów nienasyconych w posiłkach [51]. Prowadzenie diety dziecka według powyższych zaleceń powoduje spadek ryzyka wystąpienia otyłości i MetS u dzieci. W badaniu brazylijskich dzieci ustalono, że spożycie wysoko przetworzonej żywności wiąże się z 2,5-krotnie wyższym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego u dzieci [52]. W innym badaniu przeprowadzonym w Meksyku porównano

dzieci stosujące standardową dietę oraz te, które miały stosować dietę śródziemnomorską. Po 16 tygodniach zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia MetS w grupie dzieci z dietą śródziemnomorską obniżyło się z 16% do 5%, podczas gdy w grupie dzieci stosujących standardową dietę nie obserwowano zmian lub obserwowano wzrost ryzyka zespołu metabolicznego [53].

Przytoczone przykłady wyraźnie wskazują na to jak istotny wpływ na ryzyko wystąpienia i rozwój MetS mają czynniki środowiskowe oraz co ważne, że należą one do tzw. czynników modyfikowalnych, co pozwala na wczesną prewencję tych schorzeń.

#### **2.2.4. Etiologia**

Patogeneza rozwoju zespołu metabolicznego (MetS) obejmuje kilka teorii min. teorię wrotną, teorię toksyczności nadmiernego spożycia wybranych pokarmów oraz teorię stresu oksydacyjnego. W rozwoju zespołu metabolicznego istotną rolę odgrywa insulinooporność w obrębie hepatocytów w wyniku braku hamowania białka FoxO1. Ograniczenie działania białka FoxO1 skutkuje zahamowaniem ekspresji genów uczestniczących w glukoneogenezie. W wyniku upośledzenia tego procesu zostają zapoczątkowane zaburzenia gospodarki węglowodanowej organizmu. Dochodzi do nasilenia lipogenezy *de novo* oraz zwiększenia produkcji trójglicerydów i lipoprotein VLDL. Teoria wrotna wyjaśnia patomechanizm MetS jako zachwianie równowagi pomiędzy względnym i bezwzględnym nadmiarem tkanki tłuszczowej trzewnej (VAT) oraz zwiększoną opornością tkanek obwodowych na działanie insuliny. Nadmiar VAT w stosunku do ilości podskórnej tkanki tłuszczowej stanowi tkankę insulinooporną. Nacieczenie VAT przez makrofagi z krwi obwodowej sprzyja rozwojowi miejscowego stanu zapalnego i uwolnieniu cytokin zapalnych. Stan zapalny oraz produkcja cytokin prowadzi do ograniczenia wrażliwości na insulinę. W VAT zachodzi uwolnienie kwasów tłuszczowych, które następnie trafiają do wątroby, gdzie ich obecność nasila insulinooporność. Ponadto w tym procesie dochodzi do zahamowania produkcji adiponektyny działającej pozytywnie na insulinowrażliwość oraz do nadprodukcji leptyny. W warunkach nadmiernej podaży energetycznej z posiłkami dochodzi do pobudzenia adrenergicznego i powstania przewlekłych zmian naczyniowych.

Teoria toksyczności wybranych składników pokarmowych zakłada, że nadmierne spożycie fruktozy powoduje przetrwałą nadprodukcję trójglicerydów i zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej trzewnej. Wynikiem metabolizmu fruktozy jest aktywacja lipogenezy

i stłuszczenie wątroby. Dodatkowo nadmiar transnienasyconych kwasów tłuszczowych sprzyja stłuszczeniu wątroby.

Teoria stresu oksydacyjnego zwraca uwagę na to, że nadmierna ilość wolnych rodników i ograniczenie mechanizmu antyoksydacyjnego prowadzi do powstania przewlekłej reakcji zapalnej. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że proces zapalny dotyczy nie tylko VAT, ale również tkanki tłuszczowej w sąsiedztwie tętnic, co sprzyja rozwojowi nadciśnienia tętniczego u dzieci [45].

#### **2.2.5. Zespół metaboliczny(MetS) jako powikłanie po leczeniu chemioterapeutycznym**

Mechanizm rozwoju MetS u pacjentów leczonych z powodu ALL jest złożony. Wpływ na rozwój zespołu metabolicznego ma również rodzaj terapii jakiej poddany został pacjent. Chemioterapia oraz napromienianie OUN mogą skutkować zaburzeniem równowagi hormonalnej: somatotropinowej, gonadotropinowej, tyreotropowej i adrenokortykotropowej organizmu, co sprzyja rozwojowi zespołu metabolicznego. Hormon wzrostu bierze udział w procesie syntezy białek, w procesie lipolizy oraz stymuluje produkcję IGF-1 przez wątrobę. Dodatkowo, niekiedy występujący niedobór hormonu wzrostu (GH) będący skutkiem ubocznym leczenia sprzyja zmianom w składzie organizmu poprzez zwiększenie masy tłuszczowej ciała, promowanie otyłości i insulinooporności [54]. Potwierdzeniem korzystnego metabolicznie działania GH są wyniki grupy Follina oceniającej grupę młodych dorosłych po leczeniu ALL z rozpoznaniem niedoborem hormonu wzrostu. Po włączeniu leczenia zastępczego GH u tych pacjentów stwierdzono obniżenie poziomu leptyny i glukozy na czczo oraz zmniejszenie obwodu talii i bioder w porównaniu do wyników sprzed terapii [55]. Niedobory gonadotropin stwierdzane po leczeniu p/nowotworowym wiążą się z większym ryzykiem rozwoju MetS. Dodatkowo, obniżony poziom testosteronu lub estrogenów promuje rozwój otyłości trzewnej, zaburzeń lipidowych oraz insulinooporności. Zastosowanie radioterapii ośrodkowego układu nerwowego prowadzi do wtórnej dysfunkcji gonad. Green i wsp. zwrócili uwagę na większe ryzyko rozwoju MetS u pacjentek z niedoborem estrogenów spowodowanym obustronnym usunięciem jajników. Można spodziewać się podobnej korelacji w przypadku utraty funkcji gonad w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego [56]. Brown i wsp. zwrócił uwagę na korelację pomiędzy wiekiem, w którym zastosowano radioterapię czaszkową (CRT) a rozwojem otyłości, u młodszych dzieci ta zależność była większa. Radioterapia powoduje uszkodzenie osi podwzgórzowo-przysadkowej, zakłócenie hormonalnych szlaków sygnałowych, a dodatkowo występujący niedobór hormonu wzrostu

oraz zwiększone stężenie leptyny w surowicy obserwowane po CRT wpływają na rozwój otyłości u ozdrowieńców po ALL [57]. Kolejnym czynnikiem odgrywającym rolę w powstaniu MetS w trakcie leczenia przeciwnowotworowego jest stosowanie w terapii leków glikokortykosteroidowych oraz L-asparaginazy. L-asparaginaza poprzez upośledzenie wewnątrzkomórkowej sygnalizacji, zmniejszenie liczby i modyfikację receptorów insulinowych zmienia działanie insuliny [58]. Dodatkowo L-asparaginaza może indukować zapalenie trzustki, co skutkuje niszczeniem komórek B oraz zmniejszeniem produkcji insuliny. Wymienione mechanizmy odpowiadają za rozwój uogólnionego stanu zapalnego prowadzącego do hypoinsulinemii oraz hiperglukagonemii [58]. Ponadto wykazano większe ryzyko rozwoju MetS u pacjentów, którzy w wieku poniżej 10 r.ż. otrzymali L-asparaginazę w leczeniu, co ma prawdopodobnie związek z działaniem hormonów płciowych w okresie dojrzewania i związanym z tym występowaniem nietolerancji glukozy i insulinooporności [59]. Chemioterapia stosowana w leczeniu ALL prowadzi do stanu zapalnego błony śluzowej jelita, co zaburza mikrobionozę oraz powoduje ryzyko rozwoju gorączki neutropenicznej, dysfunkcji mechanizmów przeciwzapalnych oraz nadprodukcję cytokin prozapalnych. Wszystkie te zaburzenia sprzyjają ujawnieniu się MetS [58].

Często obserwowanym powikłaniem przeszczepienia komórek hematopoetycznych (SCT) są zaburzenia metaboliczne. U pacjentów poddanych procedurze naświetlania całego ciała (TBI) przed przeszczepieniem SCT insulinooporność występuje u ok. 52–83% pacjentów, zaburzenia gospodarki lipidowej u ok. 28–61% dzieci. Procedura przeszczepienia komórek krwiotwórczych wiąże się z około 3,5 razy większym ryzykiem wystąpienia cukrzycy u młodych pacjentów w porównaniu z ryzykiem wśród ich zdrowych krewnych. SCT związana jest z większym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu II (ok. 8% pacjentów po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych) w porównaniu do zdrowych osób, co może być związane z otyłością brzuszną wynikająca między innymi z niedoboru wzrostu. Dodatkowo zastosowanie TBI może powodować uszkodzenie komórek B wysp trzustkowych a tym samym sprzyjać rozwojowi cukrzycy typu 1. Wyniki badań przeprowadzonych w populacji amerykańskiej wykazały, że ryzyko wystąpienia DM1 jest trzykrotnie wyższe u pacjentów po SCT niż w populacji ogólnej [36] szczególnie u tych u których dodatkowo zastosowano procedurę TBI [60].

Częstym powikłaniem SCT jest zaburzenie homeostazy lipidowej organizmu, stwierdzane u 9–39% pacjentów poddanych tej procedurze [61]. Najczęściej występuje hipertriglicydemia wynikająca z zaburzenia funkcji lipazy lipoproteinowej i nadprodukcji VLDL [61].

U kobiet leczonych w dzieciństwie napromienianiem OUN ryzyko nadmiernej masy ciała wzrastało o 50% w porównaniu do populacji ogólnej. Ponadto u ozdowieńców obserwowano zmniejszoną ilość beztłuszczowej masy ciała i zwiększoną ilość tkanki tłuszczowej trzewnej. Te obserwacje jednoznacznie wskazują, że u ozdowieńców po ALL występuje znamienne wyższe ryzyko rozwoju chorób sercowo - naczyniowych i zespołu metabolicznego [62]. U dorosłych ozdowieńców po ALL, u których rozpoznanie postawiono przed 5 r.ż., otyłość obserwowano w 60% przypadków [62].

Z uwagi na większe ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego u dziecięcych ozdowieńców po ALL konieczne jest regularne ocenianie parametrów gospodarki węglowodanowej, parametrów frakcji lipidowej oraz monitorowanie ciśnienia tętniczego co 6 miesięcy, a także przy każdym wystąpieniu niepokojących objawów.

### **3. POLIMORFIZM GENETYCZNY**

#### **3.1. Definicja**

Genom ludzki to kompletna informacja genetyczna wyłączna i właściwa dla każdego człowieka. W obrębie genomu każdego organizmu istnieją indywidualne różnice, które tworzą tak zwaną zmienność genetyczną. Pod pojęciem zmienności kryje się polimorfizm genetyczny (z gr. polymorphos- wielokształtny) oznaczający występowanie w danej populacji różnych form allelicznych danego genu. Najczęstsze typy polimorfizmu to polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP ang. Single Nucleotide Polymorphism), delecja- utrata (D ang. deletion), insercja- wtrącenie (ang. insertion) oraz zmienna liczba tandemowych powtórzeń VNTR (ang. variable number of tandem repeats). Poszukiwanie genetycznej przyczyny danego schorzenia wymaga oceny struktury genomu oraz jej zmienności i pozwala na oszacowanie konsekwencji jakie są z tym związane [63].

#### **3.2. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP)**

Najczęściej występującym rodzajem polimorfizmu jest SNP. Jest to zmienność sekwencji DNA, do której prowadzi zmiana pojedynczego nukleotydu (A, T, C lub G) pomiędzy osobnikami danego gatunku lub drugim, odpowiadającym chromosomem danego osobnika. Polimorfizm to rodzaj zmienności, która występuje z częstością powyżej 1% w populacji. Powstanie polimorfizmu wiąże się z obecnością mutacji, które następnie mogą być utrwalane w wybranej populacji. Wyróżniamy warianty sekwencyjne polimorfizmów oraz warianty strukturalne. Do pierwszej z tych grup zaliczono zmiany dotyczące pojedynczego nukleotydu aż do tysiąca par zasad obejmujące insercje lub delecję. Druga grupa obejmuje duplikacje, inwersje, translokacje, duże insercje oraz delecje. Zmiany strukturalne dotyczą sekwencji liczącej od tysiąca par zasad do 5 milionów par zasad [64, 65]. W genomie człowieka występuje ok. 10 milionów polimorfizmów genetycznych [66]. Polimorfizm pojedynczego nukleotydu jest odpowiedzialny za ok. 90% całej zmienności występującej w ludzkim genomie.

Badania SNP polegają na wyróżnieniu haplotypów i genotypów charakterystycznych dla danej jednostki chorobowej. Prowadzonych jest wiele badań naukowych celem określenia związku pomiędzy występującym polimorfizmem jako czynnikiem ochraniającym lub predysponującym do wystąpienia danego schorzenia. Do tego celu wykorzystuje się porównanie częstości występowania alleli danego polimorfizmu pomiędzy grupą osób chorych a grupą kontrolną. Dostępność bardzo dokładnej sekwencji ludzkiego genomu w publicznych bazach danych umożliwia przeprowadzanie badań nad ludzkim kodem genetycznym oraz stwarza możliwość oceny wpływu polimorfizmów na zdrowie pacjenta. Dynamiczny rozwój badań molekularnych umożliwił opracowanie nowych metod identyfikacji genów (m.in.: real time – PCR, chipy genowe – mikromacierze DNA). Coraz nowsze technologie diagnostyczne pozwalają na skuteczniejszą i dokładniejszą analizę nowych alleli i ich częstości występowania w analizowanych populacjach. Przyczynia się to do tworzenia spersonalizowanej medycyny, która stanowi aktualnie cel i wyzwanie dla diagnostyki molekularnej [64].

### 3.3. Gen *IKZF1* i IKAROS

Gen *IKZF1* zlokalizowany jest w loci chromosomu 7p12.2 i składa się z 8 egzonów oraz czynnika transkrypcyjnego IKAROS. Czynniki transkrypcyjne należą do rodziny składającej się z pięciu białek IKAROS zawierających palce cynkowe IKZF1-*IKZF5*. Pozwala to na wiązanie DNA przez N-kończącą domenę palca cynkowego do sekwencji A/GGGAA [67, 68]. Dodatkowo wszystkie białka IKAROS posiadają również dwa C-końcowe palce cynkowe niezbędne do procesu homo- i heterodimeryzacji między różnymi białkami IKZF. Utworzenie homo- lub heterodimerów pomiędzy białkami palca cynkowego IKAROS a domeną wiążącą DNA nasila ich powinowactwo do DNA, ale także wpływa pozytywnie na aktywność transkrypcyjną. Poza prawidłowymi wariantami białek IKZF w przebiegu nieprawidłowego procesu splicingu (alternatywne składanie genu poprzez wycięcie sekwencji niekodujących i połączenie sekwencji kodujących) dochodzi do powstania skróconych form białek IKZF. Te odmienne strukturalnie białka nie wykazują aktywności wiązania DNA. Zachowują jednak zdolność do łączenia się z *IKZF1-*IKZF5** o pełnej długości, tworząc w ten sposób izoformy dominujące negatywnie. Mutacje dominujące negatywnie uniemożliwiają produktowi genu pełnienie swojej funkcji oraz hamują działanie białka, które jest produktem niezmiennego allelu. Poznanym wariantem białka powstałym w opisanym procesie splicingu jest izoforma *IK6*, w której brakuje egzonów 4 do 7 kodujących cztery N-końcowe palce cynkowe reprezentujące domenę wiążącą DNA [69].



### 3.4. Rola *IKZF* w powstaniu ALL

Podjęmowano próbę określenia wpływu badanych genów na wystąpienie zaburzeń metabolicznych. Czynniki transkrypcyjne *IKZF1*, *EBF1* i *PAX5* odgrywają istotną rolę we wczesnym rozwoju komórek B. W przypadku ALL B- komórkowej, klony białaczkowe posiadają genetyczne zmiany tych czynników transkrypcyjnych. Chan i wsp. podkreślili rolę czynników transkrypcyjnych w tworzeniu bariery metabolicznej przeciwko złośliwej transformacji komórek prekursorowych linii B komórkowej [70]. Kinazy onkogenne takie jak *BCR-ABL1* potrzebują dużej ilości ATP do procesu mutacji onkogennej. Wykazano, że czynniki transkrypcyjne limfocytów B pełnią funkcję metabolicznych strażników powodując ograniczenie ilości komórkowego ATP do poziomów, które nie są wystarczające do procesu transformacji nowotworowej. Wskazano również na powiązanie *IKZF1*, *PAX5*, *EBF1* i *TCF3* z regionami promotorowymi *INSR*, *GLUT1*, *GLUT6*, *G6PD*, *HK2*, które są odpowiedzialne za wychwytywanie i wykorzystanie glukozy. Program transkrypcyjny limfocytów B jest odpowiedzialny za zahamowanie wychwytywania i wykorzystania glukozy (np. *GLUT1*, *INSR*) oraz aktywację inhibitorów transportu glukozy (*NR3C1*, *TXNIP*, *CNR2*). Ponadto podkreślono rolę czynników transkrypcyjnych *IKZF1* oraz *PAX5* limfocytów B w ustalaniu progu dla odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami w komórkach pre-B ALL. Wyniki tych badań potwierdziły, że czynniki transkrypcyjne wpływają nie tylko na proces rozwoju choroby, ale również biorą udział w modulacji odpowiedzi na leczenie [71]. W ostrej białaczce limfoblastycznej w populacji pediatrycznej wyróżniono specyficzne podtypy genetyczne, które mają wpływ na rokowanie dotyczące wyleczenia lub nawrotu choroby w tej grupie pacjentów. Niektóre z tych podtypów, takie jak hiperdiploidalna ALL, ALL z rearanżacją genów *ETV6* i *RUNX1* są związane z korzystną prognozą, podczas gdy inne zmiany genetyczne, takie jak rearanżacje genów *MLL*, hipodiploidalność, wewnątrzchromosomalna translokacja chromosomu 21 (*iAMP21*), translokacja t(9;22) genów *BCR-ABL1* stanowią niekorzystny czynnik rokowniczy [72]. Poza rearanżacjami chromosomowymi podobny wpływ zaobserwowano w przypadku delecji i mutacji wpływających na czynnik transkrypcyjny limfocytów B, czyli *IKZF1*. Stwierdzono silną korelację *IKZF1* ze szlakami sygnałowymi kinazy tyrozynowej związanymi z większą proliferacją komórek progenitorowych B oraz zmniejszeniem ich śmiertelności. Zmiany te są silnym i niezależnym czynnikiem mającym wpływ na niekorzystne rokowanie i niepomyślny wynik leczenia BCP-ALL (białaczka z prekursorów linii B). Udowodniono, że poza kluczową rolę w regulacji rozwoju limfocytów B, utrata funkcji *IKZF1* ma wpływ na modulację szlaków sygnałowych odpowiedzialnych za reakcję na stosowane

leczenie przeciwnowotworowe. Wykazano, że delecje genu *IKZF1* występują u około 15% przypadków dziecięcej BCP-ALL i 40%–50% dorosłych pacjentów z BCP-ALL [73].

Zmiany *IKZF1* biorące udział w patogenezie ostrej białaczki limfoblastycznej to m.in. zmiany typu dzikiego obejmujące cały gen (*DEL1-8*) oraz zmiany ogniskowe, czyli delecje, w których powstaje izoforma IK6 (*DEL4-7*). Ponadto spotyka się też delecje eksonów 2-3, 2-7 i egzonów 4-8 [73, 74]. Większość tych reakcji doprowadza do zmienności w obrębie jednego allelu genu *IKZF1* powodując zachowanie funkcji drugiego allelu, stwierdzone są również delecje obu alleli, ale występują znacznie rzadziej [73, 74]. W patogenezie ALL istotną rolę odgrywają również zmiany typu insercji, przesunięcia ramki odczytu i zmiany sensu, stanowią one około 7% wszystkich zmian *IKZF1* w BCP-ALL [75]. Zidentyfikowano również przypadki fuzji genetycznych: *IKZF1-NUTM1*, *IKZF1-SETD5*, jednak ich rola w powstaniu ALL nadal jest niejednoznaczna [76]. Wykazano znacznie częstsze występowanie mutacji i delecji genu *IKZF1* u pacjentów, u których rozpoznano BCP-ALL wysokiego ryzyka. Stwierdzono je u ok 85% pacjentów z BCR-ABL1-dodatnią ALL oraz ok. 70% BCR-ABL podobnych ALL. W przypadku białaczki hiperdiploidalnej częstość delecji *IKZF1* wynosi ok 15% do 20% [73]. Stwierdzono obecność mutacji w obrębie *IKZF-1* w 4% przypadków chorych z T-ALL oraz w 13% T-ALL wysokiego ryzyka [77]. Wyniki tych badań jednoznacznie wskazują na rolę *IKZF1* nie tylko w linii limfoidalnej, ale także w patogenezie szerszego zakresu nowotworów hematologicznych. Poza wyjaśnieniem roli *IKZF1* w rozwoju ALL wykazano związek pomiędzy obecnością zmian w tym genie a prognozą dotyczącą pomyślnego rokowania. Stwierdzono, że obecność zmian *IKZF1* jest silnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym nie tylko w przypadku BCP-ALL wysokiego ryzyka, ale również u chorych zakwalifikowanych do grupy standardowego ryzyka oraz z hiperploidalnością [77]. Do innych zmian genetycznych, które współistnieją ze zmianami *IKZF1* w BCP-ALL należą delecje genów wpływających na limfoidalne czynniki transkrypcyjne, takie jak *EBF1* i *PAX5*, oraz kofaktor transkrypcyjny *BTG1*. Wpływ *IKZF1* na rozwój ALL potwierdzono również na modelu mysim [73]. W badaniach, w których krzyżowano myszy z mutacją *IKZF1* z innymi osobnikami z mutacjami *EBF1* lub *PAX5* stwierdzono, że sprzyjało to wystąpieniu ALL, zarówno B-ALL, jak i T-ALL. Stwierdzono, że monoalleliczne delecje genu *IKZF1* w połączeniu z *EBF1*, *PAX5* lub *BTG1* przyczyniają się do blokowania rozwoju limfocytów B i zwiększonej proliferacyjnej ekspansji prekursorowych limfocytów B [73]. W mysich modelach BCR-ABL1-dodatnich zwrócono uwagę na fakt, że zaburzenia *IKZF1* (delecje utraty funkcji i ekspresja *IK6*) powodują rozwój fenotypu, który koreluje z nadmierną ekspresją FAK (ang. focal adhesion kinase). W BCR-ABL dodatnich BCP-ALL szlak FAK ulega aktywacji. Ograniczenie FAK stymuluje

odpowiedź na inhibitor ABL (Dazatynib) i poprawia szanse na przeżycie w tej grupie pacjentów [73]. Zaproponowano, że procesy regulowane przez *IKZF1* oraz *PAX5* działają jako bariera uniemożliwiająca złośliwą transformację komórek prekursorowych limfocytów B [73]. *IKZF1* prowadzi do aktywacji szlaku LKB1-AMPK i regulacji poziomu białka receptora insuliny i transporterów glukozy GLUT1, GLUT3 i GLUT6. W rezultacie komórki B-ALL zawierające *IKZF1* przechodzą w stan przewlekłego niedosytu energetycznego, co powoduje, że *IKZF1* pełni rolę „strażnika” i zmusza komórki przedbiałaczkowe (potencjalnie onkogenne) do pozostania w fazie utajonej [73]. Wykazano, że *IKZF1* reguluje szlaki sygnalizacyjne receptora komórek preB, ale również metabolizm tych komórek [73]. Ponadto *IKZF1* reguluje ekspresję wielu genów zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego, w tym *Cdkn1a*, *Cdkn2a* i *Cdk6*.53,55 w mysich komórkach progenitorowych B i ludzkich komórkach B-ALL [73]. Zidentyfikowano geny *BCL6* i *MYC* i prawdopodobnie oba przyczyniają się do zwiększonej proliferacji komórek B-ALL z delecją *IKZF1* [73]. Obecnie trwają badania nad wyjaśnieniem, czy celowanie w te szlaki ma potencjał terapeutyczny u pacjentów z B-ALL wysokiego ryzyka. Zmiany w genie *IKZF1* w przypadku ALL B-komórkowej BCR-ABL1-dodatniej skutkują gorszymi wynikami leczenia [73]. Na przykładzie mysich modeli udowodniono, że utrata *IKZF1* przyczynia się do oporności na proces terapeutyczny oparty na inhibitorach kinazy tyrozynowej. Zahamowanie aktywności *FAK* skutkuje ponownym uwrażliwieniem komórek białaczkowych BCR-ABL1 na terapię inhibitorem kinazy tyrozynowej. Przedstawione wyniki badań wykazują w jaki sposób delecje *IKZF1* zmieniają odpowiedź na leczenie, zwłaszcza w przypadku BCR-ABL1-dodatniej ALL.

W procesie stratyfikacyjnym ALL kluczową rolę odgrywa 8. dzień leczenia Prednisolonem i ocena odpowiedzi na to leczenie. Przedstawiono dowody, że delecja w *IKZF1* ma bezpośredni związek z opornością na Prednisolon u pacjentów z BCP-ALL. Przeanalizowano różne mechanizmy prowadzące do tego efektu [73]. Po pierwsze wskazano na fakt hamowania przez *IKZF1* genów szlaku kinazy fosfatydyloinozytoli-3, w tym *PIK3CD* i *PIK3C2B* (23 z 21) [73]. Mutacje prowadzące do utraty funkcji *IKZF1* oraz konsekwencja tego w postaci aktywacji szlaku *PI3K/AKT/mTOR* sprzyjają występowaniu oporności na glikokortykoidy. *IKZF1* ma wpływ na ekspresję glukozy oraz genów zaangażowanych w bezpieczeństwo energetyczne komórek. *BTG1* pełni funkcje regulatora transkrypcji. W badaniach zaobserwowano, że utrata funkcji *IKZF1* połączona z utratą *BTG1* skutkuje silnym ograniczeniem śmiertelności komórek białaczkowych pod wpływem Prednisolonu [73].

Przeprowadzona w ciągu ostatnich lat duża ilość badań w populacji dziecięcej jednoznacznie udowadnia, jak istotną rolę odgrywa *IKZF1* w kontroli szlaków metabolicznych

przyczyniających się do rozwoju komórek białaczkowych. Przytoczone wyniki badań pokazują, że *IKZF1* poprzez wpływ na modulację szlaków sygnałowych i działanie bezpośrednie na geny warunkujące oporność na glikokortykoidy, zmienia odpowiedź na terapię, uczestnicząc w oporności na leczenie w BCP-ALL.

Zgodnie z tymi wynikami należy pamiętać, jak istotną rolę odgrywa przedkliniczna identyfikacja zmian molekularnych, którą następnie można byłoby wykorzystać do spersonalizowanej terapii BCP-ALL u pacjentów z delecją *IKZF1* i osiągnięcia lepszych wyników terapii u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka [73].

### **3.5. Rola genów *IKZF* i *PAX5* w zaburzeniach metabolicznych**

Chan i wsp. wskazali na powiązanie czynników transkrypcyjnych limfocytów B – *PAX5* i *IKZF1* z regionami promotorowymi *INSR*, *GLUT1*, *GUT6*, *G6PD*, *HK2* odpowiedzialnymi za wychwyty i wykorzystanie glukozy [71]. Kinazy onkogenne (*BCR-ABL1*) potrzebują dużych ilości ATP do przeprowadzenia procesu transformacji onkogennej. Ta zależność powoduje, że czynniki transkrypcyjne mogą działać jak metaboliczni opiekunowie chroniąc przed wytwarzaniem nadmiernej ilości ATP potrzebnej do złośliwej transformacji limfocytów B. Badając model myszy z pre-B ALL wykazano, że delecja *PAX5* spowodowała zwiększenie wychwyty glukozy (>50 krotnie) i ATP (> 25 krotnie) [71], natomiast przywrócenie funkcji *IKZF-1* i *PAX5* wiązało się z obniżeniem poziomu białek receptora insuliny (*INSR*) i transporterów glukozy (*GLUT1*, *GLUT3*, *GLUT6*). Podskórna (*SAT*) i trzewna tkanka tłuszczowa (*VAT*) odgrywają rolę narządów wydzielania wewnętrznego u osób otyłych. Zwiększona ilość *VAT* jest związana z insulinoopornością, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą tętnic. Dojrzałe adipocyty w podskórnej i trzewnej tkance tłuszczowej przyczyniają się do zwiększonego ryzyka rozwoju zaburzeń metabolicznych ze względu na zmienione właściwości metaboliczne i zmiany w wydzielaniu adipokiny. Ekspresja *IKZF1* odbywa się głównie w leukocytach, ale istnieją dowody na zwiększoną ekspresję w jądrach adipocytów, co może wpływać na ich funkcję [78]. Bacos i wsp. zbadali komórki  $\beta$  wysp trzustkowych pobrane od grupy 300 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą DM2 celem wytypowania genów predysponujących do tej choroby [79]. W wyniku tej analizy zidentyfikowano 395 genów o zróżnicowanej ekspresji, w tym *PAX5*. Wytypowano cztery regulatory wydzielania insuliny wykazujące na niższą (*OPRD1*), albo wyższą (*NEFL*, *PAX5* i *PCOLCE2*) ekspresję w wyspach komórek  $\beta$  osób z DM2. Stwierdzono, że nadekspresja *PAX5* indukowała wyraźny wzrost aktywności apoptotycznej i spadek szybkości proliferacji

w komórkach  $\beta$ . W ten sposób podkreślono funkcję *PAX5* jako regulatora żywotności i liczby komórek  $\beta$ . Wykazano, że zwiększona ekspresja *PAX5* przyczynia się do upośledzonego wydzielania insuliny poprzez dysfunkcję mitochondriów i regulację transkrypcji innych genów, np. *SLC2A2* i *OPRD1* w ludzkich wyspach komórek  $\beta$ . Wykorzystując model myszy udowodniono, że heterozygotyczne myszy *PAX5* wykazują upośledzoną tolerancję glukozy. Wskazano również, że niedobór *PAX5* negatywnie wpływa na homeostazę glukozy w tkankach obwodowych. Gen *SCL2A2* koduje GLUT2, który jest głównym transporterem glukozy w komórkach  $\beta$ . Obecność mutacji *SCL2A2* powoduje przejściową cukrzycę noworodków. Zaburzenie funkcji GLUT2 w wysepkach komórek  $\beta$  upośledza wydzielanie insuliny. W komórkach  $\beta$  nadekspresja *PAX5* obniżyła poziom *SCL2A2* co pokazuje, że zmniejszony wychwyty glukozy przez GLUT2 może być przyczyną zaburzonej funkcji mitochondriów i defektu wydzielniczego obserwowanego w tym modelu [79].

Pomimo nieznanego jeszcze znaczenia *IKZF1* i *PAX5* dla rozwoju otyłości i zaburzeń metabolicznych geny te powinny być badane jako potencjalne nowe modulatory adipocytów i funkcji metabolicznych.

## 4. CEL PRACY

Celem pracy była ocena związku pomiędzy polimorfizmem genu *IKZF1* oraz czynnikiem transkrypcyjnym IKAROS a ryzykiem wystąpienia zaburzeń metabolicznych u dzieci i młodzieży leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej.

Realizacja celu pracy obejmowała następujące zadania:

1. Identyfikacja polimorfizmu genu *IKZF1* i czynnika transkrypcyjnego IKAROS u dzieci i młodzieży leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej.
2. Identyfikacja zaburzeń gospodarki węglowodanowej, lipidowej, parametrów antropometrycznych oraz ciśnienia krwi, które mogą być zwiastunem przyszłego zespołu metabolicznego.

Uzyskane wyniki badań miały na celu przyczynienie się do pogłębienia wiedzy na temat predyspozycji genetycznej do występowania odległych następstw w postaci zaburzeń metabolicznych u pacjentów po zakończonym leczeniu z powodu ALL.

Istotnym celem pracy była próba zidentyfikowania zagrożonej powikłaniami grupy pacjentów przed rozpoczęciem lub w trakcie chemioterapii, co umożliwiłoby wdrożenie odpowiedniego postępowania terapeutycznego mającego na celu zapobieganie wystąpieniu późnych następstw terapii u tych pacjentów, zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu. Ze względu na złożoną etiologię, istotne wydaje się poznanie predyspozycji, genetycznych do występowania zaburzeń metabolicznych w tej grupie chorych. Wyodrębnienie grupy chorych predysponowanych do tego rodzaju następstw leczenia onkologicznego mogłoby mieć wpływ na zastosowanie u nich indywidualnie dobranej terapii, a także pozwoliłoby na poprawę jakości życia pacjentów leczonych z powodu ALL.

## 5. MATERIAŁ I METODY

- **Materiał:**

Grupę badaną stanowiło 95 pacjentów Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, będących po zakończonym leczeniu z powodu ALL, leczonych w latach 2003–2016. Grupę kontrolną analizowaną w tej pracy stanowiło 86 zdrowych osób bez przeszłości onkologicznej należących do Poradni Hematologiczno- Onkologicznej Kliniki Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej we Wrocławiu. Pacjenci w obu grupach dobrani byli tak aby mieścili się w tych samych grupach wiekowych.

Projekt otrzymał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (Opinia Komisji Bioetycznej Nr KB-98/2019).

Oceniono aktualny stan zdrowia pacjentów na podstawie badania fizykalnego, wykonanych pomiarów parametrów antropometrycznych (wysokości i masy ciała oraz BMI) oraz danych uzyskanych na podstawie kwestionariusza ankietowego uwzględniającego wywiad rodzinny, masę urodzeniową pacjentów, tydzień zakończenia ciąży i przebieg choroby nowotworowej.

Badaną grupę pacjentów podzielono ze względu na płeć, wiek w dniu wizyty, wiek w dniu rozpoczęcia indukcyjnej fazy leczenia ALL, wiek zakończenia leczenia ALL, ze względu na progresję i wznowę ALL, w zależności od protokołów leczniczych według których byli leczeni oraz ze względu na grupę ryzyka do której zostali zakwalifikowani.

Grupę kontrolną podzielono ze względu na płeć oraz wiek w dniu wizyty.

- **Metody**

W grupie badanej oraz w grupie kontrolnej zostały wykonane badania laboratoryjne mające na celu ocenę gospodarki węglowodanowej (glukoza, insulina na czczo), gospodarki lipidowej (trójglicerydy, cholesterol całkowity, cholesterol LDL i HDL).

Na podstawie uzyskanych wyników wyliczono wskaźniki podatności na miażdżycę tj.

- iloraz cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu (Chol/HDL-C),
- iloraz LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu (LDL-C do HDL-C),

- stosunek różnicy stężenia całkowitego cholesterolu i HDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu (wskaźnik Castelli)
- wskaźnik AIP (Atherogenic index of plasma) czyli logarytmiczny stosunek stężenia trójglicerydów do stężenia HDL-cholesterolu.

W grupie badanej analizowano wszystkie wymienione wyżej parametry:

- przed włączeniem leczenia ALL
- w fazie indukcji remisji
- w fazie podtrzymującej remisję
- po zakończeniu leczenia, w dniu badania

Badania laboratoryjne zostały wykonane w Diagnostycznym Laboratorium Naukowo-Dydaktycznym Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz Laboratorium USK we Wrocławiu.

W grupie badanej oraz kontrolnej wykonano pomiary parametrów antropometrycznych (masa ciała, wysokość ciała, obwód pasa) oraz zmierzono ciśnienie krwi. Uzyskane wyniki zostały wyrażone za pomocą wskaźnika standaryzowanego odchylenia standardowego (standard deviation score – SDS), co pozwoliło na porównanie różnych grup – niezależnie do płci i wieku [80].

$$\text{SDS} = \frac{\text{wartość parametru} - \text{wartość dla 50c parametru}}{\text{wartość parametru dla 50c} - \text{wartość dla 3c parametru}}$$

W obu grupach pacjentów analizowano występowanie polimorfizmów genu *IKZF1* oraz czynnika transkrypcyjnego IKAROS. Analizę genetyczną materiału przeprowadzono w Zakładzie Genetyki Klinicznej Centrum Kliniczno-Dydaktycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

### 5.1. Materiał do badań laboratoryjnych

U wszystkich pacjentów krew do badań pobierano z żyły łokciowej rano (w godzinach 7.30–10.00), na czczo, w odstępie co najmniej 10 godzin od ostatniego posiłku. Materiał był pobierany do probówek firmy Sarstedt z zamkniętym systemem aspiracyjno-próżniowym. W celu wykonania oznaczenia stężenia glukozy pobierano 2,7 ml krwi do probówki z wersenianem potasu (1,6 mg EDTA-K2 na 1 ml krwi). Surowicę niezbędną do wykonania



badan biochemicznych uzyskiwano pobierając 7,5 ml krwi na skrzep. W celu wykonania morfologii krwi obwodowej konieczne było pobieranie 2,7 ml krwi do probówki z wersenianem potasu (1,6 mg EDTA-K2 na 1 ml krwi).

Każdorazowo pobierano 3 probówki. Probówkę pobraną na skrzep odstawiono na czas od 30 min do maksymalnie 60 min celem wykrzepiania. Następnie tą probówkę odwirowywano z przyspieszeniem 2000 g przez 10 minut. W ten sposób pozyskiwano surowicę, która następnie dzielono na mniejsze objętości tj. po 0,5 ml. Jedna probówka 0,5 ml była wykorzystywana do oznaczenia profilu lipidowego a pozostałe były poddane mrożeniu w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$ . Materiał do oznaczenia glukozy był odwirowywany z przyspieszeniem 2500 g przez 5 minut w odstępie nie dłuższym niż 10 minut od pobrania krwi. Następnie z probówki o objętości 0,5 ml oznaczono glukozę a pozostała objętość materiału była zamrażana w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$ . We krwi przeznaczony do oceny parametrów morfologicznych wykonywano analizę (20  $\mu\text{l}$ ) a pozostała objętość była przechowywana w temperaturze  $-80^{\circ}\text{C}$ .

## 5.2. Wskaźniki antropometryczne

Wyniki wykonanych wśród pacjentów pomiarów antropometrycznych analizowano wykorzystując normy dla wieku i płci wyrażone za pomocą aktualnie obowiązujących siatek centylowych dla dzieci polskich. Wartości należne dla 3 i 50c odczytano na podstawie siatek centylowych Palczewskiej i Niedźwiedzkiej [81]. Wartość równa i poniżej 3 centyla odpowiadała niedoborowi badanego parametru natomiast wartość równa i powyżej 97c odpowiada wartości powyżej normy dla badanego parametru. [81]

- Masa ciała

W ocenie masy ciała pacjentów u wszystkich korzystano z tej samej wagi. Każdorazowo wykonano trzy pomiary masy ciała a następnie wyliczono na ich podstawie średnią masę ciała wyrażoną w kilogramach. Uzyskane wyniki wyrażono za pomocą standaryzowanego odchylenia standardowego masy ciała MCSDS. Zgodnie z siatkami centylowymi Palczewskiej i Niedźwiedzkiej [81] odczytano wartości należne dla 3 i 50c. Za prawidłowe przyjęto wartości pomiędzy  $-1,66$  i  $+1,66$ . Wartości powyżej  $1,8$  przemawiały za rozpoznaniem otyłości, natomiast  $<-1,8$  za zbyt małą masą ciała.

- Wysokość ciała

W ocenie wysokości ciała pacjentów wykorzystano stadiometr marki Seca. Każdy pacjent z grupy badanej oraz kontrolnej został zmierzony trzykrotnie. Na podstawie tych

pomiarów obliczono średni wzrost ciała wyrażony w centymetrach. Wysokość ciała równa i poniżej 3 centyla odpowiadała niedoborowi wzrostu natomiast wartość równa i powyżej 97c odpowiadała wzrostowi powyżej normy. Wyniki przedstawiono w wartościach SDS [80].

- BMI – indeks masy ciała

Obliczenia BMI wykonano wg wzoru wyrażonego jako iloraz masy ciała (wyrażonej w kilogramach) oraz wysokości ciała podniesionej do potęgi (wyrażonej w metrach)

$$\text{BMI} = \frac{\text{masa ciała [kg]}}{(\text{wysokość ciała})^2 [\text{m}^2]}$$

Uzyskany wynik wyrażono za pomocą standaryzowanego odchylenia standardowego BMI SDS (body mass indeks SDS) [81, 82].

- Obwód pasa

U pacjentów z obu grup trzykrotnie zmierzono obwód pasa a następnie na podstawie wykonanych pomiarów określono wartość średnią w centymetrach. Zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej za wartości prawidłowe przyjęto wartość poniżej 90 cm u pacjentów poniżej 16 roku życia i poniżej 80 cm dla osób płci żeńskiej powyżej 16 roku życia i poniżej 90 cm dla osób płci męskiej powyżej 16 roku życia [83].

### 5.3. Ciśnienie krwi

Pomiary ciśnienia krwi u wszystkich badanych wykonywano trzykrotnie za pomocą tego samego ciśnieniomierza. Obliczono średnie wartości określone w mmHg. Uzyskane wartości odnoszono do siatek centylogowych ciśnienia skurczowego i rozkurczowego zależnie od płci, wieku oraz centyla wysokości ciała pacjenta.

W interpretacji wyników korzystano z wytycznych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF), która za ciśnienie prawidłowe uznała wartości RR poniżej 90c, za ciśnienie wysokie prawidłowe (stan przednadcisnieniowy) wartości RR mieszczące się w przedziale 90–95c, wartości równe lub powyżej 95c za nadciśnienie tętnicze 1 stopnia, wartości powyżej 99c. nadciśnienie tętnicze 2 stopnia [60].

## 5.4. Parametry biochemiczne

Wszystkie parametry biochemiczne badanych osób były wykonywane rano, na czczo i oznaczane we krwi żyłnej.

### Parametry gospodarki węglowodanowej

- Glukoza:

Do oceny stężenia glukozy we krwi wykorzystano metodę enzymatyczną z użyciem oksydazy glukozowej (GOD) i peroksydazy chrzanowej (POD). Metoda polega na pomiarze absorbancji barwnika chinonoiminy, której wartość jest wprost proporcjonalna do stężenia glukozy w badanej próbce osocza. Oznaczenia wykonano za pomocą analizatora biochemicznego Konelab 20i (Thermo Scientific, USA). Za wartości prawidłowe przyjęto poziom glukozy poniżej 100 mg/dl [82, 84].

- Insulina:

Immunochemiczna metoda ELISA to metoda, która posłużyła do oznaczenia stężenia insuliny w próbce surowicy krwi żyłnej. Ten sposób badania wykorzystuje dwa rodzaje przeciwciał: wychwytyjące i detekcyjne, które rozpoznają dwie determinanty antygenowe tej samej cząsteczki (DRG Instrumesnts GmbH, Marburg, Germany). Używając spektrofotometru MR-96 przy długości fali 450 nm wykonano pomiar absorbancji powstałego w tej reakcji produktu. Odczytu stężenia insuliny dokonano automatycznie za pomocą krzywej wzorcowej wykonanej za pomocą kalibrowanych standardów zgodnie z materiałem referencyjnym deklarowanym przez producenta i zaakceptowanym przez WHO NIBSC. Krzywą wzorcową wyliczono za pomocą równania 4-logitowego. Jako nieprawidłowy poziom insuliny określono wartości przekraczające 10  $\mu$ IU/ml u pacjentów do 18 r.ż. lub 24,9 u pacjentów powyżej 18 r.ż. [84].

- HOMA-IR

HOMA-IR to wskaźnik pozwalający na rozpoznanie insulinooporności tkanek obwodowych. Wzór, którym posłużono się, aby obliczyć wskaźnik insulinooporności przedstawia się w następujący sposób:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{stężenie glukozy na czczo [mg/dl]} - \text{stężenie insuliny na czczo } [\mu\text{IU/ml}]}{405}$$

Za wartość wskaźnika pozwalającą na rozpoznanie insulinooporności przyjęto wartości wyższe niż 2,5 [82].

- Wskaźnik QUICKI

Wskaźnik QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) obliczony został wg wzoru:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log(\text{stężenie insuliny na czczo}) + \log(\text{stężenia glukozy na czczo})}$$

Za wynik przemawiający za insulinoopornością przyjęto wartości  $< 0,34$  [84, 85].

### **Parametry gospodarki lipidowej**

- Cholesterol całkowity

Stężenie cholesterolu całkowitego badano metodą enzymatyczną z użyciem esterazy cholesterolowej, oksydazy i peroksydazy cholesterolowej (DiaSys, Niemcy). Esteraza cholesterolowa powoduje hydrolizę estrów cholesterolu do cholesterolu i wolnych kwasów tłuszczowych. W wyniku reakcji utleniania powstaje barwnik chinonoimina, którego absorbancja jest mierzona przy użyciu fali o długości 510 nm. Wartość absorbancji jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu w badanej próbce surowicy krwi. W opracowaniu wyników zastosowano normy podane przez Krawiec i Pac-Kożuchowską (wartość prawidłowa  $\leq 170$  mg/dl) [86].

- HDL-cholesterol

HDL-cholesterol (HDL) tj. cholesterol związany z frakcją wysokiej gęstości lipoprotein, jest wyznaczany również na drodze metody enzymatycznej z użyciem esterazy cholesterolowej i oksydazy cholesterolowej, które zostały zmodyfikowane przez użycie glikolu polietylenowego (PEG). Te enzymy charakteryzują się największym powinowactwem do cząsteczek HDL. W wyniku tej reakcji powstaje związek o fioletowej barwie. Pomiar absorbancji powstałego produktu wykonywany jest za pomocą fali o długości 510 nm. Uzyskana w ten sposób wartość jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu HDL w badanej surowicy. W opracowaniu zastosowano normy określone wg kryteriów IDF z 2007 roku tj.  $>40$  mg/dl w grupie wiekowej od 10–16 lat i w grupie wiekowej  $>16$  lat  $>40$  mg/dl u mężczyzn i  $>50$  mg/dl u kobiet [43].

- LDL-cholesterol

LDL-cholesterol tj. cholesterol związany z frakcją niskiej gęstości lipoprotein (LDL) jest wyznaczany za pomocą wzoru Friedewalda i Levyego:

$$\text{LDL} \left[ \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] = \text{TC} \left[ \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] - \text{HDL} \left[ \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] - \frac{\text{TG}}{5} \left[ \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right]$$

Przedstawiony wzór zakłada, że stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do trójglicerydów we frakcji o bardzo niskiej gęstości lipoprotein pozostaje stały. Konsekwencją tego założenia jest to, że wzór ten może być stosowany tylko dla surowicy o stężeniu trójglicerydów poniżej 400 mg/dl. W opracowaniu wyników zastosowano normy podane przez Krawiec i Pac- Kozuchowską (wartość prawidłowa  $\leq 110$  mg/dl) [86].

- Trójglicerydy

W celu oznaczenia stężenia trójglicerydów w badanych próbkach surowicy posłużono się metodą bezpośrednią z użyciem lipazy lipoproteinowej, kinazy glicerolu, peroksydazy i oksydazy glicerofosforanowej. W wyniku zachodzących licznych reakcji trójglicerydów powstaje nadtlenek wodoru, który jest substratem dla czerwonego barwnika chinonoiminy. Fala o długości 510 nm wykorzystywana jest do pomiaru absorbancji tego barwnika. Uzyskana wartość jest wprost proporcjonalna do stężenia trójglicerydów w surowicy. W opracowaniu zastosowano normy określone wg kryteriów IDF z 2007 roku tj. nieprawidłowe wartości w grupie 10–16 lat określono jako równe lub powyżej 1,7 mmol/l (równy lub powyżej 150 mg/dl), natomiast w grupie > 16 r.ż. wartości równe lub powyżej 1,7 mmol/l (równy lub powyżej 150 mg/dl) lub leczenie z powodu wysokiego poziomu TG [43].

### **Wskaźniki podatności do miażdżycy**

- Chol/HDL-C

Parametr ten jest obliczany jako iloraz cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu. Wartości powyżej 5 uznano za wartości nieprawidłowe i tym samym zwiększające ryzyko miażdżycy [87].

- Iloraz LDL-C do HDL-C

Iloraz wartości LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu należy do czynników predykcyjnych rozwoju miażdżycy. Wartości powyżej 2,5 uznano za nieprawidłowe i promujące rozwój miażdżycy [87].

- Wskaźnik Castelli

Wskaźnik Castelli to stosunek różnicy stężenia całkowitego cholesterolu i HDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu. Wartości wskaźnika powyżej 4 przemawiają za wysoką predyspozycją do wystąpienia miażdżycy [88].

- Wskaźnik AIP

AIP (Atherogenic index of plasma) to logarytmiczny stosunek stężenia trójglicerydów do stężenia HDL-cholesterolu. Jest to wskaźnik będący odbiciem profilu lipidowego. AIP może być pomocny zarówno jako wskaźnik określający predyspozycje do miażdżycy jak i wskaźnik

monitorowania leczenia. Wśród młodych ludzi wartość AIP jest zwykle ujemna lub bliska zero. Wzrost wartości AIP jest związany z większą predyspozycją do wystąpienia miażdżycy [89]. W analizie wyników za prawidłowe przyjęłam wartości  $<0,10$  [89].

## 6. METODY ANALIZY GENETYCZNEJ

- MLPA (ang. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)

Metoda MLPA jest odmianą PCR (ang. *Polymerase Chain Reaction*) umożliwiającą jednoczesną analizę do 50 różnych celów genomowych pod kątem występowania CNV o charakterze delecji i/lub duplikacji (CNV – ang. *Copy Number Variants*)

W tej technice specyficzne sondy połówkowe hybrydują do komplementarnego fragmentu badanego DNA. Przyłączone sondy stanowią następnie matrycę do reakcji PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Dalej produkty PCR są rozdzielane względem wielkości w procedurze elektroforezy kapilarnej.

MLPA [90].

W celu przeprowadzenia reakcji postępowano według następujących etapów:

- Denaturacja próbki poprzez sporządzenie mieszaniny badanego DNA i buforu TE w końcowej objętości 5  $\mu$ l. i umieszczenie w zaprogramowanym termocyklerze Bio-Rad T100.
- Hybrydyzacja z właściwymi buforami MLPA oraz zestawem specyficznych sond (SALSA MLPA Probemix P335 ALL-IKZF1) w 60°C przez 20 godzin.
- Ligacja z właściwym buforem i enzymem ligazą według protokołu.
- Reakcja PCR z enzymem polimerazą i uniwersalnymi starterami.

**Tab. 3.** Etapy reakcji MLPA

A. Denaturacja DNA			
1.	98°C	5 minut	
2.	25°C	stop	
B. Hybrydyzacja			
3.	95°C	1 minuta	
4.	60°C	20 godzin	
C. Ligacja			
5.	54°C	stop	
6.	54°C	30 minut	
7.	98°C	5 minut	
8.	20°C	stop	
D. Reakcja PCR			
9.	35 cykli:	95°C	30 sekund
		60°C	30 sekund
		72°C	60 sekund
10.	72°C	20 minut	
11.	15°C	stop	

- Elektroforeza kapilarna

Rozdział elektroforetyczny produktów reakcji PCR w elektroforezie kapilarnej opierał się na różnicy w prędkości migracji rozdzielanych cząsteczek, a ta z kolei zależy od ich wielkości. Podczas elektroforezy kapilarnej produktów MLPA elektrolit oraz polimer, w którym migruje substancja, umieszczone są w kapilarze o średnicy 50–100  $\mu\text{m}$  i długości 50 cm. Przy anodzie, do której wędrują ujemnie naładowane cząsteczki, takie jak DNA znajduje się detektor fluorescencyjny, który połączony z komputerem generuje sygnał (pik), od każdego rozdzielonego produktu. Metoda ta zapewnia szybki i wysokorozdzielczy rozdział.

W celu rozdziału produktów reakcji MLPA, na 96-dołkowej płytce umieszczono po 0,7  $\mu\text{l}$  produktu reakcji PCR wraz z 0,3  $\mu\text{l}$  barwnika referencyjnego ROX i 9  $\mu\text{l}$  formamidu HiDi. Warunki rozdziału:

- Moduł: Fragment Analysis
- Napięcie podczas iniekcji: 1,6 kV
- Czas iniekcji: 15 sekund
- Napięcie podczas rozdziału: 15 kV
- Czas: 1800 sekund
- Temperatura: 60°C

Analiza wyników została przeprowadzona w rekomendowanym przez producenta oprogramowaniu Coffalyser.net [90].



## 7. METODY ANALIZY STATYSTYCZNEJ

Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu. Dla wszystkich grup zostały wyliczone średnia, odchylenie standardowe (SD), mediana, zakres (min-max) oraz dolny i górny kwartył (25Q–75Q) badanych parametrów ilościowych.

W zależności od rozkładu dane ilościowe przedstawiano:

- jako średnia  $\pm$ SD, w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym;
- jako mediana i zakres międzykwartyłowy M (25Q÷75Q), w przypadku zmiennych o rozkładzie nie spełniającym warunków normalności.

Zmienne jakościowe przedstawiono jako wartości bezwzględne i odsetki (%).

Normalność rozkładu sprawdzano testem Shapiro-Wilka, a jednorodność wariancji testem Levene'a.

Weryfikację hipotezy o równości średnich parametrów w grupach niezależnych o jednorodnej wariancji przeprowadzono metodą analizy wariancji ANOVA lub dla grup o niejednorodnej wariancji testem nieparametrycznym U Mann-Whitney'a.

Weryfikację hipotezy o równości średnich parametrów w grupach zależnych przeprowadzono nieparametrycznym testem kolejności par Wilcoxon.

Dla wybranych par parametrów przeprowadzono analizę korelacji wyliczając współczynnik korelacji Spearmana (R).

Dla parametrów jakościowych częstość występowania cechy w grupach analizowano testem  $\chi^2_{df}$  z odpowiednią liczbą stopni swobody df ( $df = (m - 1)(n - 1)$ , gdzie m – liczba wierszy, n – liczba kolumn).

Wartości  $p < 0,05$  uznawano za znaczące (istotnie) statystycznie. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując komputerowe pakiety programów statystycznych EPIINFO Ver. 7.2.3.1. oraz Statistica Ver. 13.3.

## 8. WYNIKI BADAŃ

### 8.1. Analiza grup badanych

#### 8.1.1. Charakterystyka grupy badanej

Grupę badaną stanowiło 95 pacjentów, w wieku od 5 do 30 lat (mediana 12,9 lat) w chwili wykonywania badań, którzy zakończyli leczenie ALL w przedziale od roku do 18 lat (tab. 4, tab. 5).

W obrębie tej grupy dokonano podziału ze względu na:

#### 1. płeć:

- płeć żeńska grupa 37 kobiet z medianą wieku w dniu badania wynoszącą 13,4 lata.
- płeć męska grupa 58 osób z medianą wieku w dniu badania wynoszącą 12,5 lat.

**Tab. 4.** Liczba pacjentów w grupie badanej i grupie kontrolnej ze względu na płeć

	Grupa	Płeć K	Płeć M	Wiersz razem
Liczba	Badana	37	58	95
% z kolumny		43,53%	60,42%	
% z wiersza		38,95%	61,05%	
Liczba	Kontrolna	48	38	86
% z kolumny		56,47%	39,58%	
% z wiersza		55,81%	44,19%	
Liczba	Razem	85	96	181

**Tab. 5.** Liczba pacjentów w grupie badanej ze względu na wiek w dniu wizyty

Płeć	Średnie	N	SD	Minimum	Maksimum	Q25	Mediana	Q75
K	13,5	37	5,2	5,1	30,0	9,6	13,4	16,6
M	13,3	58	4,9	6,0	27,5	10,0	12,5	15,9
Razem	13,4	95	5,0	5,1	30,0	9,7	12,9	16,3

## 2. wiek w dniu badania (tab. 6):

- grupa dzieci poniżej 9 roku życia licząca 19 osób
- grupa dzieci pomiędzy 9 a 16 rokiem życia licząca 52 osoby
- grupa pacjentów z wiekiem równym lub powyżej 16 roku życia – 24 osoby

**Tab. 6.** Liczba pacjentów w grupie badanej i grupie kontrolnej ze względu na wiek w dniu wizyty

	Grupa	Wiek w dniu badania			Razem
		< 9 lat	9–16 lat	≥ 16 lat	
Liczba	Badana	19	52	24	95
% z kolumny		65,52%	57,14%	39,34%	
% z wiersza		20,00%	54,74%	25,26%	
Liczba	Kontrolna	10	39	37	86
% z kolumny		34,48%	42,86%	60,66%	
% z wiersza		11,63%	45,35%	43,02%	
Liczba	Razem	29	91	61	181

## 3. wiek w dniu rozpoczęcia fazy indukcyjnej leczenia ALL (tab. 7):

- poniżej 9 roku życia – 76 osoby
- pomiędzy 9 a 16 rokiem życia – 13 osób
- wiek równy lub powyżej 16 roku życia – 6 osoby

**Tab. 7.** Liczba pacjentów w grupie badanej ze względu na wiek w dniu rozpoczęcia indukcyjnej fazy leczenia ALL

	Grupa	Wiek indukcji remisji			Razem
		< 9 lat	9–16 lat	≥ 16 lat	
Liczba	Badana	76	13	6	95
%		80,00%	13,68%	6,31%	

## 4. wiek zakończenia leczenia ALL (tab. 8):

- poniżej 9 roku życia – 61 osób
- pomiędzy 9 a 16 rokiem życia – 19 osób
- wiek równy lub powyżej 16 roku życia – 5 osób

W ostatecznej analizie badanych parametrów wykorzystano dane od 85 pacjentów.

**Tab. 8.** Liczba pacjentów w grupie badanej w zależności od wieku zakończenia leczenia ALL

	Grupa	Wiek zakończenia leczenia			Razem
		< 9 lat	9–16 lat	≥ 16 lat	
Liczba	Badana	61	19	5	85
%		71,76%	22,35%	5,88%	

**5. ze względu na progresję ALL i wznowę ALL (tab. 9):**

- brak – 72 osób
- w trakcie leczenia tj. progresja ALL – 12 osób
- po zakończonym leczeniu – 1 osoba

**Tab. 9.** Liczba pacjentów w grupie badanej ze względu na progresję i wznowę ALL

	Grupa	Progresja/Wznowa			Razem
		brak	1	2	
Liczba	Badana	72	12	1	85
%		84,70%	14,11%	2,35%	

**6. ze względu na protokół zgodnie z którym byli leczeni pacjenci (tab. 10):**

- Protokół ALL IC BFM 2002 – 43 osób
- Protokół ALL IC BFM 2009 – 28 osoby
- inne protokoły – 14 osób

**Tab. 10.** Porównanie liczby pacjentów w grupie badanej w zależności od schematu leczenia

Schemat leczenia	Liczba pacjentów
ALL BCR/ABL	3
ANLL	1
BFM 95	5
INTERFANT 06	3
MARMA/ wrodzona ALL	2
ALL IC BFM 2002	43
ALL IC BFM 2009	28

W tabeli 10. przedstawiono protokoły lecznicze, którymi byli leczeni pacjenci.

Przeważająca liczba osób była leczona protokołami ALLIC 2002 i ALLIC 2009. Pojedyncze osoby były leczone wg innych protokołów (m.in. ALL BFM 2009, ALLIC BFM 2002, ALLIC BFM 2009). W dalszej analizie statystycznej uwzględniono pacjentów leczonych wg protokołów ALLIC 2002 oraz ALLIC 2009 (w sumie 71 osób).

**6. ze względu na grupę ryzyka do której zostali zakwalifikowani pacjenci (tab. 11):**

- standardowego ryzyka SR – 29 osób
- pośredniego ryzyka IR – 40 osób
- wysokiego ryzyka HR – 16 osób

**Tab. 11.** Liczba pacjentów w grupie badanej w zależności od grupy ryzyka

	Grupa	Grupa ryzyka			Razem
		IR	HR	SR	
Liczba	Badana	40	16	29	85
%		47,05%	18,82%	34,11%	

**8.1.2. Charakterystyka grupy kontrolnej**

Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 86 zdrowych osób, które następnie podzielono ze względu na:

**1. płeć:**

- płeć żeńska grupa 48 kobiet z medianą wieku w dniu badania wynoszącą 15,3 lata.
- płeć męska grupa 38 mężczyzn z medianą wieku w dniu badania wynoszącą 15 lat.

**2. wiek w dniu badania (tab. 12):**

- grupa dzieci poniżej 9 roku życia licząca 10 osób
- grupa dzieci pomiędzy 9 a 16 rokiem życia licząca 39 osoby
- grupa pacjentów z wiekiem równym lub powyżej 16 roku życia – 37 osób

**Tab. 12.** Wiek pacjentów w dniu wykonania badań w grupie kontrolnej

Płeć	Średnie	N	SD	Minimum	Maksimum	Q25	Mediana	Q75
K	16,5	48	6,2	4,6	29,8	12,5	15,3	20,4
M	15,8	38	5,6	5,5	27,7	12,5	15,0	19,1
Razem	16,2	86	5,9	4,6	29,8	12,5	15,1	20,3

## 8.2 Analiza wskaźników antropometrycznych i wskaźników biochemicznych zespołu metabolicznego w grupie badanej i kontrolnej

W tabeli 13. przedstawiono porównanie wartości badanych parametrów antropometrycznych w grupie badanej i kontrolnej.

**Tab. 13.** Wartości parametrów antropometrycznych w grupie badanej i kontrolnej

	Badana						Kontrolna						Test U Manna- Whitneya
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	p
WC SDS	91	-6,450	9,400	-1,500	-0,211	0,707	80	-3,367	3,833	-0,625	0,063	1,063	<u>0,0701</u>
MC SDS	91	-6,14	13,43	-1,04	0,60	2,00	80	-2,94	19,43	-0,07	0,98	2,33	<u>0,0671</u>
BMI	91	7,1	35,3	16,9	19,8	23,7	80	12,0	45,8	19,2	21,9	24,8	<b>0,00970</b>
BMI SDS	91	-8,22	8,02	-0,33	0,75	2,81	80	-3,49	127,28	-0,20	1,00	2,75	0,695
Obwód pasa	71	46,0	102,0	63,0	71,0	78,0	56	26,0	108,0	62,5	70,5	81,0	0,952

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

Różnice na granicy istotności statystycznej zostały wyróżnione za pomocą podkreślenia.

W dniu badania osoby z grupy badanej wykazywały trend niższych wartości WC SDS ( $p = 0,0701$ ) i wyższych wartości MC SDS ( $p = 0,0671$ ). W grupie badanej stwierdziłam istotnie niższą wartość wskaźnika BMI w porównaniu do grupy kontrolnej ( $p = 0,00970$ ), Mediana wieku grupy badanej była niższa niż grupy kontrolnej. Nie odnotowałam istotnej różnicy między obwodem pasa pomiędzy grupą badaną i kontrolną.

W tabeli 14. przedstawiono wartości parametrów antropometrycznych w grupie badanej i kontrolnej w dniu badania.

**Tab. 14.** Wartości parametrów antropometrycznych w grupie badanej i grupie kontrolnej

	Badana						Kontrolna						ANOVA	Test U Manna- Whitneya
	Średnia	N	SD	Min	Max	M	Średnia	N	SD	Min	Max	M	p	p
Wiek [lata]	13,4	96	4,9	5,1	30,0	12,9	16,2	85	5,9	4,6	29,8	15,2		<b>0,0005</b>
Masa urodzeniowa	3509,3	88	536,0	1750,0	5450,0	3445,0	3517,6	45	544,5	1600,0	4500,0	3600,0	0,933	
Czas trwania ciąży	39,6	88	1,3	35,0	42,0	40,0	39,3	55	1,8	31,0	42,0	40,0	0,274	
Masa ciała w dniu badania	48,8	92	19,8	17,0	105,9	44,4	58,7	83	19,8	20,0	105,9	59,6	<b>0,00126</b>	
Wzrost w dniu badania	151,7	91	18,9	112,5	189,5	150,5	160,4	83	18,2	105,5	186,3	164,5	<b>0,00233</b>	

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

W dniu badania zaobserwowałam istotne różnice w zakresie parametrów antropometrycznych pomiędzy grupą badaną i kontrolną. W grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej stwierdziłam istotnie niższą masę ciała (48,8 kg vs 58,7 kg) oraz istotnie statystycznie niższą wysokość ciała (151,7 cm vs 160,4 cm). Mediana wieku grupy badanej była niższa niż grupy kontrolnej (13,4 lat vs 16,2 lat).

- **Parametry gospodarki węglowodanowej**

W tabeli 15. przedstawiono wartości glikemii w grupie badanej przed włączeniem leczenia w dniu rozpoznania ALL oraz w grupie kontrolnej.

**Tab. 15.** Glikemia w grupie badanej przed włączeniem leczenia w dniu rozpoznania ALL i w grupie kontrolnej

	Grupa	Glikemia < 100 [mg/dl]	Glikemia ≥ 100 [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana	53	16	69
% z kolumny		42,06%	66,67%	
% z wiersza		76,81%	23,19%	
Liczba	Kontrolna	73	8	81
% z kolumny		57,94%	33,33%	
% z wiersza		90,12%	9,88%	
Liczba	Razem	126	24	150

$$\chi^2 = 4,91 \quad p = 0,0267$$

W grupie badanej nieprawidłową glikemię oznaczoną przed włączeniem leczenia w dniu rozpoznania ALL obserwowałam u 16 z 69 osób. Poziom glikemii mniejszy niż

100 mg/dl obserwowałam u 53 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowa glikemia wystąpiła u 8, natomiast prawidłowa u 73 z 81 osób. Stwierdziłam, że nieprawidłowa glikemia istotnie częściej występowała w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (16 vs 8 osób).

W tabeli 16. przedstawiono wartości glikemii oznaczonej na czczo w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL i w dniu badania w grupie kontrolnej.

**Tab. 16.** Wartości glikemii oznaczonej na czczo w grupie badanej w fazie indukcji remisji oraz w grupie kontrolnej

	Grupa	Glikemia < 100 [mg/dl]	Glikemia ≥ 100 [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana	43	35	78
% z kolumny		37%	81%	
% z wiersza		55%	45%	
Liczba	Kontrolna	73	8	81
% z kolumny		63%	19%	
% z wiersza		90%	10%	
Liczba	Razem	116	43	159

$$\chi^2 = 24,7 \quad p = 0,0000$$

W grupie badanej nieprawidłową glikemię na czczo w fazie indukcji remisji zaobserwowałam u 35 osób. Wartość glikemii mniejszą niż 100 mg/dl obserwowałam u 43 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowa glikemia wystąpiła u 8, natomiast prawidłowa u 73 z 81 osób. Nieprawidłowa glikemia istotnie częściej występowała w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (35 vs 8 osób).

W tabeli 17. przedstawiono wartości glikemii oznaczonej na czczo w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL oraz w dniu badania w grupie kontrolnej.

**Tab. 17.** Wartości glikemii na czczo w fazie podtrzymania remisji w grupie badanej oraz w dniu badania w grupie kontrolnej

	Grupa	Glikemia < 100 [mg/dl]	Glikemia ≥ 100 [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana	42	10	52
% z kolumny		37%	56%	
% z wiersza		81%	19%	
Liczba	Kontrolna	73	8	81
% z kolumny		63%	44%	
% z wiersza		90%	10%	
Liczba	Razem	115	18	133

$$\chi^2 = 2,37 \quad p = 0,124$$



W grupie badanej w fazie podtrzymania remisji nieprawidłową glikemię na czczo stwierdziłam u 10 osób, a u 42 osób glikemia była poniżej 100 mg/dl. W grupie kontrolnej nieprawidłowa glikemia wystąpiła u 8, natomiast prawidłowa u 73 z 81 osób. Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu glikemii w grupie badanej i w grupie kontrolnej (10 vs 8 osób).

W tabeli 18. przedstawiono wartości glikemii oznaczonej na czczo w dniu badania w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej.

**Tab. 18.** Wartości glikemii oznaczonej na czczo w dniu badania w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej

	Grupa	Glikemia < 100 [mg/dl]	Glikemia ≥ 100 [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana	73	11	84
% z kolumny		50,00%	57,89%	
% z wiersza		86,90%	13,10%	
Liczba	Kontrolna	73	8	81
% z kolumny		50,00%	42,11%	
% z wiersza		90,12%	9,88%	
Liczba	Razem	146	19	165

$$\chi^2 = 0,419 \quad p = 0,517$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłową (tzn. równą lub powyżej 100 mg/dl) glikemię na czczo stwierdziłam u 11 osób. Wartości glikemii niższą niż 100 mg/dl obserwowałam u 73 osób. W grupie kontrolnej 8 osób z 81 wykazywało nieprawidłową glikemię na czczo. Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowej glikemii w grupie badanej i w grupie kontrolnej (11 vs 8 osób).

W tabeli 19. przedstawiono wartości glikemii na czczo w grupie badanej w trakcie leczenia ALL oraz w dniu badania.

**Tab. 19.** Glikemia na czczo w trakcie terapii ALL

	N	Średnia	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	SD	Test kolejności par Wilcozona
Glikemia na czczo indukcja	77	128,7	95,0	40,0	1131,0	83,0	119,0	134,1	<b>0,00051</b>
Glikemia na czczo podtrzymanie	52	91,1	88,5	70,0	137,0	82,0	96,0	13,0	0,310
Glikemia w dniu badania	83	87,5	85,0	38,0	132,0	80,0	95,0	14,5	0,264

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

W grupie badanej wartość glikemii w trakcie indukcji remisji była istotnie wyższa w porównaniu do wartości w trakcie terapii podtrzymującej remisję (95,00 vs 88,50 mg/dl). Wartość glikemii w trakcie indukcji remisji była również istotnie wyższa niż w dniu badania (95,00 vs 85,00 mg/dl).

W tabeli 20. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości glikemii w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2).

**Tab. 20.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości glikemii w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)

	Schemat leczenia	Glikemia [mg/dl] prawidłowa	Glikemia [mg/dl] nieprawidłowa	Razem
Liczba	1	33	10	43
% z kolumny		55,93%	83,33%	
% z wiersza		76,74%	23,26%	
Liczba	2	26	2	28
% z kolumny		44,07%	16,67%	
% z wiersza		92,86%	7,14%	
Liczba	Razem	59	12	71

$$\chi^2 = 3,13$$

$$p = 0,0766$$

W grupie badanej leczonej protokołem ALL IC 2002 zaobserwowałam częściej występujące nieprawidłowe wartości glukozy niż w grupie badanej leczonej wg ALL IC 2009. Nieprawidłowy poziom glukozy na czczo stwierdziłam u 10 z 43 osób leczonych wg protokołu ALL IC 2002, a w grupie leczonych protokołem ALL IC 2009 u 2 z 28 pacjentów.

W tabeli 21. przedstawiono porównanie częstości występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości insuliny u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 21.** Częstość występowania w dniu badania prawidłowych i nieprawidłowych wartości insuliny u płci żeńskiej w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Insulina na czczo prawidłowa	Insulina na czczo nieprawidłowa	Razem
Liczba	Badana	4	32	36
% z kolumny		21,05%	50,79%	
% z wiersza		11,11%	88,89%	
Liczba	Kontrolna	15	31	46
% z kolumny		78,95%	49,21%	
% z wiersza		32,61%	67,39%	
Liczba	Razem	19	63	82

$$\chi^2 = 5,24$$

$$p = 0,0220$$

W grupie żeńskiej w wieku  $\geq 10$  lat zaobserwowałam istotną statystycznie różnicę w występowaniu nieprawidłowego stężenia insuliny na czczo pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. W grupie badanej istotnie częściej występował nieprawidłowy poziom insuliny na czczo (u 32 z 36) aniżeli w grupie kontrolnej (u 31 z 46).

W tabeli 22. przedstawiono porównanie częstości występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości insuliny u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 22.** Występowanie w dniu badania prawidłowych i nieprawidłowych wartości insuliny u mężczyzn w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Insulina na czczo prawidłowa	Insulina na czczo nieprawidłowa	Razem
Liczba	Badana	2	55	57
% z kolumny		28,57%	63,95%	
% z wiersza		3,51%	96,49%	
Liczba	Kontrolna	5	31	36
% z kolumny		71,43%	36,05%	
% z wiersza		13,89%	86,11%	
Liczba	Razem	7	86	93

$$\chi^2 = 0,172 \quad p = 0,678$$

W grupie badanych mężczyzn nieprawidłowy poziom insuliny stwierdziłam u 55 osób z 57 osób, natomiast w grupie kontrolnej u 31 z 36 osób. Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu insuliny wśród mężczyzn w grupie badanej i w grupie kontrolnej (96,49% vs 86,11%).

W tabeli 23. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości insuliny w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2).

**Tab. 23.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości insuliny w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)

	Protokół leczniczy	Insulina na czczo prawidłowa	Insulina na czczo nieprawidłowa	Razem
Liczba	1	3	40	43
% z kolumny		75,00%	61,54%	
% z wiersza		6,98%	93,02%	
Liczba	2	1	25	26
% z kolumny		25,00%	38,46%	
% z wiersza		3,85%	96,15%	
Liczba	Razem	4	65	69

$$\chi^2 = 0,291 \quad p = 0,590$$

W grupie leczonej protokołem ALL IC 2002 nieprawidłowe wartości insulinemii na czczo występowały częściej. Wśród pacjentów leczonych wg protokołu ALL IC 2002 u 40 z 43 osób stwierdziłam nieprawidłowy poziom insuliny na czczo, natomiast w grupie leczonej protokołem 2009 ALL IC 2009 nieprawidłowy poziom insuliny obserwowałam u 25 z 26 osób, jednak różnica nie była istotna statystycznie

W tabeli 24. przedstawiono porównanie częstości występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HOMA-IR w grupach badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 24.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HOMA-IR w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	HOMA-IR < 2,5	HOMA-IR ≥ 2,5	Razem
Liczba	Badana	13	80	93
% z kolumny		33,33%	59,70%	
% z wiersza		13,98%	86,02%	
Liczba	Kontrolna	26	54	80
% z kolumny		66,67%	40,30%	
% z wiersza		32,50%	67,50%	
Liczba	Razem	39	134	173

$$\chi^2 = 8,45 \quad p = 0,00365$$

Stwierdziłam, że nieprawidłowa wartość wskaźnika HOMA-IR istotnie częściej występowała u pacjentów w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (59,7% vs 40,3%).

W tabeli 25. przedstawiono wartości wskaźnika QUICKI w grupach badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 25.** Wartości wskaźnika QUICKI w grupach badanej i kontrolnej

	Badana						Kontrolna						Test U Manna- Whitneya
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	p
QUICKI	93	1,31	2,39	1,85	2,00	2,14	80	1,29	2,46	1,71	1,88	2,06	<b>0,00233</b>

Wartości wskaźnika QUICKI w grupie badanej mieściły się w zakresie od 1,31 do 2,39. W grupie badanej wartość QUICKI była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej. U żadnej osoby z obu grup nie stwierdziłam nieprawidłowej wartości QUICKI mniejszej od 0,34.

W tabeli 26. przedstawiono parametry gospodarki węglowodanowej w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 26.** Parametry gospodarki węglowodanowej w grupach badanej i kontrolnej

	Badana						Kontrolna						Test U Manna- Whitneya
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	p
Glikemia przed leczeniem ALL [mg/dl]	69	25,0	164,0	82,0	91,0	98,0	81	71,0	111,0	85,0	88,0	93,0	0,280
Glikemia na czczo indukcja remisji	80	40,0	1131,0	83,0	95,5	115,5	81	71,0	111,0	85,0	88,0	93,0	<b>0,00234</b>
Glikemia na czczo podtrzymanie	52	70,0	137,0	82,0	88,5	96,0	81	71,0	111,0	85,0	88,0	93,0	0,551
Glikemia w dniu badania	84	38,0	132,0	80,0	85,0	94,5	81	71,0	111,0	85,0	88,0	93,0	0,110
HOMA IR	93	0,90	10,92	3,18	4,45	6,08	80	0,88	12,89	2,26	3,39	5,12	<b>0,00233</b>
QUICKI	93	1,31	2,39	1,85	2,00	2,14	80	1,29	2,46	1,71	1,88	2,06	<b>0,00233</b>

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie.

Wykazałam istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną. W grupie badanej istotnie wyższe były wartości glikemii na czczo w fazie indukcji remisji (95,5 mg/dl vs 88,0 mg/dl), wartości wskaźnika HOMA IR (4,45 vs 3,39) oraz wskaźnika QUICKI (2,00 vs 1,88).

- **Parametry gospodarki lipidowej w grupie badanej w trakcie leczenia oraz w dniu badania (po ALL)**

W badanej grupie pacjentów w trakcie kolejnych etapów leczenia (indukcji remisji, leczenia podtrzymującego remisję) oraz w dniu badania po zakończonym leczeniu oceniono stężenie cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu i trójglicerydów.

- **Cholesterol całkowity**

W tabeli 27. przestawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupie badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 27.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej

	Grupa	Cholesterol $\leq 170$ mg/dl	Cholesterol $> 170$ mg/dl	Razem
Liczba	Badana	12	7	19
% z kolumny		20%	17%	
% z wiersza		63%	37%	
Liczba	Kontrolna	48	35	83
% z kolumny		80%	83%	
% z wiersza		58%	42%	
Liczba	Razem	60	42	102

$$\chi^2 = 0,181 \quad p = 0,670$$

W grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL nieprawidłowy poziom cholesterolu całkowitego stwierdziłam u 7 z 19 osób, natomiast prawidłowy u 12 osób. W grupie kontrolnej prawidłowe stężenie cholesterolu wystąpiło u 48, natomiast nieprawidłowe u 35 z 83 osób.

Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu cholesterolu całkowitego w grupie badanej i w grupie kontrolnej (37% vs 42%).

W tabeli 28. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w fazie indukcji remisji ALL w grupie badanej oraz w dniu badania w grupie kontrolnej.

**Tab. 28.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w fazie indukcji remisji ALL w grupie badanej i w grupie kontrolnej

	Grupa	Cholesterol indukcja $\leq 170$ mg/dl	Cholesterol indukcja $> 170$ mg/dl	Razem
Liczba	Badana	14	8	22
% z kolumny		23%	19%	
% z wiersza		64%	36%	
Liczba	Kontrolna	48	35	83
% z kolumny		77%	81%	
% z wiersza		58%	42%	
Liczba	Razem	62	43	105

$$\chi^2 = 0,242 \quad p = 0,623$$

W grupie badanej nieprawidłowy poziom cholesterolu całkowitego w fazie indukcji remisji obserwowałam u 8 z 22 osób, natomiast prawidłowy u 14 z 22 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowy poziom cholesterolu całkowitego wystąpił u 35, natomiast prawidłowy u 48 z 83 osób.

Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu cholesterolu całkowitego w grupie badanej i w grupie kontrolnej (36% vs 42%).

W tabeli 29. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w fazie podtrzymania remisji ALL w grupie badanej oraz w dniu badania w grupie kontrolnej.

**Tab. 29.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w fazie podtrzymania remisji ALL w grupie badanej i w grupie kontrolnej

	Grupa	Cholesterol podtrzymanie $\leq 170$ mg/dl	Cholesterol podtrzymanie $> 170$ mg/dl	Razem
Liczba	Badana	13	8	21
% z kolumny		21%	19%	
% z wiersza		62%	38%	
Liczba	Kontrolna	48	35	83
% z kolumny		79%	81%	
% z wiersza		58%	42%	
Liczba	Razem	61	43	104

$$\chi^2 = 0,115 \quad p = 0,735$$

W grupie badanej nieprawidłowy poziom cholesterolu całkowitego w fazie podtrzymania remisji ALL stwierdziłam u 8 z 21 osób, natomiast prawidłowy u 13 z 21 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowy poziom cholesterolu całkowitego wystąpił u 35, natomiast prawidłowy u 48 z 83 osób.

Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu cholesterolu całkowitego w grupie badanej i w grupie kontrolnej (38% vs 42%).

W tabeli 30. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w dniu badania w grupach badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 30.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w dniu badania w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Cholesterol ≤ 170 mg/dl	Cholesterol > 170 mg/dl	Razem
Liczba	Badana	17	13	30
% z kolumny		26%	27%	
% z wiersza		57%	43%	
Liczba	Kontrolna	48	35	83
% z kolumny		74%	73%	
% z wiersza		58%	42%	
Liczba	Razem	65	48	113

$$\chi^2 = 0,0122 \quad p = 0,912$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłowy poziom cholesterolu całkowitego po zakończeniu leczenia ALL stwierdziłam u 13 z 30 osób, prawidłowy u 17 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowe stężenie cholesterolu wystąpiło u 35 z 83 osób, jakkolwiek różnica w częstości występowania nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego pomiędzy obiema grupami była nieistotna (43% vs 42%).

W tabeli 31. przedstawiono wartości cholesterolu całkowitego w grupie badanej w czasie leczenia.

**Tab. 31.** Stężenie cholesterolu całkowitego w trakcie fazy indukcji remisji, podtrzymania remisji oraz w dniu badania

	N	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	Test kolejności par Wilcoxon
Cholesterol indukcja	22	162,5	140,0	254,0	150,0	178,0	0,426
Cholesterol podtrzymanie	21	167,0	126,0	249,0	151,0	180,0	0,394
Cholesterol w dniu badania	30	166,5	120,0	281,0	148,0	188,0	0,614

Stężenie cholesterolu w grupie badanej nie różniło się istotnie w zależności od fazy leczenia.

W tabeli 32. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego u kobiet w wieku powyżej 10 lat w grupie badanej i kontrolnej.



**Tab. 32.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego u kobiet w grupach badanej i kontrolnej w wieku  $\geq 10$  lat w dniu badania

	Grupa	Cholesterol całkowity [mg/dl] prawidłowy	Cholesterol całkowity [mg/dl] prawidłowy	Razem
Liczba	Badana	28	10	38
% z kolumny		43,33%	45,45%	
% z wiersza		72,22%	27,78%	
Liczba	Kontrolna	34	12	46
% z kolumny		56,67%	54,55%	
% z wiersza		73,91%	26,09%	
Liczba	Razem	60	22	82

$$\chi^2 = 0,0294 \quad p = 0,864$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłowy poziom cholesterolu stwierdziłam u 10 kobiet, a prawidłowy u 28 z 38 kobiet. W grupie kontrolnej nieprawidłowy poziom cholesterolu całkowitego wystąpił u 12, natomiast prawidłowy u 34 z 46 kobiet.

Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu cholesterolu całkowitego pomiędzy kobietami w grupie badanej i w grupie kontrolnej (27,78% vs 26,09%).

W tabeli 33. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego u mężczyzn w wieku powyżej 10 lat w grupie badanej i kontrolnej.

**Tab. 33.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego u osób w grupach badanej i kontrolnej w wieku  $\geq 10$  lat z uwzględnieniem płci męskiej w dniu badania

	Grupa	Cholesterol całkowity [mg/dl] prawidłowy	Cholesterol całkowity [mg/dl] prawidłowy	Razem
Liczba	Badana	44	14	58
% z kolumny		61,11%	60,87%	
% z wiersza		75,86%	24,14%	
Liczba	Kontrolna	29	9	38
% z kolumny		38,89%	39,13%	
% z wiersza		76,31%	23,69%	
Liczba	Razem	73	23	95

$$\chi^2 = 0,00042 \quad p = 0,984$$

Wśród mężczyzn w grupie badanej nieprawidłowy poziom cholesterolu całkowitego zaobserwowałam u 14 z 58 osób, a prawidłowy u 44 z 58 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowy poziom cholesterolu całkowitego wystąpił u 9, natomiast prawidłowy u 29 z 38 mężczyzn.

Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu cholesterolu całkowitego wśród mężczyzn w grupie badanej i w grupie kontrolnej (24,14% vs 24,32%).

W tabeli 34. przedstawiono prawidłowe i nieprawidłowe wartości cholesterolu całkowitego w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia.

**Tab. 34.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)

	Schemat leczenia	Cholesterol całkowity [mg/dl] prawidłowy	Cholesterol całkowity [mg/dl] prawidłowy	Razem
Liczba	1	33	10	43
% z kolumny		60,00%	66,67%	
% z wiersza		76,74%	23,26%	
Liczba	2	22	5	27
% z kolumny		40,00%	33,33%	
% z wiersza		81,48%	18,52%	
Liczba	Razem	55	15	70

$$\chi^2 = 0,221 \quad p = 0,638$$

Porównując pacjentów ze względu na protokół leczenia ALL IC 2002 vs ALL IC 2009, stwierdziłam, że nieprawidłowe wartości częściej występowały u pacjentów leczonych protokołem z 2002, jednak różnica nie była istotna statystycznie.

- HDL-cholesterol

W tabeli 35. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupie badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 35.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL i grupie kontrolnej

	Grupa	HDL-cholesterol [mg/dl] wynik prawidłowy	HDL-cholesterol [mg/dl] wynik nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	16	3	19
% z kolumny		18%	27%	
% z wiersza		84%	16%	
Liczba	Kontrolna	75	8	83
% z kolumny		82%	73%	
% z wiersza		90%	10%	
Liczba	Razem	91	11	102

$$\chi^2 = 0,608 \quad p = 0,436$$

W grupie badanej nieprawidłowy poziom HDL- cholesterolu przed rozpoczęciem leczenia ALL obserwowałam u 3 z 19 osób, natomiast prawidłowy u 16 z 19 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowy poziom HDL- cholesterolu wystąpił u 8, natomiast prawidłowy u 75 z 83 osób.

Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu HDL-cholesterolu w grupie badanej i w grupie kontrolnej (16% vs 10%).

W tabeli 36. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w fazie indukcji remisji ALL w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej.

**Tab. 36.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL i w grupie kontrolnej w dniu badania

	Grupa	HDL-cholesterol [mg/dl] wynik prawidłowy	HDL-cholesterol [mg/dl] wynik nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	19	4	23
% z kolumny		20%	33%	
% z wiersza		83%	17%	
Liczba	Kontrolna	75	8	83
% z kolumny		80%	67%	
% z wiersza		90%	10%	
Liczba	Razem	94	12	106

$$\chi^2 = 1,08 \quad p = 0,299$$

W grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL nieprawidłowy poziom HDL cholesterolu obserwowałam u 4 z 23 osób, a u 19 z 23 prawidłowy. W grupie kontrolnej u 8 z 83 osób stężenie HDL cholesterolu było nieprawidłowe. Nie stwierdziłam istotnie

statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu cholesterolu HDL w grupie badanej i w grupie kontrolnej (17% vs 10%).

W tabeli 37. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL oraz grupie kontrolnej.

**Tab. 37.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL i kontrolnej

	Grupa	HDL-cholesterol [mg/dl] wynik prawidłowy	HDL-cholesterol [mg/dl] wynik nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	16	4	20
% z kolumny		18%	33%	
% z wiersza		80%	20%	
Liczba	Kontrolna	75	8	83
% z kolumny		82%	67%	
% z wiersza		90%	10%	
Liczba	Razem	91	12	103

$$\chi^2 = 1,68 \quad p = 0,195$$

W grupie badanej nieprawidłowy poziom HDL-cholesterolu w fazie podtrzymania remisji ALL obserwowałam u 4 osób, a u 16 poziom był prawidłowy. W grupie kontrolnej nieprawidłowe stężenie HDL-cholesterolu wystąpiło u 8 z 83 osób. Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu HDL-cholesterolu w grupie badanej i w grupie kontrolnej (20% vs 10%).

W tabeli 38. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w dniu badania w grupach badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 38.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w dniu badania w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	HDL-cholesterol [mg/dl] wynik prawidłowy	HDL-cholesterol [mg/dl] wynik nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	24	5	29
% z kolumny		24%	38%	
% z wiersza		83%	17%	
Liczba	Kontrolna	75	8	83
% z kolumny		76%	62%	
% z wiersza		90%	10%	
Liczba	Razem	99	13	112

$$\chi^2 = 1,21 \quad p = 0,271$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłowy poziom HDL-cholesterolu obserwowałam u 5 osób, a u 24 prawidłowy poziom HDL-cholesterolu. W grupie kontrolnej nieprawidłowe stężenie HDL-cholesterolu wystąpiło u 8 z 83 osób, prawidłowe u 75 z 83 osób. Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu HDL-cholesterolu pomiędzy grupą badaną a kontrolną. (17% vs 10%).

W tabeli 39. przedstawiono porównanie wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej w czasie leczenia. Stężenie HDL-cholesterolu w grupie badanej w czasie leczenia porównano do wartości HDL-cholesterolu w grupie kontrolnej (GK).

**Tab. 39.** Stężenie HDL-cholesterolu w trakcie terapii ALL

	N	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	Test kolejności par Wilcozona
HDL (GK)	83	48,0	32,0	65,0	43,0	60,0	<b>0,0239</b>
HDL indukcja remisji	23	45,0	24,0	65,0	40,0	53,0	
HDL (GK)	83	48,0	32,0	65,0	43,0	60,0	0,145
HDL podtrzymanie remisji	20	48,0	32,0	65,0	42,5	59,0	
HDL (GK)	83	48,0	32,0	65,0	43,0	60,0	0,936
HDL w dniu badania	29	55,0	0,1	167,0	46,0	64,0	

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie.

W grupie badanej wykazałam istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami HDL-cholesterolu w trakcie indukcji remisji ALL w porównaniu do wartości w dniu badania. Ponadto zaobserwowałam wyższe maksymalne stężenie HDL-cholesterolu u pacjentów grupy badanej w dniu badania w porównaniu do stężenia w trakcie terapii indukcyjnej i podtrzymującej remisję (54,00 vs 45,00 mg/dl i 55,00 vs 48,00 mg/dl). Wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej w trakcie leczenia porównano z wartościami HDL-cholesterolu w grupie kontrolnej w dniu badania. Wartości te pozostawały niższe w grupie badanej w obu fazach leczenia oraz w dniu badania w porównaniu z wartościami grupie kontrolnej.

W tabeli 40. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia.

**Tab. 40.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2) w dniu badania

	Schemat leczenia	HDL-cholesterol [mg/dl] prawidłowy	HDL-cholesterol [mg/dl] nieprawidłowy	Razem
Liczba	1	29	14	43
% z kolumny		59,18%	66,67%	
% z wiersza		67,44%	32,56%	
Liczba	2	20	7	27
% z kolumny		40,82%	33,33%	
% z wiersza		74,07%	25,93%	
Liczba	Razem	49	21	70

$$\chi^2 = 0,347 \quad p = 0,555$$

W dniu badania w grupie leczonej protokołem ALL IC-BFM 2002 nieprawidłowe wartości HDL-cholesterolu występowały u 14 z 43 osób, natomiast prawidłowe u 29 z 43 osób. W grupie leczonej protokołem ALL IC-BFM 2009 jedynie u 7 z 27 osób stwierdziłam wartości nieprawidłowe, natomiast u 20 z 27 prawidłowe. W grupie osób leczonych protokołem ALL IC-BFM 2002 nieprawidłowe wartości występowały dwukrotnie częściej, aczkolwiek nie była to różnica statystycznie istotna.

- LDL-cholesterol

W tabeli 41. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupach badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 41.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL i w grupie kontrolnej

	Grupa	LDL-cholesterol $\leq 110$ [mg/dl]	LDL-cholesterol $> 110$ [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana	15	3	18
% z kolumny		21%	10%	
% z wiersza		83%	17%	
Liczba	Kontrolna	56	27	83
% z kolumny		79%	90%	
% z wiersza		67%	33%	
Liczba	Razem	71	30	101

$$\chi^2 = 1,78 \quad p = 0,182$$

W grupie badanej nieprawidłowy poziom LDL-cholesterolu przed rozpoczęciem leczenia ALL obserwowałam u 3 z 18 osób a u 15 z 18 osób prawidłowy. W grupie kontrolnej nieprawidłowe wartości LDL-cholesterolu występowały u 27 z 83 osób, a prawidłowe u 56 z 83. Różnica w częstości występowania nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu pomiędzy grupą badana a kontrolną (17% vs 33%) nie była istotna statystycznie.

W tabeli 42. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w fazie indukcji remisji ALL w grupie badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 42.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL i w grupie kontrolnej

	Grupa	LDL-cholesterol ≤ 110 [mg/dl]	LDL-cholesterol > 110 [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana	18	4	22
% z kolumny		24%	13%	
% z wiersza		82%	18%	
Liczba	Kontrolna	56	27	83
% z kolumny		76%	87%	
% z wiersza		67%	33%	
Liczba	Razem	74	31	105

$$\chi^2 = 1,72 \quad p = 0,190$$

W grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL nieprawidłowy poziom LDL-cholesterolu obserwowałam u 4 z 22 osób, prawidłowy poziom LDL-cholesterolu u 18 z 22 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowe stężenie LDL-cholesterolu stwierdziłam u 27 z 83 osób, prawidłowe u 56 z 83 osób. Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu LDL-cholesterolu w grupie badanej i w grupie kontrolnej (18% vs 33%).

W tabeli 43. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL oraz w grupie kontrolnej w dniu badania.

W grupie badanej nieprawidłowy poziom LDL-cholesterolu w fazie podtrzymania remisji ALL obserwowałam u 9 z 21 osób, prawidłowy u 12 z 21 osób. W grupie kontrolnej w dniu badania nieprawidłowy poziom LDL-cholesterolu wystąpił u 27, natomiast prawidłowy u 56 z 83 osób.

**Tab. 43.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL i w grupie kontrolnej

	Grupa		LDL-cholesterol ≤ 110 [mg/dl]	LDL-cholesterol > 110 [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana		12	9	21
% z kolumny			18%	25%	
% z wiersza			57%	43%	
Liczba	Kontrolna		56	27	83
% z kolumny			82%	75%	
% z wiersza			67%	33%	
Liczba	Razem		68	36	104

$$\chi^2 = 0,790 \quad p = 0,374$$

Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu LDL-cholesterolu w grupie badanej i w grupie kontrolnej (43% vs 33%).

W tabeli 44. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w dniu badania w grupach badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 44.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w dniu badania w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa		LDL-cholesterol ≤ 110 [mg/dl]	LDL-cholesterol > 110 [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana		20	10	30
% z kolumny			26%	27%	
% z wiersza			67%	33%	
Liczba	Kontrolna		56	27	83
% z kolumny			74%	73%	
% z wiersza			67%	33%	
Liczba	Razem		76	37	113

$$\chi^2 = 0,00646 \quad p = 0,936$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłowy poziom LDL-cholesterolu po zakończonym leczeniu ALL obserwowałam u 10 z 30 osób, a prawidłowy u 20 z 30 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowy poziom LDL-cholesterolu wystąpił u 27, natomiast prawidłowy u 56 z 83 osób.

Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu LDL-cholesterolu w grupach badanej i w grupie kontrolnej (33% vs 33%), w obu grupach częstość występowania nieprawidłowego poziomu LDL-cholesterolu była taka sama.



W tabeli 45. przedstawiono wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej w czasie leczenia. Stężenie LDL-cholesterolu w grupie badanej czasie leczenia porównano do wartości LDL-cholesterolu w grupie kontrolnej (GK).

**Tab. 45.** Stężenie LDL-cholesterolu w trakcie terapii ALL w grupie badanej

	N	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	Test kolejności par Wilcoxon
LDL (GK)	83	92,0	40,0	174,0	68,0	102,0	0,578
LDL indukcja remisji	21	94,0	66,0	161,0	82,0	108,0	
LDL (GK)	83	92,0	40,0	174,0	68,0	102,0	0,341
LDL podtrzymanie remisji	20	99,0	52,0	182,0	81,5	125,0	
LDL (GK)	83	92,0	40,0	174,0	68,0	102,0	0,462
LDL w dniu badania	29	95,0	50,0	260,0	74,0	115,0	

W grupie badanej nie stwierdziłam istotnych statystycznie różnic stężenia LDL-cholesterolu w trakcie terapii indukcyjnej, leczenia podtrzymującego oraz w dniu badania. Wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej w trakcie leczenia porównano z wartościami LDL-cholesterolu w grupie kontrolnej w dniu badania. Wartości LDL-cholesterolu pozostawały wyższe w grupie badanej w obu fazach leczenia oraz w dniu badania w porównaniu z wartościami LDL-cholesterolu w grupie kontrolnej

W tabeli 46. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 46.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu u kobiet w grupach badanej i kontrolnej w wieku  $\geq 10$  lat

	Grupa	LDL-cholesterol [mg/dl] prawidłowy	LDL-cholesterol [mg/dl] nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	31	5	36
% z kolumny		43,06%	50,00%	
% z wiersza		86,11%	13,89%	
Liczba	Kontrolna	41	5	46
% z kolumny		56,94%	50,00%	
% z wiersza		89,13%	10,87%	
Liczba	Razem	72	10	82

$\chi^2 = 0,172$        $p = 0,678$

W dniu badania u kobiet powyżej 10 r.ż. w grupie badanej nieprawidłowy poziom cholesterolu LDL stwierdziłam u 5 z 36 osób, natomiast prawidłowy u 31 z 36 osób. W grupie kontrolnej u 5 z 46 stężenie LDL-cholesterolu było nieprawidłowe, natomiast prawidłowe u 41 z 46 osób. Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu LDL-cholesterolu wśród kobiet w grupie badanej i w grupie kontrolnej (13,89% vs 10,87%).

W tabeli 47. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 47.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu u mężczyzn w grupach badanej i kontrolnej wieku  $\geq 10$  lat

	Grupa	LDL-cholesterol [mg/dl] prawidłowy	LDL-cholesterol [mg/dl] nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	52	5	57
% z kolumny		60,47%	62,50%	
% z wiersza		91,23%	8,77%	
Liczba	Kontrolna	34	3	37
% z kolumny		39,53%	37,50%	
% z wiersza		91,89%	8,11%	
Liczba	Razem	86	8	94

$$\chi^2 = 0,0127 \quad p = 0,910$$

W dniu badania u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupie badanej nieprawidłowy poziom LDL-cholesterolu stwierdziłam u 5 z 57 osób, prawidłowy u 52 z 57 osób, natomiast w grupie kontrolnej poziom LDL-cholesterolu u 3 z 37 był nieprawidłowy, a prawidłowy u 34 z 37 osób.

Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nieprawidłowego poziomu LDL-cholesterolu (8,77% vs 8,11%) w obu grupach.

W tabeli 48. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia.

W grupie leczonej protokołem ALL IC 2002 nieprawidłowe wartości LDL-cholesterolu stwierdziłam u 4 z 42 osób, a prawidłowe u 38 z 42 osób. W grupie leczonej protokołem ALL IC-BFM 2009 nieprawidłowe wartości wystąpiły u 2 z 27 osób, a prawidłowe u 25 z 27 osób. Różnica w częstości występowania nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu nie była istotna.

**Tab. 48.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)

	Schemat leczenia	LDL-cholesterol [mg/dl] prawidłowy	LDL-cholesterol [mg/dl] nieprawidłowy	Razem
Liczba	1	38	4	42
% z kolumny		60,32%	66,67%	
% z wiersza		90,48%	9,52%	
Liczba	2	25	2	27
% z kolumny		39,68%	33,33%	
% z wiersza		92,59%	7,41%	
Liczba	Razem	63	6	69

$$\chi^2 = 0,0927 \quad p = 0,761$$

### • Trójglicerydy

W tabeli 49. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupach badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 49.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Trójglicerydy $\leq 150$ [mg/dl]	Trójglicerydy $> 150$ [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana	17	1	18
% z kolumny		18%	13%	
% z wiersza		94%	6%	
Liczba	Kontrolna	76	7	83
% z kolumny		82%	88%	
% z wiersza		92%	8%	
Liczba	Razem	93	8	101

$$\chi^2 = 0,168 \quad p = 0,681$$

W grupie badanej nieprawidłowy poziom trójglicerydów przed rozpoczęciem leczenia ALL obserwowaliśmy u 1 z 18 osób, prawidłowy u 17 z 18 osób.

W grupie kontrolnej nieprawidłowe stężenie trójglicerydów występowało u 7 z 83 osób, a prawidłowe u 76 z 83 osób. Częstość występowania nieprawidłowego stężenia trójglicerydów nie różniła się istotnie (6% vs 8%).

W tabeli 50. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w grupie badanej fazie indukcji remisji ALL oraz w grupie kontrolnej.

**Tab. 50.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL i w grupie kontrolnej

	Grupa	Trójglicerydy ≤ 150 [mg/dl]	Trójglicerydy > 150 [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana	18	4	22
% z kolumny		19%	36%	
% z wiersza		82%	18%	
Liczba	Kontrolna	76	7	83
% z kolumny		81%	64%	
% z wiersza		92%	8%	
Liczba	Razem	94	11	105

$$\chi^2 = 1,76 \quad p = 0,184$$

W grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL nieprawidłowy poziom trójglicerydów obserwowalam u 4 z 22 osób, prawidłowy u 18 z 22 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowe stężenie trójglicerydów występowało u 7 z 83 osób, a prawidłowe u 76 z 83 osób. Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu trójglicerydów w grupie badanej i w grupie kontrolnej (18% vs 8%).

W tabeli 51. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL oraz w grupie kontrolnej.

**Tab. 51.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL oraz w grupie kontrolnej

	Grupa	Trójglicerydy < 150 [mg/dl]	Trójglicerydy ≥ 150 [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana	17	4	21
% z kolumny		18%	36%	
% z wiersza		81%	19%	
Liczba	Kontrolna	76	7	83
% z kolumny		82%	64%	
% z wiersza		92%	8%	
Liczba	Razem	93	11	104

$$\chi^2 = 2,00 \quad p = 0,158$$

W grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL nieprawidłowy poziom trójglicerydów obserwowalam u 4 z 21 osób, prawidłowy u 17 z 21 osób.

W grupie kontrolnej w dniu badania nieprawidłowe stężenie trójglicerydów występowało u 7 z 83 osób, a prawidłowe u 76 z 83 osób. Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu trójglicerydów w grupie badanej i w grupie kontrolnej (19% vs 8%).

W tabeli 52. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w dniu badania w grupach badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 52.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w dniu badania w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Trójglicerydy < 150 [mg/dl]	Trójglicerydy $\geq$ 150 [mg/dl]	Razem
Liczba	Badana	25	6	31
% z kolumny		25%	46%	
% z wiersza		81%	19%	
Liczba	Kontrolna	76	7	83
% z kolumny		75%	54%	
% z wiersza		92%	8%	
Liczba	Razem	101	13	114

$$\chi^2 = 2,66 \quad p = 0,103$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłowy poziom trójglicerydów obserwowalam u 6 z 31 osób, a prawidłowy u 25 z 31 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowe stężenie trójglicerydów występowało u 7 z 83 osób, a prawidłowe u 76 z 83 osób. Nie stwierdziłam istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania nieprawidłowego poziomu trójglicerydów pomiędzy grupami (19% vs 8%), aczkolwiek wartość ta była dwukrotnie wyższa.

W tabeli 53. przedstawiono wartości trójglicerydów w grupie badanej w czasie leczenia. Stężenie trójglicerydów w grupie badanej w czasie leczenia porównano do wartości trójglicerydów w grupie kontrolnej (GK).

Stężenie trójglicerydów różniło się istotnie w fazach leczenia ALL, także w porównaniu do grupy kontrolnej. Stężenie TG było istotnie wyższe w trakcie indukcji remisji oraz w trakcie leczenia podtrzymującego remisję w porównaniu do stężenia trójglicerydów po zakończonym leczeniu (112,50 vs 88,00 mg/dl i 115,00 vs 88,00 mg/dl). Najwyższą różnicę pomiędzy stężeniami trójglicerydów zaobserwowałam w fazie indukcji remisji (112,50 mg/dl w grupie badanej vs 69,5 mg/dl w grupie kontrolnej) oraz podczas

terapii podtrzymującej remisję (115 mg/dl w grupie badanej vs 69,5 mg/dl w grupie kontrolnej). Wartości trójglicerydów w grupie badanej w trakcie leczenia porównano z wartościami trójglicerydów w grupie kontrolnej w dniu badania, pozostawały istotnie wyższe aniżeli w grupie kontrolnej.

**Tab. 53.** Stężenie trójglicerydów w trakcie terapii ALL w grupie badanej

	N	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	Test kolejności par Wilcoxona
TG (GK)	83	69,5	28,0	652,0	55,0	83,0	<b>0,00671</b>
Trójglicerydy indukcja remisji	22	112,5	76,0	351,0	85,0	150,0	
TG (GK)	83	69,5	28,0	652,0	55,0	83,0	<b>0,00371</b>
Trójglicerydy podtrzymanie remisji	21	115,0	45,0	230,0	88,0	144,0	
TG (GK)	83	69,5	28,0	652,0	55,0	83,0	<b>0,0151</b>
Trójglicerydy w dniu badania	31	88,0	39,0	464,0	57,0	137,0	

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie.

W tabeli 54. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia.

**Tab. 54.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)

	Schemat leczenia	TG [mg/dl] prawidłowy	TG [mg/dl] nieprawidłowy	Razem
Liczba	1	37	6	43
% z kolumny		59,68%	75,00%	
% z wiersza		86,05%	13,95%	
Liczba	2	25	2	27
% z kolumny		40,32%	25,00%	
% z wiersza		92,59%	7,41%	
Liczba	Razem	62	8	70

$$\chi^2 = 0,0927 \quad p = 0,761$$

W grupie leczonej protokołem ALL IC-BFM 2002 nieprawidłowe wartości trójglicerydów stwierdziłam u 6 z 43 osób, a prawidłowe u 37 z 43 osób. W grupie leczonej protokołem ALL IC-BFM 2009 nieprawidłowe wartości wystąpiły u 2 z 27 osób, a prawidłowe u 25 z 27 osób. Różnica w częstości występowania wartości nieprawidłowych wartości trójglicerydów nie była istotna.

- **Iloraz LDL-cholesterolu do HDL- cholesterolu**

W grupie badanej analizując wartości ilorazu LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu stwierdziłam, że przed rozpoczęciem leczenia ALL tylko jeden pacjent z grupy badanej miał wartość powyżej 5. W fazie indukcji i w fazie podtrzymania remisji ALL nie stwierdziłam nieprawidłowych wartości ilorazu LDL/HDL. W dniu badania tylko jeden pacjent miał wartość ilorazu LDL/HDL >5.

W tabeli 55. przedstawiono wartości ilorazu LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu w czasie leczenia ALL w grupie badanej. Iloraz LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu w grupie badanej w czasie leczenia porównano do ilorazu LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu w grupie kontrolnej (GK).

**Tab. 55.** Iloraz stężenia LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu w trakcie terapii ALL

	N	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	Test kolejności par Wilcozona
LDL/HDL (GK)	83	1,65	0,85	3,63	1,45	2,19	0,205
LDL/HDL indukcja remisji	21	1,83	1,25	4,79	1,71	2,89	
LDL/HDL (GK)	83	1,65	0,85	3,63	1,45	2,19	<u>0,0766</u>
LDL/HDL podtrzymanie remisji	19	2,18	1,12	3,64	1,79	2,79	
LDL/HDL (GK)	83	1,65	0,85	3,63	1,45	2,19	0,269
LDL/HDL w dniu badania	27	1,88	0,52	5,67	1,31	2,35	

Różnice na granicy istotności statystycznej zostały wyróżnione za pomocą podkreślenia.

Najwyższą wartość ilorazu LDL/HDL stwierdziłam w trakcie terapii podtrzymującej remisję, przy czym wartość była wyższa w trakcie terapii podtrzymującej w porównaniu do wartości w terapii indukcyjnej oraz w dniu badania (2,18 vs 1,83 oraz 2,18 vs 1,88). Wartości

ilorazu LDL/HDL w grupie badanej w trakcie leczenia porównano z wartościami ilorazu w grupie kontrolnej w dniu badania. Wartości ilorazu LDL/HDL pozostawały wyższe w grupie badanej w obu fazach leczenia (na granicy istotności statystycznej) oraz w dniu badania w porównaniu z wartościami ilorazu LDL/HDL w grupie kontrolnej.

- **Iloraz cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu**

W tabeli 56. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL oraz w grupie kontrolnej.

**Tab. 56.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL i w grupie kontrolnej

	Grupa	TCH/HDL ≤ 5	TCH/HDL > 5	Razem
Liczba	Badana	13	5	18
% z kolumny		14%	83%	
% z wiersza		72%	28%	
Liczba	Kontrolna	82	1	83
% z kolumny		86%	17%	
% z wiersza		99%	1%	
Liczba	Razem	95	6	101

$\chi^2 = 18,7$        $p = 0,00002$

W grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL nieprawidłową wartość ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu (powyżej 5) obserwowalam u 5 z 18 osób, a prawidłową u 13 z 18 osób. W grupie kontrolnej tylko u 1 osoby wartość przekraczała 5, u 82 z 83 osób wartości tego ilorazu były mniejsze lub równe 5. Istotnie częściej nieprawidłowa wartość (powyżej 5) występowała w grupie badanej w porównaniu do kontrolnej (28% vs 1%).

W tabeli 57. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL oraz w grupie kontrolnej.



**Tab. 57.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL i w grupie kontrolnej

	Grupa	TCH/HDL $\leq$ 5	TCH/HDL $>$ 5	Razem
Liczba	Badana	17	5	22
% z kolumny		17%	83%	
% z wiersza		77%	23%	
Liczba	Kontrolna	82	1	83
% z kolumny		83%	17%	
% z wiersza		99%	1%	
Liczba	Razem	99	6	105

$\chi^2 = 15,0$        $p = 0,00011$

W grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL nieprawidłowy wynik ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu obserwowalam u 5 z 22 osób, natomiast prawidłowy u 17 z 22 osób. W grupie kontrolnej tylko u 1 z 83 osób wartość przekraczała 5, u 82 z 83 osób wartości tego ilorazu były mniejsze lub równe 5.

Analizując wartość ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w fazie podtrzymania remisji ALL stwierdziłam prawidłowe wyniki u wszystkich pacjentów w grupie badanej. W grupie kontrolnej nieprawidłowy wynik ilorazu zaobserwowałam tylko u 1 pacjenta. Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w fazie podtrzymania remisji w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną.

W tabeli 58. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w dniu badania w grupach badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 58.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w dniu badania w grupie badanej i grupie kontrolnej

	Grupa	TCH/HDL $\leq$ 5	TCH/HDL $>$ 5	Razem
Liczba	Badana	23	2	25
% z kolumny		22%	67%	
% z wiersza		92%	8%	
Liczba	Kontrolna	82	1	83
% z kolumny		78%	33%	
% z wiersza		99%	1%	
Liczba	Razem	105	3	108

$\chi^2 = 3,28$        $p = 0,0699$

W grupie badanej nieprawidłowy wynik ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu po zakończeniu leczenia ALL stwierdziłam u 2 osób, prawidłowy u 23 osób.

W grupie kontrolnej nieprawidłową wartość stwierdziłam u 1 z 83 osób, natomiast prawidłową u 82 z 83 osób. Stwierdziłam różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego wartości ilorazu w grupie badanej i w grupie kontrolnej na granicy istotności statystycznej (8% vs 1%).

W tabeli 59. przedstawiono wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w grupie badanej w czasie leczenia. Iloraz cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w grupie badanej w czasie leczenia porównano do ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w grupie kontrolnej (GK).

**Tab. 59.** Stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL-cholesterolu w trakcie terapii ALL

	N	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	Test kolejności par Wilcozona
TCH/HDL (GK)	83	2,94	2,21	5,98	2,69	3,88	<b>0,0424</b>
TCH/HDL indukcja remisji	22	3,67	2,17	6,60	3,05	4,45	
TCH/HDL (GK)	83	2,94	2,21	5,98	2,69	3,88	0,108
TCH/HDL podtrzymanie remisji	20	3,82	2,35	4,98	3,34	4,12	
TCH/HDL (GK)	83	2,94	2,21	5,98	2,69	3,88	0,409
TCH/HDL w dniu badania	26	3,13	1,00	2007,14	2,65	3,84	

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

Wartość ilorazu stężenia cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu była istotnie wyższa w fazie indukcji remisji w porównaniu z wartością w dniu badania (3,67 vs 3,13).

Nie wykazałam istotnych statystycznie różnic pomiędzy ilorazem stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia HDL-cholesterolu w trakcie fazy podtrzymania i po zakończeniu leczenia ALL. Wartość ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w trakcie leczenia w grupie badanej porównywano do wartości tego ilorazu w grupie kontrolnej w dniu badania. Wartość ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w grupie badanej była wyższa w obu fazach leczenia oraz w dniu badania w porównaniu z wartością w grupie kontrolnej.

- **Wskaźnik Castelli**

W tabeli 60. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika Castelli w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL oraz w grupie kontrolnej.

**Tab. 60.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika Castelli w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL i grupie kontrolnej

	Grupa	Wskaźnik Castelli $\leq 4$	Wskaźnik Castelli $> 4$	Razem
Liczba	Badana	13	5	18
% z kolumny		14%	83%	
% z wiersza		72%	28%	
Liczba	Kontrolna	82	1	83
% z kolumny		86%	17%	
% z wiersza		99%	1%	
Liczba	Razem	95	6	101

$$\chi^2 = 18,7 \quad p = 0,00002$$

W grupie badanej nieprawidłowy wynik wskaźnika Castelli przed rozpoczęciem leczenia ALL obserwowałam u 5 z 18 osób, prawidłowy u 13 z 18 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłową wartość wskaźnika Castelli stwierdziłam tylko u 1 z 83 osób, natomiast prawidłową u 82 z 83 osób. Stwierdziłam istotnie statystycznie różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowej wartości wskaźnika Castelli w grupie badanej i w grupie kontrolnej (28% vs 1%).

W tabeli 61. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika Castelli w fazie indukcji remisji ALL w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 61.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika Castelli w fazie indukcji remisji ALL w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Wskaźnik Castelli $\leq 4$	Wskaźnik Castelli $> 4$	Razem
Liczba	Badana	17	5	22
% z kolumny		17%	83%	
% z wiersza		77%	23%	
Liczba	Kontrolna	82	1	83
% z kolumny		83%	17%	
% z wiersza		99%	1%	
Liczba	Razem	99	6	105

$$\chi^2 = 15,0 \quad p = 0,00011$$

W grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL nieprawidłowy wynik wskaźnika Castelli obserwowałam u 5 z 22 osób, a prawidłowy u 17 z 22 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłową wartość wskaźnika Castelli stwierdziłam tylko u 1 z 83 osób, natomiast prawidłową u 82 z 83 osób. Stwierdziłam istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowej wartości wskaźnika Castelli w grupie badanej i w grupie kontrolnej (23% vs 1%).

Prawidłową wartość wskaźnika Castelli w fazie podtrzymania remisji ALL stwierdziłam u wszystkich pacjentów w grupie badanej. W grupie kontrolnej nieprawidłowy wynik zaobserwowałam tylko u 1 pacjenta.

Analizując wartość wskaźnika Castelli w fazie podtrzymania remisji ALL stwierdziłam prawidłowe wyniki u wszystkich pacjentów w grupie badanej. W grupie kontrolnej nieprawidłowy wynik ilorazu zaobserwowałam tylko u 1 pacjenta.

W tabeli 62. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika Castelli w dniu badania w grupach badanej oraz kontrolnej.

**Tab. 62.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika Castelli w dniu badania w grupie badanej i w grupie kontrolnej

	Grupa	Wskaźnik Castelli ≤ 4	Wskaźnik Castelli > 4	Razem
Liczba	Badana	23	2	25
% z kolumny		22%	67%	
% z wiersza		92%	8%	
Liczba	Kontrolna	82	1	83
% z kolumny		78%	33%	
% z wiersza		99%	1%	
Liczba	Razem	105	3	108

$\chi^2 = 3,28$        $p = 0,0699$

W grupie badanej nieprawidłowy wynik wskaźnika Castelli po zakończeniu leczenia ALL obserwowałam u 2 z 25 osób, natomiast prawidłowy u 23 z 25 osób. Różnica w częstości występowania nieprawidłowej wartości wskaźnika Castelli w grupie badanej i w grupie kontrolnej jest na granicy istotności statystycznej (8% vs 1%).

W tabeli 63. przedstawiono wartości wskaźnika Castelli w grupie badanej w czasie leczenia. Wartość wskaźnika Castelli w grupie badanej w czasie leczenia porównano do wartości wskaźnika Castelli w grupie kontrolnej (GK).

**Tab. 63.** Wartość wskaźnika Castelli w trakcie terapii ALL

	N	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	Test kolejności par Wilcoxona
Wskaźnik Castelli (GK)	83	1,94	1,21	4,98	1,69	2,88	<b>0,0424</b>
Wskaźnik Castelli indukcja remisji	22	2,67	1,17	5,60	2,05	3,45	
Wskaźnik Castelli (GK)	83	1,94	1,21	4,98	1,69	2,88	0,108
Wskaźnik Castelli podtrzymanie remisji	20	2,82	1,35	3,98	2,34	3,12	
Wskaźnik Castelli (GK)	83	1,94	1,21	4,98	1,69	2,88	0,409
Wskaźnik Castelli w dniu badania	26	2,13	0,00	2006,14	1,65	2,84	

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie.

Wartość wskaźnika Castelli była istotnie wyższa w trakcie indukcji remisji w stosunku do wartości tego wskaźnika ocenianego w dniu badania (2,67 vs 1,94) W kolejnych etapach leczenia ALL wartości wskaźnika Castelli nie różniły się istotnie statycznie. Wartości w trakcie leczenia w grupie badanej porównywano do wartości tego wskaźnika w grupie kontrolnej w dniu badania. Wartość wskaźnika Castelli w grupie badanej była wyższa w obu fazach leczenia oraz w dniu badania w porównaniu z wartością wskaźnika Castelli w grupie kontrolnej, aczkolwiek tylko w fazie indukcji remisji była istotnie wyższa.

- **Wskaźnik AIP**

W tabeli 64. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 64.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Wskaźnik AIP prawidłowy	Wskaźnik AIP nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	16	2	18
% z kolumny		33%	4%	
% z wiersza		89%	11%	
Liczba	Kontrolna	33	50	83
% z kolumny		67%	96%	
% z wiersza		40%	60%	
Liczba	Razem	49	52	101

$\chi^2 = 14,3$        $p = 0,00015$

W grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL nieprawidłowy wynik wskaźnika AIP obserwowałam u 2 osób, natomiast prawidłowy u 16 z 18 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowa wartość wystąpiła u 50 z 83 osób, a prawidłowa u 33 z 83 osób. Stwierdziłam istotną statystycznie różnicę w częstości występowania nieprawidłowej wartości wskaźnika AIP w grupie badanej i w grupie kontrolnej (11% vs 60%). Nieprawidłowy wynik AIP częściej występował w grupie kontrolnej.

W tabeli 65. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL oraz w grupie kontrolnej.

**Tab. 65.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL oraz w grupie kontrolnej

	Grupa	Wskaźnik AIP prawidłowy	Wskaźnik AIP nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	22	0	22
% z kolumny		40%	0%	
% z wiersza		100%	0%	
Liczba	Kontrolna	33	50	83
% z kolumny		60%	100%	
% z wiersza		40%	60%	
Liczba	Razem	55	50	105

$$\chi^2 = 25,3 \quad p = 0,00000$$

W grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL wszyscy pacjenci uzyskali prawidłową wartość wskaźnika AIP. W grupie kontrolnej nieprawidłowy wynik wskaźnika AIP zaobserwowałam u 50 z 83 osób, prawidłowy u 33 z 83. Stwierdziłam istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowej wartości wskaźnika AIP w grupie badanej i w grupie kontrolnej (0% vs 60%). Nieprawidłowy wynik AIP istotnie częściej występował w grupie kontrolnej.

W tabeli 66. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP w fazie podtrzymania leczenia ALL w grupie badanej oraz kontrolnej.

W grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL nieprawidłowy wynik wskaźnika AIP obserwowałam u 1 osoby a prawidłowy u 19 z 20 osób. Stwierdziłam istotną statystycznie różnicę w częstości występowania nieprawidłowej wartości wskaźnika AIP w grupie badanej i w grupie kontrolnej (5% vs 60%). Nieprawidłowy wynik AIP częściej występował w grupie kontrolnej.

**Tab. 66.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL oraz w grupie kontrolnej

	Grupa	Wskaźnik AIP prawidłowy	Wskaźnik AIP nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	19	1	20
% z kolumny		37%	2%	
% z wiersza		95%	5%	
Liczba	Kontrolna	33	50	83
% z kolumny		63%	98%	
% z wiersza		40%	60%	
Liczba	Razem	52	51	103

$\chi^2 = 19,7$        $p = 0,00001$

W tabeli 67. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej w dniu badania.

**Tab. 67.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP w dniu badania w grupie badanej i kontrolnej

	Grupa	Wskaźnik AIP prawidłowy	Wskaźnik AIP nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	19	8	27
% z kolumny		37%	14%	
% z wiersza		70%	30%	
Liczba	Kontrolna	33	50	83
% z kolumny		63%	86%	
% z wiersza		40%	60%	
Liczba	Razem	52	58	110

$\chi^2 = 7,66$        $p = 0,00565$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłową wartość wskaźnika AIP obserwowałam u 8 z 27 osób, natomiast prawidłową wartość u 19 z 27 osób. Stwierdziłam istotną statystycznie różnicę w częstości występowania nieprawidłowej wartości wskaźnika AIP w grupie badanej i w grupie kontrolnej (30% vs 60%). Nieprawidłowy wynik AIP istotnie częściej występował w grupie kontrolnej

W tabeli 68. przedstawiono wartości wskaźnika AIP w grupie badanej w czasie leczenia ALL. Wartość wskaźnika AIP w grupie badanej w czasie leczenia porównano do wartości wskaźnika AIP w grupie kontrolnej (GK).

**Tab. 68.** Wartość wskaźnika AIP w trakcie leczenia ALL

	N	Mediana	Minimum	Maksimum	25Q	75Q	Test kolejności par Wilcoxona
Wskaźnik AIP (GK)	83	0,082	-0,309	1,191	0,009	0,266	<b>0,0406</b>
Wskaźnik AIP indukcja remisji	22	0,400	0,151	0,912	0,225	0,574	
Wskaźnik AIP (GK)	83	0,082	-0,309	1,191	0,009	0,266	<b>0,00643</b>
Wskaźnik AIP podtrzymanie remisji	20	0,408	-0,198	0,818	0,227	0,533	
Wskaźnik AIP (GK)	83	0,082	-0,309	1,191	0,009	0,266	<b>0,0325</b>
Wskaźnik AIP w dniu badania	27	0,263	-0,570	3,520	-0,037	0,469	

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

Wykazałam istotną statystycznie różnicę w wartościach AIP w trakcie leczenia oraz w dniu badania. Wartość AIP była istotnie wyższa w trakcie indukcji remisji, leczenia podtrzymującego remisję w porównaniu do AIP w dniu wizyty. Wartości wskaźnika AIP w grupie badanej w trakcie leczenia porównano z wartościami w grupie kontrolnej w dniu badania. Wartość wskaźnika AIP w grupie badanej była wyższa w obu fazach leczenia oraz w dniu badania w porównaniu z wartością wskaźnika AIP w grupie kontrolnej.



- Parametry gospodarki lipidowej (grupa badana i grupa kontrolna)

W tabeli 69. przedstawiono wartości parametrów gospodarki lipidowej w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia oraz w grupie kontrolnej.

**Tab. 69.** Parametry gospodarki lipidowej w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia i w grupie kontrolnej

	Badana						Kontrolna						Test U Manna- Whitneya
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	p
Cholesterol całkowity [mg/dl]	19	116,0	240,0	146,0	160,0	190,0	83	104,0	289,0	143,0	166,0	190,0	0,820
HDL-cholesterol [mg/dl]	19	11,0	80,0	40,0	46,0	56,0	83	35,0	100,0	48,0	55,0	63,0	<b>0,00718</b>
LDL-cholesterol [mg/dl]	18	66,0	120,0	85,0	94,0	108,0	83	45,0	200,0	79,0	93,0	117,0	0,965
Iloraz LDL/HDL	18	0,00	7,73	1,55	2,20	2,55	83	0,45	3,28	1,40	1,70	2,14	0,0836
Iloraz TCH/HDL	18	2,09	10,55	3,04	3,76	5,10	83	1,80	5,72	2,57	2,93	3,51	<b>0,00295</b>
Trójglicerydy [mg/dl]	18	48,0	182,0	87,0	99,5	127,0	83	30,0	261,0	46,0	64,0	86,0	<b>0,00011</b>
Wskaźnik Castelli	18	1,09	9,55	2,04	2,76	4,10	83	0,80	4,72	1,57	1,93	2,51	<b>0,00295</b>
Wskaźnik AIP	18	-0,145	0,963	0,200	0,374	0,553	83	-0,428	0,860	-0,091	0,057	0,217	<b>0,00005</b>

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

W grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL wartości parametrów gospodarki lipidowej różniły się istotnie od wartości w grupie kontrolnej. W grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wartość HDL-cholesterolu była istotnie niższa (46 vs 55 mg/dl), natomiast istotnie wyższe były stężenie trójglicerydów (99,5 vs 64 mg/dl), wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu (3,76 vs 2,93), wskaźnika Castelli (2,76 vs 1,93) oraz wskaźnika AIP (0,374 vs 0,057).

- **Porównanie parametrów gospodarki lipidowej pomiędzy grupą badaną w fazie indukcji leczenia a grupą kontrolną**

W tabeli 70. przedstawiono parametry gospodarki lipidowej w fazie indukcji remisji w grupach badanej i kontrolnej

**Tab. 70.** Parametry gospodarki lipidowej w grupie badanej w fazie indukcji remisji i w grupie kontrolnej

	Badana						Kontrolna						Test U Manna- Whitneya
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	p
Cholesterol [mg/dl]	22	140,0	254,0	150,0	162,5	178,0	83	104,0	289,0	143,0	166,0	190,0	0,953
HDL-cholesterol [mg/dl]	23	24,0	65,0	40,0	45,0	53,0	83	35,0	100,0	48,0	55,0	63,0	<b>0,00022</b>
LDL-cholesterol [mg/dl]	22	66,0	161,0	82,0	96,0	108,0	83	45,0	200,0	79,0	93,0	117,0	0,903
Iloraz LDL/HDL	21	1,25	4,79	1,71	1,83	2,89	83	0,45	3,28	1,40	1,70	2,14	<b>0,0129</b>
Iloraz TCH/HDL	22	2,17	6,60	3,05	3,67	4,45	83	1,80	5,72	2,57	2,93	3,51	<b>0,00034</b>
Trójglicerydy [mg/dl]	22	76,0	351,0	85,0	112,5	150,0	83	30,0	261,0	46,0	64,0	86,0	<b>0,00000</b>
Wskaźnik Castelli	22	1,17	5,60	2,05	2,67	3,45	83	0,80	4,72	1,57	1,93	2,51	<b>0,00034</b>
Wskaźnik AIP	22	0,151	0,912	0,225	0,400	0,574	83	-0,428	0,860	-0,091	0,057	0,217	<b>0,00000</b>

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie.

W grupie badanej w fazie indukcji remisji stężenie HDL-cholesterolu było istotnie niższe, a stężenie trójglicerydów, wartość ilorazu LDL/HDL, wskaźnika Castelli, wskaźnika AIP istotnie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej.

- Parametry gospodarki lipidowej w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji i w grupie kontrolnej

W tabeli 71. przedstawiono parametry gospodarki lipidowej w fazie podtrzymania remisji w grupie badanej i w grupie kontrolnej

**Tab. 71.** Parametry gospodarki lipidowej w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji i w grupie kontrolnej

	Badana						Kontrolna						Test U Manna- Whitneya
	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	N	MIN	MAX	25Q	M	75Q	p
Cholesterol [mg/dl]	21	126,0	249,0	151,0	167,0	180,0	83	104,0	289,0	143,0	166,0	190,0	0,849
HDL-cholesterol [mg/dl]	20	34,0	71,0	41,0	45,0	51,5	83	35,0	100,0	48,0	55,0	63,0	<b>0,00030</b>
LDL - cholesterol [mg/dl]	21	52,0	182,0	87,0	100,0	120,0	83	45,0	200,0	79,0	93,0	117,0	0,317
Iloraz LDL/HDL	19	1,12	3,64	1,79	2,18	2,79	83	0,45	3,28	1,40	1,70	2,14	<b>0,00266</b>
Iloraz TCH/HDL	20	2,35	4,98	3,34	3,82	4,12	83	1,80	5,72	2,57	2,93	3,51	<b>0,00026</b>
Trójglicerydy [mg/dl]	21	45,0	230,0	88,0	115,0	144,0	83	30,0	261,0	46,0	64,0	86,0	<b>0,00000</b>
Wskaźnik Castelli	20	1,35	3,98	2,34	2,82	3,12	83	0,80	4,72	1,57	1,93	2,51	<b>0,00026</b>
Wskaźnik AIP	20	-0,198	0,818	0,227	0,408	0,533	83	-0,428	0,860	-0,091	0,057	0,217	<b>0,00000</b>

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

W grupie badanej w fazie podtrzymania remisji w porównaniu do grupy kontrolnej stężenie HDL-cholesterolu oraz wartość wskaźnika AIP były istotnie niższe, natomiast stężenie trójglicerydów, iloraz LDL/HDL, iloraz TCH/HDL oraz wartość wskaźnika Castelli i wskaźnika AIP były istotnie wyższe.

- Parametry gospodarki lipidowej w dniu badania w grupie badanej i w grupie kontrolnej

W tabeli 72. przedstawiono parametry gospodarki lipidowej w dniu badania w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 72.** Parametry gospodarki lipidowej w grupie badanej i w grupie kontrolnej w dniu badania

	Badana						Kontrolna						ANOVA	Test U Manna- Whitneya
	Średnia	N	SD	25Q	M	75Q	Średnia	N	SD	25Q	M	75Q	p	p
Cholesterol całkowity [mg/dl]	168,4	94	32,1	151,0	164,0	190,0	169,3	83	33,5	143,0	166,0	190,0	0,854	
HDL-cholesterol [mg/dl]	52,1	94	12,2	43,0	52,0	60,0	56,3	83	11,9	48,0	55,0	63,0	<b>0,0236</b>	
LDL-cholesterol [mg/dl]	98,2	92	26,3	80,0	96,5	116,0	97,9	83	27,6	79,0	93,0	117,0	0,936	
Iloraz LDL/HDL	1,96	92	0,64	1,47	1,84	2,36	1,79	83	0,55	1,40	1,70	2,14	<u>0,0719</u>	
Iloraz TCH/HDL	3,37	94	0,90	2,69	3,14	3,80	3,08	83	0,68	2,57	2,93	3,51		<b>0,0444</b>
Trójglicerydy [mg/dl]	91,2	94	79,5	56,0	74,0	103,0	75,3	83	44,7	46,0	64,0	86,0	0,110	<b>0,0287</b>
Wskaźnik Castelli	2,37	94	0,90	1,69	2,14	2,80	2,08	83	0,68	1,57	1,93	2,51		<b>0,0444</b>
Wskaźnik AIP	0,180	94	0,298	-0,015	0,137	0,356	0,081	83	0,245	-0,091	0,057	0,217	<b>0,0173</b>	

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

Różnice na granicy istotności statystycznej zostały wyróżnione za pomocą podkreślenia.

W dniu badania w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej stężenie HDL-cholesterolu było istotnie niższe, natomiast stężenie trójglicerydów, wartości ilorazu TCH/HDL, wskaźnika Castelli oraz wskaźnika AIP były istotnie wyższe. Wartość ilorazu LDL/HDL w grupie badanej jest wyższa (na granicy istotności).

- **Analiza cech zespołu metabolicznego u pacjentów w wieku  $\geq 10$  lat według klasyfikacji IDF**

W grupie badanej oraz w grupie kontrolnej wyodrębniłam, zgodnie z klasyfikacją IDF, osoby powyżej 10 roku życia. Uwzględniłam podział na grupę kobiet i mężczyzn. Oceniałam występujące cechy zespołu metabolicznego stężenia: glukozy na czczo, trójglicerydów, HDL-cholesterolu oraz wartość ciśnienia tętniczego krwi.

W tabeli 73. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości glukozy u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 73.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości glukozy u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

Grupa	Glukoza	Płeć K
Badana	<100	24
Badana	$\geq 100$	2
Ogół		26
Kontrolna	<100	32
Kontrolna	$\geq 100$	4
Razem		36
Razem w kol.		62

U osób płci żeńskiej z grupy badanej nieprawidłowy poziom glukozy zaobserwowałam u 2 z 26, a prawidłowy u 24 z 26 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowa glikemia wystąpiła u 4 z 36, a prawidłowa u 32 z 36 osób. Nie stwierdziłam istotnej różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu glukozy wśród kobiet w grupie badanej i w grupie kontrolnej (8% vs 12,5%).

W tabeli 74. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 74.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	HDL-cholesterol [mg/dl] prawidłowy	HDL-cholesterol [mg/dl] nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	22	14	36
% z kolumny		34,38%	77,78%	
% z wiersza		61,11%	38,89%	
Liczba	Kontrolna	42	4	46
% z kolumny		65,63%	22,22%	
% z wiersza		91,30%	8,70%	
Liczba	Razem	64	18	82

$\chi^2 = 10,7$        $p = 0,00105$

W grupie badanych kobiet nieprawidłowy poziom HDL-cholesterolu zaobserwowałam u 14 z 36 osób, a prawidłowy u 22 z 36 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowy HDL-cholesterolu wystąpił u 4 z 46, a prawidłowy u 42 z 46 osób. Stwierdziłam istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu HDL-cholesterolu w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (38,89% vs 22,22%).

W tabeli 75. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 75.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Trójglicerydy [mg/dl] prawidłowy	Trójglicerydy [mg/dl] nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	34	2	36
% z kolumny		43,59%	50,00%	
% z wiersza		94,44%	5,56%	
Liczba	Kontrolna	44	2	46
% z kolumny		56,41%	50,00%	
% z wiersza		95,65%	4,35%	
Liczba	Razem	78	4	82

$$\chi^2 = 0,0635 \quad p = 0,801$$

Wśród kobiet w grupie badanej nieprawidłowy poziom trójglicerydów zaobserwowałam u 2 z 36, a prawidłowy u 34 z 36 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowy poziom trójglicerydów wystąpił u 2 z 46, a prawidłowy u 44 z 46 osób. Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu trójglicerydów pomiędzy grupami. (5,56% vs 4,35%).

W tabeli 76. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości glikemii u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 76.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości glukozy u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

Grupa	Glukoza	Płeć M
Badana	<100	32
Badana	$\geq 100$	11
Ogół		43
Kontrolna	<100	28
Kontrolna	$\geq 100$	3
Razem		31
Razem w kol.		74

U mężczyzn w grupie badanej nieprawidłowy poziom glukozy zaobserwowałam u 11 z 43 osób, a prawidłowy u 32 z 43 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowa glukoza wystąpiła u 3 z 31, a prawidłowa u 28 z 31 osób. Stwierdziłam istotnie statystyczną różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowych glikemii pomiędzy grupami, w grupie badanej częstość występowania nieprawidłowej glikemii była istotnie wyższa (34,375% vs 10,71%).

W tabeli 77. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach: badanej i kontrolnej.

**Tab. 77.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	HDL-cholesterol [mg/dl] prawidłowy	HDL-cholesterol [mg/dl] nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	46	12	58
% z kolumny		59,74%	66,67%	
% z wiersza		79,31%	20,69%	
Liczba	Kontrolna	31	6	37
% z kolumny		40,26%	33,33%	
% z wiersza		83,78%	16,22%	
Liczba	Razem	77	18	95

$$\chi^2 = 0,294 \quad p = 0,587$$

U osób płci męskiej w grupie badanej nieprawidłowy poziom HDL-cholesterolu zaobserwowałam u 12 z 58 osób, a prawidłowy u 46 z 58 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowy HDL-cholesterol wystąpił u 6 z 37, a prawidłowy u 31 z 37 osób. Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu HDL cholesterolu w obu grupach (20,69% vs 16,22%).

W tabeli 78. przedstawiono częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 78.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Trójglicerydy [mg/dl] prawidłowy	Trójglicerydy [mg/dl] nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	49	8	57
% z kolumny		60,49%	61,54%	
% z wiersza		85,96%	14,04%	
Liczba	Kontrolna	32	5	37
% z kolumny		39,51%	38,46%	
% z wiersza		86,49%	13,51%	
Liczba	Razem	81	13	94

$$\chi^2 = 0,00512 \quad p = 0,943$$

W grupie badanych mężczyzn nieprawidłowy poziom trójglicerydów stwierdziłam u 8 z 57 osób, a prawidłowy u 49 z 57 osób. W grupie kontrolnej nieprawidłowe stężenie trójglicerydów wystąpiło u 5 z 37, a prawidłowe u 32 z 37 osób. Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu trójglicerydów w obu grupach (14,04% vs 13,51%).

W tabelach 79. i 80. przedstawiono częstość występowania prawidłowego i nieprawidłowego obwodu pasa w grupach badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci żeńskiej i męskiej.

**Tab. 79.** Częstość występowania prawidłowego i nieprawidłowego obwodu pasa u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Obwód pasa prawidłowy	Obwód pasa nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	17	4	21
% z kolumny		43,59%	50,00%	
% z wiersza		80,95%	19,05%	
Liczba	Kontrolna	22	4	26
% z kolumny		56,41%	50,00%	
% z wiersza		84,62%	15,38%	
Liczba	Razem	39	8	47

$$\chi^2 = 0,110 \quad p = 0,740$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłowy obwód pasa zaobserwowałam u 4 z 21 kobiet. Nie stwierdziłam istotnych różnic pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego obwodu pasa pomiędzy pacjentkami z grup badanej i kontrolnej w wieku  $\geq 10$  lat.

**Tab. 80.** Częstość występowania prawidłowego i nieprawidłowego obwodu pasa u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Obwód pasa prawidłowy	Obwód pasa nieprawidłowy	Razem
Liczba	Badana	28	6	34
% z kolumny		60,87%	75,00%	
% z wiersza		82,35%	17,65%	
Liczba	Kontrolna	18	2	20
% z kolumny		39,13%	25,00%	
% z wiersza		90,00%	10,00%	
Liczba	Razem	46	8	54

$$\chi^2 = 0,584 \quad p = 0,445$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłowy obwód pasa zaobserwowałam u 6 z 34 mężczyzn. Nie stwierdziłam istotnych różnic pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego obwodu pasa pomiędzy pacjentami grupy badanej i kontrolnej w wieku  $\geq 10$  lat.



- **Częstość występowania prawidłowego i nieprawidłowego ciśnienia tętniczego krwi w grupach badanej i kontrolnej z uwzględnieniem płci żeńskiej i męskiej**

W tabelach 81., 82., 83. i 84. przedstawiłam wartości ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego w grupie badanej oraz grupie kontrolnej.

Nie zaobserwowałam istotnych statystycznie różnic pomiędzy wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u płci żeńskiej pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną. Nie stwierdziłam różnic pomiędzy wartościami ciśnienia skurczowego pomiędzy osobami płci męskiej grupy badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Istotnie różniły się wartości ciśnienia rozkurczowego, które były wyższe u mężczyzn grupy badanej.

**Tab. 81.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ciśnienia skurczowego u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	RR skurczowe w dniu badania prawidłowe	RR skurczowe w dniu badania nieprawidłowe	Razem
Liczba	Badana	26	4	30
% z kolumny		50,00%	66,67%	
% z wiersza		86,67%	13,33%	
Liczba	Kontrolna	26	2	28
% z kolumny		50,00%	33,33%	
% z wiersza		92,86%	7,14%	
Liczba	Razem	52	6	58

$$\chi^2 = 0,598 \quad p = 0,439$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłową wartość ciśnienia skurczowego zaobserwowałam u 4 z 30 kobiet, natomiast prawidłowe wartości występowały u 26 z 30 kobiet. W dniu badania w grupie kontrolnej nieprawidłową wartość ciśnienia skurczowego zaobserwowałam u 2 z 28 kobiet, natomiast prawidłowe wartości występowały u 26 z 28 kobiet. Nie stwierdziłam różnic pomiędzy wartościami ciśnienia skurczowego pomiędzy kobietami grupy badanej i grupy kontrolnej.

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłową wartość ciśnienia rozkurczowego zaobserwowałam u 2 z 30 kobiet, natomiast prawidłowe wartości występowały u 28 z 30 kobiet. W dniu badania w grupie kontrolnej nieprawidłową wartość ciśnienia rozkurczowego zaobserwowałam u 3 z 28 kobiet, natomiast prawidłowe wartości występowały u 25 z 28 kobiet.

**Tab. 82.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ciśnienia rozkurczowego u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	RR rozkurczowe w dniu badania prawidłowe	RR rozkurczowe w dniu badania nieprawidłowe	Razem
Liczba	Badana	28	2	30
% z kolumny		52,83%	40,00%	
% z wiersza		93,33%	6,67%	
Liczba	Kontrolna	25	3	28
% z kolumny		47,17%	60,00%	
% z wiersza		89,29%	10,71%	
Liczba	Razem	53	5	58

$$\chi^2 = 0,301 \quad p = 0,583$$

Nie stwierdziłam różnic pomiędzy wartościami ciśnienia rozkurczowego pomiędzy kobietami z grupy badanej i grupy kontrolnej.

**Tab. 83.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ciśnienia skurczowego u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.

	Grupa	RR skurczowe w dniu badania prawidłowe	RR skurczowe w dniu badania nieprawidłowe	Razem
Liczba	Badana	39	11	50
% z kolumny		72,22%	61,11%	
% z wiersza		78,00%	22,00%	
Liczba	Kontrolna	15	7	22
% z kolumny		27,78%	38,89%	
% z wiersza		68,18%	31,82%	
Liczba	Razem	54	18	72

$$\chi^2 = 0,785 \quad p = 0,375$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłową wartość ciśnienia skurczowego zaobserwowałam u 11 z 50 mężczyzn, natomiast prawidłowe wartości występowały u 39 z 50 mężczyzn. W dniu badania w grupie kontrolnej nieprawidłową wartość ciśnienia skurczowego zaobserwowałam u 7 z 22 mężczyzn, natomiast prawidłowe wartości występowały u 15 z 22 mężczyzn.

Nie stwierdziłam różnic pomiędzy wartościami ciśnienia skurczowego pomiędzy mężczyznami grupy badanej i grupy kontrolnej.

**Tab. 84.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ciśnienia rozkurczowego u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	RR rozkurczowe w dniu badania prawidłowe	RR rozkurczowe w dniu badania nieprawidłowe	Razem
Liczba	Badana	42	8	50
% z kolumny		65,63%	100,00%	
% z wiersza		84,00%	16,00%	
Liczba	Kontrolna	22	0	22
% z kolumny		34,38%	0,00%	
% z wiersza		100,00%	0,00%	
Liczba	Razem	64	8	72

$$\chi^2 = 3,96 \quad p = 0,0466$$

W dniu badania w grupie badanej nieprawidłową wartość ciśnienia rozkurczowego zaobserwowałam u 8 z 50 mężczyzn, natomiast prawidłowe wartości występowały u 42 z 50 mężczyzn. W grupie kontrolnej u wszystkich mężczyzn obserwowano prawidłowe wartości ciśnienia rozkurczowego. Stwierdziłam istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami ciśnienia rozkurczowego u mężczyzn z grupy badanej i grupy kontrolnej.

• **Analiza częstość występowania cech zespołu metabolicznego w grupie badanej i kontrolnej.**

W tabelach 85. i 86. porównałam częstość występowania zespołu metabolicznego w grupach badanej i kontrolnej.

**Tab. 85.** Częstość występowania zespołu metabolicznego u osób w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

	Grupa	Zespół metaboliczny NIE	Zespół metaboliczny TAK	Razem
Liczba	Badana	63	5	68
% z kolumny		60,58%	71,43%	
% z wiersza		92,65%	7,35%	
Liczba	Kontrolna	41	2	43
% z kolumny		39,42%	28,57%	
% z wiersza		95,35%	4,65%	
Liczba	Razem	104	7	111

$$\chi^2 = 0,325 \quad p = 0,568$$

W grupie badanej zespół metaboliczny rozpoznano u 5 z 68 pacjentów. W grupie kontrolnej rozpoznano u 2 z 43 osób. Nie stwierdziłam istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania zespołu metabolicznego pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną.

**Tab. 86.** Częstość występowania ilości cech zespołu metabolicznego u osób w wieku  $\geq 10$  lat w grupie badanej i kontrolnej

	Grupa	Ilość cech zespołu metabolicznego						Razem
		0	1	2	3	4	5	
Liczba	Badana	28	24	11	2	1	2	68
% z kolumny		52,83%	68,57%	68,75%	66,67%	50,00%	100,00%	
% z wiersza		41,18%	35,29%	16,18%	2,94%	1,47%	2,94%	
Liczba	Kontrolna	25	11	5	1	1	0	43
% z kolumny		47,17%	31,43%	31,25%	33,33%	50,00%	0,00%	
% z wiersza		58,14%	25,58%	11,63%	2,33%	2,33%	0,00%	
Liczba	Razem	53	35	16	3	2	2	111

$$\chi^2_5 = 4,16 \quad p = 0,526$$

W tabeli 86. przedstawiłam częstość występowania ilości cech zespołu metabolicznego w grupach badanej i kontrolnej. W grupie badanej brak cech zespołu metabolicznego stwierdziłam u 28 z 68 pacjentów, w grupie kontrolnej u 25 z 43 pacjentów. Obecność cech zespołu metabolicznego odnotowałam u 40 z 68 osób z grupy badanej oraz 18 z 43 osób grupy kontrolnej. Trzy do pięciu cech, będącymi kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego, stwierdziłam u 5 z 68 osób grupy badanej oraz 2 z 43 osób z grupy kontrolnej. Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy w występowaniu liczby cech zespołu metabolicznego pomiędzy osobami grupy badanej i kontrolnej.

W tabelach 87. i 88. przedstawiłam częstość występowania zespołu metabolicznego oraz jego cech u osób w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 i ALL IC-BFM 2009

W grupie leczonej protokołem ALL IC-BFM 2002 zespół metaboliczny rozpoznano u 4 z 35 osób, natomiast w grupie leczonej protokołem ALL-IC 2009 nie postawiono rozpoznania ZM u żadnej z badanych osób. Nie stwierdziłam istotnych statystycznie różnic pomiędzy częstością występowania zespołu metabolicznego pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną.

**Tab. 87.** Częstość występowania zespołu metabolicznego u osób w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)

	Schemat leczenia	Zespół metaboliczny NIE	Zespół metaboliczny TAK	Razem
Liczba	1	31	4	35
% z kolumny		73,81%	100,00%	
% z wiersza		88,57%	11,43%	
Liczba	2	11	0	11
% z kolumny		26,19%	0,00%	
% z wiersza		100,00%	0,00%	
Liczba	Razem	42	4	46

$$\chi^2 = 1,38 \quad p = 0,241$$

W tabeli 88. przedstawiłam częstość występowania cech zespołu metabolicznego z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 i ALL IC-BFM 2009.

**Tab. 88.** Częstość występowania cech zespołu metabolicznego u osób w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)

	Schemat leczenia	Ilość cech zespołu metabolicznego						Razem
		0	1	2	3	4	5	
Liczba	1	12	12	7	1	1	2	35
% z kolumny		66,67%	80,00%	77,78%	100,00%	100,00%	100,00%	
% z wiersza		34,29%	34,29%	20,00%	2,86%	2,86%	5,71%	
Liczba	2	6	3	2	0	0	0	11
% z kolumny		33,33%	20,00%	22,22%	0,00%	0,00%	0,00%	
% z wiersza		54,55%	27,27%	18,18%	0,00%	0,00%	0,00%	
Liczba	Razem	18	15	9	1	1	2	46

$$\chi^2_5 = 2,27 \quad p = 0,810$$

W grupie pacjentów leczonych protokołem ALL-IC 2002 brak cech zespołu metabolicznego stwierdziłam u 12 z 35 pacjentów, w grupie leczonej protokołem ALL-IC 2009 u 6 z 11 pacjentów. Obecność cech zespołu metabolicznego odnotowałam u 23 z 35 pacjentów leczonych protokołem ALL-IC 2002 oraz u 5 z 11 osób z grupy leczonych protokołem ALL-IC 2009. Trzy do pięciu cech, będącymi kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego, stwierdziłam u 4 z 35 osób leczonych ALL-IC 2002 oraz u żadnej osoby z grupy leczonej ALL-IC 2009. Nie stwierdziłam istotnej statystycznie różnicy w występowaniu liczby cech zespołu metabolicznego pomiędzy osobami grupy leczonej ALL-IC 2002 i grupy leczonej ALL-IC 2009.

- **Korelacje pomiędzy parametrami biochemicznymi a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masą urodzeniową i długością trwania ciąży**

W badanej grupie obliczono korelacje pomiędzy badanymi parametrami. Wartości korelacji przedstawiono w tabelach 87., 88., 89. i 90.

**Tab. 89.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki węglowodanowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym w dniu badania, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie badanej

Para zmiennych	Korelacja Spearmana		
	N	R	p
Insulina na czczo & WC SDS	84	0,09	0,400
Insulina na czczo & MC SDS	84	0,36	<b>0,00065</b>
Insulina na czczo & BMI	84	0,60	<b>0,00000</b>
Insulina na czczo & RR skurczowe	74	0,47	<b>0,00003</b>
Insulina na czczo & RR rozkurczowe	74	0,40	<b>0,00041</b>
Insulina na czczo & masa urodzeniowa	81	0,00	0,965
Insulina na czczo & długość trwania ciąży	81	0,12	0,278
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & WC SDS	84	0,10	0,351
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & MC SDS	84	0,15	0,171
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & BMI	84	0,28	<b>0,0112</b>
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & RR skurczowe	74	0,35	<b>0,00223</b>
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & RR rozkurczowe	74	0,31	<b>0,00739</b>
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & masa urodzeniowa	81	0,22	<b>0,0435</b>
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & długość trwania ciąży	81	0,03	0,815

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

W dniu badania w grupie badanej stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy stężeniem insuliny na czczo a masą SDS ciała pacjentów, BMI, ciśnieniem skurczowym krwi, ciśnieniem rozkurczowym krwi. Stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy stężeniem glukozy na czczo a BMI, wartościami ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego oraz masą urodzeniową.

**Tab. 90.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki węglowodanowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie kontrolnej

Para zmiennych	Korelacja Spearmana		
	N	R	p
Insulina na czczo & WC SDS	79	-0,05	0,637
Insulina na czczo & MC SDS	79	0,15	0,187
Insulina na czczo & BMI	79	0,14	0,218
Insulina na czczo & RR skurczowe	50	0,40	<b>0,00362</b>
Insulina na czczo & RR rozkurczowe	50	0,12	0,413
Insulina na czczo & masa urodzeniowa	43	-0,15	0,340
Insulina na czczo & długość trwania ciąży	54	0,17	0,206
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & WC SDS	78	0,11	0,357
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & MC SDS	78	0,13	0,275
Glukoza na czczo (< 100 mg/dl) & BMI	78	0,19	0,100
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & RR skurczowe	49	0,35	<b>0,0131</b>
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & RR rozkurczowe	49	0,47	<b>0,00075</b>
Glukoza na czczo (<100 mg/dl) & masa urodzenia	42	0,10	0,524
Glukoza na czczo (< 100 mg/dl) & długość trwania ciąży	53	0,09	0,507

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

W dniu badania w grupie kontrolnej stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy stężeniem insuliny na czczo a ciśnieniem skurczowym krwi, a także dodatnią korelację pomiędzy stężeniem glukozy na czczo a wartościami ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego.

**Tab. 91.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki lipidowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masą urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie badanej w dniu badania

Para zmiennych	Korelacja Spearmana		
	N	R	p
Cholesterol całkowity [mg/dl] & WC SDS	84	-0,16	0,145
Cholesterol całkowity [mg/dl] & MC SDS	84	-0,17	0,112
cholesterol całkowity [mg/dl] & BMI	84	-0,17	0,117
Cholesterol całkowity [mg/dl] & RR skurczowe	74	-0,09	0,464
Cholesterol całkowity [mg/dl] & RR rozkurczowe	74	-0,04	0,716
Cholesterol całkowity [mg/dl] & masa urodzeniowa	81	0,30	<b>0,00653</b>
Cholesterol całkowity [mg/dl] & długość trwania ciąży	81	0,23	<b>0,0432</b>
HDL -cholesterol & WC SDS	84	-0,11	0,300
HDL-cholesterol & MC SDS	84	-0,29	<b>0,00859</b>
HDL-cholesterol & BMI	84	-0,46	<b>0,00001</b>
HDL –cholesterol & RR skurczowe	74	-0,37	<b>0,00138</b>
HDL –cholesterol & RR rozkurczowe	74	-0,26	<b>0,0233</b>
HDL-cholesterol & masa urodzeniowa	81	0,14	0,220
HDL-cholesterol & długość trwania ciąży	81	-0,02	0,871
LDL-cholesterol & WC SDS	82	-0,06	0,589
LDL-cholesterol & MC SDS	82	-0,10	0,353
LDL –cholesterol & BMI	82	-0,14	0,198
LDL -cholesterol & RR skurczowe	73	-0,03	0,814
LDL -cholesterol & RR rozkurczowe	73	-0,04	0,767
LDL –cholesterol & masa urodzeniowa	79	0,32	<b>0,00354</b>
LDL -cholesterol & długość trwania ciąży	79	0,28	0,013

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

W dniu badania w grupie badanej stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy poziomem cholesterolu całkowitego a masą urodzeniową i tygodniem rozwiązania ciąży oraz pomiędzy poziomem HDL cholesterolu a masą ciała, BMI, wartościami ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego. Stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy wartością LDL cholesterolu a masą urodzeniową i długością trwania ciąży.



**Tab. 92.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki lipidowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masą urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie kontrolnej

Para zmiennych	Korelacja Spearmana		
	N	R	p
Cholesterol całkowity [mg/dl] & WC SDS	80	-0,09	0,435
Cholesterol całkowity [mg/dl] & MC SDS	80	-0,06	0,603
Cholesterol całkowity [mg/dl] & BMI	80	0,09	0,430
Cholesterol całkowity [mg/dl] & RR skurczowe	50	-0,17	0,232
Cholesterol całkowity [mg/dl] & RR rozkurczowe	50	0,14	0,349
Cholesterol całkowity [mg/dl] & masa urodzeniowa	44	-0,07	0,661
Cholesterol całkowity [mg/dl] & długość trwania ciąży	55	0,08	0,576
HDL-cholesterol & WC SDS	80	0,29	<b>0,0101</b>
HDL-cholesterol & MC SDS	80	0,02	0,878
HDL-cholesterol & BMI	80	-0,15	0,175
HDL-cholesterol & RR skurczowe	50	-0,50	<b>0,00025</b>
HDL-cholesterol & RR rozkurczowe	50	-0,02	0,885
HDL-cholesterol & masa urodzeniowa	44	0,08	0,628
HDL-cholesterol & długość trwania ciąży	55	0,11	0,441
LDL-cholesterol & WC SDS	80	-0,18	0,111
LDL-cholesterol & MC SDS	80	-0,11	0,333
LDL-cholesterol & BMI	80	0,06	0,601
LDL -cholesterol & RR 5 skurczowe	50	-0,10	0,490
LDL-cholesterol & RR 6 rozkurczowe	50	0,17	0,234
LDL -cholesterol & masa urodzeniowa	44	-0,13	0,402
LDL -cholesterol & długość trwania ciąży	55	0,01	0,922

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

W dniu badania w grupie kontrolnej stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy poziomem HDL-cholesterolu a wysokością ciała oraz wartościami ciśnienia skurczowego w dniu badania.

**Tab. 93.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki lipidowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masą urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie badanej

Para zmiennych	Korelacja Spearmana		
	N	R	p
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & WC SDS	82	0,02	0,854
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & MC SDS	82	0,15	0,177
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & BMI	82	0,23	<b>0,0369</b>
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & RR skurczowe	73	0,25	<b>0,0340</b>
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & RR rozkurczowe	73	0,14	0,223
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & masa urodzeniowa	79	0,12	0,299
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & długość trwania ciąży	79	0,21	<u>0,0608</u>
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & WC SDS	84	-0,03	0,754
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & MC SDS	84	0,16	0,136
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & BMI	84	0,32	0,00299
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & RR skurczowe	74	0,30	<b>0,00898</b>
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & RR rozkurczowe	74	0,20	<b>0,0860</b>
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & masa urodzeniowa	81	0,06	0,574
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & długość trwania ciąży	81	0,18	0,109
Trójglicerydy & WC SDS	84	-0,05	0,660
Trójglicerydy & MC SDS	84	0,13	0,230
Trójglicerydy & BMI	84	0,30	<b>0,00623</b>
Trójglicerydy & RR skurczowe	74	0,28	0,0174
Trójglicerydy & RR rozkurczowe	74	0,21	0,0684
Trójglicerydy & masa urodzeniowa	81	-0,04	0,704
Trójglicerydy & długość trwania ciąży	81	0,00	0,976

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

Różnice na granicy istotności statystycznej zostały wyróżnione za pomocą podkreślenia.

W grupie badanej w dniu wizyty stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy wartością ilorazu LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu a BMI oraz wartością ciśnienia skurczowego.

Stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy wartością ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu a BMI oraz wartością ciśnienia skurczowego. Stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy poziomem trójglicerydów a BMI.

**Tab. 94.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki lipidowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masą urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie kontrolnej

Para zmiennych	Korelacja Spearmana		
	N	R	p
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & WC SDS	80	-0,30	<b>0,00727</b>
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & MC SDS	80	-0,09	0,406
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & BMI	80	0,14	0,209
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & RR skurczowe	50	0,19	0,189
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & RR rozkurczowe	50	0,15	0,310
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & masa urodzeniowa	44	-0,11	0,458
LDL-cholesterol/HDL-cholesterol & długość trwania ciąży	55	0,03	0,823
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & WC SDS	80	-0,33	<b>0,00269</b>
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & MC SDS	80	-0,07	0,526
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & BMI	80	0,20	0,0756
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & RR skurczowe	50	0,27	0,0593
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & RR rozkurczowe	50	0,15	0,299
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & masa urodzeniowa	44	-0,13	0,386
Cholesterol całkowity/HDL-cholesterol & długość trwania ciąży	55	0,00	0,994
Trójglicerydy & WC SDS	80	-0,15	0,178
Trójglicerydy & MC SDS	80	0,04	0,714
Trójglicerydy & BMI	80	0,32	<b>0,00363</b>
Trójglicerydy & RR skurczowe	50	0,32	<b>0,0226</b>
Trójglicerydy & RR rozkurczowe	50	0,14	0,330
Trójglicerydy & masa urodzeniowa	44	-0,05	0,749
Trójglicerydy & długość trwania ciąży	55	0,00	0,960

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

Różnice na granicy istotności statystycznej zostały wyróżnione za pomocą podkreślenia.

W grupie kontrolnej w dniu wizyty stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy wartością ilorazu LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu oraz wartością ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu a wysokością ciała.

Stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy poziomem trójglicerydów a wartością BMI i ciśnienia skurczowego

**Tab. 95.** Korelacja pomiędzy wartością parametrów aterogennych a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie badanej

Para zmiennych	Korelacja Spearmana		
	N	R	p
Wskaźnik Castelli & WC SDS	84	-0,03	0,754
Wskaźnik Castelli & MC SDS	84	0,16	0,136
Wskaźnik Castelli & BMI	84	0,32	<b>0,00299</b>
Wskaźnik Castelli & RR skurczowe	74	0,30	<b>0,00898</b>
Wskaźnik Castelli & RR rozkurczowe	74	0,20	0,0860
Wskaźnik Castelli & masa urodzeniowa	81	0,06	0,574
Wskaźnik Castelli & długość trwania ciąży	81	0,18	0,109
Wskaźnik AIP & WC SDS	84	-0,01	0,924
Wskaźnik AIP & MC SDS	84	0,19	0,0779
Wskaźnik AIP & BMI	84	0,40	<b>0,00018</b>
Wskaźnik AIP & RR skurczowe	74	0,33	<b>0,00427</b>
Wskaźnik AIP & RR rozkurczowe	74	0,26	<b>0,0245</b>
Wskaźnik AIP & masa urodzeniowa	81	-0,08	0,483
Wskaźnik AIP & długość trwania ciąży	81	-0,02	0,864

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

W dniu badania w grupie badanej zaobserwowałam istotną statystycznie korelację pomiędzy wartością wskaźnika Castelli a BMI i wartością RR skurczowego. Stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika AIP a wartością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego i BMI. Obserwowałam trend w zależności pomiędzy wartością wskaźnika Castelli a wartością ciśnienia rozkurczowego.

**Tab. 96.** Korelacja pomiędzy wartością parametrów aterogennych a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masą urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie kontrolnej

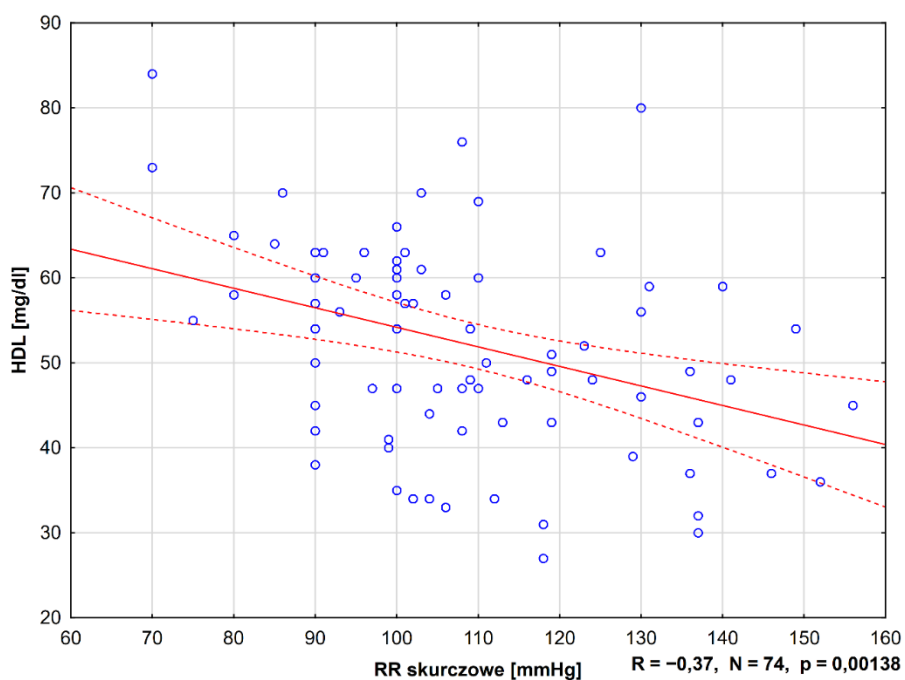
Para zmiennych	Korelacja Spearmana		
	N	R	p
Wskaźnik Castelli & WC SDS	80	-0,33	<b>0,00269</b>
Wskaźnik Castelli & MC SDS	80	-0,07	0,526
Wskaźnik Castelli & BMI	80	0,20	<u>0,0756</u>
Wskaźnik Castelli & RR skurczowe	50	0,27	<u>0,0593</u>
Wskaźnik Castelli & RR rozkurczowe	50	0,15	0,299
Wskaźnik Castelli & masa urodzeniowa	44	-0,13	0,385
Wskaźnik Castelli & długość trwania ciąży	55	0,00	0,995
Wskaźnik AIP & WC SDS	80	-0,22	<b>0,0490</b>
Wskaźnik AIP & MC SDS	80	0,02	0,878
Wskaźnik AIP & BMI	80	0,31	<b>0,00585</b>
Wskaźnik AIP & RR skurczowe	50	0,42	<b>0,00215</b>
Wskaźnik AIP & RR rozkurczowe	50	0,14	0,343
Wskaźnik AIP & masa urodzenia	44	-0,06	0,717
Wskaźnik AIP & długość trwania ciąży	55	0,00	0,990

Boldem oznaczono różnice statystyczne istotnie

Różnice na granicy istotności statystycznej zostały wyróżnione za pomocą podkreślenia.

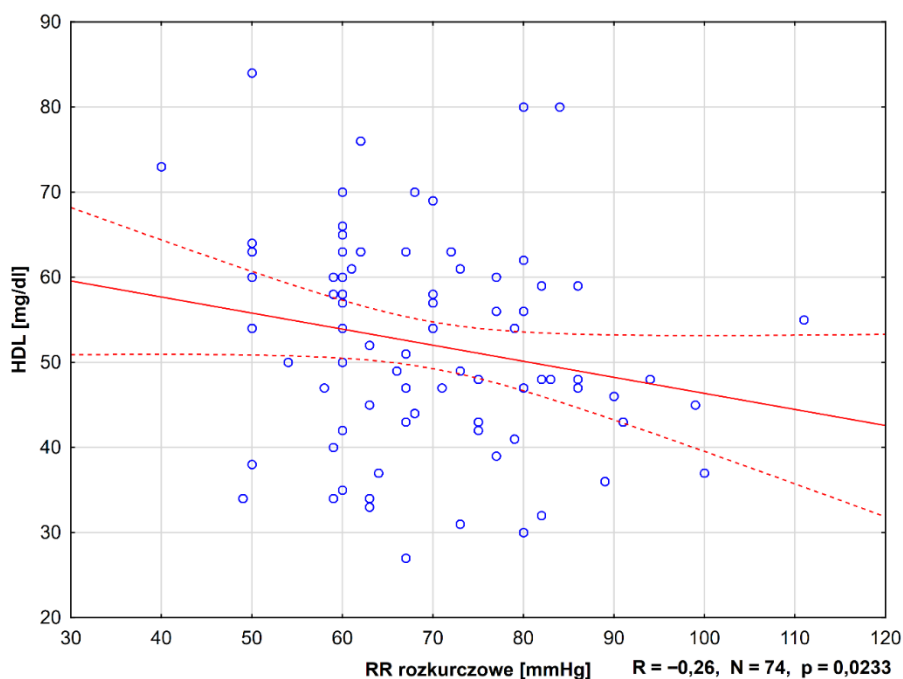
W dniu badania w grupie kontrolnej zaobserwowałam istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika Castelli a wysokością ciała. Stwierdziłam również istotną dodatnią korelację pomiędzy wartością wskaźnika AIP a wysokością ciała, wartością BMI i ciśnienia skurczowego. Obserwowałam trend pomiędzy wartością wskaźnika Castelli a wartością BMI oraz wartością ciśnienia skurczowego.

Na rycinach 3, 4, 5, 6, 7 i 8 przedstawiono korelacje pomiędzy stężeniem HDL-cholesterolu a wartością ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego oraz pomiędzy wartością ilorazu cholesterolu LDL-cholesterolu i HDL-cholesterolu a wartością BMI oraz wartością ciśnienia skurczowego, pomiędzy wartością stosunku cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu oraz poziomem trójglicerydów a wartością BMI.



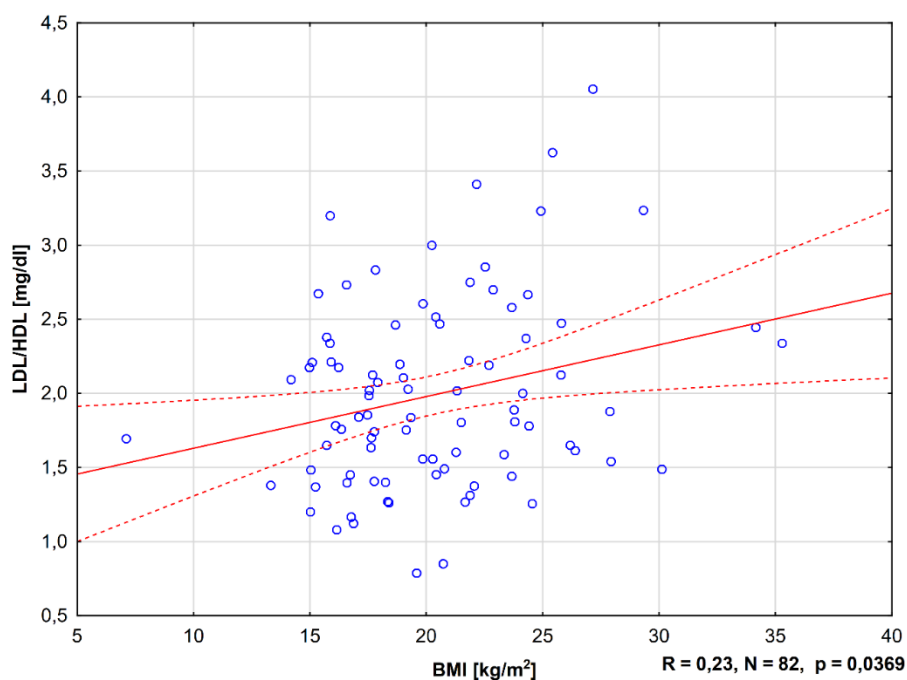
**Ryc. 3.** Korelacja pomiędzy wartością HDL-cholesterolu a wartością ciśnienia skurczowego w grupie badanej w dniu badania

W grupie badanej zaobserwowałam istotną ujemną korelację poziomu HDL-cholesterolu a wartością ciśnienia skurczowego ( $R = -0,37$ ,  $p = 0,00138$ ).



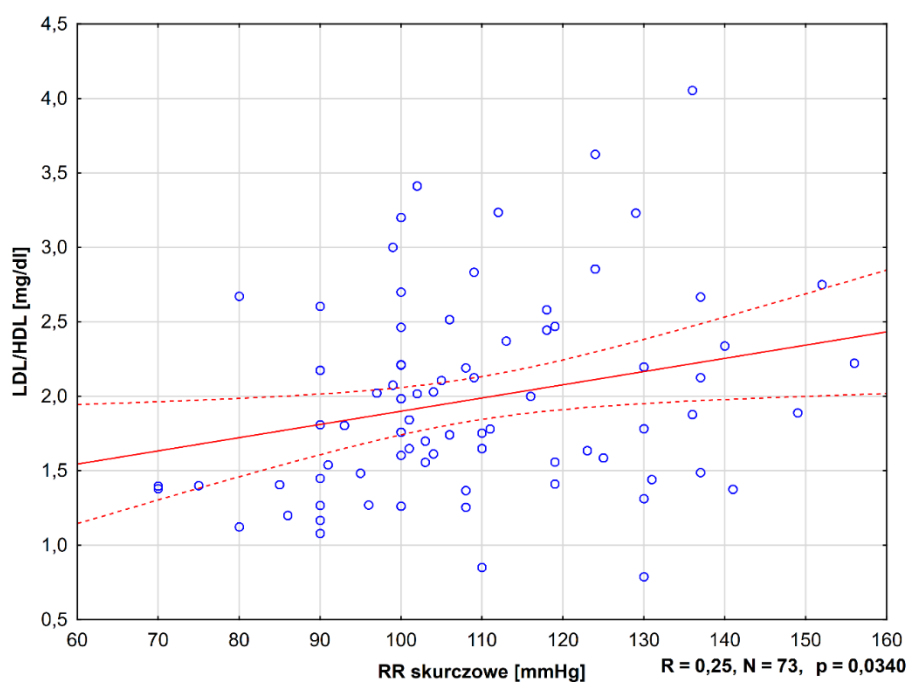
**Ryc. 4.** Korelacja pomiędzy wartością HDL-cholesterolu a wartością ciśnienia rozkurczowego w grupie badanej w dniu badania

W grupie badanej zaobserwowałam istotną ujemną korelację poziomu HDL-cholesterolu z wartością ciśnienia rozkurczowego ( $R = -0,26$ ,  $p = 0,0233$ ).



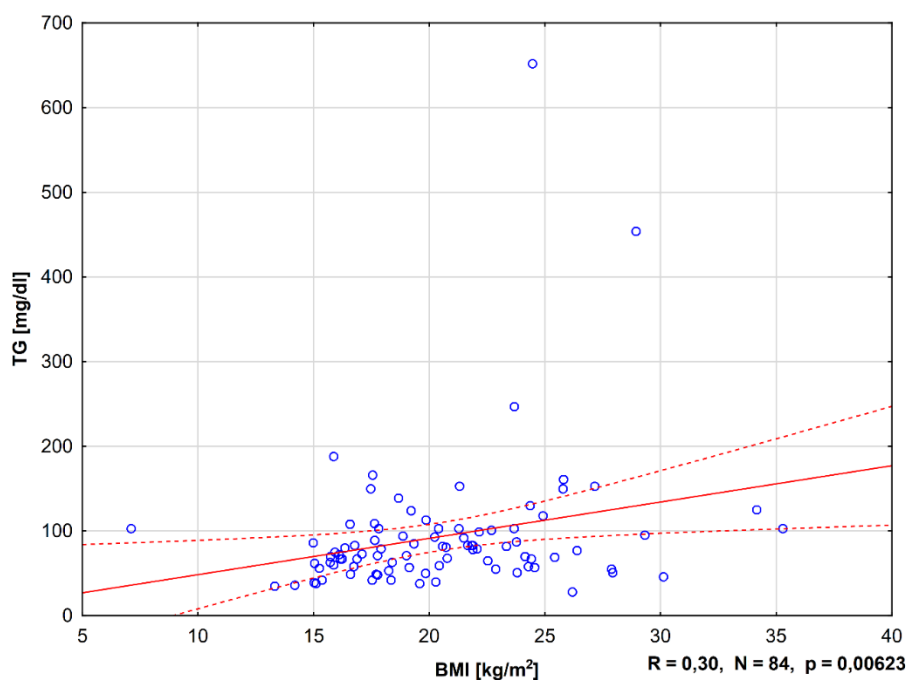
**Ryc. 5** Korelacja pomiędzy wartością LDL-cholesterolu a wartością BMI w grupie badanej w dniu badania

W dniu badania w grupie badanej wartość stosunku LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu istotnie korelowała z wartością BMI ( $R = -0,23$ ,  $p = 0,0369$ ).



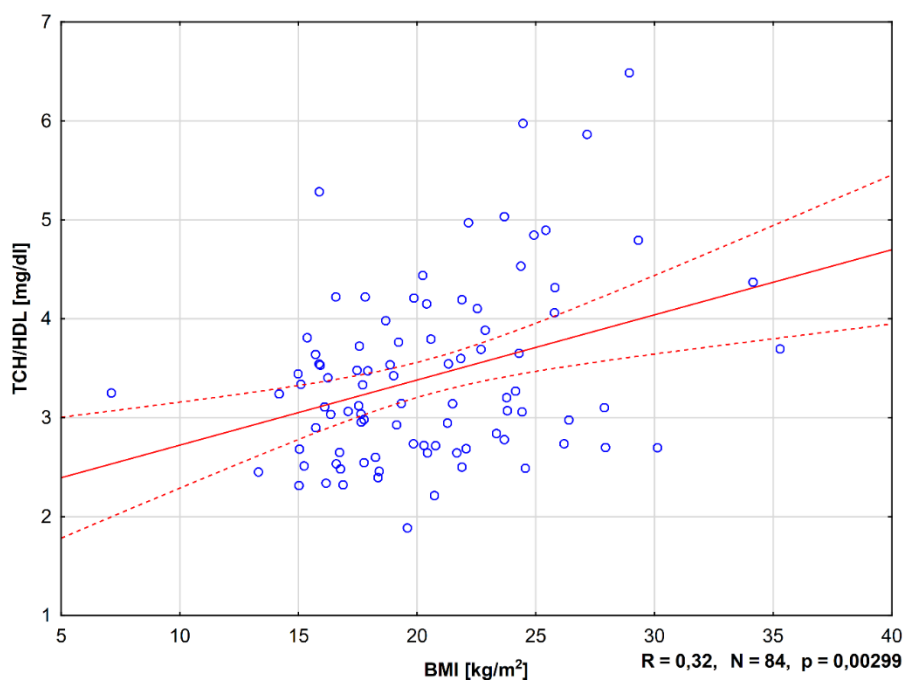
**Ryc. 6.** Korelacja pomiędzy wartością LDL-cholesterolu a wartością ciśnienia skurczowego w grupie badanej w dniu badania

W dniu badania w grupie badanej wartość ilorazu LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu istotnie korelowała z wartością ciśnienia skurczowego ( $R = -0,25$ ,  $p = 0,0340$ ).



**Ryc. 7.** Korelacja pomiędzy poziomem trójglicerydów a wartością BMI w grupie badanej w dniu badania

W dniu badania w grupie badanej poziom trójglicerydów istotnie korelował z wartością BMI ( $R = -0,30$ ,  $p = 0,00623$ ).



**Ryc. 8.** Korelacja pomiędzy wartością ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu a wartością BMI w grupie badanej w dniu badania

W grupie badanej w dniu badania wartość stosunku cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu istotnie korelowała z wartością ciśnienia skurczowego ( $R = -0,32$ ,  $p = 0,00299$ ).



### 8.3. Analiza polimorfizmów IKZF-1 w grupach badanej i kontrolnej

W przeprowadzonej analizie genetycznej nie stwierdziłam obecności żadnego polimorfizmu genu *IKZF1* i czynnika transkrypcyjnego IKAROS w grupie badanej oraz grupie kontrolnej. Żaden z opisywanych polimorfizmów mogących predysponować do wystąpienia zaburzeń metabolicznych nie został potwierdzony. Mimo braku stwierdzenia polimorfizmu genu *IKZF1* oraz czynnika transkrypcyjnego IKAROS u osób z grupy badanej oraz kontrolnej u 5 z nich stwierdzono polimorfizmy innych genów.

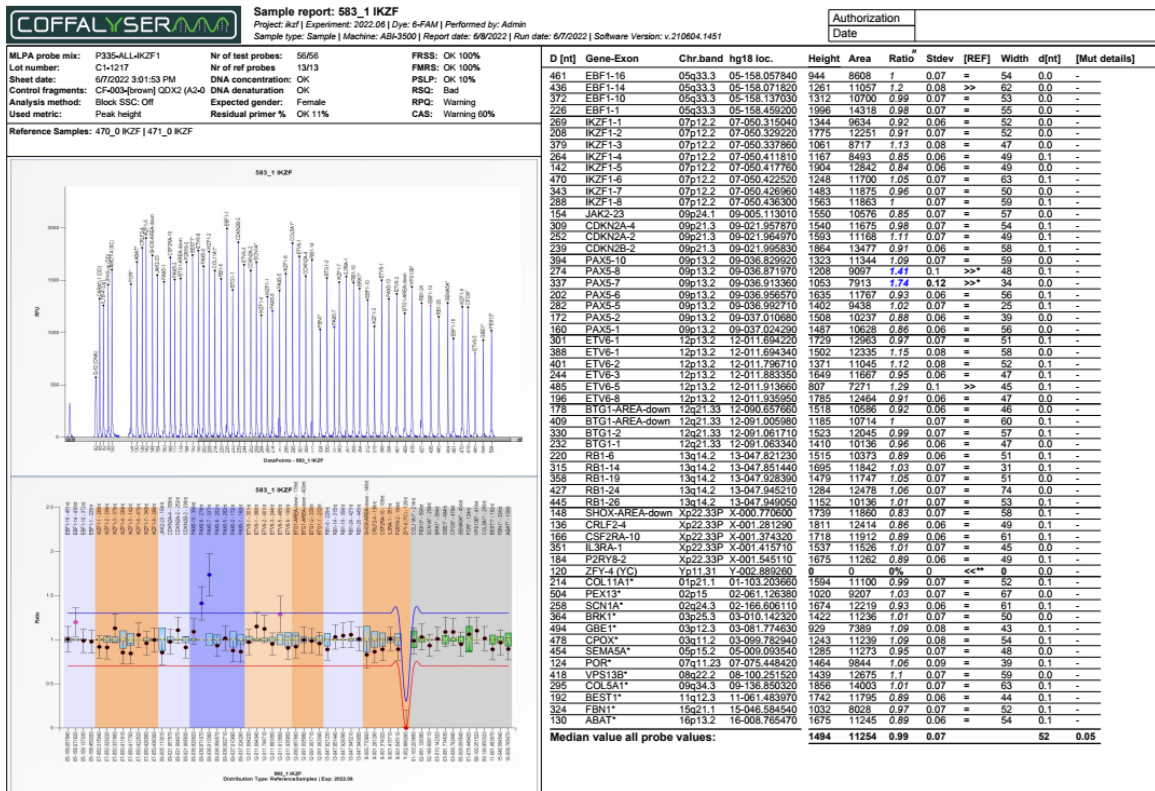
Przeprowadzona analiza genetyczna wykazała nieopisywane w literaturze zaburzenia. Stwierdzone zostały u 5 osób z obu grup, w tym u 4 osób z grupy kontrolnej (próbki numer 698, 799, 966, 574) i 1 z grupy badanej (próbka numer 583).

- **W próbce nr 583 uwidoczniło się amplifikację eksonów 7 i 8 genu *PAX5*.**

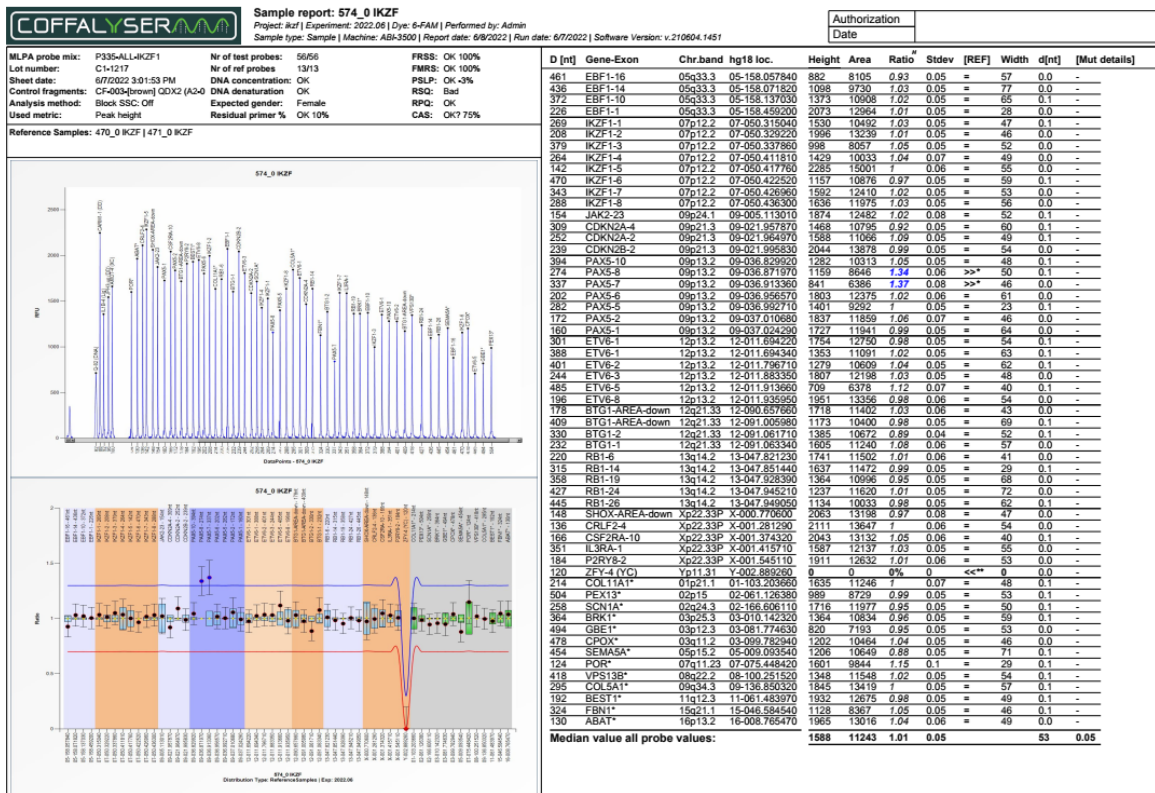
Próbka nr 583 należała do pacjentki z grupy badanej. W dniu badania dziewczynka miała 17 lat i 6 miesięcy, jej masa ciała wynosiła 56,7 kg, wzrost wynosił 166 cm, indeks BMI wynosił 20,3 kg/m<sup>2</sup> i mieścił się w granicach normy (50c dla BMI). Dziewczynka urodziła się w 40 hbd z masą urodzeniową 3870 g i długością 40 cm. Pacjentka była leczona wg protokołu ALL IC 2002. Z odchyień w badaniach metabolicznych w trakcie leczenia obserwowano nieprawidłową glikemię na czczo przez rozpoczęciem leczenia ALL (104 mg/dl) oraz w fazie indukcji remisji (115 mg/dl), podwyższony poziom cholesterolu całkowitego (186 mg/dl) i LDL-cholesterolu (121 mg/dl), pozostałe wyniki mieściły się w granicach normy – HDL-cholesterol wynosił 49 mg/dl, trójglicerydy 82 mg/dl. W dniu badania obserwowano podwyższony poziom insuliny na czczo (16,8 µIU/ml), HOMA-IR wynosił 3,48.

- **W próbce nr 574 uwidoczniło się amplifikację eksonów 7 i 8 genu *PAX5*.**

Próbka nr 574 należała do pacjentki z grupy kontrolnej. W dniu badania dziewczynka miała 10 lat i 2 miesiące, jej masa ciała wynosiła 20,75 kg, wzrost wynosił 125,5 cm, indeks BMI wynosił 12,8 kg/m<sup>2</sup> (BMI SDS wynosił >-2,0) i mieścił się poniżej granicy normy. Dziewczynka urodziła się w 40 hbd z masą urodzeniową 3540 g. Wśród zaburzeń metabolicznych obserwowałam nieznacznie podwyższony poziom insuliny na czczo (11,5 µIU/ml), HOMA-IR wynosił 2,21, pozostałe wyniki mieściły się w granicach normy – cholesterol całkowity wynosił 156 mg/dl, HDL-cholesterol wynosił 59 mg/dl, LDL-cholesterol wynosił 90 mg/dl, trójglicerydy 35 mg/dl. Obwód pasa mierzony w dniu badania u pacjentki wynosił 50 cm, ciśnienie tętnicze wynosił 70/50 mmHg.



Ryc. 9. Wynik analizy genetycznej próbki nr 583



- **W próbce nr 698 (mężczyzna z grupy kontrolnej) stwierdzono heterozygotyczną duplikację *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*.**

W dniu badania był w wieku 19 lat i 11 miesięcy, jego masa ciała wynosiła 71,1 kg, wzrost wynosił 177,7 cm, BMI wynosiło 22,7 kg/m<sup>2</sup>. Z zaburzeń metabolicznych stwierdzono obniżony poziom HDL-cholesterolu (35 mg/dl) oraz podwyższony poziom insuliny na czczo (15,9 µIU/ml) i trójglicerydów (158 mg/dl), pozostałe wyniki mieściły się w granicach normy – cholesterol całkowity wynosił 138 mg/dl, LDL-cholesterol wynosił 69 mg/dl, HOMA-IR wynosił 3,49.

- **W próbce nr 799 stwierdzono heterozygotyczną duplikację *P2RY8*.**

Badany materiał należał do pacjentki z grupy kontrolnej. W dniu badania pacjentka miała 15 lat i 1 miesiąc, jej masa ciała wynosiła 69,1 kg, wzrost wynosił 161 cm, indeks BMI wynosił 26,6 kg/m<sup>2</sup>, i mieścił się w granicach normy. Z nieprawidłowości stwierdziłam nieznacznie podwyższony poziom cholesterolu całkowitego (176 mg/dl), pozostałe wyniki mieściły się w granicach normy – HDL-cholesterol wynosił 56 mg/dl, LDL-cholesterol wynosił 106 mg/dl, trójglicerydy 68 mg/dl, HOMA-IR wynosił 2,00.

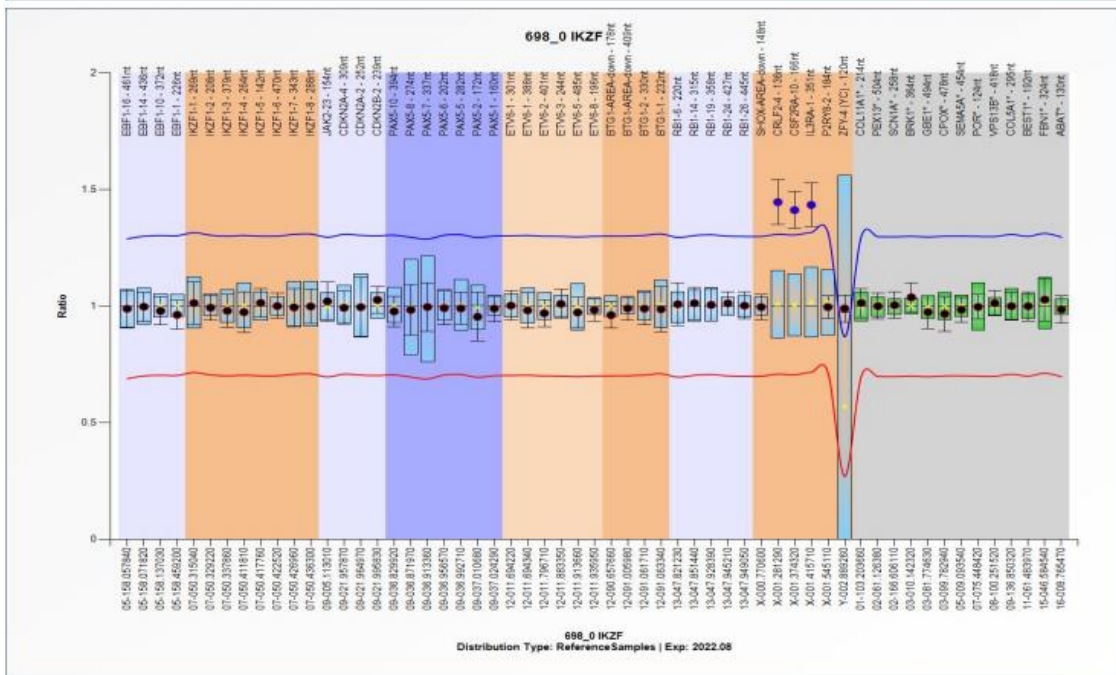
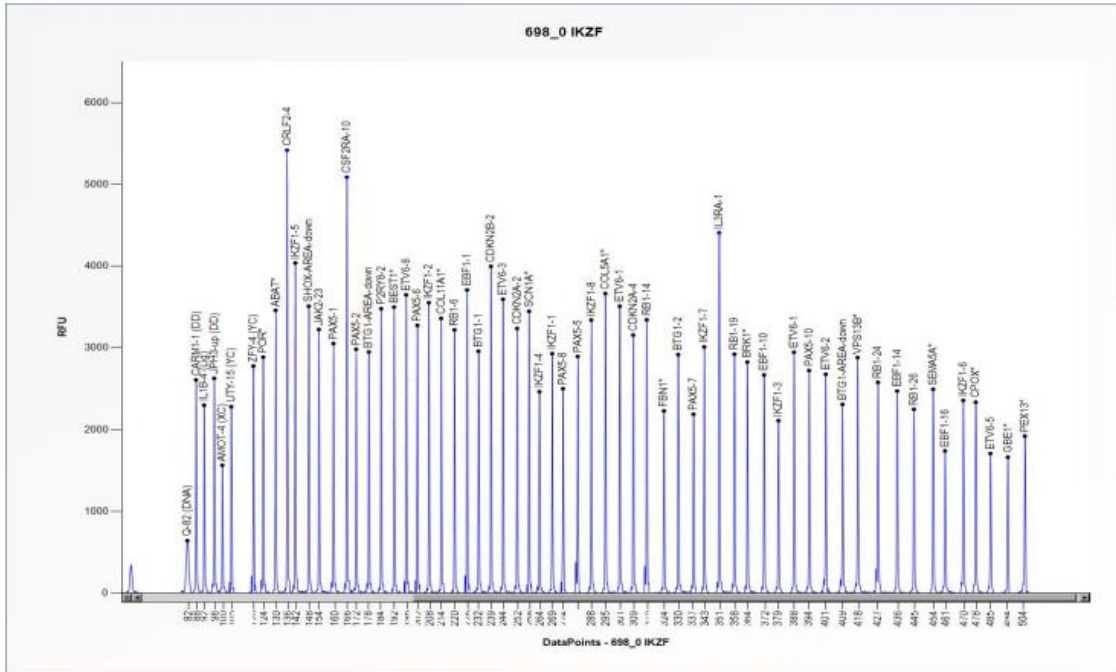
- **W próbce nr 966 stwierdzono heterozygotyczną delecję *PAX7* i 8.**

Badany materiał należał do pacjenta z grupy kontrolnej. W dniu badania mężczyzna miał 18 lat i 8 miesięcy, jego masa ciała wynosiła 75,4 kg, a wzrost 176 cm, indeks BMI wynosił 24,2 kg/m<sup>2</sup>. Stwierdziłam podwyższony poziom cholesterolu całkowitego (190 mg/dl) oraz LDL- cholesterolu (123 mg/dl), pozostałe wyniki mieściły się w granicach normy- HDL cholesterol wynosił 41 mg/dl, trójglicerydy 127 mg/dl, HOMA-IR wynosił 1,98. Obwód pasa mierzony w dniu badania u pacjenta wynosił 82 cm.

U pacjentki nr 583 z grupy badanej obserwowano 1 cechę MetS (poziom glukozy >100 mg/dl). U pacjentek nr 574 i 799 i pacjenta nr 966 z grupy kontrolnej nie obserwowano żadnej z cech MetS. Pacjent nr 698 (mężczyzna z grupy kontrolnej) spełniał dwa kryteria MetS (obniżony poziom HDL-cholesterolu i podwyższony poziom trójglicerydów).

MLPA probe mix:	P335-ALL-IKZF1	Nr of test probes:	57/57	FRSS:	OK 100%	Authorization	Date
Lot number:	C1-1217	Nr of ref probes:	13/13	FMRS:	OK 100%	_____	_____
Sheet date:	6/7/2022 3:01:53 PM	DNA concentration:	OK	PSLP:	OK 3%	_____	_____
Control fragments:	CF-003[brown] QDX2 (A2-0)	DNA denaturation:	OK	RSQ:	OK	_____	_____
Analysis method:	Block SSC: On	Expected gender:	Male	RPQ:	OK	_____	_____
Used metric:	Peak height	Residual primer %:	OK 10%	CAS:	OK 100%	_____	_____

Reference Samples: [All samples] 698\_0 IKZF | 700\_0 IKZF | 701\_0 IKZF | 702\_0 IKZF | 703\_0 IKZF | 706\_0 IKZF | 710\_0 IKZF | 711 IKZF | 712 IKZF | 713 IKZF | 717 IKZF | 77 9 IKZF | 782 IKZF | 783 IKZF | 784 IKZF | 785 IKZF | 792 IKZF | 793 IKZF | 794 IKZF | 795 IKZF | 796 IKZF | 797 IKZF | 798 IKZF | 799 IKZF | 811 IKZF&...;

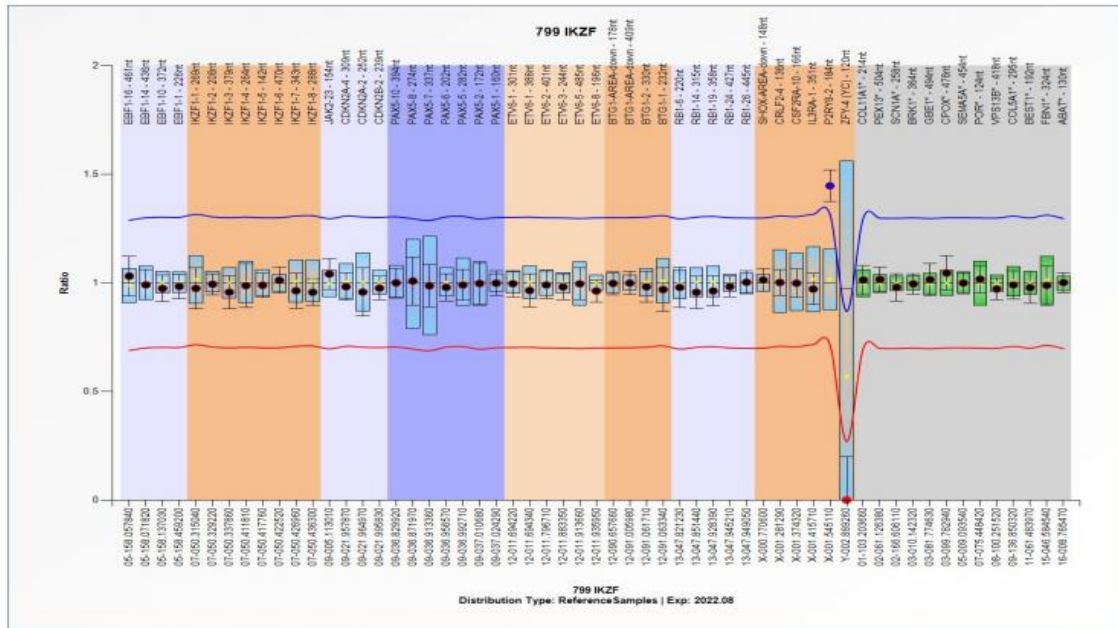
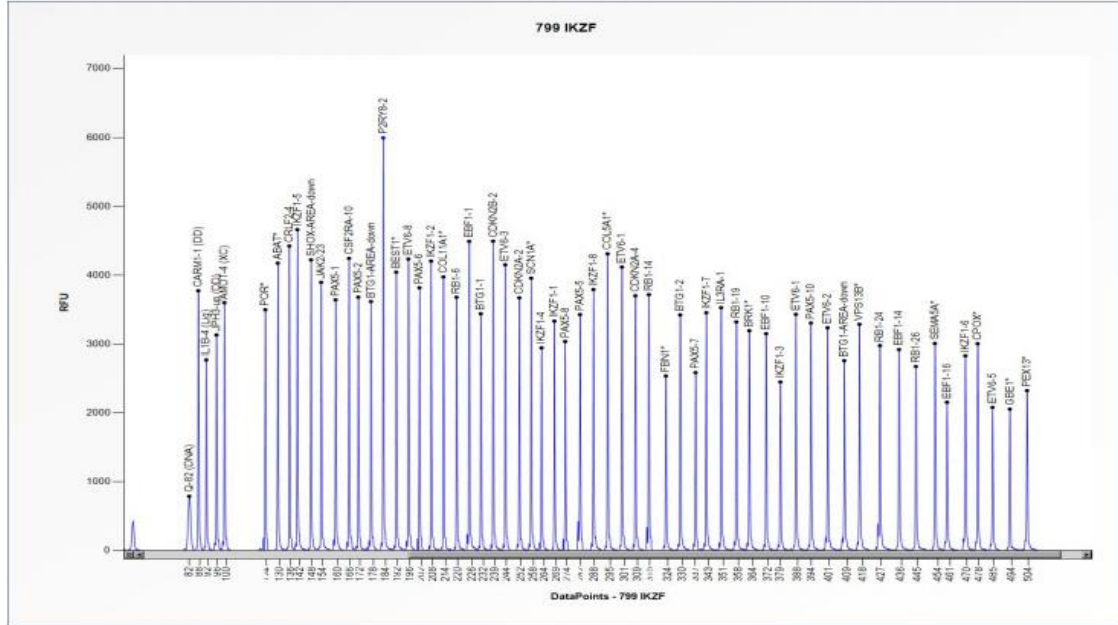


Essential information on the use of this product is present in the product description which is available on <http://www.mpa.com>. For questions, mailto:info@mpa.com. MRC-Holland does not and cannot warrant the performance or results you may obtain by using the software. In no event will MRC-Holland be liable for any damages, claims or costs whatsoever or any consequential, indirect, incidental, damages, or any lost profits or lost savings, even if an MRC-Holland representative has been advised of the possibility of such loss, damages, claims or costs.

Ryc. 11. Wynik analizy genetycznej próbki nr 698

MLPA probe mix:	P335-ALL-IKZF1	Nr of test probes:	56/56	FRSS:	OK 100%	Authorization	Date
Lot number:	C1-1217	Nr of ref probes:	13/13	FMRS:	OK 100%		
Sheet date:	6/7/2022 3:01:53 PM	DNA concentration:	OK	PSLP:	OK 6%		
Control fragments:	CF-003[green] QDX2 (A2-0	DNA denaturation:	OK	RSQ:	OK		
Analysis method:	Block SSC: On	Expected gender:	Female	RPQ:	OK		
Used metric:	Peak height	Residual primer %	OK 10%	CAS:	OK 100%		

Reference Samples: [All samples] 698\_0 IKZF | 700\_0 IKZF | 701\_0 IKZF | 702\_0 IKZF | 703\_0 IKZF | 706\_0 IKZF | 710\_0 IKZF | 711 IKZF | 712 IKZF | 713 IKZF | 717 IKZF | 77 9 IKZF | 782 IKZF | 783 IKZF | 784 IKZF | 785 IKZF | 792 IKZF | 793 IKZF | 794 IKZF | 795 IKZF | 796 IKZF | 797 IKZF | 798 IKZF | 799 IKZF | 811 IKZF&...;

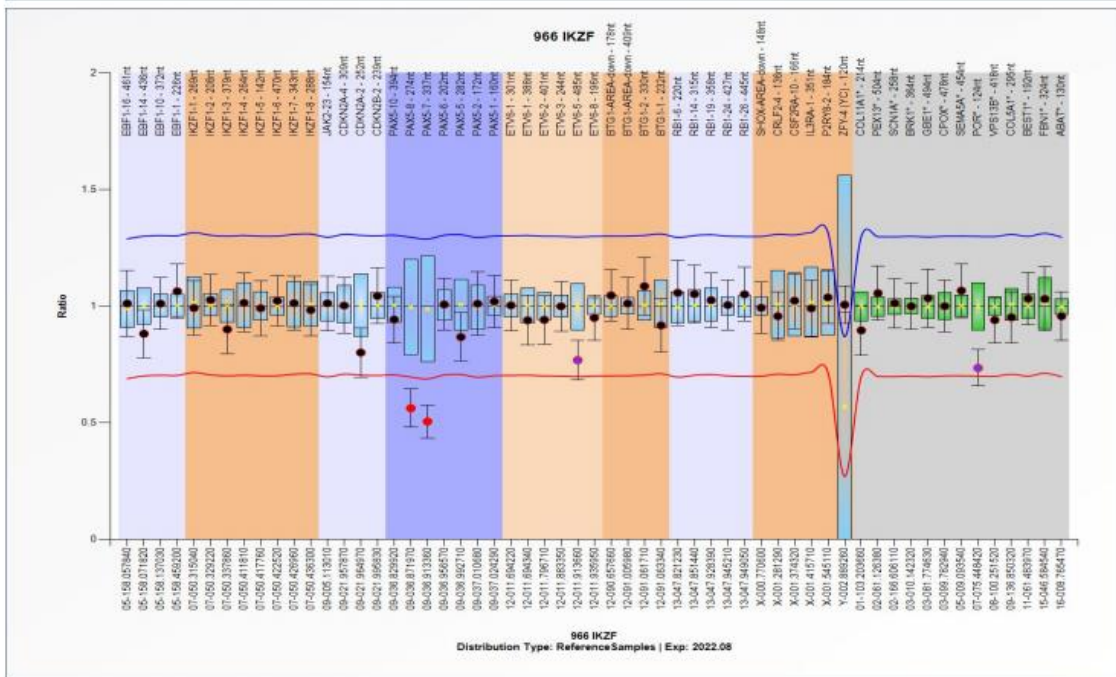
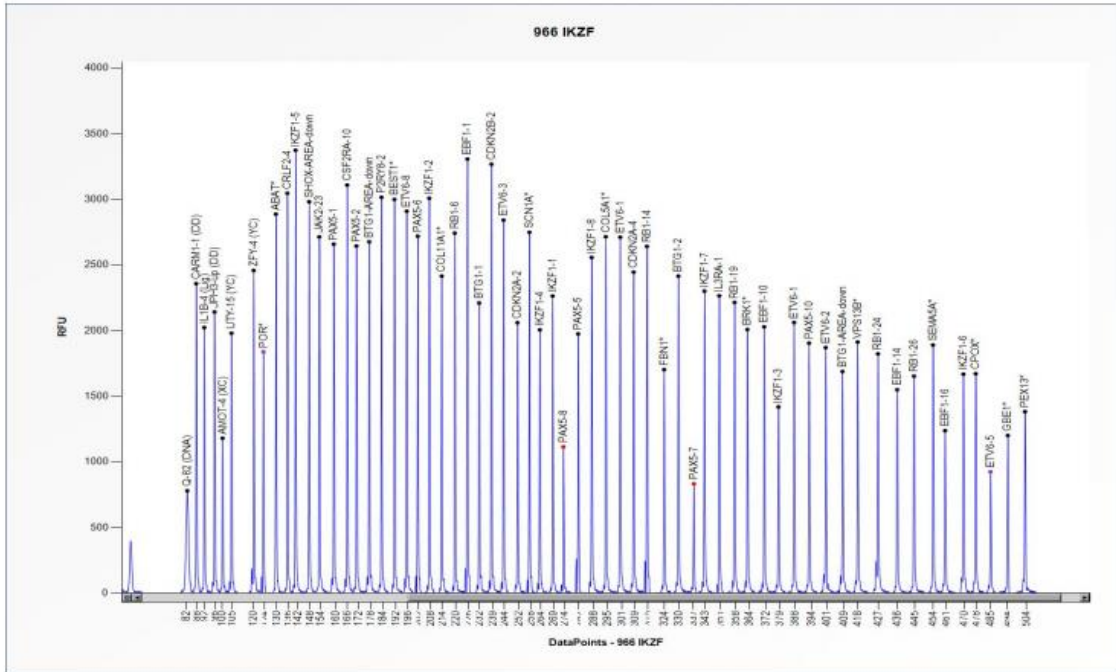


Essential information on the use of this product is present in the product description which is available on <http://www.mpa.com>. For questions, <mailto:info@mpa.com>.  
 MRC-Holland does not and cannot warrant the performance or results you may obtain by using the software. In no event will MRC-Holland be liable for any damages, claims or costs whatsoever or any consequential, indirect, incidental, damages, or any lost profits or lost savings, even if an MRC-Holland representative has been advised of the possibility of such loss, damages, claims or costs.

Ryc. 12. Wynik analizy genetycznej próbki nr 799

MLPA probe mix:	P335-ALL-IKZF1	Nr of test probes:	57/57	FRSS:	OK 100%	Authorization	Date
Lot number:	C1-1217	Nr of ref probes:	13/13	FMRS:	OK 100%		
Sheet date:	6/7/2022 3:01:53 PM	DNA concentration:	OK	PSLP:	OK -4%		
Control fragments:	CF-003-[brown] QDX2 (A2-0)	DNA denaturation:	OK	RSQ:	OK		
Analysis method:	Block SSC: On	Expected gender:	Male	RPQ:	OK		
Used metric:	Peak height	Residual primer %:	OK 13%	CAS:	OK 100%		

Reference Samples: [All samples] 698\_0 IKZF | 700\_0 IKZF | 701\_0 IKZF | 702\_0 IKZF | 703\_0 IKZF | 706\_0 IKZF | 710\_0 IKZF | 711 IKZF | 712 IKZF | 713 IKZF | 717 IKZF | 77  
9 IKZF | 782 IKZF | 783 IKZF | 784 IKZF | 785 IKZF | 792 IKZF | 793 IKZF | 794 IKZF | 795 IKZF | 796 IKZF | 797 IKZF | 798 IKZF | 799 IKZF | 811 IKZF&...;



Essential information on the use of this product is present in the product description which is available on <http://www.mpa.com>. For questions, mailto:info@mpa.com.  
MRC-Holland does not and cannot warrant the performance or results you may obtain by using the software. In no event will MRC-Holland be liable for any damages, claims or costs whatsoever or any consequential, indirect, incidental, damages, or any lost profits or lost savings, even if an MRC-Holland representative has been advised of the possibility of such loss, damages, claims or costs.

Ryc. 13. Wynik analizy genetycznej próbki nr 966

## 9. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ I DYSKUSJA

### 9.1. Polimorfizm genu *IKZF-1* i czynnika transkrypcyjnego IKAROS a ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych i składowych zespołu metabolicznego w badanej grupie pacjentów

W niniejszej pracy poddano analizie polimorfizm genu *IKZF-1* i czynnika transkrypcyjnego IKAROS celem oceny jego znaczenia w powstawaniu zaburzeń metabolicznych u pacjentów po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej. Analiza polimorfizmu genu *IKZF-1* dotyczyła związku tego genu z występowaniem zespołu metabolicznego w badanej grupie pacjentów. Przeprowadzone przez mnie badania własne nie wykazały obecności polimorfizmu genu *IKZF-1* i czynnika transkrypcyjnego IKAROS. W trakcie analizy genetycznej pacjentów grupy badanej nie odnaleziono wśród nich osób z dodatnim wynikiem w kierunku polimorfizmu genu *IKZF-1* i czynnika transkrypcyjnego IKAROS. Mimo braku potwierdzenia polimorfizmu genu *IKZF-1* u osób w grupie badanej, u 5 osób stwierdzono polimorfizmy innych genów: *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX 7*, *PAX8*, *PAX5*. W dostępnej literaturze, nie znalazłam prac omawiających wpływ stwierdzonych polimorfizmów genetycznych na ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego u pacjentów grupy pediatrycznej po zakończonym leczeniu ALL. Uzyskane wyniki mojej analizy mogą stanowić ciekawy punkt wyjścia do dalszych badań.

W próbie nr 698 stwierdzono heterozygotyczną duplikację *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*. *IL3RA* (CD123) to podjednostka alfa receptora interleukiny 3 (IL-3), która wspólnie z podjednostką beta tworzy receptor o powinowactwie do interleukiny 3. IL-3 jest wytwarzana przez limfocyty T i kontroluje proliferację, różnicowanie oraz przeżycie komórek krwiotwórczych. *IL3RA* ulega ekspresji w ok. 80% przypadków ostrej białaczki szpikowej (AML), w ok. 59–100% klasycznych przypadków chłoniaka Hodgkina, w blastycznych plazmacytoidalnych nowotworach z komórek dendrytycznych (BPDCN) oraz zespołach mielodysplastycznych. W przeprowadzonym badaniu na modelu mysim wskazano, że przeciwciała monoklonalne blokujące wiązanie IL-3 z *IL3RA* zwiększało przeżycie myszy z AML [91]. Natomiast nadekspresja *IL3RA* na komórkach

blastycznych AML wiązała się z niekorzystnym rokowaniem dotyczącym przeżycia. Komórki wykazujące nadekspresję *IL3RA* pełnią funkcję białaczkowych komórek macierzystych poprzez inicjowanie i podtrzymywanie procesu nowotworzenia na modelach mysich z niedoborem odporności [91, 92]. W ten sposób wskazano na możliwość wykorzystania *IL3RA* jako markera do wykrywania choroby resztkowej a tym samym do przewidywania możliwości nawrotu AML u pacjentów [93, 94]. W dostępnej literaturze brak informacji dotyczącej wpływu *IL3RA* na występowanie zaburzeń metabolicznych u dzieci. W badaniu Costa i wsp. przeanalizowano grupę pacjentów w poszukiwaniu biomarkerów, które mogłyby stanowić czynnik prognostyczny wystąpienia zaburzeń metabolicznych związanych z otyłością. Zidentyfikowano 12 genów, wśród których obecny był również *IL3RA*. Wskazano na odwrotną korelację pomiędzy *IL3RA* a poziomem cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL [95]. *CRLF2* to gen czynnika podobnego do receptora cytokinowego 2. Aberracja w genie *CRFF2* powoduje aktywację szlaku sygnałowego JAK-STAT, co przyczynia się do rozwoju ALL z komórek B [96]. W pracy Hu Dou przeanalizowano grupę 271 pacjentów pediatrycznych z B-ALL. W przedstawionych wynikach wskazano na korelację pomiędzy nadekspresją *CRLF2* i *P2RY8-CRLF2* z gorszym rokowaniem dotyczącym przeżycia w grupie ALL-B [96]. Yong-Zhi Zheng i wsp. badając grupę 108 pacjentów wskazano na gorszą wczesną odpowiedź na leczenie oraz gorsze rokowanie u chorych z rearanżacją genu *P2RY8-CRLF2* [97]. Przeanalizowano grupę 167 dzieci z B-ALL wykazując istotną różnicę w 5 letnim przeżyciu wolnym od zdarzeń (EFS) pomiędzy pacjentami z nadekspresją *CRLF2* z delecją *IKZF1* oraz bez niej. To badanie wskazuje na istotną rolę nadekspresji *CRLF2* jako niezależnego czynnika prognostycznego w B-ALL [97]. Wyniki prospektywnej analizy grupy 97 pacjentów w wieku powyżej 10 lat wykazały, że pacjenci pochodzenia latynoskiego z ALL oraz z rearanżacją w czynniku podobnym do receptora cytokinowego 2 (*CRLF2r*) charakteryzowali się istotnie wyższym BMI niż pacjenci nie-*CRLF2r* (91,3c BMI vs 69,9c BMI). W tej grupie pacjentów otyłość częściej występowała u osób z *CRLF2r* niż w grupie bez tej rearanżacji [98]. Konieczna jest dalsza analiza związku pomiędzy ryzykiem rozwoju otyłości i obecnością rearanżacji *CRLF2*. W przeprowadzonej przeze mnie analizie omawiane polimorfizmy zostały stwierdzone u pacjenta płci męskiej z grupy kontrolnej w wieku 19 lat i 11 miesięcy z masą ciała 71,1 kg (50–75c) i wzrostem 177,7 cm (25–50c). Z zaburzeń u metabolicznych u pacjenta stwierdzono obniżony poziom HDL cholesterolu (35 mg/dl) oraz podwyższony poziom trójglicerydów (158 mg/dl) i podwyższony poziom insuliny na czczo (15,9  $\mu$ IU/ml). W dostępnej literaturze nie znalazłam prac, w których zostałby przeanalizowany wpływ polimorfizmu *IL3RA* na parametry gospodarki węglowodanowej. Zaobserwowana przez mnie zależność może stanowić istotny punkt wyjścia do dalszych badań.



U pacjentki nr 799 stwierdzono heterozygotyczną duplikację *P2RY8*. Hu Dou i wsp. oraz Yong-Zhi Zheng i wsp. stwierdzili korelację pomiędzy nadekspresją *CRLF2* i *P2RY8-CRLF2* a gorszym rokowaniem dotyczącym przeżycia w grupie ALL-B i gorszą wczesną odpowiedzią na leczenie [96, 97]. W mojej analizie omawiany polimorfizm został rozpoznany u pacjentki z grupy kontrolnej w wieku 15 lat i 1 miesiąc z masą ciała 69,1 kg (90–97c) i wzrostem 161 cm (25–50c), indeks BMI wynosił 26,6 kg/m<sup>2</sup> i mieścił się w granicach normy. Z zaburzeń metabolicznych u badanej stwierdzono jedynie podwyższony poziom cholesterolu całkowitego (176 mg/dl). Z uwagi na brak doniesień wskazujących na rolę *P2RY8* w występowaniu zaburzeń metabolicznych wskazana są dalsze badania mające na celu dokładniejszą analizę tego polimorfizmu i jego wpływu na zaburzenia metaboliczne.

U pacjenta nr 966 stwierdzono heterozygotyczną delecję *PAX7* i *PAX8*. W dniu badania pacjent miał 18 lat i 8 miesięcy, jego masa ciała wynosiła 75,4 kg (75–90c), a wzrost 176 cm (25–50c), indeks BMI wynosił 24,2 kg/m<sup>2</sup> (SDS BMI wynosił +1,0) i mieścił się w granicy normy. Wśród zaburzeń metabolicznych u pacjenta zaobserwowałam jedynie podwyższony poziom cholesterolu całkowitego (190 mg/dl). *PAX7* to gen, który odgrywa rolę w embriogenezie i uczestniczy w rozwoju ośrodkowego układu nerwowego (uczestniczy w różnicowaniu czaszkowych komórek grzebienia nerwowego) [99]. *PAX7* ma kluczowe znaczenie dla utrzymania populacji komórek satelitowych po urodzeniu. W pracy Rudnickiego i wsp. na modelu mysim udowodniono, że utrata funkcji *PAX7* prowadzi do spadku liczny komórek satelitowych (zaangażowanych w we wzrost i regenerację mięśni) [100].

Z uwagi na brak doniesień naukowych dotyczących metabolicznego efektu działania *PAX7* w populacji dziecięcej ALL konieczne są dalsze badania. Ujawnione u pacjenta zaburzenia gospodarki lipidowej sugerują zasadność dalszych badań związanych z obecnością genu *PAX7* a jego wpływem na przemiany lipidowe.

*PAX8* to gen ulegający ekspresji w trzustce i odgrywający znaczącą rolę w jej funkcjonowaniu. W pracy Martin-Montalvo i wsp. przedstawiono analizę mającą na celu poszukiwanie znaczenia ekspresji *PAX8* w biologii wysepek trzustkowych mysich i ludzkich. *PAX8* jest przejściowo aktywowany w wysepkach w trakcie ciąży i może pełnić funkcję ochronną wysp trzustkowych przed prozapalnym środowiskiem [101]. Podczas ciąży łożysko zwiększa wydzielanie cytokin prozapalnych wywołując obwodową oporność na insulinę. U pacjentek z cukrzycą ciążową oraz dysfunkcją tarczycy w trakcie ciąży wykryto mutację *PAX8* [101]. Wysłunięto tezę, że *PAX8* można uznać za gen promujący zaburzenia metabolizmu glukozy oraz zwrócono uwagę na to, że konieczne są dalsze badania nad tą zależnością. W przeprowadzonych przez mnie badaniach omawiany polimorfizm ujawniono u pacjenta

z grupy kontrolnej. Wśród zaburzeń metabolicznych u badanego stwierdzono podwyższony poziom cholesterolu całkowitego (190 mg/dl) oraz LDL- cholesterolu (123 mg/dl). W analizowanej literaturze nie znaleziono odniesień dotyczących związku między *PAX8* a zaburzeniami metabolicznymi w populacji dziecięcej, w związku z tym można zaproponować dalsze badania oceniające tę zależność.

W próbkach nr 574 i 583 uwidoczniono amplifikację eksonów 7 i 8 genu *PAX5*. Białko *PAX5* powstaje w limfoidalnych komórkach prekursorowych w szpiku kostnym, z których powstaną limfocyty B. W modelach mysich pozbawionych *PAX5* limfocyty B nie są wytwarzane. Obniżony poziom ekspresji genu *PAX5* zaobserwowano w glejaku astrocytarnym oraz rdzeniaku [102, 103].

W pracy Bacos i wsp. przeprowadzono analizę wysepek trzustkowych u 300 osób, znaleziono 395 genów o zróżnicowanej ekspresji u pacjentów z DM2 w tym min. *PAX5*. W komórkach z nadekspresją *PAX5* dochodzi do dysfunkcji mitochondriów co prowadzi do zaburzeń funkcji komórek beta wysp trzustkowych i rozwoju DM2. W analizie zwrócono uwagę na związek pomiędzy podwyższonym poziomem *PAX5* a zmniejszoną aktywnością mitochondriów, co prowadzi do zmniejszenia ilorazu ATP/ADP i zaburzenia wydzielania insuliny [79]. Omawiane polimorfizmy należały do pacjentki z grupy badanej (próbka nr. 583) oraz pacjentki z grupy kontrolnej (próbka nr. 574).

U pacjentki z grupy badanej w wieku 17 lat i 6 miesięcy w dniu badania masa ciała wynosiła 56,7 kg (50–75c) a wzrost 166 cm (50–75c). Pacjentka była leczona wg protokołu ALL IC 2002. Z odchyień w badaniach metabolicznych w trakcie leczenia obserwowano nieprawidłową glikemię na czczo przez rozpoczęciem leczenia ALL (104 mg/dl) oraz w fazie indukcji remisji (115 mg/dl) oraz podwyższony poziom LDL-cholesterolu (121 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (186 mg/dl). W dniu badania obserwowano podwyższony poziom insuliny na czczo 16,8  $\mu$ IU/ml). Pacjentka z grupy kontrolnej w dniu badania miała 10 lat i 2 miesiące a jej masa ciała wynosiła 20,75 kg (< 3c), wzrost 125,5 cm (< 3c). Wśród zaburzeń metabolicznych obserwowano podwyższony poziom insuliny na czczo (11,5  $\mu$ IU/ml). W analizowanej literaturze trudno odnaleźć odniesienia dotyczące związku między *PAX5* a zaburzeniami metabolicznymi w populacji dziecięcej. W związku z obserwacjami Bacos i wsp. omówionymi wyżej oraz stwierdzonymi w mojej analizie zaburzeniami gospodarki węglowodanowej u pacjentki z grupy badanej i pacjentki z grupy kontrolnej oraz polimorfizmem *PAX5* wydaje się celowe prowadzenie dalszych badań nad tym polimorfizmem i jego wpływem na ryzyko rozwoju cukrzycy t. 2. także u pacjentów, którzy w dzieciństwie przebyli leczenie chemioterapeutyczne z powodu ALL.

## **9.2. Zaburzenia metaboliczne u osób leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej w dzieciństwie**

W ostatnich latach nastąpił ogromny postęp w skuteczności leczenia ALL. Jednak pomimo poprawy efektywności terapii pacjenci poddani w dzieciństwie chemioterapii z powodu ALL rozwijają wczesne i późne następstwa leczenia. Leki, które stosowane są w terapii ALL m.in. glikokortykosteroidy zwiększają ryzyko rozwoju zaburzeń metabolicznych, które mogą ujawnić się w trakcie leczenia chemioterapeutycznego lub nawet wiele lat po jego zakończeniu.

W mojej analizie u 7,35% badanych (5 osób z 68) stwierdziłam 3 lub więcej kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego. Obecność cech zespołu metabolicznego odnotowałam u 40 pacjentów z grupy badanej oraz 18 osób z grupy kontrolnej. Stwierdziłam, że częstość występowania zespołu metabolicznego była wyższa w grupie badanej niż kontrolnej. Podobne dane przedstawiono w pracy Karakurt i wsp, w której zespół metaboliczny stwierdzono u 6,8% pacjentów po zakończeniu leczenia ALL w dzieciństwie [104]. Mohapatara i wsp. przeanalizowali grupę 76 pacjentów (mediana w dniu badania 11,9 lat), którzy zakończyli leczenie ALL. Stwierdzili występowanie zespołu metabolicznego u ok 5,2% badanych [105]. Aldhafiri i wsp. poddali analizie grupę 56 osób leczonych w przeszłości z powodu ALL, rozpoznając zespół metaboliczny u 5,4%, natomiast 7,1% pacjentów spełniało co najmniej dwa kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego wg kryteriów IDF [106]. W badaniu przeprowadzonym przez Delvin i wsp. u 239 ozdowieńców po leczeniu ALL w okresie dzieciństwa stwierdzono co najmniej 3 lub więcej składowych ZM (15,9% badanych) [107]. Częstsze występowanie zespołu metabolicznego w grupie pacjentów po ALL zaobserwował również Barbosa- Cortes i wsp. [108]. Wyniki mojej analizy są podobne do wyników uzyskanych przez cytowanych autorów co potwierdza, że ozdowieńcy po ALL częściej rozwijają powikłania metaboliczne.

Analizując wartości glikemii w swojej grupie zaobserwowałam częstsze występowanie zaburzeń węglowodanowych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej. Nieprawidłowa glikemia przed rozpoczęciem leczenia w dniu rozpoznania ALL oraz w fazie indukcji remisji ALL istotnie częściej występowała w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (16 vs 8 osób); (35 vs 8 osób). W grupie badanej wartość glikemii w fazie indukcji remisji była istotnie wyższa niż w dniu badania (95,00 vs 85,00 mg/dl) jakkolwiek nie przekraczała granicy normy. W swojej pracy przeanalizowałam wartości glikemii wśród pacjentów leczonych protokołem ALL IC 2002 albo ALL IC 2009. W grupie leczonej

protokołem ALL IC 2002 zaobserwowałam częstsze występowanie podwyższonej wartości glukozy w porównaniu do grupy leczonej protokołem ALL IC 2009. Wśród pacjentów leczonych wg protokołu ALL IC 2002 u 10 z 43 osób stwierdziłam nieprawidłowy poziom glukozy na czczo, podczas gdy nieprawidłowa glikemia występowała tylko u 2 osób z 28 leczonych protokołem ALL IC 2009. W swojej pracy analizowałam również częstość występowania nieprawidłowych wartości glukozy w zależności od płci. Stwierdziłam istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowej glikemii tylko wśród mężczyzn w grupie badanej i w grupie kontrolnej (34,375% vs 10,71%). Nirmal i wsp. analizując grupę 277 osób po zakończonym leczeniu ALL stwierdzili obecność podwyższonego poziomu glukozy na czczo u 2,5% badanych [109]. Badanie przeprowadzone przez Nottage i wsp. wykazało podobną zależność do moich obserwacji. W omawianej analizie hiperglikemii na czczo lub leczenie hiperglikemii obserwowano u 246 osób, które przeżyły ALL (31,4%), a czynnikami predykcyjnymi były płeć męska oraz starszy wiek [110].

W mojej analizie stwierdziłam istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami insuliny wśród kobiet w grupie badanej w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej. W grupie badanej nieprawidłowy poziom insuliny na czczo występował u 32 z 36 kobiet a w grupie kontrolnej u 31 z 46. Porównując pacjentów leczonych protokołem ALL IC 2002 i 2009 stwierdziłam podobną zależność jak w przypadku analizy wartości glikemii. W grupie leczonej protokołem ALL IC 2002 nieprawidłowe wartości insuliny na czczo występowały częściej. Modyfikacja protokołu leczenia ALL IC 2009 w porównaniu do protokołu ALL IC 2002 wydaje się jednym z czynników zmniejszających częstość występowania zaburzeń metabolicznych. Talvensaari w wsp. uzyskali podobne wyniki i zaobserwowali w swoim badaniu wyższe stężenia glukozy i insuliny w osoczu na czczo w grupie osób, które przeżyły leczenie przeciwnowotworowe ( $P < 0,001$  i  $P = 0,003$ ) w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto badacze zwrócili uwagę na fakt, że pacjenci w tej grupie mieli zwiększone ryzyko otyłości i hiperinsulinemii na czczo [111]. W grupie badanej stwierdziłam podobną zależność pomiędzy występowaniem otyłości a nieprawidłowymi wynikami wskaźników insulinooporności.

Stwierdziłam, że wartość wskaźnika HOMA-IR istotnie częściej była nieprawidłowa u pacjentów w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (59,7% vs 40,3%).

Podobną zależność zaobserwowałam w przypadku wskaźnika QUICKI, którego wartość była wyższa w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej (2,00 vs 1,88). Wyniki moich obserwacji są podobne do wyników pracy Mohapatary i wsp., w której stwierdził obecność insulinooporności u 17% badanych [105].

W mojej analizie wykazałam, że zaburzenia dotyczące gospodarki lipidowej częściej występują w grupie osób w przeszłości leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Opisywane różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną dotyczyły wszystkich frakcji lipidowych poza cholesterolem całkowitym.

Porównując wyniki w obu grupach stwierdziłam, że stężenie cholesterolu całkowitego w grupie badanej nie różniło się istotnie w zależności od fazy leczenia.

Nie stwierdziłam istotnej statystycznie zależności pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu cholesterolu całkowitego w zależności od płci w grupie badanej. Na uwagę zasługuje fakt, że w moim badaniu zaobserwowałam częstsze występowanie podwyższonej wartości cholesterolu całkowitego wśród pacjentów leczonych protokołem ALL IC 2002 w porównaniu z pacjentami leczonymi protokołem ALL IC 2009. Stwierdzone zaburzenie może być związane z zastosowaniem znacznie wyższych dawek glikokortykoidów w protokole z 2002 w porównaniu z dawkami zastosowanymi w protokole z 2009 r. Analizując wartości HDL- cholesterolu w trakcie leczenia ALL wykazałam istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami HDL- cholesterolu w trakcie indukcji w grupie badanej w stosunku do wartości HDL- cholesterolu w dniu badania w grupie kontrolnej. Ponadto zaobserwowałam wyższe maksymalne stężenie HDL- cholesterolu u pacjentów grupy badanej po zakończonym leczeniu chemioterapeutycznym w porównaniu do stężenia HDL-cholesterolu ocenianego w trakcie terapii indukcyjnej i podtrzymującej remisję (54,00 vs 45,00 mg/dl i 55,00 vs 48,0 mg/dl). Stwierdziłam różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowego poziomu HDL- cholesterolu wśród kobiet w grupie badanej i w grupie kontrolnej (38,89% vs 22,22%). Wśród osób płci męskiej w grupie badanej nieprawidłowy poziom HDL-cholesterolu zaobserwowałam u 12 osób. Prawidłowy poziom HDL- cholesterolu zaobserwowałam u 46 osób. Porównując wyniki w obu grupach stwierdziłam istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupie badanej i w grupie kontrolnej (28% vs 1%). Stwierdziłam istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w fazie indukcji remisji ALL w grupie badanej i w grupie kontrolnej (23% vs 1%). W grupie badanej nieprawidłowy wynik ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu po zakończeniu leczenia ALL stwierdziłam u 2 osób. Stwierdziłam różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowej wartości ilorazu w grupie badanej i w grupie kontrolnej na granicy istotności statystycznej (8% vs 1%). Wartość ilorazu stężenia cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu była istotnie wyższa w fazie indukcji w porównaniu z wartością w dniu badania (3,67 vs 3,13). Analizując

wyniki występowania nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej zaobserwowałam występowanie nieprawidłowej wartości HDL-cholesterolu u 14 osób leczonych protokołem ALL IC 2002 i u 7 osób leczonych protokołem ALL IC 2009 jednak nie była to różnica statystycznie istotna. W analizie przeprowadzonej przez Barbarosa- Cortes i wsp. przebadano 52 pacjentów (mediana wieku 12 lat i 11 miesięcy) po zakończonym leczeniu ALL co najmniej 4 lata wcześniej. Wśród wszystkich składowych zespołu metabolicznego najczęściej stwierdzono obniżony poziom HDL-cholesterolu (42% badanych) [108]. W badaniu Gurney i wsp. w grupie 75 ozdrowieńców po ALL stwierdzono, że niski poziom HDL-cholesterolu występował u 63,5% badanych w porównaniu do 42,1% w grupie kontrolnej [112]. W analizie 80 pacjentów po zakończonym leczeniu z powodu ALL Morela i wsp. zaobserwowali, że 15% z nich miało podwyższone wartości trójglicerydów, 16% ujawniło wysoki poziom LDL-cholesterolu, a 31% niski poziom HDL-cholesterolu [113]. W mojej analizie stwierdziłam istotną różnicę w stężeniu trójglicerydów w trakcie leczenia ALL. Stężenie TG było istotnie wyższe w fazie indukcji remisji oraz w fazie leczenia podtrzymującego remisję w porównaniu do stężenia trójglicerydów w dniu badania (112,50 vs 88,00 mg/dl i 115,00 vs 88,00 mg/dl). Mohapatara stwierdził obecność hipertriglicydemii u 20% badanych [105], natomiast Nottage i wsp. u blisko 1/3 spośród 246 badanych wykazali podwyższony poziom LDL-cholesterolu i/lub trójglicerydów [110]. W badaniu Belanger i wsp. analizą objęto 50 dzieci, które ukończyły chemioterapię w czasie krótszym niż 4 lata przed wykonaniem badań. Stwierdzając dyslipidemię u 30%, hipercholesterolemię u 10%, wysoki poziom LDL-cholesterolu u 10% i niski poziom HDL-cholesterolu u 16% uczestników badania [114].

Podkreślenia wymaga fakt, że analizując wyniki występowania nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej stwierdziłam występowanie podwyższonej wartości LDL-cholesterolu u 4 osób leczonych protokołem ALL IC 2002 i u 2 osób leczonych protokołem ALL IC 2009. Nieprawidłowe wartości LDL-cholesterolu częściej występowały u pacjentów leczonych protokołem ALL IC 2002. Analizując wyniki występowania nieprawidłowych wartości trójglicerydów w grupie badanej zaobserwowałam występowanie podwyższonej wartości trójglicerydów u 6 osób leczonych protokołem ALL IC 2002 i u 2 osób leczonych protokołem ALL IC 2009. Nieprawidłowe wartości trójglicerydów i LDL-cholesterolu częściej występowały u pacjentów leczonych protokołem ALL IC 2002. Podobną zależność obserwowałam analizując parametry gospodarki węglowodanowej tzn. poziom glukozy i insuliny. W protokole z 2002 r., wg którego pacjenci otrzymywali znacznie wyższe dawki glikokortykoidów obserwowano wystąpienie zaburzeń gospodarki lipidowej i węglowodanowej, których nie zaobserwowałam u pacjentów leczonych protokołem z 2009 r.

Na uwagę zasługuje zwiększona częstość występowania nieprawidłowych wartości wskaźników aterogennych w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej.

Porównując wyniki w obu grupach stwierdziłam różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowej wartości wskaźnika Castelli w grupie badanej i w grupie kontrolnej na granicy istotności statystycznej (8% vs 1%).

W grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL wszyscy pacjenci uzyskali prawidłową wartość wskaźnika AIP. Stwierdziłam istotną statystycznie różnicę pomiędzy częstością występowania nieprawidłowej wartości wskaźnika AIP w grupie badanej i w grupie kontrolnej (30% vs 60%). W literaturze są dostępne wyniki badań oceniające AIP w populacji dziecięcej oraz predykcyjny wpływ jego nieprawidłowej wartości na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u dzieci. W badaniu Sapunar i wsp. analizowano grupę 208 dzieci w wieku  $10,4 \pm 1,0$  roku, stwierdzając dyslipidemię u 38% badanych oraz istotnie większą częstość jej występowania u dzieci z otyłością (54%,  $p < 0,01$ ) i obwodem talii powyżej 90 centyla (61%;  $p < 0,01$ ). Nieprawidłowy wynik AIP stwierdzono u 54% dzieci, co wiązało się z występowaniem wysokiego ryzyka miażdżycy. Wszystkie parametry antropometryczne i insulinooporności w tym badaniu były istotnie skorelowane z AIP [115].

Wskaźniki aterogenności, a zwłaszcza AIP są skorelowane ze stanem odżywienia, otyłością brzuszną oraz parametrami insulinooporności [115]. Wykazano, że nieprawidłowe wartości wskaźników aterogennych predysponują do zwiększonego ryzyka wystąpienia zmian miażdżycowych oraz zwiększonego ryzyka chorób układu krążenia, zatem stwierdzenie nieprawidłowych wartości tych parametrów w przeprowadzonej analizie zwiększa ryzyko wystąpienia tych zaburzeń w mojej grupie badanej. W literaturze nie są dostępne prace porównujące zależność pomiędzy częstością występowania nieprawidłowych wyników wskaźników aterogennych (AIP i Castelli) a ryzykiem wystąpienia powikłań kardiometabolicznych u ozdowieńców po zakończonym leczeniu ALL. W nawiązaniu do wyników moich obserwacji konieczne wydaje się prowadzenie dalszych badań określających ryzyko występowania powikłań kardiometabolicznych u pacjentów po zakończonym leczeniu ALL w dzieciństwie.

W moich badaniach stwierdziłam istotną różnicę pomiędzy wartościami ciśnienia rozkurczowego w grupie mężczyzn w grupie badanej i grupie kontrolnej, wartości te były wyższe w grupie badanej. Nirmal i wsp. analizując grupę 277 osób po zakończonym leczeniu ALL stwierdzili obecność podwyższonego ciśnienia krwi 2,5% badanych [109]. W wielośrodkowym badaniu Harriet M Gunn oraz wsp. u 19% z 276 pacjentów po leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w dzieciństwie rozpoznano nadciśnienie tętnicze, a czynnikiem ryzyka wystąpienia była płeć męska [116]. Ociepa i wsp. w badaniu przeprowadzonym

w grupie 81 ozdrowieńców po ALL zauważył, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego może sięgać aż 37% badanych [117]. W innym badaniu autorzy opisali częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u mężczyzn z grupy badanej niż w grupie kontrolnej (29,7% vs 23,9%) [112]. Wyniki moich badań są podobne do wyników uzyskanych przez wyżej wymienionych autorów. Na podkreślenie zasługuje fakt wykazania, że płeć męska jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia nadciśnienia tętniczego w grupie ozdrowieńców po ALL.

W mojej grupie badanej stwierdziłam ważne korelacje, które mogą być w pomocne w rozpoznawaniu zaburzeń metabolicznych. W dniu wizyty stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy stężeniem insuliny na czczo a masą ciała SDS pacjentów i wartością BMI oraz pomiędzy stężeniem glukozy na czczo a BMI. Zaobserwowałam również dodatnią korelację pomiędzy stężeniem glukozy, insuliny na czczo a wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Obserwowałam dodatnią zależność pomiędzy wartością glukozy na czczo w dniu badania i masą urodzeniową. Zaobserwowany trend stanowi wartość, która umożliwia wyodrębnienie grupy pacjentów narażonych na zaburzenia gospodarki węglowodanowej na podstawie informacji uzyskanych z wywiadu okołoporodowego już w momencie przyjęcia do szpitala i jeszcze przed rozpoczęciem leczenia.

Wykazałam dodatnią korelację pomiędzy poziomem cholesterolu całkowitego i masą urodzeniową oraz tygodniem rozwiązania ciąży. Podobnie stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy poziomem LDL-cholesterolu oraz masą urodzeniową i tygodniem rozwiązania ciąży. Zaobserwowałam również dodatnią korelację pomiędzy wartością HDL-cholesterolu a masą ciała, BMI, wartością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w dniu badania. Obserwowane korelacje wskazują na to, że przeprowadzenie dokładnego wywiadu okołoporodowego przed rozpoczęciem leczenia chemioterapeutycznego pozwala na zakwalifikowanie pacjenta do grupy ryzyka rozwoju powikłań lipidowych a co za tym idzie objęcie pacjenta ścisłym monitoringiem w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. W grupie badanej wartość BMI istotnie korelowała ujemnie ze stężeniem trójglicerydów oraz wartością ilorazu LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu. Stwierdziłam istotną ujemną korelację ilorazu LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu z wartością ciśnienia skurczowego oraz wartością BMI.

W grupie badanej zaobserwowałam istotną ujemną korelację poziomu HDL-cholesterolu z wartością ciśnienia skurczowego i rozkurczowego.

Zaobserwowałam istotną statystycznie korelację pomiędzy wskaźnikiem Castelli i wartością BMI oraz wartością ciśnienia skurczowego w dniu badania oraz pomiędzy AIP a BMI i wartością RR skurczowego w dniu badania. W dostępnej literaturze trudno znaleźć prace, w których analizowana byłaby częstość występowania nieprawidłowych wartości



wskaźników aterogennych w grupie ozdrowieńców po leczeniu. Zaobserwowane przeze mnie korelacje pozwalają na wyróżnienie wśród badanych grupy pacjentów z wysokim ryzykiem rozwinięcia powikłań wchodzących w skład ZM (gospodarki węglowodanowej, lipidowej, zaburzeń RR po zakończonym leczeniu).

W dniu wizyty w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej stwierdziłam dodatnią korelację pomiędzy stężeniem insuliny na czczo a ciśnieniem skurczowym krwi (w grupie badanej  $R = 0,47$ , w grupie kontrolnej  $R = 0,40$ ), w grupie badanej pomiędzy stężeniem glukozy na czczo a wartościami ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego (w grupie badanej  $R = 0,35$ ,  $R = 0,31$ , w grupie kontrolnej  $R = 0,35$ ,  $r = 0,47$ ) pomiędzy poziomem trójglicerydów a wartością BMI (w grupie badanej  $R = 0,30$ , w grupie kontrolnej  $R = 0,32$ ) pomiędzy wartością wskaźnika AIP a wysokością ciała wartością BMI i ciśnienia skurczowego (w grupie badanej  $R = -0,01$ ,  $R = 0,40$ ,  $R = 0,33$ , w grupie kontrolnej  $R = -0,22$ ,  $R = 0,31$ ,  $R = 0,42$ ) a także dodatnią korelację pomiędzy poziomem HDL-cholesterolu a wartościami ciśnienia skurczowego w dniu badania (grupa badana  $R = -0,37$ , grupa kontrolna  $R = -0,50$ ). Dodatkowo w grupie kontrolnej, ale nie badanej zaobserwowałam dodatnią korelację pomiędzy poziomem HDL-cholesterolu a wysokością ciała. Kolejną zależnością, która różniła obie grupy było stwierdzenie w grupie badanej dodatniej korelacji pomiędzy wartością ilorazu LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu a BMI i ciśnieniem skurczowym w dniu wizyty. W grupie badanej nie obserwowałam dodatniej korelacji pomiędzy wartością ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu a wysokością ciała oraz dodatniej korelacji pomiędzy wartością wskaźnika Castelli a wysokością ciała. Wymienione korelacje były istotne statystycznie w grupie kontrolnej. W grupie badanej stwierdziłam istotną statystycznie korelację pomiędzy wskaźnikiem Castelli i wartością BMI oraz wartością ciśnienia skurczowego, natomiast w grupie kontrolnej zależności te były na granicy istotności statystycznej.

W grupie badanej cechy zespołu metabolicznego odnotowałam u 40 z 68 osób z grupy badanej oraz 18 z 43 osób grupy kontrolnej. Trzy do pięciu cech, będącymi kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego obserwowałam u 5 z 68 osób grupy badanej oraz 2 z 43 osób z grupy kontrolnej. Analizując grupę badaną z uwzględnieniem protokołu wg którego byli leczeni pacjenci zaobserwowałam cechy zespołu metabolicznego u 23 pacjentów leczonych protokołem ALL-IC 2002 oraz u 5 osób z grupy leczonej protokołem ALL-IC 2009. Wśród pacjentów leczonych protokołem ALL-IC 2002 i 2009 zespół metaboliczny rozpoznano u 4 osób. W grupie leczonej protokołem ALL IC-BFM 2002 zespół metaboliczny rozpoznano u 4 z 35 osób, natomiast w grupie leczonej protokołem ALL-IC 2009 nie postawiono rozpoznania ZM u żadnej z badanych osób.

Wśród pacjentów leczonych wg protokołu ALL-IC 2002 aż 25% pacjentów otrzymywało leczenie należne dla grupy wysokiego ryzyka w skład, którego wchodziła również radioterapia ośrodkowego układu nerwowego.

W grupie pacjentów leczonych wg protokołu ALL-IC 2009 tylko 1% chorych wymagał zastosowania radioterapii w leczeniu. W badaniu van Waas i wsp. analizowano grupę 500 osób dorosłych, które w dzieciństwie były leczone z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej. Wykazano, że 13% osób spełniało kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego oraz że ryzyko jego wystąpienia było istotnie wyższe wśród osób poddanych dodatkowo radioterapii [118]. W badaniu przeprowadzonym przez Oudini i wsp. w grupie 500 osób, które przeżyły ALL wykazano, większą częstość występowania zespołu metabolicznego w porównaniu do grupy kontrolnej. Zwrócono jednak również uwagę na to, że największe ryzyko ZM wystąpiło u pacjentów poddanych TBI (napromienianie całego ciała przed przeszczepieniem komórek hematopoetycznych) (OR 6,26), dwukrotnie rzadziej u pacjentów poddanych procedurze przeszczepienia komórek hematopoetycznych bez TBI (OR 2,32) i samej chemioterapii (OR 1,68) [119]. W pracy Gurney i wsp. zwrócono uwagę na niekorzystny wpływ napromieniowania czaszkowego na wyższy poziom insuliny na czczo, otyłość brzuszną i dyslipidemię [112].

W niniejszej pracy przedstawiłam najczęściej występujące zaburzenia będące składowymi zespołu metabolicznego, które są obserwowane u ozdowieńców po zakończonym leczeniu ALL. Moje obserwacje były zbliżone do wyników badań opisywanych przez cytowanych autorów. Wczesne rozpoznanie zaburzeń występujących w trakcie terapii ALL wpłynie na dalszą poprawę wyników leczenia a także zwiększenie komfortu życia ozdowieńców poprzez możliwość podjęcia działań profilaktycznych.

## 10. PODSUMOWANIE

Analiza wpływu polimorfizmu genu *IKZF-1* i czynnika transkrypcyjnego IKAROS na ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego u pacjentów po zakończonym leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej w dzieciństwie przeprowadzona w niniejszej pracy nie pozwoliła na wysunięcie jednoznacznych wniosków. W grupie badanej jak i kontrolnej nie stwierdziłam polimorfizmów wybranego genu. W przeprowadzonych badaniach jednoznacznie wykazałam zwiększoną predyspozycję badanych osób leczonych w przeszłości z powodu ALL do wystąpienia zespołu metabolicznego. W dostępnej literaturze nie znalazłam doniesień naukowych badających wpływ polimorfizmu genu *IKZF-1* oraz czynnika transkrypcyjnego IKAROS na wystąpienie zaburzeń metabolicznych w populacji ozdrowieńców leczonych z powodu ALL przed ukończeniem 18 roku życia, co podnosi wartość mojej analizy. W trakcie przeprowadzonych badań stwierdziłam jednak polimorfizmy innych genów *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX 7*, *PAX8*, *PAX5*.

W związku z tym zasadne wydaje się również prowadzenie dalszych badań i pogłębienie diagnostyki na większej grupie pacjentów. Wydaje się zatem, że stwierdzenie obecności polimorfizmów genów *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX 7*, *PAX8*, *PAX5* współistniejące z zaburzeniami metabolicznymi może stanowić podstawę do przeprowadzenia kolejnych badań genetycznych. Dodatkowo istotny jest brak dostępnych analiz dotyczących wpływu tych polimorfizmów na wystąpienie ZM w wybranej grupie pacjentów.

Wskazane byłoby przeprowadzenie badań w znacznie większej grupie pacjentów leczonych z powodu ALL w wieku dziecięcym i młodzieńczym, co umożliwiłoby szersze spojrzenie na występowanie zaburzeń metabolicznych u pacjentów leczonych z powodu ALL w okresie dzieciństwa i młodzieńczym.

## 11. WNIOSKI

1. Wydaje się, że polimorfizm genu *IKZF1* i czynnik transkrypcyjny IKAROS nie mają wpływu na występowanie zaburzeń metabolicznych, składowych zespołu metabolicznego, w badanej grupie pacjentów. W analizowanej grupie nie stwierdziłam obecności polimorfizmu genu *IKZF-1* oraz czynnika transkrypcyjnego IKAROS u żadnego pacjenta, natomiast stwierdzono obecność polimorfizmów innych genów *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX 7*, *PAX8*, *PAX5*.
2. Pacjenci leczeni w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) charakteryzują się zwiększonym ryzykiem rozwoju zaburzeń metabolicznych, w tym zespołu metabolicznego po zakończeniu leczenia, dotyczy to szczególnie płci męskiej, w której dodatkowo częściej stwierdzano podwyższone ciśnienie tętnicze.
3. Modyfikacja nowszych wersji protokołów leczniczych przyczynia się do zmniejszenia liczby niepożądanych następstw terapii. Pacjenci leczeni zgodnie z protokołem ALL-IC 2002 charakteryzowali się zwiększonym występowaniem a zaburzeń gospodarki lipidowej oraz wyższymi wartościami glikemii na czczo w porównaniu z pacjentami leczonymi wg protokołu ALL-IC 2009.
4. Wskazane jest prowadzenie dalszych badań genetycznych, w większej grupie pacjentów, określających wpływ polimorfizmów genów *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX 7*, *PAX8*, *PAX5* na ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych u ozdrowieńców po zakończeniu leczenia ALL.

## 12. STRESZCZENIE

### Wstęp

W populacji dziecięcej w Polsce co roku stwierdza się ok. 1100–1200 nowych przypadków rozpoznania choroby nowotworowej. Współczynnik zachorowalności wynosi obecnie ok. 140–145 nowych rozpoznania na 1 mln dzieci i młodzieży do 17 r.ż. Najczęściej występującymi w wieku dziecięcym w Polsce są nowotwory układu krwiotwórczego, przede wszystkim białaczki. 80% wszystkich białaczek stanowi ostra białaczka limfoblastyczna (ALL). Nowsze i bardziej skuteczne protokoły lecznicze ALL powodują, że wzrasta liczba pacjentów, którzy w przeszłości byli leczeni z powodu tego nowotworu, przyczyniają się również do pojawienia się u ozdowieńców nowych problemów, które wcześniej nie były obserwowane. Należy do nich m.in. zespół metaboliczny. Występowanie odległych następstw uwarunkowane jest różnymi czynnikami, w tym także predyspozycją genetyczną. Powoduje to konieczność poszukiwania czynników ryzyka wystąpienia tych zaburzeń, tak by działania profilaktyczne mogły zostać podjęte w optymalnym czasie.

### Cel pracy

Celem pracy była ocena wpływu występowania polimorfizmu genu *IKZF* oraz czynnika transkrypcyjnego IKAROS na ryzyko wystąpienia późnych następstw w postaci zaburzeń metabolicznych u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną.

### Material i metody

Badania przeprowadzono u 95 pacjentów w wieku 5–30 lat (mediana 12,9 lat) którzy zakończyli leczenie ALL co najmniej rok przed przeprowadzeniem badań. Grupę kontrolną stanowiło 86 zdrowych osób w wieku 4,6–29,8 lat (mediana 15,1). W grupie badanej oraz w grupie kontrolnej oceniono występowanie polimorfizmu genu *IKZF* i czynnika transkrypcyjnego IKAROS, stężenie glukozy, insuliny na czczo, parametry gospodarki lipidowej (cholesterolu, LDL, HDL, trójglicerydy), wyliczono wskaźniki insuliioporności i podatności na miażdżycę oraz dokonano pomiarów parametrów antropometrycznych

(wysokości i masy ciała oraz BMI, obwód pasa). Wyniki uzyskanych badań poddano opracowaniu statystycznemu wykorzystując komputerowe pakiety programów statystycznych EPIINFO Ver. 7.2.3.1. oraz Statistica Ver. 13.3. Normalność rozkładu sprawdzano testem Shapiro-Wilka, a jednorodność wariancji testem Levene'a. Weryfikację hipotezy o równości średnich parametrów w grupach niezależnych o jednorodnej wariancji przeprowadzono metodą analizy wariancji ANOVA lub dla grup o niejednorodnej wariancji testem nieparametrycznym U Mann-Whitney'a. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (Nr KB-98/2019).

## **Wyniki**

Analiza polimorfizmu genu *IKZF-1* dotyczyła związku tego genu z występowaniem zespołu metabolicznego w badanej grupie pacjentów. W trakcie analizy genetycznej pacjentów grupy badanej nie stwierdzono występowania polimorfizmu genu *IKZF-1* i czynnika transkrypcyjnego IKAROS. Wykazano polimorfizmy genów *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX7*, *PAX8*, *PAX5*. U pacjentki nr 583 z grupy badanej nie obserwowano żadnej z cech MetS. U pacjentów z grupy kontrolnej (próbki nr 574, 799, 966) nie obserwowano żadnej z cech MetS, a u 1 z pacjentów (próbka 698) stwierdzono obniżone stężenie (HDL-cholesterolu) z jednoczesną heterozygotyczną duplikacją *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*. *IL3RA* (*CD123*). W grupie badanej zaburzenia metaboliczne, w tym cechy zespołu metabolicznego odnotowałam u 40 z 68 osób z grupy badanej oraz 18 z 43 osób grupy kontrolnej. Trzy do pięciu cech, będącymi kryterium rozpoznania zespołu metabolicznego obserwowalam u 5 z 68 osób grupy badanej oraz 2 z 43 osób z grupy kontrolnej. Stwierdziłam istotną różnicę pomiędzy wartościami ciśnienia rozkurczowego u mężczyzn w grupie badanej i grupie kontrolnej, wartości te były wyższe w grupie badanej. Analizując grupę badaną z uwzględnieniem protokołu wg którego byli leczeni pacjenci zaobserwowałam cechy zespołu metabolicznego u 23 z 48 pacjentów leczonych protokołem ALL-IC 2002 oraz u 5 z 28 osób z grupy leczonej protokołem ALL-IC 2009. Zespół metaboliczny rozpoznano u 4 z 48 osób pacjentów leczonych ALL IC-BFM 2002, natomiast u żadnego pacjenta leczonego protokołem ALL-IC 2009. Nieprawidłowe wartości LDL-cholesterolu i HDL-cholesterolu, trójglicerydów, glikemii i insulinemii na czczo występowały częściej u leczonych protokołem ALL IC 2002 w porównaniu do leczonych protokołem 2009. W protokole z 2002 pacjenci otrzymywali znacznie wyższe dawki glikokortykoidów. W związku z brakiem dostępnych wyników badań omawiających wpływ stwierdzonych innych polimorfizmów genetycznych na ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych u pacjentów po zakończonym leczeniu ALL w okresie dzieciństwa i młodzieńczym wyniki mojej analizy mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych badań w większej grupie.

## Wnioski

1. Wydaje się, że polimorfizm genu *IKZF1* i czynnik transkrypcyjny IKAROS nie mają wpływu na występowanie zaburzeń metabolicznych, składowych zespołu metabolicznego, w badanej grupie pacjentów. W analizowanej grupie nie stwierdziłam obecności polimorfizmu genu *IKZF-1* oraz czynnika transkrypcyjnego IKAROS u żadnego pacjenta, natomiast stwierdzono obecność polimorfizmów innych genów *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX7*, *PAX8*, *PAX5*.
2. Pacjenci leczeni w dzieciństwie z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) charakteryzują się zwiększonym ryzykiem rozwoju zaburzeń metabolicznych, w tym zespołu metabolicznego po zakończeniu leczenia, dotyczy to szczególnie płci męskiej, u której dodatkowo częściej stwierdzano podwyższone ciśnienie tętnicze.
3. Modyfikacja nowszych wersji protokołów leczniczych przyczynia się do zmniejszenia liczby niepożądanych następstw terapii. Pacjenci leczeni zgodnie z protokołem ALL-IC 2002 charakteryzowali się zwiększonym występowaniem a zaburzeń gospodarki lipidowej oraz wyższymi wartościami glikemii na czczo w porównaniu z pacjentami leczonymi wg protokołu ALL-IC 2009.
4. Wskazane jest prowadzenie dalszych badań genetycznych, w większej grupie pacjentów, określających wpływ polimorfizmów genów *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX7*, *PAX8*, *PAX5* na ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych u ozdrowieńców

### **13. ABSTRACT**

In the children's population in Poland, each year approx. 1,100–1,200 new cases of cancer diagnoses. The incidence rate is currently approximately 140–145 new cases diagnosed per 1 million children and adolescents up to 17 years of age. Most often systemic cancers occurring in childhood in Poland hematopoietic diseases, especially leukemia. 80% of all leukemias are acute lymphoblastic leukemia (ALL). Newer and more effective ALL treatment protocols result in an increasing number of patients who have been treated for this cancer in the past, they also contribute to the emergence of new problems in recovered patients that have not been observed before. These include, among others: metabolic syndrome. Various factors, including predisposition genetic determine the occurrence of long-term consequences. This makes it necessary to look for risk factors occurrence of these disorders so that preventive measures can be taken at the optimal time.

#### **The aim of the study**

The study aimed to assess the impact of the occurrence of polymorphism the *IKZF1* gene and the IKAROS transcription factor at risk occurrence of late consequences in the form of metabolic disorders in children suffering from acute lymphoblastic leukemia.

#### **Material and Methods**

The research was conducted on 95 patients aged 5–30 years (median 12.9 years) who had completed ALL treatment at least 1 year before conducting research. The control group consisted of 86 healthy people aged 4.6–29.8 years (median 15.1). It was assessed in the study group and the control group occurrence of polymorphism of the *IKZF1* gene and transcription factor IKAROS, fasting glucose, and insulin levels, economic parameters lipid (cholesterol, LDL, HDL, triglycerides), indicators were calculated insulin resistance and susceptibility to atherosclerosis, and measurements were made anthropometric parameters (height, weight and BMI, waist). The results of the obtained research were analyzed statistics using computer program packages statistical EPIINFO Ver. 7.2.3.1. and Statistica Ver. 13.3.



The normality of distribution was checked using the Shapiro-Wilk test, a homogeneity of variances using Levene's test. Verification of the hypothesis of equality of mean parameters in independent and homogeneous groups variance was performed by ANOVA or for groups with heterogeneous variance using the non-parametric U-Mann test Whitney. The study received a positive opinion from the Bioethics Committee Wroclaw Medical University (No. KB-98/2019).

## Results

The analysis of the *IKZF-1* gene polymorphism concerned the association of this gene with the occurrence of metabolic syndrome in the studied group of patients. During the genetic analysis of patients of the study group, no polymorphism of the *IKZF-1* gene and factor was found IKAROS transcription. *CRLF2* gene polymorphisms have been demonstrated, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX 7*, *PAX8*, *PAX5*. In patient no. 583 from the group None of the features of MetS were observed in the subject. In patients, none were observed from the control group (samples no. 574, 799, 966). of the features of MetS, and in 1 patient (sample 698) it was found to be decreased concentration (HDL-cholesterol) with simultaneous heterozygous duplication of *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*. *IL3RA* (CD123). Metabolic disorders, including features, were observed in the study group I noticed metabolic syndrome in 40 out of 68 people from the study group and 18 of 43 control subjects. Three to five characteristics that are I observed the criterion for diagnosing metabolic syndrome in 5 out of 68 patients from the study group and 2 out of 43 people from the control group. I said significant difference between the values of diastolic pressure u men in the study group and the control group, which were higher in the study group. By analyzing the study group, taking into account I observed the following features of the protocol according to which the patients had metabolic syndrome in 23 of 48 patients treated with the protocol ALL-IC 2002 and in 5 of 28 people from the group treated with the ALL-IC protocol 2009. Metabolic syndrome was diagnosed in 4 out of 48 patients treated ALL IC-BFM 2002, while in no patient treated ALL-IC 2009 protocol. Abnormal LDL-cholesterol values and HDL-cholesterol, triglycerides, fasting blood glucose, and insulin occurred more frequently in those treated with the ALL IC 2002 protocol compared to those treated with the 2009 protocol. In the 2002 protocol patients received significantly higher doses of glucocorticoids. Due to the lack of available test results discussing the impact of other polymorphisms found genetic factors on the risk of metabolic disorders in patients after completing ALL treatment during childhood i youthful, the results of my analysis can be a starting point for further research in a larger group.

## Conclusions

1. *IKZF1* gene polymorphism and transcription factor appear to be involved IKAROS does not affect the occurrence of disorders metabolic, components of the metabolic syndrome, in the study group of patients. I didn't find any in the analyzed group the presence of polymorphism of the *IKZF-1* gene and the factor IKAROS transcription in no patient, but polymorphisms of other CRLF2 genes were found, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX 7*, *PAX8*, *PAX5*.
2. Patients treated for acute leukemia in childhood lymphoblastic disease (ALL) is characterized by an increased risk development of metabolic disorders, including metabolic syndrome after completion of treatment, this applies especially to men, u additionally, increased blood pressure was more frequently observed arterial.
3. Modification of newer versions of treatment protocols contributes to reduce the number of undesirable consequences of therapy. Patients treated according to the ALL-IC 2002 protocol were characterized by: increased occurrence of lipid metabolism disorders and higher fasting glycemia values compared to patients treated according to the ALL-IC 2009 protocol.
4. It is advisable to conduct further genetic tests, including a larger group of patients, determining the impact of polymorphisms *CRLF2*, *CSF2RA*, *IL3RA*, *P2RY8*, *PAX 7*, *PAX8*, *PAX5* genes at risk occurrence of metabolic disorders in recovered patients

## 14. SPIS TABEL

- Tab. 1.** Klasyfikacja grup ryzyka w leczeniu ALL (źródło: Protokół leczniczy ALL IC-BFM 2009)
- Tab. 2.** Definicje zespołu metabolicznego u dzieci wg International Diabetes Federation [źródło: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html>]
- Tab. 3.** Etapy reakcji MLPA
- Tab. 4.** Liczba pacjentów w grupie badanej i grupie kontrolnej ze względu na płeć
- Tab. 5.** Liczba pacjentów w grupie badanej ze względu na wiek w dniu wizyty
- Tab. 6.** Liczba pacjentów w grupie badanej i grupie kontrolnej ze względu na wiek w dniu wizyty
- Tab. 7.** Liczba pacjentów w grupie badanej ze względu na wiek w dniu rozpoczęcia indukcyjnej fazy leczenia ALL
- Tab. 8.** Liczba pacjentów w grupie badanej w zależności od wieku zakończenia leczenia ALL
- Tab. 9.** Liczba pacjentów w grupie badanej ze względu na progresję i wznowę ALL
- Tab. 10.** Porównanie liczby pacjentów w grupie badanej w zależności od schematu leczenia
- Tab. 11.** Liczba pacjentów w grupie badanej w zależności od grupy ryzyka
- Tab. 12.** Wiek pacjentów w dniu wykonania badań w grupie kontrolnej
- Tab. 13.** Wartości parametrów antropometrycznych w grupie badanej i kontrolnej
- Tab. 14.** Wartości parametrów antropometrycznych w grupie badanej i grupie kontrolnej
- Tab. 15.** Glikemia w grupie badanej przed włączeniem leczenia w dniu rozpoznania ALL i w grupie kontrolnej
- Tab. 16.** Wartości glikemii oznaczonej na czczo w grupie badanej w fazie indukcji remisji oraz w grupie kontrolnej
- Tab. 17.** Wartości glikemii na czczo w fazie podtrzymania remisji w grupie badanej oraz w dniu badania w grupie kontrolnej

- Tab. 18.** Wartości glikemii oznaczonej na czczo w dniu badania w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej
- Tab. 19.** Glikemia na czczo w trakcie terapii ALL
- Tab. 20.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości glikemii w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)
- Tab. 21.** Częstość występowania w dniu badania prawidłowych i nieprawidłowych wartości insuliny u płci żeńskiej w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 22.** Występowanie w dniu badania prawidłowych i nieprawidłowych wartości insuliny u mężczyzn w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 23.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości insuliny w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)
- Tab. 24.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HOMA-IR w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 25.** Wartości wskaźnika QUICKI w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 26.** Parametry gospodarki węglowodanowej w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 27.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupie badanej oraz w grupie kontrolnej
- Tab. 28.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w fazie indukcji remisji ALL w grupie badanej i w grupie kontrolnej
- Tab. 29.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w fazie podtrzymania remisji ALL w grupie badanej i w grupie kontrolnej
- Tab. 30.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w dniu badania w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 31.** Stężenie cholesterolu całkowitego w trakcie fazy indukcji remisji, podtrzymania remisji oraz w dniu badania
- Tab. 32.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego u kobiet w grupach badanej i kontrolnej w wieku  $\geq 10$  lat w dniu badania
- Tab. 33.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego u osób w grupach badanej i kontrolnej w wieku  $\geq 10$  lat z uwzględnieniem płci męskiej w dniu badania

- Tab. 34.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości cholesterolu całkowitego w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)
- Tab. 35.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL i grupie kontrolnej
- Tab. 36.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL i w grupie kontrolnej w dniu badania
- Tab. 37.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL i kontrolnej
- Tab. 38.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w dniu badania w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 39.** Stężenie HDL-cholesterolu w trakcie terapii ALL
- Tab. 40.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2) w dniu badania
- Tab. 41.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL i w grupie kontrolnej
- Tab. 42.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL i w grupie kontrolnej
- Tab. 43.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL i w grupie kontrolnej
- Tab. 44.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w dniu badania w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 45.** Stężenie LDL-cholesterolu w trakcie terapii ALL w grupie badanej
- Tab. 46.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu u kobiet w grupach badanej i kontrolnej w wieku  $\geq 10$  lat
- Tab. 47.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu u mężczyzn w grupach badanej i kontrolnej wieku  $\geq 10$  lat
- Tab. 48.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości LDL-cholesterolu w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)
- Tab. 49.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 50.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL i w grupie kontrolnej

- Tab. 51.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL oraz w grupie kontrolnej
- Tab. 52.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w dniu badania w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 53.** Stężenie trójglicerydów w trakcie terapii ALL w grupie badanej
- Tab. 54.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)
- Tab. 55.** Iloraz stężenia LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu w trakcie terapii ALL
- Tab. 56.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL i w grupie kontrolnej
- Tab. 57.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL i w grupie kontrolnej
- Tab. 58.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu w dniu badania w grupie badanej i grupie kontrolnej
- Tab. 59.** Stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL-cholesterolu w trakcie terapii ALL
- Tab. 60.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika Castelli w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia ALL i grupie kontrolnej
- Tab. 61.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika Castelli w fazie indukcji remisji ALL w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 62.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika Castelli w dniu badania w grupie badanej i w grupie kontrolnej
- Tab. 63.** Wartość wskaźnika Castelli w trakcie terapii ALL
- Tab. 64.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP przed rozpoczęciem leczenia ALL w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 65.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP w grupie badanej w fazie indukcji remisji ALL oraz w grupie kontrolnej
- Tab. 66.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji ALL oraz w grupie kontrolnej
- Tab. 67.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości wskaźnika AIP w dniu badania w grupie badanej i kontrolnej
- Tab. 68.** Wartość wskaźnika AIP w trakcie leczenia ALL

- Tab. 69.** Parametry gospodarki lipidowej w grupie badanej przed rozpoczęciem leczenia i w grupie kontrolnej
- Tab. 70.** Parametry gospodarki lipidowej w grupie badanej w fazie indukcji remisji i w grupie kontrolnej
- Tab. 71.** Parametry gospodarki lipidowej w grupie badanej w fazie podtrzymania remisji i w grupie kontrolnej
- Tab. 72.** Parametry gospodarki lipidowej w grupie badanej i w grupie kontrolnej w dniu badania
- Tab. 73.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości glukozy u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 74.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 75.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 76.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości glukozy u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 77.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości HDL-cholesterolu u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 78.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości trójglicerydów u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 79.** Częstość występowania prawidłowego i nieprawidłowego obwodu pasa u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 80.** Częstość występowania prawidłowego i nieprawidłowego obwodu pasa u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 81.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ciśnienia skurczowego u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 82.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ciśnienia rozkurczowego u kobiet w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 83.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ciśnienia skurczowego u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej.
- Tab. 84.** Częstość występowania prawidłowych i nieprawidłowych wartości ciśnienia rozkurczowego u mężczyzn w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej
- Tab. 85.** Częstość występowania zespołu metabolicznego u osób w wieku  $\geq 10$  lat w grupach badanej i kontrolnej

- Tab. 86.** Częstość występowania ilości cech zespołu metabolicznego u osób w wieku  $\geq 10$  lat w grupie badanej i kontrolnej
- Tab. 87.** Częstość występowania zespołu metabolicznego u osób w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)
- Tab. 88.** Częstość występowania cech zespołu metabolicznego u osób w grupie badanej z uwzględnieniem protokołu leczenia ALL IC-BFM 2002 (1) i ALL IC-BFM 2009 (2)
- Tab. 89.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki węglowodanowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym w dniu badania, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie badanej
- Tab. 90.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki węglowodanowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie kontrolnej
- Tab. 91.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki lipidowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie badanej w dniu badania
- Tab. 92.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki lipidowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie kontrolnej
- Tab. 93.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki lipidowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie badanej
- Tab. 94.** Korelacja pomiędzy parametrami gospodarki lipidowej a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie kontrolnej
- Tab. 95.** Korelacja pomiędzy wartością parametrów aterogennych a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie badanej
- Tab. 96.** Korelacja pomiędzy wartością parametrów aterogennych a parametrami antropometrycznymi, ciśnieniem tętniczym, masa urodzeniową oraz długością trwania ciąży w grupie kontrolnej



## 15. SPIS RYCIN I WYKRESÓW

- Ryc. 1.** Schemat leczenia ALL wg ALLIC-BFM 2002, źródło: Protokół leczniczy ALLIC-BFM 2002
- Ryc. 2.** Schemat leczenia ALL wg ALLIC-BFM 2009, źródło: Protokół leczniczy ALLIC-BFM 2009
- Ryc. 3.** Korelacja pomiędzy wartością HDL-cholesterolu a wartością ciśnienia skurczowego w grupie badanej w dniu badania
- Ryc. 4.** Korelacja pomiędzy wartością HDL-cholesterolu a wartością ciśnienia rozkurczowego w grupie badanej w dniu badania
- Ryc. 5** Korelacja pomiędzy wartością LDL-cholesterolu a wartością BMI w grupie badanej w dniu badania
- Ryc. 6.** Korelacja pomiędzy wartością LDL-cholesterolu a wartością ciśnienia skurczowego w grupie badanej w dniu badania
- Ryc. 7.** Korelacja pomiędzy poziomem trójglicerydów a wartością BMI w grupie badanej w dniu badania
- Ryc. 8.** Korelacja pomiędzy wartością ilorazu cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu a wartością BMI w grupie badanej w dniu badania
- Ryc. 9.** Wynik analizy genetycznej próbki nr 583
- Ryc. 10.** Wynik analizy genetycznej próbki nr 574
- Ryc. 11.** Wynik analizy genetycznej próbki nr 698
- Ryc. 12.** Wynik analizy genetycznej próbki nr 799
- Ryc. 13.** Wynik analizy genetycznej próbki nr 966

## 16. BIBLIOGRAFIA

1. Balwierz W. Ostre białaczki. [w:] Wybrane zagadnienia z pediatrii. Tom V Choroby układu krwiotwórczego. Choroby nowotworowe. Pod. Red. Jacka J. Pietrzyka WUJ, Kraków 2004, I; 123–137.
2. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol* Dec 2005; 131: 579–587.
3. Radwańska U. Białaczki u dzieci. Volumed, Wrocław 1998; Rozdział 3, 4, 5, 10.
4. Czyż A, Giebel S, Ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniaki limfoblastyczne, *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2020, 6; 204–241.
5. Derwich K, Szczepański T, Ostra białaczka limfoblastyczna u dzieci i młodzieży. *Repetitorium dla pediatrów i lekarzy, Med. Praktyczna Pediatria* 2021,4; 73–80.
6. ALL IC-BFM 2009 A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia [https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC\\_BFM\\_2009.pdf](https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf).
7. Badowska W, Analiza nawrotów u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną, *Współczesna Onkologia*, 2008, vol. 12; 9; 410–414.
8. Valiev T, Korkina Y, Shervashidze M, Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Russian Experience with the ALL-IC BFM 2002 Protocol, *Journal of Clinical Pediatrics and Child Care Research*, 2022, 3(1); 99–109.
9. Ray M, Marwaha R, Trehan A: Chemotherapy related fatal neurotoxicity during induction in acute lymphoblastic leukemia, *Indian J Pediatr*, 2002, 69; 185–187.
10. Kornblau S, Cortes-Franco J, Estey E: neurotoxicity associated with fludarabine and cytosine arabinoside chemotherapy for acute leukemia and myelodysplasia. *Leukemia* 1993, 7; 378–383.
11. Zawitkowska J, Jasiński M, Małek U, Kowalczyk J, Powikłania neurologiczne u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną wyłączając wstępne zajęcie OUN, *Onkologia i Radioterapia*. 2008, 2(4), 36–40.
12. Kizilocak H, Okcu F, Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors, *Turk J Haematol.*, 2019; 36(1); 1–11.
13. Berger AM, Kilroy TJ (1997) Oral complications. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer. Principles and practice of oncology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 2014; 2714–2725.

14. Kostler W, Hejna M, Wenzel C, et al. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51; 290–315.
15. Sonis S, Elting L, Keefe D, et al. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. *Cancer Supplement* May 1, 2004, 100; 1995–2025.
16. Blijlevens NMA, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant*, 2000; 25; 1269–1278.
17. Avrisher EB, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs*, 2004; 20(1); 3–10.
18. Alt B, Glass NR, Sollinger H. Neutropenic enterocolitis in adults: Review of the literature and assessment of surgical intervention. *Am J Surg*, 1985; 149; 405–408.
19. Mourra N, Nion-Larmurier I, Parc R, Flejou JF. Neutropenic enterocolitis in acute myeloblastic leukaemia. *Histopathology*, 2005;46(3); 353–355.
20. Pastore D, Specchia G, Mele G, Montagna MT, Margari A, Carluccio P, Nacchiero M, Liso V. Typhlitis complicating induction therapy in adult acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2002; 43(4); 911–914.
21. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006;22(1); 44–47.
22. Locasciulli A, Mura R, Fraschini D, Gornati G, Scovena E, Gervasoni A, Uderzo C, Masera G.: High-dose methotrexate administration and acute liver damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. A prospective study; *Haematologica* 1992;77(1); 49–53.
23. Stoneham S, Lennard L, Coen P, Lilleyman J, Saha V.: Veno-occlusive disease in patients receiving thiopurines during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia; *Br J Haematol* 2003;123(1); 100–102.
24. Liu A, Meyer L, Johnston L i wsp. Prevalence of graft versus host disease and cytomegalovirus infection in patients post-haematopoietic cell transplantation presenting with gastrointestinal symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38; 955–966.
25. Wędrychowicz A, Zygmunt-Górska A, Wojtyś J, Ciecchanowska M, Starzyk J, Powikłania endokrynologiczne po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych w okresie rozwojowym – prezentacja przypadku i omówienie literatury, *Endokrynologia Pediatria*, 2012, 3(40); 67–79.
26. Shalitin S, Philip M, Stein J. et al.: Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant.*, 2006; 37, 1109–1117.
27. Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, et al.: Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood*, 2005;105; 1348–1354.
28. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, et al.: Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood*, 2009;113; 306–308.

29. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al.: Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ ASBMT). *Bone Marrow Transplant.*, 2006; 37; 249–261.
30. Barg E, Birkholz-Walcerzak D, rozdział Pacjent po leczeniu przeciwnowotworowym – odległe następstwa, *Endokrynologia Wieku Rozwojowego*, pod redakcją Pyrżak B, Walczak M, wyd. Warszawa, 2018; 933–945.
31. Cohen A, Roveli A, Bakker B, et al.: Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the working party for late effects-EBMT. *Blood*, 1999;93; 4109–4115.
32. Chemaitilly W, Boulad F, Heller G, et al. Final height in pediatric patients after hyperfractionated total body irradiation and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.*, 2007;40; 29–35.
33. Ranke MB, Schwarze CP, Dopfer R, et al.: Late effects after stem cell transplantation (SCT) in children – growth and hormones. *Bone Marrow Transplant.*, 2005;35; 77–81.
34. Taskinen M, Lipsanen-Nyman M, Tiitinen A, Hovi L et al. Insufficient growth hormone secretion is associated with metabolic syndrome after allogeneic stem cell transplantation in childhood, *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(8);529–534.
35. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al.: Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87; 3136–3141.
36. Nelson LM: Clinical practice: primary ovarian insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009;360; 606–614.
37. Schulte CMS, Beelen D: Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood*, 2004;103; 3635–3643.
38. Wysoczańska A, Ślęzak A, Barg E, Wpływ terapii onkologicznej na zaburzenia w układzie kostnym, *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2017;23,4;196–203.
39. Maddheshiya S, Singh S, Kumar I et al. Bone Mineral Metabolism During Chemotherapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021;43(5):172–175.
40. Wyrzykowski B, Historia zespołu metabolicznego, *Choroby Serca i Naczyń* 2005;2(4);206–213.
41. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. *Dt. Gesundh-Wesen* 1981; 36;545–551.
42. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37;1595–1607.
43. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005, [w:] <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
44. <https://www.worldobesity.org/membersarea/global-atlas-on-childhood-obesity>.

45. Litwin M, Zespół metaboliczny u dzieci i młodzieży, *Pediatr Dypl.* 2013;17(4);37–43.
46. Wang L, Gurka M, Deboer M, Metabolic syndrome severity and lifestyle factors among adolescents, *Minerva Pediatr*, 2018 Oct;70(5):467–475.
47. Wójcicka K, Pac-Kożuchowska E, Występowanie zespołu metabolicznego u dzieci z wybranymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie, *Endokrynol. Ped.* 12/2013;4(45);55–64.
48. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health ([http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_young\\_people/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_young_people/en/)).
49. Nader PR, Bradley RH, Houts RM, McRitchie SL, O'Brien M: Moderate-to-vigorous physical activity from ages 9 to 15 years. 2008,300;295–305.
50. Ekelund U, Anderssen SA, Froberg K, Sardinha LB, Andersen LB, Brage S, Group EYHS: Independent associations of physical activity and cardiorespiratory fitness with metabolic risk factors in children: the European youth heart study. *Diabetologia* 2007, 50;1832–1840.
51. Gidding S, Dennison B, Birch L, Daniels S, Gillman M, Gilman M, Lichtenstein A, Rattay K, Steinberger J, Stettler N, Van Horn L: Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics* 2006, 117;544–559.
52. Tavares LF, Fonseca SC, Garcia Rosa ML, Yokoo EM: Relationship between ultra-processed foods and metabolic syndrome in adolescents from a Brazilian Family Doctor Program. *Public Health Nutr* 2012, 15;82–87.
53. Velázquez-López L, Santiago-Díaz G, Nava-Hernández J, Muñoz-Torres AV, Medina-Bravo P, Torres-Tamayo M: Mediterranean-style diet reduces metabolic syndrome components in obese children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr* 2014, 14:175–182.
54. Chueh H, Yoo J, Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors, *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017;22(2);82–89.
55. Folin C, Thilen U et al. Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia, *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5);1872–1875.
56. Green DM, Sklar CA, Boice JD, Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27;2374–2381.
57. Brown A, Lupo P et al, Prevalence and Predictors of Overweight and Obesity Among a Multiethnic Population of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: A Cross-Sectional Assessment, *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(6);429–436.
58. Romano A, Del Vescovo E et al. Biomarkers Predictive of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Childhood Cancer Survivors, *J Pers Med* 2022;12(6);880–891.
59. <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/lymphoma/hodgkin-lymphoma-mortality-adults-treatment-risk/>.

60. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al.: Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood*, 2007;109; 1764–1772.
61. Murphy L, Maloney K et al. Hypertension in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Prevalence, Impact, and Management Strategies, *Integr Blood Press Control*. 2022; 15; 1–10.
62. Casco S, Soto-Vega E, Development of Metabolic Syndrome Associated to Cancer Therapy: Review, *Horm Cancer*, 2016;7(5–6);289–295.
63. Nabielec K, Zmienność w ludzkim genomie, <http://www.e-biotechnologia.pl/Artykuly/Zmienosc-w-ludzki-genomie/>,2019.
64. Jaroniec M, Ostalska-Nowicka D, Zaburzenia genomowe – konsekwencje kliniczne i zastosowanie w diagnostyce. *Postępy biologii komórki*,2012, 39;112–118.
65. Ku C, Loy E, Salim A, Pawitan Y, Chia K. The discovery of human genetic variations and their use as disease markers: past, present and future. Review. *J Hum Genet* 2010; 55;403–415.
66. Shastry B. SNPs: impact on gene function and phenotype. Review. *Methods Mol Biol* 2009; 578; 3–22.
67. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood*. 2015;125(26);3977–3987.
68. Georgopoulos K, Bigby M, Wang JH, et al. The Ikaros gene is required for the development of all lymphoid lineages. *Cell*. 1994;79(1);143–156.
69. Stanulla M, Cave H, Moorman A, IKZF1 deletions in pediatric acute lymphoblastic leukemia: still a poor prognostic marker ?, *Blood* 2020;135(4);252–260.
70. Chan L, Muschen M, B-cell identity as a metabolic barrier against malignant transformation, *Exp Hematol* 2017; 53:1–6.
71. Chan LN, Chen Z, Braas D, et al. Metabolic gatekeeper function of B-lymphoid transcription factors, *Nature*. 2017; 542(7642);479–483.
72. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):975–983.
73. Marke R, N. van Leeuwen F, Scheijen B, The many faces of IKZF1 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, *Haematologica*. 2018;103(4);565–574.
74. Boer JM, van der Veer A, Rizopoulos D, et al. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: an international collaborative study. *Leukemia*. 2016;30(1);32–38.
75. Churchman ML, Low J, Qu C, et al. Efficacy of retinoids in IKZF1-mutated BCR-ABL1 acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2015;28(3);343–356.
76. Lilljebjorn H, Henningsson R, Hyrenius-Wittsten A, et al. Identification of ETV6-RUNX1-like and DUX4-rearranged subtypes in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Commun*. 2016;7; 1–13.

77. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L i in. Genetyczne podstawy ostrej białaczki limfoblastycznej prekursorowej wczesnych limfocytówT. *Natura*. 2012;481(7380);157–163.
78. Ambati S, Yu P et al, Adipocyte nuclei captured from VAT and SAT, *BMC Obe*, 2016,35;1–19.
79. Bacos K, Perfilyev A, Karagiannopoulos A, et al. Type 2 diabetes candidate genes, including PAX5, cause impaired insulin secretion in human pancreatic islets. *J Clin Invest*. 2023;133;1–17.
80. Smyczyńska J, Lewiński A, Hilczer M. Wskaźniki auksologiczne przydatne w diagnostyce dzieci z niedoborem wzrostu i monitorowaniu skuteczności ich leczenia. *Endokrynol. Pediatria* 2013;12;51–56.
81. Palczewska I, Niedźwiedzka Z. Somatic development indices in children and youth of Warsaw. *Med. Wieku Rozwój*. 2001;5:18–118.
82. Stawerska R, Łupińska A, Bieniek E, Lewiński A. Insulinooporność i stan przedcukrzycowy – diagnostyka i leczenie, *Lekarz POZ* 5/2021;358–365.
83. Mancini M. Metabolic syndrome in children and adolescents – criteria for diagnosis. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2009;1;4–7.
84. Myśliwiec M, Jarosz-Chobot P. *Diabetologia wieku rozwojowego*. PZWL, Warszawa 2018; 1–74.
85. Szosland K, Lewiński A. In quest for method of insulin resistance assessment in every day clinical practice insulin resistance indices. *Diabetes Metab Syndr* 2016;10; 120–125.
86. Pac-Kożuchowska E. Serum levels of total cholesterol, cholesterol in HDL, LDL and VLDL fractions, and triglycerides in children in various age groups. *Pediatr. Pol*. 1990;4; 25–29.
87. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, Pascot A et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study, *JAMA*,2007;298(7);776–785.
88. Aldrighi JM, Petta CA, Bahamondes L, Caetano ME, Martinez TR, De Lima GR: Lipid profile in women over 35 years old using triphasic combined oral contraceptives. *Contraception* 2004;69;395–399.
89. Dobiášová M: Atherogenic Index of Plasma [ $\log(\text{triglycerides}/\text{HDL-cholesterol})$ ]: theoretical and practical implications. *Clin Chem* 2004;50;1113–1115.
90. <https://www.mlpa.com>.
91. Kirchoff D, Stelte-Ludwig B et al. IL3RA-Targeting Antibody–Drug Conjugate BAY-943 with a Kinesin Spindle Protein Inhibitor Payload Shows Efficacy in Preclinical Models of Hematologic Malignancies *Cancers* 2020,12(11);1–17.
92. Testa U, Pelosi E, Frankel A. CD 123 is a membrane biomarker and a therapeutic target in hematologic malignancies. *Biomark. Res*. 2014,2;1–11.
93. Coustan-Smith E, Song G, Clark C, Key L, Liu P, Mehrpooya M, Stow P, Su X, Shurtleff S, Pui CH, et al. New markers for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011, 117; 6267–6276.

94. Han L, Jorgensen JL, Wang SA, Huang X, Nogueras González GM, Brooks C, Rowinsky E, Levis M, Zhou J, Ciurea SO, et al. Leukemia stem cell marker CD123 (IL-3R alpha) predicts minimal residual disease and relapse, providing a valid target for SL-101 in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutations. *Blood* 2013, 122;359–376.
95. Costa A, Stelt I, Reynés B et al. Whole-Genome Transcriptomics of PBMC to Identify Biomarkers of Early Metabolic Risk in Apparently Healthy People with Overweight-Obesity and in Normal-Weight Subjects, 2022, 67; 6–27.
96. Dou H, Xi Chen, Yi Huang et al. Prognostic Significance of P2RY8-CRLF2 and CRLF2 Overexpression May Vary across Risk Subgroups of Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia GENES, CHROMOSOMES & CANCER, 2017, 56; 135–146.
97. Zheng Y, Shao-Hua L, Zheng H et al. Clinical Features and Prognosis of Acute Lymphoblastic Leukemia Children with P2RY8-CRLF2 Gene Rearrangement, *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2021; 29: 311–315.
98. Mittelman S, Kim J, Raca Get al. Increased prevalence of CRLF2 rearrangements in obesity-associated acute lymphoblastic leukemia, 2021; 138: 199–202.
99. Przewoźniak M, Brzóska E. Białka PAX w różnicowaniu komórek i organogenezie. *Post Biol Komórki* 2008; 35: 229–242.
100. Rudnicki M, Le Grand F, The molecular regulation of muscle stem cell function, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2008; 73: 323–331.
101. Martin-Montalvo A, Lorenzo P et al. Targeting pancreatic expressed PAX genes for the treatment of diabetes mellitus and pancreatic neuroendocrine tumors, *Expert Opin Ther Targets*, 2017; 21: 77–89.
102. Cvekla JR, Zavaldi J, Birshtein BK et al. Analysis of transcripts from 17p13.3 in medulloblastoma suggest ROX/MNT as a potential tumor suppressor gene, *Eur J Cancer* 2004, 42; 2525–2532.
103. Shirsat NV, Shaikh SA, Overexpression of the immediate early gene fra- 1 inhibits proliferation induces apoptosis, and reduces tumorigenicity of c6 glioma cells. *Exp Cell Res* 2003; 291: 91–100.
104. Karakurt H, Sarper N, Kiliç SÇ, et al. Screening survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia for obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2012; 29: 551–561.
105. Mohapatra S, Bansal D, Bhalla et al. Is there an increased risk of metabolic syndrome among childhood acute lymphoblastic leukemia survivors? A developing country experiences. *Pediatr Hematol Oncol*, 2016; 33(2); 136–149.
106. Aldhafiri F, Al-Nasser A, Al-Sugair A et al. Obesity and metabolic syndrome in adolescent survivors of standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia in Saudi Arabia, *Pediatr Blood Cancer*, 2012; 59(1); 133–137.
107. Delvin E, Marcil V, Alos N, et al. Is there a relationship between vitamin D nutritional status and metabolic syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors? *Clin. Nutr. ESPEN* 2019; 31: 28–32.



108. Barbosa-Cortes L, Lopez-Alarcon M et al. Adipokines, insulin resistance, and adiposity as a predictors of metabolic syndrome in child survivors of lymphoma and acute lymphoblastic leukemia of a developing country, *BMC Cancer*. 2017;17(1):1–13.
109. Nirmal G, Thankamony P et al. Prevalence and Risk Factors for Metabolic Syndrome Among Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors: Experience from South India, *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021;43(2):154–158.
110. Nottage K, Ness K et al. Metabolic Syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia from St. Jude Lifetime Cohort, *J. Haematol*. 2014, 165(3), 364–375.
111. Talvensaari K, Knip M, Childhood cancer and later development of the metabolic cancer, *Ann Med*. 1997, 29(5), 353–355.
112. Gurney J, Ness K, Sibley S et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia, *Cancer*, 2006 ;107(6);1303–1312.
113. Morela Z, Leahy J, Fournier M et al. Lipid and lipoprotein abnormalities in acute lymphoblastic leukemia survivors, *J Lipid Res*, 2017;58(5);982–993.
114. Belanger F, Cohen A, et al. Validating metabolic syndrome through principal component analysis in a medically diverse, realistic cohort, *Metab Syndrom Relat Disord.*,2013, 11(1), 21–28.
115. Sapunar J, Aquilar-Farias N et al. High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents, *Rev Med Chil*, 2018;146(10);1112–1122.
116. Gunn H, Emilsson H et al. Metabolic Health in Childhood Cancer Survivors: A Longitudinal Study in a Long-Term Follow-Up Clinic *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2016;5(1);24–30.
117. Ociepa T, Bartnik M, Zielezińska K et al. Prevalence and Risk Factors for Arterial Hypertension Development in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors, *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(3);175–180.
118. van Waas M, Neggers, Pieters R, et al. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann. Oncol*. 2009; 21;1121–1126.
119. Oudin C, Berbis J, Bertrand Y et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in adults from the French childhood leukemia survivors' cohort: a comparison with controls from the French population, *Haematologica*, 2018;103(4);645–654.