

*ALEKSANDRA JANECKA, JOANNA STEFANOWICZ

Zespół metaboliczny jako odległe powikłanie leczenia onkologicznego u dzieci

Metabolic syndrome as a late side effect of the childhood neoplasm treatment

Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska

Summary

Survival rate for the childhood cancers has improved remarkably. This situation results in increasing number of young adults who undergone cancer treatment. In this group of patients late side effects are observed, such as second malignancies, endocrine, cardiac, pulmonary complications, renal dysfunction, osteoporosis, impaired fertility. Obesity and metabolic syndrome are also reported more often than in general population. Complications of the metabolic syndrome such as atherosclerosis, strokes and death caused by other cardiovascular disorders are more common and start in younger age. The occurrence of metabolic syndrome is strictly connected with the type of neoplasm, its localization and undergone treatment. Especially patients with head tumors and patients with acute lymphoblastic leukemia who undergone radiotherapy of the head have a greater risk of developing such complications. However high percentage of survivors lead a life style predisposing to the development of metabolic syndrome. Thus there is a need of regular screening for metabolic disorders and education among patients.

Keywords

metabolic syndrome, children, neoplasms, treatment, long-term effects

Aktualnie w populacji osób zdrowych obserwujemy rosnącą liczbę dzieci i dorosłych z nadwagą oraz otyłością. Sprzyja temu zmiana stylu życia i odżywiania. Na tym tle szczególnie grupę stanowią osoby po przebytych w dzieciństwie leczeniu z powodu nowotworu.

W ostatnich latach obserwujemy postęp w leczeniu nowotworów złośliwych u dzieci. Ma to miejsce dzięki wprowadzonym nieustannie modyfikacjom protokołów terapeutycznych, które proponują coraz bardziej agresywne leczenie. W efekcie możemy się spodziewać, że w grupie ozdrowieńców wzrośnie także częstość występowania powikłań leczenia.

Do odległych powikłań leczenia onkologicznego zalicza się: drugie nowotwory, zaburzenia endokrynologiczne, niewydolność nerek, zaburzenia sercowo-naczyniowe, płucne, otyłość, bezpłodność, osteoporozę. Wraz z wiekiem ozdrowieńców wzrasta ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (1-3).

Zespół metaboliczny (ZM) znany jest w literaturze medycznej od lat 20. XX wieku. Jednak za twórcę tego pojęcia uważa się Geralda Reavena, który w 1988 po raz pierwszy użył terminu „zespół X” dla określenia współwystępowania 6 cech zwiększających ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu sercowego. Należą do nich: hiperinsulinemia, insulinooporność, upośledzona tolerancja glukozy, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze oraz choroba wieńcowa (4).

Przez lata wielokrotnie modyfikowano kryteria rozpoznania ZM u dorosłych. Problematyczne było również stworzenie definicji ZM u dzieci (5). Aktualnie najbardziej powszechnie znana jest definicja Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) z 2006 roku, według której ZM można rozpoznać przy współistnieniu otyłości i dwóch zaburzeń spośród: nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipertrójglicerydemii i podwyższonego stężenia LDL.

Według tych wytycznych ZM można rozpoznać u osób dorosłych, a wśród populacji pediatrycznej u dzieci powyżej 10. roku życia. U dzieci poniżej 10. roku życia nie można rozpoznać ZM – stwierdzone zaburzenia są jedynie sygnałem ostrzegawczym i wskazują na konieczność wprowadzenia działań profilaktycznych i dalszej obserwacji.

Patogeneza ZM jest bardzo złożona. U podłoża leżą insulinooporność i hiperlipidemia, pojawiające na skutek otyłości lub równoległe z nią, prowadzące do rozwoju miażdżycy. Znaczącą rolę odgrywają również czynniki prozapalne i prozakrzepowe (6).

Za główne przyczyny rozwijających się zaburzeń uważa się: styl życia prowadzący do otyłości, siedzący tryb życia, dietę wysokokaloryczną i bogatotłuszczową, palenie tytoniu. Rozwojowi zaburzeń metabolicznych szczególnie sprzyja otyłość brzuszna, ponieważ tkanka tłuszczowa trzewna jest organem produkującym hormony.

Oprócz stylu życia, istotnym elementem wpływającym na rozwój ZM jest skłonność genetyczna. Odkryto wiele wariantów genów, które prowadzą do rozwoju insulinooporności, nadciśnienia tętniczego i otyłości (7).

Częstość występowania ZM w populacji ogólnej szacuje się na 7-40% w zależności od położenia geograficznego i wieku badanych. Rośnie ona wraz z wiekiem. Na przestrzeni ostatnich lat odnotowuje się znaczący wzrost częstości występowania ZM, także wśród dzieci (4).

Na podstawie wielu obserwacji pacjentów po przebytym leczeniu onkologicznym wiadomo, że wśród odległych powikłań leczenia są otyłość i ZM.

Jednym z badań, w którym przeanalizowano występowanie odległych powikłań leczenia onkologicznego w największej grupie pacjentów, jest przeprowadzone w USA wielośrodkowe badanie ankietowe Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), którym objęto łącznie 14 tysięcy osób po przebytym leczeniu onkologicznym z powodu różnych nowotworów zdiagnozowanych w latach 1970-1986. Grupę kontrolną stanowiło zdrowe rodzeństwo (tab. 1).

W badaniu tym oceniano wiele aspektów życia pacjentów oraz wpływ leczenia na ich status socjoekonomiczny i psychologiczny, ale także problemy zdrowotne. Wśród wielu powikłań na pierwszy plan wysuwały się: drugie i kolejne nowotwory, zaburzenia endokrynologiczne, płucne, neurologiczne, trudności z donoszeniem ciąży oraz otyłość i choroby układu sercowo-naczyniowego.

Z badania CCSS wynika, że najbardziej na rozwój otyłości narażone są osoby wyleczone z ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukemia* – ALL). Dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju otyłości u ozdrowieńców są: płeć żeńska, rozpoznanie postawione przed 4. r.ż. oraz napromienianie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w dawce ≥ 20 Gy (1).

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych oceniano poprzez określenie częstości występowania udarów różnego pochodzenia. W badanej grupie ryzyko udaru było większe zarówno w grupie z ALL, jak i w przypadku guzów mózgu i chłoniaka Hodgkina. Ryzyko względne wystąpienia udaru u pacjentów po leczeniu z powodu choroby Hodgkina, w porównaniu do zdrowego rodzeństwa, wynosiło 4,32, a wśród osób napromienianych na obszar szyi i klatki piersiowej 5,62. Fakt ten

jest łączony z szybszym rozwojem miażdżycy w naczyniach szyjnych lub uszkodzeniami zastawek serca w wyniku napromieniania (8).

Wśród pacjentów po leczeniu z powodu białaczki lub guza mózgu ryzyko udaru jest większe nie tylko po przebytym napromienianiu OUN. Większą częstość udarów obserwowano również w grupie po przebytej wznowie choroby podstawowej i po leczeniu alkilującym (9).

Kolejnym badaniem, które objęło dużą grupę pacjentów, było badanie przeprowadzone w Holandii przez van Waas na próbie 500 dorosłych osób (10). W przeciwieństwie do ankietowego badania amerykańskiego, dane takie jak pomiary antropometryczne zostały zebrane przez badaczy, wykonano również badania laboratoryjne wśród uczestników. Uzyskane wyniki porównano z danymi z badania epidemiologicznego przeprowadzonego w populacji holenderskiej w latach 1993-1997, traktując je jako grupę kontrolną. Wśród osób po przebytym leczeniu onkologicznym w dzieciństwie ZM rozpoznano u 13%. W całej badanej grupie BMI nie było wyższe niż w grupie kontrolnej, jedynie u osób po przebytym napromienianiu OUN było znacząco wyższe niż w grupie bez napromieniania. Do rozpoznania ZM przyjęto zmodyfikowane kryteria opublikowane przez Haugnes i wsp. z uwagi na brak oceny stężenia glukozy i oznaczenia lipidogramu u osób niebędących na czczo (11). Podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego występowało u kobiet. Średnie ciśnienie tętnicze było wyższe niż w grupie kontrolnej zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Jedynie u 3 osób rozpoznano cukrzycę, co daje częstość występowania cukrzycy taką samą jak w populacji ogólnej. Poszczególne składowe rozpoznania ZM w badanej populacji występowały częściej niż w grupie kontrolnej. Szczególną grupę stanowiły osoby po leczeniu z powodu ALL, które były napromieniane na OUN – stwierdzono u nich częściej podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, nadciśnienie tętnicze, częściej też rozpoznawano zespół metaboliczny w porównaniu do osób leczonych z powodu ALL bez radioterapii głowy (ang. *cranial radiotherapy* – CRT) (10).

Wiele innych publikacji wskazuje, że leczenie chemiczne zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego jako odległych powikłań, szczególnie w połączeniu z radioterapią. Przykładem mogą być dane przedstawione przez Geenen i wsp., którzy ocenili pod tym kątem osoby po zakończonym leczeniu z powodu ALL i guza Wilmsa. Badaniem objęto 79 pacjentów z ALL i 62 z guzem Wilmsa. Wyniki porównano z 69-osobową grupą kontrolną, którą w większości stanowiło rodzeństwo pacjentów. W grupie pacjentów po przebytym leczeniu z powodu guza Wilmsa z radioterapią częściej niż w grupie kontrolnej występowało nadciśnienie i niewydolność nerek. Przynajmniej jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego stwierdzono u 23% osób w grupie z ALL i radioterapią, u 32% w grupie z guzem Wilmsa i radioterapią, w porównaniu do 6,5 i 24% w obu grupach bez radioterapii. Wyniki te jednak nie były znamienne statystycznie (12).

Otyłość stwierdzana u pacjentów po przebytym leczeniu z powodu ALL wydaje się mieć związek z niewrażliwością mózgu na wysokie stężenia peptydów regulujących metabolizm. W tej grupie pacjentów, u osób otyłych i po przebytej

Tab. 1. Zestawienie omawianych w tekście badań wraz z podstawowymi informacjami

Autor/Nazwa badania	Rok publikacji	Badana populacja – rodzaj nowotworu	Grupa kontrolna	Metody	Wyniki	Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego
Bowers/ Childhood Cancer Survivor Study (8)	2005	HL – 1926 osób	Rodzzeństwo	Badanie ankietowe	↑ ryzyka udaru mózgu po przebytym leczeniu z powodu HL szczególnie po przebytych napromieniowaniu szyi i klatki piersiowej.	–
Bowers/ Childhood Cancer Survivor Study (9)	2006	ALL – 4828 osób, OUN – 1871 osób	Rodzzeństwo	Badanie ankietowe	↑ częstości udarów mózgu w obu nowotworach w porównaniu do grupy kontrolnej. Związek ↑ częstości udarów mózgu ze wznową choroby podstawowej, leczeniem alkilującym i radioterapią głowy w dawce ≥ 30 Gy.	–
Hoffman i wsp. (15)	2008	STS – 32 osoby	Populacja USA	Badania antropometryczne, laboratoryjne i psychologiczne	↑ częstości nadciśnienia tętniczego, otyłości brzusznej po leczeniu z powodu mięsaków. Związek ↓ testosteronu, ↑ PAI i niskiej aktywności fizycznej z występowaniem ZM u ozdrowieńców.	3 czynniki lub więcej spośród: RR > 130/85 mmHg lub leczone nadciśnienie tętnicze, TG ≥ 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL u mężczyzn lub 50 mg/dL u kobiet, otyłość brzuszna, glc na czczo ≥ 110 mg/dL.
Van Waas i wsp. (10)	2010	Różne rodzaje nowotworów – 500 osób	Populacja holenderska	Badania antropometryczne i laboratoryjne	Związek radioterapii głowy z otyłością. Poszczególne składowe ZM występowały częściej niż w grupie kontrolnej.	2 czynniki spośród: RR > 140/90 mmHg, BMI ≥ 30 kg/m ² , cukrzyca, cholesterol całkow. > 200 mg/dL lub stosowane leczenie
Geenen i wsp. (12)	2010	ALL – 79 osób, guz Wilmsa – 62 osoby	Rodzzeństwo i znajomi	Badania antropometryczne i laboratoryjne	Większa częstość występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów po przebytej radioterapii w obu rodzajach nowotworów.	–
Skoczeń i wsp. (13)	2011	ALL – 82 osoby	Nie	Badania antropometryczne i laboratoryjne	↑ stężenia leptyny i oreksyny, ↓ receptora dla leptyny. Związek podwyższonego stężenia peptydów z przebyłą radioterapią głowy.	–
Van Waas i wsp. (16)	2013	Różne rodzaje nowotworów – 532 osoby	Nie	Badania antropometryczne i laboratoryjne	Na częstość ZM po leczeniu onkologicznym nie mają wpływu mutacje genetyczne prowadzące do rozwoju cukrzycy. Na częstość ZM ma wpływ radioterapia głowy i jamy brzusznej.	2 czynniki spośród: RR > 140/90 mmHg, BMI ≥ 30 kg/m ² , cukrzyca, cholesterol całkow. > 200 mg/dL lub stosowane leczenie
Smith i wsp./ St. Jude Lifetime Cohort Study (17)	2014	Różne rodzaje nowotworów – 1598 osób	Nie	Badania antropometryczne i laboratoryjne	Większość badanych nie przestrzega zaleceń dietetycznych i zaleceń odnośnie aktywności fizycznej. U osób nieprzestrzegających zaleceń ↑ częstości występowania ZM.	3 czynniki lub więcej spośród: RR > 130/85 mmHg lub leczone nadciśnienie tętnicze, TG ≥ 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL u mężczyzn lub 50 mg/dL u kobiet, otyłość brzuszna, glc na czczo ≥ 100 mg/dL.

HL (ang. *Hodgkin lymphoma*) – chłoniak Hodgkina; ALL (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*) – ostra białaczka limfoblastyczna; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; STS (ang. *soft tissue sarcoma*) – mięsaki tkanek miękkich; PAI (ang. *plasminogen activator inhibitor*) – inhibitor aktywatora plazminogenu; ZM – zespół metaboliczny; TG – trójglicerydy; glc – glukoza

radioterapii stężenie leptyny jest podwyższone, a receptora dla leptyny obniżone. Takie same zmiany stwierdza się przy otyłości prostej. Ponadto u dziewcząt po przebytej CRT stężenie oreksyny (peptytu, który nasila apetyt) jest również podwyższone. Uzyskane wyniki mogą sugerować, że nieprawidłowe stężenia (podwyższone) peptydów są spowodowane zmianami powstałymi na skutek przebytej radioterapii (13, 14).

Jednak również osoby leczone w przeszłości z powodu mięsaków mają większe ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego. Hoffman i wsp. w grupie 32 osób leczonych w przeszłości głównie z powodu mięsaka Ewinga stwierdzili większe ryzyko rozwoju ZM. Mimo że w badanej grupie częstość ZM nie różniła się znacząco od grupy kontrolnej i wynosiła 33%, jednak u osób w wieku poniżej 40. roku życia częściej niż w populacji ogólnej stwierdzano obecność poszczególnych składowych ZM. Ponadto zaburzenia metaboliczne korelowały z obniżonym stężeniem testosteronu u mężczyzn (15).

Osoby po przebytych leczeniu onkologicznym narażone są również na czynniki, które także wśród zdrowej populacji prowadzą do rozwoju otyłości i zespołu metabolicznego. Z jednej strony są to czynniki genetyczne, z drugiej strony styl życia.

Powstaje pytanie, czy osoby, u których w przeszłości rozpoznano nowotwór, mają również większą skłonność genetyczną do rozwoju zaburzeń metabolicznych. Van Waas i wsp. ocenili u osób po przebytych w dzieciństwie leczeniu onkologicznym występowanie 7 mutacji genetycznych, które, jak dowiedziono we wcześniejszych badaniach, prowadzą do rozwoju cukrzycy, otyłości i nadciśnienia. Uzyskane wyniki nie wskazały na korelację zmian genetycznych z występowaniem poszczególnych składowych ZM. Korelację tę wykazano jedynie w przypadku przebytego napromieniania OUN i jamy brzusznej (16).

Czy w związku z tym styl życia ozdrowieńców jest również odpowiedzialny za większą częstość występowania u nich ZM? Pod tym kątem przebadano grupę 1598 dorosłych osób w St. Jude Lifetime Cohort Study – 49,2% stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 32,7 roku. ZM stwierdzono u 31,8% badanych osób. Oprócz parametrów biochemicznych i pomiarów antropometrycznych, wśród badanych przeprowadzono ankietę dotyczącą stylu życia. Pytano o aktywność fizyczną, stosowaną dietę i używki. Uzyskane dane porównano z wytycznymi World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR), które określają zalecane wartości BMI, aktywności fizycznej, ilości spożywanych owoców i warzyw, czerwonego mięsa, alkoholu i sodu. Spośród badanych osób jedynie 27% zadeklarowało styl życia zgodny z wytycznymi WCRF/AICR. Kobiety, które nie przestrzegały powyższych zaleceń, miały 2,4 raza większe ryzyko

rozwoju ZM, a mężczyźni 2,2 raza większe ryzyko niż osoby, które przestrzegały zaleceń (17). Także w badaniu Hoffmana i wsp. widoczny jest związek częstości ZM z aktywnością fizyczną (15).

Na tle rosnącej częstości występowania otyłości i pozostałych elementów zespołu metabolicznego w populacji ogólnej, szczególną grupę stanowią osoby, u których w dzieciństwie rozpoznano nowotwór. Czynnikiem ryzyka rozwoju ZM w tej grupie pacjentów jest przebyte leczenie. Wyniki badań wskazują, że przebyta radioterapia głowy zwiększa ryzyko rozwoju otyłości. Widoczny jest również związek napromieniania jamy brzusznej i klatki piersiowej z rozwojem nadciśnienia tętniczego i miażdżycy. Zarówno chemioterapia, jak i radioterapia powodują uszkodzenie śródbłonka naczyń i aktywację cytokin prozapalnych, przyspieszając w ten sposób rozwój blaszek miażdżycowych. Na proces ten wpływają również zaburzenia metaboliczne, do których predysponują zaburzenia endokrynologiczne – będące częstym powikłaniem leczenia onkologicznego. Hiperlipidemia, insulinooporność i otyłość są charakterystyczne dla takich zaburzeń jak niedoczynność tarczycy, niedobór hormonu wzrostu oraz hipogonadyzm.

Takie wnioski wypływają z omówionych powyżej badań. Niemniej bezpośrednie porównanie uzyskanych wyników badań jest trudne ze względu na przyjętą różną metodologię oraz różne kryteria rozpoznania ZM. Ponadto badane grupy były niejednolite pod względem liczby pacjentów, rodzaju rozpoznań oraz przebytego leczenia.

Istnieje zatem potrzeba dalszych wieloosrodkowych badań dużych liczbowo ozdrowieńców w celu oceny częstości występowania poszczególnych składowych ZM oraz sprecyzowanie czynników ryzyka.

Przebyte leczenie przeciwnowotworowe jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych, aczkolwiek nie jedynym. Tak jak w przypadku populacji ogólnej należy zwrócić również uwagę na rodzinne występowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i hiperlipidemii oraz styl życia sprzyjający rozwojowi zaburzeń metabolicznych.

Dla pacjentów po przebytych w dzieciństwie leczeniu onkologicznym kluczowe znaczenie ma okresowa kontrola pozwalająca szybko wykryć rozwijające się nieprawidłowości. Należy zwrócić uwagę na fakt, że nieprawidłowości składające się na ZM mogą wystąpić wcześniej niż w populacji ogólnej – już przed 40. rokiem życia. Drugim kluczowym elementem opieki jest również edukacja, dzięki której pacjent będzie miał świadomość istniejącego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego spowodowanego przebytych leczeniem oraz znał sposoby redukcji tego ryzyka poprzez utrzymanie właściwej masy ciała, dietę i regularny wysiłek fizyczny.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Piśmiennictwo

1. Robison LL, Green DM, Hudson M et al.: Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 2005; 104(S11): 2557-2564.
2. Hudson MM: Survivors of Childhood Cancer: Coming of Age. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(2): 211-231.

Adres do korespondencji

*Aleksandra Janecka
 Klinika Pediatrii, Hematologii
 i Onkologii
 Gdański Uniwersytet Medyczny
 ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
 tel.: +48 (58) 349-28-80
 e-mail: olajanecka@hotmail.com

3. DeLaat CA, Lampkin BC: Long-term survivors of childhood cancer: evaluation and identification of sequelae of treatment. *CA Cancer J Clin* 1992; 42(5): 263-282.
4. Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J: The metabolic syndrome. Part I: Definitions and diagnostic criteria for its identification. *Epidemiology and relationship with cardiovascular and type 2 diabetes risk. Postępy Hig i Med Dośw* 2008; 62: 530-542.
5. Jańczyk W, Litwin M, Socha P: Co to jest zespół metaboliczny u dzieci? *Stand Med Pediatr* 2010; 7: 23-25.
6. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365(9468): 1415-1428.
7. Brown AE, Walker M: Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18(8): 75.
8. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y et al.: Stroke As a Late Treatment Effect of Hodgkin's Disease: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2005; 23(27): 6508-6515.
9. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W et al.: Late-Occurring Stroke Among Long-Term Survivors of Childhood Leukemia and Brain Tumors: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(33): 5277-5282.
10. van Waas M, Neggers SJCMM, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM: Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(5): 1121-1126.
11. Haugnes H, Aass N, Fossa S et al.: Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2006; 18(2): 241-248.
12. Geenen MM, Bakker PJM, Kremer LCM et al.: Increased prevalence of risk factors for cardiovascular disease in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia and Wilms tumor treated with radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55(4): 690-697.
13. Skoczeń S, Tomasik P, Balwierz W et al.: Markers of metabolic syndrome and peptides regulating metabolism in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Przegl Lek* 2011; 68(9): 592-596.
14. Tonorezos ES, Vega GL, Sklar CA et al.: Adipokines, body fatness, and insulin resistance among survivors of childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58(1): 31-36.
15. Hoffman KE, Derdak J, Bernstein D et al.: Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(2): 341-346.
16. van Waas M, Neggers SJCMM, Uitterlinden AG et al.: Treatment factors rather than genetic variation determine metabolic syndrome in childhood cancer survivors. *Eur J Cancer* 2013; 49(3): 668-675.
17. Smith WA, Li C, Nottage KA et al.: Lifestyle and metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer* 2014; 120(17): 2742-2750.

nadesłano: 30.11.2016

zaakceptowano do druku: 10.01.2017