

Przejściowe zaburzenia gospodarki węglowodanowej w czasie intensywnego leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci

Transient abnormalities of carbohydrate metabolism during intensive treatment of acute lymphoblastic leukemia in children

¹Bożena Banecka, ²Małgorzata Lesiuk, ¹Iwona Beń-Skowronek, ²Jerzy Kowalczyk, ¹Leszek Szewczyk

¹Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Klinika Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Bożena Banecka, Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej UM w Lublinie, 20-093 Lublin, ul. Chodźki 2, e-mail: baneckab@o2.pl

Słowa kluczowe: cukrzyca, ostra białaczka limfoblastyczna

Key words: diabetes mellitus, acute lymphoblastic leukaemia

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Ostra białaczka limfoblastyczna (*acute lymphoblastic leukemia, ALL*) jest najczęstszą chorobą rozrostową wieku dziecięcego. Powstaje na skutek klonalnej proliferacji prekursorowych limfocytów B lub T. Ważnymi lekami w leczeniu tej limfoproliferacyjnej choroby są L-asparaginaza oraz steroidy. Oba te leki mogą powodować zaburzenia gospodarki węglowodanowej. **Celem pracy** jest analiza częstości występowania nieprawidłowości w gospodarce węglowodanowej u dzieci leczonych z powodu ALL. **Pacjenci i metody.** Analizie poddano dokumentację medyczną 97 pacjentów. **Dyskusja i wnioski.** Zastosowanie L-asparaginazy oraz steroidów w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej. U 11 pacjentów (11,4%) z wartościami glikemii poniżej 230 mg/dl normalizację glikemii uzyskiwano poprzez zastosowanie diety cukrzycowej. U 9 pacjentów (9,2%) z wartościami glikemii przekraczającymi 250 mg/dl leczeniem z wyboru była dieta oraz insulinoterapia. Ukończenie steroidoterapii wiązało się ze stopniową redukcją dawek insuliny, a następnie zakończeniem insulinoterapii. U żadnego z pacjentów po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego nie obserwowano trwałej cukrzycy. Endokrynol. Ped. 12/2013;3(44):47-54.

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common hyperplastic disease of childhood. It arises from the clonal proliferation of progenitor cells B or T. The important drugs used to treat this lymphoproliferative disease are L-asparaginase and steroids. Both these medications can cause abnormalities of carbohydrate metabolism. **The aim of study** is to analyse the incidence of abnormalities in carbohydrate metabolism in children treated for ALL. **Patients and methods.** We analysed the medical records of 97 patients treated for acute lymphoblastic leukemia. **Results and conclusions.** The use of L-asparaginase and steroids in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia

is a predisposing factor for abnormalities in carbohydrate metabolism. In 11 patients (11,4%) with glycaemia below 230 mg /dl, glucose normalization was achieved through the use of a diabetic diet. In 9 patients (9,2%) with glycaemia exceeding 250 mg /dl, the treatment of choice was diet and insulin. Completion of steroid therapy was associated with a gradual reduction in insulin dose and next cessation of the insulinotherapy. There was no permanent diabetes in any of the patients after cancer therapy. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;3(44):47-54.

Wstęp

Ostra białaczka limfoblastyczna (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) jest najczęstszą chorobą rozrostową wieku dziecięcego. Powstaje na skutek klonalnej proliferacji prekursorowych limfocytów B lub T. Częstość występowania ALL wynosi około 4 nowych przypadków białaczki na 100 000 dzieci w wieku do 14 roku życia [1].

Leczenie ALL składa się z czterech etapów i trwa łącznie ok. 3 lat. Protokół leczenia chorych z ALL zależy od kwalifikacji do grup zaawansowania na podstawie objawów klinicznych, wyników badań diagnostycznych i reakcji na wstępne leczenie. W przypadku ALL u dzieci od roku 2002 w Europie stosowany jest protokół ALL-IC (trzy grupy ryzyka: SR – *standard risk*, ryzyko standardowe, IR – *intermediate risk*, ryzyko pośrednie, HR – *high risk*, wysokie ryzyko). Obecnie pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną leczeni są według Programu ALLIC 2002, który składa się z trzech protokołów leczniczych: I, Mm i II [1–4].

I etap terapii to leczenie indukujące (indukcja remisji), mające na celu osiągnięcie prawidłowego stanu dziecka, prawidłowego mielogramu oraz obrazu krwi obwodowej i płynu mózgowo-rdzeniowego. Na tym etapie pełną remisję choroby uzyskuje się u 97–98% dzieci. Stosowane są: winkrystyna, antracykliny (dauno- lub doksorubicyna), L-asparaginaza, glikokortykosterydy (prednizon, deksametazon) oraz leczenie wspomagające, które obejmuje profilaktykę zakażeń, nefropatii moczanowej i leukostazy (w białaczkach hiperleukocytarnych) oraz podawanie koncentratu krwinek czerwonych przy niedokrwistości.

II etap to leczenie konsolidujące (konsolidacja remisji), trwające kilka kolejnych miesięcy, w celu redukcji resztkowych komórek białaczkowych: cyklofosfamid, arabinozyd cytozyny, metotreksat podawany w dużych dawkach, 6-merkaptopuryna, 6-tioguanina. Ten etap kończy się tzw. reindukcją (powtórzeniem zestawu leków z I etapu).

III etap to profilaktyka lub leczenie zajęcia OUN: duże dawki metotreksatu (do płynu mózgowo-rdzeniowego jako profilaktyka zajęcia ośrodko-

wego układu nerwowego) w monoterapii lub razem z arabinozydem cytozyny i prednizonem.

IV etap to leczenie podtrzymujące: przez co najmniej 2 lata od rozpoznania ALL: 6-merkaptopuryna doustnie, metotreksat okresowo (najczęściej raz w tygodniu).

Ważnymi lekami w leczeniu ALL są L-asparaginaza oraz steroidy. Oba te leki mogą powodować zaburzenia gospodarki węglowodanowej.

L-asparaginaza jest hydrolazą, enzymem katalizującym rozszczepienie L-asparaginy do kwasu asparaginowego i amoniaku. Eliminacja L-asparaginy z otoczenia komórek nowotworowych prowadzi do zahamowania cyklu komórkowego w fazie G1, zahamowania syntezy DNA i białek, apoptozy komórek i w efekcie do śmierci komórki. Zahamowanie syntezy białek jest przyczyną większości powikłań obserwowanych w trakcie leczenia L-asparaginazą, zarówno preparatem w postaci natywnej, jak i pegylowanej, takich jak upośledzenie funkcji wątroby, trzustki, ośrodkowego układu nerwowego. Zaburzenia zewnątrzwydzielniczej czynności trzustki przebiegają ze wzrostem poziomu amylazy i lipazy w surowicy krwi, zaburzenia czynności wewnątrzwydzielniczej prowadzą do hiperglikemii [5, 6].

Przyczyny hiperglikemii wynikłe ze stosowania L-asparaginazy są złożone. Uważa się, że L-asparaginaza powoduje: 1) zmiany w obrębie receptorów insulinowych: hamuje ich syntezę oraz przyspiesza degradację, prowadzi do modyfikacji struktury receptorów z obniżeniem ich aktywności, 2) zmniejszenie dostępności struktur receptorowych w wyniku ich przemieszczenia do przestrzeni wewnątrzkomórkowej, 3) zmianę struktury cząsteczki insuliny i w efekcie obniżenie jej aktywności, 4) podwyższenie stężenia glukagonu i wzrost uwalniania glukozy z glikogenu, 5) podkreśla się również możliwość indukowania p/c przeciwinulinowych przez L-asparaginazę [7–10].

Mechanizm przeciwnowotworowego działania glikokortykosteroidów nie został dokładnie poznany, ale wiadomo, że na komórkach limfoidalnych znajdują się receptory dla sterydów, a ich liczba na limfoblastach białaczkowych jest znacznie większa

niz na limfoblastach prawidłowych. Do najczęściej spotykanych objawów niepożądanych wynikających z zastosowania steroidoterapii należą cukrzyca i posterydowy zespół Cushinga.

Uważa się, że za rozwój cukrzycy sterydowej odpowiedzialnych jest kilka czynników. Jednym z głównych mechanizmów jest wzrost insulinooporności obwodowej. Steroidy prowadzą do insulinooporności przede wszystkim poprzez upośledzenie fosforylacji reszt tyrozynowych receptora insulinoowego, a także zahamowanie syntezy i fosforylacji wewnątrzkomórkowego białka IRS-1 [11, 12]. Glikokortykosteroidy przyczyniają się do wzrostu glikemii również na drodze aktywacji transkrypcji enzymów biorących udział w glukoneogenezie wątrobowej przy równoczesnym zwiększeniu podaży substratów potrzebnych do glukoneogenezy na skutek aktywacji procesów katabolicznych (proteolizy i lipolizy) [13]. Steroidy hamując aktywność syntazy glikogenowej zmniejszają użycie glukozy [14]. Istnieją też doniesienia o hamującym wpływie glikokortykoidów na sekrecję insuliny przez komórki beta wysp trzustkowych. Jest to efekt nasilenia rozpadu transporterów glukozy GLUT-2 oraz zwiększenia ekspresji receptora alfa-2-adrenergicznego, co prowadzi do upośledzenia wydzielania insuliny [15]. Połączenie preparatów L-asparaginazy ze steroidami istotnie zwiększa częstość wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Celem pracy jest analiza częstości występowania nieprawidłowości w gospodarce węglowodanowej u dzieci leczonych z powodu ALL.

Pacjenci i metody

Analizie poddano dokumentację medyczną 97 pacjentów leczonych z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej w latach 2006–2009 w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej, a konsultowanych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej UM w Lublinie. Grupę badaną stanowiło 57 chłopców i 40 dziewczynek w wieku od 2 do 18 lat, leczonych według Programu ALLIC 2002. U wszystkich w leczeniu zastosowano L-asparaginazę i steroidy. W I protokole leczniczym zastosowano 8 dawek L-asparaginazy (5000j/m²) lub 2 dawki pegylowanej postaci L-asparaginazy 1000j/m² oraz 38-dniową terapię prednizonem w dawce 40 mg/m². W II protokole leczniczym były 4 dawki L-asparaginazy lub 1 dawka pegylowanej postaci L-asparaginazy oraz 28-dniowa kuracja dexametasonem w dawce 10 mg/m² (ryc. 1).

Badania poziomu glikemii wykonywano we krwi żyłnej u wszystkich dzieci w czasie leczenia ALL metodą enzymatyczną przy użyciu analizatora COBAS Integra 400. W przypadku rozpoznania cukrzycy według kryteriów IDF glikemię kontrolowano we krwi włosniczkowej przy pomocy glukometrów. U dzieci oznaczano również glukozurię i poziom ciał ketonowych w moczu przy użyciu testów paskowych. Oznaczano też hemoglobinę glikowaną metodą immunoenzymatyczną (Abbott). Aby ocenić zewnątrzwydzielniczą funkcję trzustki, oznaczano poziomy amylazy i lipazy metodą kolorymetryczną przy pomocy analizatora biochemicznego Siemens Advia 1200.

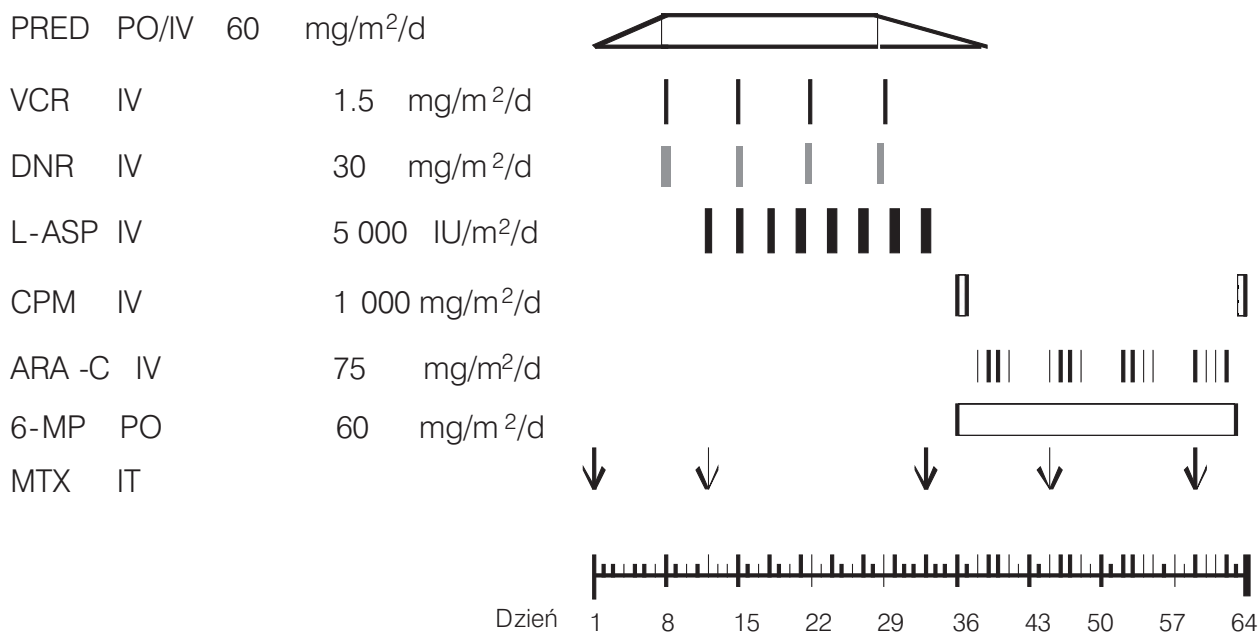
Wyniki

Zaburzenia funkcji wewnątrzwydzielniczej trzustki w postaci cukrzycy (glikemie na czczo ≥ 126 mg/dl, między posiłkami ≥ 200 mg/dl) stwierdzono u 20 pacjentów, co stanowi 20,6% całej analizowanej grupy. U 18 spośród nich wystąpiły typowe dla cukrzycy objawy w postaci polidypsji i poliurii. U 2 pacjentów nie obserwowano żadnych objawów związanych z hiperglikemią, a podwyższone stężenia glukozy stwierdzono w trakcie wykonywania rutynowych badań laboratoryjnych. U żadnego pacjenta nie wystąpiła dysfunkcja części zewnątrzwydzielniczej trzustki – świadczyły o tym prawidłowe poziomy amylazy i lipazy w surowicy krwi. W grupie 20 pacjentów, u których wystąpiła cukrzyca, 14 było w trakcie protokołu I, a 6 innych w trakcie protokołu II.

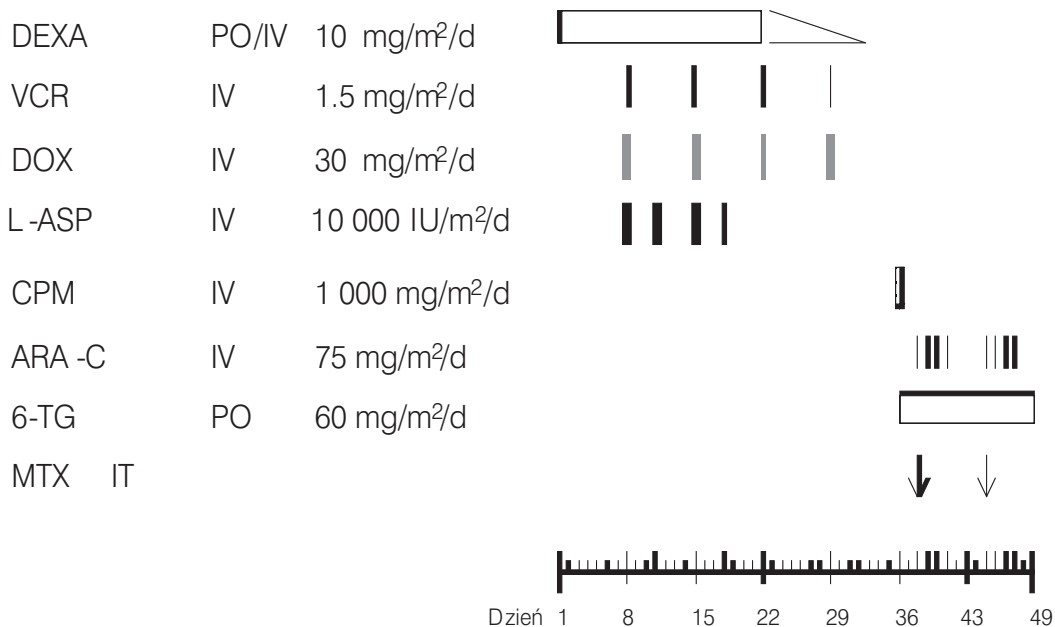
U 11 dzieci z glikemiami < 230 mg/dl (11,4% całej analizowanej grupy) po zastosowaniu diety cukrzycowej oraz ograniczeniu podaży glukozy we wlewach kroplowych osiągnięto normalizację stężenia glukozy: glikemie na czczo wynosiły od 89 mg/dl do 103 mg/dl, glikemie poposiłkowe: 122 mg/dl–145 mg/dl.

U 9 pacjentów, co stanowiło 9,2% całej analizowanej grupy, stwierdzono: glikemie > 250 mg/dl, typowe dla cukrzycy objawy (polidypsja, poliuria), obecność glukozurii i ketonurii przy prawidłowym pH krwi. Nie obserwowano u nich kwasicy ketonowej. Troje z tych dzieci pochodziło z rodzin, w których występowała cukrzyca typu 2 (ryc. 2). U 5 z tych dzieci stwierdzono cechy dojrzewania: u 3 IV fazę dojrzewania wg skali Tannera, u 2 II fazę. Może mieć to związek ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy. W trakcie protokołu I było 6 z tych pacjentów, a 3 innych w trakcie protoko-

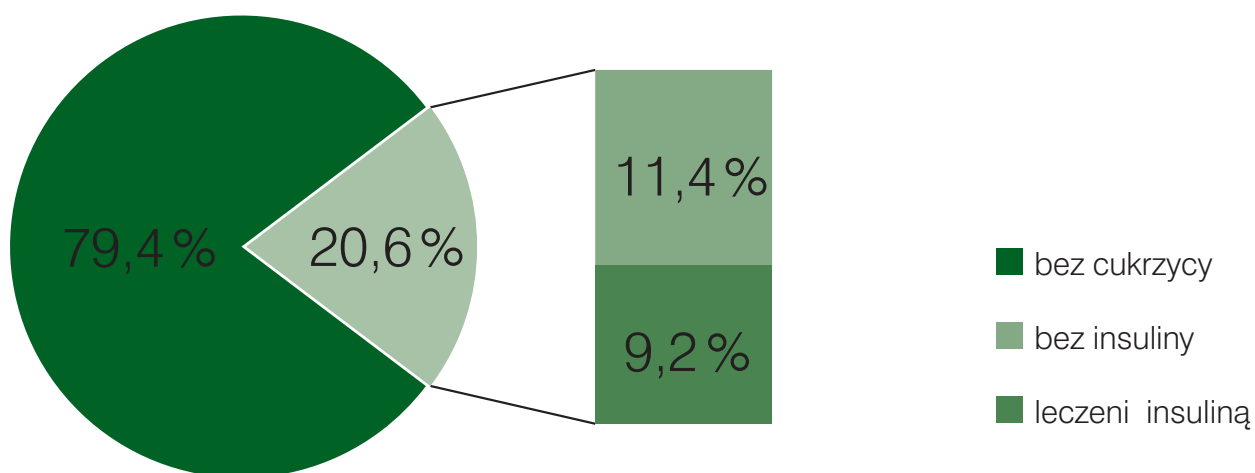
Protokół I Terapia Indukcyjna



Protokół II Terapia Reindukcyjna



Ryc. 1. Program leczenia wg ALL IC 2002
Fig. 1. Programm ALLIC 2002



Ryc. 2. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u pacjentów leczonych z powodu ALL
Fig. 2. Abnormalities of carbohydrate metabolism in children with ALL

Tabela I. Leczenie cukrzycy u dzieci z ALL
Table I. Treatment of diabetes mellitus in children with ALL

lp	Protokół Protocol	Wiek (lata) Age (years)	Insulina j/db Insulin U/day	Insulina j/kg Insulin U/kg b.w.	Czas leczenia pełnymi dawkami insuliny Duration of full- dosis insulintherapy	Odstawianie insulinoterapii Cesation of insulintherapy	Całkowity czas leczenia insuliną Total duration of insulintherapy
1	I	5	8	0,42	10 dni	16 dni	26 dni
2	I	7	14	0,58	17dni	22 dni	39 dni
3	I	10	14	0,43	15 dni	22 dni	37 dni
4	I	11	21	0,55	18 dni	27 dni	45 dni
5	I	14	23	0,45	12 dni	19 dni	31 dni
6	I	14	34	0,63	13 dni	22 dni	35 dni
7	II	8	15	0,55	17 dni	22 dni	39 dni
8	II	11	16	0,43	17 dni	22 dni	39 dni
9	II	15	29	0,53	20 dni	26 dni	46 dni

lu II. Zastosowano u nich oprócz diety cukrzycowej insulinoterapię. W leczeniu stosowano insulinę NPH oraz insulinę krótko działającą (regular) przez okres 10 do 27 dni. Insulinę NPH podawano w dwu dawkach – rano i wieczorem, a insulinę krótko działającą w 3 dawkach – przed głównymi posiłkami. Zapotrzebowanie na insulinę wynosiło 0,42–0,63 j/kg masy ciała/dobę. Średnie zapotrzebowanie na insulinę w całej grupie wynosiło $0,51 \pm 0,07$ j/kg m.c., w grupie leczonej wg protokołu I – $0,51 \pm 0,08$ j/kg m.c, w grupie leczonej wg protokołu II – $0,5 \pm 0,05$ j/kg m.c (tab. 1).

Od momentu rozpoczęcia insulinoterapii uzyskano stopniowo ustąpienie polidypsji i poliurii, ujemne wyniki gluko- i ketotestów w moczu oraz normalizację stężenia glukozy. U wszystkich pacjentów objawy cukrzycy ustąpiły wraz z zakończeniem sterydoterapii. W czasie trzyletniej obserwacji u żadnego dziecka nie obserwowano rozwoju cukrzycy.

Dyskusja

Połączenie preparatów L-asparaginazy ze steroidami, stosowane równocześnie w protokołach leczniczych, istotnie zwiększa częstość wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Ryzyko rozwoju cukrzycy związane ze steroidoterapią jest proporcjonalne do wielkości przyjmowanej dawki sterydu. Każdy wzrost dawki prednizolonu o 0,01 mg/kg/db wiąże się z 5% wzrostem ryzyka rozwoju choroby [16–18]. Ryzyko wystąpienia cukrzycy jest większe, gdy pacjent ma nadmierną masę ciała, wcześniej występowała u niego nieprawidłowa glikemia na czczo lub nieprawidłowa tolerancja glukozy oraz w przypadku występowania cukrzycy w rodzinie [16]. W badanej przez nas grupie u 3 pacjentów w wywiadzie stwierdzono występowanie cukrzycy w rodzinie i u każdego z tych dzieci podczas leczenia ALL wystąpiła cukrzyca. U wszystkich dzieci przed rozpoczęciem leczenia poziomy glikemii były prawidłowe. Ważny jest również wiek rozpoczęcia terapii steroidami. W okresie pokwitania i starzenia się organizmu występuje „fizjologiczna” insulinooporność, co sprzyja rozwojowi cukrzycy [19, 20].

U 6 dzieci w badanej przez nas grupie do rozwoju cukrzycy doszło w trakcie protokołu I. W tym schemacie leczenia stosowany jest prednizolon oraz oprócz innych leków daunorubicyna. W protokole II stosowany jest deksametazon. Według niektórych badań stosowanie deksametazonu bardziej predysponuje do rozwoju cukrzycy niż stosowanie prednizonu [21].

Postępowanie lecznicze w cukrzycy sterydowej w odniesieniu do naszych pacjentów zależało od nasilenia hiperglikemii. Przy glikemiach poniżej 230 mg/dl stosowano z zadowalającym efektem dietę cukrzycową, przy wyższych glikemiach (w badanej grupie wartości powyżej 250 mg/dl) stosowano dietę i insulinoterapię. Według Gittoesa i wsp. u osób dorosłych stosujących przewlekłe sterydy przy glikemiach do 216 mg/dl możliwe jest leczenie dietą, przy wartościach między 216 a 306 mg/dl leczenie dietą i doustnymi lekami hipoglikemizującymi, natomiast powyżej 306 mg/dl wskazane jest leczenie insuliną oraz dietą. Zdaniem Gittoesa w cukrzycy wynikłej ze stosowania wysokich dawek sterydów (powyżej dawki równoważnej 40 mg prednizolonu/dzień) leczeniem z wyboru jest jednak insulinoterapia [15].

Ze względu na podkreślane przez wielu autorów podobieństwo w mechanizmie powstawania cukrzycy sterydowej i cukrzycy typu 2 u osób dorosłych z nieznacznie podwyższonymi glikemiami celowe wydaje się stosowanie w uzasadnionych przypadkach doustnych leków hipoglikemizujących [22]. Jednak ze względu na brak dużych randomizowanych badań klinicznych potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leków doustnych w cukrzycy sterydowej wielu autorów uważa, że jedynym zalecanym sposobem leczenia jest insulinoterapia [23–30]. W odniesieniu do dzieci insulinoterapia w połączeniu z dietą cukrzycową jest jedyną skuteczną i bezpieczną metodą leczenia. Dawki insuliny, ilość wstrzyknięć należy indywidualizować w zależności od wartości glikemii.

U wszystkich obserwowanych przez nas pacjentów objawy cukrzycy ustąpiły wraz z zakończeniem steroidoterapii. Przemijający charakter cukrzycy sterydowej u dzieci leczonych z powodu ALL obserwowali również inni autorzy [31–33].

Według Mohna i wsp. chemioterapia może uszkadzać część zewnątrzwydzielniczą trzustki [34].

Podobnie jak w naszych badaniach brak zaburzeń części zewnątrzwydzielniczej trzustki podczas leczenia ALL obserwowowała Angela M. Spinola-Castro i wsp. [19]. Jednak zdaniem innych autorów podczas stosowania L-asparaginazy u 2–16% dzieci występuje zapalenie trzustki [35, 36].

Wnioski

1. Zastosowanie L-asparaginazy oraz steroidów w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

2. U pacjentów z wartościami glikemii poniżej 230 mg/dl normalizację glikemii uzyskiwano poprzez zastosowanie diety cukrzycowej.

3. U pacjentów z wartościami glikemii przekraczającymi 250 mg/dl leczeniem z wyboru była dieta oraz insulinoterapia.

4. Ukończenie steroidoterapii wiązało się ze stopniową redukcją dawek insuliny, a następnie zakończeniem insulinoterapii.

5. U żadnego z pacjentów po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego nie obserwowano trwałej cukrzycy.

PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] Den Boer M.L., van Slegtenhorst M., De Menezes R.X. et al.: A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol.*, 2010;2, 125.
- [2] Bhatia S., Landier W.: Evaluating survivors of pediatric cancer. *Cancer J.*, 2005;11, 340.
- [3] Hunger S.P., Lu X., Devidas M. et al.: Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.*, 2012;30, 1663.
- [4] Salzer W.L., Devidas M., Carroll W.L. et al.: Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: a report from the children's oncology group. *Leukemia*, 2010;24, 355.
- [5] Gaynon P.S., Angiolillo A.L., Carroll W.L. et al.: Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: a Children's Oncology Group Report. *Leukemia*, 2010;24, 285.
- [6] Laugel V., Escande B., Entz-Werle N., Mazingue F., Ferster A., Bertrand Y., Missud F., Lutz P.: Severe acute pancreatitis in children receiving asparaginase: Multicenter retrospective study [Pancréatites aiguës sévères à l'asparaginase chez l'enfant: Étude rétrospective multicentrique]. *Archives de Pédiatrie*, 2005;12, 34.
- [7] Alves C., Chaves C., Souza M.: Transient diabetes mellitus related to L-asparaginase therapy [Diabetes melito transitório relacionado à terapia com L-asparaginase] a Serviço de Endocrinologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 2007;51, 635.
- [8] Carpentieri U., Balch M.T.: Hyperglycemia associated with the therapeutic use of L-asparaginase: Possible role of insulin receptors. *J. Pediatr.*, 1978;93, 775.
- [9] Rao S.P., Castells S.: Hyperglucagonemia In L-asparaginase induced diabetes mellitus. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1986;8, 83.
- [10] Weetman R.: Latent onset of clinical pancreatitis in children receiving-asparaginase therapy. *Cancer*, 1974;19, 581.
- [11] Meyer G., Badenhop K.: Glucocorticoid- induced insulin resistance and diabetes mellitus. Receptor-, postreceptor mechanism, local cortisone action, and new aspects of antidiabetic therapy. *Med. Klin.*, 1998;5, 266.
- [12] Nicod N., Giusti V., Besse C. et al.: Metabolic adaptations in dexamethasone-induced insulin resistance in healthy volunteers. *Obesity Research*, 2003;11, 625.
- [13] Yoon J., Puigserver P., Chen G. et al.: Control of hepatic gluconeogenesis through the transcriptional coactivator PGC-1. *Nature*, 2001;413, 131.
- [14] Iwamoto T., Kagawa Y., Naito Y. et al.: Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors In patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy*, 2004;24, 508.
- [15] Gittoes N., Ayuk J., Ferner R.: Drug-induced diabetes. W: Pikkuo J., Williams G.N. (red.) *Textbook of Diabetes 1*. Blackwell Science, 2003;26, 8.
- [16] Knoderer H.M., Robarge J., Flockhart D.A.: Predicting asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr. Blood Cancer*, 2007;49, 634.
- [17] Venkatraman R., Jayashree M., Singhi S. et al.: Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia undergoing induction chemotherapy: Case report. *J. Pediatr. Hematol/Oncol.*, 2005;27, 234.
- [18] Hsu Y.J., Chen Y.C., Ho C.L. et al.: Diabetic ketoacidosis and persistent hyperglycemia as long-term complications of L-asparaginase-induced pancreatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 2002;65, 441.
- [19] Siviero-Miachon A.A., Spinola-Castro A.M., Guerra-Junior G.: Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: A target to prevent disease. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2008;4, 825.
- [20] Hoffmeister P.A., Storer B.E., Sanders J.E.: Diabetes mellitus in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *J. Pediatr. Hematol/Oncol.*, 2004;26, 81.
- [21] Belgaumi A.F., Al-Bakrah M., Al-Mahr M. et al.: Dexamethasone-associated toxicity during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia is augmented by concurrent use of daunomycin. *Cancer.*, 2003;97, 2898.
- [22] Tatoń J.: Doustne leki hipoglikemizujące. W: Tatoń J., Czech A. *Diabetologia*, PZWL, Warszawa 2001;1, 338.
- [23] Roberson J.R., Raju S., Shelso J. et al.: Diabetic ketoacidosis during therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2008;50, 1207.
- [24] Howard S.C., Pui C.H.: Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev.*, 2002;16, 225.
- [25] Weiser M.A., Cabanillas M.E., Konopleva M. et al.: Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer.*, 2004;100, 1179.
- [26] Baillargeon J., Langevin A.M., Mullins J. et al.: Transient hyperglycemia in Hispanic children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2005;45, 960.
- [27] Cetin M., Yetgin S., Kara A. et al.: Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Med.*, 1994;25, 219.
- [28] Sonabend R.Y., McKay S.V., Okcu M.F. et al.: Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2008;51, 387.

- [29] Lowas S.R., Marks D., Malempati S.: Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2009;52, 814.
- [30] Neville K.A., Cohn R.J., Steinbeck K.S. et al.: Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: Prevalence and risk factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006;91, 4401.
- [31] Parlman K., Ehrlich R.M.: Steroid diabetes in Childhood. *Am. J. Child.*, 1982;136, 64.
- [32] Skomra S., Przybylska T.: Przejściowa cukrzyca z kwasimą ketonowa w przebiegu stosowania L-asparaginazy u dziecka z ostrą białaczką limfoblastyczną. *Pol. Tyg. Lek.*, 1992;47, 31.
- [33] Wang Y.J., Chu H.Y., Shu S.G. et al.: Hyperglycemia induced by chemotherapeutic agents used in acute lymphoblastic leukemia: Report of three cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 1993;51, 457.
- [34] Mohn A., DiMarzio A., Capanna R. et al.: Persistence of impaired pancreatic β -cell function in children treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.*, 2004;363, 127.
- [35] Top P.C., Tissing W.J., Kuiper J.W. et al.: L-asparaginase-induced severe necrotizing pancreatitis successfully treated with percutaneous drainage. *Pediatr. Blood Cancer.*, 2005;44, 95.
- [36] Kourti M., Tragiannidis A., Makedou A. et al.: Metabolic syndrome in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia after the completion of chemotherapy. *J. Pediatr. Hematol/Oncol.*, 2005;27, 499.