

pneumonia, potrivit datelor studiului radiologic, a fost de 2 ori mai frecventă în al doilea grup de copii cu malnutriție severă. Hepatomegalia potrivit studiilor ecografice, s-a evidențiat la 41,7% din copiii cu malnutriție severă și în 30,7% din cei cu malnutriție moderată. Frecvența pancreatitei reactive, pe grupuri a constituit 78% în primul și respectiv 88,5% în al doilea.

Tabelul 1.

**Indicatorii statutului metabolic și a patologiilor organelor interne la copiii studiați**

Indicatorii biochimici	Copii cu malnutriție de gradul II n=24	Copii cu malnutriție de gradul III n=26
Majorarea activității transaminazelor plasmatic	8 (33,3%)	13 (50%)
Hipoproteinemie	15 (62,5%)	14 (53,8%)
Hipoglicemie	3 (12,5%)	8 (30,8%)
Hipocalcemie	8 (33,3%)	9 (34,6%)
Pneumonie (radiografia plămânilor)	4 (16,7%)	9 (34,6%)
USG a organelor interne: - hepatomegalie - pancreatită reactivă	8 (30,7%) 18 (78%)	10 (41,7%) 23 (88,5%)

**Concluzii**

1. Cele mai frecvente cauze ale malnutriției la copiii studiați au fost maladiile tractului gastrointestinal (gastroduodenita, enterocolita), cu dezvoltarea secundară a sindromului de malabsorbție; plus factorii prenatali (malformații congenitale, prematuritate și fibroza chistică).

2. Erori frecvente în alimentație au fost transferul timpuriu al copiilor la alimentația artificială sau mixtă, cu utilizarea laptelui de vaci și produselor făinoase. La copiii cu malnutriție alimentați natural, cauza principală a malnutriției a fost insuficiența de lactază.

3. Calcularea scorului Z- greutate pentru lungime la copiii în vârstă de 0-2 ani, a permis obiectivizarea gradului de malnutriție. Crearea graficelor individuale după evaluarea completă a copiilor cu diferit grad de malnutriție, a permis vizualizarea deplasării curbelor indicilor studiați față de distribuția normală după vârstă, conform nomogramelor OMS.

**Bibliografie**

1. Center for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. CDC growth charts: United States. [www.cdc.gov/growthcharts/](http://www.cdc.gov/growthcharts/), May 30, 2000.

2. Colta Mihai Ioan, Spitalul de urgență copii Sf.Maria, Terapie Nutrițională Iași, 2000

3. Patricia Queen Samour and Kathy King// Handbook of Pediatric Nutrition Third Edition// 2005, p.391-403.

4. Jahoor F., Badaloo A., Reid M. et al. Protein metabolism in severe childhood malnutrition // Ann Trop Paediatr. 2008, p. 281.

Luminița Dobrotă<sup>1,2</sup>, Mihai-Leonida Neamțu<sup>1</sup>  
**ASTMUL – FACTOR SEMNIFICATIV DE RISC PENTRU AVC**  
<sup>1</sup>Universitatea Lucian Blaga Sibiu, Facultatea de Medicină  
<sup>2</sup>Centrul de Cercetări și Telemedicină în Bolile Neurologice la copil,  
 Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu

**SUMMARY**

**ASTHMA – SIGNIFICANT RISK FACTOR IN STROKE**

**Keywords:** asthma, stroke, cerebro-vascular and cardiovascular disease.

**Theme topicality.** The association of asthma with an increased risk of stroke has been reported by several studies. Their lack of consistency and not only that makes the studies continuation necessary. Nevertheless, the results are inconsistent and incoherent. The investigation of the relation between asthma and the risk of stroke through a systematic analysis of published research for this topic is the central goal of this approach.

**Material and methods.** Were identified the suitable studies for analysis by searching in medical databases until 2016, studies that have used fixed and random patterns (depending on the given situation) thanks to which they were

evaluated and grouped their specific risk rates (HR) and confidence interval (95% CI). Have also been analyzed the association between different subgroups and the features of some studies. The risk of introducing systematic errors for published research was evaluated using Egger test.

**Results.** Six studies were eligible for a retrospective assessment which included hundreds of thousands of participants and thousands of cases of stroke. In the latest study, asthma was statistically significant associated with stroke high risk, and the unified HR was 1.32 (95% CI: 1.13-1.54,  $I^2 = 80.4\%$ ). The subgroups analysis revealed the fact that the asthma-stroke association was higher in female (HR = 1.42, 95% CI: 1.15-1.76) as well as in prospective cohort studies (HR = 1.52, 95% CI: 1.21-1.91).

**Conclusions.** Asthma is statistically significant associated with a high risk of stroke. Hence, the conclusion can get a clinical significance and a great importance for public health.

## REZUMAT

### Cuvinte-cheie: astm, AVC, boală cerebrovasculară și cardiovasculară

**Actualitatea temei.** Asocierea astmului cu un risc crescut de accident vascular cerebral (AVC) a fost semnalată de mai multe studii. Lipsa de coerență ale acestora, și nu numai, face necesară continuarea lor. Cu toate acestea, rezultatele sunt inconsistente și incoerente. Obiectivele lucrării sunt acelea care investighează relația dintre astm și riscul de AVC printr-o analiză sistematică a cercetărilor publicate pentru această temă.

**Material și metodă.** Au fost identificate studiile pretabile pentru analiză prin căutare în baze de date medicale până în 2016, studii în care s-au utilizat modele cu efect fix sau aleator (în funcție de situație), grație cărora au fost evaluate și grupate ratele de risc specifice ale studiilor (HR) și intervalele de încredere de 95% (IC). De asemenea, au fost analizate asocierile între diferite subgrupuri și caracteristici ale unor studii. Riscul introducerii unor erori sistematice pentru publicațiile analizate a fost evaluat utilizând testul lui Egger.

**Rezultate.** Au fost eligibile pentru o evaluare retrospectivă 6 articole care au cuprins sute de mii de participanți și mii de cazuri de AVC. În cel mai recent dintre studii, astmul a fost asociat statistic semnificativ cu un risc de AVC, HR-ul studiilor unificate fiind 1,32 (95% CI: 1,13-1,54,  $I^2 = 80,4\%$ ). Analiza subgrupelor a relevat faptul că asocierea astmului cu riscul de AVC a fost mai mare la pacienții de sex feminin (HR = 1,42, CI 95%: 1,15-1,76) și în studiile prospective de cohortă (HR = 1,52, 95% CI: 1,21-1,91).

**Concluzii.** Astmul este asociat cu un risc crescut de AVC semnificativ statistic. Concluziei i se poate atribui o însemnătate clinică și o importanță deosebită pentru sănătatea publică.

**Introducere.** AVC se distinge ca o problemă deosebită de sănătate publică, fiind a 2-a cauză de deces și a 3-a cauză de invaliditate [9]. În ultimii ani, mortalitatea prin AVC a scăzut, dar numărul absolut de pacienți, rata de supraviețuire, povara globală corelabilă cu AVC și handicapul prin AVC sunt în creștere [6]. Incidența AVC, funcție de vârstă, a crescut în țările subdezvoltate [6].

În prezent, pe mapamond, suferinzi de astm sunt peste 300 milioane de persoane. Prevalența astmului în diferite țări, după Global Initiative for Asthma-GINA, variază de la 1% la 18% [8].

Există studii care sugerează posibilitatea apariției AVC pe fundalul inflamației cronice, considerându-se că aceasta joacă un rol important în apariția AVC [12].

În acest context, evaluarea meta-analitică a tuturor studiilor de cohortă disponibile pentru examinarea asocierii dintre astm și riscul de AVC este oportună și, în egală măsură, necesară.

**Metodologie.** Aceasta a fost efectuată în conformitate cu protocolul de meta-analiză, avându-se în vedere studiile observaționale din bazele de date medicale publicate până în iunie 2016. Reperele-cheie de căutare au fost: astmul, AVC, boala cerebrovasculară și bolile cardiovasculare. În analiză au fost incluse și au fost evaluate calitativ, în conformitate cu Scala New-

castle-Ottawa, șase studii controlate (nealeatorii) [13], următoarele studii de cohortă:

a) astmul, inclusiv astmul copilului și astmul la debut la adulți;

b) incidența AVC total (AVC ischemic, AVC hemoragic sau mortalitate prin AVC); review-ul și meta-analiza riscului de astm și AVC.

**Rezultate.** Evaluarea detaliată finală a permis includerea pentru meta-analiză a 6 studii de cohortă [3,12], 4 din Statele Unite [12], 1 din China și 1 din Taiwan [3]. Pentru participanții incluși în meta-analiză, în număr de 524 637, s-au raportat 6 031 AVC, cu moduri diferite de prezentare, ca accident total [3], raportare separată funcție de subtipurile de astm [13] și rezultate separate funcție de subtipurile de AVC. Eșantioanele de studiu au variat de la mii la sute de mii de cazuri, cu perioade de urmărire variind de la 7,3 la 14 ani. Studiile au inclus ambele sexe, atât masculin, cât și feminin; studiile selectate au fost de înaltă calitate.

Heterogenitatea (HR) a fost folosită ca măsură de evaluare a asocierii în cadrul studiilor. HR a fost obținută utilizând modele cu efect fix sau aleator (în funcție de situație). Au fost realizate grafice de tipul Forest pentru a evalua vizual HR și CI (95%), corespunzător pentru fiecare dintre studiile analizate.

Analizele subgrupurilor au fost efectuate în funcție de sex (masculin sau feminin), design-ul studiului (prospectiv și retrospectiv), durata de urmărire (<10 ani sau ≥10 ani) și statutul de fumător sau nefumător. HR, în cadrul studiilor, a fost evaluată utilizând statistica  $I^2$ , cu valori de 25%, 50% și 75%, reprezentând gradele scăzute, medii și, respectiv, înalte de heterogenitate. Riscul introducerii de erori sistematice în cazul studiilor analizate a fost evaluat utilizând examinarea vizuală a unor grafice de tip pâlnie și testul Egger privind simetria acestor grafice. Studiul realizat de Iribarren și colaboratorii [12] a avut cea mai mare influență asupra indicatorului HR, valoarea acestuia, fără acest studiu, fiind de 1,38 (95% CI: 1,29-1,49). De asemenea, analiza de sensibilitate nu a arătat heterogenitate a valorilor HR în cadrul studiilor analizate.

Astmul a fost asociat cu un risc crescut de AVC pentru:

- participanții de sex feminin;
- alte subgrupuri rezultate din analiza diferitelor caracteristici ale studiului (statutul de fumător, tipul de studiu – prospectiv).

Referitor la heterogenitate sunt de relevat următoarele:

- în cazul studiilor cu o perioadă de urmărire mică, precum și în cazul studiilor prospective, s-a observat lipsa heterogenității ( $I^2 = 0\%$ );
- un nivel de heterogenitate scăzut s-a constatat în cazul studiilor care au luat în considerare statutul de fumător ( $I^2 = 16,0\%$ ), precum și în cazul aceluia care nu au avut în vedere acest aspect ( $I^2 = 36,8\%$ );
- pentru celelalte subgrupuri analizate, heterogenitatea observată a fost moderată sau crescută.

**Discuții.** Analizele sistematice și meta-analiza arată că astmul a fost asociat cu un risc crescut, semnificativ statistic, de dezvoltare a AVC. Mai mult, asocierea a persistat și a rămas statistic semnificativă în mai multe subgrupuri obținute prin stratificare în funcție de diferitele caracteristici ale studiului și ale participanților.

Mecanismele prin care astmul s-ar putea implica în patogenia AVC sunt diverse. Efectele imunologice/inflamatorii cunoscute ale astmului ar putea influența riscul de AVC, așa cum rezultă și din câteva studii care atestă faptul că astmul este o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii [11]; inflamația face parte și din traiectoria altor câteva boli nontransmisibile, care sunt fie puternici factori de risc pentru AVC, fie sunt asociați direct cu AVC; exemplu:

- creșterea nivelului seric al hs-CRP relevă inflamația căilor respiratorii și poate servi ca marker surogat al acesteia în astm;
- mai mult decât atât, creșterea nivelului seric al hs-CRP poate fi un predictor al inflamației căilor respiratorii în astmul bronșic [11];
- cercetări recente (Chawes LK., 2016) [2], con-

form teoriei existenței unei activități inflamatorii de grad redus pre-simptomatice, premergătoare unei boli, investighează modul în care studiile privind funcția pulmonară neonatală și hiperreactivitatea bronșică confirmă această teorie; rezultatele constată că o inflamație sistemică de grad redus ar putea face parte din traiectoria de dezvoltare a astmului și alergiilor, dar posibil, și a altor câteva boli nontransmisibile, ale bunăstării și modernității.

- alte câteva studii arată coexistența astmului cu fumatul [4] sau/și cu câteva boli nontransmisibile (morbidități majore) ale bunăstării și modernității, cum ar fi diabetul [8], hipertensiunea, inactivitatea fizică, dieta nesănătoasă [1], obezitatea și ateroscleroza [5], care reprezintă toți factorii de risc major pentru AVC;

o studiile ulterioare care au arătat că astmul poate fi asociat cu un risc crescut de AVC [7];

o asocierea fumatului cu AVC rezidă în intricarea/medierea relației dintre astm și AVC; o meta-analiză relevă asocierea dintre fumat și AVC (HR = 1,51; 95% CI: 1,45-1,58); o altă meta-analiză apreciază că amplitudinea asocierii astmului cu AVC este similară asocierii dintre fumat și AVC (HR = 1,51; 95% CI: 1,45-1,58).

o utilizarea medicației antiastmatice ar putea contribui la asocierea unui AVC, așa cum rezultă dintr-un alt studiu, deși rezultatele ar trebui interpretate cu prudență, deoarece medicația fiind o reflectare a severității astmului bronșic implică, de fapt, severitatea acestuia în relația cu AVC;

o analiza funcției de sex relevă faptul că astmul a fost puternic asociat cu riscul de AVC la sexul feminin (HR = 1,42; 95% CI: 1,15-1,76), în timp ce asocierea cu sexul masculin a fost ne semnificativă statistic (HR = 1,19; 95% CI: 0,09-1,43); explicația ar putea veni de la faptul că hormonii sexuali pot juca un rol important în modularea inflamației imunologice în astm [14], rol care, însă, într-un studiu prospectiv confirmă o asociere mai puternică între inflamația sistemică și scăderea funcției pulmonare la sexul masculin decât la cel feminin; deci, aceste observații pot indica o diferență funcție de gen a mecanismelor asocierii astmului cu AVC și a inflamației sistemice de grad redus cu funcția pulmonară, modulate de hormonii sexuali;

o riscul de AVC, din studiile prospective de cohortă (HR = 1,52; 95% CI: 1,21-1,91;  $I^2 = 0\%$ ) a fost mai puternic decât cel din studiile de cohortă retrospective (HR = 1,24; 95% CI: 1,03-1,50;  $I^2 = 93,6\%$ ).

În **concluzie**, această revizuire sistematică și meta-analiză oferă dovezi clare că astmul este un factor semnificativ de risc pentru AVC. Având în vedere prevalența și incidența ridicată a astmului și a AVC în populația generală, asocierea observată dintre astm și AVC are importanță clinică și publică pentru sănătate. Sunt necesare, însă, mai multe studii pen-

tru a explora mecanismele care stau la baza acestei asocieri și pentru a elucidă cauzalitatea care leagă astmul și accidentul vascular cerebral.

**Acknowledgment:**

This work has been conducted in the Pediatric Clinic Hospital Sibiu, within Research and Telemedicine Center in Neurological Diseases in Children – CEFORATEN project (ID 928 SMIS-CSNR 13605) financed by ANCSI with the grant number 432/21.12.2012 thru the Sectoral Operational Programme “Increase of Economic Competitiveness”.

**Mulțumiri:**

Acest studiu a fost realizat în Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu, în cadrul Centrului de Cercetare și Telemedicină în Bolile Neurologice la Copii – proiectul CEFORATEN (ID 928 SMIS-CSNR 13605), grantul cu numărul 432/21.12.2012 finanțat de către ANCSI prin Programul Operațional Sectorial ”Creșterea competitivității Economice”.

**Bibliografie**

1. Brigham EP, Hansel N, Kolahdooz F ș.a. Association between Western diet pattern and adult asthma: a focused review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:273-280

2. Chawes LK. Low-grade Disease Activity in Early Life precedes Childhood Asthma and Allergy (dmsc thesis) Danish medical journal, 2016

3. Chung WS, Chen YF, Lin CL ș.a. Increased stroke risk among adult asthmatic patients. *Eur J Clin Invest* 2014;44:1025-1033

4. Coogan PF, Castro-Webb N, Yu J ș.a. Active and passive smoking and the incidence of asthma in the Black Women’s Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:168-176

5. Ding D. Deleterious effect of smoking on ischemic stroke outcomes: Implications for the role of chronic inflammation on atherosclerotic plaque pathogenesis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 596-597

6. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R ș.a. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383:245-254

7. Liu Y, Wang J, Zhang L ș.a. Relationship between C-reactive protein and stroke: a large prospective community based study. *PLoS ONE* 2014;9:e107017

8. Mueller NT, Koh WP, Odegaard AO ș.a. Asthma and the risk of type 2 diabetes in the Singapore Chinese Health Study. *Diabetes Res ClinPract* 2013;99:192-199

9. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 2013;369:448-457

10. Ólafsdóttir I S, Gíslason T, Gudnason V ș.a. CRP is associated with lung function decline in men but not women: A prospective study; *Respiratory Medicine* January 2013 Volume 107, Issue 1, pages 91-97

11. Shimoda T, Kishikawa R, Obase Y ș.a. Allergy Asthma Proc. 2015;36:e23-8. [PubMed]

12. Tattersall MC, Guo M, Korcarz CE ș.a. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1520-1525

13. Wells GSB, O’Connell D. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available at: <http://www.ohri.ca/programs/clinicalepidemiology/oxford.asp>

14. Wen L, Li K, Ni H ș.a. Asthma and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis; *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 25, No. 3 (March), 2016: pp 497–503; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.030>