

IMPACTUL CORTICOTERAPIEI INHALATORII ASUPRA CURBEI DE CREȘTERE LA COPIII CU ASTM BRONȘIC

Dr. Magdalena M. Florea, Prof. Dr. Stela Goția, Dr. Daniel Boldureanu
Clinica II Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Impactul corticoterapiei inhalatorii (CSI) asupra curbei de creștere staturo-ponderale pe termen lung la copiii cu astm bronșic rămâne o problemă controversată.

Obiectivul studiului a fost de a evalua influența CSI administrată pe termen lung (2 ani) asupra parametrilor de creștere (talie, greutate, indice de masă corporală – IMC) la copiii cu astm bronșic.

Metodă: au fost selectați pentru studiu 76 de copii (5-18 ani) cu astm persistent ușor – sever care au primit corticoterapie inhalatorie asociat cu bronhodilatator cu durată lungă de acțiune sau/și montelukast sodic conform GINA 2006. Au fost urmărită în dinamică relația doză CSI – curbă de creștere, iar datele obținute comparate cu cele ale unui lot martor (75 de cazuri) folosind scorul z.

Rezultate: datele obținute în urma folosirii CSI pe o perioadă de 2 ani la copii astmatici în diferite trepte de severitate indică o încetinire a curbei de creștere statuare mai ales în al doilea an al studiului ($p = 0,012$), fără a influența semnificativ statistic greutatea sau IMC. Nu s-a găsit o corelație între doza de CSI administrată (mică, medie, mare) și curba taliei, a greutății și valoarea IMC.

Concluzii: CSI administrată perioadă lungă de tip ar putea afecta ritmul de creștere statuară la copiii astmatici în orice treaptă de severitate a bolii și indiferent de doza administrată, fără a afecta semnificativ greutatea sau IMC.

Cuvinte cheie: astm, corticoterapie inhalatorie, curba creșterii statuare

INTRODUCERE

Tratamentul cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie (CSI) a însemnat, incontestabil, un pas uriaș în controlul astmului bronșic persistent la toate grupele de vârstă. Rămâne controversată influența acestui tratament cronic asupra creșterii staturo-ponderale în copilărie și adolescență. Datele disponibile până în prezent au indicat doar o ușoară încetinire tranzitorie a creșterii, recuperabilă după întreruperea tratamentului și fără a afecta pe viitor talia adultă. (1)

Obiectivul lucrării este evaluarea parametrilor de creștere (talie, greutate, indicii de masă corporală) într-un interval de 2 ani la copii cu astm bronșic persistent tratați cronic cu CSI, precum și factorii determinanți ai unei eventuale supresii legați de tratament (doză, durată) sau de caracteristicile copiilor luați în studiu (vârsta, gravitatea bolii).

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru lotul de studiu au fost aleși, din baza de date a clinicii, 75 de copii cu astm bronșic (6-18 ani) cărora le-a fost inițiat tratamentul cu corticoid inhalator: (Fluticasonum dipropionat – 72 copii, (96% cazuri), budesonidum – 3 copii (4% cazuri), adecvat treptei de severitate conform ghidului GINA, doze care au fost randomizate în trei categorii mică, medie și mare. 8 cazuri au fost în treapta I de severitate (10,5%), 40 de cazuri în treapta II (52,6%), 24 în treapta III (31,5%) și 4 în treapta IV de severitate (5,2%). La copiii selectați am putut dispune de date antropometrice succesive înregistrate în programul specific pentru astm al clinicii. Aderența a fost promovată folosind măsuri educaționale standardizate. Din studiu au fost excluși acei copii cu astm sever care primeau corticoterapie sistemică și cei cu afecțiuni asociate

Adresa de corespondență:

Dr. Magdalena M. Florea, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Str. V. Lupu Nr. 62-64, Iași
e-mail: mady.florea@gmail.com

care impietau suplimentar creșterea. Datele antropometrice obținute (talie, greutate, IMC) la data intrării în studiu, la un an de tratament și respectiv la 2 ani de la inițierea tratamentului, au fost comparate cu indicii antropometrici înregistrați la aceleași intervale de tip în cadrul unui lot martor alcătuit din 75 de copii cu vârste, distribuție pe sexe și mediu de proveniență asemănător selectați din baza de date a spitalului astfel încât să nu aibă o patologie și tratamente care să influențeze rata de creștere.

Pentru prelucrarea statistică ce a avut ca obiectiv relația doza-curbă de creștere indiferent de treapta de severitate a datelor din cadrul acestei cercetări s-a folosit softul statistic specializat: SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 13.0, programul WHO AnthroPlus, versiunea 1.0.4. precum și pachetul de programe Microsoft Office XP.

REZULTATE

Descrierea loturilor

Sub aspectul **taliei**, cele două loturi prezintă următorii indicatori statistici descriptivi (Tabelul 2).

Utilizând testul statistic T Student pentru variabilele z la talie, între lotul martor și lotul de studiu nu se constată diferențe semnificative statistic la momentul luării în evidențe ($p = 0,052$) și la primul control ($p = 0,216$). La ultimul control aceste diferențe devin mult mai semnificative statistic ($p = 0,012$). (Fig. 1) Media taliei lotului studiu (152,2632 cm) este mai mică decât media lotului martor (152,9067 cm), diferența mediei (0,6435 cm), fiind semnificativă statistic (Fig. 2). Astfel, putem afirma că în cel de-al doilea an de urmărire, în cadrul

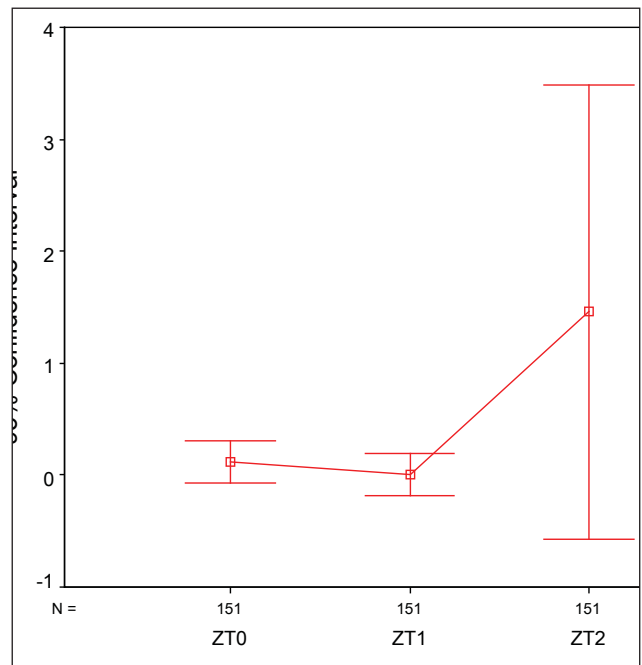


FIGURA 1. Valorile variabilei z a taliei la cele 3 momente ale studiului (inițial, la 1 an și 2 ani)

lotului de studiu creșterea statuară a copiilor astmatici tratați cu CSI a înregistrat o încetinire semnificativă statistic față de curba de creștere a taliei în cadrul lotului martor. Studiile efectuate până în prezent au avut rezultate contradictorii datorate în parte perioadei prea scurte de urmărire sau datorită variabilității criteriilor de admitere în studiu a copiilor astmatici cu referire în special la perioadele de vârste urmărite caracterizate prin vitezi diferite ale creșterii. Unele studii au arătat absența unei corelații între folosirea CSI și modificarea ratei de creștere la copiii astmatici (9) indiferent de doza de corticosteroid folosită. (11) În timp ce altele atestă încetinirea creșterii statuară cu 1,1 cm după o

TABELUL 1. Descrierea loturilor

Loturi	Vârsta medie (ani)	Distribuție pe sexe				Distribuție mediu proveniență			
		Feminin		Masculin		Urban		Rural	
		Nr. cazuri	Procent	Nr. cazuri	Procent	Nr. cazuri	Procent	Nr. cazuri	Procent
Lotul martor – 75 cazuri	10,33	42	56,0	33	44,0	45	60,0	30	40,0
Lotul studiu – 76 cazuri	10,61	31	40,8	45	59,2	49	64,5	27	35,5

TABELUL 2. Indicatorii statistici descriptivi ai taliei

	Control 0		Control 1		Control 2	
	Lot martor	Lot studiu	Lot martor	Lot studiu	Lot martor	Lot studiu
Media	142,93	142,97	148,02	147,48	152,90	152,26
Mediană	140,00	143,00	146,00	149,00	151,00	152,50
Modul	140,00	143,00	145,00	170,00	162,00	140,00
Deviația standard	13,71	16,75	13,15	16,56	12,47	16,33
Varianța	188,17	280,66	173,08	274,54	155,65	266,86
Minim	115,00	112,00	120,00	112,00	125,00	112,00
Maxim	170,00	180,00	174,00	180,00	177,00	188,00

perioadă de 2 ani de tratament cu fluticasonum la copilul preșcolar (10) sau 1,51 cm pe an la copiii prepubertari cu astm ușor-moderat aflați în tratament cu fluticasonum sau beclometasonum în doze moderate (8). Se pare că după întreruperea tratamentului copiii recuperează rapid în următorii 2 ani deficitul de creștere (10), iar în final talia adultă rămâne nemodificată. (9)

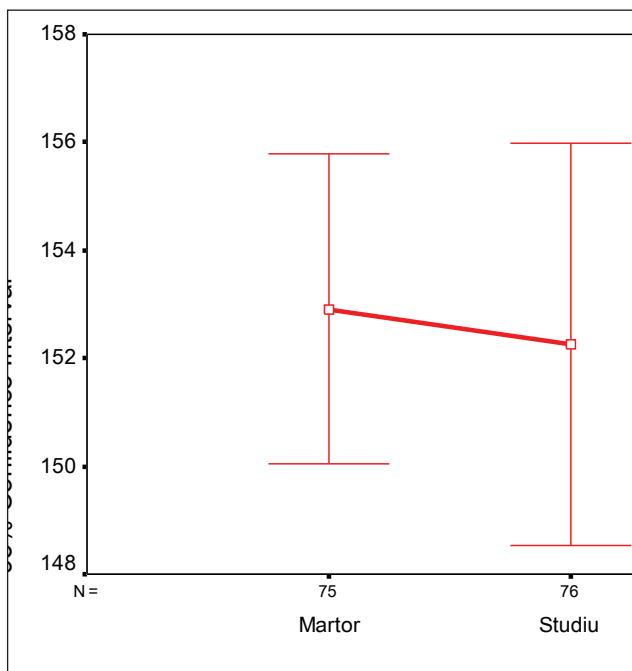


FIGURA 2. Diferențele între valorile taliei (lotul martor și cel de studiu) la ultimul control

Sub aspectul greutateii, cele două loturi prezintă următorii indicatori statistici descriptivi (Tabelul 3).

Tabelul 3. Indicatorii statistici descriptivi ai greutateii

	Control 0		Control 1		Control 2	
	Lot martor	Lot studiu	Lot martor	Lot studiu	Lot martor	Lot studiu
Media	36,36	37,36	39,88	40,61	43,81	44,50
Mediană	35,00	35,00	39,00	38,50	43,00	41,00
Modul	30,00	23,00	26,00	27,00	29,00	40,00
Deviația standard	13,47	13,57	13,60	13,62	13,61	14,00
Varianța	181,54	184,36	184,97	185,69	185,28	196,04
Minim	18,00	17,00	21,00	17,00	23,00	19,00
Maxim	96,00	79,00	96,00	79,00	96,00	80,00

Utilizând testul statistic T Student pentru variabilele z la greutate, între lotul martor și lotul de studiu nu se constată diferențe semnificative statistice la momentul luării în evidențe ($p = 0,008$). În schimb aceste diferențe sporesc destul de mult la primul control ($p = 0,287$) și la al doilea control ($p = 0,530$). (Fig. 3)

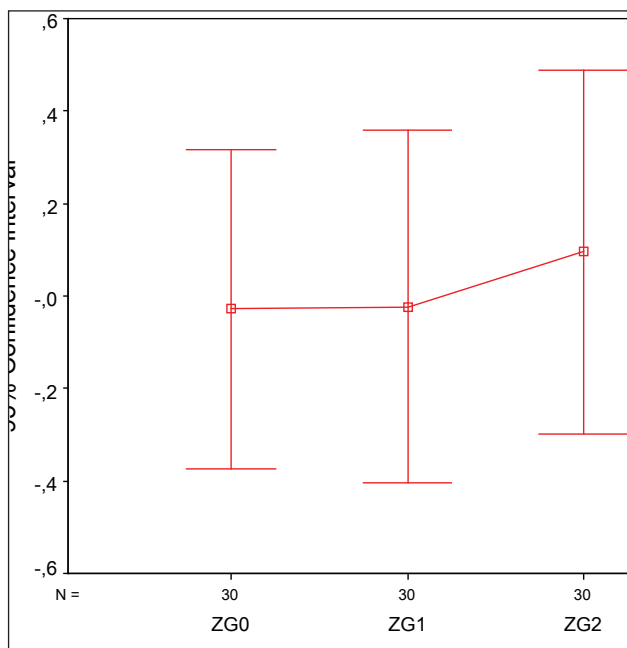


FIGURA 3. Valorile variabilei z a greutateii la cele 3 momente

Aceeași tendință se înregistrează și în cazul indexului masei corporale (IMC).

Utilizând testul statistic T Student pentru variabilele z IMC, între lotul martor și lotul de studiu nu se constată diferențe semnificative statistice la momentul luării în evidențe a pacienților ($p = 0,040$). În schimb aceste diferențe sporesc mult la primul control ($p = 0,087$) și, în special, la al doilea control ($p = 0,279$). (Fig. 4)

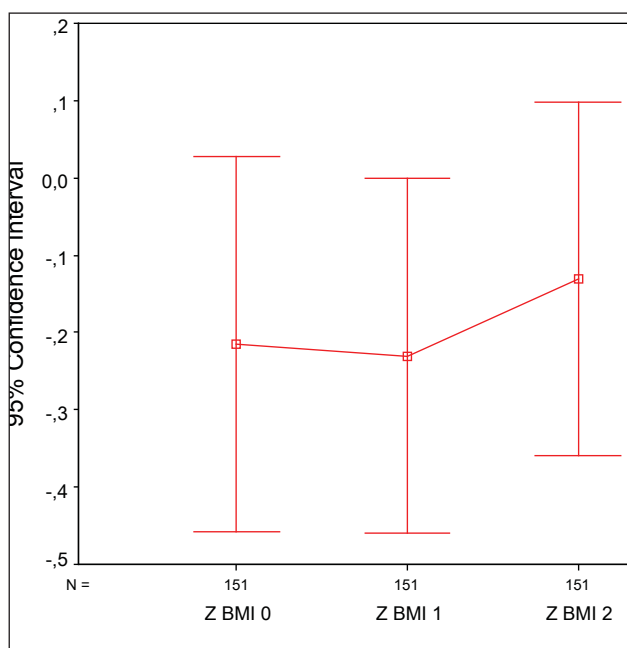


FIGURA 4. Valorile variabilei z BMI la cele 3 momente

Un alt aspect analizat a fost cum influențează dozajul medicamentului evoluția curbei de creștere.

Pentru aceasta în lotul de studiu (experimental), tratamentul a fost clasificat în trei forme: doză mică, doză medie și doză mare. În toate cele trei cazuri valorile nivelului de semnificație p ($p = 0,465$ la momentul luării în evidență, $p = 0,576$ la primul control și $p = 0,201$) este mult mai mare decât valoarea de test ($p = 0,05$). În concluzie putem afirma că valoarea dozajului nu influențează evoluția curbei taliei.

Pentru a verifica această concluzie am efectuat și analiza de varianță ANOVA. (Tabelul 4)

TABELUL 4. Analiza de varianță ANOVA pentru z talie

	Suma grupurilor	Grade de libertate	Media grupurilor	F	Nivel de semnificație
ZT0	3,518	2	1,759	1,745	0,182
	73,596	73	1,008		
	77,113	75			
ZT1	2,510	2	1,255	1,040	0,359
	88,114	73	1,207		
	90,624	75			
ZT2	0,382	2	0,191	0,169	0,845
	82,261	73	1,127		
	82,643	75			

Din nou, valorile nivelului de semnificație p ($p = 0,182$ la momentul luării în evidență, $p = 0,359$ la primul control și $p = 0,845$ sunt mult mai mari decât valoarea de test ($p = 0,05$). Deci valoarea dozajului nu influențează evoluția curbei taliei.

Acest aspect se confirmă atât în cazul greutateii ($p = 0,829$ la momentul luării în evidență, $p = 0,697$ la primul control și $p = 0,276$ sunt mult mai mari decât valoarea de test $p = 0,05$), cât și al IMC ($p = 0,462$ la momentul luării în evidență, $p = 0,245$ la primul control și $p = 0,697$ sunt mult mai mari decât valoarea de test ($p = 0,05$).

DISCUȚII

CSI constituie prima linie terapeutică în tratamentul astmului persistent la copii. Temerile în ceea ce privește siguranța folosirii lor sunt legate în principal de supresia axului hipotalamo-hipofizar-corticosuprarenalian (HHCSR) cu afectarea creșterii și a metabolismului osului. În general, corticoterapia este cunoscută ca inductoare de osteoporoză, dependent de doză și de vârsta la care este administrată, deoarece crește reabsorbția osului și scade formarea acestuia prin variate mecanisme patogene, fie direct pe formarea osului, fie indirect prin alterarea absorbției calciului. Totuși, CSI administrat adecvat nu deprimă funcția axului HHCSR, astfel că nu sunt de așteptat efecte negative pe metabolismul osului. Studiile efectuate pe copiii tratați

cu doze moderate de CSI nu au raportat efecte semnificative pe masa sau densitatea osului. Administrarea concomitentă de vitamina D ar proteja și mai mult în privința acestui efect advers. (13) Efectul dozelor mari de corticoid este mai puțin raportat la copil.

Majoritatea părinților își exprimă îngrijorarea în ceea ce privește riscul încetinerii creșterii în cazul folosirii CSI. Studiile anterioare au indicat că folosirea CSI în doze moderate ar avea un efect mic dar detectabil asupra creșterii în primul an. Acest efect este și mai mic în cazul folosirii CSI în doze mici, iar efectul pe termen lung asupra taliei adulte este teoretic nedetectabil, dar ar putea fi văzut în cazul dozelor mari. (2)

Creșterea statuară poate fi afectată ca urmare a pubertății întârziate la copilul cu astm, dar în final se va situa în aria target genetică. Nu există dovezi concludente că în astmul sever ar apărea supresie a creșterii, înălțimea finală fiind normală indiferent de severitatea astmului. (3)

În cele 76 de cazuri analizate în dinamică s-a demonstrat influențarea curbei de creștere de către CSI independent de doză, dar dependent de durata tratamentului. (Fig. 1 și Fig. 2)

Și alte studii bine conduse randomizate controlate au demonstrat că folosirea CS poate afecta ritmul de creștere în înălțime la copii în doze mici chiar din primele săptămâni de tratament. Acesta este un efect ce ține de clasa de medicamente, de doze și de tipul de CS folosit. Pudra inhalatorie este asociată cu efecte supresive în doze mai mici decât MDI cu spacer. De exemplu, budesonidul induce supresia creșterii la doze de $800 \mu\text{g}/\text{zi}$ în forma MDI cu spacer, iar budesonidul pudră, fluticazonă propionat și beclometazonă dipropionat pudră la doze de $200\text{-}400 \mu\text{g}/\text{zi}$. Datele culese din studii randomizate dublu-orb arată că folosirea o singură dată pe zi a CSI diminuează poate minimaliza efectul de supresie a creșterii. (3)

În meta-analiză, beclometazona în doze de $200 \mu\text{g}/\text{zi}$ administrată de 2 ori pe zi timp de 7-12 luni la copii cu astm persistent ușor-moderat s-a dovedit că produce o decelerare a creșterii statuară cu $1,5 \text{ cm}/\text{an}$. (4). În studiul CAMP (Childhood Asthma Management Plan), budesonidul în doze de $200\text{-}400 \mu\text{g}/\text{zi}$ produce o scădere semnificativă a creșterii statuară cu $1,0\text{-}1,5 \text{ cm}$ pe o perioadă de 3-5 ani de tratament. (5) Recuperarea creșterii statuară se produce în anii următori dacă se folosește un tratament de întreținere în doze joase, înălțimea finală în perioada de adult fiind neafectată. (6)

Fluticazona, la jumătate din doza de budesonide și beclometazonă, pare să aibă un profil de siguranță asemănător, concluzia nefiind definitivă. (7)

Titratea dozei minime optime de CSI pentru menținerea controlului minimizează riscul de apariție a acestor efecte secundare.

Riscul de afectare a înălțimii poate crește odată cu folosirea adițională de CS topic pe piele sau mucoasa nazală. (2)

Tendința la creștere în greutate și a IMC a fost semnalată și în cadrul altor studii (12) și s-ar datora fie astmului însăși ca urmare a alterării calității vieții și sedentarismului, fie corticoterapiei prin scăderea toleranței la insulină, cu hiperglicemie și hiperlipemie și prin retenție hidro-salină și creșterea apetitului. În cazul lotului studiat aplicarea testului T Student privind greutatea medie corporală și IMC se constată o tendință de creștere față de martori, după al doilea control (Fig. 3 și Fig. 4).

CONCLUZII

Tratamentul cu CSI pe o perioadă de 2 ani a afectat creșterea staturală a copiilor cu AB corelat cu durata și mai puțin cu doza. Acești bolnavi au rămas într-o evidență specială pentru o dispensarizare specială (medic specialist – medic de familie) cu evaluări conform recomandărilor programului GINA și adaptarea dozelor CSI în funcție de controlul bolii. Reevaluarea la sfârșitul perioadei de creștere va aduce precizări privind prognosticul tardiv legat de creștere și dezvoltare.

Inhaled steroids for children: effects on growth

Magdalena M. Florea, Stela Gotia, Daniel Boldureanu
University of Medicine and Pharmacy “Grigore T. Popa”, Iasi

ABSTRACT

The effect of long-term use of inhaled corticosteroid (ICS) on growth in asthmatic children and adolescents remain a controversial issue.

Objective: To determine whether inhaled steroid therapy causes delayed linear growth and other anthropometric parameters change (height, weight, body mass index – BMI) in children with asthma in a 2 years survey.

Methods: 76 children (5-18 years old) with mild to severe persistent asthma treated with inhaled corticosteroids alone or in association with long acting beta agonist therapy and other anti-inflammatory therapy (montelukast) in conformity with GINA 2006 guideline was assessed in Department of Clinical Allergology and Immunology “St. Marie” Children Hospital – Iassy. The dynamic relationship between ICS – dose and linear growth was followed. Height/age, weight/age and BMI/age Z scores were calculated every twelve months and the data obtained was compared with those recorded from 75 children – control group.

Results: after 2 years of ICS use in children with asthma we found a decrease in height gain velocity especially in the second year of survey ($p=0,012$), without any statistical significant impact on weight and BMI. There was no correlation between the level of ICS dose (small, medium or height) and the growth curve in height, weight and BMI.

Conclusions: long-term ICS therapy might affect the linear growth in children with asthma regardless of dose, without a significant impact on weight or BMI.

Key words: asthma, inhaled corticosteroid therapy, velocity of linear growth

BACKGROUND

Therapy with inhaled corticosteroids (CIS) meant undoubtedly a huge step in controlling persistent asthma in all age groups. The influence on linear-growth in childhood and adolescence remains controversial. Available data show only a small and

transient decrease in growth trajectory that does not translate into a reduction in adult height. (1)

The aim of the study. To assess growth parameters (height, weight, body mass index) within 2 years in children with chronic persistent asthma treated with ICS and explore determinants of

suppression such as treatment (dose, length of exposure) and child (age, disease severity) characteristics.

METHODS

In this prospective long-term cohort study we recruited 76 steroid-naïve patients aged 6 - 18 years with mild to severe persistent asthma treated with inhaled corticosteroids alone or in association with long acting beta agonist therapy and other anti-inflammatory therapy (montelukast) in conformity with GINA 2006 guideline was assessed in Department of Clinical Allergology and Immunology “St. Marie” Children Hospital – Iassy, excluding those with severe asthma and systemic corticosteroid therapy, malnutrition and other concurrent chronic diseases. 8 cases (10,5%) was with intermittent asthma, 40 cases was with mild asthma (52,6%), 24 (31,5%) with moderate asthma and 4 (5,2%) with severe asthma. The initial treatment was with fluticasone dipropionate at 72 children (96% cases) and with budesonide at 3 children (4% cases). We randomized doses in three categories: small, medium and high. Adherence was promoted by using a standardized educational approach. Height/age, weight/age and BMI/age Z scores were calculated every twelve months and the data obtained was compared with those recorded from 75 children – control group. Those were chosen from computerized hospital data base without any diseases or any kind of treatment who can affect linear growth. They have had the same average of age, sex and environmental source distribution.

For statistical analysis we used specialized statistical software: SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 13.0 version, WHO AnthroPlus program 1.0.4. version, and also program package Microsoft Office XP. Growth was characterized as change from baseline with help of height z scores calculated with age- and sex-standardized growth charts.

RESULTS

In terms of size of tale, the two cohorts have the following statistical parameters. (Table 2).

Using the statistical test T Student for variables z score of tale, we could not found significant statistical differences between study cohort and control in the moment at the beginning of study ($p=0.052$) and the first checkup ($p=0.216$). At the last checkup these differences are more statistical significant ($p=0.012$) (Fig. 1). In study cohort the height mean (152.2632 cm) is smaller than control cohort (152.9067 cm), and this difference (0.6435 cm) is statistical significant (Fig. 2). In this moment we can confirm the deceleration of growth in the second year of survey in study cohort versus control cohort.

In many trials assessing growth during therapy with inhaled corticosteroids, follow-up observations have been conducted for one year or less. Although such studies may provide useful information, but their relevance to actual practice is uncertain.

Several studies have reported poor correlations between corticosteroid-induced short-term changes

TABLE 1. Cohort description

Cohort	Mean age (years)	Sex distribution				Environmental source distribution			
		Female		Male		Urban		Rural	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Control cohort – 75 cases	10.33	42	56.0	33	44.0	45	60.0	30	40.0
Study cohort – 76 cases	10.61	31	40.8	45	59.2	49	64.5	27	35.5

TABLE 2. Descriptive statistical indicators of height

	Control 0		Control 1		Control 2	
	Control cohort	Study cohort	Control cohort	Study cohort	Control cohort	Study cohort
Mean	142.93	142.97	148.02	147.48	152.90	152.26
Median	140.00	143.00	146.00	149.00	151.00	152.50
Mode	140.00	143.00	145.00	170.00	162.00	140.00
Standard deviation	13.71	16.75	13.15	16.56	12.47	16.33
Dispersion	188.17	280.66	173.08	274.54	155.65	266.86
Minimum	115.00	112.00	120.00	112.00	125.00	112.00
Maximum	170.00	180.00	174.00	180.00	177.00	188.00

in the growth rate of the lower leg and total body growth during the subsequent year. (9)

In the Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK) study, was found that toddler-aged children with recurrent wheeze at high risk for the development of asthma treated for 2 years with fluticasone (176 mg/day) demonstrated a 1.1-cm reduction in height gained at the end of this treatment period caused by a delay in linear growth compared with those treated with placebo. (10) Height/age and weight/age Z scores were not affected by either duration of treatment or doses of beclomethasone dipropionate up to 500 mcg, 750 mcg and higher than 750 mcg (p-values > 0.17). (11)

A recent meta-analysis suggests that moderate doses of beclomethasone and fluticasone in children with mild to moderate asthma cause a decrease in linear growth velocity of 1.51 cm/year and 43 cm/year, respectively.

The effects of inhaled steroids when given for > 54 weeks, or on final adult height, remain unknown (8)

It seems that after the cession of ICS treatment, asthmatic children regain the tale deficit in the next 2 years (8) and finally predicted adult heights remain unchanged. (9)

In terms of weight, the two cohorts have the following statistical parameters. (Table 3):

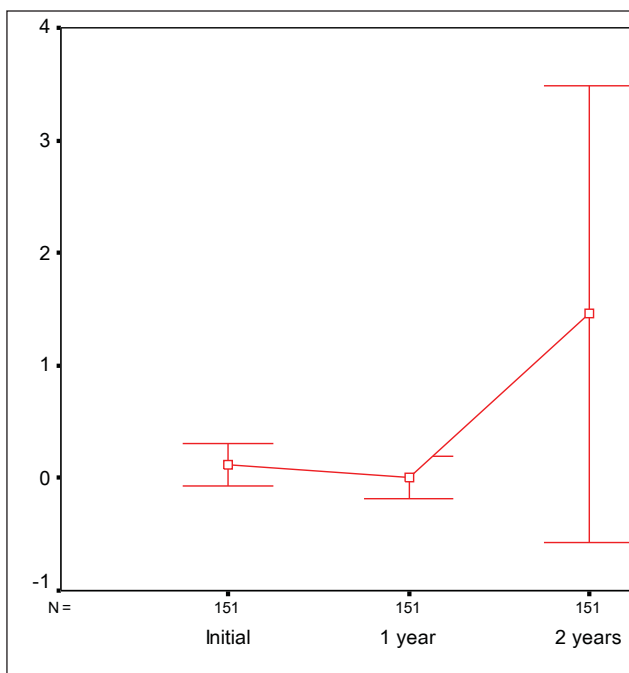


FIGURE 1. Height/age z score value in those three moments of the study (initial, at 1 year and 2 years)

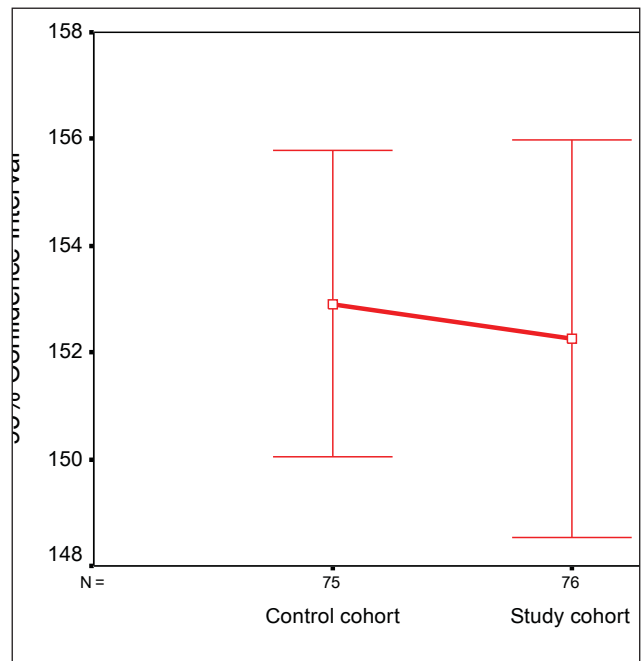


FIGURE 2. The differences between the tale value (control cohort and study cohort) at the last checkpoint

TABLE 3. Descriptive statistical indicators of weight

	Control 0		Control 1		Control 2	
	Control cohort	Study cohort	Control cohort	Study cohort	Control cohort	Study cohort
Mean	36.36	37.36	39.88	40.61	43.81	44.50
Median	35.00	35.00	39.00	38.50	43.00	41.00
Mode	30.00	23.00	26.00	27.00	29.00	40.00
Standard deviation	13.47	13.57	13.60	13.62	13.61	14.00
Dispersion	181.54	184.36	184.97	185.69	185.28	196.04
Minimum	18.00	17.00	21.00	17.00	23.00	19.00
Maximum	96.00	79.00	96.00	79.00	96.00	80.00

Using the statistical test T Student for variables z score of weight, we could not found significant statistical differences between study cohort and control in the first moment of study (p=0.052), but these differences grew at the first checkpoint (p=0.287) and at the last checkpoint (p = 0.530). (Fig. 3)

The same tendency is recorded in the case of BMI, too.

Using the statistical test T Student for variables z score of BMI, we could not found significant statistical differences between study cohort and control in the first moment of study (p = 0.040), but these differences grew at the first checkpoint (p = 0.087) and at the last checkpoint (p = 0.279). (Fig. 4)

Another analyzed aspect was the way of witch doses of ICS can affect linear growth velocity. Our study cohort was randomized in three categories: those who took low-dose ICS (< 200 µg fluticasone or budesonide), medium dose of CSI (200-400 µg fluticasonum or budesonide) and high dose of CSI

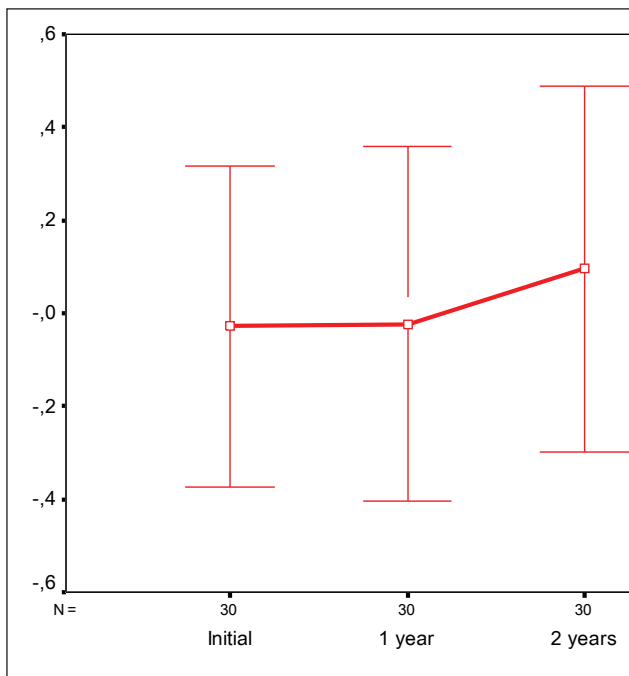


FIGURE 3. Weight/age z score value in those three moments of the study (initial, at 1 year and 2 years)

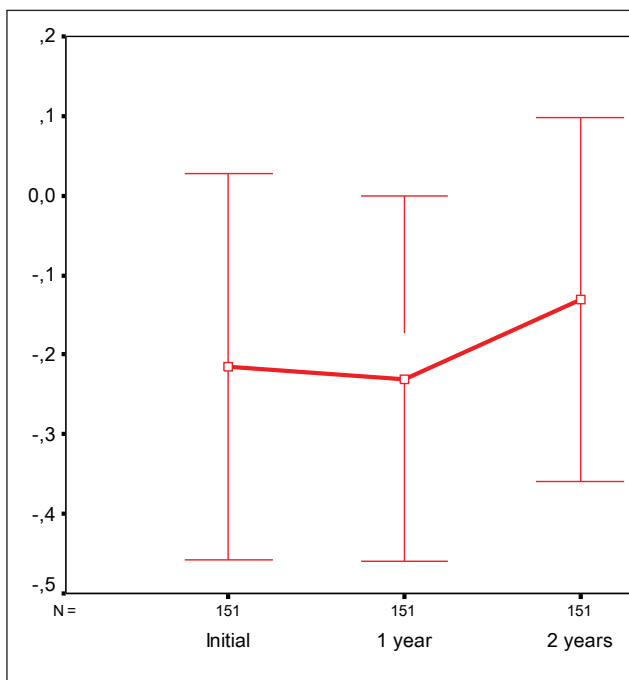


FIGURE 4. BMI/age z score value in those three moments of the study (initial, at 1 year and 2 years)

(> 400 µg fluticasone or budesonide). In all three cases the value of level signification p (p = 0.465 at the time of the beginning of study, p = 0.576 at first checkup and p = 0.201 at second checkup) is much higher than value test (p = 0.05). Height/age Z scores decrease were not affected by doses of ICS.

To verify this conclusion we also conducted analysis of variance ANOVA. (Table 4)

TABLE 4. Analysis of variance ANOVA for height/age Z score

	Sum groups	Grade of liberty	Mean groups	F	Level of signification
Beginning study	3.518	2	1.759	1.745	0.182
	73.596	73	1.008		
	77.113	75			
First checkup	2.510	2	1.255	1.040	0.359
	88.114	73	1.207		
	90.624	75			
Second checkup	0.382	2	0.191	0.169	0.845
	82.261	73	1.127		
	82.643	75			

Again, the value of level signification p (p=0.182 at the time of the beginning of study, p = 0.359 at first checkup and p = 0.845 at second checkup) is much higher than value test (p = 0.05). So the ICS doses not affect the evolution of asthmatic children linear growth.

This result are reconfirmed both in the case of weight (p = 0,829 at the time of the beginning of study, p = 0.697 at first checkup and p = 0.276 at second checkup) who is much higher than value test (p = 0.05), and in case of BMI (p = 0.462 at the time of the beginning of study, p = 0.245 at first checkup and p = 0.697 at second checkup) are much higher than value test (p = 0.05).

DISCUSSIONS

Inhaled corticosteroids are the first-line therapy for persistent asthma for children. Major safety concerns of long-term inhaled corticosteroid therapy include suppression of adrenal function and impaired growth and bone development.

Proper interpretation of inhaled corticosteroid safety requires knowledge of differences among various drug devices. Dosage, type of inhaler device used, patient technique, and characteristics of the individual drug influence systemic effects of inhaled corticosteroids. Systemic side effects can occur when continuous high-dose treatment is required for severe asthma or when prescribed dosage is excessive and compliance is unusually good.

ICS are known like osteoporosis promoter, phenomenon which depends of dose and age of administration. Corticoosteroids may adversely affect bone metabolism by way of several pathways including directly on bone formation and indirectly through interference with calcium absorption. Overall, correctly administration of ICS did not alter the function of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, thus there are no unexpected effects on bone metabolism. Thus far, however, studies of children treated with moderate-dose ICS have not reported

any significant effects on bone mass or density. The concomitant administration of D vitamin could protect more over against this side effect. (13) The effect of high doses of corticoid is less reported at children.

No information is currently available from long-term studies of high-dose therapy of ICS especially during the toddler years and adolescence.

Many parents express concern about the risk of growth suppression, and previous studies have shown that moderate doses of inhaled corticosteroids have a small but detectable effect on growth in the first year. This effect is much less with low doses and the long-term effect on adult height is virtually undetectable, but may be seen with higher doses. (2)

Growth in asthmatic children may also be affected by a delay in puberty causing a physiological growth deceleration in prepubertal children. The deceleration, however, does not affect final height, which will be within the genetic target area. There are no randomized data to support occasional clinical observations that severe asthma in itself may suppress growth rate and long-term surveys have found final height to be normal regardless of asthma severity (3).

In our 76 cases analyzed in dynamic manner we found that ICS can affect linear growth according to length of treatment but independent of dose. (Fig. 1 and Fig. 2)

Well-designed, randomized, controlled trials demonstrate that steroid use may affect growth in children within the first few weeks or months of treatment, even at low doses. This is a class effect that is influenced by delivery device, dose, and type of steroid used. Dry powder inhalers (DPIs) are associated with suppressive effects at lower doses than metered dose inhalers (MDIs) with a spacer. For example, budesonide may cause growth suppression at doses of 800 µg/day from an MDI with a spacer, and budesonide, fluticasone propionate and beclomethasone diprionate from a DPI may suppress growth at doses of 200-400 µg/day. Randomized, double blind data have found that once-daily dosing in the morning may minimize growth suppressive effects. (3)

On meta-analysis, beclomethasone administered at a dose of 200 mcg twice daily for 7 to 12 months in mild to moderate persistent asthma has been shown to cause a decrease in linear growth of 1.54 cm/year in children. (4) In the Childhood Asthma Management Plan (CAMP) study, budesonide at doses of 200 to 400 µg/day caused a significant reduction in growth velocity, of 1.0 to 1.5 cm, over 3 to 5 years of treatment. (5) Catch-up growth seems to occur in subsequent years if a lower maintenance dose is used, and final adult height was unaffected in a follow-up of the CAMP cohort. (6) Fluticasone, at half the budesonide and beclomethasone dose, seems to have a comparable safety profile, although firm conclusions are difficult. (7)

The minimum dose titration to maintain optimal control minimizes ICS risk of these side effects. This risk may be increased in patients who are concurrently treated with additional topical steroids for their skin or nasal mucosa. (2)

The increased weight for height of asthmatic patients was signaled in other studies and it can be attributed to either asthma itself or ICS therapy. Obesity may develop as a consequence of asthma if the disease leads to sedentary lifestyle ICS lead to impaired insulin tolerance, increased glucose and hyperlipaemia with rise in total and high density lipoprotein cholesterol. It also leads to increased appetite, fluid retention and consequently weight gain. (12) (Fig. 3 and Fig. 4)

CONCLUSIONS

Long-term ICS therapy (2 years) might affect the linear growth in children with asthma regardless of dose, without a significant impact on weight or BMI. This is an alert signal in asthmatic children cases that need careful follow-up. Growth curve must be registered regardless of adequate ICS doses. Reassessment in this children at the end of growth will make it clearer late prognosis of growth and development.

REFERENCES

1. **Mason** – Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed. 2010
2. **Lora J. Stewart, MD** – Pediatric Asthma Prim Care Clin Office Pract 35 (2008) 25-40
3. **Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H., Eigenmann P.A., Frischer T., Götz M.** – European Pediatric Asthma Group, Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008 May; 63(5):630

4. **Sharek P.J., Bergman D.A., Ducharme F.** – Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev* 1999; (3):Art. No.: CD001282
5. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1054-63.
6. **Agertoft L., Pedersen S.** – Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-9.
7. **Adams N., Lasserson T.J., Cates C.J., et al.** – Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):Art. No.: CD002310.
8. **Paul J. Sharek and David A. Bergman** – The Effect of Inhaled Steroids on the Linear Growth of Children With Asthma: A Meta-analysis *Pediatrics* 2000; 106:e8
9. **Lone Agertoft, M.D., and Søren Pedersen, M.D., Dr.Med.Sci.** – Effect of Long-Term Treatment with Inhaled Budesonide on Adult Height in Children with Asthma *N Engl J Med* 2000; 343:1064-1069
10. **Guilbert T.W., Mauger D.T., Allen D.B., Zeiger R.S.** – Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 128, Issue 5, Pages 956-963.e7, November 2011
11. **Camargos P.A.** – Effects of beclomethasone and factors related to asthma on the growth of prepubertal children. *Respir Med* 01.jul.2010; 104(7): 951-6
12. **Zainab A. El-Sayed, Rasha T. Hamza, Nasr El-Din A.** – Sayed and Nermine H. Mahmoud, 2010. Effect of Inhaled Corticosteroids on Growth and Puberty in Egyptian Asthmatic Children and Adolescents. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 13:977-984
13. **David B. Allen** – Inhaled Corticosteroid Therapy for Asthma in Preschool Children: *Growth Issues Pediatrics* 2002; 109:373