

*”Sammenhengen mellom  
tuberkulose  
og  
underernæring”*

5.årsoppgave i stadium IV  
Medisinstudiet ved universitetet i Tromsø

Sylvi Ann Sagstad  
Kull 97

Veiledere: Magritt Brustad og Toralf Hasvold  
Tromsø 18.september 2002

# Innholdsfortegnelse

<u>1. Resyme</u> .....	s.1
<u>2. Introduksjon</u> .....	s.2
2.1 Bakgrunn for valg av 5-årsoppgave.....	s.2
2.2 Hospitering ved Yirga Alem Hospital i Etiopia.....	s.2
2.3 Hvorfor jeg valgte å skrive om sammenhengen mellom tuberkulose og underernæring.....	s.2
2.4 Problemstillinger.....	s.3
2.5 Arbeidsmetoder.....	s.3
<u>3. Bakgrunnsstoff</u> .....	s.4
3.1 Tuberkulose.....	s.4
3.1.1 Historikk og epidemiologi.....	s.4
3.1.2 Etiologi og patologi.....	s.4
3.1.3 Mycobakterium tuberculosis er en intracellulær mikrobe.....	s.5
3.1.4 Immunologisk og patofysiologisk respons ved tuberkulose.....	s.5
3.1.4.1 Primær infeksjon.....	s.5
3.1.4.2 Sekundær infeksjon.....	s.6
3.1.5 Symptomer og klinisk presentasjon.....	s.6
3.1.6 Diagnostikk.....	s.6
3.1.7 Behandling .....	s.7
3.1.8 Antibiotika-resistente stammer.....	s.7
3.1.9 DOTS - Direct Observed Therapy Short course.....	s.8
3.2 Underernæring.....	s.8
3.2.1 Definisjonskriterier for underernæring.....	s.8
3.2.2 Epidemiologi.....	s.9
3.2.3 Underernæring og infeksjoner.....	s.10
3.2.4 Vitamin A - "det anti-infeksiøse vitaminet".....	s.10

<u>4. Er det en sammenheng mellom tuberkulose og underernæring?</u>	s.12
4.1 Hovedpunkter fra studier om forholdet mellom TB og ernæring	s.13
4.1.1 Tuberkulose og underernæring - innledning og historikk	s.13
4.1.2. Tuberkulose og generell underernæring	s.14
4.1.2.1 Ernæringsstatus hos indonesiske TB-pasienter	s.14
4.1.2.2 Tuberkulose hos underernærte barn	s.15
4.1.2.3 Tuberkulose, HIV og underernæring	s.15
4.1.3 Vitmain As betydning ved tuberkulose	s.16
4.1.3.1 Vitamin A-mangel og tuberkulose	s.16
4.1.3.2 Vitamin A, HIV og tuberkulose	s.16
4.1.4 Vitamin D og tuberkulose	s.17
4.1.4.1 Sesongvariasjon i vitamin D-status og TB insidens	s.17
4.1.4.2 Vitamin D-mangel, vitamin D-reseptor gener og tuberkulose	s.17
4.1.4.3 Vegetarisk diett	s.18
4.1.4.4 Effekten av vitamin D-mangel på immunresponen ved tuberkulose	s.18
4.1.5 Sinks betydning for immunresponen ved tuberkulose	s.18
4.1.6 Jernoverskudd og tuberkulose	s.19
4.1.7 Proteinmangel og immsystemets forsvar mot tuberkulose	s.19
4.1.7.1 Effekten av proteinenergimangel på tuberkulose hos mus	s.19
4.1.7.2 Proteinmangels modulering av vertsrespons på mycobakterier	s.20
<u>5. Diskusjon</u>	s.22
5.1 Vekttap og matinntak	s.22
5.2 Vitamin A	s.22
5.3 Vitamin D	s.23
5.4 Sink	s.23
5.6 Jern	s.24
5.7 Serum-albumin	s.24
5.8 Proteinenergimangel	s.24
<u>6. Konklusjon</u>	s.25
<u>7. Referanseliste</u>	s.26

# 1. Resyme

Formålet med oppgaven var å oppsummere kunnskapen som finnes om sammenhengen mellom tuberkulose (TB) og underernæring. Viktigste metode var litteraturstudie, men også egne observasjoner og erfaringer fra klinisk arbeid ved Yirga Alem Hospital i Etiopia er nevnt.

Mange tuberkulosepasienter har kliniske tegn til underernæring, og laboratorieundersøkelser avslører at de ofte har lavere konsentrasjoner av viktige næringsindikatorer i blod sammenlignet med friske kontroller.

Tuberkulose er oftere årsak til pneumoni hos underernærte barn, og underernærte tuberkuloserammede barn har lavere cellemediert immunstatus enn velernærte TB-syke barn. HIV ser ut til å ha en additiv effekt på underernæring ved TB. Pasienter som fikk vitamin A- og sink-tilskudd under antituberkuløs behandling viste raskere bedring enn placebogruppen. Et kosthold med for lite vitamin D disponerer for TB, men genetiske faktorer ser ut til å ha en betydning for i hvilken grad vitamin D-mangel øker risikoen for TB. Jernoverskudd ser imidlertid ut til å øke tuberkelbacillens evne til å skape sykdom.

In vitro og dyreforsøk har vist at mangel på vitamin D, sink og proteinenergi reduserer mange immunologiske mekanismer som er viktige i kroppens forsvar mot tuberkulose.

Det samlede materialet fra studiene taler for at det er et bilateralt forhold mellom TB og ernæring, der TB kan gi sekundær underernæring, mens primær underernæring predisponerer for TB. Derfor er det viktig at tuberkuloserammede får et godt balansert kosthold med tilstrekkelige mengder energi, essensielle proteiner, vitamin A, sink og vitamin D.

Ernæringsmessig intervensjon bør også prioriteres i tuberkuloseforebyggende arbeid.

## **2. Introduksjon**

### **2.1 Bakgrunn for valg av 5-årsoppgave**

Jeg vurderer å reise ut som helsearbeider til fortrinnsvis et Afrikansk land når jeg er ferdig utdannet. Jeg ønsket derfor å bruke min 5-års valgfriperiode til å lære mer om ernæringsrelaterte sykdommer og infeksjoner som jeg ville kunne møte i eventuelle fremtidige arbeidsperioder i tropiske områder. Samtidig er Norge et land der turisme og innvandring øker, og sannsynligvis vil vi i det norske helsevesen stadig få flere tilfeller av sykdommer som er sjeldne på våre breddegrader, men som er vanlige i tropiske strøk. Derfor er det viktig at norske leger skaffer seg kompetanse både om selve sykdommene, deres komplikasjoner og mulige sequeler.

### **2.2 Hospitering ved Yirga Alem Hospital i Etiopia**

I April 2002 reiste jeg til Etiopia og fulgte den kliniske hverdagen på medisinsk avdeling ved sykehuset i Yirga Alem i tre uker. På denne måten ønsket jeg å få en viss klinisk erfaringer med sykdommer som er vanlige i Etiopia, men som vi sjelden ser i Norge. Misjonærlege og professor ved Universitetssykehuset i Bergen, Bernt Lindtjørn, var min eksterne veileder under oppholdet. Det faglige utbytte var stort, og jeg fikk et godt inntrykk av hvilke plager og sykdommer pasientene kom til sykehus med. Spesielt så jeg mye malaria, meningitt C, revmatisk hjertesykdom, barn med diare og underernæring, og ikke minst AIDS og tuberkulose.

### **2.3 Hvorfor jeg valgte å skrive om sammenhengen mellom tuberkulose og underernæring**

Det som gjorde sterkest inntrykk på meg under oppholdet i Etiopia, var møtet med syke, underernærte barn, - og jeg lærte fort at underernæring ofte opptrer sammen med tuberkulose. Legene på barneavdelingen måtte daglig ta stilling til følgende spørsmål: - Dreier dette seg kun om underernæring, eller har barnet tuberkulose i tillegg? Samtidig la jeg merke til at voksne tuberkulosepasienter, både nydiagnostiserte og de som hadde hatt sykdommen over lengre tid, så spesielt tynne ut.

Da jeg kom tilbake til Norge valgte jeg derfor å fordype meg i sammenhengen mellom tuberkulose og underernæring. I den skriftlige delen av 5-års oppgaven har jeg prøvd å sammenfatte noe av forskningen som er gjort på området.

## **2.4 Problemstillinger**

I arbeidet med oppgaven har jeg jobbet utfra følgende problemstillinger:

- I) Svekker underernæring kroppens forsvar mot tuberkulose?
- II) Er bestemte næringsstoffer spesielt viktige for kroppens motstandskraft mot tuberkulose? Hvorfor er de i så fall viktige?
- III) Kan man ved å behandle mangelsykdommer øke motstandskraften mot tuberkulose?

## **2.5 Arbeidsmetoder**

Metodene jeg har brukt er litteratustudie, samt egne observasjoner klinisk arbeid ved Yirga Alem Hospital. Tidsmessig kan arbeidet deles inn i tre deler. Først brukte jeg 4-års valgfri til å leste læreboklitteratur om forskjellige tropesykdommer og ernæringsrelaterte sykdommer. Deretter tilbrakte jeg tre uker ved medisinsk og pediatrik avdeling ved Yirga Alem Hospital i Etiopia, hvor jeg fulgte den kliniske hverdagen, leste pasientjournaler og stilte en masse spørsmål til legene som jobbet der. Vel tilbake i Norge søkte jeg i medisinske databaser og i tidsskrifter etter artikler om sammenhengen mellom tuberkulose og underernæring. På denne måten ønsket jeg å skaffe meg en oversikt over hvilken kunnskap som finnes på området.

## **3. Bakgrunnsstoff**

### **3.1 Tuberkulose**

#### **3.1.1 Historikk og epidemiologi**

Tuberkulose (TB) har eksistert i årtusener (1) men hadde liten betydning fram til den industrielle revolusjon. Da ble det mer vanlig at folk bodde tett, og tuberkelbacillen fikk gode spredningsvilkår. På 17- og 1800-tallet var TB ansvarlig for hele 25% av dødeligheten blant voksne i Europa (2), og ved begynnelsen av forrige århundre var TB største dødsårsak i USA (3).

Fra midten av 1800-tallet ble det vanlig å isolere pasienter i sanatorier. Man innså viktigheten av at pasientene fikk god ernæring, mye hvile og frisk luft. Heretter var forekomsten av TB fallende og man trodde en periode at sykdommen ville bli utryddet. Da streptomycin og para-aminosalicylsyre kom på markedet på slutten av 1940-tallet forstatte morbiditeten og mortaliteten å synke, og da den positive effekten av isoniazid i TB-behandling ble kjent i 1952, sank insidensen med ytterligere 75% i løpet av en ti-årsperiode (4).

I 1985 begynte tuberkulose imidlertid igjen å øke i omfang (3). I 1994 ble det registrert 3.3 millioner tilfeller av tuberkulose, men man regner med at det totale antallet var to-tre ganger høyere (4). Samme år erklærte WHO at tuberkulose var en "Global Emergency" (5). Man regner med at 1,7 milliarder mennesker er affisert verden over, med 8-10 millioner nye tilfeller og tre millioner dødsfall hvert år. WHO har beregnet at tuberkulose er ansvarlig for 6% av alle dødsfall på verdensbasis (6). I Skandinavia skyldes en stor del av økningen reaktivering av gamle lesjoner hos eldre mennesker (7) men globalt har HIV/AIDS pandemien mye av skylden for den økende tuberkuloseforekomsten. Man regner med at i år 2000 ville opptil 14% av alle tuberkulosestilfellene være relatert til HIV, anslagsvis 1.4 mill tilfeller verden over og 600.000 i Afrika alene (4).

#### **3.1.2 Etiologi og patologi**

Tuberkulose er en infeksjonssykdom som skyldes mikroorganismen *Mycobacterium tuberculosis* (M.tuberculosis). Transmisjon skjer ved dråpesmitte, og faren for smitte er størst der personer bor tett. God utlufting virker forebyggende. Pulmonal tuberkulose står for over 80% av sykdomstilfellene og er den eneste formen for tuberkulose som kan videreføres til andre individer. Sputumpositive tilfeller er mest infeksiose (8).

Infeksjonen kan spres fra pulmonale fokus til andre organer via blodbanen, lymfesystemet eller ved direkte ekstensjon til andre organer. Vanlige ekstra-pulmonale foci er pleura, lymfeknuter, ryggraden, ledd, genitourinaltraktus, nervesystemet og abdomen, men tuberkulose kan affisere alle kroppsdelene. Ekstra-pulmonal tuberkulose er så og si aldri smittsom, med mindre pasienten samtidig har aktive pulmonale lesjoner (8).

Sykdommen utvikles i to stadier. Når en person blir smittet, utvikles først en tuberkuløs *infeksjon*. De fleste vil gå igjennom denne fasen av sykdommen uten symptomer eller tegn på sykdom. Man regner med at 80-90% av de som smittes ikke blir syke. Andre stadium i sykdomsutviklingen er når en person utvikler *selve sykdommen* tuberkulose. Personer med redusert immunforsvar, som for eksempel ved Aquired Immunodeficiency syndrom (AIDS), vil bli mer alvorlig syke, og de utvikler oftere en fulminant form for tuberkulose (8).

### **3.1.3 Mycobakterium tuberculosis er en intracellulær mikrobe**

Inhalerte tuberkelbaciller fagocytteres av alveolære makrofager. De har imidlertid evnen til å inhibere fagocyttenes produksjonen av lysosymer. På denne måten motstår de intracellulær nedbrytning, og de kan fortsette å leve og multiplisere seg inne i de fagociterende cellene, godt skjult for andre immunceller. Når de infiserte makrofagene tilslutt lyserer, løslates store mengder virulente mycobakterier (10).

## **3.1.4 Immunologisk og patofysiologisk respons ved tuberkulose**

### **3.1.4.1 Primær infeksjon**

Ved en primær pulmonal tuberkuløs infeksjon, vil  $T_{DTH}$ -celler (delayed-type hypersensitivity T-cells) 2-6 uker etter transmisjon aktiveres og indusere en massiv infiltrasjon av aktiverte makrofager. Makrofagene samler seg rundt de infiserte fagocytterne og dreper eller undertrykker proliferasjon av tuberkelbaciller. På denne måten kapsler de infeksjonen inn i en tuberkel. Noen av de aktiverte makrofagene differensierer til multinukleære gigantceller, også kalt epiteloide celler. Aktiveringen av makrofagene opprettholdes ved hjelp av  $T_H1$  (T-hjelpeceller type 1) cytokinene interleukin 2 (IL-2), interferon gamma (INF- $\gamma$ ) og tumor nekrose faktor beta (TNF- $\beta$ ). Disse cytokinene er ansvarlige for klassiske celledmedierte funksjoner, som forsinket hypersensitivitet og aktivering av cytotoxiske T-lymfocytter (9).



Den massive infiltrasjonen av aktiverte makrofager resulterer ofte i en konsentrert frigiving av store mengder lytiske enzymer som destruerer omliggende vev. Resultatet blir sirkulære nekrotiske områder med osteaktig utseende, såkalt ostnekrose. Lesjonene vil med tiden kalsifiseres og bli synlig på røntgen som Gohn komplekser (9).

### **3.1.4.2 Sekundær infeksjon**

Hos de fleste vil den  $T_{DTH}$ -medierte immunresponsen kontrollere infeksjonen og beskytte mot reinfeksjon. Men hos ca.10% av personene som smittes av *M.tuberculosis* kan infeksjonen ligge latent i mange år for så å progrediere til kronisk pulmonal tuberkulose eller ekstra-pulmonal tuberkulose. I disse tilfellene vil høye konsentrasjoner av mycobakterielle antigener inne i tuberkler opprettholde ekstensiv  $T_{DTH}$ -celle- og makrofag aktivering. Store mengder lytiske enzymer liquidiserer ostnekrosen, og resultatet blir et rikt medium der tuberkelbacillene kan proliferere ekstracellulært. Omsider rupturer lesjonen, og *M.tuberculosis* disseminerer i lunge og kan spres via blod eller lymfe til pleura, bein, urinveier og genitalia, meninger, peritoneum eller hud (9).

### **3.1.5 Symptomer og klinisk presentasjon**

Vanligste symptomer er vedvarende hoste, sputumproduksjon evt. haemoptyse, brystmerter, dyspnoe, manglende appetitt, vekttap, malaise, fatigue, nattesvette og feber. Vedvarende hoste i over tre uker regnes som TB-suspekt. Symptomer og tegn ved ekstrapulmonal tuberkulose er avhengig av hvilke organ som er affisert, men vanligst er pleurale brystmerter, forstørrede lymfeknuter og deformert spina (8).

### **3.1.6 Diagnostikk**

Hos en person som har vært utsatt for *M.tuberculosis* kan smitten påvises ved en markert økt positiv reaksjon ved pirquet-test (tuberkulin-test). En positiv prøve betyr imidlertid ikke at personen har sykdommen tuberkulose og trenger behandling. Til dette er mikroskopi av sputumprøve, som farges ved hjelp av Ziehl-Neelson-metoden, gullstandard. Dersom man kan påvise syrefaste staver, tyder funnet på at personen har tuberkulose. Diagnosen regnes som sikker ved to positive prøver (8).

Røntgen thorax er nyttig, men lite spesifikt for tuberkulose, og vurderingen krever kyndig personell da eventuelle funn like gjerne kan skyldes andre tilstander (8).

Diagnostisering av tuberkulose hos barn er vanskelig da de sjelden produserer sputum (10), men dersom barnet har hatt kontakt med en annen person med infeksøs TB er det alltid grunn til å vurdere muligheten for tuberkulose. Positiv tuberkulin-test, eller røntgen thorax som gir mistanke om unilateral lymphadenopati og/eller infiltrasjon, kan være nyttig (8).

*På sykehuser i Yirga Alem ble tuberkulosediagnosen hos voksne stilt ved sputumprøve og røntgen thorax. Positiv sputumprøve var ønskelig, men ofte ble behandling startet dersom pasiente hadde vedvarende hoste og TB-suspekte lesjoner på røntgen thorax.*

*Hos barn som hadde vært utsatt for smitte, tok man alltid røntgen thorax ved mistanke om tuberkulose. Forsøk på å ta sputumprøve var sjelden vellykket. Røntgen av skjelett ble tatt ved mistanke om lesjoner der. Tuberkulintest hadde vært i bruk tidligere, men var for øyeblikket ikke tilgjengelig. Det var i det hele vanskelig å stille en sikker diagnose på barn. Behandling ble derfor ofte startet på indicer.*

### **3.1.7 Behandling**

Tuberkulose behandles med flere medikamenter i kombinasjon, blant annet isoniazid, rifampicin, streptomycin og etambutol. Kombinasjonsterapi med isoniazid og rifampicin har vist seg å være spesielt effektiv. Fordi M.tuberculosis er en intracellulær mikrobe, må behandlingen gis over lang tid, minimum ni måneder (9).

### **3.1.8 Antibiotika-resistente stammer**

For hvert diagnostiserte tilfelle av tuberkulose regner man med at det finnes over 600 infiserte personer som ennå ikke har utviklet symptomer, og som kan bringe smitten videre uten å vite om det selv. Situasjonen er spesielt skremmende fordi utviklingen av resistente stammer går svært fort. Enkelte stammer er resistente mot hele ni av de 11 antituberkuløse medikamentene som for tiden brukes verden over i behandlingen av tuberkulose. Resistensproblematikken stimulerer til forskning på en ny vaksine som er mer effektiv enn BCG-vaksinen (Bacillus Calmette-Guerin vaksinen) (9).

### 3.1.9 DOTS - Direct Observed Therapy Short course

Mange tuberkulosepasienter føler seg ikke syke, og pasienter med lettere symptomer merker ofte en forbedring etter noen få uker med behandling (9). Det kan derfor være vanskelig å motivere pasienter til å fullføre antibiotika-kuren. For å forhindre feilslåtte kurer og utvikling av resistens, anbefaler WHO bruk av Direct Observed Therapy (DOT) i den initielle fasen. De første to månedene av behandlingen møter pasienten daglig opp på sykehus eller helsestasjon hvor de får utdelt sin medisin og inntar den med helsepersonell til stede (11).

*DOTS-prinsippet ble benyttet ved Yirga Alem Hospital i Etiopia. Sykehuset hadde en egen poliklinikk for oppfølging av tuberkulosepasienter.*

## 3.2 Underernæring

### 3.2.1 Definisjonskriterier for underernæring

Det finnes flere indikatorer for ernæringsstatus som er i bruk verden over.

Ernæringsindikatorerne har til hensikt å identifisere underernærte individer som trenger intervensjon, men de brukes også i epideminologisk øyemed.

Barn er i rask vekst og utvikling, og et utilstrekkelig kosthold og sykdom vil raskt gi utslag på deres ernæringsstatus. Tynnhet, eller *lav vekt-for-høyde* (engelsk: waisting), er et mål for akutt underernæring hos både hos barn og voksne, mens *lav høyde-for-alder* (engelsk: stunting) tyder på kronisk underernæring hos barn (12). Mangelfull vekst eller en avflatning på vekstkurven er et spesielt følsomt mål for sykdom eller sviktende ernæring hos barn under fem år (12, 13).

Den mest brukte inndelingen av underernæring hos barn er *Waterlows klassifisering* som betegner et barns eventuelle underernæring som antall standardavvik (standard deviation (SD), z-score) fra normalen. Avviket beregnes både for barnets vekt-for-høyde og høyde-for-alder. Et barn som holder seg innenfor +/- to standardavvik regnes som normale, mens barn som ligger over to SD under normalen regnes som underernærte (14).

**Overarmsomkrets** (mid-upper arm circumference, MUAC) reflekterer kroppsmassen og er et grovt mål på tynnhet som kan brukes hos både barn og voksne. Barn under 5 år regnes som moderat og alvorlig underernærte ved en omkrets på hhv under 14 og 12,5 cm. Hos voksne går grensen for underernæring ved 22 cm for kvinner og 23 cm for menn (14).

**Body Mass Index** (BMI) er et mål på under- og overvekt hos voksne (over 20 år) og beregnes som  $(\text{vekt i kg}/(\text{høyde i meter})^2)$ . BMI under 18,5  $\text{kg/m}^2$  regnes som undervekt, normalvektige har en BMI mellom 18,5 og 25  $\text{kg/m}^2$ , mens overvektige ligger over 30  $\text{kg/m}^2$ . Grensen mellom mild, moderat og alvorlig underernæring går ved hhv 17 og 16  $\text{kg/m}^2$  (12, 15).

### 3.2.2 Epidemiologi

Over halvparten av verdens barn kan være rammet av en eller annen form for feilernæring. Likevel får mangelsykdommer liten oppmerksomhet fra verdenssamfunnet. UNICEF satte i 1998 fokus på underernæring og kalte problemet for "the silent emergency", - den ofte usynlige katastrofen som kan ramme barn uten nødvendigvis å gi ytre tegn på sykdom (13). Man regner med at så mange som 75% av barna som dør av ernæringsrelatert årsaker er rammet av en mild eller moderat form for underernæring som ikke gir symptomer eller tegn (16). En person kan dessuten spise seg mett og likevel være feilerernært, og mangelsykdommer rammer ikke utelukkende mennesker i fattige land.

Små barn er i rask vekst og utvikling og trenger forholdsvis mer næring enn eldre barn og voksne. De er derfor spesielt sårbare for mangelsykdommer, og ernæringsstatus hos barn under 5 år brukes ofte som et mål på ernæringstilstanden i en befolkning. World Summit for Children satte i 1990 et mål om å halvere forekomsten av underernæring hos barn under fem år i løpet av en ti-års periode. Den gangen var 174 millioner barn verden over rammet. I 2000 led fremdeles 150 millioner barn av underernæring. Over halvparten av dem var bosatt i Sør-Asia (78 mill), men også Øst-Asia/Stillehavsområdene og Afrika var sterkt representert (hhv 27 og 32 mill). Underernæring er med andre ord fremdeles et stort problem i utviklingsland (16).

### 3.2.3 Underernæring og infeksjoner

Underernærte barn har mye større risiko for å dø av infeksjoner enn velernærte barn. Man regner med at over 50% av barnedødeligheten i 1995 var assosiert med underernæring (13). At underernæring påvirker kroppens evne til å forsvare seg mot infeksjoner, begynner å bli allmennt akseptert. Mangelsykdommer kan være bakenforliggende årsak til sykdom og kan i stor grad påvirke utfallet av en infeksjon. Vekstretardasjon er assosiert med redusert immunitet, og selv lavgradig malnutrisjon påvirker morbiditet og mortalitet. Man ser at både protein-energi mangel (PEM) og mangel på næringsstoffer som vitamin A, zink og jern kan redusere immunsystemets effektivitet (17). For eksempel har studier vist at diareepisoder ofte varer lenger hos barn med PEM (18).

Samtidig kan infeksjoner gi underernæring. Ved sykdom endres kroppens metabolisme, og en syk person vil ofte få redusert appetitt, med de konsekvenser det kan få for spisemønster og matinntaket. Det er altså en interaksjon mellom infeksjoner og underernæring, og pasienten risikerer å ende opp i en ond sirkel (17).

### 3.2.4 Vitamin A - "det anti-infeksiøse vitaminet"

Vitamin A har vist seg å ha en essensiell betydning for kroppens motstandskraft mot infeksjoner og fortjener derfor ekstra oppmerksomhet. Vitamin A-mangel er en viktig årsak til blindhet hos barn i utviklingsland og rammer mer enn 100 mill barn i førskolealder (19). Mangel er også vanlig blant kvinner i reproduktiv alder.

Vitaminet er viktig for flere av kroppens forsvarsmekanismer. Det styrker mucosaepitelets beskyttende funksjon. Ved en eventuell mangel vil slimhinnen keratiniseres. Samtidig vil redusert glykoproteinsyntese gi mindre IgA. På denne måten reduseres slimhinnens motstandskraft mot bakteriepenetrasjon, og luftveier, mage-tarmsystemet, hud og øyne blir mer utsatt for infeksjoner. Dette vil særlig ramme barn. Vitamin A-mangel er også assosiert med redusert humoral og cellulær immunitet og med redusert aktivitet av komplement i serum og lysozym i leukocytter (20).

Vitamin A-nivået kan påvirkes ved sykdom. En eventuell PEM vil interferere med lagring, transport og utnyttning av vitaminet (21), og de to mangelsykdommene opptrer gjerne sammen (20). Barn med intestinale infestasjoner eller infeksjoner som reduserer vitamin A absorpsjonen eller øker metabolsk demand, for eksempel lungeinfeksjoner, tuberkulose, meslinger eller andre barnesykdommer, har økt risiko for vitamin A-mangel (21).

Vitamin A-mangel kan foruten å gi økt risiko for sykdom, forværre utfallet av mange infeksjoner (9, 17, 22). Studier viser at lav-dose vitamin A-tilskudd (23.000 IU) bedrer overlevelsen ved potensielt dødelige sykdommer hos gravide og barn og kan redusere et barns risiko for å dø med ca. 23% (13). Supplement bør likevel gis med forsiktighet. For mye vitamin A, og da spesielt farmakologiske analoger, er skadelig. Overdoser har en potensiell teratogen effekt og kan gi fosterskader. Supplement bør derfor kun gis til gravide kvinner når det er nødvendig (23). Det optimale er å få tilstrekkelige mengder gjennom kosten (13).

*Alle barn som ble innlagt med infeksjoner på medisinsk avdeling på Yirga Alem Hospital fikk et lav-dose vitamin A-tilskudd som en del av behandlingen.*

## **4. Er det en sammenheng mellom tuberkulose og underernæring?**

### **Pasienthistorier fra Yirga Alem Hospital i Etiopia**

Som nevnt innledningsvis, treff jeg mange tuberkulosepasienter i Etiopia. Sykehuset hadde en egen TB-avdeling, og de hadde også poliklinikk for oppfølging av TB-pasienter. De fleste som var rammet var voksne mennesker, og da særlig eldre og HIV-positive. Jeg synes alle TB-pasientene så tynne ut. De som også hadde langtkommen AIDS var spesielt underernærte. Ingen av TB-pasientene jeg møtte var overvektige. I det følgende presenterer jeg noen pasienthistorier som jeg synes var spesielt interessante i forhold til oppgavens problemstilling.

#### **Case 1**

En 3 år gammel gutt ble innlagt på grunn av marasmus. Han var tydelig underernært og hadde feber og hoste. Mor kunne fortelle at far nylig var behandlet for tuberkulose. Mikroskopi av avføring kunne avsløre ascariasis. Auskultasjon av lunger avslørte høyresidige krepitasjoner. Røntgen thorax viste en delvis kollabert høyre lunge med konsolideringer. Guttens hadde med andre ord en alvorlig pneumoni, og det var grunn til å mistenke tuberkuløs årsak. Det ble derfor startet antituberkuløs behandling. Penicillin ble gitt for å dekke eventuelle andre årsaker til lungebetennelsen. Han fikk i tillegg næringsdrikk og lav-dose vitamin A-tilskudd. Guttens sykehistorie er et eksempel på hvor komplekst sykdomsbildet kan være ved underernæring.

#### **Case 2**

En gutt i syv års alderen ble sendt til sykehus fordi han hadde en stor tumor i høyre lyske. Den hadde utviklet seg over et halvt års tid. Tumoren målte 8x9 cm og hadde en bulla fylt med blank væske midt på. Det hadde ikke kommet puss fra tumoren. Det var også tre mindre tumorer i venstre lyske, ca 2-3 cm store. Guttens var tynn, hadde ansiktsødem og ekstendert abdomen, og dette ble tolket som marasmus. Ut fra klinikken var det størst sannsynlighet for at lysketumoren skyldtes Hodkins lymfom eller neurofibrom. Det ble tatt biopsi, men man regnet ikke med at histologisk prøvesvar ville foreligge før om noen måneder. Da tuberkuløs årsak til bløtdelslesjonen ikke kunne utelukkes, valgte man å starte antituberkuløs behandling. Guttens fikk i tillegg næringsdrikk.

### **Case 3**

*en 40 år gammel kvinne ble innlagt for behandling av malaria forårsaket av plasmodium falsifarum. Hun hadde feber, hodepine, var kvalm og hadde kastet opp. I tillegg hadde hun generelle ødemer og var underernært. Legen fikk derfor mistanke om at hun hadde en kronisk sykdom i bunn. I en grundig anamnese kom det fram at kvinnen hadde hatt feber og intermitterende diarè i et års tid. Hun hadde gått betydelig ned i vekt og hostet mye. Tilstanden hadde forverret seg de siste fire måneder. Ved auskultasjon fant man krepitasjoner over høyre midtlapp. Røntgen thorax viste en midtlappslesjon og avflatet sinus på høyre side. Legen mistenkte HIV, eventuelt i kombinasjon med tuberkulose*

*Kvinnen hadde en sønn i 2-3 års alderen. Han var med henne på sykehuset og lå ved siden av henne i sengen. Også han så betydelig underernært ut. Han var svært tynn og hadde et meget lavt aktivitetsnivå. På det venstre øye hadde han en lesjon forenelig med vitamin A-mangel. Det ble startet behandling med næringsdrikk og lav-dose vitamin A-tilskudd. Dersom det skulle vise seg at mor var HIV+ og/eller hadde tuberkulose, ville sannsynligheten være stor for at gutten også var smittet. Dessverre reiste jeg fra Etiopia før endelig diagnose var stilt.*

## **4.1 Hovedpunkter fra studier om forholdet mellom TB og ernæring**

### **4.1.1 Tuberkulose og underernæring - innledning og historikk**

Schwenk og Macallan publiserte i 2000 en review-artikkel der de oppsummerer endel av forskningen som har vært gjort på sammenhengen mellom tuberkulose og underernæring (24). De poengterer innledningsvis at tuberkulose har vært synonymt med ordet "tæring" i flere tusen år. Dernest trekker de frem to eldre undersøkelser som begge indikerer at underernæring kan predisponere for tuberkulose. I en tysk konsentrasjonsleir under krigen var det betydelig mer tuberkulose blant russiske krigsfanger sammenlignet med engelske. Begge gruppene levde under de samme forholdene. Det eneste man kunne finne som skilte de to gruppene var matrasjoneringen: de russiske krigsfangene var svært underernærte, mens de engelske nøt godt av ekstern matthjelp (25). I det neste eksempelet fra USA, fant man at de rekruttene som seinere i livet utviklet tuberkulose, hadde lavere initiell BMI enn de som ikke fikk TB (26). Observasjonene står i samsvar med resultatene fra en stor finsk matchet intervensjonsstudie der man fant at normal vekt, og spesielt overvekt, kan beskytte mot tuberkulose (27).



Sammenhengen mellom tuberkulose og underernæring er også vist i epideminologiske studier. Den geografiske distribusjonen av tuberkulose og underernæring er mistenkelig sammenfallende. Også i vår del av verden er tuberkuloseforekomsten størst i befolkningsgrupper der underernæring er vanlig, for eksempel blant eldre mennesker (7), uteliggere, alkoholikere, narkomane og HIV-smittede (24). Dessuten kan tilfeller med reaktivering av tuberkulose ofte relateres til en forværing i ernæringsstatus (28).

I en amerikansk undersøkelse fra 2000 der man intervjuet TB-pasienter om deres symptomer, fant man at vekttap var presenterende symptom hos så mange som 46%, mens 26% hadde persisterende anorexi (29).

## **4.1.2. Tuberkulose og generell underernæring**

### **4.1.2.1 Ernæringsstatus hos indonesiske TB-pasienter**

En case-control studie utført av Karyadi et al i Indonesia i 2000 viser en sammenheng mellom tuberkulose og underernæring. 41 pasienter med pulmonal tuberkulose og like mange friske kontroller ble undersøkt for mangelsykdommer. BMI, overarmsomkrets, andel kroppsfett og hudfoldtykkelse over triceps, biceps, subscapularis og suprailiaca ble registrert. I tillegg ble det tatt blodprøver til en rekke labanalyser, blant annet hemoglobin, serum albumin, plasma retinol, plasma sink, senkningsreaksjon (SR) og C-reaktivt protein (CRP). Alle pasientene ble intervjuet om symptomer og matinntak.

Man fant at tuberkulosepasientene i gjennomsnitt hadde 20% lavere BMI enn personene i kontrollgruppen. De hadde også mindre kroppsfett, og gjennomsnittlig kroppsvekt, hudfoldtykkelse, overarmsomkrets og mengde fettfritt vev var også signifikant lavere. Andelen personer med BMI under  $18,5 \text{ kg/m}^2$  var seks ganger høyere i pasientgruppen.

Serum albumin var i snitt 10% lavere enn i kontrollgruppen. Underernærte tuberkulosepasienter ( $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) hadde lavere verdier enn de som var velernærte. TB-pasientene hadde lavere gjennomsnittlig hemoglobinkonsentrasjon og hematokritverdi enn kontrollgruppen. Hele 24 av dem var anemiske, sammenlignet med 9 i kontrollgruppen. Prevalensen av retinol- og sinkmangel var høyere hos TB-pasientene, og underernærte TB-pasienter hadde lavere retinol- og sinkverdier enn underernærte kontroller. SR og CRP var signifikant høyere hos TB-pasienter sammenlignet med kontrollgruppen. Plasma sink var signifikant assosiert med SR, men ikke med CRP.

76% av TB-pasientene oppgav redusert appetitt som symptom. Inntak av energi, fett, protein, vitamin A og jern så ut til å være lavere i pasientgruppen enn i kontrollgruppen, men forskjellene var ikke signifikante (30).

I en case-control studie Onwubalili og Scott fra 1988 ble det også funnet tegn til underernæring hos TB-pasienter. Anemi var mer utbredt, og pasientene hadde signifikant lavere gjennomsnittlig BMI, hudfoldtykkelse, overarmsomkrets, serum albumin, jern og total jern-bindende kapasitet sammenlignet med kontrollgruppen. I tillegg var pasienter med ekstensiv sykdom som oftest samtidig svært underernærte (31).

#### **4.1.2.2 Tuberkulose hos underernærte barn**

I en case-control studie fra Gambia i 1994 undersøkte man blodkulturer og lungeaspirat for å finne årsaken til pneumoni hos henholdsvis godt ernærte og moderat til alvorlig underernærte barn. Man fant at de to vanligste årsakene til pneumoni, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*, var like hyppig i begge gruppene. Andre årsaker, og da spesielt TB, var mer vanlig hos underernærte barn (32).

I en indisk undersøkelse sammenlignet man celle-mediert immun status (CMI) hos 65 barn 1-5-års alderen med forskjellige former for TB med 30 friske kontroller matchet for alder og kjønn. Man fant en signifikant assosiasjon mellom alvorlig underernæring og alvorlige former for sykdom. Måling av CMI viste en immunosuppressiv effekt av tuberkulose per se hos alle barna. Velernærte barn hadde lik CMI status uavhengig av sykdommens alvorlighetsgrad, mens underernærte barn med alvorlige former for tuberkulose hadde lavest CMI-respons. Forfatterne konkluderte med at det er en synergistisk interaksjon mellom underernæring og tuberkulose, at underernæring i tillegg til TB gir en mer alvorlig immunosuppresjon, og at det er viktig å bedre ernæringsstatus hos barn med tuberkulose for å forebygge alvorlige former for sykdom (33).

#### **4.1.2.3 Tuberkulose, HIV og underernæring**

I en studie fra Haiti i 1991 sammenlignet man ernæringsstatus hos HIV-positive (HIV+) og HIV-negative (HIV-) tuberkulosepasienter. Serum albumin var signifikant lavere hos de HIV+. Sannsynligheten for negativ tuberkulin-test var større, og den økte proporsjonalt med synkende serum-albumin i begge gruppene. TB-pasientene hadde signifikant lavere serum-albumin, muskel protein og kalorireserver sammenlignet med friske matchede kontroller. Studien konkluderte med at underernæring er assosiert med signifikant malnutrisjon, og at co-infeksjon med HIV kan ha en additiv effekt, alternativt at alvorlig underernærte TB-pasienter kan ha økt risiko for å bli HIV-smittet (34).

En lignende case-control studie fra Burundi publisert i 1999 konkluderte man med at HIV+ TB-pasienter var betydelig mer underernærte enn de som var HIV-. De hadde gjennomsnittlig større vekttap, lavere BMI, mindre fettfritt vev og kroppsfett, samt lavere albumin, prealbumin og transferrin enn HIV- TB-pasienter (35).

### **4.1.3 Vitmain As betydning ved tuberkulose**

#### **4.1.3.1 Vitamin A-mangel og tuberkulose**

I en dobbel-blind placebokontrollert intervensjonsstudie fra 2002 fant man at pasientene som i tillegg til antituberkuløs behandling fikk tilskudd av vitamin A og sink raskere ble sputum-negative. Røntgen thorax viste også en tidligere bedring av tuberkuløse lesjoner (36).

Vitamin A ser ut til å være viktig for T-celler. Høydose vitamin A-supplement er assosiert med økt antall sirkulerende T-celler hos voksne og barn. I en randomisert dobbel-blind placebokontrollerte intervensjonsstudie fra 1993 sammenlignet man T-celle-subpopulasjonen hos barn med og uten xerophthalmi. Barn med nattblindhet eller Bitots spots hadde abnormale T-celle undergrupper sammenlignet med barn uten xerophthalmi: De hadde lavere CD4/CD8-ratio, færre CD4 naive T-celler og høyere CD8 hukommelses Tc. Etter fem ukers intervensjon med vitamin A tilskudd ble abnormalitetene reversert. Undervektige personer ble ekskludert ved hjelp av strenge antropometriske krav, og man regnet dermed med at proteinmangel som konfunderende faktor var utelukket (37).

#### **4.1.3.2 Vitamin A, HIV og tuberkulose**

Høy forekomst av vitamin A mangel ble funnet blant voksne HIV-smittede tuberkulosepasienter i Rwanda i en tverrsnittundersøkelse fra 1998 (38) Det samme ble funnet hos HIV-negative barn med tuberkulose i en kontrollert intervensjonsstudie fra 1997. Intervensjon med en enkelt dose vitamin A kunne ikke påvise effekt på sykdommens klinisk endepunkt (39). Andre in vivo- og in vitro forsøk har imidlertid vist en positiv immunologisk effekt av vitamin A terapi (40, 41).

## 4.1.4 Vitamin D og tuberkulose

### 4.1.4.1 Sesongvariasjon i vitamin D-status og TB insidens

I Europa og Hong Kong har man registrert distinkte sesongvariasjoner med en topp i TB-forekomsten tidlig sommerstid. Man mener at dette kan skyldes en lav vitamin D produksjon gjennom vinteren svekker kroppens evne til å holde TB i sjakk, slik at man får en TB-reakivering. Sykdommen og symptomer utvikler seg så over tid og diagnose stilles tidlig på sommeren (42, 43).

Vitamin D-mangel som risikofaktor for TB styrkes dessuten av andre observasjoner. For det første er forekomsten av TB høyere om vinteren når kutan vitamin D syntese er lavere på grunn av mindre sol-eksposisjon. For det andre har pasienter med ubehandlet TB, spesielt i tempererte deler av verden, lavere verdier av vitamin D i serum enn friske kontroller. I tillegg er insidensen av TB høyere blant personer med relativt lavere s-vitamin D nivåer, blant annet eldre mennesker, uremiske pasienter og asiatiske immigranter i Storbritannia (42).

### 4.1.4.2 Vitamin D-mangel, vitamin D-reseptor gener og tuberkulose

I en case-control studie utført blant Gujarati asiater i vest-London i 2000 undersøkte man sammenhengen mellom vitamin D-mangel, tuberkulose og bestemte vitamin D-reseptor-(VDR) gener. Forekomsten av post-primær tuberkulose var spesielt høy i denne populasjonen, med 809 tilfeller pr 100.000 nye immigranter over en 5-års periode. Det var uvanlig mange tilfeller av ekstra-pulmonale lesjoner. Befolkningsgruppen var jevnt over rimelig velstående, så den høye sykdomsforekomsten kunne ikke skyldes fattigdom. De fleste var vegetarianere, og vitamin D-mangel var vanlig. Man ønsket derfor å finne ut om vitamin D-mangel disponerte for sykdom blant Gujarati Asiater i London, samt om genetiske vertsegenskaper kunne være en medvirkende faktor til den høye tuberkuloseforekomsten.

Undersøkelsen konkluderte med at 25-hydroxycholecalciferol-mangel var assosiert med aktiv tuberkulose og at personer med udetektabelt 25-hydroxycholecalciferol serumnivå (< 7 nmol/L) hadde størst risiko for å utvikle tuberkulose. Man fant ingen signifikant sammenheng mellom VDR-genotype og tuberkulose, men en kombinasjon av vitamin D-mangel og bestemte genotyper var assosiert med varierende grad av økt sykdomsrisiko. Blant annet var vitamin D-mangel sammen med genotypen non-tt funnet hos hele 52% av tuberkulosepasientene, sammenlignet med 23% hos friske kontroller. Man registrerte også et fall i vitamin D-nivåer under behandlingen (44).

#### **4.1.4.3 Vegetariansk diett**

I en annen case-kontrol studie blant asiatiske immigranter i London konkluderte man med at lactovegetarianere hadde større risiko for å utvikle tuberkulose sammenlignet med både kjøttetere og vegetarianere som inkluderte fisk i dietten. Lavt inntak av vitamin B12, jern eller vitamin D ble foreslått som en mulig forklaring (45).

#### **4.1.4.4 Effekten av vitamin D-mangel på immunresponsen ved tuberkulose**

Forskjellige studier av vitamin Ds betydning for immunresponsen ved tuberkulose har gitt motstridende resultater. Kronisk vitamin D-mangel hos griser viste seg å ha en ødeleggende effekt på antigen (purified protein derivative, PPD)-spesifikk cellerespons, inkludert PPD-indusert lymfoproliferasjon og dermal tuberkulin hypersensitivitet. I samme forsøk observert man manglende evne til å kontrollere *M.tuberculosis* infeksjon (46).

Redusert antigen-spesifikk cellerespons fant man også i en annen studie fra 1998, men her hadde grisene med vitamin D-mangel likevel normal respons på infeksjon med virulent *M.tuberculosis*. Bakteriell akkumulering i lunge og milt var av samme omfang som hos velernærte griser, og begge gruppene hadde identisk beskyttende effekt av BCG vaksinasjon (47).

I en tredje studie observert man endret makrofagfunksjon hos mus (48), mens en fjerde konkluderer med at 1,25-dihydroxy-vitamin D induserer NO-syntase som er viktig i makrofagers undertrykking av *M.tuberculosis*-replikasjon (49).

Vitamin D sammen med INF- $\gamma$  ser ut til å ha en additiv effekt på inhibering av intracellulær *M.tuberculosis*-replikasjon i humane monocytter/makrofager in vitro (50), men lignende eksperimenter med *M.tuberculosis* infiserte makrofager hos mus har ikke klart å demonstrere en beskyttende effekt av calcitriol, den metabolsk aktive formen av vitamin D (51, 52).

#### **4.1.5 Sinks betydning for immunresponsen ved tuberkulose**

Sinkmangel ser i likhet med vitamin D-mangel ut til å gi endret T-celle funksjon med tap av PPD-indusert lymfoproliferasjon, men man har ikke registrert endringer i monocytter/makrofagers evne til å kontrollere mykobakteriell replikasjon i dyreforsøk. Grisene med sinkfattig kost hadde like stor bakteriell akkumulering i lunge og milt som kontrollgruppen, og de hadde lik effekt av BCG-vaksinasjon (46).

Mangel på sink gir atrofi av thymus med svekket generering og maturering av T-lymfocytter og redusert antall immunokompetente T-celler i blod og andre lymfoide compartments. Defekter i T-celle funksjoner inkluderer redusert produksjon av Th1 cytokinene IL-2 og IFN- $\gamma$  som er viktig for henholdsvis T-celle replikasjon og kontroll av M.tuberculosis-replikasjon (28).

#### **4.1.6 Jernoverskudd og tuberkulose**

For over 100 år siden ble det oppdaget at pasienter som var i bedring etter aktiv tuberkulose kunne få tilbakefall hvis de fikk jerntilskudd. I 1973 demonstrerte Kochan at transferrin kan inhibere vekst av M.tuberculosis ved å holde tilbake jern fra organismen (53). M.tuberculosis må få tilført jern fra verten for å kunne gi infeksjon, og bacillen har egne exocheliner som overfører jern fra vertens jern-bindende proteiner til desferrin-mycobactiner i bakteriens cellevegg (54).

Flere studier konkluderer med at et for mye jern ser ut til å øke risikoen for å dø av tuberkulose (53, 55). I en studie fra Zimbabwe i 2000 fant man at TB-pasienter med en bestemt fenotype for haptoglobin som var assosiert med høye jernlagre, hadde større risiko for å dø av tuberkulose enn andre TB-pasienter (53). Hos mus med for høyt jerninntak fant man signifikant økt multiplikasjon av M.tuberculosis i lunge og milt sammenlignet med mus i kontrollgruppen (53). Funnene kan forklares ved at et for høyt jerninntak gir jernavleiring i blant annet makrofager. In vitro-forsøk har vist at dette kan resulterer i en reduksjon i både makrofagens respons til INF- $\gamma$  og deres toksitet overfor mikroorganismer, med påfølgende manglende evne til å kontrollere bakterieveksten. For mye jern i kombinasjon med HIV-infeksjon gjør pasienter spesielt utsatte for tuberkulose, sannsynligvis fordi både makrofager og T-celler er svekket (56).

#### **4.1.7 Proteinmangel og immsystemets forsvar mot tuberkulose**

##### **4.1.7.1 Effekten av proteinenergimangel på tuberkulose hos mus**

Et forsøk publisert av Chan et al i 1996 viste en klar sammenheng mellom proteinalorimalnutrisjon (PCM) og alvorlighetsgraden av tuberkulose (57). Mus foret med 2% protein-holdig kost raskt utviklet en fulminant og fatal form for infeksjon med M.tuberculosis sammenlignet med kontrollgruppen. Alle mus på fullverdig kost overlevde infeksjonen. Den progressive fatale sykdomsutviklingen hos underernærte mus kunne imidlertid reverseres ved induksjon av en fullverdig proteindiett, noe som tyder på at økt risiko for alvorlig TB-infeksjon ved PCM kan forbedres ved ernæringsmessig intervensjon.

#### 4.1.7.2 Proteinmangels modulering av vertsrespons på mycobakterier

McMurray et al publiserte i 1998 en review-artikkel med fokus på endret immunologisk respons ved samtidig underernæring og tuberkulose (58). Artikkelen konkluderer blant annet med at for lite protein i kosten kan gi mange skadelige effekter på antituberkuløs vertsrespons hos både griser, mus og mennesker. De trekker blant annet frem viktige faktorer ved proteinmangels effekt på lymfocytter, makrofager, og interaksjonen mellom disse immuncellenecellene ved TB-immunrespons.

I likhet med sinkmangel, ser mangel på protein ut til å gi thymusatrofi og forandringer i det thymiske mikromiljø. Også atrofi av perifere lymfoide vev med tap av T-celle-områder er observert, blant annet i milt, lymfeknuter, tonsiller, Peyerske plaque og appendix. Disse atrofiske forandringene resulterer i endret generering, differensiering og maturering av T-celler og reduserer antall immunokompetente T-celler i blod og lymfoide vev. En har også observert trapping eller sequestrering av reaktive lymfocytter i drenerende lymfeknuter, noe som kan ha en sammenheng med redusert chemokinfunksjon eller svekket ekspresjon av adhesjonsmolekyler på lymfocytter eller endotelceller. I tillegg har forsøk på mus og griser in vivo og in vitro vist at ved tuberkulose er proteinmangel, i likhet med sink- og vitamin D-mangel, assosiert med redusert produksjon av Th1 cytokinene IL-2 og IFN- $\gamma$ .

De nevnte faktorer resulterer i et tap av T-cellenes effektor- og regulerende funksjoner. Kroppens evne til å forsvare seg mot tuberkulose og andre infeksjoner som krever en intakt cellemediert immunrespons blir dermed redusert.

Proteinmangel ser også ut til å undergrave interaksjon mellom T-lymfocytter og makrofager. For det første er T-cellenes produksjon av TNF- $\alpha$  svekket. TNF- $\alpha$  er viktig for initieringen av hukommelsbasert immunitet og er en effektor-komponent ved celle-mediert immunitet fordi den kan aktivere makrofager, indusere makrofag-antigenpresentasjon og øke makrofagenes intracellulære microbicidale aktivitet. For det andre produserer monocytt-makrofager større mengder TGF- $\beta$ 1 ved proteinmangel, - et cytokin som antas å mediere immunosuppresjon og immunopatogenese ved TBC, blant annet ved å øke produksjonen av en reseptor antagonist som blokkerer IL-1 (IL-1ra) og ved å nedregulere IL-2, IFN- $\gamma$  og PPD-indusert lymfoproliferasjon.

Et tredje eksempel er hentet fra en in vitro studie på griser. Her kunne lymfocytter aktivere makrofager fra griser på normal kost, men de var ikke i stand til å aktivere autologe makrofager fra griser med proteinmangel. Manglende makrofagaktivering ga redusert mycobaktiostatisk og mycobaktericid aktivitet, med påfølgende svekket evne til å kontrollere intracellulær mycobakterievekst. Studien foreslår at generering, migrering og maturering av monocytter svekkes ved proteindeficit.

I andre forsøk har man registrert svekket granulomdannelse ved proteinmangel. Som ved sink- og vitamin D-mangel, har man observert redusert dermal tuberkulin reaksjon og PPD-indusert lymfoproliferasjon. Mangel på protein ser i tillegg ut til å redusere BCG-vaksinasjonens beskyttende effekt mot tuberkulose, noe som ikke er registrert ved mangel på sink eller vitamin D.



## **5. Diskusjon**

TB ser ut til å ha en særlig uttalt evne til å gi underernæring sammenlignet med andre infeksjonssykdommer, og da særlig i kombinasjon med HIV. En rekke studier taler sterkt for at sammenhengen mellom tuberkulose og ernæringsstatus er bilateral.

### **5.1 Vekttap og matinntak**

I Indonesiastudien (30) var forskjellene i matinntak ikke signifikante, men de kan likevel være et uttrykk for at tuberkulosepasienter kan ha et lavere matinntak, både på grunn av redusert appetitt og svekket fysisk kapasitet som gjør det slitsomt å spise eller å skaffe mat, - med den økte risikoen det medfører for underernæring og mangelsykdommer. Dataene i studien var imidlertid basert på kun et døgn matinntak, og opplysningene burde nok samles over lengre tid dersom man skulle trekke den konklusjon at TB-pasienter spiser mindre enn andre mennesker. Teorien om lavere matinntak styrkes imidlertid av at redusert appetitt er et vanlig symptom ved TB.

Dårlig ernæringsstatus hos TB-pasienter kan også skyldes anorexia, svekket absorpsjon av næringsstoffer, økt katabolisme eller økt energibehov på grunn av økt metabolsk aktivitet (58). En lavere anabolsk respons etter matinntak ved TB sammenlignet med både friske og underernærte kontroller kan også være en faktor (59).

### **5.2 Vitamin A**

Positive effekter på sykdomsutviklingen ved vitamin A-tilskudd, samt vitaminets essensielle betydning for immunsystemet, taler for at en eventuell mangel er uheldig ved TB (24). TB-pasientenes lave retinol-verdier kan skyldes redusert inntak eller absorpsjon, økt forbruk av retinol i vev eller en kombinasjon av disse faktorer. TB i seg selv kan imidlertid påvirke fordi feber kan gi økt utskillelse av vitamin A i urin. Dessuten vil en akutt fase respons redusere leverens produksjon av retinol-bindende proteiner (30), noe som kan gi en sekundær vitamin A-mangel (24). Lavere plasmanivåer kan derfor være et resultat av en midlertidig svekket transport av vitamin A, og betyr ikke nødvendigvis at total vitamin A mengde i kroppen er redusert.

I Indonesiastudien korrelerte imidlertid vit.A reduksjonen med økende CRP og SR. CRP er riktignok ikke den beste infeksjonsparameter ved kronisk sykdom, men resultatene taler likevel i retning av at pasientenes vitamin A-mangel var primær og ikke skyldtes fortregning av leverens produksjon av vitamin A-transportproteiner ved en akutt fase respons.

## 5.3 Vitamin D

Vitamin D ser ut til å være viktig for kroppens motstandskraft mot TB. Sesongvariasjonene i TB-insidens kan skyldes vitamin D-mangel, men her kan det være flere konfunderende faktorer. For eksempel kan kulde og økt insidens av andre lufveisinfeksjoner tenkes å disponere for TB.

Funnene i Gujarati-undersøkelsen (44) i London tyder på at genetiske faktorer kan ha noe å si for hvor stor betydning en eventuell vitamin D-mangel har for kroppens forsvar mot TB og kan kanskje forklare hvorfor noen smitteutsatte tåler en mer uttalt vitamin D-mangel enn andre uten å utvikle TB. Synkende vitamin D-nivåer under behandling kan tyde på at TB og/eller behandlingen i seg selv kan bidra til redusert vitamin D. En svakhet ved studien er at generell ernæringsstatus ikke ble undersøkt verken hos tuberkulosepasientene eller friske kontroller. Dessuten var populasjonene sjekket for vitamin D-konsentrasjoner og for genetikk ikke helt identiske, og synergismen mellom begge faktorene kunne ha blitt analysert mer inngående.

Immunologiske in vitro- og dyreforsøk taler for at vitamin D har en essensiell rolle i kroppens forsvar mot TB. Resultater fra slike undersøkelser kan riktignok ikke automatisk overføres til mennesker, men når vitamin D har så stor betydning i dyremodeller, er det lite sannsynlig at næringsstoffet ikke spiller noen rolle for mennesker.

## 5.4 Sink

I Indonesiastudien (39) korrelerte TB-pasienter lavere sink-nivåer negativt med SR. Dette taler for at reduksjonen kan skyldes redistribusjon av sink til andre vev, redusert produksjon av det sink-bærende proteinet  $\alpha_2$ -makroglobulin i lever, eller økt produksjon av proteinet matallothionein som transporterer sink til lever (30). Reduserte sink-nivåer trenger derfor ikke å være et uttrykk for primær mangel, men kan skyldes økt forbruk av sink ved TB.

I dyreforsøk har en registrert nedsatt PPD-indusert lymfoproliferasjon, men inntakt effekt av BCG-vaksinasjon ved sink-mangel. Dette taler for at en eventuell mangel kan gi redusert motstand mot TB, men grad og kronisitet av sink-mangel ser ut til å spille en rolle.

## 5.6 Jern

Jern ser ut til å være et tveegget sverd i forhold til TB da både jernoverskudd og jernmangelanemi ser ut til å være disponerende faktorer. Det er mulig at en viss grad av anemi kan være en del av forvarsmekanismen ved TB, altså en fordelaktig sekundær mangel.

## 5.7 Serum-albumin

Reduserte albuminnivåer hos TB-pasienter kan skyldes lekkasje av prealbumin og albumin gjennom vaskulært endotel og inhibert produksjon av albumin ved akutt fase respons (30).

## 5.8 Proteinenergimangel

PEM ses ofte sammen med mangel på andre næringsstoffer, spesielt vitamin A, riboflavin, jern og sink. Samtlige av disse kan ha stor innflytelse på vertsrespons og mikrobeproliferasjon (29) og det er derfor vanskelig å si noe om PEMs eksakte betydning for immunologisk respons ved TB utfra kliniske studier.

I dyreforsøk har proteiner imidlertid vist seg å ha en svært essensiell betydning for overlevelsen, sykdommens alvorlighetsgrad og dyrenes evne til å kontrollere bakterievekst. Resultatene kan ikke automatisk overføres til mennesker, men når PEM har en så ødeleggende effekt på så mange av de immunologiske forvarsmekanismene mot TB hos griser og mus, er sannsynligheten stor for at tilstrekkelige mengder proteiner også er viktig hos mennesker.

## **6. Konklusjon**

Det er en bilateral sammenhengen mellom tuberkulose og ernæringsstatus. TB kan gi sekundær underernæring, mens primær underernæring predisponerer for utviklingen av TB, for mer alvorlige sykdomsformer og gir dessuten økt dødelighet. Underernærte barn og voksne kan ha større mulighet for å bli frisk ved medikamentell behandling av tuberkulose dersom man samtidig styrker kroppens egne forsvarsmekanismer ved å behandle eventuelle mangelsykdommer og sikre adekvat næringsinntak.

I WHO's internasjonale retningslinjer for TB-kontroll (59) tas det ikke behandlingsmessige ernæringshensyn. Dette bør man gjøre noe med. Riktignok er mer forskning på de enkelte næringsstoffers betydningen for immunfunksjonen ved TB ønskelig, men holdepunktene for underernærings negative betydning for TB er sterke nok til at ernæringsmessig intervensjon på TB-rammede bør vurderes som en del av behandlingen.

Fordi mangel på forskjellige næringsstoffer som regel opptrer sammen, er det ikke nødvendig å diagnostisere eksakte mangellidelser hos underernærte TB-pasienter. Behandlingen blir uansett den samme, - nemlig å sikre et riktig balansert næringsinntak. Man bør sørge for at pasientene får i seg tilstrekkelig mengder energi, essensielle proteiner og vitamin D. Vitamin A og sink-tilskudd bør gis uavhengig av ernæringsstatus. Barn under ett år bør få tilstrekkelige mengder brystmelk.

Jerntilskudd og matsorter som inneholder mye jern bør unngås, og man kan muligens tillate en viss grad av jernmangelanemi. Forskning på jernmangels betydning for immunresponsen ved TB er imidlertid mangelfull, og emnet bør vies mer oppmerksomhet i fremtiden.

En sterker forkus bør også rettes mot ernæringsmessig intervensjon som et viktig tiltak i tuberkuloseforebyggende arbeid.

*Selv om de nasjonale etiopiske retningslinjene som var i bruk ved Yirga Alem hospital ikke nevnte betydningen av ernæring ved tuberkulose, ble det likevel tatt hensyn til ernæringsstatus i TB-behandlingen. I tillegg til antituberkuløse medikamenter, fikk alle barn med tuberkulose-suspekterte symptomer daglige vitamin A-tilskudd. De som hadde tegn på underernæring fikk i tillegg også næringsdrikk. Voksne personer med TB og deres pårørende ble fortalt viktigheten av et godt kosthold. Mødre til spedbarn der man mistenkte TB, ble oppfordret til å amme barnet hyppigere.*

## 7. Referanseliste

1. Morse D, Brothwell DR, Ucko PJ. Tuberculosis in ancient Egypt. *Am Rev Resp Dis* 1964, 90:524..
2. Dubos, R., J. Dubos. The white plague: Tuberculosis, man, and society. Rutgers University press, Boston. 1987.
3. Lutwick L I. Tuberculosis - a clinical handbook. Chapman & Hall Medical, kap.2-3 s.5-53. 1995.
4. Porter, John D. H., J. M. Grange. Tuberculosis - An Interdisciplinary Perspective, Kap.1, s.3-31. Imperial College Press, London. 1999.
5. World Health Organization (1994a) TB - A Global Emergency. Geneva, World Health Organization (WHO/TB/94.177)
6. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology, 6<sup>th</sup> edition, kap13, s.393-438. W.B.Saunders Company. 1997.
7. Rasmussen HH, Christensen FO. Tuberkulose hos ældre - Sygdomsmønster, disponerende faktorer og præventive aspekter. *Ugeskr Laeger* 1989 Oct 16;151(42):2724-2726
8. Enarson DE, Riede HL, Arnadottir T, Trèbucq A. Tuberculosis guide for Low Income Countries. 1.st edition s.3-9, IUATLD 1996.
9. Kuby J. Immunology, 3.rd edition. Kap.19 s.460-482. W.H.Freeman and Company. 1997.
10. Crofton J, Horne N, Miller F. Clinical tuberculosis. Kap.2 s29-87. IUATLD, TALC, Macmillan 1992.
11. Harries A. Maher D. Tuberculosis and HIV - a clinical manual. s.85-90. WHO, Geneve. 1996.
12. Ernæringshensyn I norsk utviklingsamarbeid. Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet, NORAD.
13. Bellamy, Carol. The State of the Worlds Children 1998. Focus on Nutrition. Kap.1 s.7-90. UNICEF/United Nations Children's Fund. Oxford University Press
14. Golden MHN. Oxford textbook of Medicine, kap.10.3 s.1278-1296.
15. Shetty P, James W. Body Mass index. A measure of chronic energy deficiency in adults. Rome: FAO, 1994. Food and nutrition Paper; vol 56
16. UNICEF: <http://www.chilinfo.org/eddb/malnutrition/index.htm> (17.09.02)
17. Tomkins, A. M., Hussey, G..Malnutrition and infection. A review. Administrative Committee on Coordination/Subcommittee on Nutrition. United Nations/World Health Organization. 1989
18. Waterlow JC. Protein Energy Malnutrition. Kap 17, s 290-313. Edvard Arnold. 1992.

19. Bellamy, Carol. The State of the Worlds Children 1998. Focus on Nutrition. Kap.1, Bringing science to bear, s.71.87. UNICEF/United Nations Children's Fund. Oxford University Press, 1998.
20. Waterlow JC. Protein Energy Malnutrition. Kap 17, s 290-313. Edvard Arnold. 1992.
21. Sommer A. Vitamin A deficiency and its consequences - A field guide to detection and control. Epidemiology s.15-18. Johns Hopkins university, Baltimore, MD, USA. World Health Organization, Geneva 1995
22. Glasziou PP, Mackerras DEM. Vitamin A supplementation in infectious diseases: a meta-analysis. *BMJ* 1993;306:366-70
23. Lott I.T., M. Bocian, H.W. Pribram, M. Leitner. Fetal hydrocephalus and ear abnormalities associated with maternal use of isotretinoin. *J.Pediatr.* 1984 105;595-597
24. Schwenk, Achim, D. C. Macallan. Tuberculosis, malnutrition and waisting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000 Jul;3(4):285-91
25. Leyton G. Effects of slow starvation. *Lancet* 1946; ii:73-79
26. Edwards LB, Livesay VT, Acquaviva FA, Palmer CE. Height, weight, tuberculous infection, and tuberculous disease. *Arch Environ Health* 1971; 22:106-112
27. Shor-Posner G, Campa A, Zhang G, et al. When obesity is desirable. A longitudinal study of the Miami HIV-1 infected drug abusers cohort. *J Acquired Immune Defic Syndr* 2000;23(1)81-88
28. McMurray, David N., Guixiang Dai, Susan Phalen. Nutritional modulation of host responses to mycobacteria, *Frontiers in Bioscience* 1998 Jul 20;3:110-122
29. Miller LG, Asch SM, Yu EI, et al. A population-based survey of tuberculosis symptoms: how atypical are atypical presentations? *Clin Infect Dis* 2000;30:293-299
30. Karyad E, W. Schultink, R.H. Nelwan, R. Gross, Z. Amin, W. M. Dolmans, J.W. van der Meer, J. G. Hautvast, C. E. West. Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *J Nutr* 2000 Dec;130(12):2953-8
31. Onwubalili, J. K. og G. M. Scott. Immune Status in Tuberculosis and Response to Treatment. *Tubercle* 1988 69;81-94
32. Adegbola, R. A. et al. The etiology of pneumonia in malnourished and well-nourished Gambian children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1994;13:975-82
33. Vijayakumar, M., P. Bhaskaram, P. Hemalatha. Malnutrition and childhood tuberculosis. *J Trop Pediatr* 1990 Dec;36(6):294-8
34. Scalcini, M., R. Occenac, J. Manfreda, R. Long. Pulmonary tuberculosis, human immunodeficiency virus type-1 and malnutrition. *Bull Int Tuberc Lung Dis* 1991 Mar;66(1):37-41

35. Niyongabo, T., D. Henzel, M. Idi, S. Nimubona, E. Gikoro, J. C. Melchior, S. Matheron, G. Kamanfu, B. Samb, B. Messing, J. Begue, P. Aubry og B. Larouze. Tuberculosis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Malnutrition in Burundi. *Nutrition* 1999 Apr;15(4):289-93
36. Karyadi E, West CE, Schultink W, Nelwan Rhh, Gross R, Amin Z, Dolmans WMV, Schlebush H, van der Meer JWM. A double-blind, placebocontrolled study of vitamin A and zink supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *A. J Clin Nutr* 2002 Apr. 75;(4):720-7
37. Semba, R. D., Muhilal, Ward, B. J., Griffin, D. E., Scott, A. L., Natadisastra, g., West Jr., K. P., Sommer, A. Abnormal T-cell subset proportions in vitamin A-deficient children. *Lancet* 1993 jan 2;341:5-8
38. J. M. Rwangabwoba, H. Fischman og R. D. Semba. Serum vitamin A levels during tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 Sep;2(9):771-3
39. Hanekom WA, Potgieter S, Hughes EJ, Malan H, Kessow G, Hussey GD. Vitamin A status and therapy in childhood pulmonary tuberculosis. *J Pediatr* 1997 Dec;131(6):925-7
40. Crowle AJ, Ross EJ. Inhibition by retinoic acid of multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human makrophages. *Infect immun* 1989 Mar;57(3):840-4
41. Hanekom WA, Hussey GD, Huges EJ, Potgieter S, Yogev R, Check IJ. Plasma-soluble CD30 in childhood tuberculosis: effects of disease severity, nutritional status, and vitamin A therapy. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999 Mar;6(2):204-8
42. Chan, T.Y. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calsif Tissue Int* 2000 Jun;66(6):476-8
43. Douglas AS, Strachan DP, Maxwell JD. Seasonality of tuberculosis: the reverse of other respiratory diseases in the UK. *Thorax* 1996;51:944-6
44. Wilkinson, Robert J., M. Llewelyn, Z. Toossi, P. Patel, G. Pasvol, A. Lavani, D. Wright, M. Latif, R. N. Davidson. Influence og vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet* 2000 Feb 19;355(9204):588-9
45. Strachan DP, Powell KJ, Thaker A, et al. Vegetation diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians. *Thorax* 1995;50:175-180
46. McMurray, D. N., Bartow, R. A., Mintzer, C. L., Hernandez-Frontera, E. Micronutrient status and immune function in tuberculosis. *Ann Acad Sci, NY*, 1990 587:59-69
47. Hernandez-Frontera E, McMurray DN. Dietary vitamin D affects cell-mediated hypersensitivity but not resistance to experimental pulmonary tuberculosis in guinea pigs. *Infect immun* 1993;61:2116-2121

48. Bar-shavit Z, Noff D, Edelstein S, Meyer M, Shibolet S, Goldman R. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and the regulation of macrophage function. *Calcif Tissue Int* 1981;33:673-6
49. Rockett, K. A., Brookes, R., Udalova, I. et al. 1,35-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces nitric oxide synthase and suppresses growth of Mycobacterium tuberculosis in a human macrophage-like cell line. *Infect Immun* 1998;66:5314-21
50. Rook, G. A., Steele, J., Fraher, L., Barker, S., Karmali, R., O'Riordan, J., Stanford, J. Vitamin D, gamma interferon, and control of proliferation of M.tuberculosis by human monocytes. *Immunol.* 1986; 57:159-163)
51. Rook GAW. The role of vitamin D in tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1988; 138:768-770
52. Rook GAW. The role of activated macrophages in protection and immunopathology in tuberculosis. *Res Microbio* 1990 141:191-270
53. Lounis, N., Truffot-Pernot, C., Grosset, J., Gordeuk, V. R., Boelaert, J. R. Iron and Mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Virol* 2001 Feb 20(3):123-6
54. Gobin, J., Horwitz, M. A. Exochelins of Mycobacterium tuberculosis remove iron from human iron-binding proteins and donate iron to mycobactins in the M.tuberculosis cell wall. *J Exp Med* 1996 Apr 1;183(4):1527-32
55. Gordeuk, V. R., McLaren, C. E., MacPhail, A. D., Deichsel, G., Bothwell, T. H. Associations of iron overload in Africa with hepatocellular carcinoma and tuberculosis: Strachan's 1929 thesis revisited. *Blood* 1996 Apr 15;87(8):3470-6
56. Moyo, V. M., Gangaidozo, I. T., Gordeuk, V. R., Kiire, C. F., Macphail, A. P. Tuberculosis and iron overload in Africa: a review. *Cent Afr J Med* 1997 Nov;43(11):334-9
57. Chan, J., Tian, Y., Yanaka, K. E., Tsang, M. S., Yu, K., Salgame, P., Carroll, D., Kress, Y., Teitelbaum, R., Bloom, B. R. Effects of protein calorie malnutrition on tuberculosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 Dec 10;93(25):14857-61
58. Ulijaszek, S. Transdisciplinary in the study of undernutrition-infection interactions. *Coll Antropol* 1997; 21:3-15
59. Macallan, DC, McNurlan, MA, Kurpas AV, de Souza G, Shetty PS, Griffin GE. Whole body protein metabolism in human pulmonary tuberculosis and undernutrition: evidence for anabolic block in tuberculosis. *Clin Sci (Lond)* 1998 Mar;94(3):321-31
60. World Health Organization. Guidelines for tuberculosis treatment in national tuberculosis programmes. Geneva: WHO, 1991.
61. Indonesia, Shimeles D, Lulseged S. Clinical profile and pattern of infection in Ethiopian children with severe protein-energy malnutrition. *East Afr Med J* 1994 Apr;71(4):264-7



