
Underernæring og infeksjoner hos barn – et destruktivt samspill med globale dimensjoner

KLINIKK OG FORSKNING

ERIK BØHLER

Barnemedisinsk avdeling
Ullevål sykehus
0407 Oslo
og
Seksjon for Internasjonal helse
Universitetet i Oslo

KARL-OLAF WATHNE

Barnemedisinsk avdeling
Ullevål sykehus
0407 Oslo

Sju av ti dødsfall blant verdens barn skyldes infeksjonssykdommer. Underernæring er medvirkende årsak til mer enn halvparten av disse dødsfallene. Ifølge Verdensbanken er tiltak mot slike sykdommer hos barn den mest effektive måten å redusere sykелighet og dødelighet i verden på.

I artikkelen diskuterer vi hvordan ernæringsstatus påvirker infeksjonsforsvaret, og vice versa. I tillegg til generell proteinenergimalnutrisjon diskuteres den rollen som jern, vitamin A og sink spiller. Diskusjonen er basert på en gjennomgang av nyere litteratur identifisert ved Medline-søk, og på sentrale referanser det er henvist til i publikasjoner identifisert ved slike søk.

Underernæring er fremdeles den vanligste årsaken til ervervet immunsvikt blant verdens barn. Underernæring øker både hyppigheten og alvorligheten av en rekke infeksjonssykdommer. Særlig har underernærte barn lett for å utvikle langvarige, behandlingsresistente diareer. Disse kan så vedlikeholde og forverre ernæringsproblemene.

Jernmangel kan forårsakes eller forverres spesielt av hakeorm, men også av en rekke andre mikroorganismer som fører til gastrointestinale infeksjoner. Jernmangel i seg selv synes å føre til redusert infeksjonsforsvar. Vitamin A-tilskudd har redusert barnedødeligheten av meslinger og andre infeksjonssykdommer betydelig. Enkelte studier har vist redusert overføring av HIV fra mor til barn når gravide kvinner får vitamin A-tilskudd. Sinkmangel kan forårsakes av langvarig diaré, som i sin tur forverres av sinkmangelen. I områder hvor sinkstatus er marginal, har sinktilskudd medført en reduksjon i insidens og varighet av diaréssykdommer.

Samspillet mellom underernæring og infeksjoner hos barn forårsaker en betydelig del av verdens totale sykdomsbelastning, men foreløpig reflekteres dette ikke i en tilsvarende forskningsinnsats på området.



Regelmessige vektkontroller er et enkelt og viktig redskap for å diagnostisere underernæring eller andre helseproblemer hos småbarn

Barn er sårbare. Barn under fem års alder er ofre for mer enn 80 % av alle dødsfall forårsaket av diaré, malaria og meslinger, og over halvparten av dødsfall som skyldes akutte luftveisinfeksjoner. Fremdeles skyldes sju av ti barnedødsfall i verden sykdommer som er enkle å forebygge eller behandle, og som derfor sjelden forårsaker dødsfall i rike land (1). Ifølge Verdensbankens

rapport fra 1993, Investing in Health, er tiltak mot infeksjoner og underernæring hos barn den mest kostnadseffektive måten å redusere sykkelighet og dødelighet i verden på (2).

Allerede i en WHO-monografi fra 1968 ble det postulert at de negative biologiske effektene av kombinert underernæring og infeksjon var verre enn summen av det hver av dem forårsaket alene (3). I årene som er gått siden da har vi fått en stadig bedre forståelse av denne synergien (4). Det er mange grunner til at vanlige infeksjonssykdommer har så alvorlige følger for verdens barn. Hovedgrunnen er at infeksjoner og underernæring inngår i en mektig, komplisert og dødelig allianse. Underernæring er en viktig medvirkende årsak til over halvparten av alle dødsfall hos barn under fem år. Det er mild og moderat underernæring som er tallmessig viktig i denne sammenheng, og som forårsaker mer enn tre firedeler av disse dødsfallene (5). Under en firedel av dem skyldes alvorlig underernæring i klinisk forstand.

Samspillet mellom underernæring og infeksjoner har form av en ond sirkel: Underernæring svekker infeksjonsforsvaret (6). Det kan medføre økt insidens, varighet og/eller dødelighet av infeksjonssykdommer. Epidemiologiske studier har for eksempel vist at underernæring hos barn øker dødeligheten av gastroenteritt og pneumoni 10 – 30 ganger, og at slike barn også er betydelig mer utsatt for sykehusinfeksjoner (7). Infeksjoner kan på sin side bidra til å svekke barnets ernæringsstatus ved å forårsake enten redusert inntak eller absorpsjon av næringsstoffer eller økt forbruk av dem (8). Den i global målestokk vanligste årsaken til ervervet immunsvikt er ikke HIV, men underernæring. Synergieffekten av Nutritionally acquired immunodeficiency syndrome (NAIDS) og infeksjonssykdommer forårsaker ikke bare ca. 30 000 barnedødsfall daglig, men er også en viktig dødsårsak for alvorlig syke pasienter selv i våre mest moderne sykehus (9).

Et svært stort antall næringsstoffer spiller en rolle her. I denne artikkelen har vi valgt først å beskrive den generelle underernæringen, proteinenergimalnutrisjon. Deretter beskrives kort de tre spesifikke næringsstoffene som har klare dokumenterte effekter på infeksjonsforsvaret, nemlig jern, vitamin A og sink. Artikkelen er basert på en gjennomgang av nyere litteratur på disse områdene identifisert ved Medline-søk, og på sentrale referanser det er henvist til i publikasjoner identifisert ved slike søk.

Verdens årlige investeringer i helserelatert forskning er vel 400 milliarder kroner for privat og offentlig sektor til sammen. Av dette går 90 % til helseproblemer som kun angår de rikeste 10 % av befolkningen, og bare 10 % gjenstår til forskning for 90 % av verdens befolkning (10). Vi ønsker med denne artikkelen å peke på dette misforholdet, og samtidig å fremholde noen av forskningsresultatene fra de senere år som er mest relevante for global barnehelse.

Effekt av infeksjoner på ernæringsstatus

Infeksjoner har negativ effekt på ernæringsstatus, spesielt proteinbalansen (11). Dette illustreres av det afrikanske uttrykket "slim disease" for HIV-pasienter som utvikler AIDS med underernæring, ofte kombinert med kronisk diaré. Betydelig bedring i disse pasientenes ernæringsstatus kan sees der antiviral behandling kombineres med ernæringstilskudd, mens ernæringstilskudd alene ikke har slik effekt (12). Når de gamle grekere kalte tuberkulose for "phthisis" (no. tæring), var det fordi man hadde observert at også denne infeksjonen kunne ha katastrofal effekt på ernæringsstatus.

Det er mange ulike mekanismer for infeksjoners negative påvirkning på ernæringsstatus. Av dem som nevnes nedenfor vil de fem første kunne gjøre seg gjeldende under så godt som alle typer infeksjoner, mens de tre siste kun er viktige når tarmkanalen er affisert:

Anoreksi. Matlysten, og derfor matinntaket, reduseres under infeksjonssykdom (13). Småbarn er ofte syke. Det er så vanlig at småbarn i fattige land har diaré (14) at dette er av vesentlig betydning for deres totale næringsinntak.

Katabole tap. Infeksjoner medfører katabole prosesser. Via akutfasereaksjonen induseres store og ernæringsmessig kostbare endringer i kroppens metabolisme (10), blant annet mobiliseres aminosyrer fra perifert vev til bruk i leverens glukoneogenese (9). Dette gjelder selv for subkliniske infeksjoner som ikke medfører feber (11), en tilstand som er svært utbredt blant barn i verdens fattige land (5).

Anabole tap. Under infeksjonssykdom prioriterer kroppen syntese av immunoglobuliner og akutfaseproteiner (15). Det medfører en reduksjon i mengden aminosyrer og andre næringsstoffer som er tilgjengelig for vekst.

Feber. Basalmetabolismen øker med 13 % for hver °C feberen stiger (16). Dette har størst betydning for småbarn på grunn av deres høye basalmetabolisme.

Matvaretabuer/tradisjonell diettbehandling. Kulturelt betingede matvaretabuer under sykdom er vanlige mange steder i verden (9). Spesielt er eliminasjon av visse typer matvarer fra dietten utbredt ved diarésykdommer (17).

Redusert intestinal absorpsjon. Evnen til intestinal absorpsjon av næringsstoffer reduseres under diaréepisoder. I Bangladesh var absorpsjonen av nitrogen redusert til under halvparten ved rotavirusdiaré, og det totale energiopptaket var redusert til 55 %. Kronisk skade av tarmslimhinnen på grunn av hyppige akutte enteritter synes å være normaltilstanden hos befolkninger som lever under dårlige hygieniske forhold (11).

Intestinale tap. Proteintapende enteropati er ikke uvanlig ved diarésykdom som skyldes rotavirus og *Escherichia coli*, og kan bli svært uttalt ved shigellose (11). Hakeorm forårsaker et kronisk intestinalt blodtap hos over en milliard mennesker (18).

Konkurranse om næringsstoffene . Mikrober i tarmkanalen konkurrerer med vertsorganismen om næringsstoffer. Dette kan være viktig for de mange småbarn som har store mengder tarmparasitter, men har foreløpig bare vært vist for den brede bendelorm (*Diphyllobothrium latum*). Den kan selv absorbere store mengder vitamin B12, og derved forårsake megaloblastanemi hos sin vert (19).

Ernæringsmessige følger av akutte infeksjoner på lang sikt

Infeksjoner har negative følger for barns ernæringsstatus på kort sikt. Et viktig spørsmål er hvorvidt slike følger også er varige.

I rekonvalesensfasen etter en infeksjon vil et barn, gitt optimale betingelser, vokse raskt. Slik vil det etter hvert "ta igjen sin egen percentil". Men det forutsetter god tilgang på mat med tilstrekkelig tetthet på næringsstoffer. I verdens fattige land har ofte barnematen så lav næringstetthet at barna bare så vidt klarer å få i seg store nok volum til å dekke sitt normalbehov. Spesielt gjelder dette barn som er avvent fra den relativt næringstette morsmelken. Det kan være umulig for dem å innta nok mat til akselerert vekst i en rekonvalesensperiode (20). I tillegg kommer at en slik vekstspurt krever tid, for lengdevekst mange måneder (21). I løpet av denne tiden har disse barna gjennomgått nye infeksjoner. De får derfor aldri tid til noen vekstspurt, om forholdene ellers skulle ha ligget til rette for det.

Epidemiologiske data tyder da også på at mens akutte gastrointestinale infeksjoner kan ha alvorlige langtidsfølger for barns ernæringsstatus i fattige land (22), er det få eller ingen slike følger å finne i studier fra rike land (23).

Kronisk persisterende diaré – en ernæringssykdom

Kronisk persisterende diaré illustrerer tydelig det nære samspillet mellom infeksjon og underernæring. Denne tilstanden defineres av WHO som "diaréepisoder av antatt infeksiøs årsak som begynner akutt, men varer minst 14 dager". Insidensen er høyere jo mindre barna er, men barn som fullammes er nesten fullstendig beskyttet. Kronisk persisterende diaré er ansvarlig for mellom en tredel og halvparten av dødsfallene som skyldes diaré (24).

Forsøk på å relatere kronisk persisterende diaré til spesifikke tarmpatogener har gitt varierende resultater. Dette er neppe noen spesifikk infeksjonssykdom, men heller et resultat av forskjellige påvirkninger av gastrointestinaltractus, både infeksiøse og ernæringsmessige (25). Langvarig diaré har enda mer uttalt ernæringsmessige følger enn akutt diaré, og ernæring er viktig i behandlingen. Denne tilstanden er derfor med rette blitt klassifisert som en "ernæringssykdom" (26).

Mekanismene synes å være flere, blant annet spiller anoreksi en betydelig rolle. Fettmalabsorpsjon er ofte uttalt der *Giardia lamblia* er etiologisk agens (27). Skade av mucosa med uttalt villusatrofi synes å spille en vesentlig rolle for utviklingen av det kliniske bildet (28).

Oral rehydrering som behandling av akutt diaré har vært feiret som den medisinske oppdagelse som har reddet flest liv i vårt århundre. Men begeistringen for denne enkle medisinske løsningen kan ha ført til at de

ernæringsmessige aspekter ved kronisk diaré ikke er blitt gitt tilstrekkelig oppmerksomhet. For disse barna er tidlig og riktig næringstilførsel like viktig som gjenopprettelse av væske- og elektrolyttbalanse (24).

Effekt av ernæringsstatus på infeksjonsforsvar

Alvorlig underernæring hos barn er en alvorlig medisinsk tilstand som, til tross for store medisinske nyvinninger, har hatt relativt uendret prognose de siste 50 år. Et moderne sykehus i Bangladesh rapporterer at av alle barn innlagt med diaré er det bare 0,45 % som dør, mens for alvorlig underernærte barn med samme sykdom er letaliteten på hele 15 % (29).

Proteinenergimalnutrisjon er vanlig blant barna i verdens fattige land. Det er holdepunkter for at enkelte aminosyrer, for eksempel de svovelholdige, er spesielt avgjørende for at kroppen skal kunne opprettholde et godt immunforsvar (30). Underernæring medfører relativt raskt en dramatisk atrofi av lymfoid vev. Det har for eksempel vært kjent i mer enn 150 år at thymus' størrelse er "et barometer på ernæringsstatus, og et svært sensitivt et" (31).

Undersøkelser som tyder på at denne responsen på proteinenergimalnutrisjon ikke bare er et passivt resultat av redusert tilgjengelighet på næringsstoffer.

Underernæring aktiverer endokrine responser, som for eksempel et økt glukokortikoidnivå, som medfører prioritering av noen fysiologiske funksjoner fremfor andre (32).

Den cellulære komponenten i vårt immunforsvar er svært påvirkelig av ernæringsstatus. Barn med proteinenergimalnutrisjon viser reduserte type IV-hypersensitivitetsreaksjoner, ofte total anergi, på en rekke allergener.

Endringene i deres T-cellemønster likner det man ser ved HIV-infeksjon (7).

Leptin, et hormon som produseres av kroppen fettceller, synes å kunne være en viktig signalsubstans her. Serumnivået av leptin faller raskt ved redusert næringstilførsel, og dette fallet har en spesifikt suppresserende effekt på viktige T-cellefunksjoner. I dyreforsøk har det nylig vært vist at leptin gitt til mus i stor grad reverserte den immunsuppressive effekten av underernæring (33). Den humorale immunitet påvirkes mindre, mens produksjonen av sekretoriske antistoffer på slimhinner er svært sårbar. Det samme gjelder for vårt uspesifikke immunforsvar, hvor særlig fagocytosefunksjonen og komplementaktivering påvirkes (34).

Særlig utsatte grupper

Samspillet mellom infeksjoner og underernæring er en spesielt alvorlig trussel mot de minste barna. Underernærte barn har økt mortalitet i alle aldersgrupper, men denne effekten er mer uttalt jo yngre barnet er (35).

Nyfødte som er små i forhold til sin svangerskapsalder er en spesiell risikogruppe. I Norge utgjør de snaut halvparten av de ca. 5 % av våre nyfødte som har lav fødselsvekt (<2 500 g). I mange av verdens fattige land har 30 – 40 % av de nyfødte lav fødselsvekt (36), og av disse utgjør intrauterint

veksthemmede barn det store flertall (37). De fleste av dem er små på grunn av intrauterin underernæring, og de viser fra fødselen tegn til svekket både cellulær og humoral immunitet (7, 38). Morsmelk synes å være avgjørende for disse barnas overlevelse (39).

Barn som ikke ammes, eller som ammes bare i en kort periode, er sårbare. Morsmelken er unik, både ernæringsmessig og immunologisk (40). En del komponenter i morsmelk vil barnet aldri kunne få fra andre næringskilder, selv ikke i de mest ressursrike sammenhenger. Det gjelder spesifikke antistoffer mot de mest aktuelle patogener i omgivelsene og innholdet av immunologisk aktive celler (41). Barn som ikke ammes er også mer utsatt for appetittreduksjon under infeksjoner (13).

At alvorlig hunger kan begrense barns potensial for senere mental utvikling har man visst lenge. Men også lett underernæring, når den opptrer gjennom lengre perioder i løpet av de første to sårbare leveår, har alvorlige negative følger for senere mentale evner (42). Dette har enorme konsekvenser. Frem til år 2020 vil over en milliard barn vokse opp med suboptimale mentale evner grunnet tidlig underernæring (36).

Jern

Jernstatus ved infeksjoner

Jernmangel er verdens mest utbredte ernæringsproblem. Plasma-ferritin kan brukes som et indirekte mål for kroppens totale jernlager (43). Først når jernlagrene er tømt, affiseres kroppens funksjonelle jernforbindelser (44). Jern i hemoglobin utgjør den langt største fraksjonen, og et fall i hemoglobinkonsentrasjonen brukes ofte som et tilnærmet mål for reduserte eller tomme jernlagre. Dette er ikke uproblematisk i fattige land, ettersom folinsyremangel, infeksjoner og arvelige hemoglobinopatier er andre hyppige årsaker til anemi. Ved infeksjoner skjer det en omfordeling av jernet i kroppen slik at det bindes til infeksjonsfoci og i det retikuloendoteliale apparat, med tilsvarende fall i verdiene for serum-jern og transferrin (9). Infeksjonsutløst anemi bedres når infeksjonen behandles.

Gastroenteritt fører til økt intestinalt jerntap, og en anemi forverres ved parasittsykdommer i tarmen. Hakeorm, og i noe mindre grad piskeorm, bilharzia og spolorm, fører til kronisk blodtap og er assosiert til lav jernstatus. *G. lamblia* og *Strongyloides stercoralis* fører til redusert opptak av jern (45).

Hakeorm affiserer over en milliard mennesker (18). En hakeorminfeksjon stor nok til å produsere ett tusen egg per gram feces kan føre til et daglig tap av 1 – 2 mg jern (46). Stoltzfus og medarbeidere studerte anemi blant skolebarn i Tanzania. De fant at 63 % av barna var anemiske (Hb < 11 g/100 ml). I 83 % av tilfellene var anemien assosiert til jernmangel, og 35 % av jernmangelanemiene ble tilskrevet hakeorm (47).

Barn med HIV-infeksjon har økt forekomst av intestinal malabsorpsjon og av anemi. I en undersøkelse av 71 barn med symptomatisk HIV-infeksjon ble det påvist anemi hos to tredeler og jernmangel hos om lag halvparten. Jernmangel

var signifikant assosiert til malabsorpsjon (48).

Jernmangel, malaria og anemi

Malaria og anemi er to hovedårsaker til sykelighet globalt. Lite er kjent om den relative betydningen av malaria og jernmangel som årsak til anemi i malariaendemiske områder. En prospektiv randomisert studie av dette ble gjort på 832 nyfødte fra et sykehus i et høyendemisk område i Tanzania. De barna som mottok jern, hadde lavere hyppighet av anemi enn de som ikke fikk jern. Jerntilskudd hadde ingen effekt på forekomsten av malaria. Gruppene som fikk malariaprofylakse hadde mindre av både anemi (beskyttende effekt 57 %) og malaria (beskyttende effekt 60 %) enn gruppen som ikke fikk slik profylakse. På slutten av intervensjonsperioden hadde barna som hadde fått malariaprofylakse likevel høyere rater av både alvorlig anemi og malaria enn de som ikke fikk profylakse. Malariaprofylakse syntes å beskytte mot sykdom så lenge den ble tatt, mens utvikling av naturlig immunitet ble hemmet. Jernbehandling forebygget anemi uten å øke mottakeligheten for malaria (49).

Jernstatus og immunforsvar

Hvorvidt jernmangel fører til redusert immunforsvar er usikkert. Flere studier tyder på at jernmangel disponerer for infeksjon og at behandling med jern fører til mindre infeksjoner (50).

En teori hevder på den annen side at den infeksjonsutløste anemien hemmer bakterievekst og derfor er nyttig for kroppens infeksjonsforsvar (51). Andre har imidlertid funnet hemmet cellemediert immunitet og redusert fagocytose hos anemiske dyr (52). Fra epidemiologiske studier er det kun få holdepunkter for at jernmangelanemi beskytter mot infeksjon (7). Mot denne teorien taler også at sykdommer som fører til økte jernlagre i liten grad fører til økt infeksjonshyppighet (53). Det er derimot vist i studier fra Papua Ny-Guinea at profylaktisk intramuskulær injeksjon av 150 mg jern til barn i et høyendemisk område for malaria førte til økt forekomst av malaria i den behandlede gruppen (54).



Høydemålinger er også viktige for evaluering av ernæringsstatus, men de er vanskeligere å få nøyaktige i en utendørs landsbyklinikk

Vitamin A

Det har lenge vært kjent at vitamin A er nødvendig for å opprettholde normalt syn og at mangel på vitamin A kan føre til blindhet (55). I tillegg er vitamin A nødvendig for liv, vekst og utvikling i høyere dyrearter gjennom effekten på differensiering og proliferasjon av en rekke ulike celletyper (56, 57). WHO

anslår at 250 millioner førskolebarn verden over har vitamin A-mangel. Av disse utvikler årlig tre millioner øyesymptomer, og 250 000 – 500 000 blir blinde (58).

Vitamin A-mangel fører til økt dødelighet

Allerede i 1920 ble det vist at rotter som ble føret på en vitamin A-fattig diett, døde før de rakk å utvikle øyesymptomer (59). Sommer og medarbeidere viste i 1983 at selv en klinisk lett vitamin A-mangel førte til økt dødelighet hos barn (60).

Denne observasjonen førte til en rekke studier av sammenhengen mellom vitamin A-mangel og dødelighet (58). Disse studiene, som har foregått i flere land i Asia og Afrika, har vist at dødeligheten er redusert med 6 – 54 % (61). I en randomisert studie fra Sør-India ble mer enn 15 000 barn fulgt i en seksmånedersperiode med henblikk på dødelighet. I placebogruppen døde 80 barn, hvorav 33 av diaré og 12 av meslinger. I den behandlede gruppen fikk barna ukentlig tilførsel av små doser (2,5 mg) vitamin A. Her døde 37 barn, hvorav 16 av diaré og sju av meslinger (62). Et stort flertall av disse studiene har vist en sammenheng mellom tilskudd av vitamin A og reduksjon i dødelighet, mens enkelte studier ikke har kunnet vise en slik sammenheng (57).

Vitamin A og infeksjonssykdommer

Meslinger er den viktigst utløsende årsak til xeroftalmi i Asia og Afrika. Sykdommen har i seg selv en høy dødsrisiko med en letalitet på 1 – 15 %, og øker også i enkelte vestlige land på grunn av dårlig vaksinasjonsdekning hos sosialt vanskeligstilte (63). Meslinger fører til keratinisering av slimhinneepitel, reduserer immunforsvaret og fører til redusert serumnivå av vitamin A i sykdommens akutte fase (64). Dersom vitamin A gis til barn med meslinger, er det vist i flere studier at både dødeligheten under akutt meslingsykdom, alvorlighetsgraden og sekundærkomplikasjoner reduseres. I USA anbefales det nå at barn med meslinger behandles med vitamin A (65). Liknende anbefalinger har tidligere kommet fra WHO/UNICEF (66).

Sammenhengen mellom vitamin A-mangel og nedre luftveisinfeksjoner og diaré er dårligere dokumentert enn sammenhengen mellom vitamin A-mangel og generell morbiditet, og mellom vitamin A-mangel og meslinger. Men flere av studiene tyder på at barn med vitamin A-mangel er mer disponert for disse sykdommene, og at tilskudd av vitamin A reduserer alvorlighetsgraden og hyppigheten av dem (61).

En dobbeltblind randomisert studie fra Papua Ny-Guinea viste nylig at barn i aldersgruppen seks måneder til fem år som fikk store doser vitamin A hver tredje måned hadde 35 % færre malariaepisoder, 26 % færre tilfeller av miltforstørrelse og 68 % færre parasitter i blodutstryk enn placebogruppen (67).

Hvordan vitamin A-mangel påvirker sykkelighet og dødelighet er ikke kartlagt i detalj. En mekanisme kan være at den keratiniseringen av slimhinneepitelet man finner ved vitamin A-mangel, kan redusere den mekaniske barrieren ved infeksjon i slimhinnene. Det er også kjent at vitamin A stimulerer både

humoral og cellemediert immunitet (68). En tredje forklaringsmodell kan være interaksjonen mellom vitamin A-mangel og jernmangelanemi: Vitamin A ser ut til å øke mobiliseringen av jernlagre for hematopoesen (69, 70).

Maternell vitamin A-mangel og vertikal HIV-transmisjon

Et aktuelt diskusjonstema er hvorvidt tilskudd av vitamin A kan redusere vertikal transmisjon av HIV. I en studie fra Malawi, et høyendemisk land både for HIV-infeksjon og vitamin A-mangel, ble det funnet en invers sammenheng mellom serumnivået av vitamin A hos HIV-positive mødre og HIV-status hos barna. I gruppen av mødre med lavest vitamin A-nivå i serum ble 32 % av barna HIV smittet, mens i gruppen med best vitamin A-status ble bare 7 % smittet (71). Tilsvarende funn er gjort blant sosialt vanskeligstilte kvinner med lav vitamin A-status fra USA (72), mens en annen studie ikke kunne vise noen slik sammenheng (73). En viktig forskjell mellom disse arbeidene er at i den siste studien hadde ingen av kvinnene lave nok serumverdier til å ha kliniske symptomer på vitamin A-mangel, mens hele 58 % av kvinnene i Malawi hadde serumverdier som indikerer en vitamin A-mangelsituasjon.



Vann er viktig for barns helse og trivsel. Til venstre: Vann i rør fra en ren kilde til en kran i landsbyen reduserer faren for intestinale infeksjoner. Til høyre: Barn leker med plankestubber som sklibrett under et tropisk regnskyll i Himalayas fjellskrenter. Alle foto E. Bøhler

Sink

Effekter av infeksjon på sinkstatus

Sinkstatus er vanskelig å måle. Oftest brukes plasmakonsentrasjonen som mål, men bare ca. 1 % av kroppens totale sinkinnhold befinner seg i blodbanen, og endringer i plasmakonsentrasjon behøver ikke nødvendigvis å avspeile

endringer i kroppens totale sinkstatus (74). Sinkinnhold i hår og rectumslimhinne har vært brukt i forskningsprosjekter (75).

Konsentrasjonen av albumin og jern synker under infeksjoner, og det gjelder også for sink. Det skjer en redistribuering fra plasma til blant annet lever og beinmarg (76). Plasma-sink er derfor en usikker parameter på individnivå. Men det er holdepunkter for at det likevel kan brukes til å sammenlikne grupper av barn (77).

G lamblia er en utbredt årsak til kronisk persisterende diaré (27). Denne parasitten har på sin overflate spesielle sinkbindende proteiner. Derfor gir slik infeksjon muligens både en spesiell risiko for sinkmalabsorpsjon, og en hemmende effekt på sinkavhengige enzymer i tarmmucosa (78). Langvarig diaré kan forårsake så uttalt sinkmangel at det gir et klinisk bilde som likner det man ser ved den arvelige sinkmalabsorpsjon tilstanden acrodermatitis enteropathica (76).

Effekter av sinkstatus på infeksjonsforsvaret

Sinkmangel gir i liten grad spesifikke symptomer, men medfører oftere allmennsymptomer med tendens til katabolisme og forsinket vekst (79). Fordi kroppen prioriterer normal plasmakonsentrasjon fremfor vekst, avspeiler sinkmangel seg ikke nødvendigvis i lavt plasmanivå. I en slik situasjon vil vev med rask turnover av celler, slik som tarmslimhinne og immunapparat, være sårbare (79). Sink inngår i flere enzymer som deltar i nukleinsyresyntesen, og celler med høy mitotisk aktivitet er derfor også utsatt. I tillegg er det holdepunkter for at sinkmangel hemmer funksjonen særlig av T-lymfocytter, men også av nøytrofile celler og makrofager, mens effekten på B-lymfocytter er mer tvilsom (80).

En prospektiv studie fra et slumområde i India viste at barn med lave sinkverdier hadde hyppigere og alvorligere diarétilfeller enn barn med normal sinkstatus. De hadde også hyppigere luftveisinfeksjoner. Økningen i morbiditet var mest uttalt i den gruppen barn som hadde lavest sinkverdier (81).

Fordi sinkmangel kan være vanskelig å påvise med laboratorietester, er det blitt vanlig å påvise slik mangel ex juvantibus, dvs. man tilfører sink og ser om det bedrer tilstanden (77). Denne typen forskning har gitt holdepunkter for at sinkmangel er utbredt mange steder (82). Studier viser også at sinktilskudd kan redusere forekomsten av diaré der sinkmangel er vanlig (83). Forsøk på Jamaica har imidlertid ikke kunnet vise noen slik reduksjon i morbiditet (84), muligens fordi sinkmangel er lite utbredt der. Noen studier har også kunnet vise en reduksjon i forekomsten av akutte luftveisinfeksjoner og av malaria, mens andre ikke har kunnet bekrefte dette (85).

Forebyggende sinktilskudd reduserte forekomsten av kronisk persisterende diaré i Guatemala (14). I Bangladesh medførte sinktilskudd til barn som allerede hadde slik diaré, en betydelig bedret prognose (86). Antakelig skyldes dette at sink er viktig for gjenoppbyggingen av tarmmucosa etter skade, noe som har vært vist histologisk (28).

Sink interagerer med andre immunologisk viktige næringsstoffer. Fra dyrestudier er det gode holdepunkter for at sinkstatus påvirker ulike ledd i vitamin A-metabolismen. En del studier på mennesker tyder på at det er en

synergi mellom disse to essensielle næringsstoffene, slik at akseptable nivåer av vitamin A lettere oppnås der sinkstatus er tilfredsstillende (87).

En ond sirkel synes altså å kunne etableres også her, der kronisk diaré forårsaker eller forverrer en sinkmangel, som igjen aggraverer diareen. Hvor stor betydning dette har i epidemiologisk perspektiv er ennå ikke avklart.

Konklusjon

Infeksjoner og ernæringssykdommer spiller fremdeles en helt dominerende rolle som årsak til sykdom og død blant barn. Et nyfødt barn i Afrika sør for Sahara har mer enn 20 ganger økt risiko for å dø før 15 års alder i forhold til et barn som fødes i et rikt land. Nesten hele denne økningen i dødelighet skyldes underernæring og infeksjoner (88). I en del u-land skjer det en endring i sykdomspanoramaet i retning av sykdommer relatert til livsstil og aldring, men fremdeles er det arbeid mot underernæring og infeksjoner som kan gi størst helsegevinst (89).

WHO-rapporten Investing in health research and development fra 1996 fant at selv om pneumonier og diareer alene forårsaker vel 15 % av verdens totale sykdomsbelastning, står forskning omkring disse sykdommene bare for 0,2 % av de globale utgiftene til medisinsk forskning (90).

Til tross for at forskning om ernæring og infeksjon har gjort store fremskritt de siste årtiene, er det fremdeles viktige hull i våre kunnskaper. Den samme WHO-rapporten identifiserer noen områder som særlig bør prioriteres innen barnehelseforskning de nærmeste årene. Høyest på deres liste kommer en kartlegging av hvordan økt inntak av ulike næringsstoffer påvirker ernæringsstatus og infeksjonsforsvar for barn under ulike leveforhold. En videreutvikling av et integrert, helhetlig primærhelsearbeid for barn får også høy prioritet. Det samme gjør utvikling av noen spesifiserte nye vaksiner, og av enkle hjelpemidler i kampen mot malaria (90).

WHO og Verdensbanken gikk for få år siden sammen med bl.a. NORAD om å opprette Global Forum for Health Research på bakgrunn av den skjeve fordeling av verdens forskningsressurser. Global Forum lanserte i fjor et eget Initiativ for barnehelse og ernæring, med det formål å definere kriterier som kan brukes av donororganisasjoner i vurderingen av hvilke forskningsformål som skal støttes (91). Dette kan bli viktige redskap i arbeidet med å kanalisere forskningsmidler dit de trengs mest.

Her er et vell av utfordrende oppgaver, også for norske forskningsmiljøer. Det gjelder basalforskning (f.eks. slimhinneimmunologi og vaksineutvikling) så vel som klinisk og epidemiologisk forskning, helsetjenesteforskning og innen medisinske atferdsfag. Ikke minst innen de sistnevnte områdene er det eksempler på at bilateralt forskningssamarbeid de siste årene mellom akademiske institusjoner i Norge og i land som Botswana, Etiopia og flere andre, har vært fruktbart for begge parter. Fordelingen av midler til medisinsk

forskning er enda skjevere fordelt enn de fleste andre goder i verden. Norske forskere og forskningsmiljøer har muligheter til å være med på å rette opp denne skjevheten.

LITTERATUR

1. Investing in health research and development. Report of the ad hoc committee on health research relating to future intervention options. Genève: WHO, 1996.
2. Verdensbanken. World development report. Investing in health. Oxford: Oxford University Press, 1993.
3. Scrimshaw NS, Taylor CE, Gordon JE. Interaction of nutrition and infection. Monograph. Genève: WHO, 1968.
4. Beisel WR. History of nutritional immunology: introduction and overview. *J Nutr* 1992; 122: 591 – 6.
5. Pelletier DL, Frongillo EA, Schroeder DG, Habicht JP. The effects of malnutrition on child mortality in developing countries. *Bull WHO* 1995; 73: 443 – 8.
6. Chandra RK. 1990 McCollum Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 1087 – 101.
7. Santos JI. Nutrition, infection and immunocompetence. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 243 – 67.
8. Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection and immunity: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 464 – 77.
9. Beisel WR. Herman award lecture, 1995: infection-induced malnutrition – from cholera to cytokines. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 813 – 9.
10. Davey S, red. The 10/90 report on health research 1999. Genève: WHO, Global Forum for Health Research, 1999.
11. Scrimshaw NS, Bistran BR, Brunser O. Effects of disease on desirable protein/energy ratios. I: Scrimshaw NS, Schurch B, red. Protein-energy interactions. Proceedings of an IDECG workshop, Waterville Valley, NH, USA October 21 to 25, 1991. Lausanne, Switzerland: EDICG, 1992: 385 – 98.
12. Ball CS. Global issues in pediatric nutrition: AIDS. *Nutrition* 1998; 14: 767 – 70.
13. Hoyle B, Yunus M, Chen LC. Breastfeeding and food intake among children with acute diarrhoeal disease. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 2365 – 71.
14. Ruel MT, Rivera JA, Santizo MC, Lonnerdal B, Brown KH. Impact of zinc supplementation on morbidity from diarrhoea and respiratory infections

- among rural Guatemalan children. *Pediatrics* 1997; 99: 808 – 13.
15. Beisel WR. Metabolic responses to infection. *Annu Rev Med* 1975; 26: 9 – 20.
 16. DuBois EF. Basal metabolism in health and disease. Philadelphia: Lea and Febiger, 1936.
 17. Khan MU, Ahmad K. Withdrawal of food during diarrhoea: major mechanism for malnutrition during diarrhoea in Bangladeshi children. *J Trop Pediatr* 1986; 32: 57 – 61.
 18. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML, Chiraya HM, Albanico M. Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. *Nutr Rev* 1997; 55: 223 – 32.
 19. Solomons NW. Pathways to the impairment of human nutritional status by gastrointestinal pathogens. *Parasitology* 1993; 107: 19 – 35.
 20. Brown K, Peerson J, Kanashiro H, de Romana GL, Black R. The relationship between diarrhoeal prevalence and growth of poor infants varies with their age and usual energy intake. *FASEB J* 1991 5: A1079.
 21. Briend A. Is diarrhoea a major cause of malnutrition among the under-fives in developing countries? A review of available evidence. *Eur J Clin Nutr* 1990; 44: 611 – 28.
 22. Böhler E, Bergström S. Frequent diarrhoeas in early childhood have sustained effects on the height, weight and head circumference of children in East Bhutan. *Acta Paediatr* 1996; 85: 26 – 30.
 23. Huffman SL, Martin L. Child nutrition, birth spacing, and child mortality. *New York Academy of Sciences* 1994; 709: 236 – 48.
 24. Bhutta ZA, Hendricks KM. Nutritional management of persistent diarrhea in childhood: a perspective from the developing world. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 17 – 37.
 25. Gracey M. Diarrhea and malnutrition: a challenge for pediatricians. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 6 – 16.
 26. Lo CM, Walker WA. Chronic protracted diarrhea of infancy: a nutritional disease. *Pediatrics* 1983, 72: 786 – 800.
 27. Farthing MJG. Giardiasis. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 493 – 515.
 28. Roy SK, Behrens RH, Haider R, Akramuzzaman SM, Mahalanabi D, Wahed MA et al. Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute diarrhea and persistent diarrhoea syndrome. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1992; 15: 289 – 96.
 29. Ahmed T, Ali M, Ullah MM, Choudhury IA, Haque ME, Salam MA et al. Mortality in severely malnourished children with diarrhoea and use of a standardised management protocol. *Lancet* 1999; 353: 1919 – 22.

30. Grimble RF, Grimble GK. Immunonutrition: role of sulfur amino acids, related amino acids, and polyamines. *Nutrition* 1998; 14: 605 – 10.
31. Simon J. A physiological essay on the thymus gland. London: Renshaw, 1845.
32. Woodward B. Protein, calories and immune defenses. *Nutr Rev* 1998; 56: 84 – 92.
33. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897 – 901.
34. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 460S – 3S.
35. Katz J, West KP, Tarwotjo I, Sommer A. The importance of age in evaluating anthropometric indices for predicting mortality. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1219 – 26.
36. Ending malnutrition by 2020: Agenda for change in the millennium. Genève: ACC/SCN, 1999.
37. Bergström S. Perinatal health. I: Lankinen KS, Bergström S, Makela PH, Peltomaa M. Health and disease in developing countries. Hong Kong: MacMillan Press, 1994.
38. Chatrat R, Saili A, Jain M, Dutta AK. Immune status of full-term small for gestational age neonates in India. *J Trop Pediatr* 1997; 43: 345 – 8.
39. Schanler RJ. Suitability of human milk for the low-birthweight infant. *Clin Perinat* 1995; 22: 207 – 22.
40. American Academy of Pediatrics' Work Group on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997; 100: 1035 – 9.
41. Hanson LA. Breastfeeding stimulates the infant immune system. *Science & Medicine* 1997; November/December: 12 – 21.
42. Grantham-McGregor SM, Powell CA, Walker SP, Himes JH. Nutritional supplementation, psychosocial stimulation, and mental development of stunted children: the Jamaican Study. *Lancet* 1991; 338: 1 – 5.
43. Charlton RW, Bothwell TH. Definition, prevalence and prevention of iron deficiency. *Clinics in Haematology* 1982; 11: 309 – 25.
44. Galan P, Hercberg S, Touitou Y. The activity of tissue enzymes in iron-deficient rat and man. An overview. *Compar Biochem Physiol* 1984; 77B: 647 – 53.
45. De Vizia B, Poggi V, Vajro P, Cucchiara S, Acampora A. Iron malabsorption in giardiasis. *J Pediatr* 1985; 107: 75 – 8.
46. Hercberg S, Galan P, Dupin H. Iron deficiency in Africa. *World Rev Nutr Diet* 1987; 54: 201 – 36.

47. Stoltzfus RJ, Chwaya HM, Tielsch JM, Schulze KJ, Albonico M, Savioli L. Epidemiology of iron deficiency anemia in Zanzibari schoolchildren: the importance of hookworms. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 153 – 9.
48. Castaldo A, Tarallo L, Palomba E, Albano F, Russo S, Zuin G et al. Iron deficiency and intestinal malabsorption in HIV disease. *J Pediatr Gastr Nutr* 1996; 22: 359 – 63.
49. Menendez C, Kahigwa E, Hirt R, Vounatsou P, Aponte JJ, Font F et al. Randomised placebo- controlled trial of iron supplementation and malaria chemoprophylaxis for prevention of severe anemia and malaria in Tanzanian infants. *Lancet* 1997; 350: 844 – 50.
50. Walter T, Olivares M, Pizarro F, Munoz C. Iron, anemia, and infection. *Nutr Rev* 1997; 55: 111 – 24.
51. Weinber ED. Iron withholding: a defence against infection and neoplasia. *Physiol Rev* 1984; 64: 65 – 102.
52. Dallman PR. Iron deficiency and the immune response. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 329 – 34.
53. Hershko C, Peto TEA, Weatherall DJ. Regular review. Iron and infection. *BMJ* 1988; 296: 660 – 4.
54. Oppenheimer SJ. Iron and infection in the tropics: paediatric clinical correlates. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18 (suppl): 81 – 7.
55. World Health Organization. Control of vitamin A deficiency and xerophthalmia. Technical Report Series 1982: 672. Genève: WHO, 1982.
56. Goodman DS. Vitamin A and retinoids in health and disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 1023 – 31.
57. Bates CJ. Vitamin A. *Lancet* 1995; 345: 31 – 5.
58. Underwood BA, Arthur P. The contribution of vitamin A to public health. *FASEB J* 1996; 10: 1040 – 8.
59. Stephenson M, Clark AB. A contribution to the study of keratomalacia among rats. *J Biochem* 1920; 14: 502 – 21.
60. Sommer A, Tarwotjo I, Hussaini G, Susanto D. Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency. *Lancet* 1983; 2: 585 – 8.
61. West KP. Vitamin A deficiency – its epidemiology and relation to child mortality and morbidity. I: Blomhoff R, red. *Vitamin A in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1994.
62. Rahmathullah L, Underwood BA, Thulasiraj RD, Milton RC, Ramaswamy K, Rahmathullah R et al. Reduced mortality among children in southern India receiving a small weekly dose of vitamin A. *N Engl J Med* 1990; 323: 929 – 35.

63. National Vaccine Advisory Committee. The measles epidemic. The problems, barriers, and recommendations. *JAMA* 1991; 266: 1547 – 9.
64. Hussey GD, Klein M. A randomized controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990; 323: 160 – 4.
65. Committee on Infectious Diseases. Vitamin A treatment of measles. *Pediatrics* 1993; 91: 1014 – 5.
66. Expanded Programme on Immunization, Programme for the prevention of blindness nutrition, Joint WHO/UNICEF statement on vitamin A for measles. *Wkly Epidemiol Rec* 1987; 62: 13 – 140.
67. Shaker AH. Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua New Guinea: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 203 – 9.
68. Ross A, Hammerling UG. Retinoids and the immune system. I: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, red. *The retinoids: biology, chemistry and medicine*. 2. utg. NewYork: Raven Press, 1994: 521 – 43.
69. Sommer A. Xerophthalmia and Vitamin A status. *Progress in Retinal and Eye Research* 1998; 17: 9 – 31.
70. Bloem MW. Interdependence of vitamin A and iron: an important association for programmes of anaemia control. *Proc Nutr Soc* 1995; 54: 501 – 8.
71. Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD, Saah AJ, Canner JK, Dallabetta GA et al. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1994; 343: 1593 – 7.
72. Greenberg BL, Semba RD, Vink PE, Farley JJ, Sivapalasingam M, Steketee RW et al. Vitamin A deficiency and maternal-infant transmissions of HIV in two metropolitan areas in the United States. *AIDS* 1997; 11: 325 – 32.
73. Burger H, Kovacs A, Weiser B, Grimson R, Nachman S, Tropper P et al. Maternal serum vitamin A levels are not associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in the United States. *J AIDS* 1997; 14: 321 – 6.
74. Thurnham DI. Micronutrients and immune function: some recent developments. *J Clin Pathol* 1997; 50: 887 – 91.
75. Hambidge KM. Zinc and diarrhea. *Acta Paediatr Suppl* 1992; 381: 82 – 6.
76. Filteau SM, Tomkins AM. Micronutrients and tropical infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 1 – 3, 26.
77. Brown KH. Effects of infections on plasma zinc concentration and implications for zinc status assessment in low-income countries. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl 2): 425 – 9.
78. Nash TE, Mowatt MR. Variant-specific surface proteins of *Giardia lamblia* are zinc-binding proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5489 – 93.

79. Golden MHN. Specific deficiencies versus growth failure: Type 1 and type 2 nutrients. *SCN News* 1995; 12: 10 – 4.
 80. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl): 447 – 63.
 81. Bahl R, Bhandari N, Hambidge KM, Bhan MK. Plasma zinc as a predictor of diarrhoeal and respiratory morbidity in children in an urban slum setting. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl): 414 – 7.
 82. Black RE, red. Zinc for child health. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl 2): 409 – 516.
 83. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Jalla S, Sinha A, Bhandari N. Efficacy of zinc supplementation in reducing the incidence and prevalence of acute diarrhea, a community-based, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 413 – 8.
 84. Gardner JMM, Witter MM, Ramdath DD. Zinc supplementation: effects on the growth and morbidity of undernourished Jamaican children. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 34 – 9.
 85. Black RE. Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl): 476 – 9.
 86. Roy SK, Tomkins AM, Mahalanabis D, Akramuzzaman SM, Haider R, Behrens RH et al. Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bangladeshi children. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1235 – 9.
 87. Christian P, West KP. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl): 435 – 41.
 88. Lopez AD, Murray CCJL. The global burden of disease, 1990 – 2020. *Nature Medicine* 1998; 4: 1241 – 3.
 89. Gwatkin DR, Heuveline P. Improving the health of the world's poor. *BMJ* 1997; 315: 197.
 90. Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options. Investing in health research and development (Document TDR/Gen/96.1). Genève: WHO, 1996.
 91. Davey S, red. Helping to correct the 10/90 gap. Genève: WHO, Global Forum for Health Research, 1999.
-

Publisert: 10. juni 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. mars 2026.