

# D-vitaminstatus och förekomst av latent tuberkulos hos nyinvandrade somaliska ungdomar

Marie Thelander, ST-läkare Klinisk Mikrobiologi, Falu lasarett

September 2015

[annamarie.thelander@ltdalarna.se](mailto:annamarie.thelander@ltdalarna.se)

Vetenskaplig handledare

Nils Rodhe, med. dr., distriktsläkare, Falu vårdcentral

## Sammanfattning

Tuberkulos är en av jordens vanligaste infektionssjukdomar. Ungefär en tredjedel av jordens befolkning är infekterad med latent tuberkulos, och risken för reaktivering ökar vid försvagat immunförsvar. En av de faktorer som är viktigt för immunförsvaret mot tuberkulos är D-vitamin.

Under de senaste åren har många somaliska ungdomar kommit till Borlänge som anhängiginvandrare. Syftet med den här studien var att undersöka hur många av dem som hade latent tuberkulos, hur deras D-vitaminstatus såg ut och om det fanns någon koppling mellan låga D-vitaminnivåer och latent tuberkulos.

Totalt 36 somaliska ungdomar i åldrarna 13-18 år inkluderades i studien som pågick mellan 29 okt 2013 till 29 jan 2015. Latent tuberkulos sågs hos 26 % av de somaliska tonårspojkarna, och hos 0 % av flickorna. D-vitaminbrist och insufficianta nivåer av D-vitamin, definierat som  $25(\text{OH})\text{D} \leq 50 \text{ nmol/L}$ , sågs hos 78 % av ungdomarna. Flickorna hade signifikant lägre D-vitaminnivåer jämfört med pojkarna. Huruvida det fanns ett samband mellan låga D-vitaminnivåer och latent tuberkulos gick inte att besvara i den här studien då den stora anhängiginvandringsvågen av somalier klingat av och antalet studiedeltagare blev för få. För att få ett bättre resultat skulle det behövas en större studiepopulation och säkrare metoder för att definiera latent tuberkulos. I framtiden välkomnas större studier för att undersöka D-vitaminets roll i behandling och prevention mot tuberkulos.

## Bakgrund

Tuberkulos är en infektionssjukdom som orsakas av bakterier ur *Mycobacterium tuberculosis*komplexet, som inkluderar bl.a. *M. tuberculosis*. Det beräknas att en tredjedel av jordens befolkning är smittad, och enligt WHO skördade tuberkulos 1,5 miljoner liv år 2013 [1]. *Mycobacterium tuberculosis* kan orsaka primär tuberkulos, latent tuberkulos, och senare, vid försvagat immunförsvar, reaktivering av latent eller tidigare genomgången infektion.

Högre förekomst av sjukdomen ses vid trångboddhet, undernäring och social utslagning. För cirka 100 år sedan var Sverige hårt drabbat av sjukdomen men p.g.a. enorm förbättring av socioekonomiska förhållanden, aktivt smittskyddsarbete, införande av BCG-vaccination och tuberkulostatika är Sverige nu ett av de länder som har minst tuberkulos. Dock sker en viss incidensökning av tuberkulos i Sverige p.g.a. att fler yngre personer från utomeuropeiska länder insjuknar[2]. D-vitamin spelar en viktig roll i kalciumhomeostasen och skelettet, men

receptorer för D-vitamin har påvisats i flertalet av kroppens organ[3]. UV-B-bestrålning av huden är vår viktigaste D-vitaminkälla under sommarhalvåret. D-vitamin kan även tas upp från födan där naturligt D-vitaminrika livsmedel framför allt är fet fisk och fiskleverolja, men även mejeriprodukter, vild svamp, kött och ägg[4]. Riskfaktorer för D-vitaminbrist är vistelse på nordliga breddgrader vintertid, täckande klädsel, mörk hy, vegetarisk diet, malabsorptions-sjukdom, samt intagande av vissa läkemedel[5,14]. I flera studier på senare år har det noterats ett samband mellan D-vitaminbrist och ökad förekomst av aktiv tuberkulos hos vuxna[6,7]. Några studier finns som också beskriver samband mellan D-vitaminbrist och latent tuberkulos, men det finns inte så många studier på barn och ungdom[8,9]. En studie visar också på ökad risk för aktiv tuberkulos även vid höga D-vitaminnivåer[10]. Vitamin D påverkar vårt immunförsvar, och brist på vitaminet tycks ha flera negativa effekter på immunförsvaret mot tuberkulos[11-13]. Enligt data från Jakobsgårdarnas vårdcentral i Borlänge uppskattas ca 1/3 av somalier i åldersgruppen 13-18 år ha latent tuberkulos (Arvidsson, opublicerade data). Under de senaste fem åren har 20 fall av aktiv (smittsam) tuberkulos hos tonåriga somalier i Dalarna noterats. På Jakobsgårdarnas vårdcentral noteras att många somalier tycks ha D-vitaminbrist, men det finns inga exakta siffror på detta hos barn och ungdom.

### *Syfte*

Syftet med den här studien är att undersöka D-vitaminstatus och förekomsten av latent tuberkulos hos nyinvandrade somaliska ungdomar.

### *Frågeställning*

- 1 Hur vanligt förekommande är D-vitaminbrist hos nyinvandrade somaliska ungdomar?
- 2 Hur vanligt förekommande är latent tuberkulos hos nyinvandrade somaliska ungdomar?
- 3 Finns det en koppling mellan D-vitaminbrist och förekomsten av latent tuberkulos hos dessa ungdomar?

### **Material och metod**

Under perioden 29 oktober 2013 till 29 januari 2015 samlades data in från nyinvandrade somaliska ungdomar i åldrarna 13-18 år på Jakobsgårdarnas vårdcentral i Borlänge. Målet för tvärsnittstudien var att samla in data från sextio ungdomar, varav hälften med latent tuberkulos och hälften utan tuberkulos, jämnt fördelat mellan könen, så att det skulle bli 15

studiedeltagare i varje grupp. Insamlingen av data skedde konsekutivt i samband med de nyinvandrade ungdomarnas sedvanliga hälsosamtal på vårdcentralen.

Vid hälsosamtalet, som genomfördes av sjuksköterska, togs blodprover avseende blodsmitta, PPD (PPD; purified protein derivate of tuberculin) sattes på alla och lungröntgen utfördes på dem som hade PPD  $\geq 10$  mm, eller  $\geq 6$  mm hos ovaccinerade. Vid PPD-sättning injicerades 0,1 ml (2 Tuberculin Units) intrakutant på underarmens ovansida. Mätning av en eventuell induration, som speglar en T-cellsmedierad immunitet mot mykobakterier, utfördes efter 72 timmar. Mätningen gjordes av en erfaren sjuksköterska, och mättes vinkelrätt mot armens längdriktning. Latent tuberkulos definierades som PPD  $\geq 10$  mm i frånvaro av tecken till aktiv tuberkulos, hos ovaccinerade barn under 18 år gällde PPD  $\geq 6$  mm. Vid tveksamheter kring diagnos togs Quantiferonblodprov på infektionsmottagningen. På grund av bristfällig kvalitet på tuberkulintestet under insamlingsperioden, beslutades det om Quantiferonprovtagning på alla studiedeltagare med PPD 8-12 mm, och på ovaccinerade med PPD 4-8 mm. Vid misstanke om aktiv tuberkulos kontaktades läkare.

Som tillägg till redan befintlig undersökningsrutin, kompletterades D-vitaminprovtagning på studiepopulationen. Det som analyserades var 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). Analysen skedde med hjälp av en immunkemisk metod på instrumentet Architect ci2000 (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Tyskland). D-vitaminbrist definierades som 25(OH)D-nivåer  $< 25$  nmol/L, insufficiens mellan 25 nmol/L och 50 nmol/L och tillräckliga mängder D-vitamin  $> 50$  nmol/L. Alla D-vitaminprover som togs analyserades och följdes upp av distriktsläkare på vårdcentralen. Studiedeltagarna tillfrågades om kostvanor (om de åt fet fisk och mejeriprodukter), och eventuell täckande klädsel registrerades av sjuksköterska på vårdcentralen. De tillfrågades även hur länge de varit utanför Afrika. Även vaccinationsstatus undersöktes, dels med en fråga men också av inspektion av huden efter vaccinationsärr.

Patienter med HIV eller annan immunbrist (behandling med kortison eller TNF- $\alpha$ -behandling) exkluderades p.g.a. risk för falskt negativ PPD. Patienter med aktiv tuberkulos exkluderades. Patienter med tidigare behandlad tuberkulos och de som vaccinerats för mindre än 10 år sedan exkluderades p.g.a. risk för falskt positiv PPD.

### *Statistisk analys*

För att undersöka om medelvärdena för D-vitamin i de två huvudgrupperna latent tuberkulos respektive icke tuberkulos skiljde sig åt användes t-test. Likaså användes t-test för att undersöka om medelvärdena för D-vitamin mellan pojkar och flickor skiljde sig åt.

Databearbetning gjordes i Excel samt med hjälp av statistikprogrammet SPSS version 22. För att uppnå statistisk power på 80 %, behövdes 29 studiedeltagare per grupp positiv respektive negativ PPD. Powerberäkningen är baserad på studien av Gibney et al.

### *Etiska överväganden*

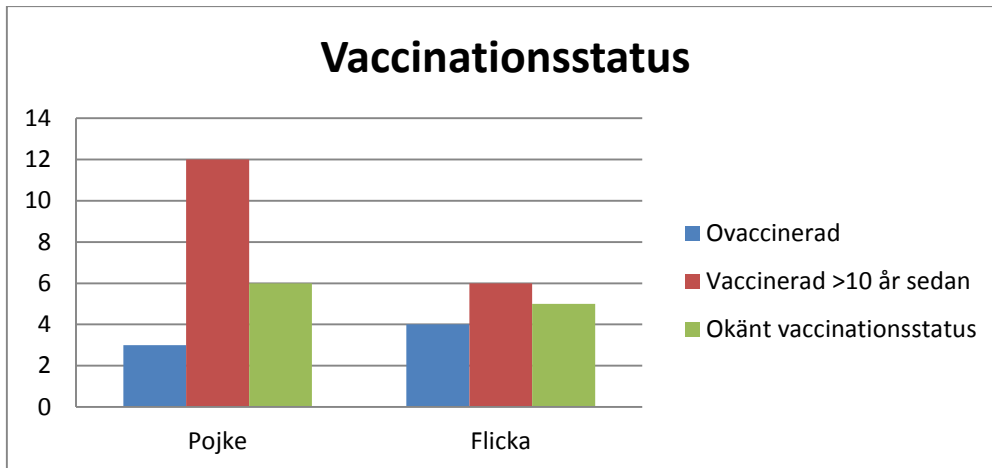
Studiedeltagarnas integritet skyddades genom att alla personuppgifter kodades, inga deltagare kan identifieras i sammanställningar etc. Endast kontaktpersonen har kodnyckeln, som förvaras i låst rum på Jakobsgårdarnas vårdcentral. Ungdomarna och deras målsmän fick skriftlig och muntlig information om studien i samband med hälsosamtalet, och tillfrågades därefter om deltagande. Muntligt samtycke accepterades i de fall ungdomarna eller deras målsmän ej var läs- eller skrivkunniga, påskrift gjordes då av sjuksköterska. Etikansökan har godkänts av etikprövningsnämnd. Eftersom blodprover redan togs på samtliga, innebar kontrollen av D-vitamin inget ytterligare nålstick. Fördelarna med studien var att studiedeltagare med D-vitaminbrist kunde upptäckas och få chans till information om hur de kan motverka D-vitaminbrist, och eventuellt få behandling med D-vitamin.

## Resultat

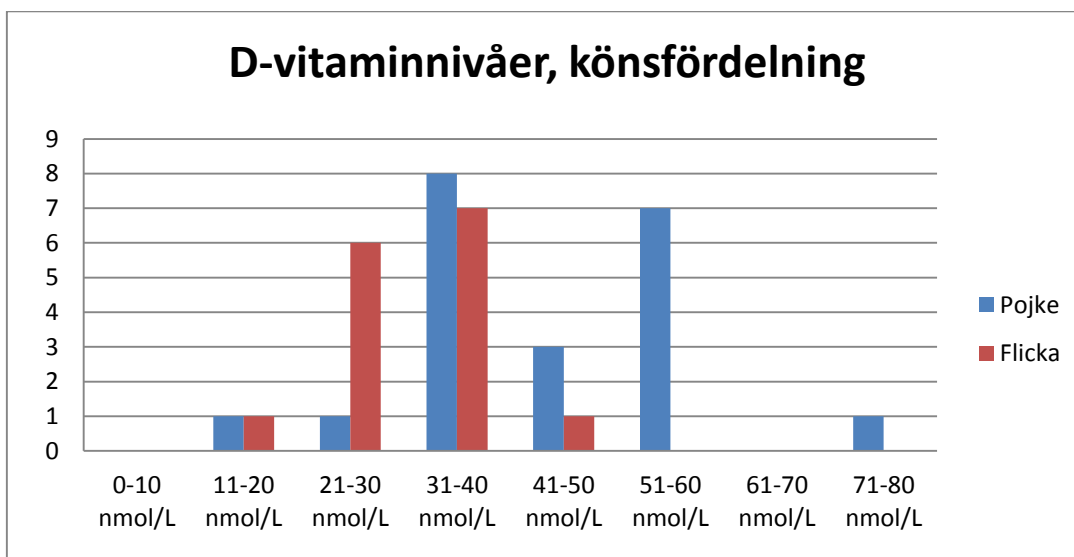
Totalt 36 somaliska ungdomar inkluderades i studien. Kvoterna för negativ PPD, med 15 individer i varje grupp, fylldes för både pojkar och flickor. Positiv PPD sågs hos 6 pojkar och 0 flickor. Förekomsten av latent tuberkulos i den undersökta populationen av somaliska ungdomar var 26 % hos pojkar (totalt 17 pojkar med negativ PPD besökte vårdcentralen under studieperioden, men de två sista inkluderades ej då kvoten redan fyllts) och 0 % hos flickor.

| Tabell bakgrundsfaktorer   | Pojkar | Flickor |
|--|--------|---------|
| Medianålder, år  | 15     | 15      |
| Antal pos PPD  | 6      | 0       |
| Antal neg PPD  | 15     | 15      |
| Medelvärde 25(OH)D nmol/L  | 45,5   | 30,5    |
| Andel med täckande klädsel                                       | 0%     | 100%    |
| Andel som äter fet fisk/mejeriprodukter 3 ggr i veckan eller mer | 95%    | 100%    |
| Vistelsetid utanför Afrika, månader i medeltal                   | 2,2    | 1,5     |
| Andel D-vitaminprover tagna under vinterhalvåret                 | 71%    | 60%     |

Hälften av ungdomarna hade vaccinerats mot tuberkulos som spädbarn (50 %), hos cirka en tredjedel (31 %) var vaccinationsstatus okänt. Bland pojkarna med positiv PPD var 5/6 vaccinerade och hos en var vaccinationsstatus okänt. Könsfördelning och vaccinationsstatus visas i diagram nedan.



Medelvärdet för D-vitamin i gruppen pojkar med positiv PPD var 42,3 nmol/L, för pojkar i gruppen negativ PPD var medelvärdet 46,7 nmol/L ( $p=0,518$ ). Medelvärdet för D-vitamin hos flickor var 30,5 nmol/L. Medelvärdet för D-vitamin var lägre hos flickor än hos pojkar ( $p<0,01$ ). D-vitaminbrist och insufficianta nivåer D-vitamin, definierat som 25(OH)D-nivåer  $\leq 50$  nmol/L sågs hos 78 % av ungdomarna. Svår D-vitaminbrist med nivåer  $< 25$  nmol/L sågs hos 1/21 (5 %) av pojkarna och hos 4/15 (27 %) av flickorna.



Tiden från att ungdomarna lämnat Afrika tills att D-vitaminprovet togs var i genomsnitt 1,9 månader, medianvärde 1 månad (intervall 0-12 månader).

## Diskussion

Den här studien visar att D-vitaminbrist är vanligt förekommande (78 %) hos nyinvandrade somaliska ungdomar. Tiden från att de lämnat Afrika tills D-vitaminprovet togs var i genomsnitt 1,9 månader (median 1 månad). De flesta proverna (67 %), är tagna under vinterhalvåret (nov-mars) i Sverige, men eftersom tiden de varit utanför Afrika är ganska kort är det rimligt att anta att D-vitaminnivåerna ligger åt det lägre hållet även i Somalia. I en nyligen publicerad litteraturgenomgång av Keflie et al, sågs D-vitaminbrist (definierat som 25-(OH)D-nivåer  $\leq 50$  nmol/L) hos 88,9 % av tuberkulospatienter i Afrika. Några av prediktorvariablerna för D-vitaminstatus som föll ut signifikant i den genomgången var brist på solljus, (täckande) klädsel, hudpigmentering, otillräckligt kostintag och lågt BMI [14]. I den här studien bar alla flickor täckande klädsel och flickorna hade signifikant lägre D-vitaminnivåer jämfört med pojkarna, något som kan förklaras av att de inte fått tillräckligt med UVB-strålning mot huden.

Ungdomarnas BMI har inte undersökts i den här studien eftersom det är svårt att dra rätt slutsatser då många av dessa ungdomar inte har vuxit färdigt ännu. Alla ungdomar utom en uppger att de äter fet fisk och mejeriprodukter 3 gånger per vecka eller mer, men denna uppgift är inte säkert tillförlitlig då frågan ställdes som en ja- eller nejfråga. För ett säkrare svar skulle en öppen fråga ha ställts. Dock finns det numer en medvetenhet hos många av somalierna i Borlänge om D-vitaminbrist och hur det kan förebyggas, eftersom vårdcentralen satsat på information. Det är därför tänkbart att de nyinvandrade ungdomarna redan fått information om kost av sina anhöriga som redan tagit till sig informationen.

Definitionen av D-vitaminbrist och insufficiens ser olika ut i olika studier. Keflie et al har sammanfattat resultat från flera studier och definierat svår D-vitaminbrist  $\leq 25$  nmol/L, brist  $\leq 50$  nmol/L och insufficiens  $\leq 75$  nmol/L 25(OH)D [14]. The 2010 US Institute of Medicine definierar D-vitaminsufficiens  $\geq 50$  nmol/L 25(OH)D hos barn och vuxna [15]. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) definierar svår brist vid 25(OH)D-nivåer  $< 25$  nmol/L, brist/insufficiens 25-50 nmol/L och tillräckliga nivåer över 50 nmol/L [16]. Den europeiska definitionen har valts i den här studien.

Endast sex pojkar med latent tuberkulos inkluderades i studien. Detta innebar en prevalens av latent tuberkulos på 26 % hos somaliska tonårspojkar, en prevalens som var något lägre än förväntat. Det var oväntat att inte hitta någon flicka med latent tuberkulos. Skillnaden i medelvärden för D-vitamin i de två grupperna latent respektive icke tuberkulos hos pojkar var ej statistiskt signifikant, dock var antalet studiedeltagare med latent tuberkulos för få för att kunna dra rätt slutsatser. Att studien avbröts efter 15 månader beror på att den stora anhöriginvandringen till Borlänge hade klingat av. Svagheten med denna studie är alltså att vi fått in för få studiedeltagare i grupperna med positiv PPD. För att få ett bättre resultat skulle det behövas en större studiepopulation och säkrare metoder för att definiera latent tuberkulos, exempelvis genom Quantiferonprovtagning på hela studiepopulationen.

När den här studien påbörjades fanns det inte många studier som undersökte samband mellan D-vitaminbrist och latent tuberkulos hos barn och ungdom. Under det senaste året har det dock tillkommit en större observationsstudie med 996 barn i Italien och England. Studien visar signifikant lägre D-vitaminnivåer hos barn med latent tuberkulos jämfört med kontroller, signifikant lägre nivåer hos barn med aktiv tuberkulos jämfört med kontroller och signifikant lägre nivåer hos barn med aktiv tuberkulos jämfört med barn med latent tuberkulos. Dessa resultat ses både hos europeiska och utomeuropeiska barn. Den största begränsningen med studien var bristen på homogenitet mellan studiegrupperna, dock utfördes en multivariatanalys för att minska inflytandet av denna faktor[17]. I en randomiserad mindre studie på endast 24 barn gavs ett tillägg av D-vitamin dagligen under 8 veckor som tillägg till den vanliga tuberkulosbehandlingen, detta ledde till klinisk och radiologisk förbättring jämfört med standardbehandlingen[18]. I framtiden välkomnas större studier för att undersöka D-vitaminets roll i behandling och prevention mot tuberkulos.

## Konklusion

Den här studien visar att D-vitaminbrist och insufficianta D-vitaminnivåer är vanligt förekommande hos nyinvandrade somaliska ungdomar, och att flickor har signifikant lägre D-vitaminnivåer jämfört med pojkar. Skillnaden i D-vitaminnivåer mellan könen beror sannolikt på flickornas täckande klädsel som hindrar UVB-bestrålning av huden. Prevalensen av latent tuberkulos i den undersökta populationen av somaliska ungdomar var 26 % hos pojkar och 0 % hos flickor. Frågan huruvida det finns en koppling mellan låga D-vitaminnivåer och latent tuberkulos hos ungdomar gick tyvärr inte att besvara genom denna studie. Detta på grund av att den stora anhöriginvandringsvågen i Borlänge hade klingat av och vi inte fick in tillräckligt många studiedeltagare med latent tuberkulos.



## Tack till

Asylsjuksköterskorna Carin Eriksson och Eliza Folkesson på Jakobsgårdarnas vårdcentral samt distriktsläkarna Lars Arvidsson och Paul Kalliokoski på Jakobsgårdarnas VC. CKF och Olaisons fond. Ett stort tack riktas också till alla nyinvandrade somaliska ungdomar som tackat ja till deltagande i studien.

## Referenser

1. WHO-adress: [http://www.who.int/tb/publications/factsheet\\_global.pdf](http://www.who.int/tb/publications/factsheet_global.pdf)
2. Iwarson S, redaktör. Infektionsmedicin. Femte upplagan. Sävedalen: Säve förlag; 2011.
3. Nilsson-Ehle, Söderlund, Theodorsson, redaktörer. Klinisk kemi i praktisk medicin. Nionde upplagan. Lund: Studentlitteratur; 2012.
4. Vitamin D. Livsmedelsverket. Hämtad från: <http://livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/vitamin-d/>
5. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. UpToDate; 2015 [uppdaterad 11 april 2015]. Hämtad från: <http://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents>
6. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. Lancet 2000;355:618-21.
7. Martineau AR, Nhamoyebonde S, Oni T, et al. Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa. Proc Natl Acad Sci USA 2011 Nov 22;108(47):19013-7.3.
8. Gibney KB, MacGregor L, Leder K, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection in Immigrants from Sub-Saharan Africa. Clin Infect Dis. 2008;46:443-6.
9. Gray K, Vitamin D and Tuberculosis Status in Refugee Children. Pediatr Infect Dis J. 2012 May;31(5):521-523.
10. Nielsen NO, Skifte T, Both high and low serum vitamin concentrations are associated with tuberculosis: a case control study in Greenland. Br J Nutr 2010 Nov;104(10):1487-91.
11. Battersby AJ, Kampmann B, Burl S, Vitamin D in Early Childhood and the Effect on Immunity to Mycobacterium tuberculosis. Clin Dev Immunol. 2012;430972

12. Martineau AR, Wilkinson KA, INF-gamma-and TNF-Independent Vitamin D-Inducible Human Suppression of Mycobacteria: The Role of Cathelicidin LL-37. *J Immunol* 2007; 178:7190-7198.
13. Selvaraj P, Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitam Horm.* 2011;86:307-25.
14. Keflie TS, Nölle N, et al, Vitamin D deficiencies among tuberculosis patients in Africa: A systematic review. *Nutrition.* 2015;31:1204-12.
15. Institute of Medicine (US) committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. Ross AC, Taylor CL, eds. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington DC: National Academies Press, 2011.
16. Braegger C, et al, ESPGHAN Committee on Nutrition: Vitamin D in the healthy Paediatric Population: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013, 56:692-701.
17. Venturini E, et al, Vitamin D and tuberculosis: a multicenter study in children. *BMC Infect Dis.* 2014;14:652
18. Morcos MM, et al, Vitamin D administration to tuberculosis children and its value. *Boll Chim Farm* 1998, 137:157-164.