

2009

Prosjektoppgave i medisin
Universitet i Oslo

Skrevet av:

Bich Ngoc Dao

Veileder:

Gunnar Aksel Bjune

RISIKOFAKTORER FOR TUBERKULØS SYKDOMMER I INDUSTRIALISERTE LAND

Objectives: WHO estimates that over one third of the world's total population is infected with *Mycobacterium tuberculosis*. The prevalence of tuberculosis is highest in developing countries. These countries struggle against poor nutrition and HIV, which are already well-known risk factors for developing active tuberculosis. The prevalence of people with poor nutrition and HIV is low in industrialised countries. Still there is observed a higher number of new incidences of tuberculosis in these countries.

In Norway for example; it takes approximately two to three months before a patient with the disease gets his diagnose. In the meanwhile, it's believed that this person will transmit the disease further to another person. A Physicians knowledge about a patient's risks will shorten the time to give the proper diagnose and maybe through this prevent the patient to infect other people. The goal for this project is to find out more about the risks for those who live in an industrialised country.

Methods: Non-systematic search on PubMed, WHO, reference lists and books of pathology. Systematic search on PubMed due to the keywords ["active tuberculosis" OR "tuberculosis disease" AND risks].

Conclusions: High consumption of alcohol, diabetes and smoking are associated with high risks of active tuberculosis. These people could be targets for inter-ventions such as active case findings and treatment of latent tuberculosis.]

Bakgrunn

WHO anslår at *Mycobacterium tuberculosis* kan ha smittet en tredjedel av verdensbefolkningen. Dens spredning er vanskelig å kontrollere da den kan kapsle seg inn og ligge latent i kroppen til den smittede uten å gjøre vedkommende syk. Ikke alle som er smittet med bakterien vil utvikle sykdom i løpet av sin livstid. Det er kun når immunforsvaret til den smittede blir svekket, at bakteriene blir aktive og gjør vedkommende syk samt smittsom.

Selv om en tredjedel av verdens populasjonen er smittet med tuberkulose bakterien, er ikke andelen jevnt fordelt mellom alle verdens land. Man tenker seg til at industrielle land har mer ressurs til å oppdage smitte, spore smittekilder, samt behandle de smittede, noe som er årsaken til lave prevalens antall i disse landene. Norge for eksempel har en prevalens på 4,4/100 000 innbyggererⁱ for tuberkuløs sykdom i 2006 ifølge WHO [tabell 1].

Likevel er det økning av antall tuberkulose syke her i landet. De rammede er unge

innvandrere og eldre etniske norskeⁱⁱ. I Norge bruker vi gjennomsnittlig 2 til 3 måneder for å utrede en pasient før diagnosen stillesⁱⁱⁱ. Ved å være enda mer bevisst på hvilke grupper som har økt risiko for å utvikle sykdommen, vil man forhåpentligvis kunne korte ned tiden det tar for å stille diagnosen, og dermed redusere sjansen for spredning av bakterien.

Formålet med denne prosjektoppgaven er blant annet muligheten til større fordypning i tuberkulose som etter min mening både er interessant og relevant for min framtidige praksis. Oppgaven er begrenset til risikofaktorer for tuberkulose som er vanlige og økende i industrielle land (de samme landene, foruten Sør-Afrika, som ikke er forpliktet til å gjennomgå tuberkuloseundersøkelse ved oppholdelse i Norge i mer enn seks måneder^{vi}). Fordi tanken er at selv om den relative prosentandelen er liten, kan den likevel tenkes å være en av de viktigste risikofaktorene totalt sett for den enkelte.

Tabell 1: WHO(2006) – TB country profile: Estimert prevalens og innsidens for tuberkulose

<i>Land</i>	<i>Innsidens Per 100 000</i>	<i>Prevalens Per 100 000</i>	<i>Land</i>	<i>Innsidens Per 100 000</i>	<i>Prevalens Per 100 000</i>
Andorra	19	17	Nederland	7,6	5,9
Canada	5,2	3,9	New Zealand	8,5	8,6
Danmark	8,8	6,6	Norge	5,6	4,4
Finland	5,5	4,2	Portugal	32	24
Frankrike	14	11	San Marino	6,3	5,2
Hellas	18	16	Spania	30	24
Irland	13	11	Sveits	6,7	5,1
Island	4,2	3,2	Sverige	6,1	4,7
Israel	7,7	5,9	Tyskland	6,5	5
Italia	7,5	5,9	UK	15	12
Japan	22	29	USA	4,3	3,2
Luxembourg	12	10	Østerrike	13	9,6

Materiale og metoder

Generelt om tuberkulose

Ikke-systematisk litteratursøk i google, www.fhi.no, tidsskrift for Den norske legeforening og WHO. Nøkkelordet er enten "tuberkulose" eller "tuberculosis".

Risikofaktorer

Pubmed er blitt brukt som litteraturkilde. Nøkkelordene er ["active tuberculosis" OR "tuberculosis disease" AND risks] som resulterer i 724 artikler. Titlene blir screenet, deretter blir abstraktene som ikke omhandler diagnostikk, behandling, undersøkelser og latent tuberkulose skimlet.

Av 724 artikler er et alkoholforbruk på over 40g, diabetes, HIV, IBD, røyking, infeksjon med tarmparasitter, lavt serum

vitamin D, høyt serum jern nevnt som risikofaktorer for tuberkuløs sykdom. Behandlinger med TNF inhibitor og High Antiretroviral Terapi (HAART) er heller ikke risikofritt i denne sammenheng, samt dialysebehandling. Vanlige risikofaktorer defineres som tilstander der over 1% av befolkningen i mer enn 10 industrialiserte land^{iv} lider av det.

En ikke-systematisk litteratursøk på WHO sin hjemmeside foretaes for vurdering av hvilke tilstander som går under inklusjonskriteriet. Disse blir videre studert i form av å lese på tilgjengelig reviews samt en ikke-systematisk gjennomgang av artikler og referanser.

Tuberkulose

Tuberkulose er en infeksjøs sykdom, forårsaket av Mycobacterium Tuberculosis. Ordet tuberkulose kommer fra det latinske ordet "tuberculum" som betyr liten knute. M. tuberculosis ble første gang påvist i 1882^{vi}.

Luftsmitte

Bakterien kan slå seg ned i forskjellige deler av kroppen, inkludert ben, ledd og hjerne. Det er kun ved lungeaffeksjon at den smittes videre til andre i form av små smitteførende dråper eller aerosoler til luften^v. Dette skjer når vedkommende nyser, hoster, snakker, spytter eller synger^{vi}. Om inhalasjonen fører til infeksjon eller ikke, avhenger av bakteriemengden, den bakterielle virulens og vertens immunforsvar.

Utvikling av sykdom

Hos individer med et normalt immunforsvar vil en infeksjon av Mycobacterium tuberculosis gi ingen symptomer. Aktiverte betennelsesceller kan enten dreper

bakteriene, eller danne vevsknuter (tuberkler) i lungene og i andre organer. Denne innkapslingen begrenser deling og spredning av tuberkelbasillene^{vii}. Slik kan basillene ligge latente i mange år. Tilstrekkelig svekkelse av immunforsvaret vil oppheve denne kontrollen. Tuberkelbasillene vil da bli aktive. De vil multiplisere og ødelegge kroppen^{viii}. Ca 10% av smittede utvikler sykdommen i løpet av livet.

Symptomer

Symptomene på en aktiv lungetuberkulose er da langvarig hosting, muligens med blodig ekspektorat, dyspné, brystmerter, slapphet, vekttap, feber og nattesvette. Tuberkulose i andre organer gir sjelden symptomer, men man bør være obs på "kulen i halsen".

Påvisning av smitte

Tuberkulin-testen (Mantoux-prøve) inneholder ikke-sykdomsfremkallende proteiner fra tuberkulosebakterier, tuberkulin.

Den ble utviklet i 1890. Tuberkulin injiseres intrakutant. Hos de som er blitt smittet, vil huden blir rød med en hevelse. Avlesning skjer etter 72 timer. En positivtest vil være en indusjon på 6mm eller mer^{vi}. Falsk positivt svar forekommer ved reaksjon på mykobakterier som ikke gir tuberkulose, samt gjennomgått BCG-vaksinasjon^{vi} og Falsk negativt svar forekommer hos immunsvekkede^{viii}. Ca. 15% med tuberkuløs sykdom har negativt prøveresultat^{xi}.

Ved *pirquet-testen* legges tuberkulin i et hudrisp. Etter 72 timer observeres det etter tydelig hudreaksjon. Denne testen inneholder samme falsk positivt og negativt funn som tuberkulin-testen.

Immunologiske blodtest, Interferon-gamma release assay (IGRA) er basert på påvisning av interferon-gamma produksjon i T-lymfocytene som er spesifikt stimulert med *M. tuberculosis*.

T-SPOT.TB® påviser IFN- γ produserende T-celler (spots) etter antigenstimulering av et definert antall mononucleære celler isolert fra blod. Stimulering av celler og inkubering må gjøres på prøvetakingsdag og ELISPOT prosedyren dagen etter.

QuantiFERON® TB Gold (QFT) måler nivået av frigjort Interferon- γ (IFN- γ) i plasma med ELISA teknikk etter antigenstimulering og inkubering av fullblod over natt. Prøven kan analyseres på et senere tidspunkt. IGRA-testene har en 98-99% spesifisitet og 70-97% sensitivitet^{ix}.

Utredning av tuberkuløs sykdom

Aktiv tuberkulose kan påvises med *skjermbylde*. Påvisning av knuter og hulrom (cavieter) i lungene viser en aktiv betennelse.

Bakterien kan også påvises ved *dyrking i kultur og mikroskopi av oppspytet*. Bakteriene er synlige som syrefaste staver ved direkte mikroskopi. Men med dette kan man ikke stadfeste om det virkelig er

M. tuberculosis eller andre mycobakterier. Man må sende prøven til dyrkning. Dyrkningen tar 2-6 uker^{vi}. PCR-teknikk vil stadfeste mycobakteriearten.

Dersom mistanken for at pasienten har vært eksponert for smitte, samt positiv klinikk og direkte mikroskopi, bør isolering og behandling iverksettes før dyrkningssvar foreligger.

Behandling

Tuberkulose behandles vanligvis i seks måneder. Tremedikamentkombinasjon i de første to månedene og tomedikament kombinasjon i de siste fire månedene. Medikamenter som brukes er isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og etambutol. Pasienten vil være smittefri etter et par uker med behandling^{vi}.

Behandlingen foregår via direkte observert behandling (DOTS). Det vil si at helsepersonell kommer til pasienter med medisiner og ser til at pasienten tar sine medisiner.

Forebyggende behandling

Forebyggende behandling tilbys:

- nysmittede barn i forbindelse med smitteoppsporing
- eldre med latent infeksjon som skal starte med immunsupprimerende behandling.
- Skolebarn med påvist positiv tuberkulinprøve.

Vaksinasjon

Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaksinasjon ble utviklet i 1920. Den er en levende svekket stamme av bovine tuerkelbasiller. Vaksinen er blitt brukt siden 1940.

WHO anbefaler vaksinasjon av barn under 12 måneder^x i land med høy forekomst av tuberkulose^{vi}. I 1947 til 1995 var det påbudt med vaksinen i Norge, men i dag får elever i ungdomskolealder tilbud om vaksinasjon. Fra og med høsten 2009 skal vaksinen ikke lenger være et allment tilbud. Kun særlig smitteutsatte personer

får tilbudet^{vi}. Smitteutsatte personer er blant annet:

- nyfødte med far eller mor fra land med høy forekomst av tuberkulose,

- barn og voksne som skal til land med høy forekomst av tuberkulose
- barn og voksne som har tuberkulose i miljøet.

”Vanlige risikofaktorer”

Vitamin-D mangel

Vitamin D dannes i huden ved soling og gjennom maten. Folk som er godt tildekt, går lite under solen om sommeren, bor i Norden (det dannes ikke D-vitamin i huden i vinterhalvåret her), spiser D-vitaminfattig kost har økt risiko for mangel av denne vitaminen. Halve gruppen av eldre over 60 år i Europa lider av vitaminmangel^{xi}.

Alkoholkonsum

I 2004 har WHO utgitt en rapport om alkoholemengden konsumert i verden. Det

er en samling av forskjellige undersøkelser foretatt på nasjonalt og globalt nivå fra 1997 til 2003. Tallene er ikke sammenlignbare siden definisjonen for stordrikkere varierte fra 3 drinker om dagen, 5 drinker ved en fest, minst en gang i uken til et daglig forbruk. Derfor er tilgjengelig statistikk over alkoholavhengighet på samme rapport [tabell 3] blitt brukt her som en indikator på hvor vanlig et alkoholkonsum på over 40g alkohol er i industrielle land.

Tabell 3^{xii}: Alkoholavhengige blant den voksne befolkningen (over 18år gamle)

<i>Land</i>	<i>År</i>	<i>Total (%)</i>	<i>Menn (%)</i>	<i>Kvinner (%)</i>	<i>Instrument</i>
Australia (a)	1997	3.5	5.2	1.8	ICD-10
Østerrike (b)	1996	2.2	N.A.	N.A.	CAGE
Belgia (b)	2001	7.0	9.5	3.6	N.A
Canada (c)	2002	9.3	14.0	4.5	mixed
Finnland (b)	2000	4.0	6.5	1.5	DSM-IV
Frankrike (b)	2000	N.A.	13.3	4.1	DETA (e)
Tyskland (b)	2000	3.8	6.0	1.5	DSM-IV
Japan (d)	1997–1999	4.1	8.4	0.7	DSM-III-R
Nederland (b)	1996	5.5	9.0	1.9	DSM-III-R
Tyrkia (a)	2001–2002	1.3	1.7	0.7	ICD-10
UK (b)	N.A.	4.7	7.5	2.1	ICD-10
USA (f)	2002	7.7	10.8	4.8	DSM-IV

a alkoholavhengig siste året

b ingen definisjon på alkoholavhengighet er oppgitt

c Alkoholavhengighet klassifisert etter et sett med spørsmål der det gikk på den eksaminerte sitt alkohol toleranse (for eks. trenger flere for å oppnå effekt), mangel av kontroll, sosiale og fysiske problemer relatert til alkoholbruket i hverdagen.

d Lengden av alkoholavhengighet gjennom livet

e "Diminuer entourage trop alcohol (Reduce alcohol-based surroundings) test"

f Alkoholavhengighet eller misbruk

Obs: Fakta er ikke basert på nasjonale undersøkelser hos land med uthevet skrift

Røyking

Over 15% av innbyggerer i de industrialiserte land røyker [tabell 2].

Tabell 2^{xiii}: Antall prosent av befolkningen som røyker 1 sigarett eller mer daglig i hvert av landene

<i>Land</i>		<i>Land</i>		<i>Land</i>	
Australia	19,8 %	Israel	22,4 %	Spania	28,1 %
Belgia	27 %	Italia	24,2 %	Sveits	26,8 %
Canada	26,4 %	Japan	30,3 %	Sverige	17,5 %
Danmark	28 %	Luxembourg	33 %	Tyrkia	32,1 %
Finland	22,2 %	Nederland	32 %	Tyskland	24,3 %
Frankrike	27 %	New Zealand	25 %	United Kingdom	17,5 %
Hellas	35 %	Norge	26 %	USA	17,5 %
Irland	27 %	Portugal	20,5 %	Østerrike	36,3 %
Island	22,4 %				

Dataene er fra 2003, foruten data fra Portugal og Østerrike som er fra 2002

Diabetes

Diabetes er en global epidemi som skyldes av økt antall overvekt, fedme og in-

aktivitet. I industrialiserte land varierer prevalensen fra 2% til 10,2% [Tabell 4].

Tabell 4^{xiv}: Estimert prevalens for diabetes mellitus (DM)

<i>Land</i>	<i>Populasjon (20-79år) (tusen) Diabetes</i>	<i>DM prevales (%) 20-79år (2003) Diabetes</i>	<i>Land</i>	<i>Populasjon (20-79år) (tusen) Diabetes</i>	<i>DM prevales (%) 20-79år (2003) Diabetes</i>
Andorra	50	7.7%	Nederland	11,678	3.7%
Australia	13,805	6.2%	New Zealand	2,603	7.6%
Belaru	7,336	6.9%	Norge	3,154	6.7%
Belgia	7,531	4.2%	Portugal	7,471	7.8%
Canada	22,640	9.0%	San Marino	20	6.1%
Danmark	3,863	6.9%	Spania	30,329	9.9%
Finland	3,775	7.2%	Sveits	5,310	9.5%
Frankrike	42,546	6.2%	Sverige	6,290	7.3%
Hellas	8,069	6.1%	Sør Afrika	24,741	3.4%
Irland	2,674	3.4%	Tyrkia	42,411	7.0%
Island	192	2.0%	Tyskland	61,895	10.2%
Israel	3,959	7.1%	United Kingdom	42,423	3.9%
Italia	43,925	6.6%	USA	199,097	8.0%
Japan	97,090	6.9%	Østerrike	5,991	9.6%
Luxembourg	327	3.8%			
Monaco	23	6.1%			

Risikofaktorer for tuberkuløs sykdom

Alkohol og tuberkulose

Risikoen for å utvikle tuberkuløs sykdom hos en som konsumerer mer enn 40g alkohol daglig er økt og ifølge Lönnroth et. al er denne relative risikoen 2,94 (95% CI: 1,89-4,59)^{xv}. Datagrunnlaget er 3 kohort-studier og 18 kasus kontroll studier.

Dysfunksjon av makrofagenes fagocytiske egenskaper og unormal nøytrofil adherence og frigjøring av kjemotaks er årsaken til lokal antimikrobiell motstandssvikt etter et alkoholinntak. Etanol forstyrrer produksjonen av oksygen radikaler, superoksid anion og hydrogen peroksid. Alveolære makrofager fra rotter matet med etanol enten akutt eller ved regelmessighet har lav produksjon av superoksid anion og hydrogen peroksid.

Etanol kan også inhibere gen-uttrykk for NO-syntase. Dette enzymet er ansvarlig for danning av NO i alveolære makrofager og nøytrofiler som respons etter en bakteriell stimulasjon^{xvi}. Dette er ugunstig for nedkjemping av infeksjon da NO har en viktig antimikrobiell aktivitet både via frigjøring av reaktive nitrogen intermediater, samt interaksjoner mellom NO og reaktive oksygen intermediater danner multiple antimikrobielle metabolitter. Høy produksjon av NO i forskjellige celler har vist å begrense replikasjonen av bakterier, parasitter og virus^{xvii}.

Diabetes og tuberkulose

C. Jeon og M. Murray søkte på Pubmed og Embase med kombinasjon av blant annet nøkkelordene "tuberkulosis", "diabetes" og "risk factor(s)" som resulterte i 3701 titler. Etter å ha sløyet artikler som ikke inneholdt risikofaktorer og kontrollgrupper og oversiktsartikler satt de igjen med 13 observasjonsstudier angående diabetes og tuberkulose. Av disse ble det gjort en

systematisk undersøkelse. C. Jeon et. al konkluderer med at det foreligger en relativ økt risiko på 3.11 (95% CI 2.27-4.26)^{xviii} for tuberkulose hos diabetikere.

Den støttende forklaringen på dette er sammenhengen mellom kronisk hyperglykemi og vertens reduserte adaptive immunitet.

De fleste type-2 diabetikere som ennå ikke har kommet til stadiet der insulinproduksjonen opphører (type-1 diabetes) har et høyt serumnivå av insulin. I en forsøksstudie med menneskelige plasma-celler er det blitt observert at et høyt nivå av serum insulin øker produksjonen av T-hjelperceller 2 framfor T-hjelperceller 1. Den cytokine sekresjonen blir derfor også endret med mindre produksjon av INF- γ ^{xix}. Aktivering av makrofager reduseres da INF- γ fungerer som en viktig aktivator her^{xx}.

I Massachusetts, USA har de prøvd å vise sammenhengen gjennom en studie på mus. Først har de induisert sukkersyke i mus ved å injisere streptozotocin (STZ) løst i fosfat citrat buffer intraperitonealt. Blodglukoseprøver og urinstix ble utført på musene den 7. dagen for så å dele musene i to grupper. De diabetiske musene er de som har mer enn 200mg/dL fastende blodglukose og kontrollgruppen har fastende blodglukose under denne verdi. Deretter blir de smittet med *M. tuberculosis*. Diabetiske mus har høyere bakterie-antall i kroppen enn euglykemiske mus etter 4 uker. Her ble det også observert et redusert antall IFN- γ i lungene og færre antigen (ESAT-6)-respondert T-celler sammenlignet med euglykemiske mus første måneden av infeksjonen^{xxi}.

Anormalitet i endotelets produksjon av NO forekommer også ved sukkersyke^{xxii}.

Røyking og tuberkulose

Tobakk røyk har sjelden blitt dokumentert å ha en positiv effekt i menneske kroppen. Ikke i assosiasjon med tuberkulose heller. I en review artikkel i *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* utgitt år 2007 opplyses det at sammenhengen mellom røyking og lunge tuberkulose har en odds ratio på 2.6 (95% CI 2.1-3.4)^{xxiii}. En meta-analyse gjort av N. Michael et. al foreslår en relativ risiko på 2.3 til 2.7 for tuberkuløs sykdom^{xxiv}.

D-vitamin mangel og tuberkulose

I følge Nnoaham et. al er sjansen for at vi plukker ut en person med høy serum D-vitamin hos friske individer 70% høyere i forhold til personer med tuberkulose om begge ble randomisert valgt ut fra en populasjon^{xxv}. Her pekes det i retningen at D-vitamin mangel kan øke risikoen for tuberkuløs sykdom siden D-vitamin spiller en nøkkelrolle for makrofagen å supprimere veksten av *Mycobacterium tuberculosis*.

Diskusjon

Oversiktsartikler brukt i prosjektoppgaven gir en ide over den relative risikoen på de enkelte "vanlige risikofaktorer" samtidig som de gir en mulighet til å se nærmere på interessante observasjonsstudier.

Felles for alle artiklene er at formålet i oversiktene er klart formulert. Det er observasjonsstudier og ikke oversiktsartikler som er lagt til grunn.

Kartlegging

Å skille mellom graden av påvirkning innenfor hver tilstand er viktig for å dele gruppene i en populasjon; størrelsesorden på alkoholforbruket, røyking etc. Relativ risiko mellom diabetes og tuberkulose er større i studier med klassifisering av diabetes gjennom empirisk testing enn gjennom opplysninger fra medisinske journaler. Desverre har vi ingen metoder for å påvise det faktiske røyke- eller alkoholforbruket. Pasientens tilhørighet baseres på dennes subjektiske meninger. Nedvurdering av sitt alkoholforbruk vil på denne måten gi lavere relativ risiko enn sannheten. Det samme for røyking. Man må skille mellom ikke-røykere og eksrøykere. Plasserer man de som har røyket tidligere under kontrollgruppen av ikke-røykere minimaliseres risikoen.

Kontrollgrupper

De fleste observasjonsstudier som for eksempel er foretatt på et sykehus, bruker

gjerning pasienter fra andre avdelinger som kontrollgrupper. I sammenheng med diabetes kan dette være ugunstig da prevalensen for at sengepostpasientene får diabetes er høyere enn i den generelle befolkningen. Denne forutsetningen kan resultere i en undervurdering av effekten av diabetes på tuberkulose. Det samme gjelder for alkoholstudier som baserer seg på observasjoner av fengselsinnsatte og sosialklienter som har høyere alkoholinntak enn befolkningen generelt.

Undervurderte risikofaktorer

Undervurdering av risikofaktorer som sosioøkonomisk status, underernæring, diabetes, luftforurensning osv. i observasjonsstudier feilstyrker en assosiasjon mellom de aktuelle tilstandene og tuberkulose. Sinnslidelser kan tenkes å være med på å øke sjansen til å utvikle tuberkulose med tanke på adferd som svekker immunforsvaret. Det er relativt liten risiko for en slik sammenheng, men det er lagt lite vekt på i observasjonsstudier ifølge Lönnroth et.al.

Samtidig vet vi at et høyt alkoholforbruk kan forårsake en underernæring, eller en ukontrollert diabetes kan gi polyneuropati som videre ødelegger nyrene og medfører en D-vitaminmangel. Hvis man griper problemstillingen fra forutsetningen at pasienten enten tilhører gruppen med

alkoholproblem eller underernæring, vil denne blandingen av forskjellige risikofaktorer skjule effekten av hver enkelt tilstand. I følge oversiktsartikkelen til Jeon et. al vil en forsøksgruppe som både har diabetes og drikker alkohol ha en relativ risiko (RR) på 3,51 og en forsøksgruppe som både røyker og drikker ha en RR på 4,4. Dette kan illustrere at den relative risikoen for multifaktorer er noe høyere enn den relative risikoen blant enkelt faktorer. Kan det tenkes at man trenger nærmere undersøkelser som kan gi bedre bilde på sammenhengen mellom multirisikofaktorer og tuberkulose? Fordi multirisikofaktorer kan være en klarere avspeiling av virkeligheten og det nye tallet på den relativ risikoen, som produkt av forskningen er mye større?

Kunnskapsanvendelsen i praksis

Selv om et høyt alkoholforbruk, diabetes og røyking er assosiert med aktivisering av latens tuberkulose er diabetes og røyking allerede en hverdagsproblematikk på et allmennpraktikers kontor samtidig som de er mye en livsstils problematikk. Mange vet allerede at trening, alkoholavholdenhet, sunne spisevaner og røykestopp skaper bedre helse. Og i denne sammenheng vil den redusere risikoen for tuberkuløs sykdom. Så hvor mye mer skal dette budskapet pålegges den enkelte pasientens samvittighet, om å redusere fettinntaket og alkoholforbruket, kutte røykingen og mer mosjonering? Vil fremkallelse av en sykdom som mange har stortro på er utdødd gjøre en vending på den usunne livsstilen?

Konklusjon

Diabetes, et høyt alkoholforbruk og røyking har hver for seg en relativ risiko på over 2 for utvikling av tuberkuløs sykdom. Mange observasjonsstudier er gjort i utviklingsland der både insidens og prevalens for tuberkulose er større. Forskjellige folkegrupper med ulike genegenskaper er vanskelig å sammenligne. Det blir vanskelig å justere den relative risikoen for at den skal tilsvare målgruppen for denne prosjektoppgaven. Man kan gjøre en analyse som kun baseres på studier gjort i industrielle land, men da vil arbeidsmengden være for stor for denne

type oppgaven, og litteraturmengden knapp.

I lys av forskjellige resultatpåvirkninger, kan det tenkes at nye grundige studier bør foretaes på pasienter i industrialiserte land med multirisikofaktorer for at man kan med større sikkerhet gi i en bredere risikoassosiasjon. Resultatet kan gi en retningslinje for når man skal undersøke pasienter med livsstil sykdommer for latent tuberkulose for så å komme fortest i gang med behandlingen.

Referanseliste

ⁱ WHO (u.å) *TB country profile: Norway*. Hentet 14. September 2008

ⁱⁱ Liestøl K, Tretli S, Tverdal A, Mæhlen J. *Hvem fikk tuberkulose - og var de generelt skrøpelige?* På liv og død: helsestatistikk i 150 år. Oslo: Statistisk Sentralbyrå, 2007: 266

ⁱⁱⁱ Gunnar, B. (2008). *Tuberkulose – en sosialpolitisk sykdom*. I: Larsen, Ø. (Ed), Samfunnsmedin (s. 300-309). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS

^{iv} CIA World Factbook (2008). *Appendix B. International Organizations and Groups*. Hentet 3.mars 09 fra <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/appendix/appendix-b.html>

^v Folkehelseinstituttet (2009) Tuberkulose – faktaark Hentet 02. april 2009 fra http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:50435::1:5647:61:::0:0

^{vi} WHO (u.å). What is TB? How does it spread? Hentet september 08 fra <http://www.who.int/features/qa/08/en/index.html>

^{vii} Nasjonalt folkehelseinstitutt (2002): Forebygging og kontroll av tuberkulose [elektronisk versjon]

^{viii} Brantsæter A.B. (2008). *Tiltak mot tuberkulose – alt til sin tid*. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128:2817

^{ix} Folkehelseinstitutt (u.å). Anbefalinger for bruk av Interferon-gamma Release Assays (IGRA) ved diagnostikk av tuberkulose i Norge. Hentet 02.04.09

^x WHO (2009) Tuberculosis. Hentet september 08 fra <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/>

^{xi} Medical News Today. *Over one billion people may suffer from vitamin D deficiency* Hentet 26.mars 2009 fra <http://www.medicalnewstoday.com/articles/40860.php>

^{xii} WHO (2004) WHO Global Status Report on Alcohol 2004. Hentet 2.mars 09 fra http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol/en/index.html

^{xiii} Nationmaster.com (u.å). Daily smokers (most recent) by country. Hentet 18.juni 2009 fra http://www.nationmaster.com/graph/hea_dai_smo-health-daily-smokers

^{xiv} International Diabetes Feder. *Diabetes Atlas*. Hentet 3.mars 2009 fra <http://www.eatlas.idf.org/>

^{xv} Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. (2008) *Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review*. [Elektronisk versjon] BMC Public Health. 2008 Aug 14;8:289. Review.

^{xvi} Szabo G: *Alcohol's Contribution to Compromised Immunity*. [Elektronisk versjon] Alcohol, Health & Research World 1997, 21(1):30-41.

^{xvii} Schmitt, W. (2005). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2: *Acute and Chronic Inflammation* (s. 47-86).

^{xviii} C. Jeon & M. Murray (2008) *Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies*. PLoS Med 5(7): e152. doi:10.1371/journal.pmed.0050152

^{xix} Viardot A, Grey ST, Mackay F, Chisholm D (2007) *Potential antiinflammatory role of insulin via the preferential polarization of effector T cells toward a T helper 2 phenotype*. Endocrinology 148: 346–353.

^{xx} Schmitt, W. (2005). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2: *Acute and Chronic Inflammation* (s. 47-86).

^{xxi} Martens GW, Arikan MC, Lee J, Ren F, Greiner D, et al. (2007) *Tuberculosis susceptibility of diabetic mice*. Am J Respir Cell Mol Biol 37: 518–524.

^{xxii} Schmitt, W. (2005). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2: *Acute and Chronic Inflammation* (s. 47-86).

^{xxiii} Slama, K, Chlang, C-Y, Enarson, D.A, Hassmiller, K, Fanning, A, Gupta, P, Ray, C. (2007) *Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis*. INT J TUBERC LUNG DIS 11(10): 1049-1061

^{xxiv} Bates, M, Khalakdina, A, Pai, M, Chang, L, Fernanda Lessa, F, Smith, K.R. (2007) *Risk of Tuberculosis From Exposure to Tobacco Smoke*. Arch Intern Med. 2007;167(4):335-342

^{xxv} Nnoaham, K. & Clarke, A. (2008). *Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. [Elektronisk versjon] International Journal of Epidemiology 2008; 37:113-119