

Vitamin A deficiency, anemia and infectious diseases in Northeast Thailand

Citation for published version (APA):

Bloem, M. W. (1989). *Vitamin A deficiency, anemia and infectious diseases in Northeast Thailand*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Krips Repro. <https://doi.org/10.26481/dis.19890203mb>

Document status and date:

Published: 01/01/1989

DOI:

[10.26481/dis.19890203mb](https://doi.org/10.26481/dis.19890203mb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Vitamin A is one of the most important nutrients for both man and animal. The vitamin is essential for normal vision, growth, reproduction, and it modulates the differentiation of epithelial cells. Xerophthalmia is the most prominent manifestation of lack of vitamin A or provitamin carotenoids. Literally, xerophthalmia means "disease of the dry eye", but since 1974 the term is used for all ocular manifestations of impaired vitamin A metabolism. In spite of the fact that xerophthalmia has already been known for many ages, the magnitude of the problem has only been established since the second World War. In the 1960s Oomen, McLaren and Escapini carried out a worldwide prevalence study. Although the world magnitude of the problem has been recognized, and the WHO has given high priority to the eradication of xerophthalmia, vitamin A deficiency is still one of the world's major nutritional problems. The most recent estimation of the magnitude of the problem is that 25-50 million children may be suffering the physiological consequences of vitamin A deficiency; 5 million of them are developing xerophthalmia, of whom 500 000 go blind every year.

Chapter 1 describes the rationale and the outline of this thesis. Chapter 2 reviews the metabolism of vitamin A deficiency and the epidemiology of xerophthalmia.

Since the beginning of this century it has been known that vitamin A and its derivatives are necessary for the maintenance of normal mucosal epithelium in several organ systems. Lack of vitamin A will lead to keratinizing squamous metaplasia affecting the respiratory, urinary, and alimentary systems, which has clinical consequences. The first studies have reported anemia and infections in some animals deprived of vitamin A, long before the clinical manifestations of xerophthalmia became fully evident. These associations have not received serious attention until the past decade. The group of Arroyave in Central America and the group of Sommer in Indonesia have conducted several studies on these subjects. This thesis describes several studies on the effects of subclinical vitamin A deficiency in Thailand.

Chapter 3 presents a review on the association between vitamin A metabolism and anemia.

Chapter 4 describes an epidemiologic survey of the prevalence of xerophthalmia and vitamin A deficiency in a multistage random sample of 1772 children, 1-8 years old, from 16 rural villages and the capital city of the Sakorn Nakhon province in Northeast Thailand. The distribution of clinical signs of xerophthalmia and serum retinol levels differed between the rural and urban area. In the urban area no signs of xerophthalmia were found in the preschool children examined, while only a small percentage of the school children showed deficient serum retinol levels. The situation in the rural area, however, is far less reassuring. The prevalence of night blindness in the rural area was 1.3% in the age group 1-5 years (95 % confidence interval (CI) = 0.7-1.9); Bitot's spots were seen in 0.4% (95% CI = 0.1-1.0) ; 12.7% (95% CI = 9.9-15.5) of these children showed deficient serum retinol levels (<0.35 $\mu\text{mol/L}$). Among the children 1-8 years old, 9.6% (95% CI = 7.8 - 11.4) showed deficient serum retinol levels. In the rural areas the prevalence of night blindness, Bitot's spots and deficient serum retinol levels indicates a problem of public health importance according to the criteria of the WHO.

Chapters 5 and 6 report three studies on the relation between vitamin A deficiency and anemia. The first study is a cross-sectional analysis carried out among 1060 children aged 1-8 years. Levels of hematocrit, serum iron, ferritin, and saturation of transferrin correlated significantly with both retinol and retinol-binding protein (RBP). Only RBP had a significant positive correlation with hemoglobin. Both retinol and RBP showed a significant negative correlation with transferrin. Multiple regression

9. Summary

analysis was used to adjust for effects of age, sex, parameters of the protein nutritional status, and infections. Retinol and RBP remained significantly associated with all parameters mentioned. To obtain further evidence as to whether this observed association is a causal one, two intervention trials were carried out. Both studies showed that a single high oral dose of vitamin A (200 000 IU) can improve the iron status. The impact of the first intervention trial may have reduced because of the seasonal influence. Furthermore this study could not exclude morbidity changes as a consequence of the intervention. The second study was carried out to evade these possible confounders. From this study it may be concluded that there is a significant association between vitamin A and iron metabolism and that intervention with a single high dose of vitamin A can improve the iron status.

Although vitamin A deficiency is one of the most important nutritional problems in the Third World and long has been associated with infectious diseases, there are only few well documented studies on this association. A plausible explanation is that vitamin A deficiency is always accompanied by other nutritional deficiencies. Furthermore, Scrimshaw has mentioned as early as in 1968 that the relation between malnutrition and infectious diseases is a synergistic one; a specific nutrient deficiency could lead to a higher susceptibility to infections, but infectious diseases almost always aggravate co-existing malnutrition.

Chapter 7 describes three different studies about the relation between vitamin A deficiency and infections. By means of a cross-sectional study, a follow-up study, and an intervention trial significant associations between vitamin A deficiency and anemia have been shown. Adjusted for the effects of age, sex, protein status, and nutritional status, children with a history of diarrhea or respiratory infections had significantly lower levels of serum retinol and RBP. A follow-up study of a subsample of 146 children, who were not subject to any form of intervention, showed that children with deficient serum retinol levels ($<0.35 \mu\text{mol/L}$) had an about 4 times greater risk of developing respiratory diseases ($p<0.01$) than had children with adequate levels during a follow-up of three months. No significant association with diarrhea was found. A controlled intervention trial with 166 children, aged 1-5 years, showed that during two months of follow-up after supplementation with a single oral massive dose of vitamin A, the control group of children aged 3-5 years had a higher incidence of respiratory disease (2.89 times) as well as of diarrhea (3.02 times) than the intervention group. Between two and four months after the start of the intervention a significantly ($p<0.025$) higher incidence of respiratory disease (2.56 times) could be observed among children aged 1-2 years.

In chapter 8 the socioeconomic situation of Northeast Thailand and its relation with the problem of vitamin A deficiency is discussed. Recommendations based on the results of this investigation are given.

SAMENVATTING

Vitamin A is een belangrijk nutriënt voor zowel mens als dier. Het vitamine is essentieel voor een normale visus, groei, voortplanting, en differentiatie van epitheelweefsel. Bij een tekort aan vitamine A of provitamine A carotenoïden is xerofthalmie de belangrijkste klinische afwijking. Letterlijk betekent xerofthalmie "de ziekte van het droge oog", maar sinds 1974 omvat deze term alle afwijkingen in en aan het oog die het gevolg zijn van vitamine A-deficiëntie. Ondanks het feit dat de klinische verschijnselen van vitamine A-tekort een van de oudstebeschreven ziektebeelden vormen, werd de omvang van het probleem op wereldniveau pas na de tweede wereldoorlog onderzocht. In de jaren '60 verrichtte de Nederlander Oomen met McLaren en Escapini een wereldomvattend onderzoek naar de prevalentie van xerofthalmie en vitamine A-deficiëntie. Hoewel de enorme omvang en ernst van xerofthalmie door dit onderzoek werd aangetoond en de Wereldgezondheidsorganisatie hoge prioriteit verleende aan de bestrijding, is dit voedingsprobleem nog lang niet de wereld uit: jaarlijks wordt een half miljoen kinderen blind als gevolg van xerofthalmie; ongeveer 5 miljoen kinderen ontwikkelen lichtere gradaties van xerofthalmie; subklinische vitamine A-deficiëntie treedt op bij 25-50 miljoen kinderen per jaar.

In hoofdstuk 1 wordt de motivatie achter het onderzoek en de indeling van het proefschrift beschreven. In hoofdstuk 2 wordt een kort overzicht gegeven van het metabolisme van vitamine A en de epidemiologie van xerofthalmie.

Sedert het begin van deze eeuw is reeds bekend dat vitamine A belangrijk is voor meer lichaamsfuncties dan alleen een normale donkeradaptatie en het normaal functioneren van het externe oog. Door de eerste dierexperimenten en autopsiestudies bleek dat vitamine A essentieel is voor de normale proliferatie en differentiatie van mucus-secrenerend epitheel in velerlei orgaansystemen. Bij afwezigheid van vitamine A wordt dit epitheel door keratiniserende metaplasie getransformeerd in op huid lijkend meerlagig plaveïselcelepitheel. Dit heeft ook klinische consequenties. In de eerste experimentele studies waarin proefdieren vitamine A-deficiënt werden gemaakt, zag men complicaties zoals anemie en infectieziekten lang voordat de eerste klinische verschijnselen van vitamine A-deficiëntie manifest werden.

Toch is pas onlangs veel aandacht gegeven aan de systemische complicaties van vitamine A-deficiëntie. Het is vooral te danken aan de groep van Arroyave in Midden-Amerika en de groep van Sommer in Indonesië dat ook de gevolgen van subklinisch vitamine A-tekort opnieuw onder de loep zijn genomen. Arroyave et al. hebben zich vooral bezig gehouden met de relatie tussen vitamine A en anemie, terwijl de groep van Sommer vooral de associatie tussen vitamine A en infectieziekten heeft onderzocht. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift heeft zich vooral bezig gehouden met de systemische complicaties van vitamine A-deficiëntie als een onderdeel van het Nutritional Supplement Cooperation project.

Hoofdstuk 3 beschrijft de verschillende onderzoeken over de relatie tussen vitamine A en anemie dat de aanleiding zijn geweest tot het onderzoek dat in dit proefschrift is beschreven.

In hoofdstuk 4 wordt een onderzoek naar de prevalentie van xerofthalmie en vitamine A-deficiëntie besproken. Door middel van een getrapte steekproef werden 1772 1-8-jarige kinderen uit 16 plattelandsdorpen en uit de hoofdstad van de provincie Sakorn Nakhon geselecteerd. Er was een duidelijk verschil in prevalentie van xerofthalmie en vitamine A-deficiëntie tussen kinderen van het platteland en de stad. In de stad werden geen symptomen van xerofthalmie gevonden terwijl alleen bij een gering aantal 6-8-jarigen deficiënte serumretinolwaarden gevonden werden. Op het platteland echter was de situatie niet zo rooskleurig. Van de 1-5-jarige plattelandskin-

10. Samenvatting

deren waren 1,3% (BI = 0,7-1,9) nachtblind en Bitot-vlekken werden bij 0,4% (BI = 0,1-1,0) van deze kinderen gevonden. Deficiënte serumretinolwaarden ($<0,35 \mu\text{mol/L}$) zag men bij 12,7% (BI = 9,9-15,5) binnen deze populatie. Van de 1-8-jarige plattelandskinderen hadden 9,6% (95% BI = 7,8-11,4) deficiënte serumretinolspiegels. Uit deze gegevens mag worden geconcludeerd dat vitamine A-deficiëntie een volksgezondheidsprobleem is volgens de criteria van de Wereldgezondheidszorg.

Hoofdstuk 5 en 6 beschrijven drie studies over de relatie tussen vitamine A-deficiëntie en anemie. De eerste studie is dwarsdoorsnede-onderzoek met behulp van de biochemische gegevens van 1060 kinderen. Retinol en retinol-bindend eiwit (RBP) correleren positief significant met de hematocriet, serumijzer, ferritine en de saturatie van transferrine. RBP correleert naast de genoemde ijzerparameters ook nog met hemoglobine. Transferrine correleert negatief significant met zowel retinol als RBP. Vervolgens werd met behulp van multipale regressievergelijkingen gecorrigeerd voor de mogelijke verstregelde variabelen. Ook binnen deze modellen verklaarde zowel retinol als RBP een significant deel van de variantie van de reeds genoemde parameters van de ijzerstatus. Om meer te weten over de causaliteit van deze associatie zijn twee interventiestudies uitgevoerd. Zowel de eerste als de tweede studie tonen aan dat een eenmalige hoge dosis vitamine A (200.000 IU) de ijzerstatus significant kan verbeteren. Het effect van de eerste studie werd echter beïnvloed door een seizoenseffect en bovendien kon in deze studie een effect op morbiditeitsveranderingen van infectieziekten niet worden uitgesloten. De tweede studie werd dan ook uitgevoerd om deze mogelijke versturende factoren uit te sluiten. Uit deze studie mag worden geconcludeerd dat er een relatie bestaat tussen vitamine A en de ijzerstatus en dat interventie met een hoge dosis vitamine A de ijzerstatus kan verbeteren.

Onlangs het feit dat vitamine A-deficiëntie één van de belangrijkste voedingsproblemen in de Derde-Wereldlanden is en al zeer lang geassocieerd wordt met vele typen infectieziekten, zijn er slechts weinig goed gedocumenteerde studies. De meest plausible verklaring voor deze paradox is dat vitamine A-deficiëntie slechts zelden als een geïsoleerd probleem voorkomt, maar bijna altijd gepaard gaat met andere nutriënttekorten. Scrimshaw schreef al in 1968 dat de relatie tussen ondervoeding en infecties synergistisch van aard is. Een specifiek nutriënttekort zal misschien leiden tot infectieziekten, maar infectieziekten op hun beurt kunnen leiden tot verminderde absorptie van deze nutriënten.

In hoofdstuk 7 worden drie verschillende studies beschreven naar de relatie tussen vitamine A-deficiëntie en infectieziekten. Door middel van een dwarsdoorsnede-, een follow-up- en een interventiestudie werden significante associaties aangetoond tussen de vitamine A-status en zowel diarree als luchtweginfecties. Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, eiwitstatus en de voedingsstatus waren zowel retinol als RBP significant lager bij kinderen met diarree of luchtweginfecties in de anamnese. De follow-up-studie liet zien dat kinderen met deficiënte serumretinolwaarden een vier keer zo grote kans hadden om luchtweginfecties te ontwikkelen als kinderen met een adequate vitamine A-status. Als gevolg van eenmalige interventie met een hoge dosis vitamine A bleek de controlegroep van 3-5-jarige kinderen gedurende de eerste twee maanden van follow-up 3 keer zo vaak diarree en 3 keer zo vaak luchtweginfecties te ontwikkelen als de interventiegroep. Tussen twee en vier maanden na de interventie kwamen alleen nog bij de 1-2-jarige kinderen van de controlegroep 3 keer zo veel luchtweginfecties voor als in de interventiegroep.

In het slothoofdstuk wordt ingegaan op de economische achtergrond van Noord-oost-Thailand en op de relatie met het probleem van vitamine A-deficiëntie. Verder worden aanbevelingen gegeven voortkomend uit de resultaten van dit onderzoek.