

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT
Tuberculoza pulmonară și diabetul zaharat**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. Maria Moța

STUDENT-DOCTORAND:

Adela-Gabriela Firănescu (Ștefan)

CRAIOVA

2019

CUPRINS

Cuprins	2
Introducere	3
Stadiul cunoașterii	3
1.1. Date epidemiologice	3
1.2. Factori de risc	4
1.3. Caracteristici clinice și paraclinice.....	5
1.4. Tratament	5
1.5. Prognostic	5
Contribuții proprii	6
2.1. Importanța temei	6
2.2. Obiectivele studiului	6
2.3. Material și metode de lucru	7
2.4. Analiza statistică a datelor	15
2.5. Rezultate și discuții	16
Concluzii finale	20
Contribuție specială	23
Bibliografie	23

Cuvinte cheie: diabet zaharat, tuberculoză pulmonară, infecție TB latentă, test cutanat la tuberculină, radiografie toracică, studiul TANDEM

INTRODUCERE

Diabetul zaharat și tuberculoza sunt două boli cronice cu impact major asupra morbidității și mortalității la nivel mondial.

În prezent, conform ultimelor date publicate, la nivel global, sunt raportate peste 400 de milioane de persoane cu diabet zaharat. Mai mult decât atât, peste 2 miliarde de persoane, echivalentul unei treimi din populația lumii, sunt infectate cu *Mycobacterium tuberculosis*, iar 10 milioane de persoane prezintă tuberculoză activă. Anual se înregistrează milioane de decese atât din cauza diabetului zaharat, cât și din cauza tuberculozei.

Asocierea diabet zaharat – tuberculoză este cunoscută de peste 1000 de ani, dar date mai recente, din ultimul deceniu, demonstrează importanța asocierii celor două afecțiuni. Astfel, s-a stabilit în mod cert faptul că diabetul zaharat crește riscul de progresie a infecției tuberculoase latente în tuberculoză activă.

Numeroase publicații au menționat că aproximativ un milion din cazurile de tuberculoză sunt atribuite diabetului zaharat, acest număr fiind aproape egal cu numărul persoanelor cu coinfecție HIV – tuberculoză.

Urbanizarea și modificarea stilului de viață au determinat creșterea prevalenței diabetului zaharat, sporind astfel co-epidemia diabet zaharat – tuberculoză, ceea ce poate periclita măsurile implementate în scopul controlului tuberculozei, în special în țările cu venituri mici.

Asocierea diabet zaharat – tuberculoză constituie o amenințare la adresa sănătății întregii populații, considerându-se astfel necesar screeningul bidirecțional și monitorizarea atentă a acestor pacienți.

STADIUL CUNOAȘTERII (PARTEA TEORETICĂ)

1.1. DATE EPIDEMIOLOGICE

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă una dintre cele mai importante probleme de sănătate ale secolului în care trăim, fiind o afecțiune cu impact major asupra morbidității și mortalității la nivel mondial. Hiperglicemia cronică determină leziuni vasculare, DZ fiind astfel un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare, dar și una dintre cauzele majore de cecitate, boală cronică de rinichi și amputații

netraumatice [1, 2]. În plus, DZ a fost asociat cu un risc crescut de depresie [1, 3], cancer [1, 4], dizabilitate fizică și psihică [1, 5, 6] și tuberculoză (TB) [1, 7, 8].

În anul 2017, Federația Internațională de Diabet (IDF) a raportat o prevalență a DZ de 8,8%, la nivel mondial existând 424,9 milioane de persoane cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani cu această afecțiune. Până în anul 2045 este estimată o creștere a numărului persoanelor cu DZ la 628,6 milioane, corespunzător unei prevalențe de 9,9%. Aproape jumătate (212,4 milioane) dintre persoanele cu DZ sunt nediagnosticsate [1]. În România, conform studiului epidemiologic PREDATORR (PREvalence of DiAbeTes mellitus, prediabetes, overweight, Obesity, dyslipidemia, hyperuricemia and chRonic kidney disease in Romania), prevalența DZ a fost 11,6% la persoanele adulte, cu vârsta cuprinsă între 20-79 ani [9].

Tuberculoza (TB) este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, aproximativ 1,7 miliarde de persoane, aproape un sfert (23%) din populație fiind infectată cu *Mycobacterium tuberculosis*. Această categorie de persoane prezintă astfel infecție TB latentă (LTBI). Un procent de 5 până la 15% dintre aceștia vor dezvolta TB activă de-a lungul vieții [10-12]. În anul 2017, OMS a raportat 10 milioane de cazuri noi de TB, echivalentul unei incidențe de 133/100.000 de locuitori/an, 90% fiind adulți cu vârsta peste 15 ani [10]. În România incidența globală a TB este cea mai mare din Uniunea Europeană și una dintre cele mai mari din Europa, în anul 2017 estimându-se 14.000 de cazuri noi de TB, echivalentul unei incidențe de 72/100.000 de locuitori/an [13, 14, 15].

În 2017, la nivel mondial, 0,79 milioane din cazurile de TB erau atribuite DZ [10]. Se estimează că asocierea LTBI-DZ va avea implicații în controlul TB la nivel mondial, făcând imposibilă eradicarea TB până în anul 2035 [16, 17]. În contextul creșterii alarmante a prevalenței DZ, în special în țările cu venituri mici și mijlocii, unde incidența TB este de asemenea crescută, asocierea celor două afecțiuni reprezintă o amenințare la adresa sănătății publice [18].

1.2. FACTORI DE RISC

Comorbiditatea DZ-TB este asociată cu numeroși factori de risc individuali (vârsta, sexul, indicii antropometrici, fumatul, consumul de alcool, consumul de droguri, alimentația, sedentarismul, antecedentele heredocolaterale de DZ, de TB, de obezitate, de HTA, tipul DZ, tipul TB, antecedente personale de HTA), dar și

determinanți socio-economici (nivelul educațional, ocupația, veniturile, condițiile de locuit, starea civilă, mediul de proveniență, etnia).

1.3. CARACTERISTICI CLINICE ȘI PARACLINICE

Pacienții cu co-epidemie DZ-TB prezintă atât simptomatologie, cât și aspecte radiografice atipice, fiind astfel dificilă diagnosticarea lor. În plus, persistența examenului spută pozitiv crește semnificativ riscul rezultatelor terapeutice nefavorabile.

Ar trebui luat în considerare screeningul TB la pacienții cu DZ care prezintă febră, astenie fizică, apatie, tuse, hemoptizie și durere toracică, aceștia prezentând de multe ori scădere ponderală și transpirații nocturne ce nu pot fi justificate de dezechilibrul metabolic [19, 20, 21].

1.4. TRATAMENT

TB asociată DZ este multi drog rezistentă, determinând de asemenea probleme în ceea ce privește interacțiunea dintre medicamente. Este necesară o monitorizare mai atentă a tratamentului anti TB la pacienții cu DZ pentru a evalua răspunsul la tratament, pentru a determina durata tratamentului, pentru detectarea precoce a oricăror efecte adverse sau interacțiuni medicamentoase și pentru depistarea precoce a recidivei sau a eșecului terapeutic, fiind astfel nevoie de ajustarea dozei sau a regimului terapeutic [20, 22].

1.5. PROGNOSTIC

Comorbiditatea DZ-TB se asociază cu un risc crescut de deces, de eșec al terapiei și de recidivă a bolii după terminarea tratamentului comparativ cu pacienții cu normoglicemie, fiind astfel extrem de important echilibrul glicemic în cazul acestei categorii de pacienți.

CONTRIBUȚII PROPRII (PARTEA PRACTICĂ)

2.1. IMPORTANȚA TEMEI

În ciuda tuturor măsurilor luate de autorități, prevalența în continuă creștere a DZ va determina creșterea prevalenței TB în țările în curs de dezvoltare în următoarele decenii, comorbiditatea DZ-TB reprezentând una dintre cele mai importante provocări ale programelor de eradicare a TB.

România este țara cu cea mai mare incidență a TB din Uniunea Europeană și una dintre cele mai mari din Europa [13, 15], clasându-se de asemenea pe locul doi în Uniunea Europeană în ceea ce privește rata mortalității prin TB [24], cele mai multe decese fiind înregistrate în regiunea de Sud-Vest Oltenia [14]. Județul Dolj se situează în momentul de față pe locul trei în ceea ce privește incidența globală a TB în țara noastră [14, 25].

Mai mult decât atât, prevalența DZ în România este una dintre cele mai mari din Europa [1, 9], în contextul urbanizării rapide, dar și a stilului de viață nesănătos.

Conform datelor menționate anterior, este necesară implementarea unor programe de screening bidirecțional și monitorizare a co-epidemiei DZ-TB, cu sprijinul necondiționat al autorităților naționale și internaționale, având ca scop prevenția, diagnosticul precoce și tratamentul eficient al acestor pacienți.

2.2. OBIECTIVELE STUDIULUI

Actualul studiu prezintă următoarele obiective:

➤ Obiective primare:

- ✓ Analiza prevalenței infecției cu MTB la un lot de pacienți cu DZ, neselecționați, din județul Dolj;
- ✓ Analiza istoricului personal de TB și a altor factori de risc pentru TB la pacienții cu DZ și infecție cu MTB, comparativ cu lotul martor (pacienții cu DZ, fără infecție cu MTB).

➤ Obiective secundare:

- ✓ Analiza modificărilor pulmonare evidențiate prin radiografie toracică la pacienții cu DZ și infecție cu MTB (LOT 1), comparativ cu lotul martor (LOT 2);

- ✓ Analiza simptomatologiei clinice sugestivă de TB activă la pacienții cu DZ și MTB, comparativ cu lotul martor.

2.3. MATERIAL ȘI METODE DE LUCRU

2.3.1. DESIGNUL STUDIULUI

Date generale:

- Designul studiului: transversal (de prevalență, cross-secțional);
- Perioada desfășurării studiului;
- Clinica în cadrul căreia s-a desfășurat studiul.

Studiul de față face parte dintr-un proiect internațional complex – TANDEM (Concurrent Tuberculosis and Diabetes Mellitus: Unraveling the causal link and improving care). Consorțiul multidisciplinar are parteneri în România, Peru, Africa de Sud și Indonezia și, de asemenea, laboratoare, cercetători și clinicieni din Germania, Marea Britanie și Olanda. Proiectul TANDEM s-a desfășurat în România în perioada 2013-2017, în șase Centre de Diabet și Pneumologie din județele Dolj și Gorj.

Prezentul studiu prezintă un design cross-secțional și s-a desfășurat în perioada februarie 2014 – februarie 2016 în cadrul Clinicii de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova și a Compartimentului de Diabet din cadrul Clinicii Medicală II a Spitalului Clinic Municipal Filantropia Craiova. Studiul a cuprins screeningul subiecților cu DZ pentru TB, înrolați aleator și includerea subiecților confirmați a fi eligibili în urma screeningului. În studiu a fost înrolat un număr de 603 subiecți adulți diagnosticați cu DZ, participarea acestora fiind voluntară.

2.3.2. CONSIDERAȚII ETICE

Proiectul TANDEM a fost aprobat de Școala de Igienă și Medicină Tropicală din Londra – Comitetul de etică al Intervențiilor/Cercetării observaționale și Comisiile Instituționale de Revizuire din fiecare țară membră a consorțiului (Indonezia, România, Peru și Africa de Sud).

Prezentul studiu s-a desfășurat în conformitate cu prevederile Ghidurilor pentru Buna Practică Epidemiologică elaborate de International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), Buna Practică Clinică (GCP) și Declarației de la Helsinki – actualizată, precum și prin obținerea consimțământului informat al

subiectului. Datele personale ale subiecților au fost înregistrate pe computer, într-o bază de date electronică sigură, protejată cu parolă, gestionată central (REDCap).

2.3.3. CRITERII DE INCLUDERE

- Subiecți adulți, cu vârsta peste 18 ani;
- Subiecți cu DZ tip 1 sau DZ tip 2;
- Subiecți cu domiciliul stabil în România;
- Semnarea consimțământul informat, în deplină cunoștință de cauză.

2.3.4. CRITERII DE EXCLUDERE

- Subiecți cu vârsta sub 18 ani;
- Subiecți cu DZ gestațional sau alte forme de DZ;
- Subiecți aflați în tratament anti TB în momentul înrolării în studiu;
- Subiecți care au refuzat să semneze consimțământul informat sau nu îl puteau semna în deplină cunoștință de cauză.

După stabilirea criteriilor de includere și excludere, toți subiecții eligibili au participat la un interviu, în cadrul căruia s-au înregistrat date socio-economice, anamnestice, clinice și paraclinice.

2.3.5. COLECTAREA DATELOR

- Date demografice: vârstă, sex, etnie, mediu de proveniență, stare civilă, nivel educațional.

În funcție de *vârstă*, subiecții au fost clasificați în mai multe categorii: < 40 ani; 40-59 ani; 60-79 ani; ≥ 80 ani.

Etnia a fost clasificată ca: română; rromă.

În ceea ce privește *starea civilă*, subiecții au fost împărțiți astfel: căsătoriți; necăsătoriți.

Nivelul educațional a fost definit în funcție de nivelul de școlarizare finalizat de către subiecții, astfel: fără școlarizare formală; mai puțin decât școala primară; școala primară; gimnaziu; liceu; colegiu/universitate; studii post-universitare.

- Date socio-economice: ocupație, condiții economice, condiții de locuit.

În ceea ce privește *ocupația*, subiecții au fost clasificați în funcție de statutul pe piața muncii în ultimele 12 luni, după cum urmează: bugetar; angajat în mediul

privat; independent; neplătit; student; casnic; pensionar; șomer (apt de lucru); șomer (inapt de lucru).

Am utilizat Principal Component Analysis, o procedură statistică, cu scopul de a realiza un indice al *statusului economic* în funcție de bunurile deținute de fiecare subiect în parte [23]:

- deținerea unui cont bancar;
- tipul de WC: WC cu rezervor; WC tradițional; latrină cu ventilație; bol/găleată; fără toaletă;
- sursa principală de apă pentru băut și gătit: branșament la rețeaua publică; fântână privată; sursă publică din rețeaua orașului; fântână publică; de la vecini; vânzător ambulant de apă; izvor; pârâu, râu, lac, iaz; apă de ploaie; apă îmbuteliată;
- deținerea următoarelor bunuri vandabile: aragaz; frigider; cuptor cu microunde; mașină de spălat; aer condiționat; ventilator; calculator; televizor; DVD player; radio/CD player; aparat foto; telefon mobil; bicicletă; motocicletă/scooter; mașină/camion.

Astfel, subiecții au fost repartizați în patru clase: săraci, clasă de mijloc inferioară, clasă de mijloc superioară, bogați.

Pentru a evalua *condițiile de locuit*, s-au înregistrat următoarele date despre fiecare subiect:

- dacă locuiește singur sau nu;
 - câte persoane locuiesc împreună cu acesta;
 - cu cine locuiește: partenerul(a); copiii; părinți; alte rude; prieteni;
 - unde locuiește: locuință în proprietate personală; locuință cu familia; locuință închiriată; cameră închiriată; nu are locuință; adăpost (om al străzii).
- Date antropometrice: determinarea înălțimii, greutateii, CA, circumferinței șoldurilor; calcularea IMC, WHR, WHtR.
 - Semne vitale: măsurarea tensiunii arteriale sistolice (TAs), tensiunii arteriale diastolice (TAd), alurii ventriculare, temperaturii.
 - Antecedente personale patologice: afecțiunile au fost depistate prin documente medicale anterioare înrolării în studiu și prin anamneză.

a) DZ: tip DZ, durata DZ, clasificarea tratamentului antidiabetic actual, durata tratamentului cu metforminum, cu alte antidiabetice orale, respectiv insulină.

În ceea ce privește *tipul DZ*, subiecții au fost împărțiți în DZ tip 1 și DZ tip 2.

În funcție de *durata DZ*, subiecții au fost clasificați în următoarele categorii: caz nou; <1 an; 1-5 ani; 6-15 ani; >15 ani.

Tratamentul antidiabetic actual a fost clasificat după cum urmează:

- subiecți fără tratament;
- tratament cu metforminum;
- tratament cu alte antidiabetice orale asociate sau nu la metforminum: gliclazidum, glimepiridum, glipizidum, gliquidonum, repaglinidum, acarbosum, sitagliptinum, exenatidum o dată/săptămână (QW), exenatidum de două ori/zi (BID), lixixenatidum;
- tratament cu insulină.

Durata tratamentului atât cu metforminum, cât și cu alte antidiabetice orale, respectiv insulină a fost repartizată în următoarele categorii: <1 an; 1-5 ani; 6-15 ani; >15 ani.

b) Complicații ale DZ și comorbidități: amputații; by-pass sau stent la nivelul membrelor inferioare; răni nevindecate (cu durata peste 3 luni); infarct miocardic; accident vascular cerebral (AVC); by-pass sau stent cardiac sau chirurgie cardiacă; angină sau insuficiență cardiacă; HTA; hipercolesterolemie; hipertrigliceridemie; suprapondere / obezitate; cataractă sau aplicații laser; glaucom; cecitate (non-traumatică); dificultăți de vedere; boală cronică de rinichi (BCR).

De asemenea, s-a analizat prezența tratamentului antihipertensiv și a tratamentului cu statine.

c) Antecedente personale patologice de TB:

- subiecții au fost întrebați de câte ori au fost diagnosticați cu TB, cât timp a trecut de la diagnosticul de TB (<6 luni în urmă; 6-12 luni în urmă; >1 an în urmă);

- s-a analizat durata tratamentului anti TB efectuat în antecedente, fiind repartizat în trei categorii: <1 lună; 1-5 luni; >5 luni.

- Expunere la TB:

- antecedente heredocolaterale de TB – rude de gradul I: părinți, copii, frați, surori;

- proximitate față de pacienți cu TB: subiectul a fost întrebat dacă a avut contact prelungit, în afara locuinței, cu persoane cu TB activă; dacă a locuit cu cineva cu TB activă: în aceeași casă, în aceeași cameră, în același pat; dacă a locuit, lucrat sau a făcut voluntariat în adăposturi pentru cei fără locuință, închisoare, unitate de dezintoxicare, spitale sau alte unități medicale.

- Simptomatologie clinică sugestivă de TB: scădere ponderală, tuse, febră/subfebrilități, dispnee, durere toracică, transpirații nocturne.

Modificarea ponderală neintenționată (în ultimele trei luni) a fost clasificată astfel:

- scădere ponderală <5 kg;
- scădere ponderală 5-10 kg;
- scădere ponderală ≥10 kg;
- fără modificări;
- creștere ponderală <5 kg;
- creștere ponderală ≥5 kg.

În ceea ce privește tusea, subiecții au fost întrebați date referitoare la durata tusei, caracterul productiv al tusei, prezența sângelui în spută.

- Screeningul infecției TB: IDR la PPD.

Rezultatul IDR la PPD a fost considerat pozitiv la o valoare ≥ 10 mm.

- Screeningul TB active: radiografie toracică.

Rezultatele radiografiei toracice au fost clasificate după cum urmează:

- normală;
- anormală – posibil TB activ;
- anormală – posibil TB inactiv;
- anormală – nu sugerează TB.

- Date referitoare la vaccinarea BCG: prezența cicatricii BCG.

- Date referitoare la factori comportamentali: fumat, consum de alcool.

Referitor la *fumat*, subiecții au fost împărțiți în următoarele categorii: fumători, foști fumători și nefumători.

Au fost considerați fumători subiecții care fumau, zilnic sau ocazional, mai mult de o țigară pe zi și subiecții care au renunțat la fumat de mai puțin de un an.

Au fost considerați foști fumători subiecții care au renunțat la fumat de mai mult de un an.

Au fost considerați nefumători subiecții care nu au fumat niciodată.

De asemenea, s-au înregistrat date referitoare la vârsta la care subiectul a început să fumeze (<10 ani; 10-20 ani; 20-30 ani; >30 ani), perioada în care subiectul a fumat (<5 ani; 5-10 ani; 10-20 ani; >20 ani), numărul de țigări fumate pe

zi (<10; 10-19; 20-39; 40-59; ≥60), perioada care a trecut de când subiectul a renunțat la fumat (<5 ani; 5-10 ani; 10-20 ani; >20 ani).

În ceea ce privește *consumul de alcool*, s-au înregistrat date referitoare la frecvența consumului de alcool (zilnic; 1-4 zile/săptămână; 5-6 zile/săptămână; 1-3 zile/lună; mai rar de o dată pe lună).

- Date referitoare la administrare de corticosteroizi în momentul înrolării în studiu, cale de administrare (oral, inhalator, topic, intravenos, intramuscular), durata corticoterapiei (<2 săptămâni, ≥2 săptămâni), sau corticoterapie în ultimele 30 de zile.

- Analize de laborator:

- HbA1c: rezultatele au fost împărțite în mai multe categorii: <7%; 7-7,9%; 8-8,9%; 9-9,9%; 10-10,9%; 11-11,9%; 12-12,9%; 13-13,9%; >14%;

- colesterol total;

- trigliceride;

- creatinină serică;

- calcularea RFG_e – categorii: ≥90 ml/min/1,73m²; 60-89,9 ml/min/1,73m²; 45-59,9 ml/min/1,73m²; 30-45,9 ml/min/1,73m²; 15-29,9 ml/min/1,73m²; <15 ml/min/1,73m².

- RAC – categorii: <30 mg/g; 30-299 mg/g; ≥300 mg/g;

- prezența ITU, etiologia ITU.

Probe de sânge și urină s-au recoltat, de asemenea, pentru studierea materialului genetic (ADN sau ARN). Probele vor fi stocate pe o perioadă de 25 ani în vederea efectuării unor cercetări ulterioare privind asocierea dintre DZ și TB.

Metode:

a. Determinarea înălțimii, cu ajutorul unui taliometru.

b. Determinarea greutății, cu ajutorul unui cântar electronic.

c. Calcularea IMC, conform formulei: $IMC = \text{greutatea (kg)} / \text{înălțimea}^2 \text{ (m)}$.

Valorile calculate se clasifică astfel:

- $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ – subpondere;

- $IMC 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ – normopondere;

- $IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$ – suprapondere;

- $IMC 30-34,9 \text{ kg/m}^2$ – obezitate grad 1;

- IMC 35-39,9 kg/m² – obezitate grad 2;
- IMC ≥ 40 kg/m² – obezitate grad 3.

d. Determinarea CA, circumferinței șoldurilor, cu ajutorul unui taliometru pentru circumferință.

CA s-a determinat la jumătatea distanței între rebordul costal și creasta iliacă. Valori ale circumferinței taliei ≥ 80 cm în cazul femeilor, respectiv ≥ 94 cm în cazul bărbaților sunt un indicator al obezității abdominale.

Circumferința șoldurilor s-a determinat la nivelul trohanterului mare.

e. Calcularea WHR, conform formulei: $WHR = \frac{\text{circumferința taliei (cm)}}{\text{circumferința șoldurilor (cm)}}$, o valoare ≥ 0,85 în cazul femeilor, respectiv ≥ 0,9 în cazul bărbaților, fiind un indicator al obezității abdominale.

f. Calcularea WHtR, conform formulei: $WHtR = \frac{\text{circumferința taliei (cm)}}{\text{înălțime (cm)}}$, o valoare ≥ 0,5 fiind, de asemenea, un indicator al obezității abdominale.

g. Măsurarea TA s-a realizat la subiectul în poziție șezând, după cinci minute de repaus, cu manșeta la nivelul inimii, la ambele brațe. Am considerat subiecți cu HTA participanții la studiu care au avut valori ale TAs ≥140 mmHg și/sau TAd ≥90 mmHg și/sau cei cu tratament antihipertensiv la domiciliu.

h. Măsurarea temperaturii s-a realizat la subiectul în poziție șezând. S-a ridicat brațul subiectului, s-a așezat termometrul cu vârful în centrul axilei, paralel cu toracele. S-a apropiat apoi brațul de trunchi, subiectul având antebrațul flectat pe regiunea anterioară a toracelui. Termometrul se menține în această poziție până la atenționarea „bip”. Rezultatele astfel obținute au fost împărțite în următoarele categorii:

- temperatură normală: < 37°C;
- subfebrilitate: 37-38°C;
- febră: > 38°C.

i. Testul cutanat la tuberculină (IDR la PPD), cunoscut și sub numele de testul Mantoux, a fost realizat prin injectarea intradermică a 0,1 ml de PPD, ce conțin 5 unități de tuberculină, pe fața internă a antebrațului. Injectarea s-a efectuat cu o seringă pentru tuberculină, cu tăietura acului orientată în sus. Rezultatul testului a fost citit la 48-72 ore după administrarea PPD și a ținut cont de dimensiunea indurației, nu a eritemului. Diametrul indurației s-a măsurat transversal pe axul lung al antebrațului, rezultatul fiind notat în milimetri. Rezultatul pozitiv al testului cutanat

la tuberculină a fost considerat la o valoare ≥ 10 mm, toți pacienții având DZ, comparativ cu o persoană sănătoasă, în cazul căreia testul este considerat pozitiv la o dimensiune a indurației ≥ 15 mm.

j. Radiografia toracică a fost realizată la distanță de 2 metri, în incidență postero-anterioară, subiectul fiind poziționat în ortostatism, în apnee după inspir profund sau după expir forțat.

k. Vaccinul BCG se administrează la nou-născuți, până la vârsta de 2 luni sau la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 luni, care nu prezintă cicatrice BCG sau care prezintă o cicatrice sub 3 mm. Se injectează intradermic 0,1 ml de suspensie de vaccin BCG, pe partea postero-externă a brațului stâng, în treimea medie. Injectarea se efectuează cu o seringă de 0,5 ml sau 1 ml, cu tăietura acului orientată în sus. După administrare poate să apară o ulceratie, după vindecare rămânând astfel o cicatrice specifică.

l. HbA1c a fost realizată printr-o metodă certificată National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) și standardizată Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), nefiind necesară recoltarea a jeun.

Subiecții cu DZ au fost considerați aceia cu antecedente personale de DZ și cazurile nou diagnosticate, conform criteriilor American Diabetes Association [26]:

- Valoarea glicemiei a jeun ≥ 126 mg/dl; glicemia a jeun este glicemia recoltată după o perioadă de post de minim 8 ore; sau
- Valoarea glicemiei ≥ 200 mg/dl la două ore după administrarea a 75g de glucoză anhidră, în cadrul TTGO; sau
- HbA1c $\geq 6,5\%$; laboratorul trebuie să utilizeze o metodă certificată NGSP și standardizată DCCT; sau
- Glicemie recoltată întâmplător ≥ 200 mg/dl la un pacient cu simptome clasice de hiperglicemie;
- În absența hiperglicemiei fără echivoc, diagnosticul de DZ necesită două rezultate modificate ale testului de la același eșantion sau la două probe diferite.

m. Colesterolul total s-a recoltat a jeun, după un post de 12-14 ore.

Hipercolesterolemia s-a definit la subiecții cu valoarea colesterolului total ≥ 200 mg/dl și/sau tratament cu statine la domiciliu.

n. Trigliceridele: proba s-a recoltat a jeun, după un post de 12-14 ore.

Hipertrigliceridemia s-a definit la subiecții cu valoarea trigliceridelor ≥ 150 mg/dl sau în tratament cu fibrați sau alte medicamente hipolipemiante.

o. Creatinina serică s-a recoltat a jeun.

p. RFG_e s-a calculat conform ecuației Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI): $RFG_e = 141 \times \min(SCr / \kappa, 1) \alpha \times \max(SCr / \kappa, 1) - 1,209 \times 0,993$ Media $\times 1.018$ [dacă este femeie] $\times 1.159$ [dacă este negru].

q. RAC: s-a recoltat o probă de urină spontană (prima urină de dimineață).

BCR s-a definit ca valoarea RFG_e < 60 ml/min/1,73 m² și/sau valoarea RAC ≥ 30 mg/g. Valorile obținute s-au clasificat astfel:

- BCR stadiul 1: RFG_e ≥ 90 ml/min/1,73 m² + RAC ≥ 30 mg/g;
- BCR stadiul 2: RFG_e 60-89,9 ml/min/1,73 m² + RAC ≥ 30 mg/g;
- BCR stadiul 3a: RFG_e 45-59,9 ml/min/1,73 m² +/- RAC ≥ 30 mg/g;
- BCR stadiul 3b: RFG_e 30-44,9 ml/min/1,73 m² +/- RAC ≥ 30 mg/g;
- BCR stadiul 4: RFG_e 15-29,9 ml/min/1,73 m² +/- RAC ≥ 30 mg/g;
- BCR stadiul 5: RFG_e <15 ml/min/1,73 m² +/- RAC ≥ 30 mg/g.

2.4. ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR

Datele au fost înregistrate pe computer, într-o bază de date electronică (REDCap), apoi au fost transferate în Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) varianta 22.0 (IBM, Armonk, New York, SUA), codificate și analizate cu ajutorul acestui program. Datele au fost analizate în funcție de prezența sau absența infecției TB la subiecții incluși în studiu. Valoarea $p \leq 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Am utilizat testul chi-pătrat pentru a compara procentele între cele două grupuri. Distribuțiile variabilelor continue au fost testate pentru normalitate utilizând testul Kolmogorov-Smirnov; datele cu distribuție Gaussiană au fost prezentate ca medie ± deviație standard (DS); datele care nu au fost distribuite normal au fost prezentate ca mediană și interval interquartile (IQR). Pentru a determina semnificația diferențelor dintre grupuri au fost folosite testul T Student și ANOVA pentru compararea mediilor, respectiv testele Mann-Whitney U și Kruskal-Wallis pentru compararea medianelor.

De asemenea, am utilizat: corelații Pearson, corelații Spearman, regresie logistică, testul Levene, Principal Component Analysis, intervale de confidență 95% (IC 95%).

2.5. REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Obiectivul primar: Analiza prevalenței infecției cu MTB la un lot de pacienți cu DZ, neselectați, din județul Dolj

Au fost înrolați în studiu 603 subiecți cu DZ, care au îndeplinit criteriile de includere și de excludere. Dintre aceștia, 53,2% au fost femei și 46,8% au fost bărbați. Majoritatea subiecților s-au încadrat în grupa de vârstă 60-79 ani (45,9%), urmată îndeaproape de grupa de vârstă 40-59 ani (45,1%).

Majoritatea subiecților au prezentat DZ tip 2 (88,9%). Durata DZ (mediană [IQR]) a fost 8,00 [12,00] ani, cei mai mulți dintre subiecți (41,4%) încadrându-se în grupa 6-15 ani. În ceea ce privește tratamentul antidiabetic din momentul efectuării interviului, un procent mare de subiecți (66%) au avut tratament cu metforminum. De asemenea, un procent mare de subiecți au avut tratament cu insulină (67,8%), o posibilă explicație pentru acest procent fiind motivul internării, majoritatea subiecților (92,9%) fiind spitalizați pentru dezechilibru metabolic.

Un procent important de subiecți au prezentat HTA (70,6%). De asemenea, hipercolesterolemia a fost prezentă la 69% dintre subiecți. Mai mult decât atât, supraponderea și obezitatea sunt prezente la peste trei sferturi (79%) dintre participanții la studiu. BCR a fost prezentă la peste o treime (38%) dintre subiecții, cei mai mulți având BCR stadiul 2 (11,3%) și stadiul 3a (10,1%).

Referitor la fumat, majoritatea subiecților (53,7%) au declarat că erau nefumători la momentul includerii în studiu, doar 14,9% fiind fumători, respectiv 31,4% foști fumători. În plus, un procent semnificativ de subiecți (56,3%) erau consumatori de alcool la momentul înrolării, 10,4% dintre ei consumând alcool zilnic.

Aproape toți subiecții incluși în studiu (98,7%) au prezentat cicatrice BCG, fiind vaccinați la naștere.

Antecedente personale patologice (APP) de TB au fost prezente la 3,5% dintre subiecții înrolați, majoritatea acestora (90,4%) fiind diagnosticați cu TB o singură dată. În cele mai multe cazuri (85,7%) s-a administrat tratament anti TB mai mult de 5 luni.

Un procent de 5% dintre subiecți au prezentat antecedente heredocolaterale de TB, astfel: 3,2% au avut părinți diagnosticați cu TB, în timp ce doar 1,5% au avut copii cu TB, iar 1,2% au avut frați cu TB. Mai mult decât atât, un procent de 11,8% dintre subiecții incluși în studiu au avut contact TB extrafamilial.

În ceea ce privește modificarea ponderală, aproape jumătate (44%) dintre subiecți au prezentat scădere ponderală neintenționată în ultimele 3 luni. Aceasta poate fi, de asemenea, determinată de dezechilibrul metabolic, majoritatea subiecților (92,9%) fiind spitalizați din acest motiv.

La momentul înrolării, 15,4% dintre subiecți au prezentat tuse, având o durată de peste trei săptămâni în cazul a peste o treime dintre aceștia (35,2%). În plus, 39,6% dintre participanți au prezentat tuse cu caracter productiv, iar 5,6% dintre cei cu tuse productivă au afirmat prezența sângelui în spută. O posibilă explicație a acestui număr de subiecți ce prezentau tuse la momentul includerii în studiu poate fi dată de procentul mare de pacienți cu HTA tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie (IEC) (55% dintre cei cu tuse aveau tratament la domiciliu cu IEC).

Trei sferturi (75,6%) dintre subiecți nu au prezentat modificări radiografice la includerea în studiu. Un procent important de subiecți (18%) au prezentat leziuni ce sugerează TB inactiv, iar 0,8% dintre participanții la studiu au prezentat modificări sugestive de TB activ. Alte modificări, ce nu sugerează TB, au fost prezente în cazul a 5,6% dintre subiecți. (Figura 1)

Prevalența infecției cu MTB a fost 48,4%, aproape jumătate dintre subiecții înrolați în studiu prezentând test cutanat la tuberculină pozitiv. (Figura 2)

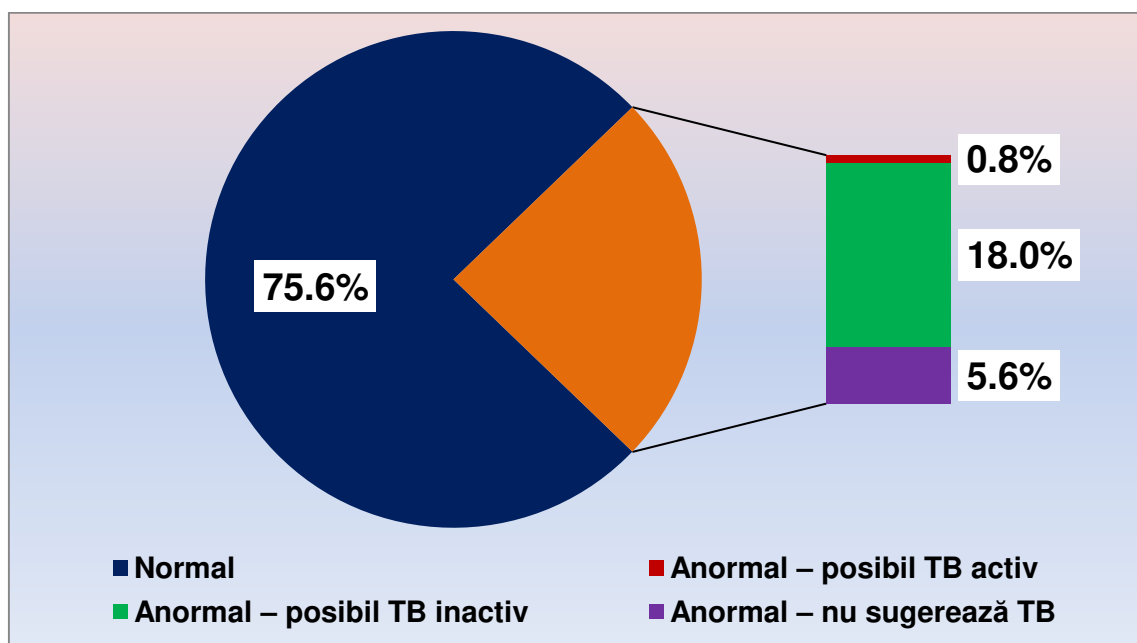


Figura 1. Repartiția lotului în funcție de interpretarea Rx toracice

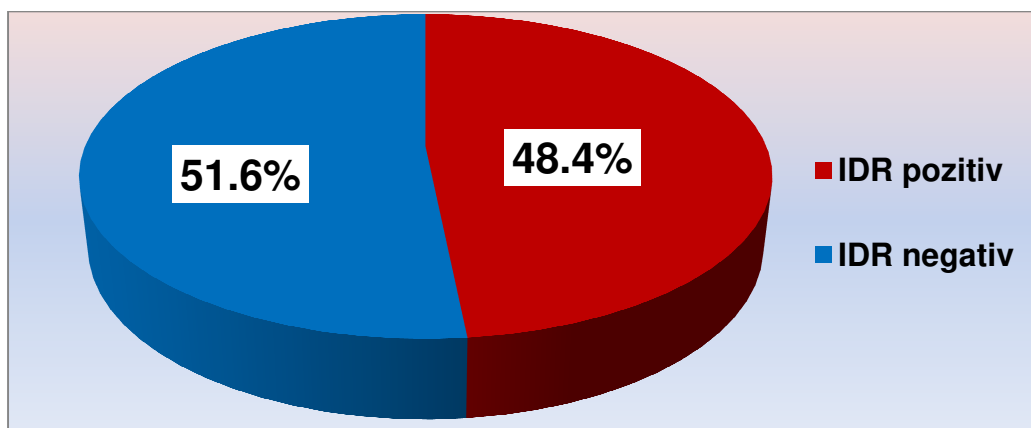


Figura 2. Repartiția lotului în funcție de IDR la PPD

2. Obiectivul primar: Analiza istoricului personal de TB și a altor factori de risc pentru TB la pacienții cu DZ și infecție cu MTB (LOT 1), comparativ cu lotul martor (LOT 2)

Datele demografice ale subiecților sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1. Date demografice

	IDR la PPD		p (IDR+ vs IDR-)	Total
	IDR +	IDR -		
Sex				
Femei	120 (37,6%)	199 (62,4%)	<0,001	319 (100%)
Bărbați	170 (60,7%)	110 (39,3%)		280 (100%)
Vârsta (categoriile)				
< 40 ani	22 (47,8%)	24 (52,2%)	0,002	46 (100%)
40-59 ani	152 (56,3%)	118 (43,7%)		270 (100%)
60-79 ani	115 (41,7%)	161 (58,3%)		276 (100%)
> 80 ani	1 (14,3%)	6 (85,7%)		7 (100%)
Vârsta (ani) (mediană [IQR])	58,00 [15,00]	61,00 [15,00]	0,002	59,00 [15,00]
Etnie				
Română	287 (48,5%)	305 (51,5%)	0,767	592 (100%)
Romă	3 (42,9%)	4 (57,1%)		7 (100%)
Mediu de proveniență				
Urban	158 (46,7%)	180 (53,3%)	0,264	338 (100%)
Rural	131 (51,4%)	124 (48,6%)		255 (100%)
Stare civilă				
Căsătoriți	236 (50,4%)	232 (49,6%)	0,029	468 (100%)
Necăsătoriți	48 (39,3%)	74 (60,7%)		122 (100%)
Nivel educațional				
Fără școlarizare formală	2 (20%)	8 (80%)	0,016	10 (100%)
Mai puțin decât școala primară	1 (12,5%)	7 (87,5%)		8 (100%)
Școala primară	32 (48,5%)	34 (51,5%)		66 (100%)
Gimnaziu	97 (48,7%)	102 (51,3%)		199 (100%)
Liceu	132 (53,7%)	114 (46,3%)		246 (100%)
Colegiu/universitate	19 (33,3%)	38 (66,7%)		57 (100%)
Studii post-universitare	1 (33,3%)	2 (66,7%)		3 (100%)

Infecția cu MTB se regăsește în procent semnificativ mai mare la subiecții care locuiau cu copiii (53,5%), în timp ce 46,5% dintre cei fără infecție cu MTB locuiau cu copiii.

Majoritatea pacienților (52,7%) cu TA \geq 140/90 mmHg (cu și fără tratament) au prezentat infecție cu MTB.

Infecția cu MTB se regăsește în procente semnificativ statistic mai mari la subiecții fumători și foști fumători, comparativ cu cei fără infecție cu MTB. (Figura 3)

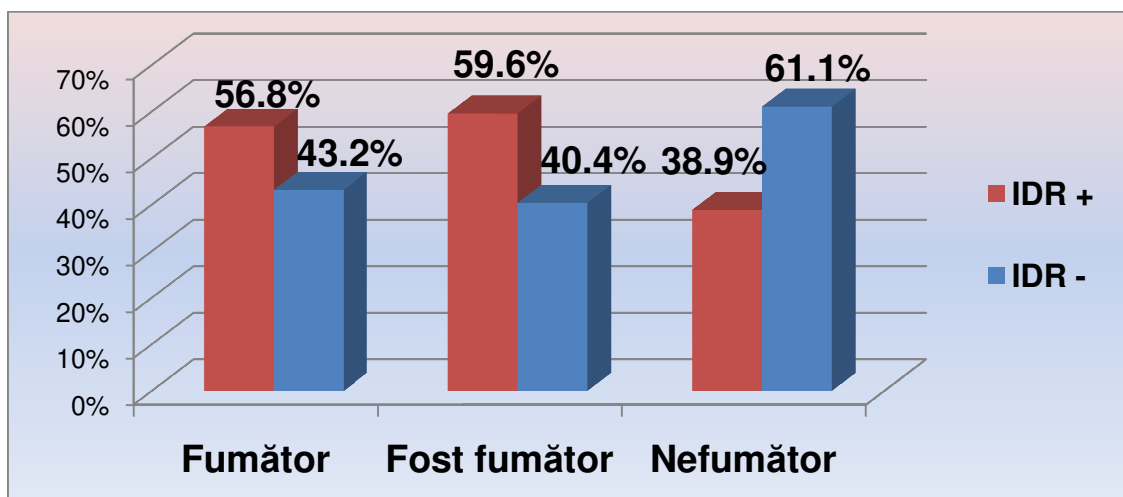


Figura 3. Repartiția lotului în funcție de IDR și statutul de fumător

Procentul subiecților cu infecție cu MTB este semnificativ statistic mai mare în rândul consumatorilor de alcool (52,8%), comparativ cu cei cu IDR negativ (47,2%).

Procentul subiecților vaccinați BCG a fost similar în cele două loturi studiate.

Deși procentul subiecților cu antecedente personale patologice care au prezentat IDR pozitiv este dublu comparativ cu cei cu IDR negativ (66,7% vs 33,3%), diferența dintre cele două grupuri nu a atins semnificația statistică. APP de TB au fost prezente la 21 de subiecți (3,6%), 14 (4,9%) având IDR pozitiv și 7 (2,3%) cu IDR negativ.

Infecția cu MTB se întâlnește într-un procent de aproape două ori mai mare la subiecții cu antecedente heredocolaterale de TB și contact TB extrafamilial, comparativ cu lotul fără infecție cu MTB (65,6% vs 34,4%). Infecția cu MTB se întâlnește într-un procent de două ori mai mare la subiecții cu antecedente heredocolaterale de TB, comparativ cu lotul fără infecție cu MTB (68,2% vs 31,8%). Infecția cu MTB se regăsește în procent de două ori mai mare în rândul subiecților cu contact TB extrafamilial, comparativ cu IDR negativ (65,2% vs 34,8%).

3. Obiectivul secundar: Analiza modificărilor pulmonare evidențiate prin radiografie toracică la pacienții cu DZ și infecție cu MTB (LOT 1), comparativ cu lotul martor (LOT 2)

Modificările radiografice pulmonare sugestive de TB activ și inactiv au fost mai frecvente în rândul subiecților cu infecție cu TB latentă, comparativ cu lotul IDR martor. În ceea ce privește genul și vârsta, nu s-au constatat diferențe semnificative statistic în niciunul din cele două loturi studiate, în funcție de rezultatul radiografiei pulmonare.

În lotul subiecților cu DZ și infecție cu MTB, modificările radiografice sugestive de TB activ și inactiv au fost mai frecvente la cei ce provin din mediul rural, comparativ cu mediul urban. De asemenea, procentul cel mai mare al modificărilor sugestive de TB inactiv se regăsește la casnici și pensionari, iar modificările de TB activ sunt mai frecvente la neplătiți și pensionari.

În ceea ce privește istoricul personal de TB, diferențe semnificative statistic s-au constatat la lotul IDR pozitiv ($p=0,002$), în funcție de aspectul radiografic pulmonar, atât leziunile de TB activ, cât și TB inactiv fiind mai frecvente la subiecții cu APP de TB. În ceea ce privește istoricul familial și extrafamilial de TB, s-au constatat diferențe semnificative statistic ($p=0,003$) la lotul IDR pozitiv, în funcție de aspectul rx pulmonar, leziunile de TB inactiv fiind mai frecvente la subiecții cu antecedente familiale și extrafamiliale, comparativ cu cei fără antecedente.

4. Obiectivul secundar: Analiza simptomatologiei clinice sugestivă de TB activă la pacienții cu DZ și MTB, comparativ cu lotul martor

Simptomatologia sugestivă de TB activ a fost mai frecventă la subiecții care au prezentat valoarea HbA1c peste 10%, la fumători și foști fumători și la consumatorii de alcool.

CONCLUZII FINALE

Studiul realizat cuprinde evaluarea prevalenței infecției cu MTB, analiza factorilor de risc pentru TB, dar și a modificărilor radiografice pulmonare și a simptomatologiei sugestive de TB activă la un lot de subiecți adulți cu DZ din județul Dolj, ce au fost înrolați în proiectul internațional TANDEM.

Studiul nostru a condus la elaborarea următoarelor concluzii, care pot avea aplicabilitate în practica clinică în ceea ce privește prevenirea, dar și amânarea apariției infecției cu MTB și a factorilor de risc pentru TB activă:

➤ Prevalența infecției cu MTB a fost 48,4% în rândul subiecților cu DZ înrolați în studiu. Comparativ, prevalența în populația generală a României a fost mai mică (44,7%) [18].

➤ Un procent important de subiecți (18%) au prezentat leziuni ce sugerează TB inactiv, iar 0,8% dintre participanții la studiu au prezentat modificări sugestive de TB activ. Comparativ, în 2015, frecvența cazurilor noi de TB activ în populația generală a României a fost 0,1% [17], fiind un procent mult mai mic comparativ cu cel rezultat din screeningul subiecților cu DZ înrolați în studiul nostru.

➤ 3,5% dintre subiecții incluși în studiu au precizat, anamnestic, APP de TB, majoritatea (90,4%) fiind diagnosticați cu TB o singură dată. Acest procent este mult mai mic decât procentul subiecților cu leziuni radiografice de TB inactiv, fapt explicat prin lipsa de recunoaștere a simptomelor TB de către pacienți, acestea fiind nespecifice, putând fi confundate cu simptome ale dezechilibrului metabolic; de asemenea, dacă simptomatologia nu a fost severă, nu a determinat pacientul să se prezinte la medic. O altă explicație a procentului mai mic de subiecți cu APP de TB, comparativ cu cei cu leziuni de TB inactiv poate fi reprezentată de accesul limitat la serviciile medicale în unele zone defavorizate. Astfel, o parte dintre subiecți nu au putut fi diagnosticați cu TB, vindecându-se spontan, fără tratament anti TB. Ca urmare, condițiile economice și educația sunt extrem de importante în vederea prevenției, diagnosticării și managementului eficient.

➤ Tratamentul anti TB efectuat la diagnosticul TB din antecedente a fost administrat pe o perioadă mai mare de 5 luni la majoritatea subiecților (85,7%).

➤ Infecția cu MTB a fost mai frecvent întâlnită la subiecții de sex masculin, mai tineri, căsătoriți, din mediul rural, care au finalizat învățământul gimnazial și liceal, la cei cu TA \geq 140/90 mmHg, cei care locuiau cu copiii, la fumători și foști fumători și la consumatorii de alcool.

➤ De asemenea, infecția cu MTB (relevată prin IDR +) a fost mai frecventă la subiecții cu APP de TB și la cei cu istoric familial și/sau cu contact extrafamiliar de TB, în special la persoanele care au lucrat în spitale sau alte unități medicale.

➤ Procentul subiecților vaccinați BCG a fost similar în cele două loturi de subiecți, cu IDR pozitiv și IDR negativ, explicația putând fi dată de durata imunității după vaccinare, existând date care semnalează o scădere a imunității după o perioadă de 10 ani, vaccinarea realizându-se la nou-născuți.

➤ Modificările radiografice sugestive de TB activ și inactiv au fost mai frecvente în lotul subiecților cu infecție cu MTB, comparativ cu lotul martor, așa cum era de așteptat.

➤ În lotul subiecților cu infecție cu MTB, leziunile radiografice sugestive de TB activ și inactiv au fost mai frecvente la cei ce provin din mediul rural. Modificările sugestive de TB inactiv s-au întâlnit mai frecvent la casnici și pensionari, iar modificările de TB activ la neplătiți și pensionari.

➤ De asemenea, în lotul subiecților cu infecție cu MTB atât modificările radiografice sugestive de TB activ, cât și inactiv, s-au întâlnit mai frecvent la subiecții cu APP de TB și la cei cu istoric familial și/sau cu contact extrafamilial de TB.

➤ Simptomatologia sugestivă de TB activ a fost mai frecventă la subiecții care au prezentat valoarea HbA1c peste 10%, la fumători și foști fumători și la consumatorii de alcool.

Deși numărul de cazuri de TB la subiecții cu DZ este redus, prevalența este mai mare decât în populația generală, DZ fiind considerat un factor de risc pentru TB. Screeningul TB de rutină este dificil de efectuat din motive economice, dar se recomandă screeningul prin radiografie toracică la pacienții cu DZ ce prezintă simptome și semne sugestive pentru TB activ, urmată de Xpert MTB/RIF, dacă sunt prezente modificări ale radiografiei toracice [27].

Prevalența în continuă creștere a DZ va influența de asemenea prevalența infecției cu MTB, eradicarea TB fiind practic imposibilă în absența reducerii incidenței DZ.

Ca urmare, se impune necesitatea vitală de a stopa epidemia globală a DZ, ca parte a strategiei de control a TB, prin orientarea programelor naționale și prin management integrat eficient din partea clinicienilor în cazul ambelor afecțiuni.

CONTRIBUȚIE SPECIALĂ

Lucrarea de față reprezintă primul studiu din România care a avut ca obiectiv analiza prevalenței tuberculozei pulmonare la pacienții cu diabet zaharat (din cercetările noastre privind studiile populaționale publicate până în momentul actual).

De asemenea, această lucrare este primul studiu din țara noastră care analizează prezența factorilor de risc pentru tuberculoza pulmonară, dar și aspectul radiografic pulmonar și simptomatologia sugestivă de tuberculoză pulmonară activă la pacienții cu diabet zaharat.

Mai mult decât atât, acesta este primul studiu care a analizat frecvența antecedentelor personale patologice de tuberculoză pulmonară la subiecții cu diabet zaharat care prezintă sechele de tuberculoză evidențiate la radiografia toracică.

BIBLIOGRAFIE

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. Accesat la <http://www.diabetesatlas.org> în data de 5 iunie 2019.
2. Șerban V. Tratat Român de Boli Metabolice. 2010. Editura Brumar, Timișoara.
3. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord.* 2012; 142 Suppl: S8-21.
4. Carstensen B, Jørgensen ME, Friis S. The epidemiology of diabetes and cancer. *Curr Diab Rep.* 2014; 14: 535.
5. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2009; 4: e4144.
6. Wong E, Backholer K, Gearon E, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1: 106-114.
7. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008; 5: e152.
8. Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 740-753.

9. Moța M, Popa SG, Moța E et al. Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study. *J Diabetes* 2016; 8: 336-344.
10. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Accesat la https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ în data de 9 iunie 2019.
11. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016; 13: e1002152.
12. Pal R, Ansari MA, Hameed S, Fatima Z. Diabetes Mellitus as Hub for Tuberculosis Infection: A Snapshot. *Int J Chronic Dis.* 2016; 2016: 5981574.
13. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Accesat la https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ în data de 9 iunie 2019.
14. Analiză de situație ocazionată de celebrarea Zilei Mondiale de Luptă Împotriva Tuberculozei 24 martie 2019. Accesat la <http://dspiasi.ro/ziua-mondiala-de-lupta-impotriva-tuberculozei-tb-2019/> în data de 10 iunie 2019.
15. World Health Organization. Tuberculosis country profiles. Accesat la https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=RO&LAN=EN&outtype=html în data de 10 iunie 2019.
16. Ugarte-Gil C, Carrillo-Larco RM, Kirwan DE. Latent tuberculosis infection and non-infectious co-morbidities: Diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease and rheumatoid arthritis. *Int J Infect Dis.* 2019; 80S: S29-S31.
17. Pan SC, Ku CC, Kao D, Ezzati M, Fang CT, Lin HH. Effect of diabetes on tuberculosis control in 13 countries with high tuberculosis: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 323-330.
18. Firănescu AG, Popa A, Sandu MM, Protasiewicz DC, Popa SG, Moța M. The global prevalence and incidence of diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2016; 23: 319-326.
19. Kansal HM, Srivastava S, Bhargava SK. Diabetes Mellitus and Tuberculosis. *JIMSA.* 2015; 28: 58-60.
20. Hossain MD, Ahmed JU, Rahim MA, Musa AK, Latif ZA. Bangladesh national guidelines on the management of tuberculosis and diabetes mellitus co-morbidity (summary). *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20: 853-857.

21. Sen T, Joshi SR, Udwadia ZF. Tuberculosis and diabetes mellitus: merging epidemics. *J Assoc Physicians India*. 2009; 57: 399-404.
22. van Crevel R, Koesoemadinata R, Hill PC, Harries AD. Clinical management of combined tuberculosis and diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22: 1404-1410.
23. Vyas S, Kumaranayake L. Constructing socio-economic status indices: how to use principal components analysis. *Health Policy Plan*. 2006; 21: 459-468.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2019. Accesat la https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2019-20_Mar_2019.pdf în data de 10 iunie 2019.
25. Institutul de Pneumoftiziologie "Marius Nasta". UATM-PNPSCT. Actualizarea situației tuberculozei în România. Septembrie 2018. Accesat la <https://www.srp.ro/2018/TESSY-ACTUALIZAREA%20ENDEMIIEI%20TB.pdf> în data de 10 iunie 2019.
26. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019; 42 (Suppl 1): S13-S28.
27. Lin Y, Harries AD, Kumar AVM, et al. Management of Diabetes Mellitus-Tuberculosis: a guide to the essential practice. 2018. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). Paris, France.