



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Diabetis i Tuberculosi, estudi longitudinal de dues malalties sindèmiques a Ciutat Vella, Barcelona

Violeta Antonio Arques

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Diabetis i Tuberculosi, estudi longitudinal de dues malalties sindèmiques a Ciutat Vella, Barcelona.

Memòria de tesi doctoral presentada per Violeta Antonio Arques per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona.

Dirigida per:

Josep Franch Nadal

Investigador del grup DAP.CAT, IDIAP Jordi Gol. Professor agregat de la UB. Metge de l'ABS Raval Sud - CAP Drassanes (Gerència Territorial de Barcelona, ICS). CIBERDEM Institut de Recerca IIB Sant Pau.

Joan A. Caylà

President de la Fundació Unitat de Investigació en Tuberculosi de Barcelona. Ex professor associat de Medicina Preventiva i Salut Pública de la UAB. Ex cap de servei d'epidemiologia de l'Agència de Salut Pública de Barcelona.

Tutor: **Josep Franch Nadal**

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional.

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Juny 2023





Agraïments

Per començar, vull agrair a tot l'equip que ha format part d'aquest projecte l'esforç realitzat i el suport rebut en tot moment. Gràcies Jordi Real, Àngels Orcau, Antonio Moreno, Rai Puig, Elena Navas i Bogdan Vlachó. No hauria pogut tirar endavant aquesta tesi sense la vostra ajuda.

Gràcies a Didac Mauricio, Joan Pau Millet, Josep Julve, Manel Mata i Joan Barrot per les aportacions i correccions dels articles.

Gràcies especials als meus dos directors, Josep Franch i Joan Caylà, per haver estat sempre molt generosos amb mi, obrir-me portes i donar-me oportunitats per créixer, per haver compartit els vostres coneixements amb mi, per ajudar-me i animar-me tantíssim, pel vostre bon caràcter. A la vida ens hauríem d'envoltar de persones com vosaltres. Gràcies per confiar en mi.

Estic agraïda al meu tutor, Jordi Grau, per transmetre'm el seu interès en la recerca des del primer moment.

Gràcies a la meva família que em dona suport amb les qüestions no acadèmiques, perquè així he pogut dedicar temps al projecte. Gràcies al meu pare, que em busca al Google per ensenyar als amics el que anem publicant, i a la meva iaia Pepi per totes les espelmes que ha encès. Gràcies a Lola que m'ha ensenyat a aprofitar cada minut lliure.

I gràcies sobretot a Pau, que em va animar des del principi a pujar a aquest tren, i no ha deixat de fer-me costat.

Gràcies també al suport incondicional de les meves amigues, que sempre han volgut estar al dia dels avenços que feia i m'han animat molt.

Agraeixo a Josep Subirats el suport tècnic amb tots els problemes informàtics que m'han anat sorgint, i a Susana Marcos els seus consells i ajuda en qüestions antropològiques.

Gràcies a tots.



Finançament

Aquesta tesi doctoral ha estat realitzada amb l'ajuda de les següents beques:

-Beca XB otorgada en la 11a Convocatòria de Mòduls de Recerca de l'Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat de l'any 2018.

-Beca PREDOC_ECO-19/2 de la IDIAP Jordi Gol

-Beca de apoyo José Luís Torres a la Investigación, de la fundación redGDPS.

-Beca FIS PI16/01751 del Instituto de Salud Carlos III, ha afavorit el desenvolupament d'aquest projecte de recerca i, de forma indirecta, ha contribuït en aquesta tesi doctoral.



Índex

1. Enumeració d'articles de la tesi	10
2. Resum de la tesi	12
3. Introducció	22
3.1. Diabetes Mellitus	23
3.1.1. Epidemiologia	23
3.1.2. Classificació	23
3.1.3. Criteris diagnòstics	24
3.1.4. Objectius de control glicèmic	24
3.1.5. Tractament	24
3.2. Tuberculosi	25
3.2.1. Fisiopatologia	25
3.2.2. Epidemiologia	26
3.2.3. La infecció tuberculosa latent	27
3.2.4. Tuberculosi activa	28
3.2.4.1. Factors de risc de reactivació	28
3.2.4.2. Clínica	28
3.2.4.3. Diagnòstic de la TB activa	28
3.2.4.3.1. Radiografia de tòrax	28
3.2.4.3.2. Microbiologia	29
3.2.4.4. Tractament	30
3.3. Tuberculosi i diabetis	31
3.3.1. Fisiopatologia de la relació entre tuberculosi i diabetis	31
3.3.2. Risc de TB en el pacient amb DM	32
3.3.3. Evolució de la TB en el pacient amb DM	32
3.3.4. La TB i la DM al món	34
3.3.5. Diabetes y tuberculosis: una sindemia marcada por la COVID19	35
3.3.6. Tuberculosis y diabetes: el abordaje de una sindemia	42
4. Hipòtesis	46
5. Objectius	48
6. Material, mètodes, i resultats	50
6.1. Article 1	51
6.2. Article 2	64
7. Discussió	76
7.1. Discussió dels principals resultats	77
7.2. Limitacions i fortaleces	82
7.3. Línies de futur	84
7.4. Recomanacions	85
8. Conclusions	86
9. Bibliografia	88

Abreviatures i acrònims

ADA: American Diabetes Association

arGLP1: agonista del receptor del glucagon like peptide-1

ASPB: Agència de Salut Pública de Barcelona

BCG: Bacil de Calmette-Guérin

CFP-10: 10 kDa culture filtrate antigen

DM: Diabetis Mellitus

E: etambutol

ESAT-6: Early Secretred Antigenic Target 6 kDa

H: isoniacida

HbA1c: hemoglobina glicada

IC: interval de confiança

IDF: International Diabetes Federation

iDPP4: inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4

IGRAs: interferon gamma release assays

iSGLT2: inhibidors del cotransportador de sodi-glucosa tipus 2

ITL: infecció tuberculosa latent

MDR: multidrogoresistent

OMS: Organització Mundial de la Salut

OR: Odds ratio

PPD: derivat proteic purificat

R: rifampicina

TB: Tuberculosis

Z: pirazinamida

1

Enumeració d'articles de la tesi

Tesi en format de compendi de publicacions.

La tesi consta de 2 articles, que s'enumeren a continuació. A més, s'afegeixen a la introducció dos articles de revisió del tema, que completarien l'apartat de la relació entre la diabetis mellitus i la tuberculosi.

1. **Violeta Antonio-Arques**, Josep Franch-Nadal, Antonio Moreno-Martinez, Jordi Real, Àngels Orcau, Didac Mauricio, Manel Mata-Cases, Josep Julve, Elena Navas Mendez, Rai Puig Treserra, Joan Barrot de la Puente, Joan Pau Millet, Jose Luis Del Val García, Bogdan Vlachó i Joan A. Caylà. Subjects With Diabetes Mellitus Are at Increased Risk for Developing Tuberculosis: A Cohort Study in an Inner-City District of Barcelona (Spain). *Frontiers in Public Health*, section: Clinical Diabetes. 2022, vol 10.

doi: 10.3389/fpubh.2022.789952

Factor d'impacte 6.461. Quartil segons Scimago Journal Rank: Q1.

2. **Violeta Antonio-Arques**, Joan A. Caylà, Jordi Real, Antonio Moreno-Martinez, Àngels Orcau, Didac Mauricio, Manel Mata-Cases, Josep Julve, Elena Navas Mendez, Rai Puig Treserra, Joan Pau Millet, Jose Luis Del Val García, Bogdan Vlachó i Josep Franch-Nadal. Glycemic control and the risk of tuberculosis in patients with diabetes: A cohort study in a Mediterranean city. *Frontiers in Public Health*, section: Family Medicine and Primary Care. 2022, vol 10.

doi: 10.3389/fpubh.2022.1017024

Factor d'impacte 6.461. Quartil segons Scimago Journal Rank: Q1.

2

Resum de la tesi

Resum

Diabetis i Tuberculosi, estudi longitudinal de dues malalties sindèmiques a Ciutat Vella, Barcelona.

La Diabetis Mellitus (DM) és una malaltia molt prevalent, afectant al 2021 uns 537 milions de persones al món i responsable d'1.5 milions de morts anuals. Tot i que es preveu que les xifres vagin en augment de forma global, les àrees on s'estima un major increment de casos, són també aquelles parts del món amb major incidència de tuberculosi (TB): Àfrica, Orient Pròxim i Sud Est Asiàtic.

La TB és una malaltia infecciosa que, a dia d'avui, segueix presentant una elevada incidència a escala mundial. S'estima que, al 2021, 10.6 milions de persones van contreure la infecció, i 1.6 milions van morir a causa de la mateixa. A nivell d'Europa, tot i que la TB ja no és una malaltia molt freqüent, existeixen zones d'alta incidència, que solen concentrar-se en els barris socioeconòmicament deprimits de les grans ciutats. Són contextos que reuneixen múltiples factors de risc per a la TB: pobresa, senellarisme, amuntegament, abús de drogues i/o alcohol, tabaquisme, VIH, desnutrició i immigració des de països d'alta incidència, entre d'altres, sense oblidar la DM, que és un dels principals factors de risc per a la TB.

Els pacients amb DM, a més de presentar major risc de TB, presenten també infeccions tuberculoses més greus, tenen més probabilitats de recaiguda i de TB multiresistent i una major mortalitat, especialment aquells amb un pitjor control metabòlic.

Dins de Barcelona, Ciutat Vella és el districte socioeconòmicament més deprimat, presenta al voltant d'un 50% de població immigrant i registra una incidència de TB que triplica la global de la ciutat. És per això que sorgeix la hipòtesi de la tesi: els pacients amb DM de Ciutat Vella, en un context d'elevada incidència de TB, tindrien més risc de desenvolupar TB.

Objectius

Objectiu general: millorar el coneixement de la relació epidemiològica de la sindèmia tuberculosi – diabetis.

Objectius principals

- Determinar si les persones amb DM que viuen en un districte amb alta incidència de TB tenen un excés risc de desenvolupar la malaltia tuberculosa.
- Estudiar si el grau de control metabòlic de la DM pot influir en la incidència de la TB entre les persones amb DM que viuen en una zona d'alta incidència de TB.



Objectius específics en un districte amb alta incidència de TB

- Conèixer la taxa anual d'incidència de TB entre les persones amb DM.
- Analitzar quines altres condicions poden influir en l'increment del risc de desenvolupar una TB.
- Determinar quin valor de la hemoglobina glicada s'associa a un major risc de desenvolupar una TB entre les persones amb DM.
- Valorar la conveniència de realitzar programes de cribratge de la TB en persones amb DM.

Mètodes

Estudi observacional i retrospectiu de cohorts aparellades de la població del districte de Ciutat Vella, basat en històries clíniques d'Atenció Primària i del registre de TB del Programa de Prevenció i Control de la Tuberculosi de l'Agència de Salut Pública de Barcelona. Una cohort inclou els pacients amb DM tipus 1 i 2 ja diagnosticats a l'inici de l'estudi i nous casos detectats durant el període de seguiment (8004 subjectes), emparellada 1:1 per sexe i edat amb l'altra cohort de pacients sense DM. El període d'estudi és des de l'1 de gener de 2007 fins al 31 de desembre de 2016, amb seguiment fins al 31 de desembre de 2018.

S'avalua el risc de desenvolupar TB en els pacients amb DM en comparació amb els pacients sense DM. Utilitzem l'anàlisi del temps fins a l'esdeveniment per tal d'estimar la incidència de TB, i regressió de riscos competitiu per conglomerats i models de regressió de Cox condicional per calcular la raó de risc (HR) i els seus intervals de confiança (IC) del 95%. Es van recollir variables epidemiològiques descriptives, i relacionades amb la DM (diagnòstic, control, tractament i complicacions) i amb la TB (formes clíniques, diagnòstic, tractament, resistències).

Resultats principals:

La incidència de TB va ser de 69.9/100.000 persones-any de seguiment en els pacients amb DM, i de 40.9/100.000 persones-any de seguiment en els pacients sense DM. El risc de TB era 1.9 cops major en els pacients amb DM (IC 95%: 1.18–3.07). Un cop ajustat per país d'origen, malaltia renal crònica, número de cites mèdiques, índex de massa corporal, alcoholisme i tabaquisme, el risc es va mantenir més elevat en pacients amb DM: 1.66 (IC 95%: 0.99–2.77). L'origen indostànic i l'abús d'alcohol es van comportar com a factors de risc independents per al desenvolupament de TB (HR 3.51 (IC 95% 1.87-6.57) i 2.74 (IC 95% 1.22-6.12), respectivament). D'altra banda, es va analitzar la cohort de pacients amb DM, dels quals 48 van desenvolupar una TB activa. Per tal de valorar el paper del control glicèmic, es va estimar el risc de TB entre els pacients amb DM en diferents punts de tall d'hemoglobina glicada (HbA1c): 7.5%, 8% y 9%. El risc de TB augmentava a mesura que augmentava en nivell d'HbA1c, sent els riscos relatius ajustats de 1.80 (IC 95%: 0.60–5.42) per a HbA1c de 7.5%, 2.06 (IC 95%: 0.67–6.32) per a HbA1c de 8% i 2.82 (IC: 95% 0.88– 9.06) per a HbA1c de 9%.

Conclusions

Els pacients amb DM presentaven un major risc de desenvolupar TB, en el context d'un districte de Barcelona amb pobres condicions socioeconòmiques, una alta proporció de població immigrant i amb una alta incidència de TB. El risc de TB era també més alt entre els pacients procedents de l'Índia i entre aquells que presentaven abús d'alcohol. En els pacients amb DM que tenien un mal control glicèmic, s'objectivava més risc de desenvolupar TB, observant-se un clar gradient conforme augmentava la hemoglobina glicada. Cal valorar la implementació de programes de cribratge de la TB en persones amb DM que viuen zones amb una alta incidència de malaltia tuberculosa. És important millorar el control metabòlic dels pacients amb DM per evitar desenvolupar TB o altres complicacions.



Resumen

Diabetes y Tuberculosis, estudio longitudinal de dos enfermedades sindémicas en Ciutat Vella, Barcelona.

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad muy prevalente, que en 2021 afectaba unos 537 millones de personas en el mundo y que es responsable de 1,5 millones de muertes anuales. A pesar de que se prevé que las cifras vayan en aumento de forma global, las áreas donde se estima un mayor incremento de los casos son también aquellas partes del mundo con una mayor incidencia de Tuberculosis (TB): África, Oriente Próximo y Sureste Asiático.

La TB es una enfermedad infecciosa que, a día de hoy, sigue presentando una elevada incidencia a escala mundial. Se estima que, al 2021, 10.6 millones de personas contrajeron la infección, y 1.6 millones murieron a causa de la misma. A nivel de Europa, a pesar de que la TB ya no es una enfermedad muy frecuente, existen zonas de alta incidencia, que suelen concentrarse en los barrios socioeconómicamente deprimidos de las grandes ciudades. Son contextos que reúnen múltiples factores de riesgo para la TB: pobreza, sinhogarismo, hacinamiento, abuso de drogas y/o alcohol, inmigración des de países de alta incidencia, entre otros, sin olvidar la DM, que es uno de los principales factores de riesgo para la TB.

Los pacientes con DM, además de presentar un mayor riesgo de TB, presentan también infecciones tuberculosas más graves, tienen más posibilidades de recaída, de TB multiresistente y una mayor mortalidad, especialmente aquellos con un peor control metabólico.

Dentro de Barcelona, el distrito de Ciutat Vella es una de las zonas socioeconómicamente más deprimidas, presenta alrededor de un 50% de población inmigrante i registra una incidencia de TB que triplica la global de la ciudad. Es por eso que surge la hipótesis de la tesis: los pacientes con DM de Ciutat Vella, en un contexto de elevada incidencia de TB, tendrían más riesgo de desarrollar TB.

Objetivos:

Objetivo general: mejorar el conocimiento de la relación epidemiológica de la sindemia tuberculosis-diabetes.

Objetivos principales

-Determinar si las personas con DM que viven en un distrito con alta incidencia de TB tienen un exceso de riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa.

-Estudiar si el grado de control metabólico de la DM puede influir en la incidencia de TB entre las personas con DM que viven en una zona de alta incidencia de TB.

Objetivos específicos en un distrito de alta incidencia de TB

- Conocer la tasa anual de incidencia de TB entre las personas con DM.
- Analizar qué otras condiciones pueden influir en el incremento del riesgo de desarrollar una TB.
- Determinar qué valor de hemoglobina glicosilada se asocia a un mayor riesgo de desarrollar TB entre las personas con DM.
- Valorar la conveniencia de realizar programas de cribado de TB en personas con DM.

Métodos

Estudio observacional y retrospectivo de cohortes apareadas de la población del distrito de Ciutat Vella, basado en historias clínicas de Atención Primaria y del registro de TB del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de la Agencia de Salud Pública de Barcelona. Una cohorte incluye a los pacientes con DM tipo 1 y 2 ya diagnosticados al inicio del estudio y los nuevos casos detectados durante el período de seguimiento (8004 sujetos), emparejados 1:1 por sexo y edad con la otra cohorte de pacientes sin DM. El período de estudio va desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2016, con seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2018.

Se evalúa el riesgo de desarrollar TB en los pacientes con DM en comparación con los pacientes sin DM. Utilizamos análisis del tiempo hasta el evento con tal de estimar la incidencia de TB, y regresión de riesgos competitivos por conglomerados y modelos de regresión de Cox condicional para calcular la razón de riesgo (HR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Se recogieron variables epidemiológicas descriptivas, i relacionadas con la DM (diagnóstico, control, tratamiento y complicaciones) y con la TB (formas clínicas, diagnóstico, tratamiento, resistencias).

Resultados principales

La incidencia de TB fue de 69.9/100.000 personas-año de seguimiento en los pacientes con DM, y de 40.9/100.000 personas-año de seguimiento en los pacientes sin DM. El riesgo de TB era 1.9 veces mayor en los pacientes con DM (IC 95%: 1.18–3.07). Habiendo ajustado por país de origen, enfermedad renal crónica, número de citas médicas, índice de masa corporal, alcoholismo y tabaquismo, el riesgo se mantuvo más elevado en pacientes con DM: 1.66 (IC 95%: 0.99–2.77). El origen indostaní y el abuso de alcohol se comportaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de TB (HR 3.51 (IC 95% 1.87-6.57) y 2.74 (IC 95% 1.22-6.12), respectivamente). Por otra parte, se analizó la cohorte de pacientes con DM, de los cuales 48 desarrollaron una TB activa. Para valorar el papel del control glucémico, se estimó el riesgo de TB entre los pacientes con DM en diferentes puntos de corte de hemoglobina glicosilada (HbA1c): 7.5%, 8% y 9%. El riesgo de TB aumentaba a medida que aumentaba el nivel de HbA1c, siendo los riesgos relativos ajustados de 1.80 (IC 95%: 0.60–5.42) para



HbA1c de 7.5%, 2.06 (IC 95%: 0.67–6.32) para HbA1c de 8% i 2.82 (IC: 95% 0.88– 9.06) para HbA1c de 9%. Por otra parte, los datos presentados sugieren la conveniencia de realizar programas de cribado de la TB en personas con DM que viven en zonas de alta presencia de enfermedad tuberculosa.

Conclusiones

Los pacientes con DM presentaban un mayor riesgo de desarrollar TB, en el contexto de un distrito de Barcelona con pobres condiciones socioeconómicas, una alta proporción de población inmigrante y una elevada incidencia de TB. El riesgo de TB era también mayor entre los pacientes procedentes de Indostán y entre aquellos que presentaban abuso de alcohol. En los pacientes con DM que tenían un mal control glucémico, se objetivaba un mayor riesgo de desarrollar TB, observándose un claro gradiente conforme aumentaba la hemoglobina glicosilada. Por otra parte, los datos presentados sugieren la conveniencia de implementar programas de cribado de la TB en personas con DM que viven en zonas con alta presencia de enfermedad tuberculosa. Es importante mejorar el control metabólico de los pacientes con DM para evitar el desarrollo de TB u otras complicaciones.

Abstract

Diabetes and Tuberculosis, a longitudinal study of two syndemic diseases in Ciutat Vella, Barcelona.

Diabetes Mellitus (DM) is a highly prevalent disease, which in 2021 affected almost 537 million people worldwide and is responsible for 1.5 million deaths annually. Although the numbers are expected to increase globally, the areas where cases are expected to increase the most are also those parts of the world with the highest incidence of Tuberculosis (TB): Africa, the Middle East and Southeast Asia. TB is an infectious disease that continues to have a high incidence worldwide. It is estimated that, as of 2021, 10.6 million people were infected and 1.6 million died from the infection. In Europe, although TB is no longer a very common disease, there are areas with a high incidence, usually concentrated in the socioeconomically depressed neighborhoods of large cities. These are contexts that bring together multiple risk factors for TB: poverty, homelessness, overcrowding, drug and/or alcohol abuse, immigration from high-incidence countries, among others, not to mention DM, which is one of the main risk factors for TB.

Patients with DM, in addition to having a higher risk of TB, also have more severe tuberculosis infections, a greater chance of relapse, multidrug-resistant TB and higher mortality, especially those with poorer metabolic control.

Within Barcelona, the district of Ciutat Vella is one of the most socioeconomically depressed areas, has about 50% of immigrant population and has an incidence of TB that triples the overall incidence of the city. That is why the hypothesis of the thesis arises: patients with DM in Ciutat Vella, in a context of high incidence of TB, would have a higher risk of developing TB.

Objectives

General objective: to improve knowledge of the epidemiological relationship of tuberculosis-diabetes syndemia.

Main objectives

- To determine whether people with DM living in a district with a high incidence of TB have a higher risk of developing TB disease.
- To study whether the level of metabolic control of DM can influence the incidence of TB among people with DM living in an area with a high incidence of TB.



Specific objectives in a high TB incidence district

- To find out the annual incidence rate of TB among people with DM.
- To analyze what other conditions may influence the increased risk of developing TB.
- To determine which glycosylated hemoglobin value is associated with an increased risk of developing TB among people with DM.
- To assess the convenience of carrying out TB screening programs in people with DM.

Methods

Observational and retrospective matched cohort study of the population of the Ciutat Vella district, based on clinical records from Primary Care and from the TB registry of the Tuberculosis Prevention and Control Program of the Public Health Agency of Barcelona. One cohort includes patients with type 1 and 2 DM already diagnosed at baseline and new cases detected during the follow-up period (8004 subjects), matched 1:1 by sex and age with the other cohort of patients without DM. The study period is from January 1, 2007 to December 31, 2016, with follow-up until December 31, 2018.

We assess the risk of developing TB in patients with DM compared to patients without DM. We used time-to-event analysis in order to estimate TB incidence, and clustered competing risks regression and conditional Cox regression models to calculate the hazard ratio (HR) and their 95% confidence intervals (CI). Descriptive epidemiological variables were collected, and related to DM (diagnosis, control, treatment and complications) and to TB (clinical forms, diagnosis, treatment, resistances).

Main results

The incidence of TB was 69.9/100,000 person-years of follow-up in patients with DM, and 40.9/100,000 person-years of follow-up in patients without DM. The risk of TB was 1.9 times higher in patients with DM (95% CI: 1.18-3.07). Having adjusted for country of origin, chronic kidney disease, number of medical appointments, body mass index, alcoholism and smoking, the risk remained higher in patients with DM: 1.66 (95% CI: 0.99-2.77). Hindustani origin and alcohol abuse behaved as independent risk factors for the development of TB (HR 3.51 (95% CI 1.87-6.57) and 2.74 (95% CI 1.22-6.12), respectively). On the other hand, the cohort of patients with DM was analyzed, of which 48 developed active TB. To assess the role of glycemic control, the risk of TB among patients with DM was estimated at different glycosylated hemoglobin (HbA1c) cut-off points: 7.5%, 8% and 9%. The risk of TB increased with increasing glycosylated hemoglobin level, the adjusted relative risks being 1.80 (95% CI: 0.60-5.42) for HbA1c of 7.5%, 2.06 (95% CI: 0.67-6.32) for HbA1c of 8% i 2.82 (95% CI: 0.88- 9.06) for HbA1c of 9%.

Conclusions

Patients with DM presented a higher risk of developing TB, in the context of a district of Barcelona with poor socioeconomic conditions, a high proportion of immigrant population and a high incidence of TB. The risk of TB was also higher among patients from Hindustan and among those with alcohol abuse. In patients with DM who had poor glycemetic control, there was an increased risk of developing TB, with a clear gradient as glycosylated hemoglobin increased. On the other hand, the data presented suggest the convenience of implementing TB screening programs in people with DM living in areas with a high presence of TB disease. It is important to improve the metabolic control of patients with DM to avoid the development of TB or other complications.

3

Introducció

3.1. Diabetes Mellitus

3.1.1. Epidemiologia

Les principals malalties no transmissibles considerades per la Organització Mundial de la Salut (OMS) són les patologies cardiovasculars i respiratòries, el càncer i la diabetis mellitus (DM), i causen 41 milions de morts anuals a nivell mundial. D'aquestes, 1,5 milions són conseqüència de la DM (1). Segons l'Atles de la International Diabetes Federation, actualment hi ha al món 537 milions de persones afectades per aquesta malaltia. La previsió és que la prevalença augmenti un 46% globalment, fins arribar als 783 milions al 2045. Les zones on es preveu un major augment dels casos serien, per ordre decreixent: Àfrica, Orient Mitjà – Nord d'Àfrica, Sudest Asiàtic i Centre i Sud Amèrica (2). En quant a la DM2, l'increment que es preveu segurament pot atribuir-se a una major esperança de vida i majors nivells d'obesitats secundaris a canvis en la dieta i l'activitat física (3).

A nivell d'Espanya, disposem de les següents dades: a l'any 2012, es va estimar la prevalença de DM en un 13%, essent un 6,8% d'aquesta, desconeguda (4). La incidència estimada a l'any 2020 es va situar en 11.6/1000 persones-any (5).

3.1.2. Classificació

Existeixen diversos tipus de DM, segons el seu mecanisme fisiopatològic (6):

- DM tipus 1, que cursa amb un dèficit total d'insulina degut a la destrucció autoimmunitària de les cèl·lules beta del pàncrees. Representa entre un 5 i un 10% dels casos totals de DM a nivell mundial, i és el principal tipus de DM durant la infància i l'adolescència (7).

- DM tipus 2, que es desenvolupa en base a una resistència perifèrica a la insulina (habitualment en context d'obesitat i síndrome metabòlica) i també a una fallada de la secreció d'insulina per part de les cèl·lules beta-pancreàtiques (8), de forma més progressiva que en la DM tipus 1.

- Altres tipus específics de DM: formes monogèniques, diabetis induïda per fàrmacs o malalties del pàncrees exocrí (6).

- Diabetis gestacional, que apareix per definició en el segon o tercer trimestre d'embaràs i no estava present prèviament a la gestació (6).

3.1.3. Criteris diagnòstics

Els criteris diagnòstics definits per l'American Diabetes Association (ADA) inclouen:

- Glicèmia plasmàtica en dejú (de al menys 8 hores) ≥ 126 mg/dl o,

- Hemoglobina glicada (HbA1C) $\geq 6.5\%$ o,

(ambdós valors alterats en una mateixa analítica, o bé el mateix valor alterat en dues analítiques separades).



- Glicèmia plasmàtica ≥ 200 mg/dl 2 hores després de la ingesta d'un preparat amb 75g de glucosa anhidra dissolta en aigua, durant un test de tolerància oral a la glucosa o,
- Pacient amb símptomes clàssics d'hiperglicèmia amb una glicèmia plasmàtica en qualsevol moment ≥ 200 mg/dl.

3.1.4. Objectius de control glicèmic

L'objectiu en els pacients amb DM és mantenir un bon control glicèmic. Els objectius control haurien d'individualitzar-se i, tot i que les principals guies assenyalen com a punt de tall de la HbA1c el 7% (6) per tal de definir un bon o mal control metabòlic, tot depèn del pacient: edat, complicacions de la DM i temps d'evolució de la mateixa. Així, en pacients entre 66 i 75 anys amb més de 15 anys d'evolució de la DM o amb comorbilitats greus, ens podem permetre un objectiu més lax, entre 7 i 8 %, així com en pacients de més de 75 anys, on s'acceptarien xifres de fins a 8.5% (9). La importància de mantenir un bon control glicèmic recau en evitar complicacions pròpies de la DM, com va demostrar l'estudi UKPDS (10). Les més conegudes i les que impliquen una major morbimortalitat són les micro i macrovasculars. De fet, la malaltia cardiovascular (definida com malaltia coronària, malaltia cerebrovascular o arteriopatia perifèrica (6)) implica entre el 60 i el 75% de la mortalitat en el pacient amb DM (11). Les complicacions microvasculars tenen un impacte important en la qualitat de vida dels pacients. La retinopatia diabètica és una causa en ascens de ceguesa i pèrdua d'agudes visual (12). La nefropatia diabètica és la principal causa d'insuficiència renal als Estats Units (13), s'associa a un major risc cardiovascular i a una major despesa sanitària (14). La neuropatia diabètica implica una disfunció nerviosa, que pot ser sensitiva o autonòmica, i pot implicar, com a conseqüència final més rellevant, amputacions secundàries a ulceracions (13).

A més de les complicacions vasculars, el pacients amb DM presenten més depressió (15), més risc de demència (16) i una major prevalença de fetge gras no alcohòlic (17), entre d'altres. D'altra banda, la DM implica un major risc d'infeccions comuns, especialment les del tracte respiratori inferior, urinàries i mucocutànies (18), i és un dels principals factors de risc reconeguts per la OMS per desenvolupar TB (19).

3.1.5. Tractament

Existeixen diferents fàrmacs per a la reducció de la glicèmia, que es divideixen principalment entre insulines i antidiabètics no insulínics.

Dins dels fàrmacs hipoglicèmians no insulínics, disposem de la metformina, els secretagogs com ara les sulfonilurees i les glinides, la pioglitazona, els inhibidors de l'alfa-glucosidasa (acarbossa i miglitol), i els fàrmacs amb activitat incretínica, que serien els inhibidors de la

DPP-4 (alogliptina, linagliptina, vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina), els anàlegs del GLP-1 (lixisenatida, exenatida, liraglutida, dulaglutida) i els inhibidors SGLT-2 (dapaglifozina, canaglifozina, empaglifozina) (9).

La metformina és el fàrmac d'elecció per iniciar el tractament de la DM2, i els següents fàrmacs a utilitzar dependran del perfil de cada pacient. En el cas dels pacients majors de 75 anys o fràgils, es preferirà un inhibidor de la DPP-4, mentre que en pacients amb malaltia cardiovascular establerta, els anàlegs del GLP-1 i els inhibidors SGLT-2 serien la opció principal. Davant pacients amb insuficiència cardíaca, després de la metformina la millor opció seria la utilització dels inhibidors SGLT-2. En pacients que presentin filtrats glomerulars inferiors a 30 ml/min, es recomanable consultar la fitxa tècnica de les diferents molècules. Però en pacients amb filtrats entre 30 i 59, es podria començar amb metformina i, si es precisa intensificar el tractament, fer-ho amb inhibidors SGLT-2 o bé amb anàlegs del GLP-1. En el cas de pacients amb obesitat grau II o superior (IMC>35 kg/m²), després de la metformina s'optaria per un anàleg del GLP-1 o per un inhibidor SGLT-2 (20). Totes aquestes recomanacions es veuen representades en l'algoritme de la redGDPS, com a eina de consulta habitual a les consultes d'Atenció Primària.

3.2. Tuberculosi

La tuberculosi (TB) és una malaltia infecciosa causada per *Mycobacterium tuberculosis*, un bacil gram positiu aerobi que forma part del *M. tuberculosis complex* (21). Tot i que aquest microorganisme fou descrit per primer cop al 1882 per R. Koch (21), s'estima que l'origen de la infecció té lloc fa uns 73.000 anys (22).

3.2.1. Fisiopatologia

Les gotes respiratòries més petites transmises per un pacient bacilífer (especialment aquells pacients amb esputs positius i lesions cavitades a nivell pulmonar (23)) poden superar la via respiratòria superior i arribar, contenint a *M. tuberculosis*, fins a l'alvèol pulmonar del pacient inicialment sa. Allí, el bacil es troba primerament amb el macròfag alveolar, que té la funció de netejar indiscriminadament qualsevol substància que entri.

En general, els macròfags alveolars fagociten als patògens, i formen al seu interior el fagosoma. Aquest fagosoma es fusiona amb el lisosoma, formant així el fagolisosoma, que porta a la destrucció del patogen. Però en el cas de *M. tuberculosis*, el bacil allibera ESAT-6, un component que evita la unió del fagosoma i el lisosoma, i evita així l'apoptosi i la seva pròpia destrucció. En canvi, el bacil pot entrar al citoplasma del macròfag i allí multiplicar-se, generant finalment la necrosi del macròfag i alliberant els nous bacils a l'espai extracel·lular, per després seguir infectant nous macròfags.



A la vegada, aquests macròfags infectats produeixen quimiocines (TNF- α) i creen un ambient proinflamatori. Com a conseqüència, hi ha una pèrdua de la estanqueïtat de l'alvèol, i això permet la entrada de cèl·lules polimorfonuclears (neutròfils i monòcits), que tenen la funció de fer un rentat més enèrgic de l'alvèol. Amb aquest rentat, hi ha un drenatge als capil·lars limfàtics, i així és com les cèl·lules dendrítiques, que són capaces de processar l'antigen i presentar en la seva superfície un epítot a través de molècules d'histocompatibilitat (MHC) de classe II, migren cap als ganglis limfàtics.

En els ganglis limfàtics, aquesta presentació antigènica estimula els limfòcits TCD4+ que, per l'acció de les citoquines proinflamatòries com l'interferó-Y i la IL-12, es diferenciaran en limfòcits Th1 i TH17.

Els limfòcits Th1 migraran cap al pulmó, al lloc de la infecció, per quimiotaxi, és a dir, atrets per la resposta inflamatòria. Produeixen més INF-Y i IL-17, que activen els macròfags infectats i poden, així, controlar la població bacil·lar, destruint patògens i drenant els bacils en estat latent cap al tracte gastrointestinal, per tal d'eliminar-los.

Els limfòcits Th17 activaran els neutròfils que, en el lloc de la infecció, alliberaran també citocines proinflamatòries i espècies reactives d'oxigen (ROS) amb la finalitat d'atacar als bacils. L'objectiu és la formació de granulomes que continguin la infecció.

A nivell local, hi haurà un control per encapsulació de la lesió. La resposta inicial o innata és la formació del granuloma primari amb els macròfags al centre. Amb l'ajuda de la resposta adaptativa, el granuloma es transformarà en més sòlid i organitzat, gràcies a la infiltració dels limfòcits T i altres cèl·lules. Aquest granuloma pot presentar, en el seu centre i de forma característica, necrosi caseosa i, posteriorment, fibrosi i calcificació. D'aquesta manera, es conté la infecció es dona la situació d'infecció tuberculosa latent (ITL) (24,25). A nivell radiogràfic, es pot observar una lesió nodular calcificada, com a residu d'aquest procés (23). Només el 10% de les persones en aquesta situació desenvoluparan una TB activa, la meitat d'ells ho faran durant els primers 18 mesos després del contacte (21).

Però si augmenta la necrosi caseosa i els micobacteris s'activen, es pot destruir la càpsula fibròtica, el càseum es líquüefacta i es converteix en un brou de cultiu, que facilita la replicació dels bacils, fins que acaba provocant la cavitació de la lesió. Correspondria això a la situació de tuberculosi activa (25).

3.2.2. Epidemiologia

Fins a l'arribada de la pandèmia per COVID-19, la TB era la principal causa de mort per un únic agent infeccios (19), i una de les principals causes de mortalitat global (26). Degut a la pandèmia, s'ha vist afectat el diagnòstic de nous casos a nivell mundial, reduint-se un 18%. Això ha comportat un retrocés en el control de la infecció, implicant a l'any 2020 1.3 milions de morts, més 214.000

en pacients amb VIH (la mortalitat durant l'any 2019 va ser de 1.2 milions i 209.000, respectivament) (19). Durant l'any 2021, es calculen uns 10.6 milions persones afectades per TB al món (un increment del 4.5% respecte de l'any anterior, en el qual s'estimaven uns 10.1 milions de casos). En quant a la mortalitat, es calculen 1.4 milions de morts, més 187.000 en pacients amb VIH, assumint que aquestes dades es veuen influenciades per un infradiagnòstic i infranotificació degudes a la pandèmia (27). A nivell d'Europa, durant l'any 2020 s'estimen unes 3750 morts associades a la TB en pacients sense VIH (28). A Espanya, la incidència notificada a l'any 2017 era de 10 casos per 100.000 habitants/any (29).

En l'actualitat, 8 països concentren dos terços de la incidència mundial de TB: Índia (28%), Indonèsia (9.2%), Xina (7.4%), Filipines (7.0%), Pakistan (5.8%), Nigèria (4.4%), Bangladesh (3.6%) i la República Democràtica del Congo (2.9%) (27).

3.2.3. La infecció tuberculosa latent

Els pacients amb una ITL no presenten signes ni símptomes de la malaltia, i tampoc són contagiosos. La ITL es podria definir com un estat de resposta immunitària persistent en front de *M. tuberculosis* sense que hi hagi evidència clínica de malaltia tuberculosa (30). És important identificar-los i tractar-los pel risc potencial de desenvolupar la TB activa i així poder controlar aquesta vella malaltia (31). Així, en els pacients que presentin un alt risc d'exposició a TB (per les seves condicions socioeconòmiques o laborals, la seva procedència, o bé que hagin estat contactes de pacients amb TB) o bé un risc de desenvolupar una TB activa (nens menors de 5 anys, pacients immunodeprimits, o aquells que s'han infectat en els dos anys previs), s'hauria de realitzar un test per descartar la ITL. Es disposa de la prova de la tuberculina o test de Mantoux (injecció intradèrmica de derivat proteic purificat (PPD) que, en cas d'existir infecció, genera una reacció local amb induració cutània, que ha de ser mesurada 48-72h post-injecció) o bé de tests en sang o IGRAs (que medeixen la quantitat d'interferó gamma en sang o de cèl·lules productores del mateix) (31). Els tests poden tardar entre 2 i 8 setmanes en positivitzar, ja que és el temps que tarda el pacient en desenvolupar una immunitat específica contra el bacil (23), per tant, estaria indicat repetir-los després d'aquest període de temps en els contactes que inicialment han estat negatius (31).

Darrerament s'està desenvolupant el C-Tb (Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark), un test cutani que es basa en els antigens ESAT-6 i CFP10, que combinaria les avantatges de la prova de la tuberculina amb la especificitat dels IGRAs, i els resultats del qual no es veurien afectats per la vacunació amb BCG (32).



En quant al tractament de la ITL, tot i que clàssicament s'havia utilitzat la isoniazida en pauta diària durant 6-9 mesos, després: rifampicina i isoniazida 3 mesos, rifampicina 4 mesos, i ja hi ha evidència de que la combinació d'isoniazida i rifapentina un cop a la setmana durant 3 mesos és igual d'efectiva i presenta una major taxa de compliment (33).

3.2.4. Tuberculosi activa

3.2.4.1. Factors de risc de reactivació

Els pacients amb ITL que presentarien un major risc de desenvolupar la malaltia serien: els que s'han infectat recentment, ja que la possibilitat de presentar TB activa és d'entre el 5 i el 10% en els dos primers anys post-infecció; els pacients amb VIH sense tractament i altres pacients immunodeprimits (per malalties o per tractaments, per exemple biològics); pacients amb lesions pulmonars tuberculosos residuals que no han rebut tractament, i nens menors de 5 anys (34).

3.2.4.2. Clínica

La clínica sistèmica de la TB sol ser poc específica. Sovint cursa amb febre, malestar general, sudoració nocturna i síndrome tòxica (34).

La forma més freqüent de presentació de la malaltia activa sol ser la TB pulmonar, amb afectació del parènquima o de l'arbre traqueobronquial. Inclouria la TB miliar, però no el vessament pleural ni les adenopaties intratoràciques, que es consideren formes de TB extrapulmonar (35). Tot i que la TB pulmonar pot ser la manifestació d'una TB primària, majoritàriament sol ser conseqüència d'una reactivació de la infecció, especialment en pacients immunocompromesos. Sol cursar amb tos, generalment productiva i de vegades amb esput hemoptoic o hemoptisi franca (34).

Les formes extrapulmonars, soles o en combinació amb les formes pulmonars, tenen lloc amb més freqüència en pacients immunocompromesos greus, a través de la disseminació limfàtica-hematògena del bacil (23). Les formes de presentació extrapulmonar poden ser: limfàtica, gastrointestinal, peritoneal, òssia o articular, pleural, del sistema nerviós central, genitourinària, ocular, cutània o bé la infecció disseminada (36), i la clínica dependrà de l'òrgan afectat.

3.2.4.3. Diagnòstic de la TB activa

3.2.4.3.1. Radiografia de tòrax

Sempre cal partir d'una bona exploració clínica que en cas de sospita ens portarà a una radiografia de tòrax. La presentació més freqüent, que correspondria a la TB post-primària, és la observació

d'opacitats parenquimatoses mal definides, localitzades en segments apicals o posteriors de lòbuls superiors, o segments superiors de lòbuls inferiors, sovint associades a cavitació. En la disseminació broncogènica se solen objectivar micronòduls d'entre 5 i 10 mm, mal definits, a nivell lobar i segmentari, especialment en zones inferiors dels pulmons (34,37).

Un altre patró seria el de la TB primària, on s'observaria un infiltrat subpleural, típicament en lòbul mig o inferior, que correspondria a l'anomenat "focus de Ghon", i que podria anar acompanyat d'adenopaties hilars (formant llavors el complex de Ranke) o mediastíniques. Pot acompanyar-se de vessament pleural. En el patró de la TB progressiva s'identificaria una consolidació extensa i cavitada en el focus pulmonar primari o bé en àpexs. El patró relatiu a la TB miliar estaria format per molts micronòduls no calcificats repartits en ambdós camps pulmonars (34).

Altres mètodes radiològics com la tomografia computeritzada serien útils per observar millor la disseminació endobronquial, les cavitacions, o quan la radiografia de tòrax no mostra les troballes típiques, però existeix una alta sospita de TB, i permetrien accelerar l'aïllament dels pacients mentre el resultat de la microbiologia estigués pendent (38).

3.2.4.3.2. Microbiologia

Tradicionalment, el diagnòstic microbiològic de la TB pulmonar ha estat en base a quatre tècniques: la bacil·loscòpia o tècnica de Ziehl-Neelsen, el cultiu, la identificació de la espècie i l'antibiograma (34).

La bacil·loscòpia consisteix en la observació en microscopi de *M. tuberculosis* mitjançant la tinció de Ziehl-Neelsen sobre la mostra sospitosa (esput, teixit o fluid). Tot i que és una tècnica utilitzada de forma generalitzada, actualment s'ha millorat amb la tinció d'auramina-rhodamina analitzada sota el microscopi de fluorescència, que facilita la visualització dels bacils (39).

Per tal de confirmar el diagnòstic, i també per fer el seguiment del pacient (doncs la tinció pot identificar microorganismes morts), és necessari realitzar el cultiu (34). El cultiu, a més, permet identificar la espècie i realitzar l'antibiograma. Pot elaborar-se en un medi sòlid (mitjà de Lowenstein-Jensen o d'agar) o en un medi líquid (quan existeixen baixes probabilitats de contaminació). En tractar-se de bacteris de creixement lent, cal esperar un mínim de 4 setmanes per al resultat (39), per això habitualment el tractament s'inicia en base al resultat de la bacil·loscòpia.

Degut al temps d'espera requerit per al cultiu, s'han desenvolupat noves tècniques per al diagnòstic i identificació, consistents en l'amplificació i detecció d'àcids nucleics de *M. tuberculosis*



complex. Es tracta de tècniques que aporten una major sensibilitat i especificitat, i algunes d'elles permeten detectar també resistències a alguns dels fàrmacs antituberculosos (40), com isoniazida, rifampicina, fluoroquinolones o aminoglucòsids/polipeptídics, incloent la detecció de micobacteris no tuberculosos (41). Amb l'ús d'aquesta tecnologia s'aconsegueix un diagnòstic en poques hores, amb la possibilitat d'ajustar el tractament segons resistències ja en les primeres hores post-diagnòstic.

3.2.4.4. Tractament

Els fàrmacs per al tractament de la TB es classifiquen per grups segons la seva prioritat d'utilització. El grup 1 correspondria als fàrmacs essencials: rifampicina (R), isoniazida (H) i pirazinamida (Z), amb etambutol (E) com acompanyant. El grup 2 estaria format per levofloxacino, linezolid i bedaquilina, que caldria utilitzar en aquest ordre i havent descartat prèviament resistències als mateixos. El grup 3 inclou la clofazimina (d'elecció quan no es pot utilitzar un fàrmac del grup 2) i la cicloserina. El grup 4 està format per meropenem o imipenem/cilastatina (junt amb amoxicil·lina/clavulànic), delamanid, amikacina (només si es descarta prèviament resistència, si té accés a audiometries periòdiques, i no existeixen altres fàrmacs disponibles), etionamida o protionamida, pirazinamida, etambutol (ambdós en casos de TB resistent a rifampicina o multidrogoresistent), i àcid paraaminosalicílic (41).

En els casos de TB que inicialment siguin sensibles a rifampicina, l'esquema a seguir serien 2 mesos de tractament amb HRZE seguits de 4 mesos només amb HR, o bé 2 mesos amb HRZ seguits de 4 mesos amb HR. Es considera que es pot canviar de fase de continuació quan la bacil·loscòpia ja sigui negativa o bé quan es confirmi la sensibilitat a isoniazida i rifampicina (41).

En el cas de les TB resistents a isoniazida (però sensibles a rifampicina), s'haurien de completar 9 mesos amb la combinació HRZE (amb altes dosis d'isoniazida) o bé 6 mesos de levofloxacino + RZE. En canvi, quan la TB sigui resistent a rifampicina però no a isoniazida, l'esquema de tractament seria el mateix que en el cas de la TB multiresistent (TB-MDR). Existeixen varies opcions de combinació dels diferents fàrmacs, però les darreres recomanacions insisteixen en l'ús d'esquemes escurçats via oral i que incloguin la bedaquilina (41). Darrerament s'han publicat pautes alternatives de tractament segons aquesta proposta. En un estudi publicat al març del 2023, s'objectiva una estratègia de tractament que inclogui bedaquilina i linezolid, junt amb isoniazida, pirazinamida i etambutol, durant 8 setmanes, seria no inferior al tractament estàndard i s'associaria a una durada més curta del tractament (42). En un altre assaig de fase 3, es va veure que una pauta de 4 mesos que incloïa rifapentina, isoniazida, pirazinamida i moxifloxacino les primeres 8 setmanes, seguida de 9 setmanes amb rifapentina, isoniazida i moxifloxacino, tampoc va ser inferior a la pauta convencional (43).

3.3. Tuberculosi i diabetis

3.3.1. Fisiopatologia de la relació entre tuberculosi i diabetis

A grans trets, es considera que la hiperglicèmia alteraria els components de la paret bacteriana, reduiria la degranulació dels neutròfils i induiria canvis en la expressió de gens de quimiocines i citocines inflamatòries. Quan la hiperglicèmia és crònica, mantinguda, es reduirien també les funcions fagocítiques dels monòcits i s'inhibiria l'efecte del complement (44). Es considera que la immunitat humoral també podria veure's afectada, ja que els nivells d'hemoglobina glicada condicionarien la glicació dels anticossos i la seva funcionalitat, i que els productes d'activació del complement influirien també en la seva producció. D'altra banda, alguns autors consideren que la pròpia resistència perifèrica a la insulina i la obesitat comportarien un estat proinflamatori crònic, on existiria una desregulació immunitària deguda a l'alteració en la secreció d'adipocines (45).

A nivell cel·lular, existiria una disminució de la resposta de les cèl·lules T i de la funció dels neutròfils. En un ambient d'hiperglicèmia, es disminuiria la seva activitat quimiotàctica i fagocítica i la producció d'interleuquines, es reduiria la mobilitat dels leucòcits polimorfonuclears i es produiria una dismotilitat urinària i gastrointestinal (46). Així, es veuria augmentada la susceptibilitat a infeccions, tant a les més comunes (doncs els pacients amb DM tenen més risc de patir infeccions de vies respiratòries baixes, infeccions del tracte urinari i infeccions cutani-mucoses, tant bacterianes com micòtiques), com les menys habituals però que afecten típicament als pacients amb DM per exemple la mucormicosi rinocerebral (18,44).

En resum, la DM afectaria la funció de la immunitat cel·lular i, en menor mesura, la de la immunitat humoral. A més, diversos estudis posen de manifest que un pitjor control glicèmic comportaria un major risc d'infecció (44).

Davant la evidència de que la DM és un factor de risc per desenvolupar TB, s'ha estudiat en models animals com aquesta hiperglicèmia podria influir en la resposta immunitària front a *M. tuberculosis*, tot i que a dia d'avui no existeix una explicació definitiva.

En ratolins en els quals s'havia induït hiperglicèmia, s'havia observat un retard en la resposta innata a nivell dels macròfags alveolars, els quals, a més, tindrien unes funcions fagocítiques i antimicrobianes deficitàries contra els micobacteris.

A més, hi hauria un retard en el reclutament de cèl·lules mieloides al lloc de la infecció, ja que la hiperglicèmia comportaria un defecte en la expressió de receptors relacionats amb la presentació antigènica i l'activació dels limfòcits T, pel qual el micobacteri tardaria més en ser presentat als ganglis limfàtics, es demoraria també l'activació dels limfòcits T antígen-específics, la seva proliferació



i la migració al lloc de la infecció, doncs la quimiotaxi també es veuria alterada. S'afectaria, també la funció dels neutròfils, tant la seva migració al lloc on haurien d'actuar, com la seva activitat bactericida i la seva funció d'atac. Hi hauria, a més, una menor producció inicial de citocines i d'INF- γ . Aquest retard generalitzat permetria que els bacils puguin replicar-se durant més dies (47).

Per tant, en el pacient amb DM s'alteraria l'activació cel·lular, la capacitat fagocítica i els mecanismes microbicides, la transmigració dels leucòcits i la quimiotaxi, i hi hauria un retard en la presentació antigènica. Paral·lelament, hi hauria una multiplicació constant de bacils (46).

En aquests models animals, s'ha pogut veure que, un cop aquesta resposta immunitària es desenvolupa, ho fa en un ambient més proinflamatori, on s'han generat un gran nombre de citokines inflamatòries i on existeix ja una elevada càrrega bacteriana, més difícil de contenir (47).

3.3.2. Risc de TB en el pacient amb DM

La OMS considera la DM com un dels principals factors de risc per desenvolupar TB (27). Diversos estudis mostren que els pacients amb DM tenen un risc augmentat de presentar ITL (48)(49), alguns treballs parlen del doble de risc comparat amb els pacients sense DM (50), especialment aquells amb un pitjor control metabòlic (51). Encara més estudiat ha estat el risc de presentar una TB activa. Un metaanàlisi publicat al 2008 va concloure que els pacients amb DM tenien 3 cops més possibilitats de presentar TB, comparat amb els pacients sense DM (52). Altres estudis més recents han volgut quantificar també aquest risc, en diverses revisions sistemàtiques s'ha estimat que els pacients amb DM tindrien un risc entre 1,5 i 2.77 cops major de desenvolupar TB activa (53)(54)(55). Un cop més, el control glicèmic de la DM tindria un paper en l'aparició d'aquesta complicació. Els pacients amb un pitjor control metabòlic tindrien més risc de presentar una TB activa, comparats amb aquells pacients amb DM però que mantenen un bon nivell d'HbA1c (56)(57)(58).

3.3.3. Evolució de la TB en el pacient amb DM

S'ha demostrat també que els pacients amb DM que desenvolupen una TB, tenen més possibilitats de fer-ho de manera més greu i amb pitjor evolució (59). Un estudi realitzat a Barcelona va objectivar que els pacients que es diagnosticaven de TB i que tenien DM presentaven radiografies de tòrax amb formes més greus i cavitades, més efectes adversos als tractaments antituberculosos i una major necessitat d'ingrés al moment del diagnòstic (60). Els pacients amb DM presentarien majors probabilitats de recaiguda en la infecció (61)(62)(63) i major mortalitat (63)(64)(65). Probablement aquests fets són conseqüència d'una pitjor resposta al tractament per part dels pacients amb DM (66), amb una major probabilitat de presentar esputos persistentment

positius als dos mesos d'haver iniciat el tractament (67,68)(69). A més, la DM també ha estat relacionada amb el desenvolupament de TB multiresistent (62,68,70–73).

3.3.4. La TB i la DM al món

Tal i com es comenta prèviament en relació a la epidemiologia de la TB al món, la majoria de casos es concentren en 8 països. Aquestes zones d'alta incidència coincideixen també amb aquelles on es preveu un major augment dels casos de DM2: Àfrica, Orient Mitjà i Sud- Est Asiàtic (2). Aquest fet ens fa tenir una idea de la necessitat de controlar les dues malalties de forma conjunta, la qual cosa pot fer-se difícil en països d'ingressos baixos: dificultat per al control i seguiment de les malalties i menys accés als fàrmacs necessaris per tractar-les.

Els països europeus es consideren, en general, de baixa incidència de TB. L'any 2020 es va notificar 33.148 nous casos en 29 dels 30 països de la Unió Europea. En els darrers anys pre-pandèmia, la reducció de casos de TB a Europa havia estat molt notable, de fet, entre el 2015 i el 2020 se n'havia reduït la incidència un 25%, superant els objectius fixats per la OMS amb la "End TB Strategy". Aquesta bona tendència s'hauria trencat a partir del 2020 com a conseqüència dels efectes de la pandèmia per la COVID-19 en quant a la detecció i notificació de casos i per tant, l'infratractament, i la reducció de la mortalitat per TB no hauria arribat als nivells esperats (28).

Dins d'Europa, però, existeixen algunes zones concretes on trobem incidències molt elevades. Es tracta de barris centrals de grans ciutats que reuneixen múltiples factors de risc per a TB: sensellarisme, pobresa, amuntegament, consum de drogues i alcohol, immigració provinent de països d'alta incidència (74). Segons un estudi publicat al 2014, Birmingham, Londres, Brussel·les i Barcelona van mostrar les taxes de notificació de casos de TB més altes en grans ciutats de països considerats de baixa incidència (75). I es que la TB ha estat històricament relacionada amb la pobresa i els factors associats.

Tal i com fèiem referència prèviament, algunes d'aquestes zones urbanes reuneixen un gran gruix de població que prové de països d'alta incidència de TB. Doncs, segons un metaanàlisi publicat on es comparava la prevalença de DM entre la població autòctona i les minories ètniques residents a Europa, els pacients originaris del Sud Est Asiàtic (especialment Bangladesh, Pakistan i la Índia) presentarien un risc 3,7 cops superior de presentar DM (76). També tenim coneixement de que els factors socioeconòmics tenen pes en el risc i maneig de la DM2 (77). Sabem que hi ha elements bàsics en la prevenció i control de la DM2, com serien l'alimentació saludable, la possibilitat de fer activitat física, l'accés als serveis sanitaris, i també el nivell d'estudis i les condicions laborals, que estan determinats pel nivell socioeconòmic dels pacients (77,78).



Aquest fet ens porta a parlar de Ciutat Vella, el districte de Barcelona on han estat realitzats els nostres estudis. Es tracta d'una de les zones més empobrides de la ciutat, amb una menor esperança de vida i la major taxa de mortalitat de Barcelona (79). Acull un 51.8% de població estrangera, on les principals nacionalitats són: Pakistan, Itàlia, Filipines, Bangladesh i Marroc (80). Es tracta, doncs, d'una zona que reuneix múltiples factors de risc tant per a DM com per a TB, i així es plasma en les estadístiques: segons les dades de l'Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB), la incidència de TB al 2018 al districte de Ciutat Vella era de 45 casos per 100.000 habitants/any, triplicant la del total de la ciutat, on es van detectar 15 casos per 100.000 habitants/any (81). Les xifres de DM, en canvi, són similars a les de la resta de Catalunya, tot i que, per les característiques de la població, probablement existeixi un infraregistre.

3.3.5 Diabetes y tuberculosis: una sindemia marcada por la COVID19

Violeta Antonio-Arques, Josep Franch-Nadal, Joan A. Caylà.

Medicina Clínica 2021 Sep 24;157(6):288-293

doi: 10.1016/j.medcli.2021.04.004.

Epub 2021 May 6. PMID: 34049681; PMCID: PMC8101986.



Revisión

Diabetes y tuberculosis: una sindemia complicada por la COVID-19[☆]Violeta Antonio-Arques^{a,b}, Josep Franch-Nadal^{a,c,*} y Joan A. Caylà^d^a Institut Universitari per a la Recerca en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Barcelona, España^b Equip d'Atenció Primària (EAP) Bordeta Magòria, Institut Català de la Salut, Barcelona, España^c Equip d'Atenció Primària (EAP) Raval Sud – Drassanes, Institut Català de la Salut, Barcelona, España^d Fundació de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de enero de 2021

Aceptado el 13 de abril de 2021

On-line el 6 de mayo de 2021

Palabras clave:

Tuberculosis
Diabetes
Incidencia
Factores de riesgo
Progresión

Keywords:

Tuberculosis
Diabetes
Incidence
Risk factors
Progression

RESUMEN

La tuberculosis (TB) era la primera causa de mortalidad infecciosa mundial hasta la pandemia de COVID-19. Afecta sobre todo a los países en vías de desarrollo (PVD), mientras que la diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes.

En esta revisión se objetiva que la DM constituye actualmente un importante factor de riesgo para desarrollar TB, presentando además TB más complicadas, más recaídas y mayor letalidad. Los PVD y el cuarto mundo de las grandes ciudades son los que presentan mayor incidencia de TB y un incremento de la DM, lo que dificultará el control de la enfermedad tuberculosa. Paralelamente, la pandemia por COVID-19 está complicando el manejo de ambas enfermedades por la dificultad de acceso al control y tratamiento y por el empeoramiento de desigualdades socioeconómicas. Es necesario establecer un cribado bidireccional de TB y DM e impulsar recomendaciones para el manejo conjunto de ambas enfermedades.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Diabetes and tuberculosis: a syndemic complicated by COVID-19

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is the leading cause of infectious mortality in the world, affecting mainly developing countries (DC), while diabetes (DM) is one of the most prevalent chronic diseases.

This review analyzes the fact that diabetes is currently an important risk factor for developing TB, also presenting more complicated TB, more relapses and higher mortality. The DCs and the fourth world of the large cities are those with the highest incidence of TB and an increase in DM, which will make it difficult to control tuberculosis disease. At the same time, the COVID-19 pandemic is complicating the management of both diseases due to the difficulty of access to control and treatment and the worsening of socioeconomic inequalities. It is necessary to establish a bidirectional screening for TB and DM and promote recommendations for the joint management of both diseases.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad presente en el mundo desde el paleolítico, hace 75 mil años¹. Constituye la primera causa

de mortalidad por enfermedad infecciosa en el mundo, por encima del VIH, aunque en el 2020 puede ser superada por la COVID-19². Afecta especialmente a los países más pobres y a las zonas más desfavorecidas de los países desarrollados. La OMS estima que en 2018 un total de 10 millones de personas desarrollaron esta enfermedad, que causó 1.200.000 muertes, más otras 250.000 en personas VIH positivas³. Se calcula que dos tercios de los casos de TB a nivel mundial se concentran en ocho países: India (28%), China (9%), Indonesia (8%), Filipinas (6%), Pakistán (6%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%) y Sudáfrica (3%) (fig. 1). En España, la tasa de incidencia de

[☆] En representación del grupo de trabajo del proyecto FIS PI16/01751. Este grupo está integrado por: Joan A. Caylà, Jose Luis del Val, Antonio Moreno, Àngels Orcau, Susana García, Josep Franch y Manel Mata.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josep.franch@gmail.com (J. Franch-Nadal).



Figura 1. Incidencia estimada de TB en 2018, para países con al menos 100.000 casos incidentes. Fuente: Global Tuberculosis Report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/global.report/en/>.

casos notificados en España en el año 2019 fue de solo 9,4 casos por 100.000 habitantes³, aunque existe un subregistro importante^{4,5}.

En un primer momento, *Mycobacterium tuberculosis*, el agente etiológico de la TB, produce infección tuberculosa latente (ITL) y solo una pequeña proporción de estos pacientes (5-10%) desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida. La OMS considera que los principales factores de riesgo para ello son la malnutrición, la infección por VIH, el alcoholismo, el tabaquismo y la diabetes³. También podrían influir otras enfermedades o tratamientos inmunodepresores y la edad avanzada.

A lo largo de los últimos años, los movimientos migratorios desde países con bajos ingresos y altas cargas de TB hacia países desarrollados han cambiado el patrón epidemiológico de la enfermedad en los países receptores, principalmente en áreas urbanas desfavorecidas de las grandes ciudades, donde el flujo migratorio es más intenso⁶.

En cuanto a la diabetes mellitus (DM), se trata de una de las enfermedades crónicas más prevalentes también en nuestro entorno. En un estudio poblacional (di@bet.es) realizado en España en 2012, se observó que la prevalencia registrada de DM se situaba en torno al 13,8% de la población mayor de 18 años, con un 43,5% de casos no conocidos (prevalencia DM ignorada del 6%)⁷. Actualmente se estima en España una incidencia anual de 11,6 casos por cada 1.000 personas-año⁸. Gracias al uso de grandes bases de datos obtenidas de la práctica médica habitual, cada vez es más preciso el estudio epidemiológico de esta enfermedad metabólica⁹. Según el Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (2019)¹⁰, unos 463 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad. La prevalencia mundial se calcula en un 9,3% en adultos entre 20 y 79 años (fig. 2). El impacto de la DM es muy variable en el mundo y depende de factores como la capacidad diagnóstica, la herencia genética, los estilos de vida y la calidad de la atención sanitaria que reciben las personas afectadas, siempre inferior en los países de bajos ingresos.

Son los países con ingresos medios y bajos los que asumen un 80% de la carga global de DM (infradiagnóstico, menor acceso a tratamientos, mayor número de complicaciones y mortalidad). De hecho, es en estos países ubicados sobre todo en Oriente Medio, Este

del Pacífico, Sudeste Asiático y África, donde se prevé un mayor aumento de los casos de DM en los próximos años. Las zonas de América del Norte, México y Caribe presentan una prevalencia del 11,1%, dos puntos por encima de la media mundial, y se prevé que aumente hasta el 13% en 2045¹⁰. Este aumento sería consecuencia de los progresivos cambios en el estilo de vida y la globalización, que estarían comportando un mayor consumo de dietas poco adecuadas en estas poblaciones. También podría influir un progresivo mayor acceso al diagnóstico de DM y al aumento de la esperanza de vida. En consecuencia, se estima que la incidencia global de DM seguirá aumentando, siendo la previsión para 2030 de 578 millones de afectados (un 10,2% de la población mundial), incidiendo directamente en el aumento de la morbilidad de esta población¹⁰.

En esta revisión, se consideran las relaciones entre la TB y la DM, asumiendo que ambas enfermedades constituyen una sindemia, la cual está siendo complicada por la pandemia de COVID-19. También se aportan algunas recomendaciones para un mejor control clínico-epidemiológico.

Mecanismos inmunológicos en la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y su alteración en el caso de la diabetes mellitus

Ante la evidencia de que la DM es un factor de riesgo para TB, se ha estudiado en modelos animales cómo la hiperglicemia podría influir en la respuesta inmunitaria frente a *M. tuberculosis*, aunque a día de hoy no existe una explicación definitiva.

En ratones en los que se había inducido hiperglicemia, se observó un retraso en la respuesta innata a nivel de los macrófagos alveolares, los cuales, además, tendrían unas funciones fagocíticas y antimicrobianas deficitarias contra las micobacterias¹¹. Además, habría un retraso en el reclutamiento de células mieloides al lugar de la infección, ya que la hiperglicemia conllevaría un defecto en la expresión de receptores relacionados con la presentación antigénica y la activación de linfocitos T. La micobacteria tardaría más en ser presentada en los ganglios linfáticos, se demoraría también la activación de los linfocitos T antígeno-específicos, su proliferación

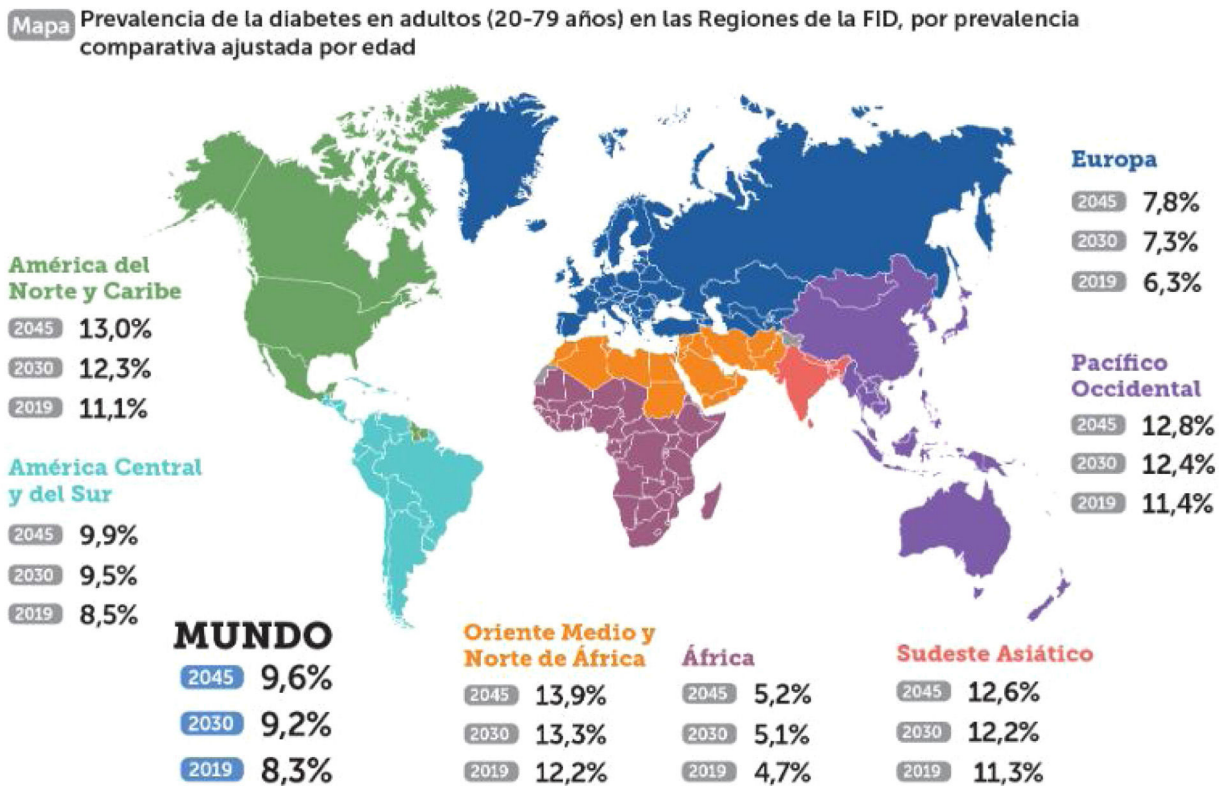


Figura 2. Prevalencia de la diabetes en adultos (20-79 años) en las regiones de la Federación Internacional de la Diabetes, por prevalencia comparativa ajustada por edad. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Disponible en <http://www.diabetesatlas.org>.

y su migración al lugar de infección, pues la quimiotaxis también se vería alterada. Se alteraría, también, la función de los neutrófilos, tanto su migración al lugar donde deberían actuar, como su actividad bactericida y su función de ataque. También habría una menor producción inicial de citoquinas y de INF- γ . Este retraso generalizado permitiría que los bacilos puedan replicarse durante más días¹¹.

En resumen, en los pacientes diabéticos, la hiperglicemia alteraría la activación celular, la capacidad fagocítica y los mecanismos microbicidas, la trans migración de los leucocitos y la quimiotaxis, y habría un retraso en la presentación antigénica. Paralelamente, habría una multiplicación constante de bacilos¹². En estos modelos animales se ha podido ver que, una vez esta respuesta inmune adaptativa se desarrolla, lo hace en un ambiente más proinflamatorio, donde se han generado un gran número de citoquinas inflamatorias y donde existe ya una elevada carga bacteriana, más difícil de contener¹¹.

La diabetes como factor de riesgo para la infección tuberculosa

En dos ciudades con programas de control de la TB que recogen desde hace años los factores de riesgo asociados con esta infección, se ha observado que la DM tiene una importancia creciente a medida que algunos de los otros factores de riesgo están más controlados (VIH, drogadicción). Así, en Barcelona en 2017, con una incidencia de 16,5/100.000, el 8,6% de los 265 pacientes detectados tenían DM, mientras que la infección por VIH solo alcanzaba el 7,9%. En New York, el impacto de la DM en la TB es aún más importante, ya que en 2019, con una incidencia de TB de 6,9/100.000, presentaban DM el 23% de los 566 pacientes detectados, mientras que la infección por VIH ya solo la presentaban el 6%^{13,14}.

Las personas con DM tienen un mayor riesgo de presentar distintos tipos de infecciones, destacando las urinarias, las mucocutáneas

y las del tracto respiratorio inferior¹⁵, incluida la TB¹⁶. De hecho, la OMS considera a la DM como uno de los principales factores de riesgo para TB³, ya que múltiples estudios han mostrado que, entre un 5 y un 30% de los pacientes con TB presentan concomitantemente una DM desarrollada años antes¹⁷. En cuanto a la incidencia de TB, se triplicaría en los diabéticos en relación con los que no lo son¹⁸. En un estudio de cohortes realizado en el distrito más deprimido de Barcelona, se objetivó un riesgo superior de presentar TB en los pacientes diabéticos frente a los no diabéticos (HR 1,77; IC: 1,09-2,86) y especialmente en los pacientes de origen indostaní¹⁹.

Se considera que la prevalencia de ITL es aproximadamente el doble en los pacientes con DM respecto de los no la tienen^{20,21}. Un estudio reciente estima una prevalencia algo inferior, 1,59 veces mayor en diabéticos de áreas de alta incidencia de TB²². En un metaanálisis, se objetivó asociación entre DM e ITL, aunque con una asociación epidemiológica débil (OR = 1,18; 1,06-1,30)²³. La prevalencia de ITL en pacientes diabéticos era mayor en aquellos que presentaban un peor control glicémico, con hemoglobinas glucosiladas superiores al 7%²⁴.

Por otra parte, los pacientes con DM tendrían una presentación clínica más grave²⁵. Se ha objetivado que los pacientes diagnosticados de TB y con antecedente de DM presentaban más formas cavitadas en las radiografías de tórax, más efectos adversos a los fármacos antituberculosos y mayor necesidad de ingreso al momento del diagnóstico²⁶. Las pautas de tratamiento indicadas en los pacientes que presentan ambas patologías no difieren de las indicadas en pacientes no diabéticos²⁷, a pesar de la dificultad para el correcto manejo de esta situación.

Así mismo, los pacientes con DM tendrían un mayor riesgo de recaída tras el tratamiento antituberculoso, un metaanálisis realizado en 2011 habla de una probabilidad hasta cuatro veces mayor²⁸, mientras que otro estudio más reciente estimaría este riesgo en 1,64²⁹. Parece que en pacientes diabéticos, el riesgo de que los cultivos de esputo permanezcan positivos a los dos o tres

meses del inicio del tratamiento sería aproximadamente el doble. Probablemente, un mayor fracaso en el tratamiento antituberculoso, el retraso en la negativización del cultivo y una mayor tasa de recaída se traducirían en una mayor infecciosidad: un aumento de la transmisión secundaria y una mayor incidencia de TB^{28,29}.

Se ha objetivado también un riesgo dos veces superior de TB multirresistente entre los pacientes diabéticos^{29,30} y de presentar reacciones adversas graves al complicado tratamiento de la TB multirresistente³¹.

Tal y como sucede con las complicaciones crónicas de la enfermedad, muy probablemente el control glicémico de los pacientes diabéticos con TB influye directamente en el pronóstico de esta infección. Se ha visto que los pacientes con DM y TB tienen un peor control glicémico³², en cambio, un buen control metabólico mejoraría el funcionamiento de su sistema inmunitario y contribuiría a una mejor respuesta al tratamiento administrado³³. De hecho, un estudio reciente define que una hemoglobina glucosilada igual o superior a 7% sería factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a isoniazida y multidrogoresistencia en pacientes con DM y TB³⁴.

En un estudio sobre la mortalidad a largo plazo de los pacientes que habían presentado TB, se asoció la DM a una menor supervivencia a cinco años³⁵. En otro estudio se ha objetivado que los pacientes que presentan simultáneamente DM y TB tendrían un riesgo 1,88 veces mayor de mortalidad²⁹.

La tuberculosis como factor de riesgo para la diabetes

Se ha descrito una hiperglicemia transitoria al inicio del diagnóstico de una TB que se relacionaría con un mayor riesgo de progresión a DM en algunos individuos. Probablemente se explicaría por la inflamación inducida por la propia infección (respuesta fisiológica de estrés ante una infección²⁷ y también por el efecto hiperglicémico de algunos fármacos antituberculosos como la isoniazida³⁶, sobre todo en caso de intoxicación³⁷, o por la interacción de estos con los antidiabéticos orales, como el caso de la rifampicina con las sulfonilureas y biguanidas, reduciendo sus niveles plasmáticos y dificultando el control glicémico²⁷). Por ello, en pacientes con TB algunos autores plantean un tratamiento de la hiperglicemia preferiblemente con insulina para evitar interacciones farmacológicas²⁷.

Algunos artículos hablan de que incluso la propia TB podría ser un factor que permitiría identificar a pacientes con mayor propensión a alteraciones metabólicas futuras³⁸. Por otra parte, la propia TB puede causar pancreatitis tuberculosa, siendo la hipofunción endocrina del páncreas la causante de la hiperglicemia²⁷.

En otro estudio realizado en Taiwán, se objetivó una incidencia mayor a la esperada de DM, ictus e infarto de miocardio en pacientes con antecedente de TB, sobre todo en los que habían realizado un tratamiento más prolongado³⁹. En un metaanálisis reciente, la prevalencia media de DM entre las personas que habían presentado TB era del 15,3%, cuando la prevalencia en población general se situaba en el 8,8%. Así, se vio que la prevalencia de DM en los pacientes con TB en cada región estudiada era aproximadamente el doble respecto de la prevalencia local, exceptuando Centroamérica y Europa, donde la diferencia no era tan acusada⁴⁰. En consecuencia, sería conveniente confirmar los nuevos diagnósticos de DM en este contexto, una vez resuelta la TB⁴¹, ya que la TB se configura como un posible factor de riesgo para la DM.

El impacto de la pandemia de COVID-19 en la diabetes y en la tuberculosis

El sistema sanitario se ha visto ampliamente superado por la pandemia de COVID-19 en todo el mundo. Según un comunicado de la OMS realizado a partir de encuestas a 163 países, se estima que la atención a enfermedades no transmisibles se ha

visto especialmente afectada, y en el caso de la DM, un 49% de los países encuestados ha visto reducido el acceso al tratamiento de esta enfermedad y aumentadas las complicaciones secundarias a esta. Por otra parte, la pandemia está agravando las situaciones de desigualdad socioeconómica, hecho que afecta directamente a la evolución de enfermedades crónicas como la DM⁴².

En el caso de la COVID-19, en algunos estudios ya se ha descrito la DM como una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes infectados y atendidos en hospitales^{43,44}, aunque no parece que la prevalencia de esta enfermedad entre los pacientes con COVID-19 sea superior a la de la población general. Sin embargo, sí que presentarían una peor evolución, con más complicaciones y hasta triplicando la letalidad de los no diabéticos⁴⁵. Según un estudio realizado en Wuhan (China), un mayor riesgo de coagulopatía en los pacientes con DM se asociaría a esta mayor letalidad⁴⁶. Por lo tanto, la DM sería un predictor de morbimortalidad en pacientes con COVID-19⁴⁷.

También la TB ha sido señalada como posible factor de riesgo de severidad para la COVID-19⁴⁸. De hecho, asumiendo la mayor probabilidad de mala evolución en el caso de desarrollarse ambas infecciones de forma concomitante, en países de elevada incidencia de TB, como sería India, y dado que los síntomas iniciales pueden coincidir (si bien en el caso de la COVID-19 se desarrollarían con más rapidez), se propone testar a los pacientes con COVID-19 para descartar TB, y viceversa, sobre todo en caso de mala respuesta al tratamiento, deterioro importante o síntomas atípicos⁴⁹.

Debido a la extraordinaria pandemia de COVID-19, se calcula que a escala mundial la detección de nuevos casos de TB se habría reducido en un 25% si se compara con el nivel de detección previo a la pandemia. Como consecuencia, se estiman unas 190.000 muertes por TB adicionales, es decir, un incremento del 13%. Si esta predicción se cumple supondría un atraso en la lucha contra la TB, situándonos en valores similares al año 2015. La OMS considera que los centros de vigilancia y tratamiento de TB tendrían que ser considerados como esenciales y mantenerse activos de forma prioritaria durante la pandemia⁵⁰.

Cribados y controles en los pacientes con diabetes y/o tuberculosis

Tal como se ha descrito en esta revisión, DM y TB se comportan como una sindemia, es decir, una confluencia de dos enfermedades de alta prevalencia que actúan de forma sinérgica⁵¹. Por lo tanto, su prevención y control no deben realizarse de forma aislada. Es necesario un cribado bidireccional de ambas enfermedades, de acuerdo con diversos estudios y también con la iniciativa de la OMS «*Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes*»⁵². Se considera que un mejor manejo de la DM ayudaría a controlar la carga de TB, especialmente en regiones con alta incidencia de esta infección, y viceversa, por lo que se debería valorar también llevar a cabo un abordaje en estas zonas de un factor clave como es la dieta.

Lee et al.²³, al detectar mayor incidencia de ITL en pacientes diabéticos, sugirieron que estos datos serán útiles para futuros estudios de coste-efectividad, para analizar el impacto del cribado de ITL en los pacientes diabéticos. No obstante, el cribado de ITL en paciente con DM se basaría en pruebas de QuantiFERON o de tuberculina y RX al menos en los positivos a una de las dos pruebas citadas. Ello tiene un coste asumible, implicaría prescribir tratamientos de ITL, lo que evitaría casos de TB, o detectaría directamente algunos casos de TB que se beneficiarían de un diagnóstico y tratamientos tempranos. Esta estrategia también permitiría avanzar el estudio de contactos de los casos de TB, lo que también sería positivo.

Para los pacientes que presenten ambas enfermedades, se recomienda mantener un buen control glicémico, reduciendo así las posibilidades de una mala evolución tanto de la TB como de la DM. El abordaje conjunto de ambas patologías representa un desafío clínico. Es prioritaria la instauración de un tratamiento antituberculoso correcto y asegurar su cumplimiento. También, y especialmente cuando ambas enfermedades se presentan a la vez, deben controlarse los factores de riesgo cardiovascular⁵³. Este control se fundamenta en que las principales causas de mortalidad en pacientes diabéticos son las enfermedades cardiovasculares y en que los pacientes con TB presentan también un mayor riesgo de presentar un síndrome coronario agudo^{54,55}.

Son necesarios más estudios que, desde un punto de vista clínico y epidemiológico, nos ayuden a conocer mejor el impacto de la DM y de sus factores asociados en la evolución de la TB, y que permitan determinar también las intervenciones más coste-efectivas en el abordaje de las dos patologías²⁹, y del tipo *Real World Data*, que ayuden a esclarecer la interacción potencial entre ambas entidades, e implementar así, su prevención y control³⁷.

Conclusiones: DM y TB, una relación bidireccional

Ya hay fuerte evidencia de que la DM es un factor de riesgo para TB, a pesar de que los mecanismos fisiopatológicos están todavía por clarificar. Se plantea también que la TB puede favorecer la presentación de DM en algunos pacientes. Además, numerosos estudios objetivan que en los pacientes que presentan ambas enfermedades, la evolución de la TB es más tórpida²⁷.

Tanto la DM como la TB son dos de los principales objetivos de control de la OMS. La TB ocasiona todavía la mayor mortalidad por un agente infeccioso a escala mundial, al menos hasta la aparición de la pandemia por COVID-19, y la DM presenta elevada prevalencia y un mayor crecimiento en los países donde la carga de TB es mayor. En consecuencia, la prevención y el control de ambas enfermedades es una cuestión prioritaria a nivel de salud pública global.

La pandemia de COVID-19 está complicando enormemente la atención sanitaria a escala mundial. Todos los pacientes, tengan la patología que tengan, están sufriendo importantes retrasos en la atención sanitaria, hecho ya perfectamente objetivado en la TB^{56,57} y en la DM⁵⁸, lo que complica la historia natural de ambas enfermedades.

Recomendaciones para la prevención y el control de la DM y la TB en la era COVID-19

En los pacientes con TB conviene llevar a cabo un control estricto de la glicemia, aprovechando los controles analíticos (en el momento del diagnóstico y en los meses 1, 2, 4 y 6 de tratamiento en los pacientes con pauta de tratamiento de seis meses⁵⁹), con el objetivo de descartar hiperglicemias o un debut de DM, y alargando este seguimiento *a posteriori*, para diagnosticar de forma precoz una posible incidencia de DM en los pacientes que presenten hiperglicemia mantenida.

En pacientes con DM debe cribarse la ITL y la TB, ya que son pacientes que se podrían beneficiar de un tratamiento temprano de la ITL o de la TB.

En los pacientes con TB y/o DM debe descartarse la infección por SARS-CoV-2, ya que esta infección complicaría la evolución de estas enfermedades. Por este motivo, estos pacientes deberían constituir un grupo prioritario para la vacunación frente a COVID-19.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado parcialmente por una beca FIS del Instituto de Salud Carlos III (fondos Feder, ISCIII, expediente

número PI16/01751), y por una beca otorgada por el IDIAP Jordi Gol i Gurina (Institut Català de la Salut, PREDOC.ECO-19/2).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al grupo de trabajo del proyecto de investigación en DM y TB, formado por profesionales del IDIAP (Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut) Jordi Gol i Gurina, BASIQ y al Servicio de Epidemiología de la Agència de Salut Pública de Barcelona.

Bibliografía

- Cardona PJ, Català M, Prats C. Origin of tuberculosis in the Paleolithic predicts unprecedented population growth and female resistance. *Sci Rep*. 2020;10:1–20. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-56769-1>.
- Johns Hopkins University & Medicine [Internet]. Coronavirus Resource Center. [consultado 13 Ene 2021] Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>.
- WHO. Global Tuberculosis Report 2019. 2019 [consultado 15 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>.
- Gimenez-Duran J, Galmes-Truyols A, Gonzalez-Cortijo T, Portell-Arbona M, Bosch-Isabel C, Vanrell-Berga JM, et al. Capture-recapture and anti-tuberculosis drug prescriptions, Balearic Islands Spain, 2010-2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018;22:754–9. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0303>.
- Morales-García C, Rodrigo T, García-Clemente MM, Muñoz A, Bermúdez P, Casas F, et al. Factors associated with unreported tuberculosis cases in Spanish hospitals. *BMC Infect Dis*. 2015;15:4–11. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1047-0>.
- Khan K, Hirji M, Miniota J, Hu W, Wang J, Gardam M, et al. Domestic impact of tuberculosis screening among new immigrants to Ontario Canada. *CMAJ*. 2018;187:473–81. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.150011>.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2011;55:88–93. <http://dx.doi.org/10.1157/13126836>.
- Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10:1–9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-59643-7>.
- Franch Nadal J, Mata Cases M, Mauricio Puente D. Epidemiología y control clínico de la diabetes mellitus tipo 2 y sus comorbilidades en España (estudio e-Control). *Med Clin (Barc)*. 2016;147 Supl 1:1–7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(17\)30618-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(17)30618-8).
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th edn Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019. <http://www.diabetesatlas.org>.
- Martínez N, Kornfeld H. Tuberculosis and diabetes: From bench to bedside and back. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23:669–77. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.18.0805>.
- Ayelnig B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. *J Immunol Res*. 2019;2019:1–8. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/6196532>.
- Orcau i Palau À, Gallego Cortés C, Caylà i Buqueras JA, Rius i Gibert C. La tuberculosi a Barcelona. Informe 2017. 2017 [consultado 10 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2020/10/tuberculosi-barcelona-2017.pdf>.
- New York City Health Department. Annual Tuberculosis Summary, 2019 [consultado 10 Ene 2021]. Disponible en: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/tb/tb2019.pdf>.
- Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis*. 2005;41:281–8. <http://dx.doi.org/10.1086/431587>.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018;41.
- Ruslami R, Aarnoutse RE, Alisjahbana B, Van Der Ven AJAM, Van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Trop Med Int Heal*. 2010;15:1289–99. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2010.02625.x>.
- Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5:1091–101. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152>.
- Antonio-Arques V, Caylà JA, Franch-Nadal J, Orcau À, Moreno A, Real J, et al. El papel de la diabetes en la incidencia de nuevos casos de tuberculosi en Ciutat Vella. *Rev Enf Emerg*. 2020;19:183–5. Disponible en: <http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a758/taller.TBC2020.mesa.1.pdf>.
- Barron MM, Shaw KM, Bullard KMK, Ali MK, Magee MJ. Diabetes is associated with increased prevalence of latent tuberculosis infection: Findings from the

- National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:366–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.022>.
21. Hensel RL, Kempker RR, Tapia J, Oladele A, Blumberg HM, Magee MJ, et al. Increased risk of latent tuberculosis infection among persons with pre-diabetes and diabetes mellitus HHS Public Access. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2016;20:71–8. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0457>.
 22. Lin CH, Kuo SC, Hsieh MC, Ho SY, Su IJ, Lin SH, et al. Effect of diabetes mellitus on risk of latent TB infection in a high TB incidence area: A community-based study in Taiwan. *BMJ Open.* 2019;9:1–8. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029948>.
 23. Lee MR, Huang YP, Kuo YT, Luo CH, Shih YJ, Shu CC, et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systemic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis.* 2017;64:719–27. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw836>.
 24. Martínez-Aguilar G, Serrano CJ, Castañeda-Delgado JE, Macías-Segura N, Hernández-Delgadillo N, Enciso-Moreno L, et al. Associated Risk Factors for Latent Tuberculosis Infection in Subjects with Diabetes. *Arch Med Res.* 2015;46:221–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.03.009>.
 25. Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, Riza AL, Koesoemadinata RC, Malherbe ST, et al. Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from 4 tuberculosis-endemic countries: The tandem study. *Clin Infect Dis.* 2020;70:780–8. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciz284>.
 26. Moreno-Martínez A, Casals M, Orcau À, Gorrindo P, Masdeu E, Caylà JA. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000–2013. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19:1507–12. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0102>.
 27. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Sarfo-Kantanka O, Boima V, Dey ID. The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes. *Tuberc Res Treat.* 2017;2017:1–6. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1702578>.
 28. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med.* 2011;9:81. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-81>.
 29. Huangfu P, Ugarte C, Pearson F, Golub J, Critchley J. OP93 The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2016;70:A50–1. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2016-208064.93>.
 30. Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N, et al. Diabetes reduces the rate of sputum culture conversion in patients with newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3:1–10. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofw126>.
 31. Muñoz-Torrico M, Caminero-Luna J, Migliori GB, D'Ambrosio L, Carrillo-Alduenda JL, Villareal-Velarde H, et al. La diabetes se asocia con reacciones adversas graves en la tuberculosis multirresistente. *Arch Bronconeumol.* 2017;53:245–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.10.021>.
 32. Kumpatla S, Sekar A, Achanta S, Sharath BN, Kumar AMV, Harries AD, et al. Characteristics of patients with diabetes screened for tuberculosis in a tertiary care hospital in South India. *Public Heal Action.* 2013;3:23–8. <http://dx.doi.org/10.5588/pha.13.0035>.
 33. Song C, Xie W, Gong L, Ren M, Pan P, Luo B. The relationship between HbA1c control levels and antituberculosis treatment effects: A meta-analysis. *J Chinese Med Assoc.* 2019;82:915–21. <http://dx.doi.org/10.1097/JCMA.000000000000205>.
 34. Lyu M, Wang D, Zhao J, Yang Z, Chong W, Zhao Z, et al. A novel risk factor for predicting anti-tuberculosis drug resistance in patients with tuberculosis complicated with type 2 diabetes mellitus. *Int J Infect Dis.* 2020;97:69–77. Disponible en: [10.1016/j.ijid.2020.05.080](http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.080).
 35. Ranzani OT, Rodrigues LC, Bombarda S, Minto CM, Waldman EA, Carvalho CRR. Long-term survival and cause-specific mortality of patients newly diagnosed with tuberculosis in São Paulo state Brazil, 2010–15: a population-based, longitudinal study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:123–32. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30518-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30518-3).
 36. Izzedine H, Launay-vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:1097–109. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.4.6.1097>.
 37. Topcu I, Yentur EA, Kefi A, Ekici NZ, Sakarya M. Seizures, metabolic acidosis and coma resulting from acute isoniazid intoxication. *Anaesth Intensive Care.* 2005;33:518–20. <http://dx.doi.org/10.1177/0310057x0503300416>.
 38. Pearson F, Huangfu P, McNally R, Pearce M, Unwin N, Critchley JA. Tuberculosis and diabetes: Bidirectional association in a UK primary care data set. *J Epidemiol Community Health.* 2019;73:142–7. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2018-211231>.
 39. Salindri AD, Wang JY, Lin HH, Magee M. Post-tuberculosis incidence of diabetes, myocardial infarction, and stroke: Retrospective cohort analysis of patients formerly treated for tuberculosis in Taiwan, 2002–2013. *Int J Infect Dis.* 2019;84:127–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2019.05.015>.
 40. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Nkeck JR, Endomba FT, Kaze AD, et al. Global prevalence of diabetes in active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis of data from 2.3 million patients with tuberculosis. *Lancet Glob Health.* 2019;7:e448–60. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)7-X3048](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)7-X3048).
 41. Boillat-Blanco N, Ramaiya KL, Mganga M, Minja LT, Bovet P, Schindler C, et al. Transient hyperglycemia in patients with tuberculosis in Tanzania: Implications for diabetes screening algorithms. *J Infect Dis.* 2016;213:1163–72. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv568>.
 42. UN INTERAGENCY TASK FORCE ON NCDs, OMS, PNUD. Hacer frente a las enfermedades no transmisibles durante la pandemia de COVID-19 y después de ella [consultado 10 Ene 2021]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335827/WHO-2019-nCoV-Non-communicable_diseases-Policy_brief-2020.1-spa.pdf
 43. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;94:91–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lancet.2020.03.017>.
 44. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 45. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama P, Yogendranathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia.* 2020;63:1440–52. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-020-05164-x>.
 46. Chen X, Chen Y, Wu C, Wei M, Xu J, Chao YC, et al. Coagulopathy is a major extrapulmonary risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8:1–9. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-001851>.
 47. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;162:1–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>.
 48. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marscholke M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2020;49:15–28. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1>.
 49. Jain VK, Iyengar KP, Samy DA, Vaishya R. Tuberculosis in the era of COVID-19 in India. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14:1439–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.034>.
 50. Glaziou P. Predicted impact of the COVID-19 pandemic on global tuberculosis deaths in 2020. *medRxiv.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.28.20079582>.
 51. Singer M. *Introduction to Syndemics: A Critical Systems Approach to Public and Community Health* EDN 1st ed. Hoboken, New Jersey, EE. UU.: John Wiley & Sons; 2009.
 52. World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Collaborative framework for care and control of Tuberculosis and Diabetes. 2011 [consultado 28 Nov 2020]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44698/9789241502252_eng.pdf?sequence=1
 53. Van Crevel R, Koesoemadinata R, Hill PC, Harries AD. Clinical management of combined tuberculosis and diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22:1404–10. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.28.20079582>.
 54. Chung WS, Lin CL, Hung CT, Chu YH, Sung FC, Kao CH, et al. Tuberculosis increases the subsequent risk of acute coronary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:79–83. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0288>.
 55. Huaman MA, Kryscio RJ, Fichtenbaum CJ, Henson D, Salt E, Sterling TR, et al. Tuberculosis and risk of acute myocardial infarction: a propensity score-matched analysis. *Epidemiol Infect.* 2017;145:1363–7. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268817000279>.
 56. Millet JP, Orcau À. COVID y TB en Barcelona. *Enf Emerg.* 2021;20:27–45. Disponible en: <http://enfermedadesemergentes.com/articulos/a772/jornada.TBC.2021.MESA2.pdf>.
 57. Wingfield T, Karmadwala F, MacPherson P, Millington KA, Walker NF, Cuevas LE, et al. Challenges and opportunities to end tuberculosis in the COVID-19 era. *Lancet Respir Med.* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00161-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00161-2).
 58. Holland D, Heald AH, Stedman M, Green L, Scargill J, Duff CJ, et al. Impact of the UK COVID-19 pandemic on HbA1c testing and its implications for diabetes diagnosis and management. *Int J Clin Pract.* 2021;75. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13980>.
 59. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:551–66. <http://dx.doi.org/10.1157/13126836>.



3.3.6 Tuberculosis y diabetes: el abordaje de una sindemia

Violeta Antonio-Arques, Josep Franch-Nadal

Enfermedades Emergentes, 2023;22(1):4-6

Disponible a: www.enfermedadesemergentes.com

Tuberculosis y diabetes: el abordaje de una sindemia

Tuberculosis and Diabetes: approaching a syndemic

Violeta Antonio-Arques^{1,2}, Josep Franch-Nadal^{1,3,4}

¹Grup DAP-Cat. Unitat de Suport a la Recerca Barcelona. Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol). Barcelona. ²Equipo de Atención Primaria La Ràpita – Alcanar. Gerència d'Atenció Primària Terres de l'Ebre. Institut Català de la Salut. Tortosa. Tarragona. ³CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ⁴Centro de Atención Primaria Raval Sud. Gerència d'Atenció Primària Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut. Barcelona.

Actualmente, la tuberculosis (TB) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. La pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto negativo sobre el control de esta enfermedad, rompiendo la tendencia a la mejora lograda en los años previos. Se calcula que en 2021 la TB causó 1,6 millones de muertes en el mundo¹. Por otra parte, la diabetes *mellitus* (DM) es una de las principales enfermedades crónicas no transmisibles consideradas por la OMS, y es responsable de 2 millones de muertes anuales².

Ambas entidades se ven claramente influidas por factores sociales, culturales y económicos. Los determinantes sociales de salud son considerados por la OMS como “las condiciones o circunstancias en las que las personas nacen, crecen, trabajan, viven y envejecen”. Fueron estructurados en 1991 por Whitehead y Dahlgren en: condiciones socioeconómicas, culturales y ambientales generales. En un siguiente nivel se encontrarían las condiciones de vida y laborales (vivienda, acceso al sistema sanitario, agua potable, empleo, condiciones laborales, educación y alimentación), seguidas por las redes sociales y comunitarias, los estilos de vida individuales y, finalmente, la edad, sexo y factores constitucionales³. Los determinantes sociales explican la mayoría de las desigualdades en salud, y se ven influenciados por la distribución de los recursos y las políticas socioeconómicas.

La relación entre ambas enfermedades es conocida: los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de desarrollar TB, comparado con los pacientes sin DM⁴. Estudios realizados en diferentes países han demostrado un aumento del riesgo de TB entre 1,9 y 6 veces en pacientes con DM⁵⁻⁷. A nivel fisiopatológico, se considera que la hiperglicemia podría tener un impacto negativo

especialmente sobre la inmunidad celular, alterando la función fagocítica de los macrófagos alveolares⁸. Los pacientes con DM presentan más riesgo de progresión a TB en caso de infección tuberculosa latente (ITL) y formas de TB más graves⁹, con mayor probabilidad de recaída, mayor riesgo de TB multiresistente y mayor mortalidad^{10,11}. Estos riesgos se verían muy probablemente incrementados en pacientes con un peor control metabólico¹².

Las grandes áreas de impacto de la TB a nivel mundial se sitúan en China, Sudeste Asiático e Indostán¹, áreas donde, paralelamente, se prevé también un gran aumento de la prevalencia de DM en los próximos años¹³. A pesar de la existencia de estas zonas consideradas “de alta incidencia” de TB, en los países considerados “de baja incidencia” existen áreas urbanas donde encontramos un elevado número de casos, por ejemplo en distritos de Birmingham, Londres, Bruselas y Barcelona¹⁴. Suelen ser barrios de grandes ciudades donde se concentra población inmigrante que proviene de países de alta incidencia de TB, y donde existen condiciones socioeconómicas desfavorables que pueden contribuir a un mayor riesgo e impacto de la infección: hacinamiento, abuso de alcohol y otras drogas, bajo nivel económico, prisión y sinhogarismo. La TB ha sido extensamente relacionada con la pobreza.

Sabemos que los factores sociales, económicos y estructurales influyen también en el riesgo de DM tipo 2 (DM2) y en su manejo¹⁵. En gran parte, el estatus socioeconómico determina el acceso a elementos imprescindibles en la prevención y control de la DM2: actividad física, alimentación saludable, acceso a los servicios sanitarios, nivel de estudios y las condiciones laborales¹⁵. Por otra parte, existen ciertos grupos étnicos en los que se ha

Correspondencia: Violeta Antonio-Arques
E-mail: violeta.antonio@gmail.com

demostrado un mayor riesgo de DM. En un metaanálisis realizado sobre estudios en minorías étnicas residentes en Europa, donde se comparaba la prevalencia de DM2 con la población autóctona, se objetivó que los pacientes originarios del sureste de Asia (en especial Bangladesh, Pakistán y la India) presentaban una *odds ratio* (OR) 3,7, seguidos por Oriente Medio y norte de África (OR 2,7), África Subsahariana (OR 2,6) y Pacífico este (OR 2,3)¹⁶.

Enfermedades sindémicas

En la década de los 90, basándose en las tres epidemias que golpeaban fuertemente a la población de algunos barrios de grandes ciudades de Estados Unidos: el SIDA, la violencia y las drogas, y la evidente relación entre ellas, Singer acuñó el término "sindemia". Este término hace referencia al conjunto de problemas de salud estrechamente relacionados entre sí, que se potencian mutuamente, que afectan significativamente a la salud de la población y que tienen lugar en un contexto socioeconómico que favorece la existencia conjunta de estas patologías¹⁷. Más allá del actuar como comorbilidades, interactuando negativamente entre ellas, las enfermedades sindémicas emperoran por la inequidad¹⁸. Podemos considerar la TB y la DM como una sindemia. Como ya se ha referido, los pacientes con DM tienen un mayor riesgo de TB y de presentar una infección más complicada, y ambas enfermedades se ven agravadas por los condicionantes socioeconómicos.

El ejemplo de Ciutat Vella

Ciutat Vella es un distrito céntrico de Barcelona y el que presenta los niveles socioeconómicos más bajos de la ciudad. En el 2019, los datos de la *Agència de Salut Pública de Barcelona* mostraban que era el distrito con mayor tasa de mortalidad, con mayor mortalidad prematura y con menor esperanza de vida. Según datos del Ayuntamiento, en 2022 el 51,8% de la población de esta zona era extranjera, y las nacionalidades más frecuentes eran Pakistán, Italia, Filipinas, Bangladesh y Marruecos, por este orden.

Por lo tanto, *Ciutat Vella* es un ejemplo de barrio de gran ciudad donde coinciden múltiples factores de riesgo relacionados con un bajo nivel socioeconómico para desarrollar tanto DM como TB. Además, los países de origen de la mayoría de población de la zona, muchos considerados de "alta incidencia", hacen que este distrito presente una incidencia de TB que triplica el cómputo global de Barcelona. Según el informe de la *Agència de Salut Pública* de 2018, se detectaron 15 casos por 100.000 habitantes/año en Barcelona, mientras que en *Ciutat Vella* fueron 45 casos por 100.000 habitantes/año. Los informes de la *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya* de 2018 estiman la

prevalencia registrada de DM en esta zona en cifras alrededor del 11%, similar al global de Cataluña (10,4%).

Ante estos datos, se abrió una línea de investigación en relación a la DM y su grado de control metabólico y la presencia de TB en un distrito de estas características socioeconómicas y con una presencia importante de grupos étnicos con más riesgo de DM. Los datos analizados se obtuvieron de las historias clínicas de Atención Primaria, junto con el registro del programa de TB de Barcelona de la Agencia de Salud Pública, durante el periodo de tiempo comprendido entre 2007 y 2016, alargando el seguimiento de los pacientes hasta 2018. Se incluyeron tanto los pacientes ya diagnosticados de DM previamente al inicio del estudio, como aquellos que fueron debutando a lo largo del periodo de estudio. El objetivo fue conocer la incidencia de TB entre los pacientes con DM según su grado de control y la relación epidemiológica entre ambas entidades. Para ello, se compararon dos cohortes (pacientes con DM y pacientes sin DM) de 8.004 individuos en cada una.

En este estudio, la incidencia de TB fue de 69,9/100.000 habitantes-año en pacientes con DM, y de 40,9/100.000 habitantes-año en pacientes sin DM. Por lo tanto, los pacientes con DM mostraron un riesgo 1,90 veces mayor de TB (IC 95%: 1,18–3,07). Después de ajustar por país de origen, enfermedad renal crónica, número de citas médicas, índice de masa corporal, alcoholismo y tabaquismo, el riesgo se mantuvo superior en pacientes con DM: 1,66 (IC95% 0,99–2,77). El origen indostaní y el abuso de alcohol se comportaron como factores de riesgo independiente para el desarrollo de TB¹⁹.

Por otra parte, se analizó la cohorte de pacientes con DM, de los cuales 84 desarrollaron una TB activa. Para valorar el papel del control glucémico, se estimó el riesgo de TB entre los pacientes con diferentes puntos de corte de hemoglobina glicosilada (HbA1c): 7,5%, 8% y 9%. El riesgo de TB aumentó a medida que aumentaba el nivel HbA1c, siendo los riesgos relativos ajustados de 1,80 (IC 95% 0,60–5,42) para HbA1c de 7,5%, 2,06 (IC 95% 0,67–6,32) para HbA1c de 8% y 2,82 (IC 95% 0,88– 9,06) para HbA1c de 9%²⁰.

En conclusión, en un distrito de alta incidencia de TB como *Ciutat Vella*, los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de desarrollar TB, especialmente los de peor control metabólico. Estos resultados sugieren que debería valorarse la instauración de cribados de TB en pacientes con DM, para obtener un diagnóstico más precoz, evitar complicaciones y reducir el impacto de la TB en este grupo. La prevención de la DM y el buen manejo de los pacientes ya diagnosticados podrían evitar también el desarrollo de nuevos casos de TB. Además de las medidas preventivas y sanitarias, resulta imprescindible para el abordaje

de esta sindemia implementar mejoras: socioeconómicas, de las condiciones de vivienda, de trabajo y de acceso al sistema sanitario. En definitiva, para el manejo de ambas enfermedades es imprescindible instaurar políticas de salud pública que velen por reducir las desigualdades en salud.

Bibliografía

1. WHO report. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
2. WHO. Enfermedades no transmisibles [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Dahlgren G, Whitehead M. *Policies and strategies to promote social equity in health*. Stockholm; 1991.
4. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5(7):1091–101.
5. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(12):1486–94.
6. Kamper-Jørgensen Z, Carstensen B, Norredam M, Bygbjerg IC, Andersen PH, Jørgensen ME. Diabetes-related tuberculosis in Denmark: Effect of ethnicity, diabetes duration and year of diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(10):1169–75.
7. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia MDL, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in Southern Mexico. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1584–90.
8. Martinez N, Kornfeld H. Tuberculosis and diabetes: From bench to bedside and back. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):669–77.
9. Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, Riza AL, Koesoemadinata RC, Malherbe ST, et al. Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from 4 tuberculosis-endemic countries: The tandem study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):780–8.
10. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2019 Jul 1;23(7):783–96. Available from: <https://jech.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jech-2016-208064.93>
11. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med* [Internet]. 2011;9(1):81. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/81>
12. Martinez L, Zhu L, Castellanos ME, Liu Q, Chen C, Hallowell BD, et al. Glycemic Control and the Prevalence of Tuberculosis Infection: A Population-based Observational Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 29 [cited 2022 Nov 20];65(12):2060–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/65/12/2060/4558630>
13. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition* [Internet]. 2021. 1–150 p. Available from: www.diabetesatlas.org
14. de Vries G, Aldridge RW, Caylà JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, et al. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European union and European economic area countries. *Eurosurveillance*. 2014;19(9):1–8.
15. Kyrou I, Tsigos C, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, Latomme J, et al. Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: A narrative review with emphasis on data from Europe. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2023 Jan 20];20(1):1–13. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-019-0463-3>
16. Meeks KAC, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, Beune EJAJ, Modesti PA, Stronks K, et al. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2016;11(3):327–40.
17. Singer M. A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: conceptualizing the SAVA syndemic. *Free Inq Creat Sociol*. 1996;24:99–110.
18. Lancet T. Syndemics: health in context. *Lancet* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 12];389:881. Available from: www.thelancet.com
19. Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Moreno-Martinez A, Real J, Orcau À, Mauricio D, et al. Subjects With Diabetes Mellitus Are at Increased Risk for Developing Tuberculosis: A Cohort Study in an Inner-City District of Barcelona (Spain). *Front Public Heal* [Internet]. 2022 May 23 [cited 2022 Jun 25];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35677764/>
20. Antonio-Arques V, Caylà JA, Real J, Moreno-Martinez A, Orcau À, Mauricio D, et al. Glycemic control and the risk of tuberculosis in patients with diabetes: A cohort study in a Mediterranean city. *Front Public Heal* [Internet]. 2022 Nov 17 [cited 2022 Nov 23];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.1017024/full>

4

Hipòtesis

En el districte de Ciutat Vella (Barcelona),

- Els pacients amb DM presentarien un major risc de desenvolupar TB que aquells sense DM.
- Els pacients amb DM i amb un pitjor control glicèmic presentarien major risc de TB que aquells pacients amb DM però amb un bon control metabòlic.
- El risc de desenvolupar TB també pot ser més elevat en els pacients que presentin altres comorbilitats com alcoholisme, tabaquisme, malaltia renal crònica, menor índex de massa corporal, major freqüentació al centre d'Atenció Primària, o segons el país d'origen.

5

Objectius

Objectiu general

- Millorar el coneixement de la relació epidemiològica de la sindèmia tuberculosi – diabetis.

Objectius principals

- Determinar si les persones amb DM que viuen en un districte amb alta incidència de TB tenen un excés risc de desenvolupar la malaltia tuberculosa.
- Estudiar si el grau de control metabòlic de la DM pot influir en la incidència de la TB entre les persones amb DM que viuen en una zona d'alta incidència de TB.

Objectius específics

- Conèixer la taxa anual d'incidència de TB entre les persones amb DM que viuen en un districte amb alta incidència de TB.
- Analitzar quines altres condicions poden influir en l'increment del risc de desenvolupar una TB en les persones que viuen en una zona d'alta incidència de TB.
- Determinar quin valor de la hemoglobina glicada s'associa a un major risc de desenvolupar una TB entre les persones amb DM que viuen en un districte amb alta incidència de TB.
- Valorar la conveniència de realitzar programes de cribratge de la TB en persones amb DM que viuen zones amb una alta presència de malaltia tuberculosa.

6

**Material, mètodes,
i resultats**

6.1. Article 1

Subjects With Diabetes Mellitus Are at Increased Risk for Developing Tuberculosis: A Cohort Study in an Inner-City District of Barcelona (Spain)

Violeta Antonio-Arques, Josep Franch-Nadal, Antonio Moreno-Martinez, Jordi Real, Àngels Orcau, Didac Mauricio, Manel Mata-Cases, Josep Julve, Elena Navas Mendez, Rai Puig Treserra, Joan Barrot de la Puente, Joan Pau Millet, Jose Luis Del Val García, Bogdan Vlachó i Joan A. Caylà.

Frontiers in Public Health, section: Clinical Diabetes. 2022, vol 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.789952>

Resum:

L'objectiu de l'article es investigar si els pacients amb DM que viuen a un barri cèntric de Barcelona tenen un major risc de presentar TB. La zona es caracteritza per presentar un dels nivells socioeconòmics més baixos i la major incidència de TB de tota la ciutat.

En la metodologia, s'ha dissenyat un estudi de cohorts aparellades retrospectives, basat en històries clíniques d'Atenció primària, lligades amb les dades del Registre de Tuberculosi de l'Agència de Salut Pública de Barcelona, de la població del districte de Ciutat Vella de Barcelona. Una cohort que inclou els pacients amb DM tipus 1 i 2 al 2007 i els nous casos apareguts fins al 2016 (8004 pacients), aparellada 1 a 1 per sexe i edat, amb una cohort de pacients sense DM. El període de seguiment es va allargar fins al 31 de desembre de 2018. Durant aquest temps, es va avaluar el risc de desenvolupar TB que presentaven els pacients amb DM comparats amb aquells sense DM. Hem utilitzat l'anàlisi del temps fins a l'esdeveniment per estimar la incidència de la TB, i la regressió de riscos competitius per clústers i models de regressió de Cox condicionals per calcular la Hazard Ratio (HR) i els seus intervals de confiança (IC) del 95%.

Resultats: La incidència de TB va ser de 69.9 per 100.000 persones-any en la cohort de pacients amb DM, i de 40.9 per 100.000 persones-any en la cohort de pacients sense DM, implicant això una HR = 1.90; CI: 1.18–3.07. Un cop ajustats els resultats per país d'origen, malaltia renal crònica, nombre de visites mèdiques, índex de massa corporal, abús d'alcohol i tabac, el risc es va mantenir més elevat en pacients amb DM: HR = 1.66; CI 0.99–2.77. L'origen indostànic i l'abús d'alcohol es comportaven com factors de risc independent per desenvolupar TB, amb HR = 3.51; CI:1.87–6.57 i HR = 2.73; CI:1.22–6.12 respectivament.



Com a conclusions, els pacients amb DM presenten un risc major de desenvolupar TB que aquells sense DM en un districte amb les característiques de Ciutat Vella: elevada incidència de TB, baix nivell socioeconòmic, elevat percentatge de població immigrant. El risc era major entre pacients provinents de l'Indostan i amb alcoholisme.

Material suplementari:

https://jrealgatus.github.io/TBC_ANALISIS/codi/shiny/DashBoard_TB.html.

https://github.com/jrealgatus/TBC_ANALISIS.



Subjects With Diabetes Mellitus Are at Increased Risk for Developing Tuberculosis: A Cohort Study in an Inner-City District of Barcelona (Spain)

Violeta Antonio-Arques^{1,2}, Josep Franch-Nadal^{1,3,4*}, Antonio Moreno-Martinez^{5,6*}, Jordi Real^{1,4}, Angels Orcau^{6,7}, Didac Mauricio^{1,4,8,9}, Manel Mata-Cases^{1,4,10}, Josep Julve^{4,11}, Elena Navas Mendez¹², Rai Puig Treserra¹, Joan Barrot de la Puente^{1,13}, Joan Pau Millet^{6,7}, Jose Luis Del Val Garcia^{12,14}, Bogdan Vlacho¹ and Joan A. Caylà¹⁵

OPEN ACCESS

Edited by:

Chiranjib Chakraborty,
Adamas University, India

Reviewed by:

Marília Brito Gomes,
Rio de Janeiro State University, Brazil
Manojit Bhattacharya,
Fakir Mohan University, India

*Correspondence:

José Franch-Nadal
josep.franch@gmail.com
Antonio Moreno-Martinez
antoniov.moreno@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Clinical Diabetes,
a section of the journal
Frontiers in Public Health

Received: 06 October 2021

Accepted: 12 April 2022

Published: 23 May 2022

Citation:

Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Moreno-Martinez A, Real J, Orcau À, Mauricio D, Mata-Cases M, Julve J, Navas Mendez E, Puig Treserra R, Barrot de la Puente J, Millet JP, Del Val Garcia JL, Vlacho B and Caylà JA (2022) Subjects With Diabetes Mellitus Are at Increased Risk for Developing Tuberculosis: A Cohort Study in an Inner-City District of Barcelona (Spain). *Front. Public Health* 10:789952. doi: 10.3389/fpubh.2022.789952

¹ DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain, ² Primary Health Care Center Bordeta Magòria, Gerència d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, ³ Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, ⁴ CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain, ⁵ Department of Infectious Diseases, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain, ⁶ CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain, ⁷ Epidemiology Service, Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona, Spain, ⁸ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ⁹ Department of Medicine, University of Vic—Central University of Catalonia, Barcelona, Spain, ¹⁰ Primary Health Care Center La Mina, Gerència d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, ¹¹ Department of Biochemistry, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ¹² Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain, ¹³ Primary Health Care Center Doctor Jordi Nadal, Gerència d'Atenció Primària Girona Ciutat, Institut Català de la Salut, Salt, Spain, ¹⁴ Unitat d'Avaluació, Sistemes d'informació i Qualitat, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, ¹⁵ Foundation of the Tuberculosis Research Unit of Barcelona, Barcelona, Spain

Background: Tuberculosis is the leading cause of mortality from lung infectious disease worldwide in recent years, and its incidence has re-emerged in large cities in low-incidence countries due to migration and socioeconomic deprivation causes. Diabetes mellitus and tuberculosis are syndemic diseases, with diabetes being considered a risk factor for developing tuberculosis.

Objective: To investigate whether diabetic patients were at increased risk of tuberculosis living in an inner-district of a large city of northeastern Spain.

Methods: Observational matched retrospective cohort study based on clinical records from the population of the lowest socioeconomic status in Barcelona (Ciutat Vella district). A cohort including patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2007 and new cases until 2016 (8004 subjects), matched 1:1 by sex and age with a non-diabetic cohort. Follow-up period was until December 31st 2018. We evaluated the risk of developing tuberculosis in diabetic patients compared to non-diabetic patients during the follow up period. We used time-to-event analysis to estimate the incidence of tuberculosis, and competing risks regression by clusters and conditional Cox regression models to calculate the hazard ratio (HR) and its 95% confidence intervals (CI).

Results: Among the 16,008 included subjects, the median follow-up was 8.7 years. The mean age was 57.7 years; 61.2% men and 38.8% women in both groups. The incidence of tuberculosis was 69.9 per 100,000 person-years in diabetic patients, and 40.9 per 100,000 person-years in non-diabetic patients (HR = 1.90; CI: 1.18–3.07). After adjustment for the country of origin, chronic kidney disease, number of medical appointments, BMI, alcoholism and smoking, the risk remained higher in diabetic patients (1.66; CI 0.99–2.77). Additionally, subjects from Hindustan or with a history of alcohol abuse also showed a higher risk of developing tuberculosis (HR = 3.51; CI:1.87–6.57, and HR = 2.73; CI:1.22–6.12 respectively).

Conclusion: People with diabetes mellitus were at higher risk of developing tuberculosis in a large cohort recruited in an inner-city district with a high incidence for this outcome, and low socioeconomic conditions and high proportion of migrants. This risk was higher among Hindustan born and alcohol abusers.

Keywords: diabetes mellitus, tuberculosis, incidence, diabetes complications, *Mycobacterium tuberculosis* infection, alcohol abuse

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is a contagious airborne disease that has become the leading cause of mortality worldwide in recent years. The poorest countries and the most disadvantaged populations in developed countries are especially affected. According to the World Health Organization (WHO), in 2020, 10 million people developed this disease, causing 1,3 million deaths, 214,000 additional deaths in HIV-infected people. Two-thirds of TB cases worldwide are concentrated in 8 countries: India, China, Indonesia, the Philippines, Pakistan, Nigeria, Bangladesh and South Africa (1). At a global level, it is very difficult to calculate the number of cases with sub-diagnosis or with under notification. However, in the last WHO TB Annual Report, the data showed a substantial fall (18%) between 2019 and 2020, from 7.1 million TB cases to 5.8 million due to the impact of COVID. This set back, coupled with continued disruptions in 2021, mean that the United Nations high-level meeting target of treating 40 million people diagnosed with TB in the 5-year period 2018–2022 is off-track (1).

Regarding the situation of TB in Europe, high notification rates have been reported in big cities from low-incidence countries, including Birmingham, London, Brussels and Barcelona (2). In recent years, migratory movements to high-income countries from low-income countries with a high TB burden have changed the epidemiological pattern of this disease in recipient countries, mainly in disadvantaged urban areas of large cities (3). Additionally, these areas commonly have a high risk of overlapping health and social problems, contributing to TB incidence: homelessness, residents living below the poverty line and under overcrowded conditions, alcohol and drug abuse, and history of imprisonment (4, 5). An example of an inner district that meets these characteristics is *Ciutat Vella* in Barcelona, showing the highest incidence of TB in the city.

Diabetes mellitus (DM) is considered by the WHO as one of the most prevalent chronic diseases and one of the main risk factors for developing active TB (1). The global prevalence of DM is around 9.3% in adults between 20 and 79 years-old, affecting about 463 million people worldwide. According to recent estimates, the incidence of DM will continue growing (6), especially in areas with low and medium incomes and a high burden of TB, such as the Middle East, East Pacific, Southeast Asia and Africa, that represent 80% of the global burden of DM (6). In terms of notification, prevalence of DM was estimated to be around 13.8%, about half of that was unknown (7).

This increased risk of TB in DM patients may be, at least partly, explained by hyperglycemia-induced disruption of immunological mechanisms (8). Currently, there are new hypotheses about the role that hormonal and metabolic changes that take place in the context of diabetes would have in immunity against *M. tuberculosis* (9). Socioeconomic deprivation increases the risk of both conditions. Diabetic patients are much more frequently exposed to potentially contagious patients due to a higher rate of visits to healthcare facilities (10). In turn, TB can also become a risk factor for developing DM. Due to the inflammation induced by the infection itself, a transient hyperglycemia has been described in infected people at diagnosis (11), which can further be related to a greater risk of progression to DM (12).

Some studies have observed that the prevalence of latent TB infection (LTBI) is two times higher in diabetic patients (13). Also, diabetic subjects show an approximately three times higher incidence of active TB compared to non-diabetic subjects (14), more severe clinical presentation, with worse chest radiographs, more adverse effects to anti-TB drugs, a greater need for admission at diagnosis (15), and a higher risk of relapse after TB treatment (16, 17). Moreover, the risk of having sputum cultures remaining positive 2–3 months after

starting the treatment would be approximately double. A two-fold higher risk of multidrug-resistant TB has also been observed among DM patients. Patients with DM and TB would have a 1.88 times higher risk of mortality (17, 18), especially those who are older or have more comorbidities or a lower albumin level (19).

The aim of our study was to determine the risk of TB in diabetic patients compared to a non-diabetic population in an inner-city district with a high TB incidence.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

We designed an observational matched retrospective cohort study (subjects with either type 1 or type 2 DM, and matched non-diabetic subjects). The recruitment period was between January 1st 2007 and December 31st 2016, with a follow-up period of two more years, until December 2018.

The inclusion date was January 1st 2007 for prevalent diabetic participants, and the date of diagnosis for incident diabetic subjects during the recruitment period. For each DM case, a non-DM control matched by sex, year of birth, and time of inclusion was selected (ratio = 1:1), using a density sampling approach (**Figure 1**) see more information about the methodology in https://jrealgatus.github.io/TBC_ANALISIS/codi/shiny/DashBoard_TB.html.

Study Population and Sample

The study was carried out in Ciutat Vella, a district in Barcelona (Northeastern Spain), which has been recently characterized by a high percentage of immigrants (50.1%) and a low socioeconomic level, with a population of 108,000 inhabitants (20).

All diabetic patients over the total attended population in Ciutat Vella were selected, and finally 8,004 of them were matched (see the flow-chart in **Figure 2**).

Inclusion and Exclusion Criteria

In the DM cohort, patients aged over 18 years, fulfilling criteria for a DM diagnosis were included. The diabetic subjects were matched for age and sex with non-DM sample (controls).

People younger than 18 years old or without any appointment registered in their Primary Health Care Centre during the study period were excluded.

Data Sources

All data was treated as confidential according to the ethical principles of the Helsinki Declaration of 1964, revised by the World Medical Organization in Edinburgh in 2000, and the Spanish Organic Law 3/2018 of Data Protection. Clinical characteristics and specific data on DM were extracted from the Primary Care medical record database from Barcelona. Specific data on TB were obtained from the Barcelona TB Prevention and Control program. Both sources were linked through an anonymized unique identifier. Because data was collected on a routine basis following the Spanish law about mandatory notification diseases, no informed consent was required. The data collection took place during 2019.

Variables

The primary outcome was defined as the occurrence and date of a TB diagnosis during the follow-up period in DM and non-DM patients.

We obtained the following information on the subject at baseline: (1) demographic characteristics, smoking habit and excessive alcohol consumption (defined by the recorded International Classification of Disease 10 (ICE.10) F10.1), (2) clinical variables, (3) laboratory data, (4) history of comorbidities, (5) history of immunosuppressive or corticosteroids treatment, (6) history of sexually transmitted infections.

As Ciutat Vella is a district with a high percentage of migrants (50.1%), mostly from South-East Asia (Pakistan 13.6%, Bangladesh 8.1% and India 3.8%) (20), we grouped subjects coming from these countries in one category: Hindustani origin. Hindustan is an Asian peninsula formed by India, Pakistan, Bangladesh, Bhutan, Nepal, Sri Lanka and Maldives.

We identified diabetic patients if they had an ICE 0.10 diagnostic code for DM in their medical record (E10–E14), or if they were taking any anti-diabetic drug other than metformin (sometimes used in other conditions). We also recorded glycated hemoglobin, DM duration, treatment (lifestyle management, oral medication and/or insulin), and microvascular complications: neuropathy, nephropathy or retinopathy.

A person was considered to have TB if they had a maintained anti-TB drug prescription according to the Barcelona TB Program; the program has an active epidemiological surveillance system with a good follow-up of patients. TB cases and their characteristics such as diagnostic procedure (smear observation, culture, tuberculin skin test), location (pulmonary or extrapulmonary), treatment and socioeconomic deprivation index (MEDEA) were collected. This index classifies the subject by living area: values have an average of 0 and a standard deviation of 1, and higher values indicate a more unfavorable socioeconomic situation (21).

Statistical Methods

Baseline characteristics of both groups were evaluated to examine homogeneity in comorbidities and demographic and clinical characteristics, and were described by frequencies (n) and percentages (%), continuous and count variables were described using mean and standard deviation (SD), using compareGroups R Package (22). A complete data analysis was performed without imputation of missing data. If the diagnosis was not recorded, we assumed that the patient did not have the given condition. The main variables, DM and TB diagnoses, were based on clinical records. Continuous variables that were included in the models were categorized in tertiles, and the missing category was added.

We conducted a time-to-event analysis to estimate the incidence of TB by group, and to examine the association between DM condition and risk of TB. To examine time-related incidence curves and differences between groups, we performed competing risks regression for clustered data using crrSC R package version 1.1 (23). Risk functions and hazard ratios (HR) unadjusted and adjusted, with their 95% confidence interval (CI), were estimated. CIs and *p*-values were computed with robust standard errors to account for the matched sample.

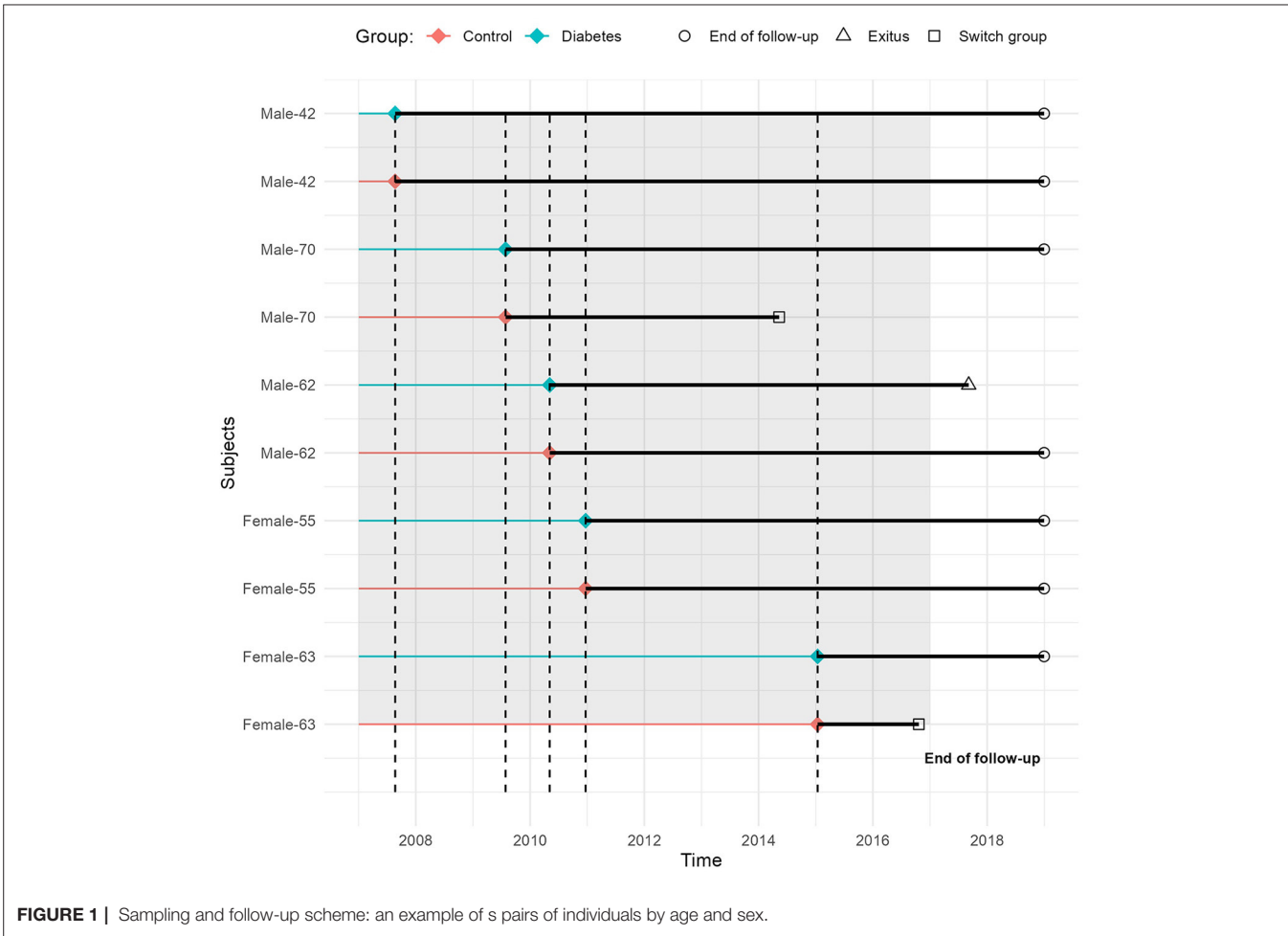


FIGURE 1 | Sampling and follow-up scheme: an example of s pairs of individuals by age and sex.

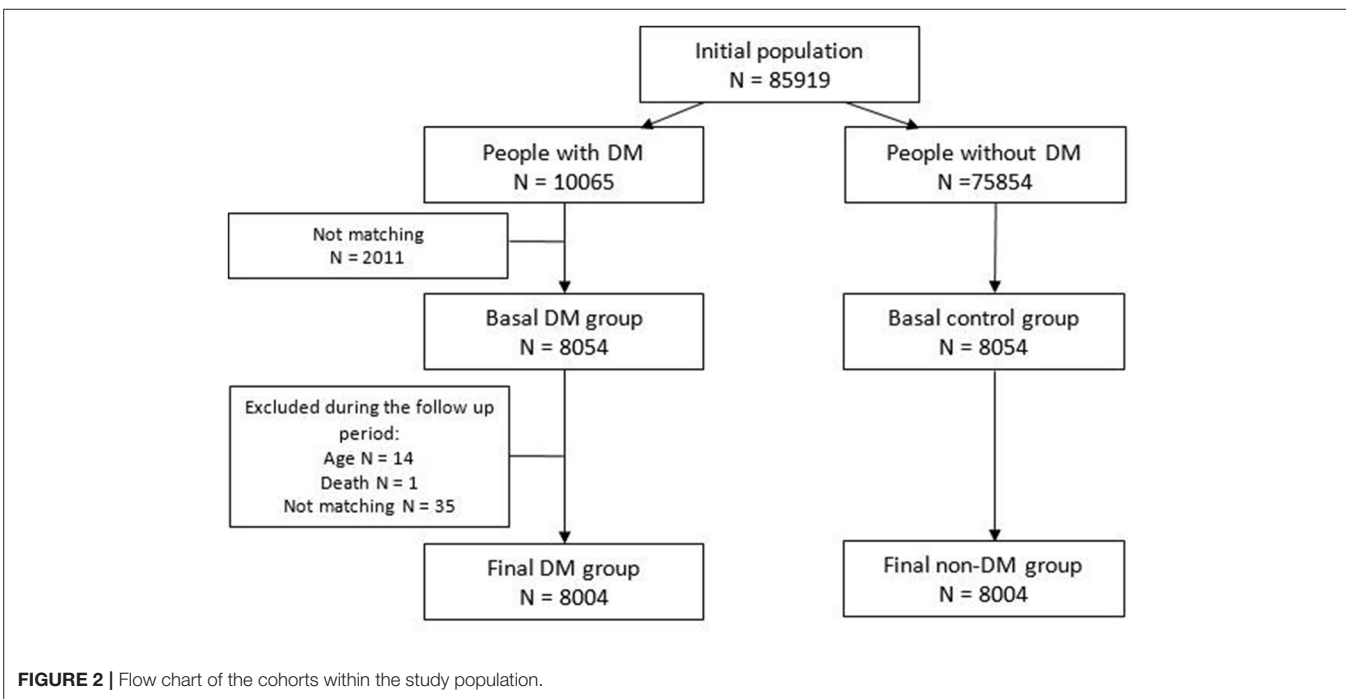


FIGURE 2 | Flow chart of the cohorts within the study population.

A sensitivity analysis of different fitted models was performed including different adjusted variables using a Cox proportional hazard model by clusters. The models were adjusted by origin and clinical characteristics with known clinical association with TB and DM. Statistical significance was established as a p -value < 0.05 .

Finally, we performed a descriptive analysis of the cases of TB in DM and non-DM subjects. Data management and analysis was done with the R version 3.6.3 package (R Core Team 2020). The R data analysis scripts can be consulted at: https://github.com/jrealgatus/TBC_ANALISIS.

RESULTS

General Characteristics

Initially we started from a potential population from Ciutat Vella (Barcelona) of 85,919: 10,065 diabetic subjects (prevalent and incidents during the follow up) and 75,854 potential non-diabetic subjects. Of these, 8,004 diabetics and 8,004 controls of the same age and sex were matched (Figure 2).

Regarding the sample demographic characteristics (Table 1), the average age was 57.7 years (SD = 14.2), and 61.2% were men and 38.8% women in each group. Twice as many patients in the DM cohort were of Hindustani origin (13.5 vs. 6.4% in the non-DM cohort). Diabetic patients had a higher frequency of TB-associated risk factors including alcohol abuse (5.0 vs. 3.9% in the non-DM cohort), smoking (7.3 vs. 5.7%), chronic renal failure (3.2 vs. 1.1), corticosteroids treatment (1.1 vs. 0.6%), number of medical appointments (86.3 vs. 74.5) and a higher BMI (30.1 vs. 28.9).

In the DM cohort, the mean DM duration was 3.2 years (SD 5.8), and 45.3% ($n = 1,505$) had a glycated hemoglobin value above 7% (Table 1).

Risk of TB in DM Patients

At follow-up (Table 2), 73 new cases of TB had been reported (median follow-up = 8.7 years). The overall incidence rate was 56.2 cases per 100,000 inhabitants per year. Specific rates were 69.9 cases of TB per 100,000 person-years in the DM group, and 40.8 cases per 100,000 person-years in the non-DM group. The unadjusted risk ratio observed was 1.90 (CI: 1.18–3.07) (Figure 3).

The result of sensitivity analysis taking into account different adjusting variables and different approaches (competing risk models and Cox proportional hazard model by clusters) did not materially change the results in terms of the direction of the risk (Table 3).

The forest plot for different HRs of each analyzed variable related to TB (DM, country of origin, number of medical visits, chronic kidney disease, BMI, alcoholism and smoking) is shown in Figure 4.

Differences Between DM and Non-DM Patients in TB Localization

Finally, we analyzed the differences between diabetic and non-diabetic patients who presented with a first episode of TB. Demographic and clinical data, including country of origin,

smoking status, alcohol use, homelessness, unemployment, death, site of TB and tuberculin skin test, did not significantly differ between both groups. However, patients with TB from the two groups had a different socioeconomic deprivation index according to the Medea classification (Table 4). Regarding the location of the infection, we observed that in the DM group, 64.55% of the patients that developed TB had pulmonary involvement (with 6.25% of them with extrapulmonary involvement too), while in the non-DM group, 48% of the patients had pulmonary involvement, 12% with extrapulmonary implication.

DISCUSSION

Our work showed a 1.90-fold higher risk of developing TB in DM patients. After adjusting for country of origin, chronic kidney disease, number of medical visits, BMI, alcohol abuse and smoking, the risk remained higher at 1.66 for DM patients. By analyzing other variables related to TB, our analysis revealed that subjects of a Hindustani origin and history of alcohol abuse were at higher risk for developing TB. As the use of alcohol is really frequent in our context (24), we considered using abuse of alcohol as a risk factor for TB, instead of use. When we classify the subjects under Hindustani origin, we refer to a geographical aspect. We consider that their country of origin, together with their migration process and living conditions in Barcelona, have a significant impact on their health status. Noteworthy, a higher proportion of DM subjects with TB had not been previously prescribed with any specific anti-DM treatment. We determined that the incidence rate of TB reached 56.24 cases/100,000 person-years, and most of the cases were diagnosed in foreign-born subjects (44 cases vs. 29 in Spanish-born patients). The number of subjects with TB was significantly elevated in foreign-born in both DM and non-DM cohorts. Interestingly, the incidence of DM was two-times higher in migrants coming from Hindustan compared to other origins. On the other hand, regarding the incidence of TB, DM patients had more pulmonary involvement compared to the non-DM group.

In the model 4, when adjusting by all covariables, the confidence interval remains in the limit of statistical significance, probably due to a lower statistical power or a risk of overadjustment. Hindustan origin and alcohol abuse are expected risk factors for developing TB because are also related to poor socioeconomic conditions in this context, and they are considered risk factors independently of having or not diabetes.

The inner-city district of Ciutat Vella is characterized by the lowest socioeconomic level in Barcelona and a high percentage of immigrants. Half of them are migrants from Asia (Pakistan 13.6%, and Bangladesh 8.1%), Oceania (Philippines 8.5%) and Central and South America (20). In 2017, the incidence of TB in this city district was estimated to be 43.8 cases per 100,000 inhabitants/year, while the global incidence in the city was 16.5 (25).

Our results showing a higher risk of developing TB in DM patients are in line with several other studies performed in

TABLE 1 | Baseline characteristics of the study variables between diabetic and non-diabetic cohorts.

Variable	DM (n = 8,004)	Non-DM (n = 8,004)	p-values
Age: mean (SD)	57.7 (14.2)	57.7 (14.2)	0.921
Gender: n (%)			0.998
Men	4,911 (61.1%)	4,914 (61.1%)	
Women	3,127 (38.9%)	3,127 (38.9%)	
Origin			<0.001
Spain/high-income countries	5,949 (74.3%)	6,661 (83.2%)	
Hindustan	1,083 (13.5%)	508 (6.35%)	
Other	972 (12.1%)	835 (10.4%)	
Alcohol abuse	401 (5.01%)	311 (3.89%)	0.001
Smoking habit	588 (7.35%)	452 (5.65%)	<0.001
BMI	30.1 (5.30)	28.9 (5.02)	<0.001
SBP	137 (17.9)	134 (16.1)	<0.001
DBP	79.2 (11.2)	78.1 (10.8)	<0.001
Total cholesterol	207 (48.0)	212 (41.7)	<0.001
HDL cholesterol	48.1 (13.5)	54.4 (14.1)	<0.001
LDL cholesterol	124 (36.3)	133 (35.0)	<0.001
Triglycerides	106 (27.2)	99.2 (27.5)	<0.001
Hemoglobin	13.5 (1.25)	13.5 (1.20)	0.671
Leukocytes	11.5 (2.46)	12.0 (6.52)	0.501
Platelets	259 (71.5)	251 (69.7)	0.013
VSG	23.0 (19.4)	20.5 (16.7)	0.042
Chronic renal failure	254 (3.16%)	89 (1.11%)	<0.001
Kidney transplant	12 (0.15%)	5 (0.06%)	0.145
Peripheral arteriopathy	227 (2.84%)	94 (1.17%)	<0.001
Coronary heart disease	644 (8.05%)	280 (3.50%)	<0.001
Stroke	371 (4.64%)	177 (2.21%)	<0.001
Autoimmune disease*	80 (1.00%)	71 (0.89%)	0.513
Immunosuppressive treatment	36 (0.45%)	22 (0.27%)	0.087
Corticosteroids treatment	90 (1.12%)	49 (0.61%)	0.001
STI	51 (0.64%)	48 (0.60%)	0.840
AIDS	80 (1.00%)	158 (1.97%)	<0.001
Flu vaccination	3,039 (38%)	2,193 (27.4%)	<0.001
Number of medical visits	86.3 +/- 80.7	74.5 +/- 77.6	<0.001
Diabetic characteristics			
Glycosylated hemoglobin: mean (SD)	7.41% (1.85)		
<7%: n (%)	1,818 (54.7%)		
>7%: n (%)	1,505 (45.3%)		
Diabetes treatment			
No treatment n (%)	4,824 (60.3%)		
Only oral medication n (%)	2,627 (32.8%)		
Insulin n (%)	553 (6.91%)		
Diabetes complications			
Diabetic nephropathy n (%)	95 (1.19%)		
Diabetic neuropathy n (%)	97 (1.19%)		
Diabetic retinopathy n (%)	297 (3.71%)		

Data are presented as number (percentage), mean \pm SD (standard deviation); n, sample number; P value \leq 0.05 were considered significant. AIDS, acquired immune deficiency syndrome; BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; DM, diabetes mellitus; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation; STI, sexual transmitted disease; VSG, erythrocyte sedimentation rate. Autoimmune disease*, Behçet, lupus, polyarthritis, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, scleroderma, Sjögren, vasculitis.

different countries, with elevated estimated risk ratios being 1.77 times (CI: 1.41–2.24) for active TB in DM patients in China (26), 1.9 (CI: 1.7–2.1) in Denmark in 2015 (27), and 6 times (CI: 5–7.2) in southern Mexico in 2004 (28), to mention some. In

addition, a systematic review of 13 observational studies from different countries published in 2008 reported 3-fold increased risk in subjects with DM (14). Co-existence of DM and TB has been described in studies done worldwide. In a report from Perú,

TABLE 2 | Incidence of tuberculosis in diabetic and non-diabetic subjects.

	Number of subjects	Total person time (years)	Number of TB cases	Incidence density rate (95% CI)	Unadjusted risk ratio	Adjusted hazard ratio* (95%CI)
Non-DM subjects	8,004	61,198.45	25	40.85 (26.44–60.33)	Ref	Ref
DM subjects	8,004	68,605.36	48	69.97 (51.59–92.76)	1.90 (1.18–3.07)	1.66 (0.99–2.77)

*Adjusted by: country of origin, chronic kidney disease, number of medical visits, BMI, alcohol abuse and smoking.

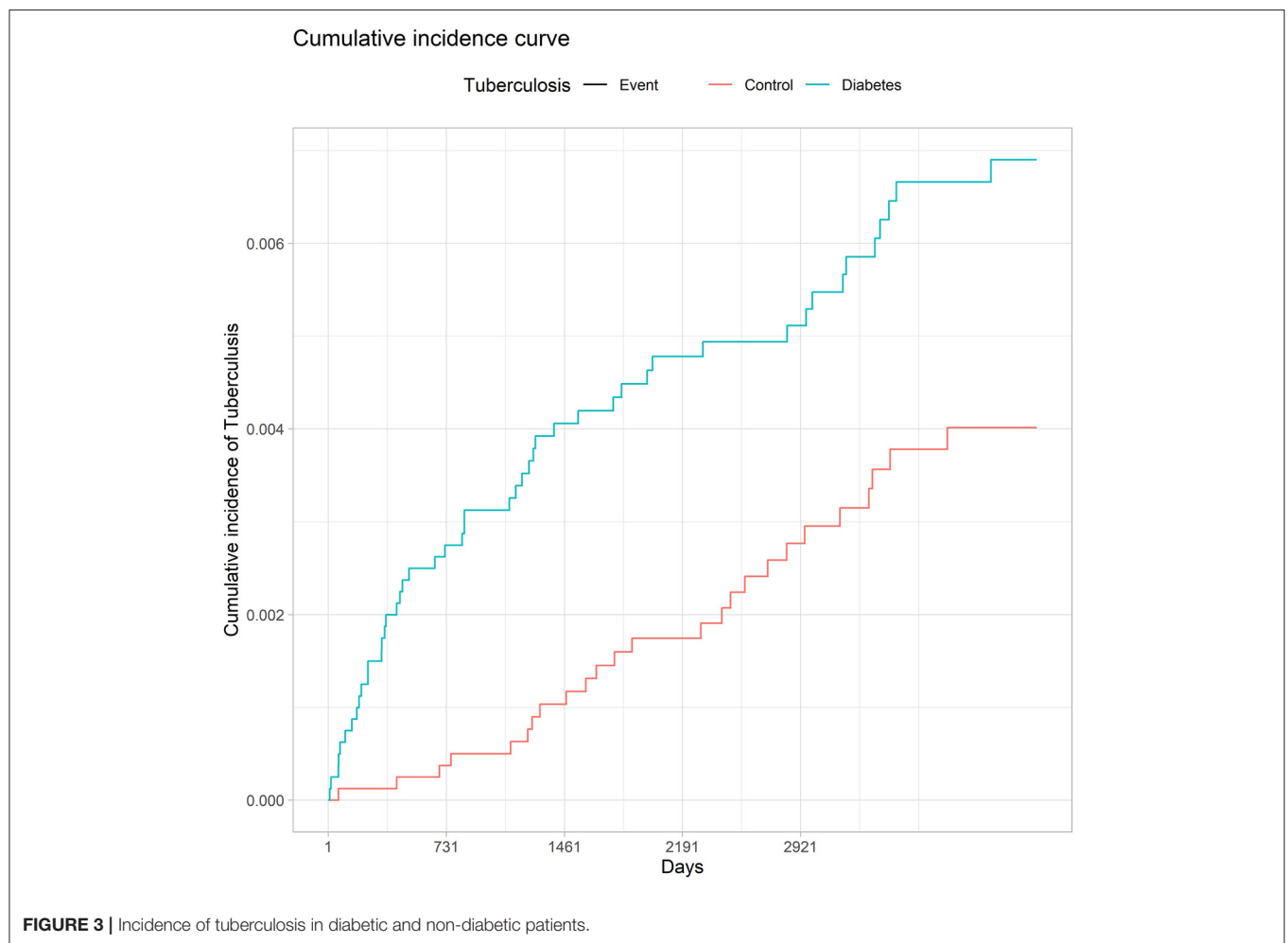


FIGURE 3 | Incidence of tuberculosis in diabetic and non-diabetic patients.

TABLE 3 | Estimated hazard ratios according to different approaches.

Variables in model	Competitive risk HR (95% CI)	Cox model HR (95% CI)
Model 1: Group DM, origin	1.68 (1.03–2.75)	1.50 (0.92–2.45)
Model 2: Group, origin, number of visits	1.68 (1.03–2.74)	1.50 (0.92–2.45)
Model 3: Group, origin, number of visits, CKD; BMI	1.68 (1.01–2.79)	1.49 (0.90–2.46)
Model 4: Group DM, Origin, CKD, number of visits, BMI, alcohol, smoke	1.66 (0.99–2.77)	1.47 (0.89–2.44)

BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; HR, Hazard Ratio.

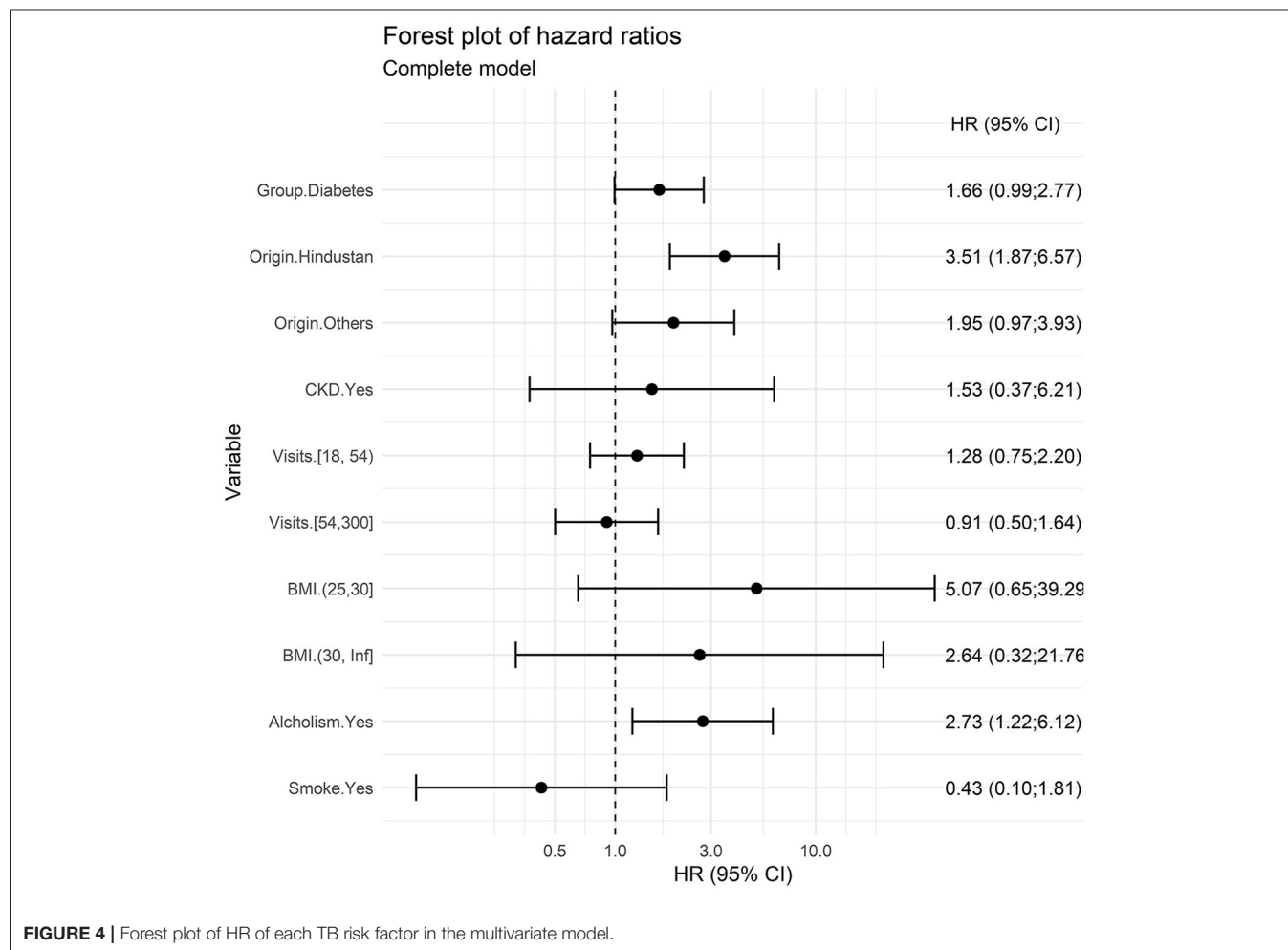


FIGURE 4 | Forest plot of HR of each TB risk factor in the multivariate model.

DM was described as the most frequent comorbidity in patients with TB (29). In another work done in Ethiopia, DM had a high prevalence between patients with TB (30).

The higher incidence of TB in immigrant populations may be due to migrants coming from countries with a high incidence of TB. However, socioeconomic deprivation (i.e., living below the poverty line) and living conditions (i.e., overcrowded) may also increase exposure to TB. Indeed, in a study in people with TB from across Barcelona (2000–2013), autochthonous people had a higher risk of developing DM (15). In contrast, our work involved people from a deprived district where almost half of the inhabitants are migrants coming from high TB burden countries. According to another study, migration from outside the European Union (EU) does contribute to the TB burden, being one in five cases of TB notified in the EU originated in an extra-EU country between 2007 and 2013 (31).

Interestingly, an independent study conducted in 2008 in the same district, showed that Hindustani young people had up to 3 times more cases of type 2 DM than autochthon population, albeit having a lower average BMI (32). The notion that Asian Indians are more susceptible to develop type 2 DM is widely accepted (33), being probably due to a higher insulin resistance

related to a central distribution of adiposity in these people. This is consistent with our results related to the higher incidence of DM found in Hindustani subjects.

Our data also showed that DM patients with TB had more pulmonary involvement. This result is consistent with previous reports (26, 34). In line with this, other presentations, such as osteoarticular, lymphatic and digestive involvement, have been highly associated with people of Indian subcontinent origin (35).

Because of the large number of subjects affected worldwide by both diseases, and that they exacerbate each other and increase the burden when they appear together, we can probably define this as a syndemic. Their interaction is a priority issue in global public health. TB is often related to poor living conditions and overcrowding, poverty and immigration. At the same time, these conditions are also related to poor nutritional habits, obesity and, in case of DM, poor glycemic control.

In contrast to DM, the contribution of obesity to TB is controversial. Although it is considered a risk factor for DM, it has been reported as a protective factor against TB development (36). An integrated approach, combining the management of the two diseases, could lead to a better health service for people in disadvantaged areas.

TABLE 4 | Demographic and clinical differences in TB patients according to their DM status.

	DM (48)	Non-DM (25)	p-value
Origin			
Spanish-born	17 (35.4%)	12 (48%)	0.324
Foreign-born	31 (64.6%)	13 (52%)	
Smoking	15 (31.2%)	9 (36%)	0.883
Alcohol abuse	8 (16.7%)	4 (16%)	1.000
Homeless	3 (6.25%)	3 (12%)	0.406
Unemployment	15 (32.6%)	4 (16.7%)	0.072
MEDEA (social risk)	1.55 (0.61)	1.88 (0.61)	0.048
Death	7 (14.6%)	1 (3.85%)	0.247
Localization			
Pulmonary	28 (58.3%)	9 (36%)	0.169
Extrapulmonary	17 (35.4%)	13 (52%)	
Both	3 (6.25%)	3 (12%)	
TST			
Unknown	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0.844
Undone	25 (52.1%)	15 (60%)	
Negative	5 (10.4%)	2 (8%)	
Positive	17 (35.4%)	8 (32%)	

TST, tuberculin skin test.

The percentages are referred to the total of each column.

We believe that our work may be important to study the association of the two diseases and make specific strategic plans in areas of high TB concentration even in low-incidence countries.

As with chronic complications of the disease, glycemic control in DM patients probably influences both the risk (36) and the prognosis of TB (37). More studies are needed to analyse how the metabolic situation of DM can play a role in the different presentation and localization of TB, in treatment outcomes including mortality in patients with both conditions.

Some limitations can be found in our study. One of them is the retrospective and observational nature of the study design. All studies done with databases depend directly on the quality of the data record, which may be more worrisome in retrospective studies. In addition, retrospective studies may have more difficulty establishing a correct temporal relationship, and they have more selection and information biases, but we have tried to minimize these biases with a careful methodology and creating dynamic cohorts. Working with a population at risk of social exclusion may imply a risk of underreporting in key clinical factors. The 60.3% of DM without anti-DM treatment could be explained by a missing data in the databases or a lack of adherence to treatments. Moreover, some of the cases were incident DM; therefore, with the exception of cases with a highly elevated glycated hemoglobin, diet and exercise alone would have been recommended. However, the incidence rate shown was similar to the rates reported in independent studies (25). The measurement for glycated hemoglobin was sometimes lacking, as this is a retrospective study based in habitual medical practice. Apart from this, subjects' nationality, registered according to the Social Security data in the Primary Care medical record database, did not always correspond to the real origin of the subjects.

Finally, there might have been missing data regarding evolution and treatment of TB, toxic habits or traveling.

Our work has also a number of strengths. Among these, the population database for a city area with an extremely high incidence of TB, and a long follow-up period of 10 years. Both sources of information are large and they provided important high quality information. Moreover, our results were consistent with the literature published elsewhere.

Further studies are required to investigate the interaction of both diseases, the contribution of optimization of glycemic control, and to consider whether screening for both diseases in specific areas could be cost effective.

CONCLUSION

This large retrospective cohort study showed that in an inner-city district with high TB incidence and a high percentage of migrants, DM was associated with an increased risk of developing the disease. It is possible that the higher incidence was coupled with a higher TB transmission. Besides, TB in migrants can also be due to the reactivation of old infections, especially in people coming from Hindustan, where this disease is highly prevalent. Moreover, alcohol abuse was also identified as a risk factor for TB. In view of these results, we advocate for screenings to control diabetes-associated TB in the inner districts of high-income countries where the proportion of migrant people is high and characteristics such as low socioeconomic level further contribute to increase the risk.

Prevention of DM and TB are two of the WHO's main objectives. Changes in lifestyle, unhealthy diets, globalization, a greater access to diagnosis and a longer life expectancy could probably explain the increase of DM in countries where the burden of TB is greater.

We strongly recommend TB screening in DM patients in areas with a high TB incidence. According to the CDC's guidelines for the diagnosis of LTBI (38), Tuberculin skin test (TST) or TB blood test can be used indistinctly in diabetic patients. TB blood tests are recommended in people who are not likely to return for TST reading, have received the BCG vaccine, people who are likely to be infected with *M. tuberculosis* and are at a low to intermediate risk of progression to TB disease or people who have a low probability of being infected with TB. In case of using the TST in DM patients, a result of 5 mm or more should be considered positive.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Publicly available datasets were analyzed in this study. This data can be found here: https://jrealgatus.github.io/TBC_ANALISIS/codi/shiny/DashBoard_TB.html. The data analysis code is shown at https://github.com/jrealgatus/TBC_ANALISIS.

ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the Primary Healthcare

University Research Institute IDIAP-Jordi Gol (P16/023). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

VA-A, JC, JF-N, JR, ÀO, and AM-M participated in the study design. ÀO, JD, and JR worked on data collection. JR, VA-A, EN, RP, and JF-N performed all statistical work. VA-A, JF-N, and JC were major contributors in writing the manuscript. MM-C, DM, JJ, JM, JB, and AM-M reviewed and corrected the manuscript. BV contributed to prepare the manuscript according to the journal policies. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

REFERENCES

- World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. Available online at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021> (accessed May 15, 2021).
- de Vries G, Aldridge RW, Caylà JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, et al. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European union and European economic area countries. *Eurosurveillance*. (2014) 19:1–8. doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20726
- Khan K, Hirji M, Miniota J, Hu W, Wang J, Gardam M, et al. Domestic impact of tuberculosis screening among new immigrants to Ontario, Canada. *CMAJ*. (2018) 187:473–81. doi: 10.1503/cmaj.150011
- Millet JP, Moreno A, Fina L, Baño L, Del, Orcau A, De Olalla PG, et al. Factors that influence current tuberculosis epidemiology. *Eur Spine J*. (2013) 22:8. doi: 10.1007/s00586-012-2334-8
- van Hest NA, Aldridge RW, de Vries G, Sandgren A, Hauer B, Hayward A, et al. Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: a consensus statement. *Eurosurveillance [Internet]*. (2014) 19:1–13. doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20728
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 10th ed. International Diabetes Federation (2021). p. 1–150. Available online at: www.diabetesatlas.org
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the diabetes study. *Diabetologia*. (2011) 55:88–93. doi: 10.1007/s00125-011-2336-9
- Ayelnig B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis. *J Immunol Res [Internet]*. (2019) 2019:1–8. doi: 10.1155/2019/6196532
- Segura-Cerda CA, López-Romero W, Flores-Valdez MA. Changes in host response to mycobacterium tuberculosis infection associated with type 2 diabetes: beyond hyperglycemia. *Front Cell Infect Microbiol*. (2019) 4:342. doi: 10.3389/fcimb.2019.00342
- Lee MR, Huang YP, Kuo YT, Luo CH, Shih YJ, Shu CC, et al. Diabetes mellitus and latent tuberculosis infection: a systemic review and metaanalysis. *Clin Infect Dis*. (2017) 64:719–27. doi: 10.1093/cid/ciw836
- Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Sarfo-Kantanka O, Boima V, Dey ID. The bidirectional relationship between tuberculosis and diabetes. *Tuberc Res Treat*. (2017) 17:1–6. doi: 10.1155/2017/1702578
- Pearson F, Huangfu P, McNally R, Pearce M, Unwin N, Critchley JA. Tuberculosis and diabetes: Bidirectional association in a UK primary care data set. *J Epidemiol Community Health*. (2019) 73:142–7. doi: 10.1136/jech-2018-211231
- Barron MM, Shaw KM, Bullard KMK, Ali MK, Magee MJ. Diabetes is associated with increased prevalence of latent tuberculosis infection: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey,

FUNDING

This work was supported by two grants given by the Instituto de Salud Carlos III PI16/01751 (Spanish Ministry of Economy) and the Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (Catalan Health Institute) PREDOC_ECO-19/2. JJ was recipient of a Miguel Servet contract (CPII18/00004) (Instituto de Salud Carlos III).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Amanda Prowse for a very helpful grammatical revision of the manuscript, and Susana Marcos for the anthropological advice.

- 2011–2012. *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. (2018) 139:366–79. doi: 10.1016/j.diabres.2018.03.022
- Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. (2008) 5:1091–101. doi: 10.1371/journal.pmed.0050152
- Moreno-Martínez A, Casals M, Orcau, Gorrindo P, Masdeu E, Caylà JA. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000–2013. *Int J Tuberc Lung Dis*. (2015) 19:1507–12. doi: 10.5588/ijtld.15.0102
- Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med [Internet]*. (2011) 9:81. doi: 10.1186/1741-7015-9-81
- Huangfu P, Ugarte C, Pearson F, Golub J, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. (2016) 70:A50.2-A51. doi: 10.1136/jech-2016-208064.93
- Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N, et al. Diabetes reduces the rate of sputum culture conversion in patients with newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis. *Open Forum Infect Dis*. (2016) 3:1–10. doi: 10.1093/ofid/ofw126
- Zhang S, Tong X, Wang L, Zhang T, Huang J, Wang D, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Analysis of Patients With Pulmonary Tuberculosis and Type 2 Diabetes Comorbidity in China: A Retrospective Analysis. *Front Public Heal [Internet]*. (2021) 9:1216. doi: 10.3389/fpubh.2021.710981
- Perfil de la població estrangera a Ciutat Vella i els seus barris. *Gener 2020 [Internet]*. Available online at: https://ajuntament.barcelona.cat/estadistica/catala/Estadistiques_per_temes/Poblacio_i_demografia/Documents_relacionats/pobest/a2020/part1/nt27.htm (accessed September 15, 2021).
- Dominguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit*. (2008) 22:179–87. doi: 10.1157/13123961
- Subirana I, Sanz H, Vila J. Building Bivariate tables: The compareGroups package for R. *J Stat Softw*. (2014) 57:1–16. doi: 10.18637/jss.v057.i12
- Zhou B, Latouche A, Rocha V, Fine J. Competing risks regression for stratified data. *Biometrics [Internet]*. (2011) 67:661–70. doi: 10.1111/j.1541-0420.2010.01493.x
- Situación actual del consumo de alcohol en España | Embarazadas: cero alcohol. Available online at: https://www.sanidad.gob.es/campanas/campanas10/embarazadasCeroAlcohol/situacion_actual_del_consumo_de_alcohol.html
- Àngels O, Carmen GC, Joan A. *Caylà i Buqueras CR i G, Recull. La tuberculosis a Barcelona. Informe*. (2017). Available online at: <https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2020/10/tuberculosis-barcelona-2017.pdf> (accessed May 15, 2021).

26. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol.* (2008) 167:1486–94. doi: 10.1093/aje/kwn075
27. Kamper-Jørgensen Z, Carstensen B, Norredam M, Bygbjerg IC, Andersen PH, Jørgensen ME. Diabetes-related tuberculosis in Denmark: Effect of ethnicity, diabetes duration and year of diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* (2015) 19:1169–75. doi: 10.5588/ijtld.14.0932
28. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia MDL, Garcia-Sancho MC, Gomez-Perez FJ, Valdespino-Gomez JL, Olaiz-Fernandez G, et al. Tuberculosis and diabetes in Southern Mexico. *Diabetes Care.* (2004) 27:1584–90. doi: 10.2337/diacare.27.7.1584
29. Ugarte-Gil C, Curisínche M, Herrera-Flores E, Hernandez H, Rios J. Situation of the tuberculosis-diabetes comorbidity in adults in Peru: 2016–2018. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* (2021) 38:254–60. doi: 10.17843/rpmpesp.2021.382.6764
30. Gezahegn H, Ibrahim M, Mulat E. Diabetes mellitus and tuberculosis comorbidity and associated factors among bale zone health institutions, Southeast Ethiopia. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* (2020) 13:3879–86. doi: 10.2147/DMSO.S248054
31. Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ. Migration-related tuberculosis: Epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013. *Eurosurveillance.* (2016) 21:1–10. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30164
32. Nadal JF, Peinado RM, Calafell NR, Aparicio CC, Martos AMM, Griera JM. Diabetes mellitus en inmigrantes indostanos jóvenes. *Un estudio descriptivo Endocrinol y Nutr.* (2008) 55:454–8. doi: 10.1016/S1575-0922(08)75842-X
33. Mohan V, Jaydip R, Deepa R. Type 2 diabetes in Asian Indian youth. *Pediatr Diabetes [Internet].* (2007) 8:28–34. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00328.x
34. Antony SJ, Harrell V, Christie JD, Adams HG, Rumley RL. Clinical differences between pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a 5-year retrospective study. *J Natl Med Assoc.* (1995) 87:187–92.
35. Sotgiu G, Falzon D, Hollo V, Ködmön C, Lefebvre N, Dadu A, et al. Determinants of site of tuberculosis disease: An analysis of European surveillance data from 2003 to 2014. *PLoS One.* (2017) 12:1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0186499
36. Lee PH, Fu H, Lee MR, Magee M, Lin HH. Tuberculosis and diabetes in low and moderate tuberculosis incidence countries. *Int J Tuberc Lung Dis.* (2018) 22:7–16. doi: 10.5588/ijtld.17.0329
37. Song C, Xie W, Gong L, Ren M, Pan P, Luo B. The relationship between HbA1c control levels and antituberculosis treatment effects: A meta-analysis. *J Chinese Med Assoc.* (2019) 82:915–21. doi: 10.1097/JCMA.000000000000205
38. Centers for Disease Control and Prevention. *Latent Tuberculosis Treatment Guidelines: 2020 Update* (2020). Available online at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/tb/tbi/pdf/LTBIBooklet508.pdf>

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Antonio-Arques, Franch-Nadal, Moreno-Martinez, Real, Orcau, Mauricio, Mata-Cases, Julve, Navas Mendez, Puig Treserra, Barrot de la Puente, Millet, Del Val García, Vlachos and Caylà. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



6.2. Article 2

Glycemic control and the risk of tuberculosis in patients with diabetes: A cohort study in a Mediterranean city.

Violeta Antonio-Arques, Joan A. Caylà, Jordi Real, Antonio Moreno-Martinez, Àngels Orcau, Didac Mauricio, Manel Mata-Cases, Josep Julve, Elena Navas Mendez, Rai Puig Treserra, Joan Pau Millet, Jose Luis Del Val García, Bogdan Vlachó i Josep Franch-Nadal.

Frontiers in Public Health, section: Family Medicine and Primary Care. 2022, vol 10.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1017024>

Resum:

L'objectiu de l'article és estudiar si el mal control glicèmic augmentaria el risc de desenvolupar TB entre els pacients amb DM al barri de Ciutat Vella.

S'ha utilitzat una cohort retrospectiva de pacients amb DM per tal de predir la incidència de TB. S'inclouen els pacients amb DM del barri de Ciutat Vella de Barcelona des del gener de 2007 al desembre del 2016, amb seguiment fins al desembre de 2018. Les dades s'han obtingut de les històries clíniques d'Atenció primària i del Registre de Tuberculosi de l'Agència de Salut Pública de Barcelona. La incidència de TB i l'impacte del control glicèmic es van estimar utilitzant corbes de temps fins a esdeveniment analitzades per regressió de Cox. Les Hazard Ratio (HR) i els intervals de confiança (IC), sense ajust i ajustats per variables de confusió potencials (edat, sexe, durada de la DM, complicacions micro i macrovasculars, índex de massa corporal, tabaquisme, abús d'alcohol i origen geogràfic), també es van avaluar.

En els resultats veiem que, dels 8004 pacients estudiats, 48 van desenvolupar TB, amb una taxa d'incidència de 70 (95% CI: 52–93) per 100.000 persones-any.

La taxa d'incidència calculada incrementava amb hemoglobines glicades més altes: 120.5 (95% CI 77.2–179.3) per HbA1c \geq 7.5%, 143 (95% CI 88.3–218.1) per HbA1c \geq 8% i 183.8 (95% CI 105–298) per HbA1c \geq 9%. Es va observar també un augment del risc de TB a mesura que empitjorava el control glicèmic, amb els següents HR ajustats: 1.89 (95% CI 0.60–5.42), 2.06 (95% CI 0.67–6.32), i 2.82 (95% CI 0.88–9.06), respectivament.

Com a conclusió, els pacients amb DM i un pitjor control glicèmic van mostrar una tendència a un major risc de desenvolupar TB.

Material suplementari

https://github.com/USR-DAPCAT/TBC_Glicada.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Marija Petek Šter,
University of Ljubljana, Slovenia

REVIEWED BY

Enrico Girardi,
National Institute for Infectious
Diseases Lazzaro Spallanzani
(IRCCS), Italy
Paola Del Carmen Guerra De Blas,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ), Mexico
Anabel Ordaz Vazquez,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
(INCMNSZ), Mexico

*CORRESPONDENCE

Bogdan Vlacho
bogdan.vlacho@gmail.com

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Family Medicine and Primary Care,
a section of the journal
Frontiers in Public Health

RECEIVED 11 August 2022

ACCEPTED 26 October 2022

PUBLISHED 17 November 2022

CITATION

Antonio-Arques V, Caylà JA, Real J,
Moreno-Martinez A, Orcau À,
Mauricio D, Mata-Cases M, Julve J,
Navas Mendez E, Puig Treserra R,
Millet JP, Del Val García JL, Vlacho B
and Franch-Nadal J (2022) Glycemic
control and the risk of tuberculosis in
patients with diabetes: A cohort study
in a Mediterranean city.
Front. Public Health 10:1017024.
doi: 10.3389/fpubh.2022.1017024

COPYRIGHT

© 2022 Antonio-Arques, Caylà, Real,
Moreno-Martinez, Orcau, Mauricio,
Mata-Cases, Julve, Navas Mendez,
Puig Treserra, Millet, Del Val García,
Vlacho and Franch-Nadal. This is an
open-access article distributed under
the terms of the [Creative Commons
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution
or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Glycemic control and the risk of tuberculosis in patients with diabetes: A cohort study in a Mediterranean city

Violeta Antonio-Arques^{1,2}, Joan A. Caylà³, Jordi Real^{1,4},
Antonio Moreno-Martinez^{5,6}, Àngels Orcau^{6,7},
Didac Mauricio^{1,4,8,9}, Manel Mata-Cases^{1,4,10}, Josep Julve^{4,11},
Elena Navas Mendez¹², Rai Puig Treserra¹, Joan Pau Millet^{6,7},
Jose Luis Del Val García^{12,13}, Bogdan Vlacho^{1*} and
Josep Franch-Nadal^{1,4,14}

¹DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain, ²Primary Health Care Center La Ràpita - Alcanar, Gerència d'Atenció Primària Terres de l'Ebre, Institut Català de la Salut, Tortosa, Spain, ³Tuberculosis Research Unit Foundation of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁴CIBER of Diabetes and Associated Metabolic Diseases (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, ⁵Department of Infectious Diseases, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain, ⁶CIBER of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain, ⁷Epidemiology Service, Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona, Spain, ⁸Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ⁹Department of Medicine, University of Vic—Central University of Catalonia, Barcelona, Spain, ¹⁰Primary Health Care Center La Mina, Gerència d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, ¹¹Department of Biochemistry, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, ¹²Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain, ¹³Unitat d'Avaluació, Sistemes d'informació i Qualitat, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, ¹⁴Primary Health Care Center Raval Sud, Gerència d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

Background: Diabetes mellitus (DM) is one of the leading chronic diseases globally and one of the most common causes of death, morbidity, and poor quality of life. According to the WHO, DM is also one of the main risk factors for developing active tuberculosis (TB). Subjects with DM are at a higher risk of infections, in addition to frequent micro and macrovascular complications, and therefore sought to determine whether poor glycemic control is linked to a higher risk of developing TB.

Methods: We used a retrospective cohort of diabetic subjects to predict the incidence of TB. All DM patients were recruited from Ciutat Vella (the inner-city of Barcelona) from January 2007 until December 2016, with a follow-up period until December 2018 (≥ 2 years). Data were extracted from Barcelona's Primary Care medical record database - SIDIAP, and linked to the Barcelona TB Control Program. The incidence of TB and the impact of glycemic control were estimated using time-to-event curves analyzed by Cox proportional hazard regression. Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs), unadjusted and adjusted by potential confounding variables, were also assessed, which included age, sex, diabetes duration, macrovascular and microvascular signs, BMI, smoking habit, alcohol consumption and geographical origin.

Results: Of 8,004 DM patients considered for the study (equating to 68,605 person-years of follow-up), 84 developed TB [incidence rate = 70 (95% CI: 52–93) per 100,000 person-years]. DM subjects with TB were younger (mean: 52.2 vs. 57.7 years old), had higher values of glycosylated hemoglobin (HbA1c) (7.66 vs. 7.41%) and total triglycerides (122 vs. 105 mg/dl), and had twice the frequency of diabetic nephropathy (2.08 vs. 1.18%). The calculated incidence rate increased with increasing HbA1c: 120.5 (95% CI 77.2–179.3) for HbA1c \geq 7.5%, 143 (95% CI 88.3–218.1) for HbA1c \geq 8% and 183.8 (95% CI 105–298) for HbA1c \geq 9%. An increase in the risk of TB was also observed according to a poorer optimization of glycemic control: adjusted HR 1.80 (95% CI 0.60–5.42), 2.06 (95% CI 0.67–6.32), and 2.82 (95% CI 0.88–9.06), respectively.

Conclusion: Diabetic subjects with worse glycemic control show a trend toward a higher risk of developing TB.

KEYWORDS

comorbidities, diabetes mellitus, diabetes complications, glycemic control, Primary Health Care, social determinants of health, tuberculosis

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the leading chronic diseases in the world (1) and one of the most common causes of death (2). Diabetes-associated mortality particularly impacts patients in low and middle-income countries due to poor control of the disease. Type 2 DM (T2DM) is the most frequent type of DM, accounting for \sim 90% of DM worldwide (3).

In patients with DM, chronic hyperglycemia underlies the development of macrovascular and microvascular complications, these complications are associated with the greatest burden on patients, caregivers and the health system (4–6). The aim of DM management is to prevent the development of these complications by achieving and maintaining glycemic control. A legacy effect is already known, i.e., early intensive optimization of glycemic control is frequently associated with a favorable reduction in the risk of myocardial infarction, death from any cause and microvascular disease, with the benefits of improved glycemic control in newly diagnosed patients maintained over time (7).

Besides vascular complications, DM has also been linked to an increased incidence of infections (8, 9), especially those related to lower respiratory, gastrointestinal, and urinary tract infections, and bacterial and mycotic skin and mucous membrane infections (8, 10). Current evidence suggests that DM patients with a poorer glycemic control are at an increased risk of these infections and consequent hospitalization and mortality (11, 12). In addition to the infections mentioned above, DM is considered an important risk factor for developing tuberculosis (TB) (2, 13), and poor glycemic control has been associated with a higher risk of developing this infection and worse outcomes (14–16). Moreover, patients with DM have an increased risk of

cavitary pulmonary TB and hospitalization (17) and more risk of treatment failure, death, relapse and multidrug resistant TB (MDR-TB) (18).

Both DM and TB can be considered syndemic conditions (19). Countries with an increasing prevalence of DM also have a higher incidence of TB, especially seen in South-East Asia (2). Therefore, this clinical issue has become a priority for the World Health Organization (WHO) in recent years (20). Focusing on Europe, although most countries have a low TB incidence, inner-city districts of big cities, usually disadvantaged urban areas, show a higher notification rate (21).

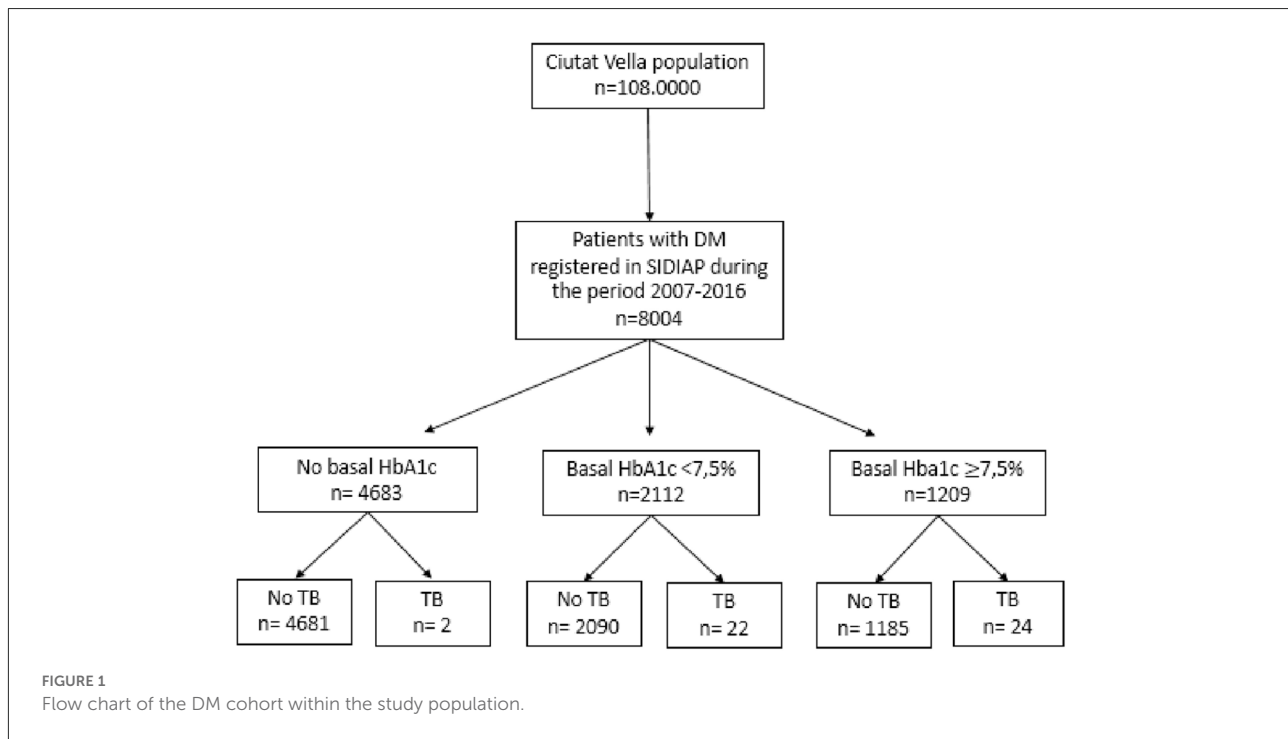
In the current study, we used data from the diabetic population of Ciutat Vella, an inner-city district of Barcelona that has a three times higher incidence of TB than other city districts (22).

We aimed to estimate the incidence and characteristics of TB in patients with DM according to different HbA1c thresholds to analyze if higher values of HbA1c are linked to a higher risk of developing TB.

Materials and methods

Study design

We performed a subanalysis from a retrospective observational cohort. The methodology related to the primary data has been previously published (23). In the present study, we selected a cohort of diabetes patients registered between January 1st, 2007 and December 31st, 2016, with a follow-up period until December 2018. The inclusion date was January



1st, 2007, but for those participants who became diabetic during the study period the date of diagnosis was used.

Study population and sample

The primary study was carried out in the district of Ciutat Vella, the inner city of Barcelona, with a population of 108,000, that is characterized by a lower socioeconomic level and a higher percentage of immigrants (50.1%), compared to the rest of the city (24), and also has the highest incidence of infectious diseases (25). A cohort of 8,004 subjects with diabetes was analyzed in this study (Figure 1).

Inclusion and exclusion criteria

Patients over 18 years who fulfilled the criteria for a DM diagnosis were included. People younger than 18 years or without appointments registered in their Primary Health Care Centre during the study period were excluded.

Data sources

All data were treated as confidential according to the ethical principles of the Helsinki Declaration of 1964, revised by the World Medical Organization in Fortaleza, Brazil, in 2013, and the Spanish Organic Law 3/2018 of Data Protection. Clinical

characteristics and specific data on DM were extracted from the Primary Care medical record database from Barcelona. Specific data on TB were obtained from the Barcelona TB Prevention and Control Program. Both sources were linked through an anonymized unique identifier. Patients' informed consent was unnecessary because the databases consisted of pseudo-anonymized data. This study obtained an Ethics Committee approval in 2016 (code P16/023).

Variables

The primary outcome was defined as the occurrence and date of a TB diagnosis during the follow-up period.

We obtained the following information on the subjects at baseline: (1) demographic characteristics, smoking habits, and excessive alcohol consumption [defined by the recorded International Classification of Disease 10 (ICE.10) F10.1], (2) clinical variables, (3) laboratory data, (4) history of comorbidities.

When analyzing the country of origin, those patients from South-East Asia (Pakistan, Bangladesh, and India) (24) were grouped in one category: Hindustani origin.

We considered subjects to have DM if they had an ICD-10 (International Classification of Diseases) diagnostic code for DM in their medical record (E10–E14) or if they were taking any class of antidiabetic drug other than metformin (sometimes used to treat other conditions). Diabetes-related information

TABLE 1 Baseline characteristics of the study variables in diabetic patients without and with the occurrence of tuberculosis during the follow-up period.

Variable	Type 2 DM without TB (n = 7,956)	Type 2 DM with TB (n = 48)	p-values
Age (years) mean (SD)	57.7 (14.2)	52.2 (13.4)	0.007 ^a
Gender: n (%)			0.353 ^b
Men	4,865 (61.1%)	33 (68.8%)	
Women	3,091 (38.9%)	15 (31.2%)	
Origin			0.008 ^b
Spain/high-income countries	3,172 (39.8%)	17 (35.4%)	
Hindustan	1,069 (13.4%)	14 (29.2%)	
Other	965 (12.1%)	7 (14.6%)	
Unknown	2,750 (34.6%)	10 (20.8%)	
Alcohol abuse	398 (5.0%)	3 (6.25%)	0.733 ^b
Smoking habit	587 (7.38%)	1 (2.08%)	0.260 ^b
Homeless	6 (5.94%)	3 (6.25)	0.837 ^b
Unemployment	9 (14.5%)	15 (32.6%)	<0.001 ^b
High social risk (Medea > 2.3)	50 (42.0%)	12 (34.3%)	0.541 ^b
Duration of DM (years) mean (SD)	3.22 (5.77)	2.59 (4.04)	0.280 ^a
Total medical appointments	86.2 (80.7)	115 (84.1)	0.021 ^a
HbA1c (%) mean (SD)	7.41 (1.85)	7.66 (2.24)	0.613 ^a
HbA1c ≥ 7.5%	1,200 (36.3%)	11 (55%)	0.135 ^b
HbA1c ≥ 8%	906 (27.4%)	6 (30%)	0.996 ^b
HbA1c ≥ 9%	565 (17.1%)	5 (25%)	0.271 ^b
BMI (kg/m²) mean (SD)	30.1 (5.30)	29.8 (4.54)	0.798 ^a
BMI < 25	427 (15.9%)	0	0.077 ^b
BMI 25–30	1,010 (37.6%)	9 (64.3%)	
BMI > 30	1,249 (46.5%)	5 (35.7%)	
SBP (mmHg) mean (SD)	137 (17.8)	135 (19.9)	0.570 ^a
DBP (mmHg) mean (SD)	79.3 (11.2)	78.5 (12.5)	0.791 ^a
Total cholesterol (mg/dl) mean (SD)	207 (48.0)	205 (45.7)	0.850 ^a
HDL cholesterol (mg/dl) mean (SD)	48.1 (13.5)	45.5 (7.62)	0.165 ^a
LDL cholesterol (mg/dl) mean (SD)	124 (36.2)	131 (42.4)	0.504 ^a
Triglycerides (mg/dl) mean (SD)	105 (27.2)	122 (21.2)	0.025 ^a
Hemoglobin	13.5 (1.24)	12.7 (1.57)	0.101 ^a
Platelets	259 (71.4)	326 (80.4)	0.138 ^a
ESR	22.9 (19.1)	40.6 (43.1)	0.411 ^a
DM complications			
Macrovascular disease	640 (8.04%)	4 (8.33%)	0.793 ^b
Diabetic retinopathy	296 (3.72%)	2 (4.17%)	0.699 ^b
Diabetic nephropathy	94 (1.18%)	1 (2.08%)	0.437 ^b
Diabetic neuropathy	95 (1.19%)	1 (2.08%)	0.115 ^b
Heart failure	221 (2.78%)	1 (2.08%)	1.000 ^b
DM treatment			
Non-pharmacological	5,197 (65.3)	31 (64.6)	0.909 ^b
Metformin	2,293 (28.8%)	15 (31.2%)	0.833 ^b
Secretagogues	826 (10.4%)	6 (12.5%)	0.632 ^b
DPP4-i	7 (0.1)	0	0.837 ^b
iSGLT2	1 (0)	0	0.938 ^b
Insulin	550 (6.91%)	3 (6.25%)	0.854 ^b

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; DPP4-i, inhibitors of dipeptidyl peptidase 4; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HDL, high-density lipoprotein; iSGLT2, Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors; LDL, low-density lipoprotein; SBP, systolic blood pressure; SD, standard deviation.

^at-test.

^bFisher's exact test.

TABLE 2 Characteristics of tuberculosis patients according to basal glycemic control.

Variable	HbA1c < 7.5% (n = 22)	HbA1c ≥ 7.5% (n = 24)	p-values ^a
Localization			1.000
Pulmonary	16 (72.7%)	17 (70.8%)	
Extrapulmonary	6 (27.3%)	7 (29.2%)	
Radiography			0.575
Normal	6 (27.3%)	7 (29.2%)	
Cavitary	2 (9.09%)	5 (20.8%)	
Anormal non-cavitary	13 (59.1%)	12 (50%)	
TST			0.683
Positive	7 (31.8%)	9 (37.5%)	
Negative	2 (9.09%)	3 (12.5%)	
Unknown	13 (59.1%)	12 (50%)	
Bacteriology			0.683
Positive culture	11 (50%)	8 (33.3%)	
Negative culture	3 (13.6%)	7 (29.2%)	
ADA	1 (4.55%)	1 (4.17%)	
PCR (+)	0 (0%)	1 (4.17%)	
DM treatment			1.000
Non-pharmacological treatment	13 (59.1%)	14 (58.3%)	
NIAD	8 (36.4%)	9 (37.5%)	
Insulin	1 (4.55%)	1 (4.17%)	

^a Fisher's exact test.

TST, tuberculin skin test; NIAD, Non-insulin antidiabetic treatment; ADA, adenosine deaminase; PCR, protein chain reaction.

was collected including glycated hemoglobin (HbA1c) during the follow-up, DM duration and treatment (i.e., lifestyle management, oral medication: metformin, secretagogues, DPP4-I, ISGLT2, arGLP1, and/or insulin), microvascular (neuropathy, nephropathy, retinopathy) and macrovascular complications (stroke, peripheral arteriopathy, and ischemic heart disease), and heart failure. As per the Barcelona TB Program, an active case of TB was considered when the study subject had a maintained prescription of an anti-TB drug. The diagnosis of TB was based on the recommendations of the Spanish Consensus (26). The priority method was the bacteriological study (bacilloscopy and/or culture), but when this was not possible, PCR techniques, histology, biochemical methods (ADA) were used, or radiological and/or clinical impression.

This program has an active epidemiological surveillance system that makes under-detection very unlikely, with a good follow-up of patients that includes the recording of TB cases and their characteristics, diagnostic procedure (smear observation, culture, tuberculin skin test), and location (pulmonary or extrapulmonary) and treatment. The socioeconomic deprivation index (MEDEA) was collected in patients with TB. This index classifies each study subject by living area, whereby values with an average of 0 and a standard deviation of 1 and higher values indicate a more unfavorable socioeconomic situation (27).

Statistical methods

Baseline comorbidities and demographic and clinical characteristics were described by frequencies (*n*) and percentages (%). Continuous variables were described using mean and standard deviation (SD). Comparison tests were computed as appropriate (*t*-test, and Fisher's exact test) using compareGroups R package (version 4.5.1) (28). In Kaplan-Meier analysis time-varying HbA1c was considered.

We conducted a time-to-event analysis to estimate the incidence of TB globally and by HbA1c group. Time-dependent variables with Cox models were performed to examine the association between glycemic control levels and the risk of TB (unadjusted and adjusted for confounding variables, as appropriate). A different grouping strategy was assessed, and risk profiles were constructed based on HbA1c continuous and risk cut-off points: $\geq 7.5\%$, $\geq 8\%$ and $\geq 9\%$, respectively, according to local guidelines (29).

A database was constructed for the time-dependent models, and HbA1c values were updated every time patients had a new value available. Thus, the last HbA1c was carried over to the next value (or change) or the end of the follow-up (TB event, death, or end of study).

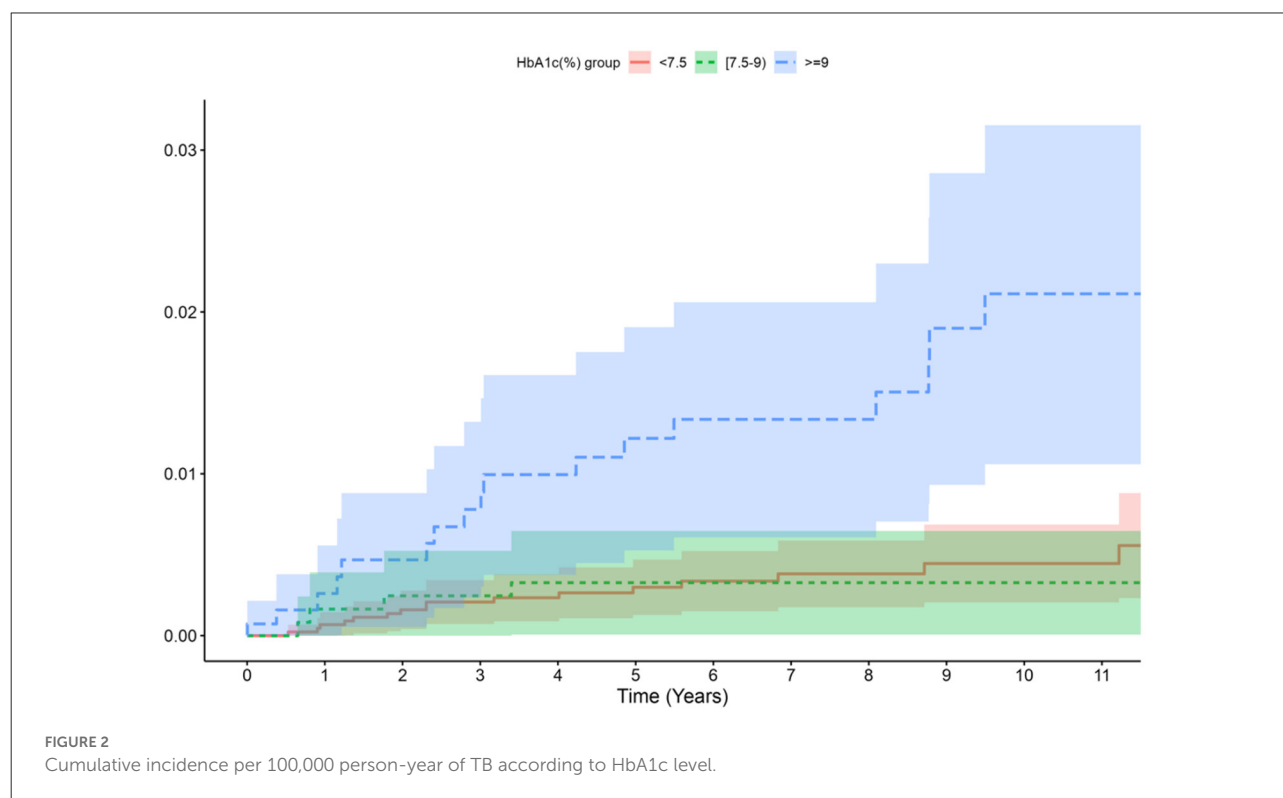
Cox proportional risk regression models for clustered data with constant and varying (HbA1c) variables over

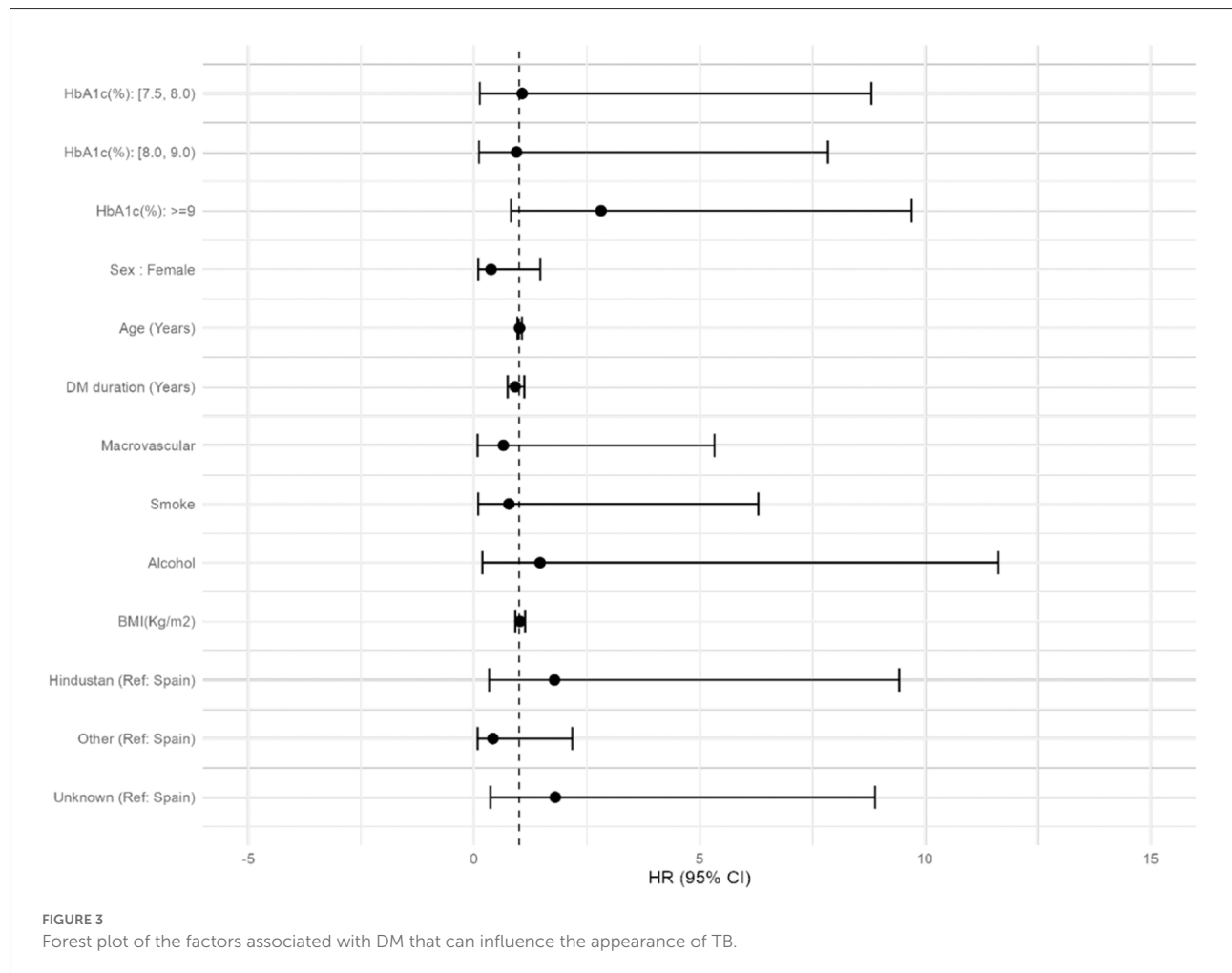
TABLE 3 Incidence and risk of TB (unadjusted and adjusted hazard ratio) in DM patients depending on HbA1c level (%).

	Total person time (years)	Number of TB cases	Incidence rate per 100,000 p -y	95% CI	HR unadjusted		HR adjusted model 1		HR adjusted model 2	
					HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
All DM patients (n = 8,004)	68,605	48	69.97	51.6–92.8	-	-	-	-	-	-
DM patients with HbA1c available (n = 6,733)	51,188	46	89.9	65.8–120.0	-	-	-	-	-	-
HbA1c < 7,5%	31,276	22	70.3	44.1–106.5	Ref		Ref		Ref	
HbA1c ≥ 7,5%	19,912	24	120.5	77.2–179.3	2.22 (1.16–4.28)	0.016	1.87 (0.98–3.64)	0.064	1.89 (0.60–5.42)	0.293
HbA1c < 8%	36,468	25	68.6	44.4–101.2	Ref		Ref		Ref	
HbA1c ≥ 8%	14,721	21	143.0	88.3–218.1	2.50 (1.31–4.78)	0.005	2.07 (1.07–4.01)	0.031	2.06 (0.67–6.32)	0.207
HbA1c < 9%	42,481	30	70.6	47.6–100.8	Ref		Ref		Ref	
HbA1c ≥ 9%	8,707	16	183.8	105–298.4	4.36 (2.28–8.33)	<0.001	3.62 (1.86–7.04)	<0.001	2.82 (0.88–9.06)	0.082

Model 1: adjusted by age and sex.

Model 2: adjusted by age, sex, years of evolution of DM, microvascular and macrovascular complications, alcohol, smoking habit and geographical origin. The bold values are the hazard ratios for each HbA1c thresholds in each model.





time were fitted using the *survival* R package (30). Hazard ratios (HR), unadjusted and adjusted, with their 95% confidence intervals (CIs), were estimated. CIs and *p*-values were computed with robust standard errors to account for cluster (subjects).

A sensitivity analysis of different fitted models, including different adjusted variables, was performed. A complete-cases analysis was performed with values available. Statistical significance was established as a *p*-value < 0.05. Data management and analysis were performed with the R version 3.6.3 package (31).

Results

General characteristics

A total of 8,004 diabetes subjects were analyzed, equating to 68,605 person-years of follow-up (PYFU), with 48 developing TB during the follow-up period. Compared to DM subjects without TB, DM subjects with TB were younger (52.2 vs.

57.7 years old), had higher levels of triglycerides (122 vs. 105 mg/dl), had a higher prevalence of diabetic nephropathy and neuropathy, and were more frequently from Hindustan (29.2 vs. 13.4%) (Table 1).

Differences on TB characteristics

Overall, baseline HbA1c values were available for 46 DM subjects with TB. No statistically significant differences were observed in subjects with an HbA1c \geq 7.5% vs. those with HbA1c values < 7.5% for localization of TB disease, radiography and tuberculin skin test (Table 2).

At the time of TB, 88.8% were symptomatic, and 44% were smear-positive (21.3% were smear-negative, but the culture was positive).

Regarding treatment, the most commonly used regimen was the standard treatment with 4 drugs (47.2%), followed by 6 months with 3 drugs (11.2%). In 13.5% of the cases had resistant TB.

Risk of developing TB according to glycemic control

The TB incidence rate was 70 per 100,000 PYFU in the overall DM group, and was 90 per 100,000 in the DM group with any HbA1c available. The incidence of TB increased with increasing HbA1c cut-off values (i.e., highest in the group with HbA1c $\geq 9\%$ followed by $\geq 8\%$ and then $\geq 7.5\%$) (Table 3). The incidence curves for TB over time according to the HbA1c group also showed that the group with HbA1c $\geq 9\%$ was more prone to TB than the other HbA1c groups (Figure 2).

The association between HbA1c and risk of TB according to the different HbA1c cut-off points (HbA1c ≥ 7.5 , 8, and 9%) was further analyzed by estimating the unadjusted and adjusted HR: with higher levels of glycated hemoglobin, a higher incidence of TB was observed, reaching the highest values in those subjects with values over 9%. When we adjusted by age and sex (model 1), we found statistically significant differences if HbA1c ≥ 8 and $\geq 9\%$, but not when adjusting by age, sex, years of evolution of DM, macrovascular complications, alcohol or smoking habit, BMI and geographical origin (model 2). Overall the risk increased with higher values of HbA1c (Table 3; Figure 3).

Discussion

DM is one of the main risk factors for developing TB (2), and both diseases frequently coexist, even in countries with a low incidence of TB (32). In our work, we observed an increased incidence of TB specially in patients with DM with higher values of HbA1c; the increased HRs also suggested an increased risk. This study took place in an inner city district of Barcelona, where we found in previous work that DM patients had 1.90 (CI: 1.18-3.07) higher risk of developing TB (23). Without considering the metabolic control, a prospective cohort study showed that DM patients had more than 2-fold risk of developing TB, and this risk increased with increasing number of DM complications (33).

The higher risk of TB in patients with DM and poor metabolic control has been studied before (34–36). In a cohort study conducted in Taiwan with 120,000 patients, with a multivariate analysis, it was observed that diabetic patients with poor glycemic control [described as a basal fasting plasma glucose (FPG) > 130 mg/dl] had twice the risk of developing TB than non-diabetic patients. While there was no difference in the risk of TB between non-diabetic subjects and diabetic patients with good glycemic control, the risk of TB increased with increasing FPG in diabetic patients (14). The results also align with another study conducted in China at the hospital level, where patients with poor metabolic control (also defined as basal FPG > 130 mg/dl) were 2.66 times more likely to develop pulmonary TB (37), and with another work also performed in

China, where patients with DM showed higher risks of active (3.11), culture-confirmed (3.08), and pulmonary (3.63) but not extrapulmonary tuberculosis with baseline hemoglobin A1c $> 7\%$ (38).

In addition, as well as influencing the onset of active TB, a poor glycemic control may also increase the risk of latent TB infection. According to this previous study, glycemic control assessed by glycosylated hemoglobin values influences the capacity of the host to control the infection by altering immune response, and had increased susceptibility to pathogens (39). Supporting this, in a recent meta-analysis, it was concluded that poor glycemic control (defined by an HbA1c $> 7\%$) would double the prevalence of TB (40).

Other studies were conducted without finding any relation between the risk of TB and the metabolic control. In a population-based study placed in Denmark, the risk of TB in patients with DM was lower than previously expected (HR 1.18) and no significant association with glycemic control was found. Probably the main limitation of this work was the low number of DM patients analyzed (7 subjects with HbA1c between 7 and 7.9%, 16 for HbA1c $\geq 8\%$ and 20 subjects with unknown values of HbA1c) and the low probability of TB in low-incidence countries (41). With similar conclusions, a study performed in UK showed that the increased risk of TB among DM patients was 1.3, it was considered moderate, and no evidence for a higher risk linked to a worse glycemic control was observed, but DM patients with the lowest and highest rates of chronic disease management had a higher risk of TB (42).

The results of our work are in line with the publications mentioned above: although the results were not statistically significant, probably due to the small number of patients, the study was done in a high incidence of TB zone, and a relation can be observed: with worse glycemic control, the risk of TB is greater. In the inner cities of developed countries, always with a high incidence of TB, a good control of DM patients is necessary to avoid complications as TB.

When adjusting by age, sex, years of evolution of DM, microvascular and macrovascular complications, alcohol, smoking habit and geographical origin, the HR in the 9% cut-off point changes from 3.62 to 2.82. This fact can be explained because the addition of the variable “geographical origin”. People from Hindustan are the group with the highest incidence of TB in our city. They have much more latent TB [as they come from high incidence countries (2)] and, therefore, a greater risk of developing active TB.

Disruptions of immunological mechanisms because of hyperglycemia may explain the increased TB risk. In this respect, excess glucose may affect cell activation, phagocytic capacity, microbicide mechanisms of alveolar macrophages and neutrophils, leukocyte transmigration, and chemotaxis, potentially delaying antigen presentation and, consequently, activation of the necessary immunological mechanisms to fight against *Mycobacterium tuberculosis* (43). Of note, DM patients

show the most severe clinical presentation of TB (17), and a higher risk of mortality and multi-drug resistant TB (18, 44).

Although we did not find significant differences between groups when comparing pulmonary or extrapulmonary TB and, on the other hand, the localization of the lesions detected *via* chest radiography, other studies have described differences in those with poorer glycemic control. In a study of more than 600 diabetic patients diagnosed with TB, patients with poor metabolic control, defined by HbA1c > 7%, had more severe TB, more extensive lung disease, and more cavitations (15). Another work also described more involvement of lower lung fields and increased likelihood of cavitation with poor glycemic control (45). In the work of Huang et al., diabetic patients with a HbA1c > 8% had more extensive lung lesions, atypical findings, more lymphadenopathy, more cavitation, and a greater likelihood of involvement of all lung lobes (16). Regarding symptoms, one study concluded that diabetic patients, especially those with HbA1c > 9%, had more clinical signs of TB: hemoptysis, asthenia, and weight loss (46). In our work, although differences were insignificant, patients with poor glycemic control had more cavitory lesions on chest-x-ray.

The main limitation of this work is the low number of TB cases found during the follow-up period but our inner-city has a high incidence of TB compared with the rest of the city (22) what facilitated this study. Fortunately, TB is not a frequent disease nowadays in Western European countries but its incidence in the inner cities of developed countries is still too high (47). Moreover, we limited the selection of subjects to those with both diseases: DM and TB. It is a very concrete group of subjects, but, in our opinion, this analysis has a clinical and epidemiological value. According to the literature, other studies which reported a relationship between glycemic control and TB had a moderate number of subjects with both TB+DM diseases: 63 and 214 in two studies in Taiwan (14, 16), and 105 in a study in China (37). Within the limitations of working with real world data, we could not have a systematic follow-up of glycosylated hemoglobin as this was a retrospective study. The small number of cases with TB has made a clear statistical significance difficult. Working in a real-world-data environment may have some inherent limitations, but it has the great strength of reflecting the conditions of standard clinical practice in almost all patients.

Studies with large databases may involve different types of bias. Our study has tried to minimize the diagnostic errors of DM and TB by basing their diagnosis both on the ICD-10 clinical coding and on the incorporation of complementary variables such as the use of specific treatment for these pathologies. This method has been previously validated and published with our database (48), but we assume that, in some cases, it may be a limitation. On the other hand, the fact that some data on the bacteriology of TB diagnosis is not available is a limitation, so the diagnosis has been complemented with other variables, as detailed in the Section Methods.

Conclusion

In summary, poor glycemic control is related to an increased risk of TB development. Given the results of this research, improved glycemic control can be pursued in DM not only to reduce the risk of vascular events but also to decrease the risk of TB and its complications, especially in areas with a high prevalence of TB. The increasing worldwide prevalence of DM and failures to eradicate TB, coupled with the synergy between DM and TB, make it necessary to consider managing these two diseases together.

Data availability statement

The datasets analyzed for this study can be found in the following link: https://github.com/USR-DAPCAT/TBC_Glicada.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Primary Health Care University Research Institute Jordi Gol, in 2016 (Code: P16/023). Written informed consent for participation was not required for this study in accordance with the national legislation and the institutional requirements.

Author contributions

VA-A, JC, JF-N, JR, ÀO, and AM-M participated in the study design. ÀO, JD, and JR worked on data collection. JR, EN, RP, and JF-N performed all statistical work. VA-A, JF-N, and JC were major contributors in writing the manuscript. MM-C, DM, JJ, JM, BV, and AM-M reviewed and corrected the manuscript. BV contributed to prepare the manuscript according to the journal policies. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This work was supported by grants given by the Instituto de Salud Carlos III PI16/01751 (Spanish Ministry of Economy), the Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (Catalan Health Institute) PREDOC_ECO-19/2, and the Fundació redGDPS (Beca de apoyo José Luis Torres a la Investigación).

Acknowledgments

The authors thank Amanda Prowse for the grammatical revision of the manuscript.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated

organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.1017024/full#supplementary-material>

References

1. WHO. *Enfermedades No Transmisibles*. Available online at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (accessed May 15, 2021).
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2021*. (2021). Available online at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021> (accessed April 28, 2022).
3. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Ninth*. Dunia: IDF (2019). p. 168.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J*. (2000) 321:405–12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
5. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. (2006) 152:27–38. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.015
6. Tracey ML, McHugh SM, Fitzgerald AP, Buckley CM, Canavan RJ, Kearney PM. Risk factors for macro- and microvascular complications among older adults with diagnosed type 2 diabetes: findings from the Irish longitudinal study on ageing. *J Diabetes Res*. (2016) 2016:5975903. doi: 10.1155/2016/5975903
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. (2008) 359:1577–89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470
8. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble J-M. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. *BMC Infect Dis*. (2018) 18:67. doi: 10.1186/s12879-018-2975-2
9. Baiju R, Janet E. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. (2003) 26:510–3. doi: 10.2337/diacare.26.2.510
10. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*. (2005) 41:281–8. doi: 10.1086/431587
11. Hine JL, de Lusignan S, Burleigh D, Pathirannehelage S, McGovern A, Gatenby P, et al. Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes: a cohort study. *Diabet Med*. (2017) 34:551–7. doi: 10.1111/dme.13205
12. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care*. (2018) 41:2127–35. doi: 10.2337/dc18-0287
13. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. (2008) 5:1091–101. doi: 10.1371/journal.pmed.0050181
14. Lee PH, Fu H, Lai TC, Chiang CY, Chan CC, Lin HH. Glycemic control and the risk of tuberculosis: a cohort study. *PLoS Med*. (2016) 13:1–15. doi: 10.1371/journal.pmed.1002072
15. Mahishale V, Avuthu S, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S. Effect of poor glycemic control in newly diagnosed patients with smear-positive pulmonary tuberculosis and type-2 diabetes mellitus. *Iran J Med Sci*. (2017) 42:144–51.
16. Huang L-K, Wang H-H, Lai Y-C, Chang S-C. The impact of glycemic status on radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. *PLoS ONE*. (2017) 12:e0179750. doi: 10.1371/journal.pone.0179750
17. Moreno-Martínez A, Casals M, Orcau, Gorrindo P, Masdeu E, Caylà JA. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000–2013. *Int J Tuberc Lung Dis*. (2015) 19:1507–12. doi: 10.5588/ijtld.15.0102
18. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. (2019) 23:783–96. doi: 10.5588/ijtld.18.0433
19. Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Caylà JA. Diabetes and tuberculosis: a syndemic complicated by COVID-19. *Med Clínica*. (2021) 157:288–93. doi: 10.1016/j.medcli.2021.04.004
20. World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Collaborative framework for care and control of Tuberculosis and Diabetes*. Geneva Vol. 314 (2011). p. 2.
21. de Vries G, Aldridge RW, Caylà JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, et al. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European union and European economic area countries. *Eurosurveillance*. (2014) 19:1–8. doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20726
22. Àngels Orcau i Palau, Carmen Gallego Cortés, Joan A. Caylà i Buqueras CR i G, Recull. *La tuberculosi a Barcelona. Informe*. (2017). Available online at: <https://www.aspb.cat/wp-content/uploads/2020/10/tuberculosi-barcelona-2017.pdf> (accessed April 28, 2022).
23. Antonio-Arques V, Franch-Nadal J, Moreno-Martínez A, Real J, Orcau À, Mauricio D, et al. Subjects with diabetes mellitus are at increased risk for developing tuberculosis: a cohort study in an inner-city district of Barcelona (Spain). *Front Public Heal*. (2022) 10:789952. doi: 10.3389/fpubh.2022.789952
24. Perfil de la població estrangera a Ciutat Vella i els seus barris. Gener (2020). Available online at: https://ajuntament.barcelona.cat/estadistica/catala/Estadistiques_per_temes/Poblacio_i_demografia/Documents_relacionats/pobest/a2020/part1/nt27.htm (accessed September 15, 2021).
25. Agència de Salut Pública de Barcelona. Infobarris (2021). Available online at: <https://www.aspb.cat/docs/infobarris/pagina-interna.html?codi=1#8> (accessed October 8, 2022).
26. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. (2010) 46:255–74. doi: 10.1016/j.arbres.2010.02.010
27. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit*. (2008) 22:179–87. doi: 10.1157/13123961
28. Subirana I, Sanz H, Vila J. Building bivariate tables: the comparegroups package for R. *J Stat Softw*. (2014) 57:1–16. doi: 10.18637/jss.v057.i12
29. Alemán JJ, Menéndez SA, Lachica LÁ, Puente JB de la. *Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS*. redGDPS (2018). Available

online at: https://www.redgdp.org/gestor/upload/colecciones/GuiaDM2_web.pdf (accessed October 04, 2022).

30. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. New York: Springer (2000).

31. R Core Team. *The R Project for Statistical Computing (2020)*. Available online at: <https://www.R-project.org/>

32. *New York City Health Department Annual Tuberculosis Summary, 2019* (2019).

33. Baker MA, Lin H-H, Chang H-Y, Murray MB. The risk of tuberculosis disease among persons with diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Clinical Infect Dis.* (2012) 54:818–25. doi: 10.1093/cid/cir939

34. Arliny Y, Yanifitri DB, Mursalin D. High glycosylated hemoglobin level as a risk factor of latent tuberculosis infection in patients with uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Universa Med.* (2022) 41:47–55. doi: 10.18051/UnivMed.2022.v41.47-55

35. Ghazanfarpour A, Preux P-M. Decrease of glycosylated hemoglobin based on evaluation of diabetes intervention programs in low-and middle-income countries: a systematic review. *Diabetes Epidemiol Manag.* (2022) 6:100055. doi: 10.1016/j.deman.2022.100055

36. Zhang YM, Wang F, Soolingen D van, Anthony RM. The impact of diabetes mellitus on pulmonary TB. *Public Heal Action.* (2022) 12:64–7. doi: 10.5588/pha.21.0070

37. Wang YM, Dou M, Kou TM, Liu YM, Lv W, Han L, et al. Risk of having pulmonary tuberculosis in type 2 diabetes: a hospital-based matched case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr.* (2021) 30:303–10. doi: 10.6133/apjcn.202106_30(2).0015

38. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. *Am J Epidemiol.* (2008) 167:1486–94. doi: 10.1093/aje/kwn075

39. Martinez L, Zhu L, Castellanos ME, Liu Q, Chen C, Hallowell BD, et al. Glycemic control and the prevalence of tuberculosis infection: a population-

based observational study. *Clin Infect Dis.* (2017) 65:2060–8. doi: 10.1093/cid/cix632

40. Chen Z, Liu Q, Song R, Zhang W, Wang T, Lian Z, et al. The association of glycemic level and prevalence of tuberculosis: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* (2021) 21:1–4. doi: 10.1186/s12902-021-00779-6

41. Leegaard A, Riis A, Kornum JB, Prah J, Thomsen VØ, Toft Sørensen H, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of tuberculosis: A population-based case-control study. *Diabetes Care.* (2011) 34:2530–5. doi: 10.2337/dc11-0902

42. Moore DAJ, Smeeth L, Prieto-Merino D, Wing K, Pealing L, Mathur R. Risk of tuberculosis in patients with diabetes: population based cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMC Med.* (2015) 13:1–16. doi: 10.1186/s12916-015-0381-9

43. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of mycobacterium tuberculosis. *J Immunol Res.* (2019) 2019:1–8. doi: 10.1155/2019/6196532

44. Salindri AD, Kipiani M, Kempker RR, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N, et al. Diabetes reduces the rate of sputum culture conversion in patients with newly diagnosed multidrug-resistant tuberculosis. *Open Forum Infect Dis.* (2016) 3:1–10. doi: 10.1093/ofid/ofw126

45. Chiang CY, Lee JJ, Chien ST, Enarson DA, Chang YC, Chen YT, et al. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. *PLoS ONE.* (2014) 9:e93397. doi: 10.1371/journal.pone.0093397

46. Chiang CY, Bai KJ, Lin HH, Chien ST, Lee JJ, Enarson DA, et al. The influence of diabetes, glycemic control, and diabetes-related comorbidities on pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE.* (2015) 10:e0121698. doi: 10.1371/journal.pone.0121698

47. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Europe 2021 – 2019 Data*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe (2021).

48. Mata-Cases M, Mauricio D, Real J, Bolibar B, Franch-Nadal J. Is diabetes mellitus correctly registered and classified in primary care? A population-based study in Catalonia, Spain. *Endocrinol Nutr.* (2016) 63:440–8. doi: 10.1016/j.endonu.2016.07.004



Discussió

7.1. Discussió dels principals resultats

El resultat principal que mostra el nostre primer estudi és que els pacients amb DM tenen un risc significativament major de presentar TB, comparats amb els pacients sense DM, en el districte de Ciutat Vella de Barcelona.

Arreu del món s'han realitzat múltiples estudis prèviament que han analitzat aquest augment de risc. Un dels treballs més citats és el de Jeon i Murray del 2008, un meta-anàlisi on s'estimava un risc de TB 3,1 cops superior en pacients amb DM (52). Posteriorment, en un meta-anàlisi de 44 publicacions, estimaven que el risc de TB en pacients amb DM era entre 1,55 i 3,59 cops major que en pacients sense DM (82). Segons una revisió sistemàtica, aquest risc a l'Àfrica Subsahariana era de 2,77 (54). Altres estudis suggereixen un risc 1,5 cops superior, especialment en aquells pacients amb un pobre control glicèmic (55). Per tant, veiem que múltiples treballs permeten identificar la DM com un factor de risc per desenvolupar TB, com ja reconeix la OMS. Aquest fet adquireix rellevància de cara al control de la TB a nivell mundial, especialment si tenim en compte que algunes de les zones on s'espera un major augment de la prevalença de DM són aquelles que també són considerades d'alta incidència de TB: Àfrica, Orient Mitjà o Sud Est Asiàtic (incloent Indostan) (2).

Globalment, segons dades del 2013, un 15% dels casos de TB en adults podien atribuir-se a la DM (83). Si concretem més a nivell d'Europa, considerada en general una zona de baixa incidència de TB, té sentit pensar que la TB estigui influenciada per factors de risc diferents d'aquells que afecten a països d'alta incidència, com podria ser la desnutrició o el VIH. Segons una anàlisi realitzada, la DM seria el segon factor de risc més important per desenvolupar TB a Europa Central (84).

Tal i com s'ha esmentat en la introducció, tot i que els països europeus es consideren de baixa incidència de TB, existeixen unes zones concretes on la incidència es multiplica. Corresponen a barris de grans ciutats, com seria per exemple Ciutat Vella, de Barcelona, que reuneixen múltiples factors de risc per al desenvolupament de TB. Destacaríem aquí la relació entre el baix nivell socioeconòmic i el major risc tant de TB com de malalties no transmissibles com ara la DM (77), suposant això una doble càrrega per a la població en situació de pobresa (84).



Continuant amb els resultats del primer article, veiem que tant l'origen indostànic com l'abús d'alcohol es comportaven com a factors de risc independents per a desenvolupar TB. A nivell global, s'estima que entre un 8 i un 15% de les morts per TB podrien atribuir-se a l'abús d'alcohol (85). En un meta-anàlisi del 2009 el risc de TB en els pacients amb abús d'alcohol s'estimava en 2.94 (IC 95% 1.89-4.59) (86). En un altre meta-anàlisi més recent es mostra que l'alcoholisme es relacionava amb un risc 1,35 (IC 95% 1.09-1.68) cops major de desenvolupar TB (87). Es pressuposa que l'abús d'alcohol pot anar lligat a un patró de conducta que implicaria un major risc d'exposició i contagi a la TB (per exemple bars o presons), podria ser causa de malalties cròniques que implicarien una disfunció del sistema immunitari, o de desnutrició (84). Recentment s'ha publicat una revisió on es descriu que els pacients que presenten abús d'alcohol tindrien major risc de desenvolupar TB i, a més, també presentarien més ITL, infecció tuberculosa més complicada i un pitjor pronòstic en general. Existiria en aquests pacients una major càrrega bacteriana, ja que tant el consum d'alcohol com la pròpia infecció s'associarien a un increment de l'estrès oxidatiu a nivell pulmonar i, com a conseqüència, una alteració de tots els mecanismes de defensa immunitaris (85).

En quant a l'origen, es tractaria de pacients que han migrat des de països d'alta incidència i que també poden estar exposats a la TB durant els viatges de visita al seu país natal (*visiting friends and relatives*). De fet, es considera que la migració provinent de fora de la Unió Europea (UE) contribueix a la càrrega de TB, de manera que un de cada cinc casos que s'haurien notificat entre els anys 2007 i 2013 en la UE s'hauria originat en un país extracomunitari (88). A més, es tracta d'un gruix de població que habitualment viu en una situació de deprivació econòmica. En tot cas, ambdues característiques, abús d'alcohol i origen, estarien influenciades per determinants socials de la salut.

Seguint amb les troballes del nostre primer treball, ens crida l'atenció que, en la cohort de pacients amb DM, observem el doble de pacients d'origen indostànic que a la cohort de pacients sense DM. En la mateixa zona on s'ha portat a terme la nostra recerca, el districte de Ciutat Vella de Barcelona, s'havia detectat aquesta possible relació entre l'origen indostànic i la DM, i es va portar a terme l'any 2008 un estudi que mostrava que aquesta població presentava un risc 3 cops superior de presentar DM comparat amb la població autòctona (89). Existeix un "fenotip" entre els pacients del Sud Est Asiàtic, caracteritzat per

una major resistència a la insulina, una major adipositat central, i dislipèmia amb predomini de nivells elevats de triglicèrids i lipoproteïnes petites denses de baixa densitat i baix nivell de colesterol HDL, entre d'altres (90). Això els confereix un major risc de DM i també un major risc cardiovascular.

Per tant, cal fer la següent observació: ens trobem davant d'una població que és vulnerable des de diferents punts de vista, que han passat un procés migratori, que en el seu lloc d'arribada viuen habitualment sota condicions socioeconòmiques desfavorables i en condicions laborals moltes vegades deficientes i que, secundàriament als determinants socials que els influeixen, i per una qüestió d'ètnia, tenen més risc de presentar DM. D'altra banda, aquests condicionants socials i la seva procedència impliquen també un major risc de TB. Tal i com es comenta en la introducció, ens trobaríem davant d'una sindèmia.

El terme "sindèmia" fa referència al conjunt de problemes de salut que estan estretament relacionats entre sí, que es potencien mútuament, que afecten significativament la salut de la població, i que tenen lloc en un context socioeconòmic que afavoreix la existència conjunta d'ambdues patologies (91). És a dir, la TB i la DM actuarien com a complicacions o comorbilitats una de l'altra, potenciant-se entre elles, però a més a més la seva relació es veuria influïda per un context socioeconòmic desfavorable, que repercuteix en un augment de risc d'ambdues patologies. Ambdues malalties es veurien agreujades sota condicions socioeconòmiques desfavorables.

Tot i que no té significació estadística, a mode descriptiu podem comentar un altre dels resultats secundaris del primer treball, que fa referència a la localització de la TB: els pacients amb DM i TB tenien més presentació pulmonar, que aquells amb TB sense DM. Altres articles han vist la relació de la DM amb les formes pulmonars de la TB (92)(93)(94). Recentment s'ha publicat un estudi que compara específicament la localització pulmonar i extrapulmonar segons els nivells de glicèmia, arribant a la conclusió que tant la DM com la pre-DM s'associen de forma significativa amb la presentació pulmonar de la TB (OR ajustada 4.290 (IC 95% 2.305-7.946) i 4.448 (IC 95% 2.531-7.958), respectivament) (95).

En el segon estudi realitzat, ens centrem amb el paper que té el control glicèmic en aquest augment de risc de desenvolupar TB que presenten els pacients amb DM. Segons els nostres



resultats, a mesura que empitjorava el control metabòlic, existia una tendència creixent en el risc de desenvolupar TB. Aquest resultat concorda amb la literatura, doncs altres estudis han mostrat conclusions similars. Ja a finals de la dècada dels 80 es publicava un article en el qual es parlava de que els pacients amb DM2 i tractats amb insulina (entenenent aquest tractament com a criteri de DM més avançada o de més gravetat) tenien un risc de desenvolupar TB del 24.2%, mentre que els pacients amb DM2 i tractats amb antidiabètics orals (assumint que aquests presentaven una malaltia més controlada, menys avançada) tenien un risc del 4.8% (96).

Seguint amb aquesta línia, en un treball que va incloure 4215 pacients, els pacients amb DM no diagnosticada o aquells que no feien tractament amb insulina presentaven les taxes més altes d'infecció tuberculosa, comparats amb aquells que ja estaven diagnosticats o en tractament amb insulina (97). En aquest mateix estudi, es va objectivar una tendència creixent del risc de TB a mesura que augmentaven els valors d'HbA1c i de glicèmia plasmàtica en dejú, per tant, a mesura que empitjorava el control metabòlic de la DM.

Un altre estudi realitzat a Taiwan va mostrar que, d'entre els pacients amb DM, aquells que tenien un pitjor control glicèmic presentaven un risc 2.21 cops superior de presentar TB, comparats amb els que tenien un bon control. Aquest treball mesurava el control glicèmic a partir de la glicèmia plasmàtica en dejú, segons si era superior o inferior a 130 mg/dl, i el risc de TB augmentava linealment a mesura que augmentava aquest valor (56).

En un estudi de casos i controls poblacional realitzat a Dinamarca, posen de manifest que l'increment de risc de desenvolupar TB en pacients amb DM és inferior al que prèviament s'havia suggerit i, tot i que els resultats no són estadísticament significatius, si que s'observa una tendència creixent en el risc de TB a mesura que empitjora el control de la HbA1c (98).

Recentment s'ha publicat un estudi fet a Corea del Sud, on s'han analitzat més de 2 milions de persones amb DM tipus 2, on novament s'ha vist un major risc de TB en els pacients amb DM, però especialment en aquells en tractament amb insulina, o amb més de 3 antidiabètics orals, aquells que presentaven una DM de més de 5 anys d'evolució, insuficiència renal crònica o malaltia cardiovascular (99).

Seguint amb el paper del control glicèmic, i tot i que en els nostres treballs aquest fet no s'ha pogut demostrar, hi ha literatura que parla de que els pacients DM amb un pitjor control presentarien diferències en les manifestacions clíniques i radiològiques de la TB. En un estudi realitzat a Taiwan, els pacients amb TB i DM, comparats amb aquells sense DM, van mostrar més lesions en camps pulmonars inferiors (per tant, atípiques), lesions més extenses, major nombre de cavitacions i de major mida. A més, el risc de lesions en camps pulmonars inferiors i de lesions cavitades augmentava de forma significativa a mesura que augmentava la HbA1c (100). Aquest fet es confirma amb un treball fet a la Índia, on els pacients amb mal control metabòlic (una HbA1c mitjana de 10%) presentaven lesions pulmonars més extenses i major cavitació comparats amb el que presentaven un control òptim (57).

En un altre estudi, també ubicat a la India, s'observa igualment una relació entre el mal control glicèmic i l'aparició de lesions en camps pulmonars inferiors i cavitacions de major mida. Aquest mateix treball posa de manifest que un pitjor control metabòlic va lligat amb major simptomatologia: major pèrdua de pes i més sudoració nocturna (101). Seguint amb les manifestacions clíniques, un estudi fet també a Taiwan mostrava que els pacients amb DM i HbA1c superior a 9% eren més simptomàtics, amb més tos, hemoptisi, astènia i pèrdua de pes (102).

El que sabem també, segons mostren múltiples publicacions i com ja s'ha comentat en la introducció, és que els pacients amb DM mal controlada presenten els frotis d'esput persistentment positius als dos mesos d'haver iniciat el tractament (57,102). Per tant, presentarien una pitjor resposta a aquest tractament específic.

Així, tenim que els pacients amb DM presenten un major risc de desenvolupar TB, especialment aquells que tenen un mal control metabòlic. Aquest control influiria, doncs, no només en el risc, sinó en la evolució de la malaltia, implicant quadres més greus, una pitjor resposta al tractament i, finalment, major mortalitat.

Això ens porta a parlar de la importància de la DM no diagnosticada al món. En l'estudi diabet.es, realitzat al 2011 i mitjançant el qual es volia estudiar la prevalença de DM2 a Espanya, es va veure que, tot i que la prevalença estimada era del 13.,8%, gairebé la meitat



d'aquesta (un 6%) era desconeguda (4). Segons dades del 2021, un de cada dos adults amb DM no és conscient de que pateix la malaltia, i les majors taxes de DM no diagnosticada les trobem a Àfrica, Pacífic Oest i Sud-Est Asiàtic (103). Novament, aquelles zones on es preveu un major augment de la prevalença de DM, que a la vegada són altament castigades per la TB, presenten un gran nombre de pacients DM no diagnosticats i, per tant, sense control i amb més risc de desenvolupar TB. Això, per tant, només faria que augmentar la doble càrrega de TB i DM, dificultant així assolir els objectius de control de la infecció.

El fet de tenir xifres tan significatives de DM no diagnosticada no només tindria relació amb el major risc de TB, sinó també amb el risc de complicacions micro i macrovasculars de la DM, on el control glicèmic és clau per evitar-les. Probablement un diagnòstic precoç i un control adequat de la DM podria tenir un paper en la reducció d'aquestes complicacions. Això és important perquè l'infart agut de miocardi, l'ictus, la pròpia DM i la insuficiència renal crònica estan entre les 10 principals causes de mortalitat al món. Si ens fixem en els països d'ingressos baixos i mitjans, entre les principals causes de mortalitat apareix també la TB (104).

En aquest punt, també cal incidir en que caldria seguir estudiant quins són els mecanismes fisiopatològics que condicionen que els pacients amb DM tinguin un major risc de desenvolupar ITL i TB, especialment aquells amb un pitjor control. Conèixer millor la fisiopatologia de la relació entre ambdues malalties facilitaria també l'abordatge i el maneig conjunt d'ambdues condicions.

7.2. Limitacions i fortaleces

En els nostres treballs podem observar algunes limitacions. Principalment, cal tenir en compte la naturalesa dels estudis: cohorts retrospectives, i les limitacions inherents al seu disseny. Els estudis de cohorts permeten mesurar la incidència en exposats i no exposats i, a partir d'aquí, calcular el risc relatiu. Però a la vegada, són estudis costosos, on les pèrdues de pacients són freqüents, i no són útils per estudiar malalties rares o amb períodes de latència llargs. A més, pel fet de ser estudis retrospectius, pot ser més difícil establir una relació temporal correcta entre dues condicions.

Com que es tracta d'estudis observacionals, a més, pot existir una variabilitat en el grau i la qualitat del registre de dades clíniques. El fet de treballar amb dades que provenen de la pràctica habitual de les metgesses del Sistema Sanitari públic, fa que puguem trobar algunes dades mancants, com ara els valors de la HbA1c, o bé el tractament. El fet que en el 60% dels pacients amb DM no consti un tractament pautat pot ser, d'una banda, per les mancances del registre, o bé perquè en els pacients recentment diagnosticats, moltes vegades el primer tractament pautat és no farmacològic, i es basa en les modificacions de l'estil de vida, la dieta i l'exercici físic. El fet de treballar amb una població en risc d'exclusió social fa que el seguiment, el registre i l'adherència als tractaments també es vegi afectat.

Una altre punt en el que trobem dades mancants és en la nacionalitat dels pacients, doncs la que trobem en les dades del pacient en el Sistema Sanitari és la que consta en la Seguretat Social, i no sempre es correspon amb l'origen real del pacient.

El risc inherent de biaixos de selecció i informació que trobem en els estudis retrospectius s'ha intentat minimitzar amb el disseny de cohorts dinàmiques, realitzat en el primer dels treballs: s'han inclòs pacients amb una DM prevalent al moment d'iniciar l'estudi (1 de gener de 2007), per als quals es va buscar un control aparellat per edat i sexe en aquell moment, però també s'han considerat els pacients DM que haurien debutat al llarg del període d'estudi (des de l'1 de gener de 2007 al 31 de desembre de 2016), i ha estat en el moment del diagnòstic quan s'ha buscat el seu control.

Pel que fa al segon treball, la principal limitació seria el baix número de casos de TB registrats durant el període d'estudi. Es tracta d'un estudi fet en un país de baixa incidència però, tot i així, Ciutat Vella és una zona amb una incidència de TB gairebé 3 cops superior a la resta de la ciutat, com ja s'ha explicat prèviament. A més, s'han estudiat concretament aquells pacients que presentaven les dues condicions: TB i DM, limitant encara més els casos possibles. Aquest fet ha dificultat obtenir resultats amb significació estadística. Per tal d'evitar els biaixos de selecció i informació, en aquest segon treball s'han intentat minimitzar els errors de diagnòstic tot basant-nos tant amb el registre del codi ICD-10 en les històriques clíniques, com en el fet de tenir prescrites medicacions específiques per a les patologies estudiades.



Cal remarcar la dificultat de treballar amb dues bases de dades diferents, d'una banda les dades d'Atenció Primària, i d'altra, les de l'Agència de Salut Pública de Barcelona.

Però els nostres treballs també tenen fortaleces. Principalment, el fet de treballar amb tota la població d'una de les zones de major incidència de TB de Catalunya, amb un període de seguiment de 10 anys, i amb dades provinents de dues bases de dades molt completes i amb informació d'alta qualitat. Pensem que els resultats obtinguts aporten informació valuosa per a l'abordatge de les dues malalties en un entorn tan concret com Ciutat Vella i, a més, són consistents amb la literatura publicada fins al moment. El fet de treballar amb "Real World Data" ens apropa a les condicions reals de la pràctica clínica habitual.

7.3. Línies de futur

Els resultats obtinguts ens plantegen diverses línies de futur. D'una banda, es podrien plantejar estratègies de cribratge en zones d'alt risc. En un estudi publicat sobre les característiques de la comorbiditat TB-DM a Europa, es va veure que hi havia un gran nombre de DM no diagnosticades, especialment en pacients nascuts fora d'Europa, i que es diagnosticaven quan, al debut de la TB, se'ls mirava també una HbA1c (105).

El fet de tenir una DM no diagnosticada fa més probable que hi hagi un mal control metabòlic. Així doncs, el risc de TB augmenta doblement, d'una banda pel fet de tenir DM i, d'altra banda, per tenir un mal control glicèmic.

Tenint en compte les característiques del barri de Ciutat Vella, on se solapen múltiples factors de risc per DM i TB (baix nivell socioeconòmic, amuntegament, menys accés a alimentació saludable, ètnies amb més risc de DM i provinents de zones d'alta incidència de TB...), es podria valorar si una estratègia de cribratge bidireccional seria cost-eficient. En pacients amb DM, tenir en compte el major risc de TB i de ITL, i valorar realitzar una prova de tuberculina en tots els pacients amb DM de la zona. Així mateix, plantejar-ho també en sentit contrari, en pacients diagnosticats de TB, aprofitar per valorar una glicèmia i una HbA1c, doncs també sabem que a Espanya gairebé meitat de la prevalença de DM és desconeguda.

Un diagnòstic precoç de DM i un tractament adequat a temps possiblement aniria lligat a una millor evolució de la TB. També una TB detectada en una fase incipient facilitaria el tractament i milloraria el seu pronòstic.

Per tant, conèixer la relació entre ambdues malalties ens obre una oportunitat de millora en la pràctica clínica habitual, per tal de fer diagnòstics de manera més precoç, reduint així l'impacte tant de la DM com de la TB, i podent aconseguir un bon control metabòlic abans, rebaixant així les possibilitats de complicacions, tant micro i macrovasculars com infeccioses.

D'altra banda, entendre que la DM i la TB tenen factors de risc en comú ens pot portar a centrar-nos en l'abordatge dels determinants socials com a element imprescindible en el maneig d'aquesta sindèmia.

7.4. Recomanacions

Dels resultats obtinguts dels nostres estudis, se'n poden derivar una sèrie de recomanacions que poden tenir impacte en la Salut Pública:

- Millorant la prevenció i el control de la DM milloraria la qualitat de vida dels nostres pacients i es reduiria el seu risc de desenvolupar TB i altres complicacions, tant infeccioses com vasculars.

- Cal optimitzar el control glicèmic en els pacients que ja tenen DM, especialment en aquells que presentin també TB, per millorar el pronòstic de la infecció.

- Plantejar estratègies de cribratge de TB en pacients amb DM en àrees d'alta incidència de TB

- En pacients amb diagnòstic de TB, determinar el perfil glicèmic per valorar una possible DM no diagnosticada.

- En pacients amb DM que presentin un quadre clínic d'infecció respiratòria, pensar en la possibilitat de TB, ja que són pacients amb un major risc.

8

Conclusions

1-Els pacients amb diabetis mellitus del districte de Ciutat Vella (Barcelona) tenen un major risc de desenvolupar tuberculosi que aquells sense diabetis.

2-Els pacients amb diabetis mellitus que presenten un mal control metabòlic tenen més risc de desenvolupar TB que el pacients amb diabetis ben controlada, especialment aquells amb valors d'hemoglobina glicada per sobre de 9%.

3-En un districte d'elevada incidència de TB com Ciutat Vella, els pacients que presentin abús d'alcohol o bé origen indostànic tenen un major risc de desenvolupar TB.

4-Importància de l'abordatge dels determinants socials de la salut (condicions socioeconòmiques, culturals i ambientals, condicions de vida i laborals, xarxa social i comunitària, estils de vida...) per al maneig conjunt d'ambdues malalties.

5-La prevenció i el bon control de la DM evitaria, no només les complicacions vasculars habituals, sinó també els nous casos de TB, i milloraria la evolució de la TB en els pacients amb DM.

9

Bibliografia

1. WHO. *Enfermedades no transmisibles [Internet]*. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition [Internet]*. 2021. 1–150 p. Available from: www.diabetesatlas.org.
3. Dooley K, Chaisson R. *Tuberculosis and diabetes mellitus: convergen of two epidemics*. *Lancet Infect Dis*. 2010;9(12):737–46.
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. *Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study*. *Diabetologia [Internet]*. 2011;55(1):88–93. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3228950/pdf/125_2011_Article_2336.pdf.
5. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. *Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study*. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–9.
6. American Association of Diabetes. *ADA standards of diabetes care 2021*. Vol. 44, *Diabetes Care*. 2021. p. S21–226.
7. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. *Epidemiology of Type 1 Diabetes*. *Type 1 diabetes Epidemiol Incid Preval Child Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010;39:481–97.
8. Defronzo RA. *From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus*. 2009 [cited 2022 Aug 5]; Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/>.
9. Alemán JJ, Menéndez SA, Lachica LÁ, Puente JB de la. *Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS [Internet]*. redGDPS. 2018. Available from: https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia DM2_web.pdf.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study*. *Br Med J*. 2000;321(7258):405–12.
11. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. *Heart disease and stroke statistics - 2010 update: A report from the American heart association*. *Circulation [Internet]*. 2010 Feb;121(7):948–54. Available from: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?>.
12. Leasher JL, Bourne RRA, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, et al. *Global Estimates on the Number of People Blind or Visually Impaired by Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis From 1990 to 2010*. *Diabetes Care [Internet]*. 2016 Sep 1;39(9):1643–9. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/39/9/1643/37062/Global-Estimates-on-the-Number-of-People-Blind-or>.
13. Fowler MJ. *Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes*. *Clin Diabetes [Internet]*. 2008 Apr 1;26(2):77–82. Available from: <https://clinical.diabetesjournals.org/content/26/2/77>.
14. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De La Puente J, et al. *Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in*



- Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2013 Feb 22;14(1):1–8. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-14-46>.
15. Sartorius N. *Depression and diabetes. Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2018;20:47–51. Available from: www.dialogues-cns.org.
 16. Formiga F, Reñe R, Pérez-Maraver M. *Dementia and diabetes: Casual or causal relationship? Med Clin (Barc)*. 2015 Feb 20;144(4):176–80.
 17. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. *The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Hepatol* [Internet]. 2019 Oct 1;71(4):793–801. Available from: <http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827819303939/fulltext>.
 18. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. *Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Infect Dis*. 2005;41(3):281–8.
 19. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2021* [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2021>.
 20. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. *Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica* [Internet]. 2020;11(02):41–76. Available from: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la->
 21. González-Martin J. *Microbiología de la tuberculosis. Semin la Fund Española Reumatol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Aug 23];15(1):25–33. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-pdf-S1577356614000025>.
 22. Cardona PJ, Català M, Prats C. *Origin of tuberculosis in the Paleolithic predicts unprecedented population growth and female resistance. Sci Rep*. 2020;10(1):1–20.
 23. Long R, Divangahi M, Schwartzman K. *Transmission and pathogenesis of tuberculosis. Can J Respir Crit Care, Sleep Med* [Internet]. 2022 Mar 24 [cited 2022 Sep 2];6(sup1):22–32. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ucts20>.
 24. Cardona P. *Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(1):38–46.
 25. Alice Hicks, *INMUNOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS: Microbios Patógenos y Enfermedad. Servicio de Microbiología de la Agencia de Protección de la Salud, Porton Down, Reino Unido; British Society for Immunology*.
 26. World Health Organization, European Centre for Disease Prevention and Control. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021*. 2021.
 27. WHO report. *Global Tuberculosis Report 2022* [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/global-tuberculosis-report-2022>.

[who.int/publications/i/item/9789240061729](https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729).

28. WHO-ECDC. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2022*. 2022.
29. World Health Organization. *Global Tuberculosis report 2018*. Vol. 69, WHO report. 2018. 683–690 p.
30. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. *LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement*. *Eur Respir J [Internet]*. 2009 May;33(5):956–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19407047/>.
31. Centers for Disease Control and Prevention. *Latent Tuberculosis Treatment Guidelines: 2020 Update [Internet]*. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltni/pdf/LTBI-booklet508.pdf>.
32. Ruhwald M, Aggerbeck H, Gallardo RV, Hoff ST, Villate JI, Borregaard B, et al. *Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial*. *Lancet Respir Med [Internet]*. 2017 Apr 1;5(4):259–68. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260016304362/fulltext>.
33. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. *Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection*. *N Engl J Med [Internet]*. 2011 Dec 8;365(23):2155–66. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1104875>.
34. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Luis Calpe J, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. *Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis*. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(10):551–66.
35. WHO. *Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision [Internet]*. World Health Organization. 2014. 1–47 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79199/1/9789241505345_eng.pdf.
36. Barss L, Connors WJA, Fisher D. *Extra-pulmonary tuberculosis*. *Can J Respir Crit Care, Sleep Med [Internet]*. 2022 Mar 24;6(sup1):87–108. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ucts20>.
37. Behr MA, Lapierre SG, Kunimoto DY, Lee RS, Long R, Sekirov I, et al. *Diagnosis of tuberculosis disease and drug-resistant tuberculosis*. *Can J Respir Crit Care, Sleep Med [Internet]*. 2022 Mar 24;6(sup1):33–48. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ucts20>.
38. Yeh JJ, Kwong J, Yu -Leung, Teng W-B, Chou C-H, Hsieh S-P, et al. *High-resolution CT for identify patients with smear-positive, active pulmonary tuberculosis*. *Eur J Radiol*. 2012;81:195–201.
39. Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ. *Manson's Tropical Diseases*. 23rd ed. Elsevier; 2014.
40. World Health Organization. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Rapid diagnostics for tuberculosis detection*. 2020.



41. Caminero JA, García-García J-M, Caylà JA, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Actualización de la normativa SEPAR «Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos». *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2020 Aug;56(8):514–21. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289620301010>.
42. Paton NI, Cousins C, Suresh C, Burhan E, Chew KL, Dalay VB, et al. Treatment Strategy for Rifampin-Susceptible Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Mar 9;388(10):873–87. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2212537>.
43. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova E V., Phillips PPJ, Bryant K, Dooley KE, et al. Four-Month Rifampentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 May 6;384(18):1705–18. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2033400>.
44. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *www.thelancet.com/diabetes-endocrinology* [Internet]. 2016;4:148–58. Available from: www.thelancet.com/diabetes-endocrinology.
45. López-Simarro F, Redondo Margüello E, Mediavilla Bravo JJ, Soriano Llorca T, Iturralde Iriso J, Hormigo Pozo A. Prevention and treatment of infectious diseases in diabetic patients. *Semergen* [Internet]. 2019;45(2):117–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.07.007>.
46. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol Res*. 2019;2019:1-8.
47. Martínez N, Kornfeld H. Tuberculosis and diabetes: From bench to bedside and back. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):669–77.
48. Lee MR, Huang YP, Kuo YT, Luo CH, Shih YJ, Shu CC, et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systemic Review and Metaanalysis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):719–27.
49. Liu Q, Yan W, Liu R, Bo E, Liu J, Liu M. The Association Between Diabetes Mellitus and the Risk of Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2022;9(April):1–10.
50. Barron MM, Shaw KM, Bullard KMK, Ali MK, Magee MJ. Diabetes is associated with increased prevalence of latent tuberculosis infection: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;139:366–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.022>.
51. Martínez-Aguilar G, Serrano CJ, Castañeda-Delgado JE, Macías-Segura N, Hernández-Delgado N, Enciso-Moreno L, et al. Associated Risk Factors for Latent Tuberculosis Infection in Subjects with Diabetes. *Arch Med Res*. 2015;46(3):221–7.
52. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med*. 2008;5(7):1091–101.
53. Foe-Essomba JR, Kenmoe S, Tchatchouang S, Ebogo-Belobo JT, Mbagha DS, Kengne-Ndé C, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis, a systematic review and meta-analysis with sensitivity analysis for studies comparable for confounders. *PLoS One* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov

4];16(12):e0261246. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0261246>.

54. Obels I, Ninsiima S, Critchley JA, Huangfu P. Tuberculosis risk among people with diabetes mellitus in Sub-Saharan Africa: A systematic review. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2022 Apr 28 ;27(4):369–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.13733>.

55. Hayashi S, Chandramohan D. Risk of active tuberculosis among people with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2018 Oct 1;23(10):1058–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.13133>.

56. Lee PH, Fu H, Lai TC, Chiang CY, Chan CC, Lin HH. Glycemic Control and the Risk of Tuberculosis: A Cohort Study. *PLoS Med*. 2016;13(8):1–15.

57. Mahishale V, Avuthu S, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S. Effect of poor glycemic control in newly diagnosed patients with smear-positive pulmonary tuberculosis and type-2 diabetes mellitus. *Iran J Med Sci*. 2017;42(2):144–51.

58. Huang L-K, Wang H-H, Lai Y-C, Chang S-C. The impact of glycemic status on radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. Rottenberg ME, editor. *PLoS One* [Internet]. 2017 Jun 19;12(6):e0179750. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179750>.

59. Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, Riza AL, Koesoemadinata RC, Malherbe ST, et al. Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from 4 tuberculosis-endemic countries: The tandem study. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):780–8.

60. Moreno-Martínez A, Casals M, Orcau, Gorrindo P, Masdeu E, Caylà JA. Factors associated with diabetes mellitus among adults with tuberculosis in a large European city, 2000–2013. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(12):1507–12.

61. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. *BMC Med* [Internet]. 2011;9(1):81. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/81>.

62. Huangfu P, Ugarte-Gil C, Golub J, Pearson F, Critchley J. The effects of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2019 Jul 1;23(7):783–96. Available from: <https://jech.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jech-2016-208064.93>.

63. Huangfu P, Pearson F, Ugarte-Gil C, Critchley J. Diabetes and poor tuberculosis treatment outcomes: issues and implications in data interpretation and analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2017 Dec 1;21(12):1214–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297440/>.

64. Nguyen CH, Pascopella L, Barry PM. Association between diabetes mellitus and mortality among patients with tuberculosis in California, 2010–2014. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2018 Nov 1;22(11):1269–76. Available from: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.5588/ijtld.18.0011>.

65. Golub JE, Mok Y, Hong S, Jung KJ, Jee SH, Samet JM. Diabetes mellitus and tuberculosis in Ko-



- rean adults: impact on tuberculosis incidence, recurrence and mortality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019 Apr 1;23(4):507–13.
66. Lesnic E, Malic A, Tafuni O. The impact of diabetes mellitus on the anti-tuberculous treatment outcome: a series of cases from the Republic of Moldova. *Med Pharm Reports [Internet]*. 2021 Jul 20;94(3):325–32. Available from: [/pmc/articles/PMC8357360/](#).
67. Chang JT, Dou HY, Yen CL, Wu YH, Huang RM, Lin HJ, et al. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Clinical Severity and Treatment Outcome in Patients With Pulmonary Tuberculosis: A Potential Role in the Emergence of Multidrug-resistance. *J Formos Med Assoc*. 2011 Jun 1;110(6):372–81.
68. Saktiawati AMI, Subronto YW. Influence of Diabetes Mellitus on the Development of Multi Drug Resistant-Tuberculosis in Yogyakarta. *Acta Med Indones [Internet]*. 2018 Jan 20;50(1):11–7. Available from: <https://www.actamedindones.org/index.php/ijim/article/view/454/pdf>.
69. Siddiqui AN, Khayyam KU, Sharma M. Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly Observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1-11.
70. Liu Q, Li W, Xue M, Chen Y, Du X, Wang C, et al. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Sci Rep [Internet]*. 2017 Dec 24;7(1):1090. Available from: www.nature.com/scientificreports.
71. Tegegne BS, Mengesha MM, Teferra AA, Awoke MA, Habtewold TD. Association between diabetes mellitus and multi-drug-resistant tuberculosis: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev [Internet]*. 2018 Dec 15;7(1):161. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-018-0828-0>.
72. Rajendran M, Zaki RA, Aghamohammadi N. Contributing risk factors towards the prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Malaysia: A systematic review. *Tuberculosis [Internet]*. 2020 May;122:101925. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101925>.
73. Evangelista M do SN, Maia R, Toledo JP, Abreu RG de, Barreira D. Tuberculosis associated with diabetes mellitus by age group in Brazil: a retrospective cohort study, 2007–2014. *Brazilian J Infect Dis [Internet]*. 2020 Mar 1;24(2):130–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28549496/>.
74. Millet JP, Moreno A, Fina L, Baño L Del, Orcau A, De Olalla PG, et al. Factors that influence current tuberculosis epidemiology. *Eur Spine J*. 2013;22(SUPPL.4).
75. de Vries G, Aldridge RW, Caylà JA, Haas WH, Sandgren A, van Hest NA, et al. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European union and European economic area countries. *Eurosurveillance*. 2014;19(9):1–8.
76. Meeks KAC, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, Beune EJAJ, Modesti PA, Stronks K, et al. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2016;11(3):327–40.
77. Kyrou I, Tsigos C, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, Latomme J, et al. Sociodemogra-

- phic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: A narrative review with emphasis on data from Europe. BMC Endocr Disord [Internet]. 2020 Mar 12;20(1):1–13. Available from: <https://bmccendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-019-0463-3>.*
78. Espelt A, Arriola L, Borrell C, Larranaga I, Sandin M, Escolar-Pujolar A. Socioeconomic Position and Type 2 Diabetes Mellitus in Europe 1999– 2009: a Panorama of Inequalities. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7(3):148–58.
79. Rodríguez-Sanz M, Borrell C, Martos D, Cunillé M LP. *La mortalitat a la ciutat de Barcelona. Any 2019. Agència de Salut Pública de Barcelona. 2019.*
80. Ajuntament de Barcelona. *La població estrangera a Barcelona. Gener 2022.*
81. Agència de Salut Pública de Barcelona. *La Tuberculosi a Barcelona. Informe 2018 [Internet]. 2022. Available from: www.aspb.es/quefem/documentos_tuberculosi.htm.*
82. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One [Internet]. 2017 Nov 1;12(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29161276/>.*
83. Lönnroth K, Roglic G, Harries AD. Improving tuberculosis prevention and care through addressing the global diabetes epidemic: From evidence to policy and practice. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(9):730–9.
84. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, Migliori GB, Uplekar M, Blanc L, et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. 2011;37(5):1269–1282.
85. Wigger GW, Bouton TC, Jacobson KR, Auld SC, Yeligar SM, Staitieh BS. The Impact of Alcohol Use Disorder on Tuberculosis: A Review of the Epidemiology and Potential Immunologic Mechanisms. *Front Immunol.* 2022 Mar 31;13:1385.
86. Rehm J, Samokhvalov A V, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health [Internet]. 2009 Dec 5;9(1):1–12. Available from: <https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-9-450>.*
87. Imtiaz S, Shield KD, Roerecke M, Samokhvalov A V, Lönnroth K, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: meta-analyses and burden of disease. *Eur Respir J [Internet]. 2017 Jul 13;50(1):1700216.*
88. Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ. Migration-related tuberculosis: Epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013. *Eurosurveillance.* 2016;21(12):1–10.
89. Nadal JF, Peinado RM, Calafell NR, Aparicio CC, Martos AMM, Griera JM. Diabetes mellitus en inmigrantes indostanos jóvenes. Un estudio descriptivo. *Endocrinol y Nutr.* 2008;55(10):454–8.
90. Mohan V, Jaydip R, Deepa R. Type 2 diabetes in Asian Indian youth. *Pediatr Diabetes [Internet]. 2007 Dec;8(s9):28–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-5448.2007.00328.x>*



91. Singer M. *A dose of drugs, a touch of violence, a case of AIDS: conceptualizing the SAVA syndrome. Free Inq Creat Sociol.* 1996;24:99–110.
92. Leung CC, Lam TH, Chan WM, Yew WW, Ho KS, Leung GM, et al. *Diabetic control and risk of tuberculosis: a cohort study. Am J Epidemiol.* 2008;167(12):1486–94.
93. Antony SJ, Harrell V, Christie JD, Adams HG, Rumley RL. *Clinical differences between pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a 5-year retrospective study. J Natl Med Assoc.* 1995;87(3):187–92.
94. Lin JN, Lai CH, Chen YH, Lee SSI, Tsai SS, Huang CK, et al. *Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(5):620–5.
95. Sheuly AH, Arefin SMZH, Barua L, Zaman MS, Chowdhury HA. *Prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes among pulmonary and extrapulmonary tuberculosis patients of Bangladesh: A cross-sectional study. Endocrinol Diabetes Metab.* 2022 May 1;5(3).
96. Olmos P, Donoso J, Rojas N, Landeros P, Schurmann R, Retamal G, et al. *[Tuberculosis and diabetes mellitus: a longitudinal-retrospective study in a teaching hospital]. Rev Med Chil [Internet].* 1989 Sep;117(9):979–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2519480/>.
97. Martinez L, Zhu L, Castellanos ME, Liu Q, Chen C, Hallowell BD, et al. *Glycemic Control and the Prevalence of Tuberculosis Infection: A Population-based Observational Study. Clin Infect Dis.* 2017;65(12):2060–8.
98. Leegaard A, Riis A, Kornum JB, Prahl JB, Thomsen VØ, Toft Sørensen H, et al. *Diabetes, Glycemic Control, and Risk of Tuberculosis A population-based case-control study. Diabetes Care [Internet].* 2011;34(12):2530–5. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/suppl/doi:10.2337/13412530>.
99. Kang JY, Han K, Lee SH, Kim MK. *Diabetes severity is strongly associated with the risk of active tuberculosis in people with type 2 diabetes: a nationwide cohort study with a 6-year follow-up. Respir Res [Internet].* 2023 Apr 11;24(1):110. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-023-02414-5>.
100. Chiang C-Y, Lee J-J, Chien S-T, Enarson DA, Chang Y-C, Chen Y-T, et al. *Glycemic Control and Radiographic Manifestations of Tuberculosis in Diabetic Patients. Floto AR, editor. PLoS One [Internet].* 2014 Apr 3;9(4):e93397. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0093397>.
101. Saalai K, Mohanty A. *The effect of glycemic control on clinico-radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. Int J Mycobacteriology [Internet].* 2021 Jul 1;10(3):268. Available from: <https://www.ijmyco.org/article.asp?issn=2212-5531;year=2021;volume=10;issue=3;spage=268;epage=270;aulast=Saalai>.
102. Chiang CY, Bai KJ, Lin HH, Chien ST, Lee JJ, Enarson DA, et al. *The Influence of Diabetes, Glycemic Control, and Diabetes-Related Comorbidities on Pulmonary Tuberculosis. Maeda N, editor. PLoS One [Internet].* 2015 Mar 30;10(3):e0121698. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0121698>.

103. Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, Ruiz PLD, Sacre JW, Karuranga S, et al. *IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2022 Jan 1;183. Available from: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168822721004770/fulltext>.*
104. World Health Organization. *The top 10 causes of death [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.*
105. Sane Schepisi M, Navarra A, Altet Gomez MN, Dudnyk A, Dyrhol-Riise AM, Esteban J, et al. *Burden and Characteristics of the Comorbidity Tuberculosis—Diabetes in Europe: TBnet Prevalence Survey and Case-Control Study. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2019 Jan 1;6(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6330516/](https://pmc/articles/PMC6330516/).*



Barcelona, juny del 2018
La Ràpita, juny del 2023
