Francesco Sgambato,
Luca Milano,
Ester Sgambato,
Giovanni Leone Piscitelli
Dipartimento di Medicina ed
U. O. C. di Medicina Interna
Ospedale "S. Cuore di Gesù" –
Fatebenefratelli – Benevento

La tubercolosi ed il diabete: il ritorno di un amore?

Seconda parte

La prima parte è stata pubblicata sul fasciolo 2 a pag. 79

Relazione all'VIII Congresso Nazionale S.I.M.D.O. – Società Italiana Medici Diabetologi Ospedalieri
Capri, 21 - 23 ottobre 2005

Diabete e tubercolosi

Nel primo quarto del 21° secolo le proporzioni epidemiche del Diabete e l'aumento previsto della Tubercolosi rappresentano un binomio mortale con "mutui effetti avversi". (17-21).
Nei Diabetici la Tubercolosi si manifesta con una frequenza aumentata (1, 22, 23), presenta una mortalità significativamente più elevata (24-27) e va incontro ad un aumento delle recidive (28), oltre al fatto che il Diabete è associato con la riattivazione della Tubercolosi "dormiente" (29).
Gia Bouchardat Apollinaire nel 1875 diceva: "Nei soggetti glicosurici… gli alimenti dissolti dall'apparato digerente non vengono più convenientemente impiegati, il malato sopravvive grazie alle proprie scorte, da cui il dimagramento e il deperimento. Da ciò deriva la localizzazione dei tubercoli nei polmoni" (30) (Fig. 8).
Nel 1883, in 333 autopsie di soggetti diabetici Windle repertò una Tbc polmonare in più del 50% dei casi (31); naturale, quindi, che sorga spontanea la domanda: "E' la Tbc che fa aumentare il Diabete o è il Diabete che fa aumentare la Tbc?"
Nel classico lavoro di Root (1934) (1), in 1373 diabetici ospedalizzati, il 2,8% era affetto da Tbc polmonare e, nei 750 diabetici giovanili l'1,6% aveva la Tbc, in confronto all'0,12% dei bambini a scuola. Nell'85% dei pazienti la Tbc si era sviluppata dopo l'inizio del Diabete e l'evenienza della Tbc aumentava con la durata del Diabete.
Root ipotizzava che l'associazione tra le due malattie fosse in una sola direzione, ovverosia che "i pazienti diabetici tendessero a contrarre la Tbc mentre il contrario era raro". Egli affermava, inoltre, che "I pazienti con Tbc non sviluppano il Diabete con una qualche frequenza più grande rispetto ai non tubercolotici".
Questa tesi venne confutata nel The Philadelphia Survey (1952) (23), ove, in 3.106 diabetici, venne riscontrato che l'8,4% aveva la Tbc polmonare in confronto al 4,3% repertato in 71.767 lavoratori dell'industria apparentemente sani. Nei diabetici da più di dieci anni la incidenza era del 17%, mentre nei diabetici da meno di dieci anni la incidenza era del 5% (23). Tra l'altro veniva riscontrato che la prevalenza della Tbc era più alta in quei Diabetici che richiedessero più di 40 U di Insulina/die per mantenersi in compenso.
Nei Diabetici scarsamente controllati, con alti livelli di emoglobina-gli-

cata, la Tbc ha un decorso più distruttivo ed è associata con alti livelli di mortalità (27).
Nel 1995, in 8.015 diabetici, in Korea, il 2,1% aveva la Tbc polmonare in confronto all' 0,6% repertato in 806.698 soggetti di controllo (32); in India (2000), la prevalenza della Tbc nei Diabetici varia dal 3,3 all' 8,3 %, 4 volte in più rispetto alla popolazione generale (27).
Le cause più comuni di questa incrementata incidenza della Tbc nei Diabetici sono:

A) La presenza di glicemia elevata favorisce l'impianto e la moltiplicazione dei germi, come per tutte le malattie infettive. Il Diabete (grazie alla presenza aumentata dello zucchero nel sangue e nelle urine) rende un paziente suscettibile a qualsiasi infezione e la Tbc nei Diabetici ha un incremento da 2 a 4 volte (12).
B) Alcuni deficit dei meccanismi di difesa e delle funzioni immunitarie cellulari nei Diabetici:
   1) Anomalie della chemiotassi, della fagocitosi e della funzione battericida dei PMN
   2) Diminuzione dei monociti periferici con fagocitosi alterata
   3) Scarsa trasformazione blastica dei linfociti
   4) Deficit della funzione opsonica C3
   5) Alterazione del rapporto CD4/ CD8.

"Il rapporto dei T Linfociti CD4 / CD8 gioca un ruolo centrale nella modulazione delle difese immunitarie contro i Micobatteri ed ha una profonda influenza sulla guarigione della Tbc attiva" (27, 33-35).

C) Alcune disfunzioni della fisiologia polmonare nei Diabetici:
   1) Diminuita reattività bronchiale
   2) Riduzione del ritorno elastico e dei volumi polmonari
   3) Ridotta capacità di diffusione
   4) Ostruzione mucosa occulta delle vie aeree
   5) Ridotta risposta ventilatoria all'ipossiemia (36, 37).

Tubercolosi e diabete

"I sintomi della prima malattia spesso mimano quelli dell'altra": la perdita di peso, il calo dell' appetito, l'astenia sono comuni a tutte e due le patologie (27). Chi nasce prima l'uovo o la gallina ? "Diabetic tuberculosis" o " Tuberculous diabetic" ?
I Pazienti con Tubercolosi hanno una più alta prevalenza di Diabete Mellito? A questa ultima domanda non vi è una risposta definitiva ma ci sono trends affermativi negli ultimi anni.
"I pazienti con Tbc non sviluppano il Diabete con una qualche frequenza più grande rispetto ai non tubercolotici" diceva Root (1) e questo assioma ha tenuto banco per molte decadi finchè Nichols, nel 1957, cominciò a confutare questo punto di vista e rilevò che, nei pazienti con Tbc, era più alta la frequenza di diabete (4-20%) e ancor di più la frequenza di ridotta tolleranza al glucosio (16-29%) (38, 39) (dati confermati da numerosi altri studi successivi) (40- 45).
Le cause di intolleranza al glucosio nei Tubercolotici possono essere multiple:
a) Stress acuto severo
b) Febbre

Figura 8

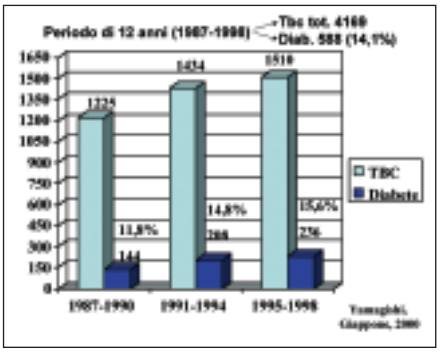

Figura 9

c) Inattività protratta
d) Malnutrizione
con meccanismi che stimolano gli ormoni dello stress: adrenalina, glucagone, cortisolo ed ormone della crescita, i quali possono agire in sinergismo elevando i livelli di glicemia (46, 47).
Altri Autori, però, hanno trovato dati contrastanti con i precedenti: ACTH, Cortisolo e T3 sono risultati diminuiti nei pazienti con Tbc (48), come pure un ipoadrenalismo è stato repertato frequentemente nei Tubercolotici (49).
Altra causa di intolleranza al glucosio nei Tubercolotici è la più alta incidenza di pancreatite cronica calcifica, che porta ad un deficit di Insulina (50) ed a quadri di forme diabetiche.
Uno studio giapponese, condotto dal 1987-1998 con 12 anni di osservazione su 4169 Tubercolotici e 588 Diabetici (14,1%), ha evidenziato che nei Tubercolotici la frequenza di complicazioni con Diabete mostra una tendenza in incremento in ogni periodo successivo di 4 anni (45) (Fig. 9).
Di certo l'incidenza del Diabete appare essere più alta nei Tubercolotici rispetto alla popolazione generale ed, in particolare, si ritiene che l'incidenza del Diabete tra i Tubercolotici sia considerevolmente sottostimata. In questi pazienti il diabete si sviluppa comunemente ma la correlazione tra le due malattie, nel senso di un percorso dalla Tubercolosi al Diabete, ha difficoltà ad essere dimostrata solo perché il Diabete è facile da diagnosticare, mentre documentare la presenza di Tbc o di Micobatteri era ed è molto meno facile. Gli stessi studi di Koch (1843-1910), primo isolatore del bacillo della Tbc, pubblicati nel 1882 nella "Berliner Klinische Wochenschrift", furono premiati con il premio Nobel solo dopo circa 23 anni, nel 1905, a dimostrazione ulteriore della difficoltà per accertare la presenza dei germi incriminati.
La diagnosi microbiologica è massima nei paesi del Nord Europa dove circa il 90% dei casi di Tbc vengono diagnosticati sierologicamente, minima in Inghilterra, Belgio e Francia; in Italia la percentuale dei casi di Tbc con cultura positiva è circa il 58% (7).
A conferma di questa tesi, sembra rappresentare un punto a favore la constatazione che, in un largo numero di casi di ridotta tolleranza al glucosio, i Pazienti ritornano alla normalità dopo una chemioterapia efficace per la Tubercolosi, tanto da far nascere la dizione di "transitory diabetes" (27, 51), come pure la chiara documentazione che la resezione chirurgica di una lesione polmonare tubercolare, in un paziente con Diabete grave, riduce la severità del Diabete" (52).
Negli ultimi tempi l' evidenza per una causa micobatterica del Diabete (oltre alle altre possibili eziologie) sta montando rapidamente e la letteratura comincia ad arricchirsi di frasi come queste: "L'idea che la tubercolosi ed i micobatteri potrebbero causare il diabete sembra esagerata, ma non lo è" oppure "Il Diabete è facile da scoprire, mentre la Tubercolosi ed i Micobatteri non lo sono" (53, 54).
"L'infezione tubercolare sistemica può determinare depositi di amiloide nelle isole pancreatiche, i quali depo-

siti si dissolvono dopo terapia con Rifampicina". In questi casi si può creare un "diabete transitorio" (51, 55, 56.

Queste convinzioni hanno fatto crescere l'ipotesi di una "Tbc complicata da Diabete" (57, 58) avvalorata anche da varie evidenze epidemiologiche: "Negli Indiani Pima con diabete il 77% di essi presenta amiloidosi delle isole pancreatiche, comparato con solo il 7% nei soggetti non diabetici " (59).

In 331 autopsie di amiloidosi, Schwartz trovò lesioni tubercolari in quasi tutti i pazienti e la presenza di amiloidosi pancreatica in 224 casi, di cui molti Diabetici. Egli ipotizzava, quindi, che il Diabete potesse essere una immunopatia indotta dalla Tubercolosi (60) e concludeva che il pancreas potesse essere attaccato dalla Tbc in due modi:

1) Mediante una reazione immunobiologica tossico-allergica del pancreas in risposta alla Tbc generalizzata (ne risulta sia l'aumentata ipersensibilità infiammatoria che l'amiloidosi). L'assenza del microbo, o meglio la difficoltà ad isolarlo, confonde gli scienziati e li porta ad una "speculazione autoimmune", con una inabilità a riconoscere l'infezione tubercolare sottostante. (54, 60). "Nel 1990, si ebbe la dimostrazione nei ratti della "distruzione autoimmune" delle beta-cellule delle isole pancreatiche, mediante un antigene cross-reattivo e comunque relativo ad una "heat shock protein" (HSP) trovata nel Micobatterio tubercolare" (61, 62). L'HSP-65 (facente parte della famiglia delle HSP-60) è stata trovata solo nei Micobatteri mentre l'HSP-70 è presente in tutti i batteri ed organismi. Secondo Elias: "Queste proteine dei Micobatteri causano direttamente una insulite, iperglicemia e diabete nei ratti, attraverso la produzione di anticorpi anti-insulina ". Nello stesso tempo, però, l'immunizzazione con alcuni adiuvanti, contenenti proteine micobatteriche, consentirebbe di ottenere una permanente protezione nei confronti del Diabete. L'HSP-65, quindi, è capace di indurre Diabete, ma potrebbe essere usato anche come vaccino contro di esso (63).

2) L'altra possibilità in cui il pancreas può essere attaccato è rappresentata da una diretta invasione del pancreas o con i germi tubercolari attraverso il sangue o per disseminazione dai linfonodi caseosi adiacenti nell'addome (54, 60), anche se per molti anni "La tubercolosi pancreatica era ritenuta rara nella considerazione che gli enzimi pancreatici interferissero con l'impianto dei Micobatteri, ostacolandone l'attecchimento" (64). Si riteneva, infatti, che quest'organo fosse del tutto refrattario all'impianto del B.K. in virtù dei suoi fermenti lipolitici, ma in realtà l'impianto era stato ampiamente dimostrato possibile già da molti anni (il 10% di frequenza nelle osservazioni di Daddi e Panà, nel 1961 (65), i quali anche precedentemente avevano segnalato che: "Il Diabete in corso di Tubercolosi compare, in genere, molto tempo dopo l'insorgenza della malattia tubercolare (in media dai 6 ai 13 anni)" (66) anche se è intuibile quanto "una diagnosi clinica di

Tbc spesso non sia possibile, in assenza del micobatterio" (51). Certo è che i dati statistici, ricavati da numerose serie di casistiche autoptiche, portavano due tra i massimi esperti italiani della materia tubercolare, quali gli autorevoli Monaldi e Blasi, a fare le seguenti affermazioni: "Al pari delle ghiandole salivari il pancreas costituisce sede piuttosto rara di localizzazione tubercolare"; "Emerge che la rarità della sede debba presumere una scarsa recettività naturale dell'organo per quanto riguarda la possibilità di attecchimento bacillare... Per questo si è fatto richiamo alle capacità litiche (ed in specie lipolitiche) delle esosecrezioni pancreatiche, capaci di intaccare il corpo batterico e di incidere sulla sua vitalità e sulle sue attitudini alla colonizzazione" (67).

Già nel 1931 "Gasbarrini aveva sottolineato la opportunità di approfondire, in tutti i casi di pancreatiti croniche, il criterio eziopatogenetico generale, ricercando i segni della infezione tubercolare e la eventuale presenza di altri processi specifici nell'organismo" (67, 68).

Ovviamente tale speculazione eziopatogenetica non è semplice da realizzarsi, tanto più che: "Anche le caratteristiche istologiche tipiche della Tbc (cellule giganti di Langhans ed epiteliodi) non sono evidenti nel tessuto pancreatico, a parte il tessuto caseoso che porta alla susseguente amiloidosi ed alla calcificazione". (54).

Quando sono presenti le calcificazioni pancreatiche, però, l'incidenza del Diabete è tra il 23 ed il 50% (69). La Tbc è una delle cause di pancreatite e, solo con lo sviluppo del Diabete mellito, può rivelarsi una pancreatite cronica di probabile origine tubercolare (58, 68) come pure è possibile che l'infezione tubercolare nel pancreas sia spesso "dormiente", anche precedendo il Diabete mellito (70).

Oltre al Diabete, anche altre patologie infiammatorie e non solo, sono state correlate ad una origine micobatterica e la letteratura è piena di conferme e smentite:

a) malattie infiammatorie intestinali
b) artrite reumatoide (ugualmente correlata antigenicamente ai micobatteri)
c) malattia di Alzheimer
d) malattia di Wilson
e) malattia di Parkinson

In definitiva possiamo concludere che, alla luce dei postulati di Koch, quasi sempre non è possibile affermare che la Tbc è la causa del Diabete, ma ugualmente si può ipotizzare che il rapporto possa essere bi-direzionale.

Come si può desumere dalla rilettura dei 4 postulati, la prova della connessione è troppo complessa:

1) Il microrganismo deve essere ritrovato in ogni istante della malattia, ma assente negli organismi sani;
2) Il germe, isolato dal corpo, deve essere riprodotto in coltura pura, per numerose generazioni microbiche;
3) La malattia deve essere riprodotta in animali da esperimento, attraverso coltura pura, per numerose generazioni, mediante gli organismi inizialmente isolati;
4) L'organismo deve essere ritrovato

nell'animale inoculato e coltivato di nuovo.

Bisogna però ricordare, a tal proposito, che anche lo stesso Koch nel 1890 aveva riconosciuto che i postulati erano dei criteri ideali e che potevano, in parte, non essere soddisfatti (71, 72).

Note radiologiche in queste forme cliniche

La "Tubercolosi diabetica" presenta uno speciale quadro radiologico, più grave rispetto alle forme non diabetiche (73-79), e predominante nelle regioni più basse:

- più frequenti forme cavitarie,
- più lesioni confluenti,
- maggiore coinvolgimento multi-lobare,
- maggiore estensione delle lesioni,
- piu frequente coinvolgimento pleurico.

Farmaci antitubercolari e diabete

La disponibilità di farmaci con azione sul M. tuberculosis, ed in particolare di rifampicina ed isoniazide, ha cambiato completamente la storia naturale della malattia, che oggi viene curata nella maggior parte dei casi senza problemi.

Nella terapia della "Tubercolosi diabetica" bisogna tener conto della peculiarità di questa associazione di rischi e mettere in atto alcune misure precauzionali:

- ospedalizzare per stabilizzare il diabete scompensato
- fissare obiettivi concreti: glicemia a digiuno <120 mg%; Hb glicosilata <7%
- preferenzialmente, utilizzare l'insulina
- usare gli ipoglicemizzanti orali solo nelle forme lievi
- ricordarsi dell'interazione farmacologica degli ipoglicemizzanti con la Rifampicina e la Isoniazide.
- la Rifampicina, infatti, è un potente induttore degli enzimi microsomiali epatici e nei diabetici può abbassare i livelli ematici delle Sulfaniluree e delle Biguanidi (80) perchè accelera il metabolismo di questi anti-diabetici; come pure bisogna tener conto che la Rifampicina di per sé può incrementare la richiesta di Insulina.
- un'overdose di Isoniazide può causare iperglicemia perchè vengono antagonizzate le sulfoniluree e altrettanto può fare la Pirazinamide (81); al contrario l'Etionamide può determinare ipoglicemia (41).
  Sempre a proposito di Isoniazide, poi, è opportuno ricordare che essa può, raramente, causare pancreatite (70) come pure, di converso, si sa che nel Diabete è diminuita l'acetilazione dell'Isoniazide (82, 83).
- la chemioterapia anti-Tbc deve essere utilizzata a dosaggi pieni, come pure può essere necessario un periodo più lungo di trattamento (84).
- ricordarsi che l'isoniazide potenzialmente crea una Neuropatia periferica che va ad intricarsi con le complicanze del diabete, per cui è opportuno somministrare Piridossina (Vit. B1) anche in via preventiva
- non trascurare malnutrizione e alcoolismo (85, 86).

Prevenzione della "Tubercolosi diabetica"

Bisogna sempre sospettare e investigare per escludere la Tbc se, nel Diabetico, compare:
- calo di peso del 10%
- tosse persistente
- rx torace anomala con lesioni polmonari (42)
- necessità di aumento dell'Insulina (non giustificata da altre cause di infezione)
- positività del test alla Tubercolina. (84, 87).

Forse i pazienti diabetici richiederebbero una Rx Torace periodica (biennale o triennale). Alcune procedure preventive avevano trovato, nel sistema sanatoriale italiano, uno dei mezzi più efficaci in epoca pre-e post - antibiotica in termini di prevenzione e cura, ma questa organizzazione è stata smantellata troppo frettolosamente (88).

Conclusioni

Mentre l'insorgenza di Tbc nei Diabetici trova una ampia giustificazione nella storia, nella esperienza clinica e nella documentazione scientifico-epidemiologica, con un largo consenso e quasi nessun Autore contrario, il percorso inverso, ovverosia il Diabete causato dalla Tbc, trova ancora numerosi detrattori, nonostante che lavori recenti si mostrino sempre più disposti ad accettarne ed a documentarne scientificamente la possibilità (89).
Questo fiorire di ricerche al riguardo manifesta l'attuale interesse sempre più crescente per una ipotesi eziopatogenetica così suggestiva, rinfocolando quello che, per il passato, era apparso un vero e proprio connubio. Quando, poi, queste due patologie si coniugano, il loro binomio diventa micidiale, con un effetto di potenziamento bi-direzionale, devastante per il paziente interessato (84).
La "Tubercolosi diabetica" od il "Diabete tubercolotico", infatti, presentano più frequentemente forme cavitarie, con più lesioni tendenti alla confluenza, coinvolgimento multilobare, maggiore estensione delle stesse lesioni e piu frequente coinvolgimento pleurico (77-79).
Queste caratteristiche rendono tali pazienti particolarmente complessi, meritevoli di un trattamento terapeutico individualizzato, capace di coniugare esperienze plurime in una visione olistica, che non trascuri anche gli aspetti psicologici di una malattia che, ancora oggi, nonostante i progressi indiscussi della terapia plurifarmacologica, continua ad avere per l'opinione pubblica un suo alone di paura, evocando lo spettro di malattia inguaribile.
Questa triste fama ottocentesca può essere facilmente smentita, però, se il Medico riesce a creare un rapporto fiduciario, capace di ottenere la compliance del Paziente sulla terapia adottata, prescelta tra i vari protocolli che la Scienza moderna ha messo, da tempo, a disposizione della stessa classe medica.
La gestione del paziente tubercolotico è complessa e richiede scienza, coscienza ed umanità, per sapere affrontare e superare quei momenti delicati che inevitabilmente compaiono

in una patologia ad andamento cronico o dal trattamento prolungato, caratterizzati prevalentemente da fasi di sconforto e di depressione, tipiche di tutte le patologie protratte, a maggior ragione se associate anche alla patologia diabetica.
Nello stesso tempo, poi, da un punto di vista sociale sappiamo bene che la Tbc rimarrà un'infezione cronica diffusa in molte parti del mondo e che essa può agire come un indicatore sia della sanità pubblica che dell'efficienza dei servizi sanitari di quei paesi (7-10, 84, 87-89).
I ritardi nell'applicazione dei criteri diagnostico-terapeutici sono legati spesso a motivi economici e sociali, ma frequentemente anche a problemi squisitamente culturali. Lo stesso Koch, nel discorso pronunciato in occasione del ricevimento del premio Nobel, ebbe a dire, con amarezza: "In the first papers (24 Marzo 1882) concerning the aetiology of tuberculosis I have already indicated the dangers arising from the spread of the bacilli-containing excretions of consumptives, and have urged moreover that prophylactic measures should be taken against the contagious disease. But my words have been un-heeded." "Nei miei primi lavori (24 Marzo 1882) concernenti l'eziologia della tubercolosi io avevo prontamente indicato i pericoli derivanti dalla diffusione delle escrezioni dei malati contenenti bacilli, e avevo spiegato l'urgenza circa le misure profilattiche che dovrebbero essere prese contro la malattia contagiosa. Ma le mie parole sono rimaste inascoltate" (Robert Koch – Nobel Lecture, December 12, 1905, dopo 23 anni dalla prima pubblicazione della scoperta) (71) (Fig. 10).
Ed egli stesso dichiarava che la sua esperienza non era unica: "It shared the fate of so many similar cases in medicine, where a long time has also been necessary before old prejudices were overcome and the new facts were acknowledged to be correct by the physicians." "E' noto il destino di molti casi similari in Medicina, dove un lungo tempo è stato anche necessario prima che vecchi pregiudizi venissero superati e nuovi fatti venissero ritenuti essere corretti da parte dei Medici" (71).
Anche per la scoperta dello pneumotorace di Forlanini avvenne un analogo ritardo: nello stesso anno 1882, Carlo Forlanini aveva proposto lo pneumotorace terapeutico (PNT), cui molti pazienti devono la loro vita, ma occorsero ben trent'anni prima che, nel 1912, la tecnica dello PNT venisse ufficialmente accettata dalla comunità scientifica.
In omaggio a Forlanini riportiamo questa sua foto, mentre visita una paziente (Fig. 11) e questa bellissima immagine, emblematica di un tempo che fu, ci fa venire alla mente una magnifica frase di un altro grande della Medicina italiana: "Mio padre auscultava posando l'orecchio sul petto del paziente, direttamente; io ausculto con lo stetoscopio, ad una ventina di centimetri; mio figlio ausculta con il fonendoscopio, ad un metro e più… Ebbene questo allontanarsi dal malato, per me, è segnale del vero pericolo che minaccia la medicina moderna, che perda di vista l'uomo" (Domenico Campanac-

Figura 10 - Koch e sua moglie il giorno del Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina, 12 Dicembre 1905
"For his investigation and discoveries in relation to tuberculosis"

Figura 11

ci, Clinico Medico, 1961). Tre generazioni di Medici in un secolo.
E proprio il paziente affetto da Tbc e Diabete necessita di un approccio clinico globale che tenga conto non solo degli aspetti scientifici, ma anche di quelli psicologici ed umanistici.

Risposta al quesito proposto nel titolo

In conclusione, riepilogando, avevamo iniziato questa relazione con una domanda nel titolo: "La Tubercolosi ed il Diabete: il ritorno di un amore?".
Al momento è possibile soltanto annotare che c'è un ritorno di fiamma e che sicuramente è dimostrata una "relazione amorosa", ma possiamo anche affermare che non si tratta di un "grande amore", o di un "amore unico", ma solo di una delle tante avventure galanti, che, però, lasciano il "segno" indelebile.
Il Diabete, infatti, è un "latin lover" e non un marito fedele, come pure la stessa Tubercolosi non predilige un rapporto esclusivo con una unica patologia. I loro interessi sono troppo "sistemici" e non sono disposti a lasciarsi circoscrivere in un solo organo o apparato, privilegiando conservare la libertà d'azione a tutto campo.
Quello che è certo, però, è che la Tubercolosi ha sempre avuto uno stretto rapporto con "l'idea di amore" ed è notorio che, in particolare nell'ottocento, "per i romantici la Tubercolosi e l'Amore erano unite da uno stretto legame", mentre Tbc, amore e polmone sembravano avere una naturale correlazione " ... malattia del corpo la prima, dell'anima il secondo … e la malattia dei polmoni, molto più di altre malattie era metaforicamente una malattia dell'anima" (90).
Alessandro Dumas già scriveva nell'Ottocento: "La malattia di petto è di moda soprattutto tra i Poeti: fa parte delle buone maniere sputare sangue ad ogni emozione e morire prima dei trent'anni". "E l'Ottocento è il secolo della Tubercolosi… per essere un vero artista non si poteva fare a meno di ammalarsi" di questa malattia (89).
Malattia che ha sempre mantenuto un alone romantico, come tutte le patologie inguaribili nelle epoche storiche in cui venivano vissute, e che, in genere, interessavano persone in giovane età ed il cui progressivo peggioramento clinico lasciava impotenti e sgomenti, rassegnati e inteneriti, frustrati e solidali nella sofferenza.
Sentimenti questi espressi in modo sublime da Giacomo Leopardi, nella indimenticabile lirica "A Silvia" scritta nel 1828, in riferimento alla figlia del cocchiere di casa Leopardi a Recanati, Teresa Fattorini, morta di tbc a circa ventanni: "Da chiuso morbo combattuta e vinta, perivi, o tenerella! E non vedevi il fior degli anni tuoi….".

eRn

Bibliografia

1. Root HF. The association of diabetes and tubercolosis. *N Eng J Med* 1934; 1: 210.
2. Younger D, Hadley WB. In Marble A et Al. Joslin's diabetes mellitus. 11th ed. Philadelphia: Lea and Febinger, 1971: 628-31.
3. Canci A, Minozzi S, Borgognini S M. New evidence of tuberculous spondylitis from Neolithic Liguria (Italy). *Intern J Osteoarcheol* 1996; 6: 497-501.
4. Malin A S, McAdam KPWJ. Escalating threat from tuberculosis: the third epidemic. *Thorax* 1995; 50: 37.
5. King H, Aubert R E, Herman WH. Global Burden of Diabetes 1995-2025: Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414.
6. Report Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1189.
7. WHO Global Tubercolosis Control, WHO Report 2001, Geneva, 2001.
8. Dye C.Tuberculosis 2000-2010: control, but not elimination. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4 (12): S146-S152.
9. European Commission. WHO Collaborating Centre. Surveillance of tuberculosis in Europe. www. Eurotb, Update May 2005.
10. European Commission. WHO Collaborating Centre. Surveillance of tuberculosis in Europe. www. Eurotb, Update July 2006.
11. Sarti F. Collana dossier – Ag. Sanitaria Regionale Emilia-Romagna – La tubercolosi in Emilia Romagna. N. 112, 2003.
12. Davies PD O. Risk factors for tuberculosis. Mon Arch Chest Dis 2005; 63, 1: 37-46.
13. Zhao Y, Duanmu H, Song C. Analysis of the association between HLA-DRB (1), DQB (1) gene and pulmonary tuberculosis complicated with diabetes mellitus. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24 (2): 75-9 (Cina).
14. Codecasa LR. L'andamento epidemiologico mondiale della coinfezione HIV/TB. Il ruolo dell'OMS e delle istituzioni italiane. ReAd Files, III, 5, Luglio 2003.
15. Raspagliesi M, Nicastro O, Cuccia M. Tubercolosi ed immigrazione: esperienza pilota nella città di Catania (1a nota). Atti 3° Congr. SIMET-SINVIM Novembre 2001. *Giorn It Med Trop* 2001; 6: 1-2.
16. Perez Guzman C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Perez-Padilla JR, Furuya MEY, Villareal-Velarde H. Diabetes modifies the male: female ratio in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (4): 354-8.
17. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function. The Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Medic* 2003; 167: 911-6.
18. Ford ES, Mannino DM. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes. *Diabetes care* 2004; 27: 2966-2970.
19. Mboussa J, Monabeka H, Kombo M, Yokolo D, Yoka-Mbio, Yala F. Course of pulmonary tuberculosis in diabetics. *Rev Pneumol Clin* 2003; 59 (1): 39-44.
20. Catena E, Aliperta A. Broncopneumopatie in corso di diabete mellito, in Medicina Interna respiratoria, Vol II, Il malato respiratorio, Ed. Idelson-Gnocchi, Napoli, 1993; 222-6.
21. Ponce De Leon A. Tuberculosis and diabetes in Southern Mexico. *Diabetes care* 2004; 27 (7): 1584-90.
22. Boucot K, Cooper P, Dillon E, et al. Tuberculosis among Diabetics. The Philadelphia Survey. *Am Rev Tuberc* 1952; 65 (suppl. 1).
23. Kim SJ, Hong YP, Lew WJ, Yang SC, Lee EG. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 529-33.
24. Kondo A, Sakatani M, Tsuchija T, et al. Multidisciplinary analysis of chronic excretors of M. tuberculosis bacilli. *Kekkaku* 1996; 71: 25.
25. Slum LV, Atagun M. Diabetes mellitus at the tuberculosis division of Baltimore City Hospitals, Maryland. *Med J* 1963; 2: 10.
26. Surya Kirani KRL, Santha Kumari V, Lakshmi Kumari R. Coexistence of pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus: some observations. *Ind J Tub* 1998; 45: 47.
27. Guptan A, Shah A. Tuberculosis and diabetes: an appraisal. *Ind J Tub* 2000; 47: 3.
28. Edsall J, Collins J, Gray J. The reactivation of tuberculosis in New York city in 1967. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102: 725.
29. Pablos-Mendez A, et al. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am Journ Pub Heal* 1997; 87: 4.
30. Bouchardat A. De la glycosurie ou diabete sucrè. Librairie Germer Bailliere, Paris, 1875.
31. Smurova TF. Lung tuberculosis with associated diabetes mellitus. *Excerpta Med Chest Dis Thorac Surg Tuberc* 1980; 37: 660.
32. Kirn SJ, Hong YP, Lew WJ, et al. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76: 529.

33. McMahon MM, Bistrian Bruce R. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 1.
34. Tsukaguchi K, Okamura H, Ikuno M, et al. The relation between diabetes mellitus and IFN-gamma, IL-12 and IL-10 production by CD4+ T cells and monocytics in patients with pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 1997; 72: 617.
35. Karuchunskn MA, Gergert Via, Iakovleva OB. Specific features of cellular immunity of pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Problem Tuberk* 1997; 6: 59.
36. Ezung T, Taruni Devi NG, Tombi Singh N, Biren Singh T. Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. A study. *J Indian Med Assoc* 2002; 100, 6: 376-9.
37. Koziel H, Koziel MJ. Pulmonary complication of diabetes mellitus. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 67.
38. Nichols GP. Diabetes among young tuberculous patients; a review. *Am Rev of Tuberculosis* 1957; 76 (6): 1016-30.
39. Zack MB, Fulkerson LL, Stein E. Glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1973; 108: 1164.
40. Research Committee Tbc Assoc India. Prevalence of diabetes mellitus among patients of pulmonary tuberculosis. *Ind J Tub* 1987; 34, 91.
41. Holden HM, Hiltz JE. The tuberculous diabetic. *Can Med Assoc J* 1962; 87: 797.
42. Morris JT, Seaworth BJ, Mc Allister KC. Pulmonary tuberculosis in diabetics. *Chest* 1992; 102, 2: 539-41.
43. Mugusi F, Swai AB, Alberti KG, Melarty G. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in Tanzania. *Tubercle* 1990; 71: 271.
44. Oluboya PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1990; 71: 135.
45. Yamagishi F, Suzuki K, Sasaki Y, et al. Prevalence of coexisting diabetes mellitus among patients with active pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 1996; 71: 569.
46. Shamoon M, et al. Synergistic interaction among anti-insulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1235.
47. Fong Y, et al. The acute splanchnic and peripheral tissue metabolic response to endotoxin in humans. *J Clin Invest* 1990; 85: 1896.
48. Smurova TF, Egorova IL. Endocrine disorders and principles of their correction in patients with pulmonary tuberculosis and concomitant diabetes mellitus. *Klinichex Media* 1993; 71: 58.
49. Prasad GA, Sharma SK, Kochupillai N. Adrenocortical reserve in patients with tuberculosis. *Indian J Chest Ms Allied Sci* 1996; 38: 25.
50. Mollentze WF, al. Diabetes mellitus, pulmonary tuberculosis and chronic calcific pancreatitis revisited. *South Afr Med J* 1990; 78: 235.
51. Engelbalch K. Transitory diabetes mellitus in two tuberculotics. *Beitr Klin Tuber Spez Tuberk* 1954; 110 (5): 470-3.
52. Voloshin I. The pulmonary resection for tuberculosis in patients with severe diabetes mellitus. *Klin Khir* 2000; 5: 30-1.
53. Woodfield JC, et al. Diagnosis and management of isolated pancreatic tuberculosis: recent experience and literature review. *ANZ J Surg* 2004; 74 (5): 368-71.
54. Broxmeyer L. Diabetes mellitus, tuberculosis and the mycobacteria: Two millenia of enigma. *Medic Hypoth* 2005; 65 (3): 433-9.
55. de Beer FC, Nel AE. Serum amyloid A protein and C-reactive protein levels in pulmonary tuberculosis: relationship to amyloidosis. *Thorax* 1984; 39 (3): 196-200.
56. Tomijama T, Asano S. Rifampicin prevents the aggregation and neurotoxicity of amyloid B protein in vitro. *Biochem Bioph Res Comm* 1994; 204 (1): 76-83.
57. Lin S, Shen M. Epidemiological characteristics of tuberculosis patients complicated with diabetes in Shangai. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1998; 21 (8): 504-6.
58. Tsai SH. Clinical observation of diabetes mellitus complicating pulmonary tuberculosis in Taiwan. *Tsa Chih Gaox Yi Xue Yuan Tong Xue Hui* 1963; 62: 140-57.
59. Clark A, Saad MF. Islet amyloid polypeptide in diabetic and non-diabetic Pima Indians. *Diabetologia* 1990; 33 (5): 285-9.
60. Schwartz Ph: Amyloid degeneration and tuberculosis in the aged. *Gerontologia* 1972; 18 (5-6): 321-62.
61. Elias D, Markovits D. Induction and therapy of autoimmune diabetes in the non-obese diabetic (NOD)/Lt mouse by a 65-kDa heat shock protein. *Proc Nat Acad Sci* 1990; 87: 1576-80.
62. Rossini AA. Autoimmune diabetes and the circle of tolerance. *Diabetes* 2004; 53: 267-75.
63. Martin TC, Aguas AP. A role for CD45Rblow CD38+ T cells and co stimulatory pathways of T-cell activation in protection of non-obese diabetic (NOD) mice from diabe-

tes. Immunology 1999; 96 (4): 600-5.
64. Franco-Paredes C, et al. Tuberculosis of the pancreas: report of two cases and review of the literature. *Am J Med Sci* 2002; 323 (1): 54-8.
65. Morelli E, Daddi G. Tubercolosi polmonare e diabete. Trattato di tisiologia, Cap. IV, 904–911, 1961.
66. Daddi G., Panà C. – Recettività e resistenza nella tubercolosi polmonare, Ed. Vallecchi, Firenze, 1947.
67. Monaldi V, Blasi A. La tubercolosi extrapolmonare in La tubercolosi Vol. IV, II (E), 495-509, Ed. Pensiero Scientifico, Roma 1968.
68. Gasbarrini A. Le pancreatiti. Atti 37° Congr. Soc. Ital. Med. Int. , Bari, 1931.
69. Lazarus SS, Volk BW. The pancreas in human and experimental diabetes. Grune & Stratton, NY, p. 177, 1962.
70. Rao PV. Active tuberculosis should be treated with insulin. www diabetesforum. net (India).
71. Robert Koch – Nobel Lecture: The Current State of the Struggle against Tuberculosis. Nobel Lecture, December 12, 1905, ricerca WEB 2006.
72. Kaufmann SHE. Robert Koch, the Nobel prize, and the ongoing threat of tuberculosis. *N Engl J M* 2005; 353, 23: 2424-6.
73. Sosman MC, Steidl JH. Diabetic tuberculosis. *A J R* 1927; 17: 625.
74. Weaver R. Unusual radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. *Am Rev Respir Dis* 1997; 4: 109, 162.
75. Umut S, et al. Radiographic location of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. *Chest* 1994; 106: 326.
76. Ikezoe J, et al. CT appearances of pulmonary tuberculosis in diabetic and immunocompromised patients: Comparison with patients who had no underlying disease. *A J R* 1992; 159: 1175.
77. Wilcke JT, et al. Radiographic spectrum of adult pulmonary tuberculosis in a developed country. *Respir Med* 1998; 92: 493.
78. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villareal-Velarde H, Vargas MH. Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162, 5: 1738-40.
79. Shaikh MA, Singla R, Khan NB, Sharif NS, Saigh MO. Does diabetes alter the radiological presentation of pulmonary tuberculosis. *Saudi Med J* 2003; 23 (3): 278-81.
80. Acocella G, Canti R. Interaction of rifampicin with other drugs. *Tubercle* 1980; 61: 171.
81. Mandell GL, Sande MA. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy. Goodman & Gilman's, 1980.
82. Singla R, Khan N. Does diabetes predispose to the development of multidrug – resistant tuberculosis? Chest 2003; 123: 308-9.
83. Girling DJ. Adverse effects of antituberculosis drugs. *Dnigi* 1982; 23: 1.
84. Iseman MD, Heifets LB. Rapid detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. *N Engl J M* 2006; 355, 15: 1606-8.
85. American Diabetes Association: Standard of medical care for patient with diabetes mellitus. (Position statement). Diabetes Care 1997; 20 (Suppl. 1) s8.
86. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-74.
87. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Review. The Lancet 2000; 356: 1099–104.
88. Richeldi L, Saltini C, et al. La diagnosi dell'infezione tubercolare latente. Minuti, 39-46, Giugno 2006.
89. Kant L. Editorial. Diabetes mellitus-Tubercolosis: the brewing double trouble. *Ind J Tub* 2003; 50: 4.
90. Fiorista F. Quando la tubercolosi è letteratura. Parte prima. La tubercolosi polmonare nella letteratura italiana e straniera. *Prevenzione respiratoria* 2000; 1 (2), 56-61.
91. Sterpellone L. Vittime illustri della malattia. L'emottisi dell'artista. Minuti Menarini, 5, 2000.