

MESA III. DIABETES Y TB

Moderadores: Àngels Orcau. *Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona.*

Antonio V. Moreno. *Hospital Clínic Barcelona.*

La diabetes como factor de riesgo en la enfermedad tuberculosa. Estudio poblacional en un área de elevada prevalencia de tuberculosis

Violeta Antonio¹, Jordi Real²

¹EAP Bordeta Magòria. Barcelona. ²Unitat de Suport a la Recerca Barcelona. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol).

Correspondencia:

Violeta Antonio

E-mail: violeta.antonio@gmail.com

La diabetes *mellitus* (DM) es una de las principales enfermedades crónicas en nuestro entorno, y se prevé que en los próximos años aumente su incidencia, especialmente en países de medianos y bajos ingresos¹. Esta enfermedad metabólica, posiblemente por el efecto perjudicial que ejercería la hiperglicemia sobre el sistema inmunitario², implica un mayor riesgo de infecciones en estos pacientes, destacando especialmente las mucocutáneas, urinarias y del tracto respiratorio inferior³. Además, la DM también es considerada por la OMS como uno de los principales factores de riesgo para desarrollar tuberculosis (TB)⁴. De hecho, se considera que los pacientes DM no solo tendrían más riesgo de TB, sino también presentarían peor evolución y peor respuesta al tratamiento⁵.

Por otra parte, parece que los pacientes con mal control de su DM pueden incrementar el riesgo de desarrollar TB activa⁶ una vez contraída la infección. De hecho, un estudio realizado en 2018 en UK sugiere que un mal control metabólico se asocia a mayor riesgo de infección, aumentado este riesgo con el incremento de la hemoglobina glucosilada (Hb1Ac). Para la TB en concreto, se estimó que un 24% de las nuevas infecciones de tuberculosis eran atribuidas a un mal control de la Hb1Ac⁷. Otro estudio concluyó que pacientes con Hb1Ac superiores a 9% presentaban más síntomas (hemoptisis, astenia, pérdida de peso) al diagnóstico, y mayor proporción de esputos positivos⁸.

La TB es hoy en día una de las primeras causas de mortalidad por enfermedad infecciosa a nivel mundial, y sigue afectando de forma más importante países de medianos y bajos ingresos⁴, precisamente donde se prevé un mayor aumento de la incidencia de DM. Es por eso que se plantean ambas enfermedades como una sindemia, y se considera necesario el abordaje de ambas de forma conjunta para un mejor control.

A pesar de que la gran mayoría de casos de TB a nivel mundial se sitúan en China y Sudeste Asiático, encontramos que, en áreas urbanas desfavorecidas de grandes ciudades europeas (por ejemplo, Londres o Barcelona), se dan incidencias de TB mayores comparado con las cifras globales en estos países que, *a priori*, son de baja incidencia. Posiblemente son zonas donde se sobreponen varios factores de riesgo para TB: migración desde países de alta incidencia, bajo nivel socioeconómico, hacinamiento y alcoholismo, abuso de drogas y alcohol, entre otros⁹.

Según el informe de la Agència de Salut Pública de Barcelona del año 2017, en el barrio de Ciutat Vella de Barcelona encontramos una incidencia de TB de 43,8 casos/100.000 hab.-año, siendo entonces la incidencia global en la ciudad de 16,5.

A la luz de estos datos y con el fin de evaluar el papel que tiene la diabetes y su control metabólico sobre la enfermedad tuberculosa en nuestro entorno, diseñamos un estudio longitudinal con información de registros clínicos en la ciudad de Barcelona.

Metodología

Por los tanto, se diseñó un estudio longitudinal retrospectivo de cohortes apareadas en un distrito de Barcelona con una conocida alta incidencia de TB utilizando bases de datos poblacionales (Real World Data).

Los datos se extrajeron de dos fuentes: 1. Del registro de historias clínicas de atención primaria (E-Cap) de donde se identificó la población a riesgo, y las características sociodemográficas y clínicas; y 2. Del registro de tuberculosis de la Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB) donde se identificaron los casos de tuberculosis acontecidos durante el seguimiento. Se vincularon ambos registros y con ellos se diseñó una cohorte retrospectiva abierta. El periodo de observación fue desde enero del 2007 hasta diciembre de 2018.

Criterios de inclusión

La población a riesgo se definió como usuario incluido en el registro E-Cap, mayores de 18 años, del área de Ciutat Vella de Barcelona. El periodo de inclusión fue definido entre enero del 2007 y diciembre del 2016. Durante el periodo de inclusión se identificó el grupo de población con diabetes diagnosticada,

tanto prevalente, al inicio del reclutamiento (enero de 2007) como diabetes incidente diagnosticada durante el periodo de reclutamiento, y se muestreó una población control (relación 1 a 1) de igual edad, sexo en misma fecha de inclusión.

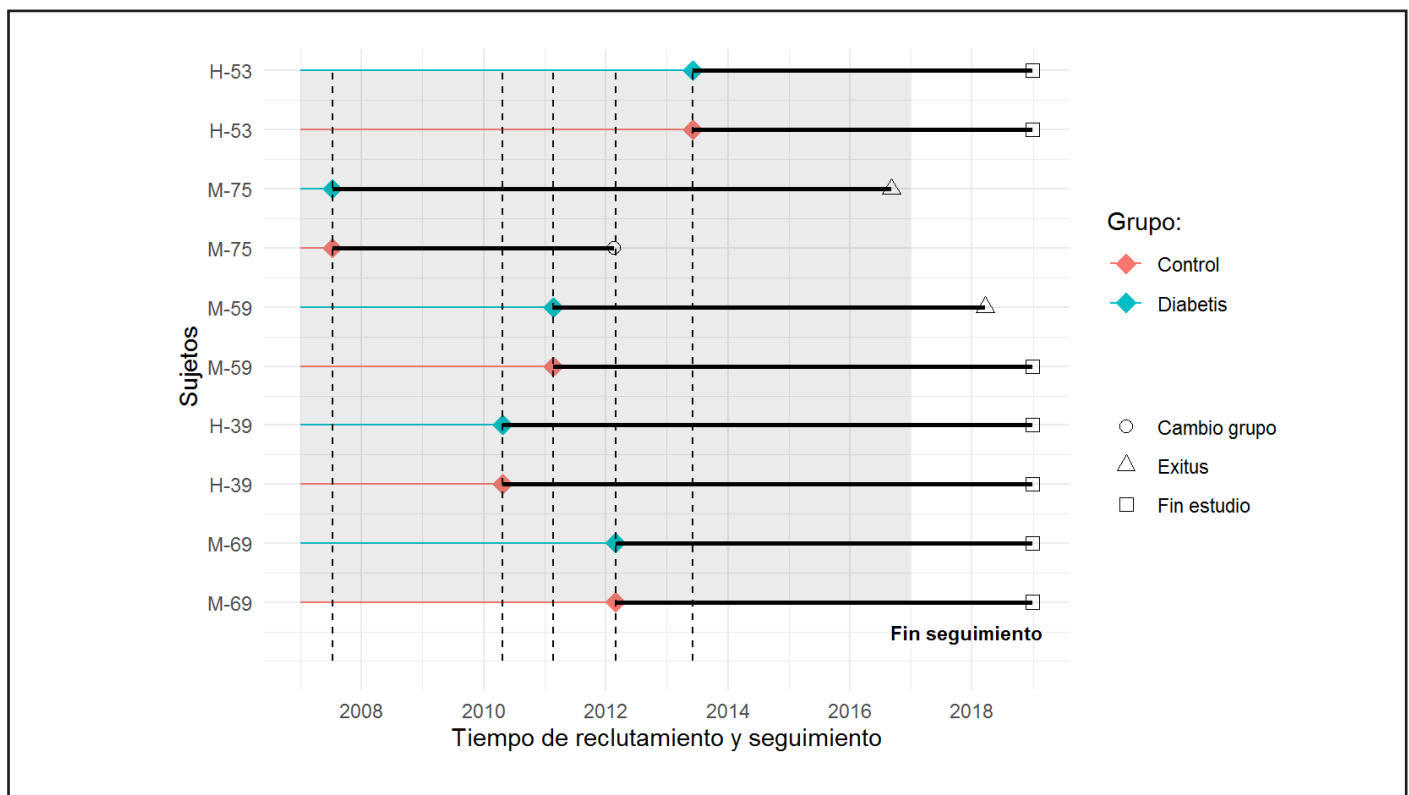
Seguimiento

Ambas cohortes se siguieron hasta diciembre del 2018 (Fecha de extracción de datos). El tiempo de seguimiento individual fue definido desde la fecha de la inclusión en la cohorte hasta diciembre del 2018, muerte previa o cambio de grupo, si un sujeto control fuera diagnosticado de diabetes en posterioridad.

Procedimiento de muestreo: El método de selección de casos de diabetes y los correspondientes controles se realizó según el método de densidad de incidencia sin reemplazo en los diabéticos incidentes. En los diabéticos prevalentes se seleccionaron sus parejas de controles a 1 de enero del 2007.

En la Figura 1 se puede ver el esquema de reclutamiento y seguimiento de una muestra de 5 parejas de sujetos y su seguimiento. El seguimiento se realizó hasta la detección del evento TBC anterior al fin del seguimiento. El fin del tiempo a riesgo (Censura) se consideró cuando el paciente o bien murió, o bien cambió de grupo por desarrollar una diabetes o fin de periodo

Figura 1. Esquema de reclutamiento y seguimiento. Muestra de 5 parejas de individuos seleccionados por edad y sexo.



de seguimiento (31/12/2018). Al ser una cohorte dinámica, los ingresos en el grupo de diabetes fueron emparejados con nuevos controles no diabéticos.

Análisis

El análisis estadístico principal consistió en estimar las tasas de incidencia de TB en cada grupo y estimar el incremento de riesgo de incidencia de TB en el grupo con diabetes respecto el grupo control teniendo en cuenta el tiempo (*Hazard ratios*). Se ajustaron modelos de regresión de Cox condicionales teniendo en cuenta la naturaleza apareada (*clusters*), para estimar los *hazard ratio* (HR). Además, se estimaron HR ajustados por otros factores asociados a la TB y modelos multivariados de riesgos competitivos.

Resultados principales

Durante un seguimiento (mediana = 8,7 años) se detectaron 73 casos incidentes de TB (48 en la cohorte diabética y 25 en controles), en una población total a riesgo de 16.079. La incidencia estimada fue de 69 casos/100.000 hab.-año en el grupo DM y 40 casos/100.000 hab.-año en la población control. Los sujetos con DM mostraron mayor riesgo de contraer TB, (HR = 1.77; IC 95% 1.09-2.86), independientemente de su edad y sexo. En el análisis sobre la importancia del mal control de la HbA1c sobre la incidencia global de DM no se obtuvieron datos concluyentes, siendo necesarios futuros análisis más específicos

Bibliografía

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth. Dunia: IDF. 2019. 168 p.
2. Martinez N, Kornfeld H. Tuberculosis and diabetes: From bench to bedside and back. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):669-77.
3. 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.
4. WHO report. Global Tuberculosis Report 2019. 2019.
5. 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. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/81>
6. 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.
7. 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(10):2127-35.
8. 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(3):1-15.
9. 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(9):1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20728>

Burden and Characteristics of the Comorbidity Tuberculosis-Diabetes in Europe

Enrico Girardi¹, Monica Sañe Schepisi²

¹Istituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani" – IRCCS. Roma. ²Ministero della salute. Roma

Correspondencia:

Enrico Girardi

E-mail: girardi@inmi.it

The growing burden of diabetes mellitus (DM) is posing a threat to global tuberculosis (TB) control. DM triples the risk of developing TB, modifies the presenting features of pulmonary TB, and worsens TB treatment outcomes. In 2019, the estimated

number of cases attributable to diabetes was 0.35 millions. According to a systematic review and meta-analysis among patients with tuberculosis at global, regional, and country levels the global pooled prevalence of DM was 15.3% (95% prediction interval

2.5-36.1; 12.99-8%), varying from 0.1% in Latvia to 45.2% in Marshall Islands, with disparities according to age, sex, regions, level of country income, and development. estimate the prevalence of diabetes¹. The findings of a multicentre, prospective study on 2185 pulmonary tuberculosis patients from sites in Indonesia, Peru, Romania and South Africa performed from January 2014 to September 2016 confirm these global estimates, with an overall crude prevalence of diabetes *mellitus* among newly diagnosed tuberculosis patients of 283/2185 (13.0%; 95% confidence interval, CI: 11.6-14.4)².

Moreover, according to a cross-sectional analysis of baseline data from a UK cohort study which enrolled participants at risk of latent tuberculosis infection DM was also associated with a 15% higher prevalence of latent tuberculosis infection (adjusted PR=1.15, 95% CI 1.02 to 1.30, $p=0.025$)³.

We aimed to analyze the prevalence of DM among TB patients and to describe the characteristics and clinical presentation of TB-DM patients in Europe⁴.

We performed a cross-sectional survey on the prevalence of DM among consecutively diagnosed adult TB patients in 11 European TB referral centers located in France, Germany, Greece, Italy, Russia, Slovakia, Spain, and the United Kingdom over the period 2007-2015. Patients with DM included in this analysis had either a known diagnosis of DM or sufficient clinical or laboratory information to diagnose or exclude DM.

We also selected DM-TB cases and TB only controls with a 1:3 ratio to perform a case-control analysis, including patients selected from the countries mentioned above plus Norway and

Ukraine. For each case of DM-TB, the following three consecutive TB patients without DM, diagnosed in the same center, were selected as controls.

Thirteen clinical centers located in 10 different European countries—France (Briis-sous-Forges), Germany (Borstel), Greece (Thessaloniki), Italy (Rome and Genova), Norway (Oslo), Russia (Volgograd), Slovakia (VysneHagy), Spain (Barcelona, Madrid and Pontevedra), the United Kingdom (London), and Ukraine (Vinn-ytsia)—participated in this study. Overall, 3143 TB patients were included in the prevalence analysis (Table 1). The percentage of male patients was >60% in all centers, and patients' median ages ranged from 36 to 49 years. Wide differences were observed in the proportion of foreign-born participants among centers. HIV prevalence was available from 8 centers and ranged from 0% (Greece) to 15.2% (Russia).

Of the patients included in the analysis, 337 were diagnosed with DM, and the overall prevalence was 10.7% (95% CI, 9.7%–11.9%); in different countries, DM prevalence ranged from 4.4% in Greece to 28.5% in the United Kingdom. DM prevalence increased with age, more markedly among foreign born.

Among 325 TB-DM cases for whom information was available, 21.8% were newly diagnosed DM cases. DM was more frequently diagnosed at the time of TB diagnosis in foreign-born than autochthonous patients (43/148, 29.0%, vs 28/177, 15.8%; $P = .004$). Among patients with pulmonary involvement, cavities on chest imaging were more frequently observed among those with DM.

To analyze the association between DM and demographic and clinical characteristics, we compared 325 TB-DM cases and

Table 1. Prevalence of diabetes *mellitus* among patients with tuberculosis diagnosed in 11 European clinical centers.

| Center | Years | TB, n | Male Gender, % | Age, median | Foreign born %, | HIV+, % | DM, n | % TB-DM/TB, 95% CI | DM general population prevalence* |
|-------------------|-----------|-------|----------------|-------------|-----------------|---------|-------|--------------------|-----------------------------------|
| France | 2010-2012 | 116 | 83.6 | 45 | 78.4 | nr | 9 | 7.8, 3.6-14.2 | 5.2 |
| Germany | 2012-2015 | 163 | 65.0 | 44 | 66.9 | nr | 15 | 9.2, 5.2-14.7 | 7.9 |
| Greece | 2010-2014 | 68 | 73.5 | 43 | 39.7 | 0.0 | 3 | 4.4, 0.9-12.3 | 4.8 |
| Italy –Genova | 2009-2011 | 79 | 74.7 | 38 | 69.6 | 8.9 | 8 | 10.1, 4.5-19.0 | 4.9 |
| Italy –Rome | 2007-2012 | 956 | 65.3 | 36 | 74.6 | 14.7 | 63 | 6.6, 5.1-8.4 | 4.9 |
| Russia | 2009-2013 | 374 | 78.1 | 40 | 0.0 | 15.2 | 45 | 12.0, 8.9-15.8 | 5.0 |
| Slovakia | 2015 | 101 | 79.2 | 49 | 0.0 | nr | 10 | 9.9, 4.9-17.5 | 7.2 |
| Spain –Barcelona | 2009-2013 | 198 | 81.8 | 37 | 72.7 | 11.6 | 24 | 12.1, 7.9-17.5 | 7.9 |
| Spain –Pontevedra | 2009-2013 | 394 | 61.7 | 46 | 5.6 | 4.1 | 26 | 6.6, 4.4-9.5 | 7.9 |
| Spain –Madrid | 2009-2013 | 266 | 65.0 | 42 | 30.8 | 12.0 | 12 | 4.5, 2.4-7.8 | 7.9 |
| United Kingdom | 2012-2015 | 428 | 64.7 | 36 | 85.3 | 2.1 | 122 | 28.5, 24.3-33.0 | 3.9 |

*International Diabetes Atlas – 2014. TB: tuberculosis; DM: diabetes *mellitus*.

975 TB-only controls diagnosed consecutively after each TB-DM case in the same center (total 1300). In univariable analysis, DM cases were significantly older (odds ratio [OR] for age ≥ 50 years, 3.6; 95% CI, 2.1–6.2; $P < .001$) and more likely to have comorbidities (OR, 1.6; 95% CI, 1.0–2.6; $P = .058$), whereas they were less likely to originate from foreign countries (OR, 0.7; 95% CI, 0.5–1.1; $P = .153$). There was no evidence of an association between DM and HIV infection, country of birth prevalence, previous TB disease, excessive alcohol intake, and drug abuse. The final multivariable conditional regression model in addition to age, migration status, and their interaction, included comorbidities also and was adjusted for country of birth by DM prevalence and gender. Multivariable analysis confirmed the association between DM and older age both among autochthonous and among foreign-born (OR, 2.3; 95% CI, 1.1–4.8; $P = .026$; OR, 7.3; 95% CI, 5.1–10.5; $P < .001$, respectively). Among older patients DM was associated with being foreign-born rather than autochthonous (OR, 2.8; 95% CI, 1.7–4.7; $P < .001$). An association with comorbidities was not confirmed.

To analyze the association between DM and radiological and clinical characteristics of pulmonary TB, we compared 254 cases and 762 controls. At univariable analysis, a positive sputum culture was significantly associated with DM (OR, 1.4; 95% CI, 1.1–1.7; $P = .003$); moreover, DM diagnosis was more likely among patients with radiological evidence of cavities (OR, 1.6; 95% CI, 1.0–2.5; $P = .054$), with a positive sputum smear microscopy (OR, 1.4; 95% CI, 1.0–2.2; $P = .077$), and among those reporting the presence of persisting cough (OR, 1.4; 95% CI, 0.9–2.0; $P = .086$). In the multivariable analysis, the presence of persisting cough and radiological evidence of cavities were more frequent among patients with DM, although no association that was significant at the $P < .05$ level was observed.

A wide variation of DM prevalence was reported across countries and across some centers with different annual case-loads; nevertheless, most centers, as expected, reported a DM prevalence higher than the comparative DM prevalence for the general population of each respective country and higher than

previous findings from single-center or nationwide population-based studies on TB-DM patients performed in Europe. One study conducted in Madrid⁵ reported a DM prevalence almost double (8.6%) that collected by our study site in Madrid (4.5%). The highest DM prevalence rate was reported in the United Kingdom, where it was 4 times greater than comparative DM prevalence for the UK general population. This could be explained by the specific characteristics of this study population, including the extremely high proportion of foreign-born patients. Differences in diagnostic practices for DM may also contribute to differences in DM prevalence in different centers. Taken together, however, these studies suggest that DM Diabetes mellitus represents a challenge for TB control in Europe, especially in foreign-born and in elderly patients. Specific screening strategies should be evaluated.

References

1. 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 Apr;7(4):e448-e460. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30487-X.
2. Grint D, Alisjhabana B, Ugarte-Gil C, Riza AL, Walzl G, Pearson F, *et al*; TANDEM consortium. Accuracy of diabetes screening methods used for people with tuberculosis, Indonesia, Peru, Romania, South Africa. *Bull World Health Organ*. 2018 Nov 1;96(11):738-749. doi: 10.2471/BLT.17.206227.
3. Jackson C, Southern J, Lalvani A, Drobniewski F, Griffiths CJ, Lipman M, *et al*. Diabetes mellitus and latent tuberculosis infection: baseline analysis of a large UK cohort. *Thorax*. 2019 Jan;74(1):91-94. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211124.
4. Sañe 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*. 2018 Dec 19;6(1):ofy337. doi: 10.1093/ofid/ofy337.
5. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, *et al*. Changes in the epidemiology of tuberculosis: the influence of international migration flows. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:654–9.

Diabetes e infección tuberculosa latente

César Ugarte-Gil

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt. Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Facultad de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Correspondencia:

César Ugarte-Gil

E-mail: cesar.ugarte@upch.pe

Existe un incremento en los últimos años en la prevalencia en los países de ingresos bajos y medios de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM-2), lo que afecta no solo el manejo de las enfermedades no transmisibles, sino que también perjudica el esfuerzo de control y eliminación de otras enfermedades como por ejemplo la Tuberculosis (TB). Específicamente en TB, un modelo matemático predice que no sería posible eliminar la TB para el año 2035 si la incidencia de DM-2 continúa aumentando en todo el mundo¹. Existe evidencia de que hay un mayor riesgo en pacientes con DM-2 en desarrollar TB activa², por lo que es importante identificar a tiempo los potenciales pacientes con DM-2 con alto riesgo de desarrollar TB activa, como por ejemplo aquellos con infección tuberculosa latente.

Existe evidencia que muestra que los pacientes con DM-2 tienen mayor riesgo a presentar infección tuberculosa latente (sea definido por una prueba de tuberculina o una prueba de IGRA positiva)². Asimismo, se reporta una gran heterogeneidad en la prevalencia de la infección tuberculosa latente entre los pacientes con DM-2 en diferentes poblaciones, por ejemplo, Indonesia (38,6%) o México (51,3%), que podría explicarse en la prevalencia diferente de base de ambas enfermedades en estas comunidades³.

El diagnóstico de la infección tuberculosa latente presenta retos en pacientes con DM-2: los métodos utilizados suelen ser menos efectivos en estos pacientes ya que inferen la presencia de infección tuberculosa latente en función de la respuesta inmunológica del paciente a un estímulo, y en pacientes con DM-2 estas respuestas pueden verse afectadas, afectando así el desempeño de las pruebas para detectar infección tuberculosa latente.

El control de la DM-2 tendría un rol en el riesgo de infección tuberculosa latente, ya que la evidencia actual indica que un nivel elevado de glucosa se asocia con un mayor riesgo de desarrollar infección tuberculosa latente⁴. Asimismo, aun no existe evidencia sólida sobre ofrecer o no profilaxis para TB a las personas con DM-2. A diferencia de otras poblaciones de

alto riesgo de desarrollo de TB activa (por ejemplo, pacientes infectados por el VIH), el tratamiento preventivo de la infección tuberculosa latente en la DM-2 no se han evaluado a fondo, por ejemplo, existe alguna evidencia de que la metformina reduce el crecimiento de *M. tuberculosis in vitro*^{4,5}, por lo que un control de la DM-2 podría ayudar que estos pacientes no desarrollen infección tuberculosa latente.

Como conclusión, para llegar a las metas de ENDTB se tiene que no solo evaluar el efecto del tratamiento de TB y la prevención de infección tuberculosa latente, sino también evaluar el rol que tienen las comorbilidades como DM-2 en el aumento del riesgo de esta infección. Se requieren estudios que evalúen en mayor detalle la respuesta inmune en estos pacientes y que esta evidencia permita mejorar los métodos diagnósticos de infección tuberculosa latente en pacientes con DM-2, así como potenciales tratamientos preventivos en pacientes con DM-2 e infección tuberculosa latente que tengan como objetivo la reducción o eliminación del riesgo de desarrollar TB activa.

Bibliografía

1. Pan SC, Ku CC, Kao D, Ezzati M, Fang CT, Lin HH. Effect of diabetes on tuberculosis control in 13 countries with high tuberculosis: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(5):323-30.
2. Lee MR, Huang YP, Kuo YT, Luo CH, Shih YJ, Shu CC, et al. Diabetes Mellitus and Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Metaanalysis. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(6):719-27.
3. Ugarte-Gil C, Carrillo-Larco RM, Kirwan DE. Latent tuberculosis infection and non-infectious co-morbidities: Diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease and rheumatoid arthritis. *Int J Infect Dis*. 2019;80s:S29-s31.
4. Crevel RV, Critchley JA. The Interaction of Diabetes and Tuberculosis: Translating Research to Policy and Practice. *Trop Med Infect Dis*. 2021;6(1).
5. Magee MJ, Salindri AD, Kornfeld H, Singhal A. Reduced prevalence of latent tuberculosis infection in diabetes patients using metformin and statins. *Eur Respir J*. 2019;53(3).

Tackling TB and diabetes – Global update on the dual burden and collaborative response

Annabel Baddeley

Vulnerable populations, Communities and Comorbidities. Global TB Programme. World Health Organization. Suiza.

Correspondencia:

Annabel Baddeley

E-mail: baddeleya@who.int

Addressing comorbidities, including diabetes, is a core component of patient-centred care within the World Health Organization's End TB Strategy, adopted by the World Health Assembly in 2014. At the 2018 UN High-Level Meeting on the fight against TB Member States committed to assuring integrated people-centred services for TB, including for comorbidities such as diabetes.

Diabetes is associated with a 2-3-fold increased risk of TB, including multi-drug resistant TB. Evidence also points to an increased risk of poor TB treatment outcomes including death and recurrent TB after treatment completion among people with diabetes. The World Health Organization's 2020 Global TB Report¹ estimates that of the 10 million incident TB cases 350,000 were attributable to diabetes in 2019. The latest WHO Global Diabetes Report estimates 422 million people with diabetes, with the majority living in low- and middle-income countries where the number and prevalence of diabetes is increasing more rapidly. Many of these affected countries also have a high burden of TB. Without interventions to halt the increase in diabetes, there will be at least 629 million people living with diabetes by 2045. The increase in burden in diabetes is topping up the reservoir of people at increased risk of TB. A global and regional systematic review and meta-analysis in 2019 estimated 15.3% prevalence of diabetes among TB patients which is twice as high as was estimated among the general population globally over the equivalent period². Regions, as defined by the International Diabetes Federation, where prevalence was significantly higher in TB patients included the Northern America and the Caribbean (19.7% (95%CI 16.9–22.6)), the Western Pacific (19.4% (95%CI 14.9–24.4)), South East Asia (19% (95%CI 16.2–21.9)) and the Middle East and North Africa (17.5% (95%CI 13.3–22.1)). A systematic review and meta-analysis in 2017 found a 4.1% prevalence of TB among diabetes patients³.

Given the strong association between the two diseases, the World Health Organization, in collaboration with the Union released the Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes in 2011. The framework is arranged around three objectives, namely to establish mechanisms for collaboration, to detect and manage tuberculosis in patients with diabetes and to detect and manage diabetes in patients with tuberculosis. However, in contrast with the WHO Policy on collaborative TB/HIV activities, uptake of the joint action on TB and diabetes by high burden TB countries over the past decade has been slow.

As part of ongoing efforts to scale up global action on TB and comorbidities and to measure progress towards UN High-Level commitments, WHO has recently conducted a review of national strategic plans of the 30 high burden TB countries to assess uptake of the Collaborative Framework for Care and Control of Tuberculosis and Diabetes. Preliminary results suggest limited uptake by countries, with 18 of the 30 national TB strategic plans, and six of the 26 the national NCD strategic plans factoring in at least one collaborative activity. Barriers to national scale-up included limited political buy-in and prioritization of resources to address the joint burden. Limited availability of resources for non-communicable diseases and diabetes control overall has an impact on coverage and quality delivery of diabetes services including blood glucose testing and diabetes treatment, particularly within low income settings. This results in a mismatch of placement of services complicating coordination, patient pathway and patient follow-up. The impact of COVID-19 is likely to challenge prioritization still further but there are opportunities and resources within the current context to build back better and to strengthen primary health care through the integration of services for TB and comorbidities including diabetes. To support scale-up, WHO is developing a Framework for Action on TB and comorbidities to strengthen

collaboration across government as well as with civil society and non-governmental partners in finding, treating and preventing TB and related comorbidities. Addressing the evidence gaps will also be crucial for gaining political buy-in and strengthening the case. Well-designed studies are needed to strengthen the evidence base on the joint burden, on the impact and cost effectiveness of bi-directional screening, co-management, and TB preventive treatment in different settings. Operational research will also be essential for understanding the barriers and critical enablers for scaling up joint action and assuring people-centred care.

References

1. WHO Global TB Report; <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>
2. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF 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
3. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. *PLoS ONE* 2017;12(4): e0175925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>