

# Comorbilidades y Tuberculosis: Diabetes, Depresión y Enfermedad Renal Crónica.

César Ugarte-Gil<sup>1</sup>

## Resumen

La tuberculosis es una de las enfermedades más prevalentes en todo el mundo y es la causa infecciosa más frecuente de muerte. Comorbilidades como la diabetes, depresión y la enfermedad renal crónica son de las enfermedades no transmisibles más comunes en todo el mundo, con aumentos sustanciales en los países de bajos y medianos ingresos en los últimos años. Debido a la sinergia entre la tuberculosis y estas comorbilidades no transmisibles, los países de bajos y medianos ingresos enfrentan dificultades para controlar estas enfermedades, en gran parte porque no hay información adecuada sobre la comorbilidad de la tuberculosis y comorbilidades no transmisibles.

**Palabras clave:** Tuberculosis, diabetes, depresión, enfermedad renal crónica.

## Abstract

Tuberculosis is one of the most prevalent diseases in the world and is the most frequent infectious cause of death. Comorbidities such as diabetes, depression and chronic kidney disease are among the most common non-communicable diseases worldwide, with substantial increases in low and middle income countries in recent years. Due to the synergy between these tuberculosis and these noncommunicable comorbidities, low and middle income countries face difficulties in controlling these diseases, largely because there is inadequate information on the comorbidity of tuberculosis and noncommunicable comorbidities.

**Keywords:** Tuberculosis, diabetes, depression, chronic kidney disease.

## Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas en la historia de la humanidad y una de las más prevalentes entre las enfermedades transmisibles hasta la actualidad<sup>(1)</sup>. A pesar de tener un tratamiento efectivo, la aparición de resistencia antibiótica y los problemas en la detección a tiempo hace difícil su control, sobre todo en países en desarrollo<sup>(2)</sup>. Es reconocido que parte del incremento en la incidencia de TB a nivel mundial que hubo a mediados de los ochenta fue debido a la aparición del VIH/SIDA, sin embargo, no es la única comorbilidad en pacientes con TB<sup>(3)</sup>. En las últimas décadas, la mayoría de países donde la TB y otras enfermedades infecciosas aún son prevalentes están presentando un incremento de enfermedades no transmisibles, así como otros problemas de salud que incrementan el riesgo de padecer TB o hacen difícil su manejo terapéutico<sup>(4)</sup>, dentro de las cuales las más importantes son la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2), la depresión y la Enfermedad Renal Crónica.

### Diabetes Mellitus tipo 2

Como una de las enfermedades no transmisibles más prevalentes, la DM-2 ha estado aumentando en los países de

bajos y medianos ingresos en los últimos años<sup>(5,6)</sup>. La DM-2 es una enfermedad de inicio insidioso, con un diagnóstico a menudo tardío, y que con mayor frecuencia afecta a personas de mediana y avanzada edad; sin embargo, está aumentando en la población joven en los últimos años<sup>(7-9)</sup>. La DM-2 se caracteriza por altos niveles de glucosa en sangre, que produce daño macrovascular y microvascular, y las manifestaciones clínicas pueden ser neuropatía, nefropatía, aterosclerosis y otras<sup>(10)</sup>. Las comorbilidades son uno de estos problemas en pacientes con DM-2, porque es muy común que los pacientes tengan más de una comorbilidad, lo que puede dificultar al paciente mantener niveles adecuados de glucosa en sangre<sup>(11)</sup>.

La asociación entre TB y DM-2 se conoce desde hace muchos años: Bouchardat, uno de los primeros médicos que estudiaron la DM-2<sup>(12)</sup>, informó de “*tubérculos*” en pacientes con DM-2 pulmonares<sup>(13)</sup>. A principios de 1900, se reportó una frecuencia de DM-2 entre los pacientes con TB de alrededor del 50%<sup>(14)</sup>. Hoy en día, la asociación entre TB y DM-2 está respaldada por evidencia que muestra la asociación de malos resultados de tratamiento de TB entre pacientes TB-DM-2<sup>(15)</sup> y mayor riesgo de infección de TB entre pacientes con DM-2<sup>(16)</sup>, aumentando la doble carga en estas dos enfermedades haciendo su manejo mucho más complejo<sup>(17)</sup>; sin embargo, existe

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia. TB Centre, London School of Hygiene and Tropical Medicine. International Health Department, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Correo electrónico: cesar.ugarte@upch.pe

hipótesis que dudan sobre la dirección de la asociación de la comorbilidad TB-DM-2: algunos estudios respaldan la hipótesis de que la TB conduce a DM-2<sup>(18,19)</sup> porque crea un estado de hiperglucemia durante la infección y el tratamiento, pero la mayoría de la evidencia parece indicar que la DM-2 es un factor de riesgo para la TB<sup>(16)</sup>.

En el campo de la respuesta inmune en individuos con TB-DM-2 aún se necesitan más estudios: se sabe que en pacientes con DM-2 al tener un aumento en el tejido adiposo también aumenta la producción de citoquinas pro-inflamatorias (como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12)<sup>(20-24)</sup>. Los estudios en ratones con DM-2 y TB mostraron un aumento de las citoquinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-1b) comparado con ratones con TB y no DM-2<sup>(25,26)</sup>. Las adipocitoquinas (citoquinas producidas por el tejido adiposo) están relacionadas en el proceso inflamatorio en la obesidad y la DM-2<sup>(27)</sup>, existiendo evidencia que la desregulación de estas adipocitoquinas puede estar relacionada con un mayor riesgo de TB entre los pacientes con DM-2<sup>(28)</sup>. Asimismo, hay evidencia de una expresión genética específica en pacientes con TB-DM: un estudio piloto encontró una reducción en la expresión de dos genes (HK2 y CD28) relacionados con los macrófagos (importante en la respuesta inmune a *M. tuberculosis*)<sup>(29)</sup>. Además, hay pruebas sobre el daño tisular (que está estrechamente relacionado con la gravedad clínica) entre los pacientes TB-DM: el aumento en plasma de los inhibidores tisulares de la metaloproteinasas (TIMP) y la hemooxigenasa-1 (HO-1) se asociaron con más daño tisular en los pacientes con TB-DM en comparación con los pacientes con TB no DM<sup>(30)</sup>.

En relación a factores socio-demográficos, no se ha encontrado evidencia de diferencias por género, pero los resultados son consistentes para la asociación de una edad mayor con TB-DM (usualmente > 35 años), lo cual podría explicarse debido a que la DM-2 tiene un inicio insidioso y demora años en ser detectada y diagnosticada. La presentación clínica entre pacientes con TB-DM comparada con pacientes con TB no DM presenta algunas diferencias: los hallazgos radiográficos mostraron presentaciones atípicas en pacientes con TB-DM en comparación con pacientes con TB no DM (localización inferior versus localización apical en el pulmón)<sup>(31)</sup> y las cavidades pulmonares son más frecuentes en TB-DM<sup>(31-33)</sup>. En un estudio que evaluó a pacientes con TB-MDR con y sin DM, se encontró una mayor frecuencia de cavitaciones entre los pacientes con DM<sup>(34)</sup>. El control de la glucosa también tiene un papel importante: los pacientes que tenían una DM no controlada tenían mayores probabilidades de presentar cavidades pulmonares<sup>(32,35)</sup>. Existen diferencias en la tasa de frotis y/o conversión de esputo en cultivo (usualmente usado como proxy de un buen resultado de tratamiento de TB y como biomarcador de seguimiento de tratamiento): los estudios mostraron que los pacientes con TB-DM tardan más en tener una prueba de esputo negativa comparado con no DM<sup>(32,33)</sup>. Además, al igual que en las cavidades, los pacientes con DM no controlados (pacientes con hemoglobina glicosilada-HbA1c > 7%) tienen mayores probabilidades de tener un segundo mes de cultivo positivo en comparación con los pacientes sin DM<sup>(32)</sup>.

El tratamiento para la TB en pacientes con TB-DM presenta desafíos. Un ejemplo es el peso (específicamente el sobrepeso y la obesidad) puede afectar la farmacocinética de la rifampicina<sup>(36)</sup>, pero aún no hay suficiente evidencia si existe un patrón farmacocinético diferente en TB-DM en comparación con TB -no-DM<sup>(37,38)</sup>. En relación al tratamiento de DM en pacientes con TB-DM, no hay suficiente evidencia de qué tratamiento de DM (insulina o metformina) es mejor para los pacientes con TB. Por un lado, la primera opción suele ser la insulina, que controla más rápido los niveles de glucosa en comparación con otros medicamentos para DM, sin embargo, el riesgo de hipoglucemia en pacientes con escaso acceso a la medición diaria de glucosa (como pacientes con tuberculosis, usualmente no tiene acceso a seguro de salud y/o acceso para cubrir un glucómetro) es alto. En el caso de la metformina (un fármaco hipoglucemiante oral), es más seguro y no requiere el mismo control de glucosa de la insulina, pero tiene eventos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos) que pueden desafiar la adherencia al tratamiento de la TB<sup>(17)</sup>. Además, con respecto a la metformina, existen pruebas preliminares del efecto beneficioso de la metformina contra el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*<sup>(39)</sup>, lo que hace que la metformina, independientemente de su función como fármaco para DM, sea candidata potencial para el fármaco coadyuvante en la terapia para la TB<sup>(40,41)</sup>, existiendo estudios que confirmarían esta hipótesis<sup>(40,42)</sup>, así como estudios que encontraron un rol para la prevención de la infección por *M. tuberculosis*<sup>(43)</sup>.

### Depresión

Otra de las comorbilidades no infecciosas asociadas a TB es depresión. Se calcula que 322 millones de personas viven con depresión, siendo la prevalencia estimada en el Perú de alrededor del 4.8%<sup>(44)</sup>. No existen datos globales sobre TB y depresión, siendo lo más cercano lo reportado por algunos estudios, encontrándose que la prevalencia de depresión en pacientes con TB está en un rango de 17% a 54%<sup>(45-49)</sup>. Un estudio realizado en Lima encontró que casi 37% de los pacientes presentaban un Episodio Depresivo Mayor (EDM) al diagnóstico de TB<sup>(45)</sup>, otro estudio realizado en Filipinas encuentra una prevalencia de depresión del 17%<sup>(46)</sup> y un estudio en Etiopia encontró que casi el 54% tuvo depresión al inicio del tratamiento (ninguno tuvo diagnóstico previo de depresión), con un 17.4% de ideación suicida<sup>(48)</sup>. Un estudio que evaluó información de 48 países de ingresos medios y bajos proveniente de la Encuesta Mundial de Salud Mental encontró que los pacientes con TB tienen 4 veces más riesgo de tener un episodio de depresión comparado con pacientes sin TB<sup>(47)</sup>. Asimismo, el hecho de tener depresión también puede ser factor de riesgo para TB: un estudio realizado en Corea del Sur, donde más de 30,000 personas con depresión fueron seguidas por 10 años, encontrándose que hay casi 3 veces más el riesgo de tener TB comparado con las personas sin depresión<sup>(50)</sup>.

Existe evidencia del rol del sistema inmune en el paciente con depresión, donde se ha encontrado que las citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) estarían asociadas con algunas de los signos y síntomas encontrados en

la depresión<sup>(51)</sup>. Un meta-análisis encontró que el tratamiento para depresión reduce los niveles de IL-4, IL-6 y IL-10 en sangre<sup>(51)</sup>. Sin embargo, no se ha encontrado evidencia de como es el perfil inflamatorio ni el rol de las citoquinas en pacientes con TB y depresión. En relación a la interacción en tratamiento TB con el tratamiento para depresión, se ha encontrado que la Isoniazida podría estar asociada a los efectos adversos debido a la potencial inducción del síndrome de serotonina en el tratamiento conjunto con inhibidores de serotonina o con anti-depresivos tricíclicos, debido a que la Isoniazida es inhibidora de la monoamino oxidasa, sin embargo la literatura solo reporte algunos reportes de casos, por lo que la evidencia es insuficiente<sup>(52)</sup>.

En relación al tratamiento, existe evidencia de que los síntomas depresivos se asocian más a una menor adherencia para el tratamiento de enfermedades crónicas<sup>(53,54)</sup>, ya que hay que recordar que el paciente con TB tiene factores personales, socioculturales y ambientales pueden hacer que las personas con un diagnóstico de TB sean más propensas a los síntomas depresivos. Esta poca adherencia puede deberse a la pobre confianza en el tratamiento, falta de apoyo social, energía o memoria<sup>(55)</sup>. Un estudio realizado en Sudáfrica mostró que pacientes con TB que tienen valores compatibles con distress psicológico están asociados con baja adherencia al tratamiento para TB<sup>(56)</sup>; otro estudio realizado en Londres (Reino Unido) muestra que mejora en los síntomas de depresión y ansiedad mejoran la adherencia al tratamiento para TB<sup>(57)</sup>.

La evidencia muestra también como la depresión se asocia al resultado al tratamiento: en Perú se encontró que los pacientes con un puntaje compatible con un EDM tenían 3.5 veces más riesgo de presentar un mal resultado al tratamiento para TB; en Etiopia, los pacientes con depresión sin tratamiento al inicio del tratamiento de TB tenían 9 veces mayor riesgo para abandono y 3 veces más riesgo de muerte<sup>(48)</sup>. No existe mucha evidencia en relación a la interacción entre medicamentos contra la TB y medicamentos para depresión, aunque algunos reportes de casos, indica que la Isoniazida (antibiótico de primera línea contra la TB) y Linezolid (antibiótico de segunda línea contra la TB) pueden causar síndrome serotoninérgico<sup>(58)</sup>. Una revisión se encontró que varios de los medicamentos contra la TB suelen asociarse con eventos psiquiátricos como la cicloserina (antibiótico de segunda línea contra la TB) o con eventos psicóticos<sup>(52)</sup>.

No hay mucha evidencia del efecto de la depresión en pacientes TB-MDR, pero se encuentra similar situación encontrándose una frecuencia del 42.8% de depresión en estos pacientes en un estudio en Pakistán<sup>(59)</sup>. En el caso de pacientes con comorbilidad con TB-VIH, un estudio en Lesoto mostró una prevalencia de casi el 30% de depresión<sup>(60)</sup>.

### Enfermedad Renal Crónica

Los pacientes con insuficiencia renal, específicamente con enfermedad renal crónica (ERC) en diálisis, presentan una morbilidad y mortalidad debido a infecciones en alrededor del

50% y 20% respectivamente, lo que probablemente esté asociado a alteraciones en el sistema inmune asociadas a la uremia<sup>(61)</sup>. Esto es debido a que hay alteraciones en las respuestas inmunes innata y adaptativa, especialmente luego del estadio 3 de ERC (y que va empeorando conforme se avanza de estadio) y en pacientes recibiendo trasplante renal (debido a la terapia inmunosupresora), pudiendo terminar en un estado de inflamación urémica<sup>(5,62)</sup>.

El riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis* o desarrollar TB activa es alto en pacientes con ERC, debido a que aparte de los problemas de inmunidad ya descritos, comorbilidades como diabetes, aumentan dicho riesgo. Se ha encontrado que conforme la ERC es más severa, hay un incremento en la incidencia: un estudio con más de 8000 pacientes con ERC en Reino Unido encontró una incidencia de 126 por 100,000 paciente-años (95% IC 97-169), donde la incidencia de TB activa era más baja en aquellos pacientes con ERC en estadio 1-2 (92 por 100,000 paciente-años) comparados con aquellos que recibieron diálisis (257 por 100,000 paciente-años)<sup>(63)</sup>; asimismo un estudio realizado en Taiwán se encontró que los pacientes con TB en diálisis tenían 1.3 veces más el riesgo de morir comparado con aquellos pacientes en diálisis sin TB<sup>(64)</sup>.

Es por este riesgo incrementado encontrado en que se encuentran los pacientes en diálisis, es que estos deben calificarse como un grupo de alto riesgo para desarrollar TB ya que es más probable el paso a TB activa a partir de una infección de TB latente debido a los cambios en la respuesta inmune. Esta progresión de la infección puede evitarse al identificar y tratar a los pacientes con TB latente lo más pronto posible y hacerles el seguimiento y la prevención correspondiente.

Se debe tamizar de forma eficiente a los pacientes en diálisis diagnóstico para TB latente, siendo la opción más sensible la del IGRA (interferon-gamma release assay o ensayo de liberación de interferón-gamma): una revisión sistemática encontró en pacientes que reciben diálisis, el diagnóstico de TB latente usando IGRA parece tener una ventaja sobre el PPD<sup>(65)</sup>. Uno de los problemas con el PPD es que puede tener un 50% de anergia cutánea debido a la pobre respuesta inmune<sup>(66)</sup>. El otro aspecto es a quienes hacer tamizaje: debido al deterioro de la inmunidad, se debería considerar el tamizaje en personas con ERC estadio 4 ó 5, ya en hemodiálisis, porque hay evidencia de un incremento mayor de la incidencia de TB, así como también el tamizaje en los pacientes que van a trasplante renal<sup>(63,67,68)</sup>.

El tratamiento de la TB en la insuficiencia renal crónica es diferente debido a la eliminación renal de algunos medicamentos, así como las complicaciones derivadas de la enfermedad renal. Sobre los medicamentos con metabolismo renal como el etambutol y la pirazinamida las dosis no se disminuyen, pero los intervalos entre cada toma se aumentan. Asimismo, existen reportes en pacientes en estadio terminal de ERC y con tratamiento hipertensivo, este se puede ver afectado por el uso de rifampicina, ya que puede elevar la presión arterial, llegando a incluso discontinuar el uso del

rifampicina<sup>(69)</sup>. En el caso de la pirazinamida, el metabolismo es por vía hepática, con una excreción mínima vía renal, sin embargo, en estadios 4-5 de ERC, esta excreción se ve disminuida, pudiendo tener como consecuencia la retención de ácido úrico y producir episodios de gota. Una de las familias de antibióticos que suelen usarse en segunda línea de tratamiento de TB son los aminoglicósidos, los cuales son excretados vía

renal, por lo que deben ser monitorizados de forma cercana. En relación al tratamiento de TB-MDR en población con ERC, una reciente revisión sistemática no encontró evidencia sobre el rol de la ERC en los resultados al tratamiento en pacientes con ERC, sin embargo, algunas drogas de segunda línea como los aminoglicósidos, los cuales son excretados vía renal, deben ser monitorizados de forma cercana<sup>(61)</sup>.

#### Referencias bibliográficas

1. WHO. Global tuberculosis report 2017.
2. Dheda K, Barry CE, 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387(10024):1211-1226.
3. Bates M, Marais BJ, Zumla A. Tuberculosis Comorbidity with Communicable and Noncommunicable Diseases. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2015;5(11):a017889
4. Mendenhall E, Kohrt BA, Norris SA, Ndeti D, Prabhakaran D. Non-communicable disease syndemics: poverty, depression, and diabetes among low-income populations. *Lancet*. 2017;389(10072):951-963.
5. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 8<sup>th</sup> Ed. [Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
7. Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 2 diabetes in children. *Current diabetes reports*. 2001;1(1):19-27.
8. Narayan KM, Williams R. Diabetes--a global problem needing global solutions. *Primary care diabetes*. 2009;3(1):3-4.
9. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children. *Pediatric diabetes*. 2007;8 Suppl 9:16-27.
10. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes care*. 1992;15(7):815-819.
11. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*. 2011;378(9786):169-181.
12. Karamanou M, Koutsilieris M, Laios K, Marineli F, Androutsos G. Apollinaire Bouchardat (1806-1886): founder of modern Diabetology. *Hormones*. 2014;13(2):296-300.
13. Broxmeyer L. Diabetes mellitus, tuberculosis and the mycobacteria: two millenia of enigma. *Medical hypotheses*. 2005;65(3):433-439.
14. Root HF. The Association of Diabetes and Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 1934;210(1):1-13.
15. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lonnroth K, Ottmani SE, Goonesekera SD, Murray MB. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC medicine*. 2011;9:81.
16. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS medicine*. 2008;5(7):e152.
17. Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, van de Vijver S, Panduru NM, Hill PC, Ruslami R, Moore D, Aarnoutse R, Critchley JA, van Crevel R. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(9):740-753.
18. Basoglu OK, Bacakoglu F, Cok G, Sayiner A, Ates M. The oral glucose tolerance test in patients with respiratory infections. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1999;54(4):307-310.
19. Oluboye PO, Erasmus RT. The significance of glucose intolerance in pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 1990;71(2):135-138.
20. Guzman-Flores JM, Lopez-Briones S. Cells of innate and adaptive immunity in type 2 diabetes and obesity. *Gac Med Mex*. 2012;148(4):381-389.
21. Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, Wiersinga WJ. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(4):379-388.
22. Rodewald HR, Feyerabend TB. Widespread immunological functions of mast cells: fact or fiction? *Immunity*. 2012;37(1):13-24.
23. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):709-716.
24. Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr*. 2012;32:261-286.
25. Vallerskog T, Martens GW, Kornfeld H. Diabetic mice display a delayed adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol*. 2010;184(11):6275-6282.
26. Martens GW, Arikian MC, Lee J, Ren F, Greiner D, Kornfeld H. Tuberculosis susceptibility of diabetic mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(5):518-524.
27. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature reviews Immunology*. 2006;6(10):772-783.
28. Pavan Kumar N, Nair D, Banurekha VV, Dolla C, Kumaran P, Sridhar R, et al. Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary or latent tuberculosis results in modulation of adipocytokines. *Cytokine*. 2016;79:74-81.
29. Qu HQ, Rentfro AR, Lu Y, Nair S, Hanis CL, McCormick JB, Fisher-Hoch SP. Host susceptibility to tuberculosis: insights from a longitudinal study of gene expression in diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(3):370-372.
30. Andrade BB, Kumar NP, Sridhar R, Banurekha VV, Jawahar MS, Nutman TB, Sher A, Babu S. Heightened plasma levels of heme oxygenase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-4 as well as elevated peripheral neutrophil counts are associated with TB-diabetes comorbidity. *Chest*. 2014;145(6):1244-1254.
31. Shaikh MA, Singla R, Khan NB, Sharif NS, Saigh MO. Does diabetes alter the radiological presentation of pulmonary tuberculosis. *Saudi medical journal*. 2003;24(3):278-81.
32. Park SW, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Choi JC, Kim YS. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(7):1305-1310.
33. Jiménez-Corona ME, Cruz-Hervert LP, García-García L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M, Canzales-Quintero S, Ferreira-Guerrero E, Báez-Saldaña R, Téllez-Vázquez N, Montero-Campos R, Mongua-Rodríguez N, Martínez-Gamboa RA, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. *Thorax*. 2013;68(3):214-220.
34. Magee MJ, Kempker RR, Kipiani M, Gandhi NR, Darchia L, Tukvadze N, Howards PP, Narayan KM, Blumberg HM. Diabetes mellitus is associated with cavities, smear grade, and multidrug-resistant tuberculosis in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(6):685-692.
35. Chiang CY, Lee JJ, Chien ST, Enarson DA, Chang YC, Chen YT, Hu TY, Lin CB, Suk CW, Tao JM, Bai KJ. Glycemic control and radiographic manifestations of tuberculosis in diabetic patients. *PLoS one*. 2014;9(4):e93397.

36. Ruslami R, Nijland HM, Adhiarta IG, Kariadi SH, Alisjahbana B, Aarnoutse RE, van Crevel R. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in pulmonary tuberculosis patients with type 2 diabetes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1068-1074.
37. Requena-Mendez A, Davies G, Ardrey A, Jave O, Lopez-Romero SL, Ward SA, Moore DA. Pharmacokinetics of rifampin in Peruvian tuberculosis patients with and without comorbid diabetes or HIV. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2357-2363.
38. Requena-Mendez A, Davies G, Waterhouse D, Ardrey A, Jave O, Lopez-Romero SL, Ward SA, Moore DA. Effects of dosage, comorbidities, and food on isoniazid pharmacokinetics in Peruvian tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(12):7164-7170.
39. Restrepo BI. Metformin: Candidate host-directed therapy for tuberculosis in diabetes and non-diabetes patients. *Tuberculosis.* 2016;101s:S69-s72.
40. Singhal A, Jie L, Kumar P, Hong GS, Leow MK, Paleja B, Tsenova L, Kurepina N, Chen J, Zolezzi F, Kreiswirth B, Poidinger M, Chee C, Kaplan G, Wang YT, De Libero G. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. *Sci Transl Med.* 2014;6(263):263ra159.
41. Lopez-Lopez N, Martinez AGR, Garcia-Hernandez MH, Hernandez-Pando R, Castañeda-Delgado JE, Lugo-Villarino G, Coughole C, Neyrolles O, Rivas-Santiago B, Valtierra-Alvarado MA, Rubio-Caceres M, Enciso-Moreno JA, Serrano CJ. Type-2 diabetes alters the basal phenotype of human macrophages and diminishes their capacity to respond, internalise, and control *Mycobacterium tuberculosis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018;113(4):e170326.
42. Ma Y, Pang Y, Shu W, Liu YH, Ge QP, Du J, Li L, Gao WW. Metformin reduces the relapse rate of tuberculosis patients with diabetes mellitus: experiences from 3-year follow-up. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018.
43. Marupuru S, Senapati P, Pathadka S, Miraj SS, Unnikrishnan MK, Manu MK. Protective effect of metformin against tuberculosis infections in diabetic patients: an observational study of south Indian tertiary healthcare facility. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(3):312-6.
44. WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017.
45. Ugarte-Gil C, Ruiz P, Zamudio C, Canaza L, Otero L, Kruger H, Seas C. Association of major depressive episode with negative outcomes of tuberculosis treatment. *PloS one.* 2013;8(7):e69514.
46. Masumoto S, Yamamoto T, Ohkado A, Yoshimatsu S, Querri AG, Kamiya Y. Prevalence and associated factors of depressive state among pulmonary tuberculosis patients in Manila, The Philippines. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(2):174-179.
47. Koyanagi A, Vancampfort D, Carvalho AF, DeVylder JE, Haro JM, Pizzol D, Veronese N, Stubbs B. Depression comorbid with tuberculosis and its impact on health status: cross-sectional analysis of community-based data from 48 low- and middle-income countries. *BMC medicine.* 2017;15(1):209.
48. Ambaw F, Mayston R, Hanlon C, Medhin G, Alem A. Untreated depression and tuberculosis treatment outcomes, quality of life and disability, Ethiopia. *Bull World Health Organ.* 2018;96(4):243-255.
49. Dos Santos AP, Lazzari TK, Silva DR. Health-Related Quality of Life, Depression and Anxiety in Hospitalized Patients with Tuberculosis. *Tuberculosis and respiratory diseases.* 2017;80(1):69-76.
50. Oh KH, Choi H, Kim EJ, Kim HJ, Cho SI. Depression and risk of tuberculosis: a nationwide population-based cohort study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(7):804-809.
- Więdocha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jaździk M, Janus
51. M, Dębowska W, Mosiolek A, Waszkiewicz N, Szulc A. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers - A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;80:217-226.
52. Doherty AM, Kelly J, McDonald C, O'Dwyer AM, Keane J, Cooney J. A review of the interplay between tuberculosis and mental health. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(4):398-406.
53. Blashill AJ, Gordon JR, Safren SA. Depression longitudinally mediates the association of appearance concerns to ART non-adherence in HIV-infected individuals with a history of injection drug use. *J Behav Med.* 2014;37(1):166-172.
54. Wagner GJ, Goggin K, Remien RH, Rosen MI, Simoni J, Bangsberg DR, Liu H; MACH14 Investigators. A closer look at depression and its relationship to HIV antiretroviral adherence. *Ann Behav Med.* 2011;42(3):352-360.
55. Wing RR, Phelan S, Tate D. The role of adherence in mediating the relationship between depression and health outcomes. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):877-881.
56. Theron G, Peter J, Zijenah L, Chanda D, Mangu C, Clowes P, Rachow A, Lesosky M, Hoelscher M, Pym A, Mwaba P, Mason P, Naidoo P, Pooran A, Sohn H, Pai M, Stein DJ, Dheda K. Psychological distress and its relationship with non-adherence to TB treatment: a multicentre study. *BMC infectious diseases.* 2015;15:253.
57. Kastien-Hilka T, Rosenkranz B, Schwenkglenks M, Bennett BM, Sinanovic E. Association between Health-Related Quality of Life and Medication Adherence in Pulmonary Tuberculosis in South Africa. *Frontiers in pharmacology.* 2017;8:919.
- Sweetland A, Kritski A, Oquendo MA, Sublette ME, Norcini Pala A, Silva LRB, Karpati A, Silva EC, Moraes MO, Silva JRLE,
58. Wainberg ML. Addressing the tuberculosis-depression syndemic to end the tuberculosis epidemic. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(8):852-861.
59. Walker IF, Khan AM, Khan AM, Khan NM, Ayub RM, Ghias KN, Walley JD. Depression among multidrug-resistant tuberculosis patients in Punjab, Pakistan: a large cross-sectional study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(7):773-778.
60. Hayes-Larson E, Hirsch-Moverman Y, Saito S, Frederix K, Pitt B, Maama-Maime L, Howard AA. Depressive symptoms and hazardous/harmful alcohol use are prevalent and correlate with stigma among TB-HIV patients in Lesotho. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017;21(11):34-41.
61. Romanowski K, Clark EG, Levin A, Cook VJ, Johnston JC. Tuberculosis and chronic kidney disease: an emerging global syndemic. *Kidney international.* 2016;90(1):34-40.
62. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Seminars in dialysis.* 2010;23(5):498-509.
63. Moran E, Baharani J, Dedicoat M, Robinson E, Smith G, Bhomra P, Thien OS, Ryan R. Risk factors associated with the development of active tuberculosis among patients with advanced chronic kidney disease. *J Infect.* 2018;77(4):291-295.
64. Bai KJ, Huang KC, Lee CH, Tang CH, Yu MC, Sue YM. Effect of pulmonary tuberculosis on clinical outcomes of long-term dialysis patients: Pre- and post-DOTS implementation in Taiwan. *Respirology.* 2017;22(5):991-999.
65. Ayubi E, Doosti-Irani A, Sanjari Moghaddam A, Khazaei S, Mansori K, Safiri S, Sani M, Mostafavi E. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) and tuberculin skin test (TST) for diagnosis of latent tuberculosis in haemodialysis (HD) patients: a meta-analysis of kappa estimates. *Epidemiol Infect.* 2017;145(9):1824-1833.
66. Myall K, Milburn HJ. An update on the management of latent tuberculosis infection and active disease in patients with chronic kidney disease. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(10):681-686.
67. Al-Efraij K, Mota L, Lunny C, Schachter M, Cook V, Johnston J. Risk of active tuberculosis in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(12):1493-1499.
68. Shu CC, Hsu CL, Wei YF, Lee CY, Liou HH, Wu VC, Yang FJ, Lin HH, Wang JY, Chen JS, Yu CJ, Lee LN. Risk of Tuberculosis Among Patients on Dialysis: The Predictive Value of Serial Interferon-Gamma Release Assay. *Medicine.* 2016;95(22):e3813.
69. Agrawal A, Agarwal SK, Kaleekal T, Gupta YK. Rifampicin and anti-hypertensive drugs in chronic kidney disease: Pharmacokinetic interactions and their clinical impact. *Indian journal of nephrology.*