

# Diabète chez les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à Hanoï, Vietnam

## Diabetes among new cases of pulmonary tuberculosis in Hanoi, Vietnam

Nguyen Phuong Thanh · Pham Minh Khue · Dinh Ngoc Sy · M. Strobel

Reçu le 8 avril 2014 ; accepté le 11 août 2015  
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2015

**Résumé** L'objectif de cette étude était d'analyser les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire et évaluer la fréquence et les conséquences d'une association avec un diabète. Bien que distinctes, ces deux maladies pourraient avoir un lien suspecté de longue date. Le contexte est celui de la persistance de l'endémie tuberculeuse et de l'émergence du diabète dans les pays en développement. Conduite au Vietnam, à l'Hôpital national de la tuberculose de Hanoï, l'étude rétrospective de type cas témoins a couvert les 3 années 2006 à 2008. Parmi les patients tuberculeux nouvellement identifiés, les cas et les témoins étaient respectivement ceux avec diabète et ceux sans diabète. L'infection à VIH et toutes les autres co-morbidités, sources potentielles de surmortalité, ont été exclues. Sur 2867 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire, 254 (8,8 %) avaient un diabète associé. Quarante-six cas et 86 témoins appariés par âge ( $\pm 3$  ans) et sexe ont été inclus. Chez les cas, la glycémie moyenne à l'admission était de 14,4 mmol/dl et le mode de vie était plus urbain (50 % vs 32,5 % chez les témoins,  $p = 0,03$ ). L'incidence des lésions radiologiques cavitaires était plus élevée chez les cas que chez les témoins (38,3 % vs 16,3 %,  $p=0,002$ ,  $OR=4,1$ ), de même que les lésions d'infiltration (78 % vs 62 %,  $p=0,017$ ,  $OR=2,55$ ) et le taux de bacilloscopies positives (67,4 % vs 47,8 %,  $p=0,014$ ,  $OR=2,21$ ). Chez les tuberculeux nouvellement identifiés un diabète était trouvé chez près de 9 % des patients, associé à des lésions pulmonaires plus sévères et plus souvent bacillifères. En plus du dépis-

tage systématique du VIH, celui du diabète pourrait être systématiquement proposé aux nouveaux patients tuberculeux.

**Mots clés** Association tuberculose/diabète · Clinique · Radiologie · Charge bacillaire · Hôpital · Hanoï · Vietnam · Asie du Sud-Est

**Abstract** The aim of this study was to analyze all new pulmonary tuberculosis cases and to assess the frequency and consequences of associated diabetes mellitus. Although apparently distinct, these two diseases could be linked, as suspected since decades. The context is the persistent endemicity of tuberculosis and the recent emergence of diabetes, two major health events for developing countries. The study was conducted at National TB hospital in Hanoi, Vietnam, and retrospectively included tuberculosis patients, cases with diabetes and controls without diabetes, collected during a three-year period 2006 - 2008. Cases associated with HIV infection or other comorbidities potentially affecting mortality were excluded. Among 2867 new pulmonary TB cases, 254 (8.8%) had associated diabetes. Eighty-six cases and 86 matched controls were included. Among cases mean blood glucose at admission was 14.4 mmol/dl, and patients were mostly urban (50% cases vs 32.5% controls,  $p=0.03$ ). Clinical symptoms were similar in both groups. However, chest X-Ray cavitory images were significantly more frequent among cases (38.3% vs 16.3%,  $p=0.002$ ,  $OR=4.1$ ), as did infiltrative images (78% vs 62%,  $p=0.017$ ,  $OR=2.55$ ) and positive sputum smears (67.4% vs 47.8%,  $p=0.014$ ,  $OR=2.21$ ). In Vietnam, DM is found in quasi 9% of patients with a new diagnosis of primary pulmonary TB. The diabetes-TB patients may have more severe radiologic findings and a higher smear positivity rate. We suggest that in addition to the systematic HIV screening, all new TB patients should also be screened for diabetes.

Nguyen Phuong Thanh · M. Strobel  
Institut de la francophonie pour la médecine tropicale,  
Rue Samsènethai, BP 9519, Vientiane, Laos

Pham Minh Khue (✉)  
Université de médecine et de pharmacie de Haiphong,  
72A, Nguyen Binh Khiem, Haiphong, Vietnam  
e-mail : pmkhue@hpmu.edu.vn

Dinh Ngoc Sy  
Hôpital national de la tuberculose  
et des maladies pulmonaires à Hanoï,  
463, Hoang Hoa Tham, Ba Dinh, Hanoï, Vietnam

**Keywords** Tuberculosis/diabetes association · Clinics · Radiology · Bacterial load · Hospital · Hanoi · Vietnam · South East Asia

## Introduction

Malgré la mise en place de stratégies globales de prévention et de traitement de la tuberculose (TB), il est estimé qu'un tiers de la population mondiale est actuellement infecté par *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), causant 8 millions de nouveaux cas de TB active et plus de 2 millions de décès par an [23]. L'infection à VIH qui a émergé au Vietnam dans les années 1990 a eu un impact majeur sur la morbi-mortalité de la TB. Une autre association, beaucoup moins étudiée bien qu'anciennement décrite, est celle de la TB avec le diabète [5,9,19]. Ce dernier est en voie de pandémie, avec une incidence croissante et préoccupante dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). Selon l'OMS en 2013, plus de 80 % des 3,4 millions de décès annuels par diabète dans le monde surviennent dans ces pays [22]. La nature et les mécanismes de l'association TB/diabète ne sont pas bien établis. Certaines études ont rapporté une incidence de TB 2 à 8 fois plus élevée en cas de diabète [5,9,19]. Le diabète pourrait donc être un facteur de risque de TB, mais pas l'inverse. De plus, le diabète pourrait modifier la présentation clinique de la TB (âge d'apparition et poids corporel plus élevés), la réponse au traitement antituberculeux (temps de négativation bactériologique plus long) et accroître la transmission et la mortalité par TB [1]. Le Vietnam se situe au treizième rang des pays les plus touchés dans le monde par la TB [21], avec des taux d'incidence et de prévalence estimés respectivement à 175 et 235/100 000 pour l'année 2005 [6]. En revanche, le Vietnam connaît une prévalence du diabète relativement basse (2,7 % des adultes en 2002), mais en croissance rapide puisque qu'on estime qu'elle a doublé en 10 ans (5,4 % en 2012) [10].

Le Programme national de lutte contre la TB au Vietnam (PNTV) a réussi à améliorer significativement les taux de détection et de guérison de la TB, succès actuellement menacés par l'émergence du VIH/sida, de la résistance aux antituberculeux et peut-être également par la progression du diabète. La présente étude a pour objectifs de décrire, quantifier et analyser l'association entre ces deux maladies en comparant les données épidémiologiques, cliniques, radiologiques et bactériologiques chez les nouveaux cas de TB avec et sans diabète au Vietnam.

## Patients et méthodes

### Type d'étude et population étudiée

Une étude cas-témoins rétrospective a été réalisée entre février et juin 2009 à l'Hôpital national de la TB et des maladies pulmonaires de Hanoï. Cet hôpital est en charge de toutes les maladies respiratoires et conduit notamment le PNTV. Il reçoit environ 900 nouveaux cas de TB pulmonaire (TBP) par an dans une unité spécialisée. Nous avons analysé les

dossiers de tous les nouveaux patients traités dans cette unité en choisissant arbitrairement une période de 3 ans (janvier 2006 à décembre 2008) et recherché parmi eux tous les cas avec diabète. Puis, nous avons constitué parmi ces patients un groupe de cas (TBP avec diabète), et un groupe de témoins (TBP sans diabète) appariés sur l'âge ( $\pm 3$  ans) et le sexe et dans un ratio de 1/1. Pour les cas et témoins, les critères d'inclusion ont été identiques : âge >15 ans, TB primaire récente, suivi hospitalier ou ambulatoire, dosages sanguins systématiques de glycémie à jeun, diabète défini selon les critères OMS incluant les diabètes déjà connus, et ceux découverts à l'occasion de cette TB incidente (voir encadré 1). Ont été exclus les patients atteints de TB non primaire (traitement antituberculeux antérieur ou en cours depuis plus de 1 mois) et ceux infectés par le VIH ou porteurs de comorbidités susceptibles d'influencer le pronostic de façon significative (autres pneumopathies associées, insuffisance hépatique ou rénale, traitement immuno-suppresseur).

### Encadré 1

#### Critères de diagnostic

- Nouveau cas de TBP : pas de traitement antérieur ou traitement < 4 semaines, crachats ou culture positifs (+), décision consensuelle de traitement anti-TB sur des arguments clinico-radiologiques
- Lésions radiologiques évaluées selon l'American Thoracic Society [3] sur la superficie totale occupée par les lésions et le diamètre des cavernes ; ces lésions sont classées en :
  - atteinte légère : sans caverne, superficie des lésions < 1 segment
  - atteinte modérée : 1 ou plusieurs petites cavernes < 4 cm, superficie des lésions < 1 segment
  - atteinte sévère : 1 ou plusieurs cavernes > 4 cm, superficie des lésions > 1 segment
- Diabète : déjà connu (antécédents vérifiés, traitement par insuline ou antidiabétiques oraux) ou découvert à l'occasion de la prise en charge de la TB et confirmé par 2 dosages de glycémie à jeun strict >7 mmol/l (126 mg/dl) ou d'une glycémie 2 heures après charge glucosée >11,1 mmol/l

### Collecte des données

Les données démographiques, cliniques, radiographiques et microbiologiques (charge bacillaire, culture, biochimie sanguine) ont été enregistrées sur une grille standardisée.

### Analyses statistiques

Les données obtenues ont été saisies sur Epi data 3.1 et analysées par Stata version 8. Les variables continues à

distribution normale ont été comparées avec le t-test de Student. Les variables catégorielles ont été comparées avec  $\chi^2$  ou avec le test exact de Fisher. Les odds ratios ont été calculés avec un intervalle de confiance à 95 %. Pour déterminer l'importance des facteurs radiologiques en relation avec les cas et témoins, nous avons développé une analyse multivariée de type régression logistique inconditionnelle. Les variables avec une valeur  $p < 0,10$  en analyses univariées (présence de cavernes, extension des lésions, infiltration) ont été incluses dans ce modèle. Les valeurs de  $p < 0,05$  ont été considérées statistiquement significatives.

### Considérations éthiques

Cette étude rétrospective des dossiers des patients, sans modification du suivi ou intervention sur les patients, a été approuvée par le Comité de direction de l'Hôpital national de TB et des Maladies pulmonaires de Hanoï.

### Résultats

Sur l'ensemble des 2 867 nouveaux cas de TBP vus dans l'unité de référence pendant la période considérée, 254 (8,8 %) avaient un diabète associé, parmi lesquels 86 ont pu être appariés en fonction des données exploitables. Les 2 groupes de 86 patients, avec et sans diabète, étaient similaires pour l'âge moyen (cas : 54,6 ans ; témoins : 54,0 ans) et identiques pour le genre (79 % masculin) et pour le poids corporel moyen à l'inclusion (47 kgs dans les 2 groupes). Au plan épidémiologique, il y avait significativement plus de résidents en zone urbaine chez les diabétiques que chez les témoins (50 % versus 32 %,  $p = 0,032$ ) (tableau 1).

### Aspects cliniques et microbiologiques de la TBP

Entre les deux groupes, il y avait quelques différences dont aucune n'était significative : fièvre plus fréquente, hémopty-

sie et toux moins fréquentes et prolongées chez les diabétiques, diamètres d'IDR à la tuberculine supérieurs chez les diabétiques. En revanche, la différence était significative pour les taux de bacilloscopie positive, supérieure chez les diabétiques ( $p = 0,014$ ), mais pas en cas de charge bacillaire très élevée ( $> 2+$ ).

### Aspects radiologiques

Les diabétiques avaient significativement plus de cavernes et des lésions infiltratives plus étendues que les témoins. En analyse multivariée, les taux de cavitation et d'infiltration étaient en effet multipliés respectivement par un facteur 4,3 ( $p = 0,003$ ) et 3,1 ( $p = 0,007$ ). La bilatéralisation des lésions en revanche n'était pas significativement différente (Tableaux 2, 3).

### Caractéristiques du diabète chez les patients tuberculeux

La quasi-totalité des cas (95 %) avaient un diabète de type II. La glycémie moyenne à l'admission était proche de 15 mmol/l indiquant que le diabète n'était pas équilibré. Chez la plupart des patients (75 %) le diabète était connu et récent (moins de 5 ans). Environ 40 % des patients diabétiques étaient suivis dans un service spécialisé, 30 % traités par insuline et 38 % par antidiabétiques oraux. Enfin, dans 16 % des cas, le diabète avait été découvert lors du bilan initial de TB.

### Discussion

Reconnue dès 1931 et largement confirmée depuis, l'association TB/diabète n'a fait l'objet que d'un petit nombre d'études systématiques publiées dans la littérature internationale [5,9]. La présente série de cas est unique au Vietnam.

Tableau 1 Caractéristiques démographiques des cas et des témoins / Demographic characteristics of cases and controls.					
Caractéristiques	Cas (n=86) Moyenne (± ET)	Témoins (n=86) Moyenne (± ET)	p	OR (IC 95 %)	
1. Âge (ans)	54,56 (12,79)	54,01 (13,39)	0,78		
2. Poids	47,17	47,25	0,95		
3. Sexe masculin	68 (79,07)	68 (79,07)	1,0		
4. Profession					
Agriculteur	21 (24,42)	27 (31,4)			
Chômeur	18 (20,93)	22 (25,58)			
Retraité	33 (38,37)	19 (22,09)	0,43		
Autres	14 (16,28)	18 (20,3)			
5. Résidence					
Rurale	43 (50,00)	58 (67,44)	0,032	1,9 (1,05-3,54)	
Urbaine	43 (50,00)	28 (32,56)			

**Tableau 2** Caractéristiques de la radiographie du thorax des cas et des témoins / *Chest x-ray characteristics of cases and controls.*

Caractéristiques Radio thorax	Cas (n=86) Effectif (%)	Témoins (n=86) Effectif (%)	p	OR (IC 95 %)
1. Présence de caverne	33 (38,37)	14 (16,28)	0,002	4,1 (1,70-10,15)
2. Diamètre de caverne $\geq$ 4 cm	8 (24,24)	1 (7,14)	0,17	4,16 (0,45-198,52)
3. Caverne de la base	13 (56,52)	3 (30,00)	0,16	3,03 (0,50-22,14)
4. Extension lésionnelle				
Légère	53 (61,63)	72 (83,72)		
Modérée	27 (31,40)	13 (15,12)	0,008	3,4 (1,38-8,68)
Sévère	6 (6,98)	1 (1,16)	0,018	13,9 (1,56-123,49)
5. Présence d'infiltration	64 (78,05)	52 (61,90)	0,017	2,55 (1,18-5,52)
6. Bilatéralité des lésions pulmonaires	46 (56,1)	39 (46,43)	0,21	1,47 (0,76-2,84)

**Tableau 3** Analyses de régression logistique des images radiologiques / *Logistic regression analysis of X-chest ray images.*

Caractéristiques	Cas Effectif (%)	Témoins Effectif (%)	p	OR (IC 95 %)
Caverne	33/86 (38,37)	14/86 (16,28)	0,003	4,32 (1,63-11,46)
Infiltration	64/86 (78,05)	52/86 (61,90)	0,007	3,17 (1,36-7,39)
Extension lésionnelle				
Légère	53 (61,63)	72 (83,72)		Réf
Modérée	27 (31,40)	13 (15,12)	0,108	2,5 (0,81-5,28)
Sévère	6 (6,98)	1 (1,16)	0,085	8,8 (0,56-23,41)

Elle a inclus plus de 2 800 patients avec TBP nouvellement dépistée, dont 8,8 % étaient diabétiques, soit 2 à 3 fois la prévalence estimée du diabète dans la population générale du Vietnam à cette période [10]. Des taux d'association plus élevés sont documentés ailleurs : Turquie (12,3 %) [5], Inde (14,8 %) [17], Indonésie (14,8 %) [2], qui sont des pays où la prévalence générale du diabète est nettement plus élevée qu'au Vietnam. Toutefois, le développement et la transition épidémiologique en cours au Vietnam laissent prévoir une augmentation très importante de prévalence du diabète. Différentes études non appariées ont rapporté une tendance à un âge plus élevé des TB avec diabète [12,13,15,17]. Enfin, de façon générale, le genre masculin prédomine dans la majorité des études d'incidence de la TB, indépendamment du diabète [2,11]. De fait, les hommes apparaissent plus susceptibles à la TB, sans doute en raison de facteurs de risque propres tels que la consommation de tabac et d'alcool ou la promiscuité.

La résidence urbaine concerne significativement 50 % de nos cas contre 32,56 % de nos témoins ( $p=0,032$ ,  $OR=1,9$ ,  $95\% \text{ IC}=1,05-3,54$ ). Un élément déjà documenté en Inde par exemple, où les urbains ont tout à la fois une prévalence majorée du diabète et des taux de bacilloscopies positives (+15 % comparativement aux ruraux) [20]. Le mode de vie urbain implique davantage de promiscuité, moins d'activité physique et plus d'aliments à base de sucre et de graisses, une conjonction de facteurs qui peuvent expliquer la surreprésentation urbaine de l'association TB/diabète.

Dans notre série, les signes cliniques classiques (toux, fièvre, dyspnée, amaigrissement et hémoptysie) étaient présents de manière similaire dans les deux groupes de patients, comme dans d'autres études récentes [11,18]. À l'inverse, deux grandes études de cohorte, l'une prospective et l'autre rétrospective, ont montré que les patients avec diabète avaient significativement plus de symptômes (fièvre, toux, hémoptysie) même après correction des facteurs de confusion [1,16].

Au plan radiologique, confirmant des études précédentes, nous avons constaté une fréquence significativement plus élevée de cavernes et d'infiltrations chez les diabétiques. En revanche, la présence de cavernes de siège basal, précédemment décrites comme une particularité associée au diabète [13,14,17,19], n'est pas retrouvée dans notre série ni dans d'autres [1,4,11]. Il est classique de considérer la présence de cavernes comme un facteur de transmission majorée. Bien que cet élément n'ait jamais été spécifiquement étudié chez les diabétiques, ce risque incite à dépister systématiquement le diabète chez les tuberculeux.

Nous n'avons pas pu établir de relation significative entre le niveau de glycémie, la durée connue du diabète et de son traitement et la présence d'une image cavitaire. Le mécanisme par lequel le diabète serait associé à une fréquence accrue de cavernes reste obscur. Le rôle des polynucléaires neutrophiles, dont les fonctions phagocytaires, entre autres, sont modifiées ou paralysées par des hauts niveaux de glycémie est probable [7]. De plus, l'hypothèse a été formulée



que le diabète pourrait réduire les réponses immunitaires innées et acquises contre la TB [9].

Enfin, la fréquence accrue de bacilloscopies positives associée au diabète, notée dans diverses séries, n'est pas constante. Une étude a ainsi montré l'inverse (72,8 % de positivité chez les diabétiques vs 91 % chez les non-diabétiques, avec des taux très élevés peu communs dans les deux groupes) [4]. Ces résultats divergents sont difficiles à expliquer autrement que par la faible sensibilité des méthodes de diagnostic. Selon les recommandations nationales du Vietnam, les cas suspects à bacilloscopie négative doivent être confirmés par des cultures, lesquelles ont été pour la plupart négatives dans notre série.

Les limites de notre étude tiennent à son caractère rétrospectif et limité dans le temps, qui n'a pas permis de réaliser un suivi des patients, de sorte que le devenir clinique, le taux de négativation des bacilloscopies et le pronostic général des cas et des témoins n'ont pas pu être comparés.

## Conclusion

L'association TB/diabète a été estimée à 8,8 % des cas incidents de tuberculose pulmonaire à Hanoï entre 2006 et 2008. Sans conséquence clinique notable à court terme, elle était toutefois associée à une charge bacillaire initiale significativement plus élevée, et à une majoration des cavernes et infiltrats, deux éléments susceptibles de majorer la transmission. Il serait intéressant de compléter ces données par une étude spécifique de la réponse au traitement anti-TB et l'évolution à long terme des patients diabétiques. La détection du diabète étant simple, peu coûteuse et importante pour le malade et son entourage, elle devrait être proposée systématiquement à tous les tuberculeux nouvellement diagnostiqués.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

## Références

1. Alisjhabana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, et al (2007) The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 45 (4):428–35
2. Alisjhabana B, van Crevel R, Sahiratmadja E, et al (2006) Diabetes mellitus is strongly associated with tuberculosis in Indonesia. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(6):696–700
3. American Thoracic Society. (2000) Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 161(4 Pt 1):1376–95
4. Bacakoğlu F, Başoğlu OK, Cok G, et al (2001) Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respiration* 68(6):595–600
5. Banyai AL (1931) Diabetes and pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuber* 24:17
6. Hoa NB, Cobelens FG, Sy DN, et al (2013) First national tuberculosis survey in Viet Nam: characteristics and association with tuberculosis prevalence. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Int J Tuberc Lung Dis* 17(6):738–44
7. Hunt WR, Zughaiier SM, Guentert DE, et al (2014) Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 306(1):L43–49
8. Jabbar A, Hussain SF, Khan AA (2006) Clinical characteristics of pulmonary tuberculosis in adult Pakistani patients with co-existing diabetes mellitus. *East Mediterr Health J* 12(5):522–7
9. Jeon CY, Murray MB (2008) Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med* 5(7):e152
10. Ministry of Health (2012) Vietnam National Health Survey 2011–2012. Hanoi: Ministry of Health & General Statistical Office.
11. Nissapatom V, Kuppusamy I, Jamaiah I, et al (2005) Tuberculosis in diabetic patients: a clinical perspective. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 36(Suppl 4):213–20
12. Pablos-Méndez A, Blustein J, Knirsch CA, et al (1997) The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 87(4):574–9
13. Pérez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, et al (2001) Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis* 5 (5):455–61
14. Pérez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Vargas MH (2000) Progressive age-related changes in pulmonary tuberculosis images and the effect of diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 162(5):1738–40
15. Ponce-De-Leon A, Garcia-Garcia Md Mde L, Garcia-Sancho MC, et al (2004) Tuberculosis and diabetes in southern Mexico. *Diabetes Care* 27(7):1584–90
16. Restrepo BI, Fisher-Hoch SP, Crespo JG, et al (2007) Type 2 diabetes and tuberculosis in a dynamic bi-national border population. *Epidemiol Infect* 135(3):483–91
17. Shaikh MA, Singla R, Khan NB, et al (2003) Does diabetes alter the radiological presentation of pulmonary tuberculosis. *Saudi Med J* 24(3):278–81
18. Singla R, Khan N, Al-Sharif N, et al (2006) Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(1):74–9
19. Stevenson CR, Critchley JA, Forouhi NG, et al (2007) Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health? *Chronic Illn* 3(3):228–45
20. Stevenson CR, Forouhi NG, Roglic G, et al (2007) Diabetes and tuberculosis: the impact of the diabetes epidemic on tuberculosis incidence. *BMC Public Health* 7:234
21. World Health Organization (2008) Global tuberculosis control - surveillance, planning, financing. In W. R. 2008 (Ed.), WHO/HTM/TB/2008.393. Geneva: World Health Organization, 294 p
22. World Health Organization (2013) Diabetes Fact sheet N°312. Retrieved April 7th, 2014, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
23. World Health Organization (2014) Tuberculosis. Fact sheet N°104. Retrieved April 7th, 2014, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>