

SEMINAR

Pneumonie, Zystitis, Hautinfektionen u. a.

Infektionsrisiko bei Diabetikern erhöht

J. Teichmann

Diabetiker erkranken signifikant häufiger an bakteriellen Infektionen als Nichtdiabetiker. Sie sind insbesondere von Osteomyelitis, Pyelonephritis, Zystitis, Pneumonien, Weichteil- und Hautinfektionen sowie Peritonitis betroffen. Der Autor hat nach möglichen Gründen gesucht.

— Diabetiker sind bei zunehmender Reisefreudigkeit nicht nur heimischen Infektionsrisiken, sondern auch tropischen Infektionskrankheiten und akuten Infektionen in urbanen Gebieten und damit neuen Herausforderungen ausgesetzt. Lässt sich das Infektionsrisiko von Diabetikern beziffern? Treten bestimmte Infektionskrankheiten häufiger auf als bei Nichtdiabetikern? Sind Behandlungsbesonderheiten zu beachten? Besteht ein Zusammenhang zwischen langjährigen Störungen im Glukosemetabolismus und dem Infektionsrisiko?

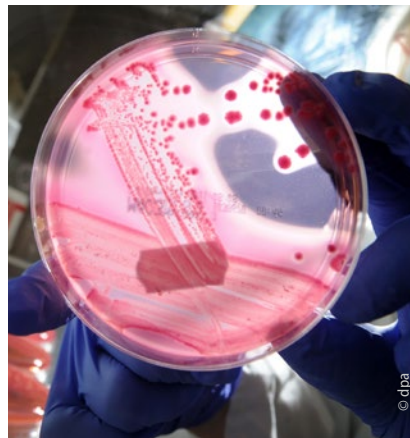
Da der Typ-2-Diabetes keine einheitliche Erkrankung in Bezug auf Pathophysiologie und klinischen Verlauf ist, sondern multifaktoriell und komplex, finden sich bisher nur wenige Antworten auf die o. g. Fragen, die auf fundierten Studien basieren.

Erhöhte Mortalität durch Infektionen?

Die gehäuften vaskulären und renalen Komplikationen des Diabetes mellitus sind wesentliche Determinanten für die Überlebensrate von Betroffenen in Studien. Zusätzliche Infektionen und infektionsassoziierte Komplikationen werden noch immer unreflektiert nur als Folge des Diabetes verstanden. Jedoch beeinflussen neben der akuten und chronischen Blutglukoseerhöhung auch chro-

nische inflammatorische Systemalterationen im vaskulären Bereich, ein gestörter Lipidmetabolismus, Neuropathien, reduzierte kardiale und renale Funktionen sowie altersmedizinische Aspekte die Ausprägung von Infektionen. Die alleinige Reduktion auf den Vektor „Blutglukose“ erscheint somit wenig zielführend.

Neben kardiovaskulären Komplikationen und Karzinomen sind besonders Infektionen für das erhöhte Sterberisiko der Diabetiker verantwortlich. Für einen 50-jährigen Diabetiker wurde die Wahrscheinlichkeit, an einer Infektion zu



Seltene Bakterienarten: bei Diabetikern häufiger als bei Nichtdiabetikern.



Prof. Dr. med. Joachim Teichmann
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Endokrinologie, Klinikum Lüdenschaid



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschr. Med., herausgegeben von der Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Arthur Grünerbel (1. Vorsitzender), München

Redaktion: PD Dr. M. Hummel, Rosenheim (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf, München (wissenschaftliche Leitung)

sterben, in einer Bevölkerungsstudie mit über 800.000 Teilnehmern mit einer Hazard Ratio (HR) von 2,39 beziffert. Für Tod durch Pneumonie liegt die HR immerhin noch bei 1,67 [2].

Die Schlussfolgerung, Diabetes mellitus als unabhängigen Risikofaktor für die Sterblichkeit an Infektionserkrankungen zu betrachten, wird durch zwei große Multicenterstudien, die sich auf die ambulant erworbene Pneumonie (CAP) fokussierten, gestützt. Diabetiker präsentierten signifikant mehr Komplikationen im Heilungsverlauf, möglicherweise durch die manifesten Funktionseinschränkungen im kardiovaskulären und renalen System [3]. Konträr sind die Ergebnisse aus Registern zum Verlauf von CAP und Sepsis, die einen direkten und signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Mortalität nicht belegen konnten [4, 5].

Welche Infektionskrankheiten treten gehäuft auf?

Im kanadischen Ontario wurden mehr als 500.000 Diabetiker zu zwei Zeitpunkten auf Infektionen bzw. infektiöse Erkrankungen hin untersucht. Im Gegensatz zu einer entsprechenden Vergleichsgruppe präsentierten Diabetiker signifikant häufiger bakterielle Infektionen, v. a. Osteomyelitis, Pyelonephritis

und Zystitis, Pneumonien, Weichteilinfektionen und Peritonitis [6].

Eine prospektive Untersuchung in den Niederlanden bestätigt vermehrte Infektionen, speziell in den Atemwegen, der Harnblase sowie an Haut- und Schleimhaut bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern verglichen mit Nichtdiabetikern [7]. Ungeklärt ist, warum Diabetiker seltene Weichteilinfektionen und Erreger präsentieren. Bakterielle Otitis externa, Pyelonephritis und Cholezystitis mit Gasbildnern sowie Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und *Mycobacterium tuberculosis* treten bei ihnen gehäuft auf [8].

Inwieweit es sich hier um einen Selektionsbias handelt, ist offen. Möglicherweise verlaufen einige bakterielle Infektionen beim Diabetiker mit höheren Raten an nachgewiesenen Bakteriämien [9] und können so die erhöhte Mortalität an CAP erklären [8]. Daten aus der CAPO-assoziierten Multicenterstudie fordern hier aber zur äußersten Zurückhaltung auf. Vielmehr stehen statt der hyperglykämischen Stoffwechsellage Risiken diabetischer Komplikationen von Herz, Gefäßen und Nieren im Vordergrund [10].

Immunantwort gestört?

Aus epidemiologischen Studien resultieren keine Erkenntnisse, die für eine gestörte Immunantwort sprechen. Auch nach Impfungen zeigen Typ-2-Diabetiker keine gestörte Immunantwort bzw. Zeichen eines ungenügend ausgeprägten Impfschutzes [11].

Experimentelle Untersuchungen in vitro unter Hyperglykämie ergaben eine vermehrte Expression des Adhäsionsmoleküls CD 11b an neutrophilen Granulozyten diabetischer Patienten mit verstärkter Adhäsion an endothelhaltigen Strukturen [12]. Neben dem sogenannten „adhäsiven Phänotyp“ sind bei Neutrophilen auch Mechanismen der Chemotaxis sowie der bakteriellen Phagozytose gestört [12].

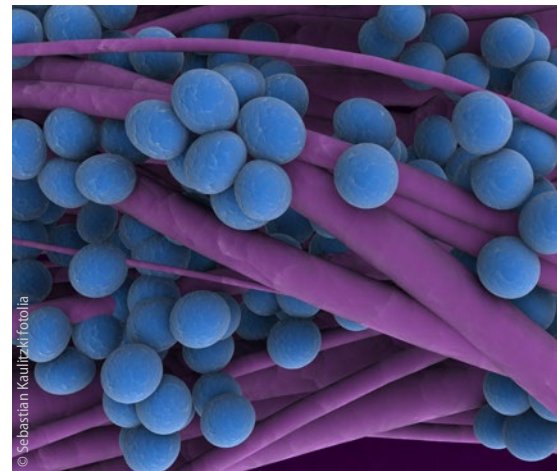
Auch tierexperimentelle Untersuchungen präsentieren kein einheitliches Konzept für eine Störung der Immunantwort (s. **Kasten**). Offensichtlich führen differenzierte Betrachtungen zu akuter und chronischer Hyperglykämie,

Hyperinsulinämie sowie Diabetes Typ 1 oder 2 zu unterschiedlichen pathophysiologischen Konzepten. Insbesondere unter dem Aspekt einer Adipositas und Hyperinsulinämie nehmen Infektionen mit *Staphylococcus aureus* oder *Mycobacterium tuberculosis* bei leptinrezeptordefizienten Mäusen einen chronischen Verlauf [15, 16]. Dabei steigert Insulin sofort die Aktivität, die Chemotaxis und den Phagozytose-Index von neutrophilen Zellen. Jedoch fällt diese Wirkung bei älteren Patienten deutlich schwächer aus [16].

Auch die Expression von TNF alpha ist bei älteren Patienten geringer, sodass grundsätzlich bei Hyperglykämie oder Hyperinsulinämie eine reduzierte Antwort zellulärer Immunmechanismen erfolgt [17]. Ob sich einzelne Betrachtungen von Adipokinen wie Resistin oder Leptin konfliktfrei in ein einheitliches pathophysiologisches Konzept einordnen lassen, ist noch unklar [18, 19].

Einfluss der Blutglukose auf den Verlauf von Pneumonien

Zwischen diabetischen und nicht diabetischen Patienten differieren die Marker der akut-inflammatorischen Antwort (Interleukin 6 und 10, TNF) wie auch Gerinnungsparameter bei einer CAP nicht signifikant [3]. Im chronischen Verlauf zeigen sich jedoch geringe, aber signifikante Unterschiede in der Expression von Protein C, S und Antithrombin III, die später zu unterschiedliche Störungen der Gerinnung bzw. der Fibrinolyse führen. Eine Hyperglykämie zum Zeitpunkt der Diagnose einer Sepsis führt in gleichem Maße zu einem



Diabetes mellitus erhöht das Risiko, sich im Krankenhaus MRSA (blau) einzufangen.

schlechteren Verlauf wie erhöhte Blutglukosespiegel zum Aufnahmezeitpunkt ins Krankenhaus bei CAP. Das wurde über Registerdaten des deutschen CAP-Netztes erfasst [20, 21].

Mehr Haut- und Weichteilinfektionen

In der retrospektiven Auswertung von Registerdaten zeigen Suaya et al. bei der fünfjährigen Beobachtung ambulant versorgter Diabetiker eine signifikante Häufung von Hautabszessen, Weichteilphlegmonen, Dekubitalulzera, Follikulitis, Mastitis, Furunkulose und Impetigo [22]. Im stationären Versorgungssektor dominieren besonders chronische Dekubitalgeschwüre. Auch wenn die Mehrzahl der Hautinfektionen die untere Extremität und das diabetische Fußsyndrom betreffen, manifestieren sich 27% der Infektionen außerhalb dieser Region, bevorzugt als infektiöse Zellulitis [23].

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Immunantwort

In tierexperimentellen Untersuchungen an durch Alloxan diabetisch gewordenen Ratten kann sich die reduzierte Phagozytose von Neutrophilen sowie von alveolären Makrophagen unter Insulintherapie partiell zurückbilden. Schlussfolgerungen einer insulinassoziierten partiellen Restauration der zellulären Immunantwort neutrophiler Zellen stehen hyperreaktiven Antworten alveolärer Makrophagen unter Hyperglykämie entgegen [13, 14].

In durch Streptozotocin diabetisch gewordenen Ratten verzögert sich die Immunantwort nach *Mycobacterium-tuberculosis*-Infektion durch eine alterierte γ -Interferon-Antwort. Dieser Vorgang wird durch eine sofortige Störung der Immunantwort alveolärer Makrophagen bedingt, während die Migration dendritischer Lungenzellen in die extrapulmonalen lymphatischen Strukturen nicht alteriert ist [14].



Bei Diabetikern genau auf den Impfstatus achten!

Besiedelung mit MRSA

Der prozentuale Anteil des Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) an Isolaten variiert in hohem Maße zwischen Ländern und geografischen Regionen. Im Jahr 2004 waren 35,9%, 29,4% und 22,5% der Isolate MRSA (Nordamerika, Lateinamerika, Europa) [24]. Diabetes mellitus ist ein etablierter Risikofaktor für das Erwerben eines MRSA im Krankenhaus. Jedoch präsentieren Diabetiker in der Notaufnahme auch schon vor einem stationären Aufenthalt doppelt so häufig MRSA-positive Abstriche wie Stoffwechselgesunde [24].

Die Besiedelung von Wunden mit MRSA außerhalb des diabetischen Fußsyndroms erfolgt signifikant häufiger [23]. Inwieweit der Risikofaktor „Diabetes“ allein für die Besiedelung Signifikanz hat und Komorbiditäten wie Ischämie, ungenügende Revaskularisation oder Neuropathie ergänzend dazu beitragen, darüber konnten Registerdaten bisher nicht erschöpfend aufklären [23, 25].

Periodontitis behandeln lassen

Die Wirksamkeit der zahnärztlichen Behandlung einer Periodontitis auf Endpunkte wie Myokardinfarkte, endotheliale Dysfunktion, Diabetes mellitus, Merkmale des Lipidstoffwechsels, CRP- und IL-6-Spiegel im Serum ist gut belegt. Besonders hohe Signifikanzen werden in Kohorten mit zeitgleicher Manifestation von Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit beobachtet [26]. Bei suf-

fizienter Behandlung einer Periodontitis bildete sich die Intima-Media-Dicke in der Arteria carotis nach drei Jahren signifikant zurück [27]. Dabei bestehen in der Kultivierung von Bakterienspezies Lücken.

Etwa sieben bis zehn Spezies werden in Studien bestimmt, die mutmaßlich in die Progression einer Arteriosklerose involviert sind. Grundsätzlich wurden aber Hunderte von Spezies in der Gingiva nachgewiesen [28]. Auch wenn aufgrund methodischer Probleme prospektive Studien keinen exakten Zusammenhang zwischen nicht chirurgischer Behandlung der Periodontitis und Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage aufzeigen konnten, wurde in Metaanalysen eine signifikante Besserung des HbA_{1c}-Wertes um 0,31–0,65% nach derartigen Maßnahmen festgestellt [29, 30].

Nach Daten der UKPD-Studie führt eine Senkung des HbA_{1c} um 0,2% zu einer Reduktion der Mortalität um 10%. Dies belegt die großen Effekte einer guten Mund- und Zahnhygiene auf mikrovaskuläre Komplikationsraten und die Mortalität von Diabetikern [31].

Tuberkuloserisiko dreifach erhöht

2015 waren über 10 Mill. Menschen weltweit an Tuberkulose (Tbc) erkrankt. Tbc-assoziierte Todesfälle wurden mit 1,8 Mill. pro Jahr angegeben [32]. Angesichts der wachsenden Zahl von Diabetikern und dem dreifach erhöhten diabetesspezifischen Risiko, an einer Tbc zu erkranken, richten sich globale Maßnahmen auf die verbesserte Betreuung diabetischer Menschen. Ziel ist, die Tbc-Inzidenz um 50% und die Tbc-assoziierten Todesfälle um 75% zu senken [33, 34].

Insbesondere Schwellenländer haben mit diesen Herausforderungen zu kämpfen und müssen Ressourcen für die Neustrukturierung stationärer Behandlungseinrichtungen bereitstellen. Nach der Jahrtausendwende erkrankten zunehmend jüngere Diabetiker an Tbc. Deshalb sind Langzeitkomplikationen einer ungenügenden Stoffwechselregulation, altersmedizinische Aspekte oder Mangelernährung einschließlich Vitamin-D-Mangel bei einkommenslosen Menschen nur nachrangig zu diskutieren.

Interessant sind Beobachtungen über eine deutlich verlängerte Konversion des Sputums von Tbc-erkrankten Diabetikern unter leitliniengerechter tuberkulostatischer Behandlung hin zur Tbc-Freiheit im asiatischen, ostafrikanischen und arabischen Raum. Eine retrospektive Untersuchung in Virginia/USA konnte nach frühzeitiger therapeutischer Intervention diesen Zusammenhang nicht belegen [36], sodass möglicherweise die verlängerte Prähospitalzeit unbehandelter tuberkulosekranker Diabetiker für die alterierte Konversion verantwortlich ist [36]. Mit der Beobachtung veränderter pharmakokinetischer Muster des Tuberkulostatikums Rifabutin und seiner Derivate bei Diabetikern sind neben einer gestörten Immunantwort und sozioökonomischen Fragen auch pharmakologische Aspekte zur Klärung dieser Fragen heranzuziehen. ■

→ Literatur: springermedizin.de/mmw

→ Title and Keywords: **Diabetes and infection – a missing link really?**
Diabetes mellitus / infection / pneumonia / vaccination

→ Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Joachim Teichmann
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Gastroenterologie und Endokrinologie
Klinikum Lüdenschied
Paulmannshöher Straße 14
D-58515 Lüdenschied
E-Mail: Joachim.Teichmann@klinikum-luedenschied.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

5 Empfehlungen für Menschen mit Diabetes mellitus:

1. Den Impfstatus vervollständigen.
2. Gegen Pneumokokken impfen.
3. Zahnärztlich mitbehandeln lassen mit Fokus auf eine Periodontitis.
4. Insbesondere bei Migrationshintergrund oder Flüchtlingen bei entsprechenden Symptomen eine Tbc abklären.
5. Chronische Wunden auf methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) hin testen.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

- www.who.int/diabetes/global-report/en(Stand25.08.2017)
- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J: Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-841.
- Yende S, van der Poll T, Lee M, Huang DT, Newman AB, Kong L, Kellum JA, Harris TB, Bauer D, Satterfield S, Angus DC: The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. *Thorax* 2010;65:870-877.
- Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, Clermont G, Scott Watson R, Linde-Zwirble WT: Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:766-772.
- Stegenga ME, Vincent JL, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD, Bernard GR, van der Poll T: Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:539-545.
- Shah BR, Hux JE: Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:510-513.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE: Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41:281-288.
- Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW: Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1906-1912.
- Marrie TJ: Bacteraemic pneumococcal pneumonia: a continuously evolving disease. *J Infect* 1992;24:247-255.
- Bordon J, Peyrani P, Brock GN, Blasi F, Rello J, File T, Ramirez J: The presence of pneumococcal bacteremia does not influence clinical outcomes in patients with community-acquired pneumonia: results from the Community-Acquired Pneumonia Organization (CAPO) International Cohort Study. *Chest* 2008;133:618-624.
- Pozzilli P, Gale EA, Visalli N, Baroni M, Crovari P, Frighi V, Cavallo MG, Andreani D: The immune response to influenza vaccination in diabetic patients. *Diabetologia* 1986;29:850-854.
- Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B: Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14:29-34.
- Sunahara KK, Martins JO: Alveolar macrophages in diabetes: friends or foes? *J Leukoc Biol* 2012;91:871-876.
- Mo Y, Wan R, Wang J, Chien S, Tollerud DJ, Zhang Q: Diabetes is associated with increased sensitivity of alveolar macrophages to urban particulate matter exposure. *Toxicology* 2009;262:130-137.
- Park S, Rich J, Hanses F, Lee JC: Defects in innate immunity predispose C57BL/6J-Leprdb/Leprdb mice to infection by *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 2009;77:1008-1014.
- Lemos MP, Rhee KY, McKinney JD: Expression of the leptin receptor outside of bone marrow-derived cells regulates tuberculosis control and lung macrophage MHC expression. *J Immunol* 2011;187:3776-3784.
- Stegenga ME, van der Crabben SN, Dessing MC, Pater JM, van den Pangaart PS, de Vos AF, Tanck MW, Roos D, Sauerwein HP, van der Poll T: Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *Diabet Med* 2008;25:157-164.
- Cohen G, Ilic D, Raupachova J, Horl WH: Resistin inhibits essential functions of polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 2008;181:3761-3768.
- Knapp S: Diabetes and Infection: Is There a Link? - A Mini-Review. *Gerontology* 2013;59:99-104
- Stegenga ME, van der Crabben SN, Blumer RM, Levi M, Meijers JC, Serlie MJ, Tanck MW, Sauerwein HP, van der Poll T: Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood* 2008;112:82-89.
- Lepper PM, Ott S, Nuesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, Mealing NM, Welte T, Bauer TT, Suttrop N, Juni P, Bals R, Rohde G: Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e3397.
- Suaya, J.A., Eisenberg, D.F., Fang, C., and Miller, L.G. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0–64 years with and without diabetes in the U.S.. *PLoS One*. 2013; 8: e60057.
- Lipsky, B.A., Itani, K.M., Weigelt, J.A., Joseph, W., Paap, C.M., Reisman, A. et al. The role of diabetes mellitus in the treatment of skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: results from three randomized controlled trials. *Int J Infect Dis*. 2011; 15: e140–e146.
- Pallin, D.J., Egan, D.J., Pelletier, A.J., Espinola, J.A., Hooper, D.C., and Camargo, C.A. Jr. Increased us emergency department visits for skin and soft tissue infections, and changes in antibiotic choices, during the emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Emerg Med*. 2008; 51: 291–298.
- Wukich DK, Crim BE, Frykberg RG, Rosario BL: Neuropathy and poorly controlled diabetes increase the rate of surgical site infection after foot and ankle surgery. *J Bone Joint Surg Am*.2014;96(10):832-9. 10.2106/JBJS.L.01302.
- Fornier L, Nielsen CH, Bendtzen K, et al. Increased plasma levels of IL-6 in bacteremic periodontitis patients after scaling. *J Clin Periodontol*. 2006;33:724–729.
- Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, et al. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the oral infections and vascular disease epidemiology study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000254.
- Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000. 2006; 42:80-87.
- Corbella S, Francetti L, Tascieri S, et al. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2013;4:502–509.
- Sgolastra F, Severino M, Pietropaoli D, et al. Effectiveness of periodontal treatment to improve metabolic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Periodontol*. 2013;84:958–973.
- Anonymous. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837–853.
- Harries AD, Kumar AM, Satyanarayana S, et al. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. *Trans R Soc Trop med Hyg*. 2016;110(3):173–179. doi: 10.1093/trstmh/trv111.
- Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS med*. 2008;5(7) doi: 10.1371/journal.pmed.0050152.
- World Health Organization. The End TB Strategy. 2015. www.who.int/tb/post2015_strategy/en/. Accessed 15 Nov 2016.
- Root H. The association of diabetes and tuberculosis. *New Engl J Med*. 1934;210:1–13.
- Alkabab Y, Keller S, Dodge D, Houpt E, Staley D, Heysell S. Early interventions for diabetes related tuberculosis associate with hastened sputum microbiological clearance in Virginia, USA. *BMC Infect Dis*.2017;17(1):125. doi: 10.1186/s12879-017-2226-y.