

INFLUENȚA PRODUSELOR FINALE DE GLICARE AVANSATĂ (AGES) LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ȘI DIABET ZAHARAT

Marina REABISEVA¹, asistent universitar;
Anatolie VISNEVSCHI¹, MD, dr. hab. șt. med,
profesor univ., **Doina RUSU²**, MD, dr. șt. med.,
conf. univ.

¹Catedra de medicină de laborator, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

²Director Medical Institutul de Pneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova

email: marina.gamaniuc@usmf.md

INTRODUCERE

Interacțiunea dintre tuberculoză și diabetul zaharat a fost din ce în ce mai recunoscută ca o problemă clinică și epidemiologică importantă. Diabetul zaharat contribuie la afectarea mecanismelor de apărare imunitară, crescând astfel susceptibilitatea la infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* și favorizând progresia bolii. Dovezile epidemiologice indică faptul că persoanele cu diabet prezintă un risc de aproximativ trei ori mai mare de a dezvolta tuberculoză activă în comparație cu populația fără diabet [1,2]. În plus, prevalența diabetului în rândul pacienților diagnosticați cu tuberculoză pulmonară variază considerabil între diferite populații, situându-se între 1,9% și 35% [3]. Pe de altă parte, tuberculoza poate induce tulburări tranzitorii ale metabolismului glucidic și hiperglicemie de stres, complicând controlul glicemic și managementul pacienților diabetici [4].

Conform Raportului Global privind Tuberculoza, publicat în 2025 de Organizația Mondială a Sănătății, aproximativ 8,3 milioane de cazuri noi de tuberculoză au fost raportate la nivel mondial în anul 2024. Mai mult de jumătate dintre acești pacienți (54%) au fost evaluați inițial prin metode rapide de diagnostic molecular, ceea ce reflectă o creștere semnificativă comparativ cu 48% raportat în 2023. În ciuda progreselor în strategiile diagnostice și terapeutice, tuberculoza pulmonară rămâne o problemă majoră de sănătate publică globală, influențată de mai mulți factori de risc importanți, inclusiv malnutriția, infecția HIV, fumatul, consumul excesiv de alcool și diabetul zaharat [5].

Pacienții cu comorbiditate TB/DZ prezintă frecvent manifestări clinice mai severe și o evoluție nefavorabilă a bolii. Mai multe studii au demonstrat că acești pacienți prezintă rate mai mari de frotiu de sputa pozitiv la diagnostic, leziuni pulmonare mai extinse și o frecvență crescută a simptomelor precum febră persistentă, tuse productivă și hemoptizie [6]. În plus, diabetul zaharat a fost asociat cu întârzierea conversiei sputei și persistența pre-

INTRODUCERE. Coexistența diabetului zaharat (DZ) și a tuberculozei pulmonare (TB) reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, diabetul fiind recunoscut ca un factor important de risc pentru dezvoltarea și progresia TB. Hiperglicemia cronică favorizează formarea și acumularea produselor finale de glicare avansată (AGES), care contribuie la stres oxidativ, inflamație persistentă și disfuncție imună. La pacienții cu comorbiditate TB-DZ, nivelurile crescute de AGES pot afecta răspunsul imun înăscut și adaptativ prin reducerea activității fagocitare, alterarea funcției macrofagelor și întârzierea prezentării antigenului, favorizând persistența și severitatea infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*.

OBIECTIV. Evaluarea influenței produselor finale de glicare avansată (AGES) la pacienții cu tuberculoză pulmonară și diabet zaharat și determinarea rolului acestora în răspunsul inflamator și imun asociat comorbidității TB/DZ.

MATERIALE ȘI METODE. Studiul observațional prospectiv a fost realizat în Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 2019–2024 și a inclus 118 pacienți. Pacienții evaluați în cadrul studiului au fost împărțiți în două subgrupuri: grupul L₁, format din 59 de pacienți cu tuberculoză pulmonară și diabet zaharat, și grupul L₂, format din 59 de pacienți cu tuberculoză pulmonară fără diabet zaharat. Toți participanții au fost evaluați înainte și după tratamentul spitalicesc administrat. Diagnosticul tuberculozei pulmonare a fost confirmat prin microscopie pentru bacili acido-alcool-rezistenți (BAAR) și metoda molecular-genetică Xpert MTB/RIF. Pentru evaluarea influenței AGES în comorbiditatea TB/DZ, au fost determinați și analizați comparativ între grupuri nivelurile serice ale AGES și biomarkerii inflamației sistemice, precum ceruloplasmina și proteina C reactivă.

REZULTATE. În studiu s-a demonstrat importanța AGES și a markerilor inflamatori sistemici. Ceruloplasmina și proteina C reactivă (CRP) au prezentat dinamici diferite în timpul tratamentului. În grupul TB/DZ, ceruloplasmina a înregistrat o creștere mai moderată, de 19,3%, comparativ cu 30,8% în grupul 1. De asemenea, diabetul zaharat a fost asociat cu o creștere mai redusă a nivelurilor serice de AGES, atingând 153% la sfârșitul terapiei.

În ceea ce privește rezultatele bacteriologice, proporția pacienților cu rezultate negative la examenul BAAR a scăzut de 2,3 ori în grupul de studiu pe parcursul tratamentului, în timp ce în grupul 1 reducerea a fost mai pronunțată, atingând 5,4 ori, cu o scădere de la 62,7% la 27,1%. O tendință similară a fost observată și pentru testul Xpert MTB/RIF, cu o reducere a numărului de pacienți cu rezultate negative în ambele grupuri pe parcursul terapiei.

În ansamblu, coexistența acestor două patologii este caracterizată printr-o atenuare mai pronunțată a răspunsului imunoinflamator în timpul tratamentului antituberculos.

CONCLUZIE. Aceste rezultate indică faptul că AGES, ceruloplasmina și proteina C reactivă reprezintă împreună biomarkeri valoroși ai interacțiunii complexe dintre stresul oxidativ, inflamație și disfuncția imună în tuberculoza pulmonară asociată diabetului zaharat de tip II și pot servi ca indicatori utili pentru severitatea bolii, progresie și răspuns terapeutic.

Cuvinte cheie: AGES, Ceruloplasmină, proteină C reactivă, diabetul zaharat, tuberculoză pulmonară, Xpert MTB/Rif.

lungită a rezultatelor pozitive la microscopie și cultură în timpul fazei intensive a tratamentului antituberculos, sugerând un răspuns terapeutic mai lent și un risc crescut de evoluție nefavorabilă [7].

Bolile inflamatorii cronice, precum tuberculoza (TB) și diabetul zaharat (DZ), sunt asociate din punct de vedere patogenetic cu stresul oxidativ. În diabetul zaharat,

factorii de predispoziție intrinseci, inclusiv îmbătrânirea și antecedentele familiale, împreună cu factorii extrinseci precum fumatul, contribuie suplimentar la creșterea stresului oxidativ [8,9]. Stresul oxidativ la pacienții cu diabet este strâns legat de formarea produselor finale de glicare avansată (AGEs), care rezultă din reacții chimice neenzimatică între proteine și zaharuri [10]. Acumularea excesivă de AGEs la pacienții cu diabet zaharat este implicată în fiziopatologia complicațiilor cronice ale diabetului, inclusiv cardiomiopatia diabetică, prin disfuncția celulelor progenitoare endoteliale indusă de AGEs. AGE-urile își pot exercita efectele biologice atât prin mecanisme dependente de receptori, cât și independente de receptori. Receptorul pentru produșii finali de glicare avansată (RAGE), membru al familiei complexului major de histocompatibilitate (MHC) clasa III, este exprimat pe suprafața celulelor imune și joacă un rol important în reglarea infecției tuberculoase.

În tuberculoză pulmonară, un răspuns imun eficient împotriva *Mycobacterium tuberculosis* depinde în mare măsură de funcționarea adecvată a macrofagelor și limfocitelor T. AGEs interferează cu aceste mecanisme imune prin modificarea structurii și funcției proteinelor și receptorilor implicați în recunoașterea antigenică și fagocitoză. În consecință, macrofagele expuse la niveluri crescute de AGEs prezintă o capacitate redusă de fagocitoză și de eliminare a *Mycobacterium tuberculosis*, favorizând persistența infecției și progresia bolii [11].

La pacienții cu comorbiditate tuberculoză/diabet zaharat (TB/DZ), nivelurile crescute ale produselor finale de glicare avansată (AGEs) pot contribui la o evoluție mai severă a bolii și la un răspuns terapeutic întârziat. Persoanele cu diabet prezintă frecvent un control glicemic deficitar, ceea ce favorizează formarea continuă și acumularea AGEs și menține un mediu proinflamator persistent. Acest lucru poate explica parțial susceptibilitatea crescută a acestor pacienți la leziuni pulmonare extinse, complicații și recidive de tuberculoză. Din punct de vedere clinic, AGEs pot fi considerate biomarkeri indirecti ai dezechilibrului metabolic și ai inflamației cronice. Deși evaluarea lor nu este încă implementată pe scară largă în practica clinică de rutină, includerea determinării AGEs în studiile care investighează interacțiunea dintre tuberculoză și diabetul zaharat poate oferi informații valoroase privind mecanismele patologice implicate în comorbiditatea TB-DZ.

Un aspect important este faptul că reducerea formării AGEs poate fi obținută printr-un control glicemic adecvat și prin intervenții terapeutice care vizează stresul oxidativ și inflamația. Prin urmare, managementul optim al diabetului zaharat la pacienții cu tuberculoză pulmonară poate nu doar îmbunătăți controlul metabolic, ci și crește răspunsul imun și eficiența tratamentului antituberculos [12].

MATERIALE ȘI METODE

Studiul observațional prospectiv a fost realizat în Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 2019–2024 și a inclus 118 pacienți. Grupul de studiu a fost împărțit în două subgrupuri: grupul L₁, format din 59 de pacienți cu tuberculoză pulmonară și diabet zaharat, și grupul L₂, format din 59 de pacienți cu tuberculoză pulmonară fără diabet zaharat. Toți participan-

ții au fost evaluați atât înainte, cât și după tratamentul spitalicesc.

Diagnosticul s-a bazat pe microscopie pentru bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR), metoda molecular-genetică Xpert MTB/RIF, indicii AGEs, nivelurile de ceruloplasmină și proteina C reactivă. Toți pacienții au fost tratați conform protocolului clinic național și au fost evaluați la intervale de o lună pe durata spitalizării.

Studiul a fost aprobat prin decizia nr. 31 din 18.05.2019, emisă de Comitetul de Etică al Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Dimensiunea eșantionului reprezentativ a fost calculată utilizând programul EpiInfo versiunea 7.2.2.6, modulul „Stat Calc – Sample Size and Power”. Au fost determinate media, mediana și deviația standard (SD). Pentru compararea celor două grupuri a fost aplicat testul t Student, iar semnificația statistică a diferențelor a fost evaluată prin valoarea p, considerându-se semnificativă o valoare $p < 0,05$.

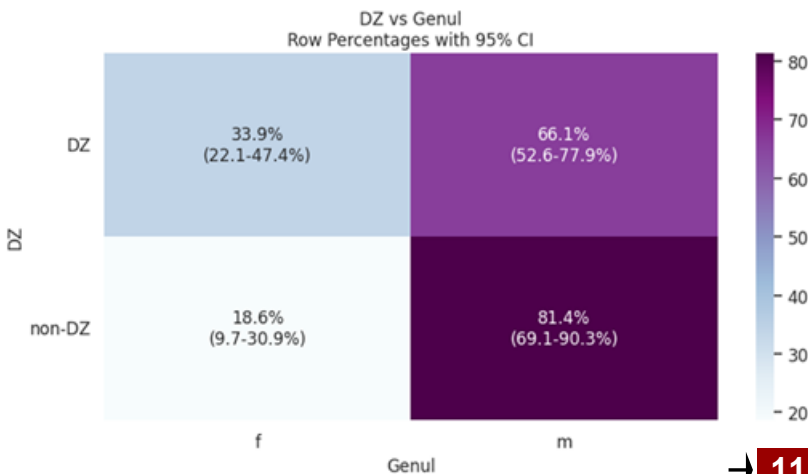
REZULTATE. Conform distribuției demografice, reșantioanele analizate au prezentat o predominanță a sexului masculin în ambele grupuri, această tendință fiind mai pronunțată în grupul fără diabet zaharat. Participantele de sex feminin au fost subreprezentate comparativ cu bărbații atât în grupul cu diabet zaharat, cât și în cel fără diabet zaharat (figura 1).

Pentru a analiza biomarkerii care prezintă diferențe semnificative între pacienții cu comorbiditate TB/DZ și cei fără diabet, au fost evaluate valorile acestora atât înainte, cât și după tratament.

În vederea evidențierii particularităților stresului oxidativ și ale răspunsului inflamator la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată diabetului zaharat, au fost determinate nivelurile circulante ale produselor finale de glicare avansată (AGEs), ceruloplasminei și proteinei C reactive (CRP) în grupul 1 (TB/DZ), la începutul și la finalul tratamentului antituberculos (Tabelul 1).

Notabil, reducerea nivelurilor serice de CRP a fost similară în ambele grupuri: 47,8%. Spre deosebire de dinamica pozitivă a ceruloplasminei în grupul 1, în grupul TB/DZ s-a observat o creștere mai moderată, dar semnificativă, a nivelului de ceruloplasmină, cu o rată estimată de 19,3% (comparativ cu 30,8% în grupul 1). În plus,

Figura1. Distribuția pacienților DZ/non DZ



Tabel 1. Modificările nivelurilor serice ($M \pm SD$) ale AGEs și ale markerilor inflamatori la pacienții cu tuberculoză și diabet zaharat pe parcursul unei perioade de tratament de o lună

Marker	Pacienți TB/DZ dup de cercetare (n=59)		$\pm$ (%)	p
	Înainte tratament	După tratament		
AGEs (pentosidine), $\mu\text{mol/L}$ Mediana	5996,4 $\pm$ 889 2119	15208 $\pm$ 12622 25979	+153%	<0.00031
Ceruloplasmin, $\mu\text{g/L}$ Mediana	828,6 $\pm$ 256.6 832,3	988,7 $\pm$ 288.4 1003.8	+19,3%	<0.00286
PCR, mg/L Mediana	32,1 $\pm$ 43 12	23,3 $\pm$ 51 12	-47,8%	0,1172

Notă: p – valoarea semnificației statistice comparând după tratament vs. înainte de tratament; $\pm$ (%) – modificările relative ale markerului în perioada tratamentului.

Tabel 2. Modificările nivelurilor serice ($M \pm SD$) ale AGEs și ale markerilor inflamatori la pacienții cu tuberculoză pulmonară pe parcursul unei perioade de tratament de o lună

Marker	Pacienți TB grup de control (n=59)		$\pm$ (%)	p
	Înainte tratament	După tratament		
AGEs (pentosidine), $\mu\text{mol/L}$ Mediana	2030,3 $\pm$ 508,4 2237,9	26684,3 $\pm$ 526,8 26732	elevat- ed>13 times	<0.000
Ceruloplasmin, $\mu\text{g/L}$ Mediana	687,8 $\pm$ 233 727,7	899,2 $\pm$ 220 881,2	+30,85%	<0.000
PCR, mg/L Mediana	27,4 $\pm$ 45,9 12	14,3 $\pm$ 13,9 14,7	-47,8%	0,006

Notă: p – valoarea semnificației statistice comparând după tratament vs. înainte de tratament; $\pm$ (%) – modificările relative ale markerului în perioada tratamentului.

Tabel 3. Valorile mediane ale indicilor frotiului BAAR și Xpert MTB/RIF înainte și după o perioadă de tratament de o lună

Indici	După tratament				După tratament			
	Grup ₁ DZ vs grup ₂ non DZ				Grup ₁ DZ vs grup ₂ non DZ			
	DZ n (%)	-DZ N (%)	DZ vs -DZ	p	DZ n (%)	-DZ n (%)	DZ vs -DZ	P
AFB pozitiv	37 (62,7%)	27 (45,8%)	+37%	>0,05	16 (27,1%)	5 (8,5%)	+220%	0,014
Xpert MTB/Rif negativ	10 (16,9%)	23 (39%)	-56,5%	0,013	26 (40,7%)	37 (62,7%)	-29,8%	0,026

asocierea cu diabetul zaharat a fost caracterizată printr-o creștere considerabil mai redusă a nivelurilor serice de AGEs; la sfârșitul tratamentului, creșterea acestui marker a atins 153%.

De asemenea, au fost evaluate valorile parametrilor AGEs, ceruloplasminei și proteinei C reactive în grupul de control (Tabelul 2).

Nivelul seric al ceruloplasminei, un transportor al cuprului bivalent cu proprietăți pro-oxidante, a cres-

cut de asemenea semnificativ cu 30,85%. Aceste rezultate sugerează o intensificare a activității ceruloplasminei în condițiile studiate. O interpretare combinată a acestor doi markeri, proteina C reactivă (CRP) și ceruloplasmina, indică un echilibru între procesele proinflamatorii și antiinflamatorii: creșterea ceruloplasminei reflectă activarea mecanismelor antioxidante și de apărare, în timp ce reducerea CRP sugerează atenuarea inflamației acute. Această corelație evidențiază răspunsul adaptativ al organismului la condițiile studiate și subliniază utilitatea ambilor markeri în evaluarea statusului inflamator și oxidativ.

De asemenea, a fost observată o creștere remarcabilă a produselor finale de glicare avansată. Astfel, pentosidina, un prototip specific al AGEs, a crescut în sânge de peste 13 ori la sfârșitul tratamentului comparativ cu valoarea inițială. Conceptele fiziopatologice actuale asociază nivelurile crescute de pentosidină cu hiperglicemia diabetică și/sau stresul oxidativ, evidențiind un mecanism specific de stimulare a celulelor somatice și imune mediat prin receptorul RAGE. Această creștere pronunțată sugerează implicarea activă a proceselor de glicare avansată în patogeniza tuberculozei pulmonare, fiind asociată cu stres oxidativ intens și inflamație cronică caracteristică bolii. Creșterea dramatică a AGEs poate contribui la afectarea funcțională a țesuturilor pulmonare prin formarea de legături covalente între proteine, afectând elasticitatea și integritatea matricei extracelulare. În plus, acumularea AGEs poate amplifica răspunsul inflamator local, creând un cerc vicios între glicare, stres oxidativ și inflamație, ceea ce susține monitorizarea acestui parametru ca marker al progresiei și severității bolii.

În cadrul studiului nostru, am evaluat de asemenea dinamica testelor de laborator, inclusiv frotiul BAAR și testul Xpert MTB/RIF. Pentru a evalua în mod concludent impactul diabetului zaharat asupra evoluției tuberculozei și, în special, asupra eficienței terapiei administrate, este utilă analiza marke-

rilor care prezintă diferențe semnificative între grupuri (DZ vs. non-DZ), atât la momentul inițial, cât și după tratament.

Modificări favorabile ale indicilor BAAR și Xpert MTB/RIF au fost observate în ambele grupuri, însă refacerea relativă a acestora a fost superioară în grupul fără diabet zaharat (Tabelul 3).

Proporția frotiurilor BAAR pozitive a scăzut cu 56,8% după tratament în grupul cu diabet

zaharat (DZ), în timp ce reducerea corespunzătoare în grupul fără DZ a fost de 81,2%. Astfel, discrepanța inițial nesemnificativă a devenit semnificativă după tratament ($p < 0,014$), iar diferența relativă dintre grupul DZ și non-DZ a crescut de la 37% la 220%.

Proporția rezultatelor negative la testul Xpert MTB/RIF a crescut în timpul tratamentului antituberculos în ambele grupuri, indicând eficiența terapiei în contextul capacității acestui test de a detecta sau exclude prezența micobacteriilor în probe biologice. Reducerea frotiurilor BAAR pozitive se corelează cu scăderea rezultatelor pozitive la Xpert MTB/RIF. Totuși, deși creșterea rezultatelor negative Xpert MTB/RIF după tratament a fost mai mare în grupul cu DZ (160% vs. 61%), parametrul final a rămas semnificativ mai ridicat (+42,3%) în grupul fără diabet zaharat.

DISCUȚII

D Impactul tuberculozei (TB) asupra ratelor de morbiditate, dizabilitate și mortalitate în populația umană rămâne o problemă medicală și socială majoră, în special în țările cu resurse economice limitate. În spectrul mortalității cauzate de bolile infecțioase, TB este depășită doar de COVID-19, care ocupă primul loc conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, în timp ce în anul 2024 numărul de decese cauzate de TB a fost estimat la 1,23 milioane [13,14]. Deși sistemul pulmonar reprezintă principalul țesut-țintă al infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*, și alte organe vitale pot fi afectate, inclusiv oasele, creierul și ochii [15].

Produsele finale de glicare avansată (AGEs) și ceruloplasmina reprezintă biomarkeri importanți implicați în mecanismele fiziopatologice ale tuberculozei pulmonare asociate diabetului zaharat. Evaluarea acestora oferă informații valoroase privind intensitatea stresului oxidativ, inflamației cronice și dezechilibrului metabolic care caracterizează comorbiditatea TB–DZ. Evaluarea combinată a AGEs și ceruloplasminei oferă o înțelegere mai amplă a echilibrului dintre leziunea oxidativă și mecanismele antioxidante compensatorii la pacienții cu TB/DZ. În timp ce nivelurile crescute de AGEs indică intensificarea proceselor de glicare și stres oxidativ cronic, creșterea ceruloplasminei poate reprezenta un răspuns adaptativ protector menit să limiteze leziunile tisulare. Coexistența acestor modificări evidențiază interacțiunea complexă dintre tulburările metabolice, inflamație și disfuncția imună în tuberculoza pulmonară asociată diabetului zaharat.

Din punct de vedere clinic, monitorizarea AGEs și a ceruloplasminei poate contribui la evaluarea severității bolii, a răspunsului terapeutic și a riscului de complicații la pacienții cu comorbiditate TB/DZ. Acești biomarkeri pot reprezenta, de asemenea, posibile ținte terapeutice, în special prin intervenții orientate spre îmbunătățirea controlului glicemic, reducerea stresului oxidativ și modularea inflamației cronice.

În studiul nostru, impactul diabetului zaharat (DZ) asupra eficienței terapiei antituberculoase specifice a fost evaluat prin analiza valorilor BAAR și Xpert MTB/RIF înainte și după tratament. Este de remarcat faptul că în grupul 2 numărul pacienților cu frotiu BAAR negativ a scăzut de 2,3 ori în timpul tratamentului (în grupul 1 reducerea a fost de 5,4 ori), cu o scădere relativă estimată de la 62,7% la 27,1%. Astfel, numărul pacienților BAAR pozitivi din grupul cu TB și DZ a rămas semnificativ mai mare com-

parativ cu grupul 1. În același timp, reducerea cazurilor BAAR pozitive a fost asociată cu o creștere a rezultatelor negative Xpert MTB/RIF de la 16,9% la 40,7%, însă valoarea finală a rămas mai mică decât în grupul 1 (40,7% vs. 62,7%).

În ceea ce privește statusul inflamator, este de menționat nivelul mai ridicat al proteinei C reactive (CRP) în grupul 2 (TB+DZ) comparativ cu grupul 1, atât la momentul inițial (cu 17,1%), cât și la sfârșitul tratamentului (cu 62,9%). Gradul de creștere al acestui marker general al inflamației reflectă severitatea manifestării agentului infecțios și reprezintă un predictor negativ al progresiei tuberculozei [16]. În grupul 2, creșterea sintezei CRP, determinată de activitatea funcțională a *Mycobacterium tuberculosis*, este amplificată de efectul proinflamator al diabetului zaharat de tip II, care implică și celulele extrapulmonare, inclusiv celulele endoteliale vasculare.

În mod similar, creșterea ceruloplasminei, transportor al cuprului bivalent cu proprietăți pro-oxidante, a fost mai redusă: 19,3% față de 30,85%. Creșterea ceruloplasminei a fost însoțită de modificări ale proteinei C reactive (CRP), ambii markeri reprezentând proteine de fază acută. Activitatea pro-oxidantă este reglată de sistemul antioxidant, a cărui capacitate funcțională a fost evaluată prin determinarea nivelurilor serice ale mai multor biomarkeri specifici.

În acest context, este important de evidențiat opinia lui S. Masafumi și colab. (2022), care au afirmat că nivelurile crescute de CRP la internare — adică înainte de inițierea tratamentului antituberculos — reprezintă un factor de risc pentru complicațiile asociate tuberculozei [17].

CONCLUZII

C În concluzie, asocierea diabetului zaharat de tip II cu tuberculoza pulmonară este caracterizată printr-un răspuns imunoinflamator dereglat în timpul tratamentului antituberculos, strâns legat de modificările stresului oxidativ și ale dezechilibrului metabolic. Acest lucru este evidențiat prin niveluri persistente crescute ale produselor finale de glicare avansată (AGEs), reflectând intensificarea proceselor de glicare și stres oxidativ susținut, împreună cu modificări semnificative ale ceruloplasminei și proteinei C reactive (CRP), ambii markeri importanți ai fazei acute implicați în reglarea inflamației sistemice. Tiparele observate sugerează un dezechilibru între mecanismele pro-oxidante și cele antioxidante, în care creșterea AGEs contribuie la disfuncția imună și la afectarea mecanismelor de apărare ale gazdei, în timp ce variațiile ceruloplasminei indică activarea unor răspunsuri antioxidante compensatorii. În paralel, dinamica CRP reflectă intensitatea și rezoluția procesului inflamator sistemic. Eficiența terapeutică, evaluată în ambele grupuri prin microscopie BAAR și testarea moleculară Xpert MTB/RIF, demonstrează impactul negativ al diabetului zaharat asupra rezultatelor tratamentului antituberculos. Pacienții cu diabet zaharat au prezentat rate mai mari de persistență a pozitivității bacteriologice atât la momentul inițial, cât și la finalul terapiei, probabil asociate cu eliminarea întârziată a micobacteriilor din cauza răspunsului imunoinflamator afectat și a stresului oxidativ persistent. În mod similar, normalizarea mai lentă a nivelurilor CRP și persistența crescută a AGEs susțin prezența unei dereglări metabolice și inflamatorii prelungite în grupul TB/DZ.

Bibliografie

1. Nyirenda JLZ, Wagner D, Ngwira B, Lange B. *Bidirectional screening and treatment outcomes of diabetes mellitus (DM) and Tuberculosis (TB) patients in hospitals with measures to integrate care of DM and TB and those without integration measures in Malawi*. BMC Infect Dis. 2022 Jan 4;22(1):28.
2. Quist-Therson R, Kuupiel D, Hlongwana K. *Mapping evidence on the implementation of the WHO's collaborative framework for the management of tuberculosis and diabetes: a scoping review protocol*. BMJ Open. 2020 Jan 21;10(1): e033341.
3. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Nkeck JR, Endomba FT, Kaze AD, Agbor VN, Bigna JJ. *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.
4. Stubbs B, Siddiqi K, Elseiy H, Siddiqi N, Ma R, Romano E, Siddiqi S, Koyanagi A. *Tuberculosis and Non-Communicable Disease Multimorbidity: An Analysis of the World Health Survey in 48 Low- and Middle-Income Countries*. Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 2;18(5):2439.
5. Yang H, Ruan X, Li W, Xiong J, Zheng Y. *Global, regional, and national burden of tuberculosis and attributable risk factors for 204 countries and territories, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases 2021 study*. BMC Public Health. 2024 Nov 11; 24(1): 3111.
6. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA. *Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review*. PLoS One. 2017 Apr 21;12(4): e0175925.
7. Huang LK, Wang HH, Lai YC, Chang SC. *The impact of glycemic status on radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in diabetic patients*. PLoS One. 2017 Jun 19;12(6): e0179750.
8. Ferlita S, Yegiazaryan A, Noori N, Lal G, Nguyen T, To K, Venketaraman V. *Type 2 Diabetes Mellitus and Altered Immune System Leading to Susceptibility to Pathogens, Especially Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Med. 2019 Dec 16;8(12):2219. doi: 10.3390/jcm8122219.
9. Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. *Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus*. J Biomark. 2013; 2013:378790. doi: 10.1155/2013/378790.
10. Al-Bari MAA, Peake N, Eid N. *Tuberculosis-diabetes comorbidities: Mechanistic insights for clinical considerations and treatment challenges*. World J Diabetes. 2024 May 15;15(5):853-866. doi: 10.4239/wjd.v15.i5.853.
11. Guler R, Ozturk M, Sabeel S, Motaung B, Parihar SP, Thienemann F, Brombacher F. *Targeting Molecular Inflammatory Pathways in Granuloma as Host-Directed Therapies for Tuberculosis*. Front Immunol. 2021 Oct 20; 12:733853. doi: 10.3389/fimmu.2021.733853.
12. Kiran D, Podell BK, Chambers M, Basaraba RJ. *Host-directed therapy targeting the Mycobacterium tuberculosis granuloma: a review*. Semin Immunopathol. 2016 Mar;38(2):167-83. doi: 10.1007/s00281-015-0537-x.
13. Alame-Emane, A. K. et al. *The use of GeneXpert remnants for drug resistance profiling and molecular epidemiology of tuberculosis in Libreville, Gabon*. Journal of clinical microbiology, JCM. 02257–02216 (2017).
14. World Health Organization (WHO). *Global Tuberculosis Report 2022*. Geneva, WHO, 2022. www.who.int/publications/i/item/9789240061729.
15. *Comments on the WHO Global Tuberculosis Report 2024: Progress, Challenges and Innovations for Achieving End TB Strategy by 2035*. Infectious Microbes & Diseases. 2025; 7(1):1-4. DOI: 10.1097/IM9.0000000000000169.
16. Gunasekaran H, Ranganathan UD and Bethunaickan R (2025) *The importance of inflammatory biomarkers in detecting and managing latent tuberculosis infection*. Front. Immunol. 16:1538127. doi: 10.3389/fimmu.2025.1538127.
17. Amaral E, Vinhaes C, Oliveira-de-Souza D et al. *The Interplay Between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis*. In: Antioxid Redox Signal. 2021 Jan 25;34(6):471–485. doi: 10.1089/ars.2020.8124.