

ROLUL DIABETULUI ZAHARAT ÎN MODIFICAREA PROFILULUI INFLAMATOR LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ

Marina REABIȘEVA¹ asistent univ., Anatolie VIȘNEVSCHI¹ dr. hab. șt. med., prof. univ., Vitalie BOLOGA² dr. șt. med, conf. Cercetator

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

²Laboratorul de analize medicale, Institutul de Pneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova

email: marina.gamaniuc@usmf.md

INTODUCERE

Conform Raportului Organizației Mondiale a Sănătății privind tuberculoza pulmonară din 2025, numărul persoanelor nou diagnosticate cu TB conține 8,3 milioane, în anul 2024, dintre acestea, 54% au fost testate inițial cu un test rapid, și rămân în creștere față de 48% în anul 2023. Printre factorii de risc care contribuie la menținerea epidemiei de tuberculoză pulmonară se numără malnutriția, infecția cu HIV, consumul nociv de alcool, fumatul și diabetul zaharat [1]. Relația bidirecțională dintre TB și DZ este bine documentată, fiecare afecțiune influențând negativ evoluția celeilalte. Studiile recente au arătat că riscul general de TB la pacienții cu DZ este de trei ori mai mare decât în populația fara patologie TB [2,3] iar prevalența diabetului zaharat în rândul pacienților cu tuberculoza variază de la 1,9% până la 35% [4]. În mod similar, TB provoacă „hiperglicemie indusă de stres”, ceea ce poate îngreuna gestionarea DZ [5].

TB/DZ este asociată cu creșterea numărului de frotiuri pozitive ale sputei la momentul diagnosticării, prezență febrei, tuse, hemoptiziei și rezultatelor fals negative la testul cutanat cu tuberculină [6]. Există, de asemenea, unele dovezi că DZ prelungește pozitivitatea frotiului și a culturii la sfârșitul fazei intensive a tratamentului TB [7].

La inhalare, bacilii interacționează cu celulele epiteliale bronșice, ceea ce duce la o interacțiune între *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) și sistemul imun înăscut al gazdei [8]. Macrofagele alveolare, activate de interferonul gamma, sunt probabil primele tipuri de celule prezentatoare de antigen, care întâlnesc agentul patogen, printre altele, cum ar fi celulele dendritice. După întâlnirea MTB cu macrofagele, are loc fagocitoza, care duce la absorbția bacililor în fagozomi, care fuzionează cu lizozomii pentru a forma fagolizozomii [9]. Fagolizozomul are rolul de a distruge bacilii prin acidificarea MTB în fagolizozom prin acțiunea speciilor reactive de oxigen și azot [9].

Celulele dendritice mioeloid infectate se deplasează către ganglionii limfatici și, cu ajutorul neutrofilelor, se transformă în celule dendritice mature. Celulele dendritice mature activează limfocitele prin prezentarea antigenului și induc răspunsuri imune adaptive [11]. Celulele T se deplasează către plămâni, țintind macrofagele infectate cu MTB prin eliberarea de interferon gamma (IFN- γ) și celule

*Asocierea dintre diabetul zaharat (DZ) și tuberculoză (TB) constituie o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. DZ fiind recunoscut drept un important factor de risc pentru dezvoltarea TB. Prezentul studiu examinează în mod aprofundat particularitățile imunologice ale comorbidității TB/DZ, evidențiind influența diabetului asupra patogenizei tuberculozei și asupra mecanismelor de răspuns imun. Rezultatele indică faptul că hiperglicemia la pacienții cu TB este asociată cu scăderea numărului de celule ale imunității înăscute, alterarea capacității fagocitare și întârzierea procesului de prezentare a antigenului. Aceste disfuncții conduc, în final, la o eliminare deficitară a *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) și la întârzierea activării răspunsului imun adaptativ.*

Cuvinte cheie: BAAR, citokine, proteină C reactivă, diabet zaharat, tuberculoză pulmonară, Xpert MBT/Rif

T citotoxice, unde stimulează un răspuns bactericid eficient [11]. Alți factori pot fi responsabili pentru riscul de îmbolnăvire cu TB în rândul pacienților cu DZ, printre care: (1) glicemia ridicată induce polarizarea M2 a macrofagelor în locul polarizării clasice M1 [8,9]. Macrofagele M2 funcționează în controlul inflamației gazdei și, în general, susțin creșterea MTB prin exprimarea unor niveluri ridicate de citokine antiinflamatorii, precum IL-4 și IL-10. Acest lucru slăbește, de asemenea, capacitatea fagocitară a macrofagelor, ducând la evitarea sistemului imunitar. (2) Studiile au arătat că hiperglicemia crește numărul de neutrofile, însă există și o migrație redusă a neutrofilelor către zonele infectate din cauza colagenului glicat rezultat din produsul final al glicării receptorilor de pe neutrofile [10]. DZ este asociată cu niveluri reduse de citokine esențiale pentru controlul creșterii MTB, precum IFN- γ și TNF- β [11,12]. Macrofagele la persoanele diabetice prezintă o secreție redusă de citokine pro-inflamatorii, precum IL-1 β și TNF- β . Coexistența DZ și TB este asociată cu niveluri sistemice scăzute de citokine pro-inflamatorii, inclusiv IL-1 β , IL-6 și IL-18, alături de citokine antiinflamatorii precum IL-10 [13,14].

MATERIALE ȘI METODE

Studiul observațional prospectiv a fost realizat în cadrul Institutului de Pneumologie "Chiril Draganiuc" în perioada anilor 2019-2024 și a inclus 118 pacienți. Grupul de studiu a fost divizat în două subgrupe: grupa L₁, formată din 59 pacienți cu tuberculoză pulmonară și diabet zaharat, și grupa L₂, compusă din 59 pacienți cu tuberculoză pulmonară fără diabet zaharat. Toți participanții au fost sensibili și evaluați atât înainte, cât și după tratamentul administrat în regim de spitalizare. Diagnosticul s-a bazat pe metodă de colorare BAAR, metoda molecular-genetică Xpert MTB/Rif, proteina C-reactivă, nivelurile citokinelor pro-inflamatorii. Toți pacienții au fost tratați conform protocol clinic național, evaluați la interval de o lună în spital.

Aprobarea studiului a fost prin decizia nr. 31 din 18.05.2019, emisă de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu. Marimea eșantionului

reprezentativ a fost calculat în Programul EpiInfo 7.2.2.6, compartiment "Stat Calc- Sample Size and Power", s-a calculat media, mediana, precum și deviația standard (SD). Pentru a compara cele două grupuri, s-a aplicat testul T-student, iar semnificația statistică a diferențelor a fost evaluată folosind valoarea p (considerată semnificativă pentru $p < 0,05$).

REZULTATE

Pe baza caracteristicilor demografice analizate, s-a evidențiat o distribuție comparabilă a participanților de sex masculin și feminin între pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu diabet zaharat, evaluați înainte și după tratament, și cei cu tuberculoză pulmonară fără diabet zaharat. În ambele grupuri s-a constatat o predominanță a sexului masculin, respectiv 87 de participanți (73,7%) comparativ cu 31 de femei (26,3). Pentru a decela în mod concludent impactul DZ asupra evoluției TB și, în special, asupra eficienței terapiei aplicate este inteligibilă analiza markerilor cu discrepanță semnificativă între loturi (DZ vs non DZ) atât la perioada inițială, cât și după tratament.

Pentru a evidenția particularitățile răspunsului inflamator al pacienților cu TB asociată de DZ au fost estimate nivelurile circulante ale aceluiași markeri (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- β și proteina C reactivă) analizați în lotul₁ (TB/DZ), respectiv la începutul și sfârșitul tratamentului anti-TB (tabelul 1).

Nivelul seric al IL-1 β a avut pe perioada tratamentului un declin semnificativ de 15,6%, acesta fiind asociat cu micșorarea cu 30,4% a IL-6. Aceste citokine, estimate drept factori trigger importanți de stimulare a sintezei PCR s-au redus și în lotul₁. Remarcabil, că decrementul conținutului seric al PCR a fost similar în ambele loturi: 47,8%. Contrar dinamicii pozitive a IL-8 în lotul₁, această citokină apreciată și cu proprietăți de chemokină s-a diminuat cu 42,6% în lotul pacienților cu tuberculoză și DZ. În plus merită de menționat, că nivelul TNF- β la pacienții cu TB/DZ s-a depreciat mai considerabil comparabil cu markerul lotului₁ vs lotul₂: 52,9% vs 14,28%.

Astfel, asocierea DZ la tuberculoză pulmonară s-a impus printr-o reducere mai pronunțată a IL-6 și TNF- β față de lotul₁ pe perioada tratamentului anti-TB, iar pe de-o altă parte a condus la micșorarea notabilă a IL-8.

Privind algoritmul de evaluare a răspunsului inflamator, asemenea, s-a determinat conținutul seric al 4 citokine pro-inflamatoare de bază: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- β și proteina C reactivă (PCR) până și după încheierea tratamentului (tabelul 2).

Conținutul seric al IL-1 β s-a redus semnificativ cu 26,5%. IL-1 β este citokina trigger al răspunsului inflamator, astfel că diminuarea altor markeri inflamatori este inte-

Tabelul 1. Modificarea nivelului seric ($M \pm SD$) al markerilor inflamației la pacienții cu TB și DZ pe perioada tratamentului interval de o lună

Marker	Pacienții cu TB și DZ de cercetare (n=59)		± (%)	p
	Până la tratament	După tratament		
IL-1 β , pg/ml Mediana	11,5 \pm 4,07 11,2	9,7 \pm 3,85 9,1	-15,6%	<0.000
IL-6, pg/ml Mediana	16,1 \pm 21,8 10,9	11,2 \pm 11,6 14,7	-30,4%	0,12864
IL-8, pg/ml Mediana	22,5 \pm 44 13,1	12,9 \pm 10 10	-42,6%	0,09666
TNF- β , pg/ml Mediana	39,5 \pm 101 10,5	18,6 \pm 32,7 9,5	-52,9%	0,1413
PCR, mg/L Mediana	32,1 \pm 43 12	23,3 \pm 51 12	-47,8%	0,1172

Notă: p – valoarea semnificației după tratament vs până la tratament; ± (%) – modificările relative ale markerului pe perioada tratamentului

Tabelul 2. Modificarea nivelului seric ($M \pm SD$) al markerilor inflamației la pacienții cu TB pe perioada tratamentului interval de o lună

Marker	Pacienții cu TB de control (n=59)		± (%)	p
	Până la tratament	După tratament		
IL-1 β , pg/ml Mediana	12,8 \pm 4,29 12,5	9,4 \pm 4,11 9,5	-26,5%	<0.000
IL-6, pg/ml Mediana	21,9 \pm 16,49 15,4	21,4 \pm 20,35 14,7	-2,28%	0,852
IL-8, pg/ml Mediana	21,5 \pm 17,29 14,9	22,7 \pm 20,48 15,3	+5,58%	0,587
TNF- β , pg/ml Mediana	59 \pm 101 14,7	50,6 \pm 93,5 14,7	-14,24%	0,637
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 după tratament vs până la tratament; ± (%) – modificările relative ale markerului pe perioada tratamentului

ligibilă. Nivelul circulant al IL-6 și TNF β s-a micșorat nesemnificativ cu 2,28% și, respectiv, 14,24%.

Proteina C reactivă practic s-a dedublat, urmând un declin semnificativ de 47,8%. Cu toate acestea, IL-8 s-a decelat nesemnificativ majorată cu 5,58%.

Așadar, răspunsul inflamator excelează la pacienții cu TB pe fundalul tratamentului prin menținerea expresiei IL-8, apreciată și ca o chemokină pentru neutrofile, în asociere cu atenuarea activității programului genetic inflamator declanșat de patenele moleculare derivate de patogenul micobacteriei, dată fiind micșorarea considerabilă a IL-1 β .

În studiul nostru aducem la apel dinamica testelor de laborator BAAR și Xpert MTB/Rif. Pentru a decela în mod concludent impactul DZ asupra evoluției TB și, în special, asupra eficienței terapiei aplicate este inteligibilă analiza markerilor cu discrepanță semnificativă între loturi (DZ vs non DZ) atât la perioada inițială, cât și după tratament.

Modificările benefice ale indicilor BAAR și Xpert MTB/Rif sunt constatate în ambele loturi, dar restabilirea relativ al acestora este superior în lotul fără DZ (tabelul 3). Indicele BAAR pozitiv s-a redus după tratament în lotul cu DZ 56,8%, refulul respectiv în lotul fără DZ

Tabelul 3. Valoarea medianeii indicilor BAAR și Xpert MTB/Rif înainte și după tratament interval de o lună

Indice	Până la tratament				După tratament			
	Lot DZ vs non DZ				Lot DZ vs non DZ			
	DZ n (%)	-DZ N (%)	DZ vs -DZ	p	DZ n (%)	-DZ n (%)	DZ vs -DZ	P
BAAR 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

a constituit 81,2%. Astfel, discrepanța nesemnificativă atestată inițial devine după tratament semnificativă ($p < 0,014$), iar decalajul incremental relativ DZ vs non-DZ a crescut de la 37% până la 220%.

Rezultatul Xpert MTB/Rif negativ a crescut pe perioada tratamentului anti TB în ambele loturi, fapt ce indică asupra eficienței acestuia în contextul esenței acestei probe de identificare sau excludere a prezenței micobacteriei în materialul biologic. Reducere indicelui BAAR pozitiv se corelează cu declinul indicelui Xpert MTB/Rif negativ. Totuși, deși creșterea valorii indicelui Xpert MTB/Rif negativ după tratament este în lotul cu DZ superioară (160% vs 61%) parametrul final rămâne semnificativ mai mare (+42,3%) în lotul fără diabet zaharat.

DISCUȚII

Aprecierea acțiunii asocierii DZ la TB asupra eficienței terapeutice specifice aplicate s-a realizat în studiul nostru prin estimarea valorilor BAAR și Xpert MTB/Rif la începutul și după tratament. De menționat în acest context că în lotul ₂ numărul de pacienți cu BAAR negativ s-a redus pe parcursul tratamentului de 2,3 ori (în lotul ₁ reculul s-a stabilit la cota de 5,4 ori), declinul relativ fiind estimat de la 62,7% până la 27,1%. Astfel, numărul de pacienți cu BAAR pozitiv la pacienții cu TB și DZ rămâne statistic mai mare, comparativ cu lotul₁. Totodată, diminuarea cazurilor BAAR pozitiv s-a asociat cu creșterea Xpert MTB/Rif negativ de la 16,9% până la 40,7%, indicatorul final fiind subclasat de indicele lotului₁ (40,7 vs 62,7%).

Privind statusul inflamator de menționat nivelul seric mai mare al PCR în lotul ₂ (TB+DZ) comparativ cu lotul ₁, atât la începutul (cu 17,1%), cât și sfârșitul (cu 62,9%) tratamentului. Gradul de elevare a acestui marker general al inflamației indică asupra severității manifestării agentului infecțios și este un predictor negativ al evoluției TB [15,16]. În lotul₂ la sinteza sporită a PCR determinată de fezabilitatea funcțională a micobacteriei TB se suplinește cu efectul de activare a inflamației sistemice iminente diabetului zaharat de tip II, care implică și celulele extrapulmonare, inclusiv endoteliocitele vasculare. De menționat în acest context opinia lui S.Masafumi și colab. (2022) care stipulează că nivelul ridicat al PCR la admitere, deci până la începutul tratamentului anti-TB este un hazard al complicațiilor TB [17].

Cu referință la dinamica în loturi a altor markeri ai inflamației este remarcabilă reducerea mai concludentă a TNF- β și IL-6 pe perioada tratamentului în lotul ₂, precum și micșorarea IL-8 cu 42,6% pe măsură ce acest marker în lotul₁ s-a majorat cu 5,58%.

TNF- β este în cadrul TB estimat nu numai drept un marker al inflamației, dar și un indicator al activării procesului de fagocitoză, dat fiind faptul că derivă din Th1, celule care eliberează și INF- γ , un activator redutabil al macrofagelor angrenate notabil în eradicarea agentului infecțios. Rolul predictiv al TNF- β și INF- γ este accentuat și de alți autori [18,19]. Mai mult, potrivit relațiilor lui A.Arias și colab. (2024) severitatea procesului de tuberculoză la persoanele cu deficiența de TNF- β și INF- γ este notabil majorată cu un prognostic terapeutic la distanță precar [19].

Declinul TNF- β la pacienții cu DZ a constituit 52,9%, mult peste cota de recul al markerului de 14,24% la pacienții lotului ₁. Astfel, reculul de 33% la admite a markerului a devenit mai esențial la sfârșitul tratamentului – 63,2%.

O dinamică similară a fost caracteristică și pentru IL-6: nivelul mai mic al markerului în lotul ₂ și o reducere mai considerabilă a acestuia la pacienții cu DZ (30,4% versus 2,28%). Semnificația fiziopatologică a IL-6 în evoluția TB este similară, potrivit conceptului contemporan, cu TNF- β . Niveluri diminuate ale IL-6 se asociază cu agresivitate augmentată a micobacteriei TB, precum și cu un prognostic mai fatidic, inclusiv un risc crescut de dezvoltare a rezistenței la medicamente la pacienții cu tuberculoză. F.Hamilton și colab. (2025) au demonstrat, că inhibiția IL-6 prin tratament anti-citokinic (eg, tocilizumab) se impune prin atenuarea răspunsului inflamator și ca consecință exacerbarea evoluției TB [20].

CONCLUZII

În concluzie putem menționa, că asocierea diabetului zaharat de tip II la pacienții cu tuberculoză pulmonară se caracterizează printr-o atenuare pronunțată a statusului imun-inflamator pe parcursul tratamentului anti-tuberculos. Aceasta este susținută de scăderi mai accentuate ale nivelurilor serice ale TNF- β și IL-6, comparativ cu pacienții fără diabet zaharat, precum și de reducerea cu 42,6% a IL-8, în contrast cu creșterea acestui marker cu 5,58% în lotul de referință. Aceste modificări reflectă diminuarea activității macrofagelor și a capacității acestora de fagocitare a agentului infecțios.

Eficacitatea terapeutică evaluată în cadrul loturilor pe parcursul tratamentului anti-TB, prin analiza indicilor BAAR și Xpert MTB/Rif, evidențiază influența nefavorabilă a comorbidității diabetului zaharat asupra evoluției tuberculozei. Astfel, proporția pacienților cu BAAR pozitiv a fost mai ridicată în grupul cu DZ atât la momentul internării, cât și la finalul terapiei, probabilă cauza

debacilare mai tardivă datorită atenuării răspunsului inflamator. În paralel, rata rezultatelor Xpert MTB/Rif negative

a fost mai scăzută la pacienții cu DZ, atât la inițierea tratamentului, cât și la încheierea acestuia.

Bibliografie

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Stubbs B, Siddiqi K, Elsey 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.
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. Cheng P, Wang L, Gong W. *Cellular Immunity of Patients with Tuberculosis Combined with Diabetes*. J Immunol Res. 2022 Jun 1; 2022:6837745.
9. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. *Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol Res. 2019 Sep 9; 2019:6196532.
10. Kumar NP, Babu S. *Impact of diabetes mellitus on immunity to latent tuberculosis infection*. Front Clin Diabetes Healthc. 2023 Jan 26; 4:1095467.
11. 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.
12. Segura-Cerda CA, López-Romero W, Flores-Valdez MA. *Changes in Host Response to Mycobacterium tuberculosis Infection Associated with Type 2 Diabetes: Beyond Hyperglycemia*. Front Cell Infect Microbiol. 2019 Oct 4; 9:342.
13. Asante-Poku A, Asare P, Baddoo NA, Forson A, Klevator P, Otchere ID, Aboagye SY, Osei-Wusu S, Danso EK, Koram K, Gagneux S, Yeboah-Manu D. *TB-diabetes co-morbidity in Ghana: The importance of Mycobacterium africanum infection*. PLoS One. 2019 Feb 7;14(2):e0211822.
14. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. *Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol Res 2019; 2019 :6196532. .
15. Saripali A, Ramapuram J. *C-Reactive Protein as a Screening Test for Tuberculosis in People Living with HIV in Southern India: A Cross-Sectional, Observational Study*. J Clin Med. 2022; 11(13):3566.
16. Kwas H, Guermazi E, Zendah I. *C-reactive protein and pulmonary tuberculosis: What correlation with disease severity*. European Respiratory Journal. 2015; 46(suppl 59): PA2751.
17. Masafumi S, Takashi Y, Masao O et al. *Analysis of risk factors for pulmonary tuberculosis with persistent severe inflammation. An observational study*. Medicine 101(19):pe29297,May13,2022.
18. Yuk JM, Kim J, Kim S, Jo EK. *TNF in Human Tuberculosis: A Double-Edged Sword*. Immune Netw. 2024; 24(1): e4.
19. Arias, A.A., Neehus, AL., Ogishi, M. et al. *Tuberculosis in otherwise healthy adults with inherited TNF deficiency*. Nature 633, 417–425 (2024).
20. Hamilton F, Schurz S, Yates T et al. *Altered IL-6 signaling and risk of tuberculosis: a multi-ancestry mendelian randomisation study*. The Lancet Microbe, 2025; 6(1):100922.