



DOI: 10.5281/zenodo.21032177 · UDC: [616.379-008.64+616.24-002.5]-08-07

EVOLUȚIA MARKERILOR STRESULUI OXIDATIV LA PACIENȚI CU DIABET ZAHARAT ȘI TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ÎN CURSUL TRATAMENTULUI

EVOLUTION OF OXIDATIVE STRESS MARKERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND PULMONARY TUBERCULOSIS DURING TREATMENT

Marina Reabișeva¹, Anatolie Vișnevschi¹, Valentin Gudumac², Lilia Andronache²

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

² Laboratorul de biochimie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Obiective. Asocierea diabetului zaharat (DZ) și a tuberculozei pulmonare (TB) constituie o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial. Scopul acestei cercetări este evaluarea statusului oxidativ la pacienții cu tuberculoză pulmonară pe fond de diabet zaharat, prin analiza dinamicii markerilor pro-oxidanți (dialdehida malonică - DAM, produșii de peroxidare oxidativă a proteinelor - PPOA, ceruloplasmina) și a celor antioxidanți (CUPRAC, catalaza, glutathion reductaza - GR) în perioada terapiei în staționar.

Materiale și metode. Studiul a inclus două loturi de pacienți evaluați înainte și după tratamentul spitalicesc: un lot de cercetare cu 59 de pacienți cu TB/DZ și un lot de control cu 59 de pacienți cu tuberculoză fără diabet, internați în secția Pneumologie 1 în cadrul IMSP Institutul de Pneumologie “Chiril Draganiuc”, Chișinău, în perioada anilor 2019-2024. Incluziunea pacienților în studiu s-a realizat pe baza următoarelor criterii: diagnosticul confirmat de tuberculoză (cu sau fără diabet zaharat concomitent), încadrarea în limitele de vârstă prestabilite și exprimarea acordului prin semnarea consimțământului informat.

Rezultate și discuții. În studiu am inclus pacienți de sex feminin – 31 (26,3%) și pacienți de sex masculin – 87 (73,7%). La pacienții cu TB/DZ s-a evidențiat creșterea markerilor pro-oxidanți DAM, PPOA și ceruloplasmina după tratamentul anti-tuberculos, modificări ce reflectă persistența și intensificarea proceselor oxidative pe parcursul terapiei. La pacienții cu TB/DZ analiza markerilor antioxidanți după tratamentul anti-tuberculos a evidențiat reducerea activității catalazei și CUPRAC, asociată cu creșterea nivelului GR, modificări ce sugerează perturbarea mecanismelor antioxidante și persistența stresului oxidativ.

Concluzii. Asocierea tuberculozei pulmonare cu diabetul zaharat determină perturbarea echilibrului oxidativ și influențează evoluția bolii. Evaluarea markerilor stresului oxidativ reprezintă o metodă importantă pentru aprecierea severității procesului patologic și monitorizarea eficienței tratamentului la pacienții cu tuberculoză pulmonară și diabet zaharat.

Cuvinte-cheie: tuberculoză pulmonară, diabet zaharat, stres oxidativ, markeri pro-oxidanți, antioxidanți

SUMMARY

Objectives. The association between diabetes mellitus (DM) and pulmonary tuberculosis (TB) represents a major global public health issue. The aim of this study was to evaluate the oxidative status in patients with pulmonary tuberculosis associated with diabetes mellitus by analyzing the dynamics of pro-oxidant markers (malondialdehyde (MDA), protein oxidative peroxidation products (POPP), ceruloplasmin) and antioxidant markers (CUPRAC, catalase, glutathione reductase - GR) during inpatient treatment.

Materials and methods. The study included two groups of patients evaluated before and after hospital treatment: a research group consisting of 59 patients with TB/DM and a control group of 59 patients with pulmonary tuberculosis without diabetes mellitus, hospitalized in the Pneumology 1 Department of the IMSP Institute of Pneumology “Chiril Draganiuc”, Chișinău, during 2019–2024. Patient inclusion was based on the following criteria: confirmed diagnosis of tuberculosis (with or without concomitant diabetes mellitus), predefined age limits, and informed consent signed by the

participants.

Results and discussions. The study included 31 female patients (26.3%) and 87 male patients (73.7%). In patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus, increased levels of the pro-oxidant markers MDA, POPP, and ceruloplasmin were observed after anti-tuberculosis treatment, reflecting the persistence and intensification of oxidative processes during therapy. The analysis of antioxidant markers revealed decreased catalase and CUPRAC activity associated with increased glutathione reductase levels, changes suggesting impairment of antioxidant defense mechanisms and persistence of oxidative stress.

Conclusions. The association of pulmonary tuberculosis with diabetes mellitus leads to oxidative imbalance and influences disease progression. Evaluation of oxidative stress markers represents an important method for assessing the severity of the pathological process and monitoring treatment efficacy in patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus.

Keywords: pulmonary tuberculosis, diabetes mellitus, oxidative stress, pro-oxidant markers, antioxidants

Introducere

Potrivit Raportului Global privind Tuberculoza 2025, elaborat de către Organizația Mondială a Sănătății, aproximativ 8,3 milioane de cazuri noi de tuberculoză au fost raportate la nivel mondial în anul 2024. Dintre acești pacienți, 54% au fost investigați inițial prin metode rapide de diagnostic molecular, proporție în creștere comparativ cu 48% raportat în anul 2023 [1, 2]. Interacțiunea dintre tuberculoză pulmonară (TB) și diabetul zaharat (DZ) este recunoscută tot mai frecvent drept o problemă clinică și epidemiologică majoră. Diabetul zaharat afectează mecanismele imunitare de apărare ale organismului, crescând susceptibilitatea la infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* și favorizând progresia tuberculozei pulmonare. Datele epidemiologice demonstrează că persoanele cu diabet zaharat prezintă un risc de aproximativ trei ori mai mare de a dezvolta tuberculoză activă comparativ cu persoanele fără diabet zaharat [1, 3]. Totodată, prevalența diabetului zaharat în rândul pacienților cu tuberculoză pulmonară variază semnificativ între diferite populații, fiind estimată între 1,9% și 45% [4]. În sens invers, tuberculoză poate determina tulburări tranzitorii ale metabolismului glucidic și apariția hiperglicemiei de stres, ceea ce complică controlul glicemic și managementul terapeutic al pacienților diabetici [4].

În pofida progreselor înregistrate în domeniul diagnosticului și tratamentului, tuberculoza pulmonară continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică globală, fiind influențată de factori de risc importanți precum malnutriția, infecția HIV, fumatul, consumul excesiv de alcool și diabetul zaharat [5].

Pacienții cu asociere TB/DZ prezintă frecvent manifestări clinice mai severe și o evoluție nefavorabilă a bolii. Studiile de specialitate au evidențiat că acești pacienți au rate mai crescute de pozitivitate a frotiului de spută la diagnostic, leziuni pulmonare mai extinse și o frecvență mai mare a simptomelor precum febra persistentă, tusea productivă și hemoptizia [6].

O anumită cantitate de informații s-a acumulat în literatura de specialitate cu privire la mecanismele biochimice implicate în reglarea răspunsurilor imune și care joacă un rol important în susceptibilitatea tuberculozei pulmonare și a diabetului zaharat. În cazul hiperglicemiei, mecanismul fiziologic de utilizare a glucozei este perturbat și, în consecință, sunt activate căi alternative de oxidare a acesteia, în timpul cărora se produce un exces de specii reactive de oxigen (ROS), primul

și principalul dintre acestea fiind anionul superoxid (O_2^-) [7]. Echilibrul dintre oxidanți și antioxidanți este esențial pentru menținerea funcției pulmonare. Atât creșterea, cât și scăderea nivelului de antioxidanți pot perturba balanța fiziologică oxidant-antioxidant în favoarea oxidanților, conducând la leziuni pulmonare. Rezultatele cercetărilor confirmă faptul că nivelurile crescute ale activității radicalilor liberi circulanți sunt implicate în patogeneza tuberculozei pulmonare active și joacă un rol important în dezvoltarea fibrozei consecutive [8]. Studiile recente indică, de asemenea, că markerii circulanți ai stresului oxidativ, precum dialdehida malonică (DAM), sunt crescuți la pacienții cu tuberculoză pulmonară, în timp ce parametrii antioxidanți, cum ar fi activitatea glutathion-reductazei (GR), sunt diminuați. Acest dezechilibru între oxidanți și antioxidanți poate contribui la apariția tulburărilor funcției pulmonare și la progresia bolii [9]. Catalaza (CAT) neutralizează concentrațiile crescute de H_2O_2 , în timp ce glutathion peroxidaza (GPx) catalizează reducerea atât a peroxidizilor organici, cât și a H_2O_2 [9]. Ceruloplasmina prezintă o activitate oxidazică dependentă de cupru, asociată cu oxidarea fierului feros (Fe^{2+}) la fier feric (Fe^{3+}). S-a raportat o creștere a nivelurilor serice de ceruloplasmină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 [10].

Rolul fiziologic principal al ceruloplasminei constă în participarea la reacțiile redox din plasmă. Ceruloplasmina permite încorporarea fierului în transferină fără formarea unor produși toxici ai fierului.

Scopul a fost aprecierea evoluției markerilor pro-oxidanți DAM, produșii de peroxidare oxidativă a proteinelor (PPOA), ceruloplasmina și markerilor anti-oxidanți Catalaza, GR, indicele CUPRAC la pacienții cu TB/DZ în perioada terapiei în staționar.

Materiale și metode

Studiul observațional prospectiv a fost realizat în perioada anilor 2019 și 2024, în secția Pneumologie 1 în cadrul IMSP Institutul de Pneumologie “Chiril Draganiuc” și a fost aprobat 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”, Chișinău.

Au fost înrolați în total 118 pacienți cu TB/DZ și TB fără diabet zaharat, nou diagnosticată. Participanții au fost împărțiți în două subgrupe: lotul de cercetare (lot₁, n=59,

pacienți cu TB/DZ) și lotul de control (lot₂, n=59, pacienți cu TB fără diabet zaharat). Ambele loturi au fost evaluate în două etape: la internare (înainte de inițierea terapiei) și după o lună de tratament administrat în condiții de spitalizare (staționar), conform planurilor individualizate.

Nivelurile de DAM, PPOA, ceruloplasmina, catalază, indicile CUPRAC și GR au fost măsurate în serul sanguin utilizând o metodă spectrofotometrică.

Procedura de colectare a probelor și a datelor

Toți participanții eligibili la studiu au completat un chestionar conceput pentru a obține informații demografice precum vârsta și sexul. Un volum de 10 ml de sânge venos a fost colectat din vena antecubitală a brațului fiecărui participant care și-a dat consimțământul. Eprubetele pentru colectarea probelor au fost etichetate cu un cod unic de identificare pentru fiecare participant. După 15 minute – timpul necesar pentru coagularea sângelui – serul a fost imediat separat prin centrifugare la 3000 rpm timp de 10 minute. Ulterior, serul obținut a fost transferat în eprubete sterile Eppendorf. Probele de ser au fost apoi conservate prin congelare la o temperatură de -40°C până în momentul analizei. Pentru analiza datelor s-au utilizat programele R Studio și Python. Pentru fiecare parametru s-au calculat media, mediana, deviația standard (SD), testul t-Student. Pentru a compara cele două grupuri, s-a aplicat testul neparametric Mann-Whitney U, iar semnificația statistică a diferențelor a fost evaluată utilizând valoarea p (considerată semnificativă pentru $p < 0,05$).

Rezultate

Conform distribuției demografice, în studiu eșantioanele analizate au prezentat o distribuție predominant masculină în ambele loturi, mai accentuată în grupul non-DZ (figura 1).

Asocierea diabetului zaharat și a tuberculozei pulmonare periclitează evoluția procesului infecțios, eficiența terapeutică impunând în acest context necesitatea consolidării reperelor de predicție a evoluției maladiei, utile evident și în vederea corecției individuale a tratamentului adjuvant celui specific anti-TB. Pe durata tratamentului antituberculos de primă linie, pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată diabetului

zaharat au prezentat modificări semnificative ale indicilor stresului oxidativ și ai sistemului antioxidant. Analiza comparativă a evidențiat o dinamică particulară a acestor parametri, reflectând persistența dezechilibrului redox caracteristic asocierii TB/DZ. Modificările markerilor de stres oxidativ au sugerat intensificarea proceselor oxidative, în timp ce variațiile activității antioxidantilor enzimatici și neenzimatici au evidențiat răspunsul compensator al organismului la agresiunea oxidativă. Nivelurile circulante ale principalilor markeri în aprecierea intensității stresului oxidativ și antioxidant sunt prezentate în tabelul 1.

Analiza dinamicii markerilor stresului oxidativ și ai sistemului antioxidant la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu diabet zaharat a evidențiat modificări importante ale statusului redox pe parcursul tratamentului antituberculos. Nivelul markerului DAM a crescut cu 19,0% (de la $21,5 \pm 8,5$ la $25,0 \pm 20,4$ $\mu\text{mol/L}$), însă această diferență nu a atins semnificație statistică ($p=0,2102$), sugerând doar o tendință de accentuare a afectării oxidative (figura 2).

În schimb, concentrația PPOA a crescut semnificativ cu 26,4% ($p=0,0057$), iar nivelul ceruloplasminei cu 19,3% ($p<0,003$), ceea ce indică activarea proceselor oxidative și inflamatorii sistemice (figura 3). Creșterea ceruloplasminei, proteină de fază acută cu activitate oxidazică dependentă de cupru, poate reflecta atât răspunsul inflamator persistent, cât și modificări ale homeostaziei fierului și cuprului în contextul asocierii TB/DZ.

Evaluarea sistemului antioxidant a evidențiat o scădere a activității catalazei cu 11,8%, fără semnificație statistică ($p=0,5$). În schimb, capacitatea antioxidantă totală evaluată prin indicele CUPRAC s-a redus semnificativ cu 49,4% (de la $8,7 \pm 9,0$ la $4,4 \pm 5,7$ $\mu\text{M/L}$; $p=0,0057$), sugerând epuizarea rezervelor antioxidante și diminuarea capacității de neutralizare a speciilor reactive de oxigen. Activitatea glutation-reductazei (GR) a crescut cu 53,2% (de la $655,8 \pm 1133,0$ la $1004,1 \pm 898,0$ nM/s-L), atingând o semnificație statistică marginală ($p=0,057$). Această creștere poate reprezenta un răspuns compensator al ciclului glutationului la intensificarea stresului oxidativ, deși variabilitatea mare a valorilor sugerează heterogenitate biologică importantă între pacienți (figura 4).

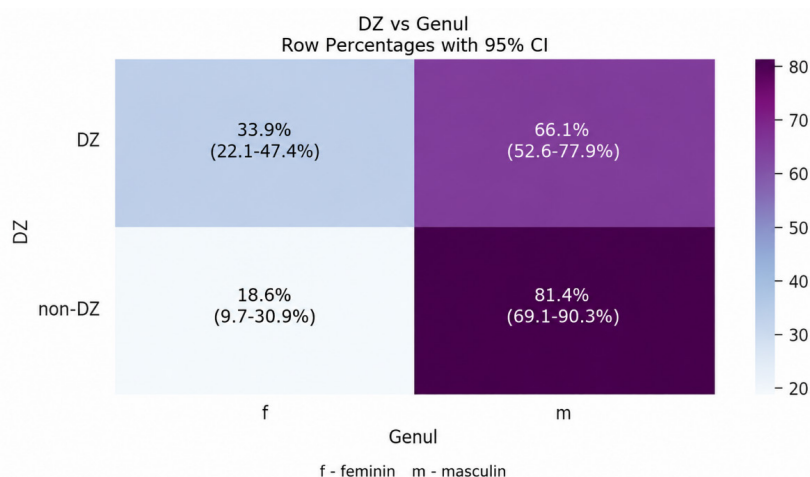


Figura 1. Distribuția pacienților după sex DZ/non-DZ

Tabelul 1. Dinamica nivelului seric al markerilor pro-oxidanți și antioxidanți în lotul de cercetare pe perioada tratamentului

Marker	Înainte de tratament (n=59)		După tratament (n=59)		± (%)	p
	Mean ± SD	Mediana	Mean ± SD	Mediana		
DAM, μmol/L	21,5±8,5	18,5	25,0 ± 20,4	20,66	+19,0	0,2102
PPOA μmol/L	37,9 ± 17,5	33,0	47,9 ± 21,0	42,2	+26,4	0,0057
Ceruloplasmina, μg/L	828,6±256,6	832,3	988,7 ± 288,4	1003,8	+19,3	<0,003
Catalaza, μmol/L	19,5±10,1	17,9	17,2 ± 10,8	14,7	-11,8	0,5
CUPRAC, μM/L	8,7±9	7,6	4,4 ± 5,7	2,9	-49,4	0,0057
GR, nM/s.L	655,8±1133	250,1	1004,1 ± 898,0	571,63	+53,2	0,057

Legendă: DAM – markeri ai afectării oxidative (Dialdehida malonică); PPOA – produși proteici de oxidare avansată; CUPRAC – capacitatea antioxidantă totală prin reducerea cuprului; GR – glutatation-reductaza. p – valoarea semnificației după tratament vs până la tratament; ± (%) – modificările relative ale markerului pe perioada tratamentului.

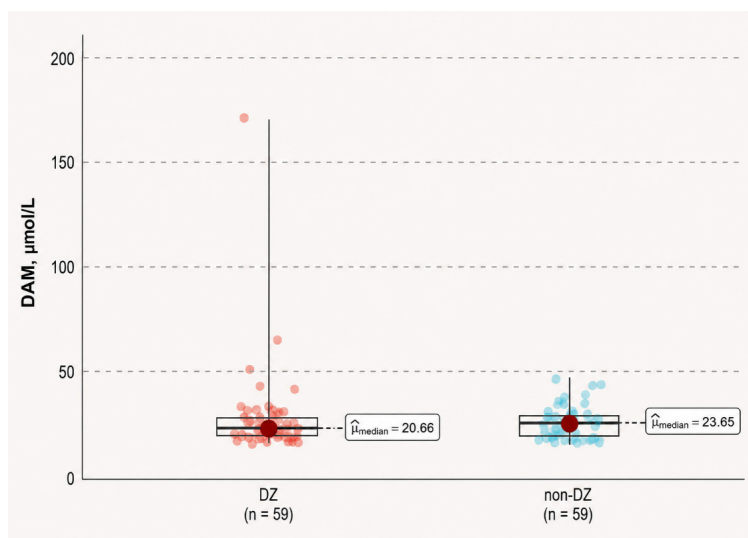


Figura 2. Mediana nivelului seric al dialdehidei malonice (DAM) după tratament. Lot₁ vs Lot₂

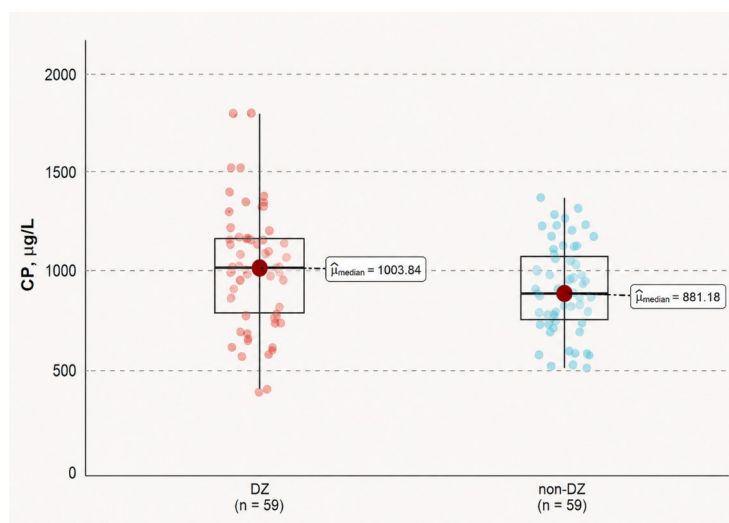


Figura 3. Mediana nivelului seric al ceruloplasminei (CP) după tratament. Lot₁ vs Lot₂

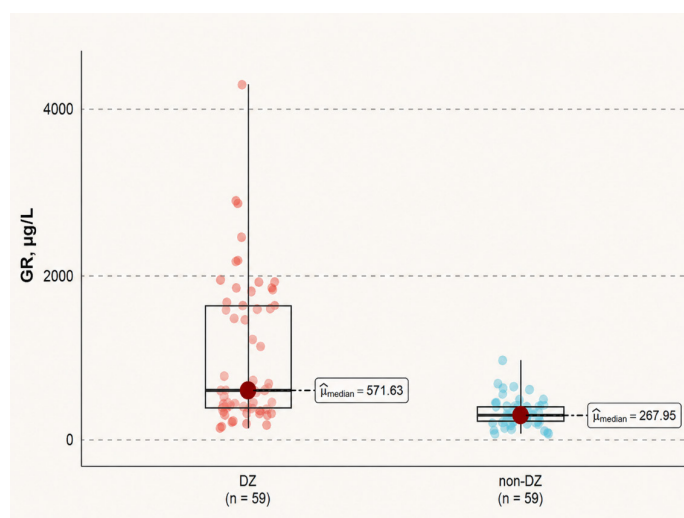


Figura 4. Mediana nivelului seric al glutation reductazei (GR) după tratament. Lot₁ vs Lot₂

Din punct de vedere clinic, asocierea creșterii markerilor prooxidanți PPOA și ceruloplasmină cu reducerea semnificativă a capacității antioxidante totale CUPRAC susține existența unui dezechilibru redox persistent la pacienții cu TB și DZ, chiar în timpul tratamentului antituberculos. Acest profil poate avea valoare prognostică pentru monitorizarea evoluției bolii și identificarea pacienților care ar putea beneficia de strategii terapeutice adjuvante orientate spre reducerea stresului oxidativ.

Analiza dinamicii markerilor prooxidanți și antioxidanți în lotul de control pe parcursul tratamentului antituberculos a evidențiat modificări semnificative ale echilibrului oxidativ-antioxidant prezentat în tabelul 2.

Nivelul seric al DAM a crescut de la $18,6 \pm 5,21$ $\mu\text{mol/L}$ la $24,0 \pm 8,28$ $\mu\text{mol/L}$, corespunzător unei majorări de 29% ($p < 0,001$). Concomitent, concentrația PPOA a înregistrat o creștere de 22,9%, de la $41,9 \pm 19,1$ $\mu\text{mol/L}$ la $51,5 \pm 31,2$ $\mu\text{mol/L}$ ($p = 0,023$), iar nivelul ceruloplasminei a crescut cu

30,85%, de la $687,8 \pm 233$ $\mu\text{g/L}$ la $899,2 \pm 220$ $\mu\text{g/L}$ ($p < 0,001$). Aceste modificări indică persistența și chiar intensificarea proceselor oxidative pe parcursul tratamentului, reflectată prin acumularea produșilor oxidativi și activarea proteinelor implicate în răspunsul de fază acută.

În ceea ce privește sistemul antioxidant, activitatea catalazei a prezentat cea mai pronunțată modificare, diminuându-se cu 45% (de la $26,0 \pm 15,3$ la $14,3 \pm 9,9$ $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$). De asemenea, activitatea glutathione-reductazei (GR) s-a redus semnificativ cu 57,67%, de la $704,6 \pm 1529$ la $298,2 \pm 169,1$ nM/s.L ($p = 0,042$). Scăderea concomitentă a acestor enzime antioxidante sugerează o diminuare a eficienței principalelor mecanisme enzimatiche de detoxifiere a speciilor reactive de oxigen și o posibilă epuizare a rezervelor antioxidante celulare.

Spre deosebire de ceilalți parametri, capacitatea antioxidantă totală evaluată prin metoda CUPRAC a prezentat o creștere de 38,6% (de la $4,4 \pm 4,9$ la $6,1 \pm 5,6$ $\mu\text{M/L}$), însă diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,114$). Acest rezultat

Tabelul 2. Dinamica nivelului seric al markerilor pro-oxidanți și antioxidanți în lotul de control pe perioada tratamentului

Marker	Înainte de tratament (n=59)		După tratament (n=59)		± (%)	p
	Mean ± SD	Mediana	Mean ± SD	Mediana		
DAM, $\mu\text{mol/L}$	$18,6 \pm 5,21$	16,9	$24 \pm 8,28$	23,6	+29%	<0,001
PPOA $\mu\text{mol/L}$	$41,9 \pm 19,1$	41,3	$51,5 \pm 31,2$	43,7	+22,9%	0,023
Ceruloplasmina, $\mu\text{g/L}$	$687,8 \pm 233$	727,7	$899,2 \pm 220$	881,18	+30,85%	<0,001
Catalaza, $\mu\text{mol/L}$	$26 \pm 15,3$	26,7	$14,3 \pm 9,9$	12,2	-45%	<0,001
CUPRAC, $\mu\text{M/L}$	$4,4 \pm 4,9$	3,3	$6,1 \pm 5,6$	4,7	+38,6%	0,1140
GR, nM/s.L	$704,6 \pm 1529$	267,3	$298,2 \pm 169,1$	267,95	-57,67%	0,042

Legendă: markeri ai afecției oxidative (Dialdehida malonică); PPOA – produși proteici de oxidare avansată; CUPRAC – capacitatea antioxidantă totală prin reducerea cuprului; GR – glutathione-reductaza. p – valoarea semnificației după tratament vs până la tratament; ± (%) – modificările relative ale markerului pe perioada tratamentului.

poate sugera existența unor mecanisme compensatorii antioxidante neenzimatică, insuficiente însă pentru a contracara complet intensificarea proceselor oxidative evidențiate de ceilalți biomarkeri.

Din punct de vedere clinic, cea mai relevantă constatare este asocierea creșterii semnificative a markerilor prooxidanți DAM, PPOA și ceruloplasmină cu reducerea activității principalelor enzime antioxidante catalaza și glutatión reductaza (GR). Acest profil biologic indică menținerea unui dezechilibru redox pe durata tratamentului antituberculos, caracterizat prin predominanța proceselor oxidative asupra mecanismelor de apărare antioxidantă. Creșterea ceruloplasminei și a PPOA sugerează persistența inflamației sistemice și a oxidării proteinelor, în timp ce diminuarea catalazei și GR reflectă afectarea capacității de neutralizare a peroxidului de hidrogen și de regenerare a glutatiónului redus. Împreună, aceste modificări susțin implicarea stresului oxidativ în patogeneză și evoluția tuberculozei pulmonare și evidențiază utilitatea acestor biomarkeri în monitorizarea răspunsului biologic la tratament.

Discuții

În prezent, incidența diabetului zaharat de tip II este în creștere la nivel global, inclusiv în Republica Moldova, fenomen determinat de hipodinamie, exces ponderal și obezitate, alimentație neadecvată, stres, etc. În acest context, rămâne actuală opinia exprimată de K. Dooley și R. Chaisson, conform căreia diabetul zaharat și tuberculoza reprezintă convergența a două epidemii, idee susținută ulterior și de alți autori [11, 12]. Evaluarea markerilor stresului oxidativ a furnizat informații relevante privind impactul diabetului zaharat asupra răspunsului biologic al pacienților cu tuberculoză pulmonară în cursul tratamentului antituberculos. Pe de o parte, excesul speciilor reactive de oxigen contribuie la lezarea tisulară și perpetuarea inflamației; pe de altă parte, mecanismele oxidative reprezintă o componentă importantă a activității antimicobacteriene a macrofagelor și a eficienței răspunsului imun înăscut [13, 14].

În studiul nostru, pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată diabetului zaharat au prezentat o amplificare mai redusă a markerilor prooxidanți comparativ cu lotul 2. Dinamica DAM și a PPOA sugerează o activare mai puțin pronunțată a proceselor oxidative implicate în răspunsul gazdei la infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*. În același context, creșterea mai modestă a ceruloplasminei, proteină de fază acută cu rol în reacțiile redox și în metabolismul metalelor de tranziție, poate reflecta o intensitate mai redusă a răspunsului inflamator sistemic asociat infecției.

Particularități importante au fost observate și la nivelul sistemului antioxidant. Spre deosebire de lotul 2, pacienții cu diabet zaharat au prezentat o tendință de menținere sau chiar de activare compensatorie a glutatión-reductazei, enzime cheie a ciclului glutatiónului și a mecanismelor de apărare antioxidante intracelulare. Acest comportament sugerează conservarea relativă a unor componente ale sistemului

antioxidant în condițiile asocierii TB/DZ și poate contribui la limitarea intensității stresului oxidativ.

În schimb, evaluarea capacității antioxidante totale prin metoda CUPRAC a evidențiat o diminuare a rezervelor antioxidante circulante la pacienții cu TB și DZ, în contrast cu tendința observată în lotul 2. Această discrepanță sugerează că, deși anumite mecanisme enzimatice antioxidante rămân active, capacitatea antioxidantă globală a organismului poate fi afectată de dezechilibrele metabolice caracteristice diabetului zaharat.

Analizate împreună, modificările indicilor pro-oxidanți DAM, PPOA, ceruloplasminei, și antioxidanți GR, catalaza și CUPRAC indică faptul că diabetul zaharat modulează răspunsul oxidativ al gazdei în cursul tuberculozei pulmonare. Profilul observat este caracterizat printr-o activare mai redusă a proceselor prooxidante, concomitent cu particularități ale răspunsului antioxidant, ceea ce poate reflecta o eficiență diminuată a mecanismelor antimicobacteriene dependente de stresul oxidativ. Aceste constatări susțin ipoteza că diabetul zaharat poate influența negativ răspunsul la tratamentul antituberculos și evidențiază potențiala utilitate a markerilor DAM, PPOA, ceruloplasmină, GR, catalaza și CUPRAC în evaluarea dezechilibrului redox, monitorizarea evoluției bolii și aprecierea răspunsului terapeutic.

Concluzii

Corelația diabetului zaharat de tip 2 și tuberculoză pulmonară influențează semnificativ echilibrul oxidativ-antioxidant al organismului, modificând răspunsul biologic al gazdei pe parcursul tratamentului antituberculos. Pacienții cu comorbiditatea TB/DZ au prezentat o activare mai redusă a markerilor prooxidanți, sugerând o intensitate diminuată a proceselor oxidative implicate în mecanismele antimicobacteriene și în răspunsul inflamator sistemic.

Concomitent, modificările markerilor antioxidanți au evidențiat particularități ale răspunsului compensator antioxidant, caracterizate prin menținerea activității unor componente enzimatice, dar și prin diminuarea capacității antioxidante totale. Aceste constatări sugerează că diabetul zaharat modulează homeostazia redox în tuberculoză și poate contribui la reducerea a eficienței mecanismelor imune dependente de stresul oxidativ.

Rezultatele obținute susțin valoarea markerilor DAM, PPOA, ceruloplasmină, glutatión-reductazei, catalazei și indicelui CUPRAC ca instrumente utile pentru evaluarea dezechilibrului redox și monitorizarea evoluției pacienților cu tuberculoză pulmonară asociată diabetului zaharat. Integrarea acestor biomarkeri în algoritmele de monitorizare și supraveghere ar putea contribui la identificarea precoce a pacienților cu risc de răspuns terapeutic suboptimal și la individualizarea strategiilor terapeutice adjuvante.

Bibliografie

1. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2025. World Health Organization; 2025. Available at: www.who.int/publications/i/item/9789240116924
2. Nyirenda JLZ, Wagner D, Ngwira B, Lange B. Bidirectional screening and treatment outcomes of diabetes mellitus and tuberculosis patients in hospitals with measures to integrate care of DM. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):28. doi: 10.1186/s12879-021-07017-3.
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. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033341.
4. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0175925
5. Stubbs B, Siddiqi K, Eelsey 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. doi: 10.3390/ijerph18052439.
6. 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. doi: 10.1186/s12889-024-20664-w.
7. Pavlou S, Lindsay J, Ingram R, Xu H, Chen M. Sustained high glucose exposure sensitizes macrophage responses to cytokine stimuli but reduces their phagocytic activity. *BMC Immunol.* 2018 Jul 11;19(1):24. doi: 10.1186/s12865-018-0261-0.
8. Jack CI, Jackson MJ, Hind CR. Circulating markers of free radical activity in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis.* 1994 Apr; 75(2): 132-7. doi: 10.1016/0962-8479(94)90042-6
9. Batta A. Markers of oxidative stress evaluation in people living with pulmonary tuberculosis. *Int J Health Sci Res.* 2024; 14(3): 81-86. <https://doi.org/10.52403/ijhsr.20240314>
10. Satyanarayana G, Keisham N, Batra HS, V SM, Khan M, Gupta S, Mahindra V. Evaluation of Serum Ceruloplasmin Levels as a Biomarker for Oxidative Stress in Patients with Diabetic Retinopathy. *Cureus.* 2021 Feb 2;13(2):e13070. doi: 10.7759/cureus.13070
11. Reyes-Lazcano ME, Rosete-Olvera D, Guzmán-Beltrán S. Uso de antioxidantes en pacientes con tuberculosis [Use of antioxidants in patients with tuberculosis]. *Neumol Cir Torax.* 2023; 82(3): 174-182. doi:10.35366/116816. Spanish.
12. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009 Dec;9(12):737-46. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70282-8
13. Herb M, Schramm M. Functions of ROS in Macrophages and Antimicrobial Immunity. *Antioxidants (Basel).* 2021 Feb 19;10(2):313. doi: 10.3390/antiox10020313
14. Amaral EP, Vinhaes CL, Oliveira-de-Souza D, Nogueira B, Akrami KM, Andrade BB. The Interplay Between Systemic Inflammation, Oxidative Stress, and Tissue Remodeling in Tuberculosis. *Antioxid Redox Signal.* 2021 Feb 20;34(6):471-485. doi: 10.1089/ars.2020.8124

Recepționat – 27.01.2026, Acceptat pentru publicare – 29.06.2026

Autor corespondent: Marina Reabișeva, marina.gamaniuc@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Contribuția autorilor: Marina Reabișeva – conceptualizarea și proiectarea studiului, colectarea datelor, analiza statistică, interpretarea rezultatelor, redactarea manuscrisului; Anatolie Vișnevschi – proiectarea studiului, interpretarea datelor, revizuirea critică a manuscrisului din punct de vedere științific; Valentin Gudumac – elaborarea cadrului metodologic, coordonarea investigațiilor de laborator, interpretarea rezultatelor, revizuirea critică a manuscrisului; Lilia Andronache – analiza și interpretarea datelor, documentarea bibliografică, revizuirea manuscrisului.

Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului și își asumă responsabilitatea pentru integritatea întregii lucrări.

Citare: Reabișeva M, Vișnevschi A, Gudumac V, Andronache L. Evoluția markerilor stresului oxidativ la pacienți cu diabet zaharat și tuberculoză pulmonară în cursul tratamentului [Evolution of oxidative stress markers in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis during treatment]. *Arta Medica.* 2026;99(2):e2026004. doi: 10.5281/zenodo.21032177