

ASPECTE ALE TRATAMENTULUI PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT ȘI TUBERCULOZĂ

Nicolae BACINSCHI¹, Anna DONICA²,
Sofia ALEXANDRU², Liubovi NEPOLIUC²,
Serghei CEBAN², Galina CRIVENCO²,

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu,

²IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie

Rezumat.

Asocierea diabetului zaharat și a tuberculozei reprezintă o problemă de sănătate publică datorată extinderii acestor două epidemii. Tratamentul acestor pacienți necesită o abordare individuală prin controlul adecvat al evoluției bolii și ajustarea tratamentului antidiabetic și antituberculos. S-a efectuat un studiu retrospectiv al bolnavilor cu tuberculoză și diabet zaharat, cu analiza tipului diabetului zaharat, a tratamentului antidiabetic pe fundal de administrare a preparatelor antituberculoase, a dinamicii nivelului glucozei. Diabetul zaharat de tip 1 a fost constatat la 12 bolnavi, diabetul zaharat de tip 2 – la 51. S-a constatat că la 12 persoane concentrația glucozei era sub 6 mmol/l, iar la 51 s-a depistat o hiperglicemie. Pentru tratamentul antidiabetic s-a prescris combinarea dintre insulinele cu acțiune de durată scurtă și durată medie – 22 cazuri, insulina cu durată medie – 11 cazuri, insulina de durată scurtă – 3 cazuri și preparate de insulină în asociere cu metformină – 7 cazuri. Din 20 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, nouă au urmat tratament cu metformină, unul – cu gliclazidă și 10 – cu alte antidiabetice. Pentru tratamentul pacienților cu tuberculoză pulmonară infiltrativă, izoniazida a fost prescrisă la 29 bolnavi, rifampicina – la 25, etambutolul – la 31, pirazinamida – la 32, levofloxacină – la 11, canamicina și cicloserina – la 10, streptomycină – la 5, linezolidul – la 4, moxifloxacină – la 3. Majoritatea pacienților au dezvoltat tuberculoză pe fundalul diabetului zaharat, preponderent de tip 2, preexistent. Tratamentul diabetului zaharat a fost realizat prin preparatele insulinelor de durată scurtă sau intermediară. Metformina în asociere cu insulina se consideră cea mai argumentată combinație antidiabetică utilizată la pacienții cu diabet zaharat și tuberculoză. Metformina se consideră cel mai adecvat antidiabetic oral pentru asocierea cu preparatele antituberculoase datorită interacțiunilor minime farmacocinetice și farmacodinamice.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, diabet zaharat, preparate antidiabetice, preparate antituberculoase, insulină, metformină

Summary

Aspects of treatment in patients with diabetes and tuberculosis

The association of diabetes mellitus and tuberculosis is a public health problem due to the expansion of these two epidemics. Treatment of these patients requires an individual approach by properly controlling disease progression and adjusting antidiabetic and anti-tuberculosis treatment. A retrospective study of patients with tuberculosis and diabetes mellitus, where diabetes mellitus type, anti-diabetic drugs on anti-tubercular treatment background was determined, also dynamics of glucose level was performed. Type 1 diabetes was found in 12 patients, type 2 diabetes in 51. It was found that in 12 patients the glucose concentration was below 6 mmol/l, and in 51

patients – hyperglycemia was detected. Most commonly prescribed anti-diabetic drug was: the combination of short and intermediate-acting insulin – 22 cases, intermediate-acting insulin – 11 cases, short-acting insulin – 3 cases and insulin preparations in combination with metformin – 7 cases. Out of twenty patients with type 2 diabetes, 9 patients were treated with metformin, 1 patient with gliclazide and 10 – with other antidiabetics. Patients with infiltrative pulmonary tuberculosis was treated with: isoniazid – 29 patients, rifampicin – 25, ethambutol – 31, pyrazinamide – 32, levofloxacin – 11, kanamycin and cycloserine – 10, streptomycin – 5, linezolid – 4 and moxifloxacin – 3 patients. Most patients have developed tuberculosis on background of pre-existing type 2 diabetes. Treatment of diabetes mellitus was achieved through short and intermediate-acting insulin preparations. Metformin and its association with insulin are considered to be the most argued antidiabetic used in patients with diabetes and tuberculosis. Metformin is considered to be the most appropriate oral antidiabetic agent for concomitant administration with antitubercular preparations due to minimal pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions.

Keywords: tuberculosis, diabetes mellitus, antidiabetic drugs, antituberculosis drugs, insulin, metformin

Резюме

Аспекты лечения больных сахарным диабетом и туберкулезом

Ассоциация сахарного диабета и туберкулеза является проблемой общественного здравоохранения из-за распространения этих двух эпидемий. Лечение этих пациентов требует индивидуального подхода, должным образом контролируя прогрессирование заболевания и корректируя противодиабетическое и противотуберкулезное лечение. Проведено ретроспективное исследование больных туберкулезом и сахарным диабетом с анализом типа сахарного диабета, противодиабетического лечения на фоне применения противотуберкулезных препаратов, динамики уровня глюкозы. Сахарный диабет 1 типа был обнаружен у 12 пациентов, а 2 типа – у 51. Было установлено, что у 12 концентрация глюкозы была ниже 6 ммоль/л, а у 51 отмечалась гипергликемия. Для лечения сахарного диабета использовали комбинацию инсулинов короткого и среднего действия – 22 случая, инсулин среднего действия – 11 случаев, инсулин короткого действия – 3 случая и препаратов инсулина в сочетании с метформином – 7 случаев. Из 20 пациентов с сахарным диабетом 2 типа метформином лечились 9, гликлазидом – 1 и 10 – другими противодиабетическими препаратами. Для лечения пациентов с инфильтративным туберкулезом легких изониазид был назначен 29 пациентам, рифампицин – 25, этамбутол – 31, пиразинамид – 32, левофлоксацин – 11, канамицин

и циклосерин – 10, стрептомицин – 5, линолид – 4, моксифлоксацин – 3. У большинства пациентов туберкулез развивался на фоне ранее существовавшего сахарного диабета, преимущественно 2 типа. Для лечения сахарного диабета использовали препараты инсулина короткой и средней длительности действия. Метформин и его сочетание с инсулином считается наиболее приемлемым для лечения больных с сахарным диабетом и туберкулезом. Метформин считается наиболее подходящим пероральным противодиабетическим средством для комбинации с противотуберкулезными препаратами благодаря минимальным фармакокинетическим и фармакодинамическим взаимодействиям.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, противодиабетические препараты, противотуберкулезные препараты, инсулин, метформин

Introducere

Tuberculoza este o problemă majoră de sănătate publică, îndeosebi în țările cu venituri mici sau mijlocii, iar incidența diabetului zaharat crește în proporții epidemice în țările respective. Actualmente, în lume se înregistrează anual circa 10,4 milioane cazuri noi de tuberculoză activă, dintre care un milion asociază tuberculoza cu diabetul zaharat. Convergența acestor două epidemii este cel mai probabil să persiste în țările cu resurse insuficiente de asistență medicală. Diabetul este un factor de risc independent pentru toate infecțiile tractului respirator inferior, iar riscul pentru tuberculoză crește de 1,5-7,8 ori.

Deși tuberculoza este asociată mai puternic cu maladiile și stările cu imunodeficiență (HIV etc.), diabetul zaharat devine un factor de risc mai semnificativ la nivel de populație, deoarece numărul persoanelor cu diabet este mult mai mare decât cel al pacienților cu alte stări imunocompromise. La moment se sugerează că aproximativ 415 mil. de persoane trăiesc cu diabet și 318 mil. au o toleranță scăzută la glucoză, iar până în 2040 se estimează că cifrele vor crește până la 642 mil. și, respectiv, 481 mil.

Escaladarea diabetului zaharat este o consecință a creșterii populației, îmbătrânirii, urbanizării și modificării stilului de viață. În același timp, pacienții cu tuberculoză și diabet zaharat, în comparație cu bolnavii fără diabet, au raportat o întârziere a conversiei culturilor sputei, un risc crescut de eșec sau deces în timpul tratamentului antituberculos, precum și un risc majorat de recidivă a bolii după finalizarea cu succes a tratamentului [1, 2, 3, 6, 8, 10, 11, 12, 17].

Relația dintre diabetul zaharat și tuberculoză este mai proeminentă la persoanele mai tinere. Se estimează că pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sunt mai susceptibili decât cei cu tip 2, posibil datorită unei mase corporale mai mici, vârstei mai fragede, unei durate mai lungi a bolii sau datorită faptului că

controlul hiperglicemiei este mai dificil pentru tipul 1 de diabet. În plus, riscul de tuberculoză este mai mare în rândul pacienților care utilizează insulină, în special cei cu necesarul de doze mai mari de hormon. Controlul neadecvat al glicemiei și valorile majorate ale HbA1c au fost asociate cu o incidență mai mare de dezvoltare a tuberculozei [2, 3, 5, 21].

Scopul studiului desfășurat a fost analiza tratamentului antidiabetic prescris și a particularităților farmacologice ale preparatelor antidiabetice și antituberculoase la bolnavii cu tuberculoză pe fundal de diabet zaharat.

Material și metode

A fost efectuat un studiu retrospectiv a 63 de fișe ale bolnavilor cu tuberculoză și diabet zaharat, aflați la tratament specific în IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie în anul 2018. S-au analizat: tipul diabetului zaharat la pacienți, tratamentul antidiabetic urmat pe fundal de administrare a preparatelor antituberculoase, dinamica nivelului glucozei.

Rezultate și discuții

În studiu au fost incluși 63 de bolnavi cu vârsta cuprinsă între 19 și 80 de ani, repartizați după cum urmează: sub 20 de ani – 1, 21-30 ani – 4, 31-40 ani – 3, 41-50 ani – 10, 51-60 ani – 25, 61-70 ani – 18, peste 70 de ani – 2. Datele respective denotă că cele mai afectate au fost persoanele apte de muncă – 41-60 de ani (35 pacienți). Diabetul zaharat de tip 1 a fost constatat la 12 bolnavi, de tip 2 – la 51, dintre care 4 cazuri noi depistate. Este necesar de menționat că în 90% cazuri, diabetul zaharat preceda îmbolnăvirea de tuberculoză. Astfel, se confirmă datele literaturii că la 80-90% din bolnavi tuberculoza se dezvoltă pe fundal de diabet zaharat, iar boala endocrină este un factor de risc major pentru asocierea infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*.

La toți pacienții, la internare a fost determinat nivelul glucozei în sânge a jejun. S-a constatat că doar la 12 concentrația glucozei era sub 6 mmol/l, iar la 51 s-a depistat o glicemie ușoară (6,1-8 mmol/l – 14 cazuri), moderată (8,1-12 mmol/l – 12 bolnavi) sau mare (12-20 mmol/l – 25 pacienți). Monitorizarea glicemiei a relevat că nivelul glucozei sub 6 mmol/l se menținea la 6 bolnavi, 6,1-8 mmol/l – la 17; 8,1-12 mmol/l – la 11; 12-20 mmol – la 22 bolnavi. Controlul glicemiei peste patru săptămâni de tratament a demonstrat o majorare a pacienților cu o concentrație normală (14) sau ușoară (16) a glicemiei, dar cu o menținere la același nivel a celor cu glicemia mare (21). Aceste rezultate ne demonstrează că preparatele antituberculoase pot influența eficacitatea antidiabeticelor, inclusiv a insulinei.

Analiza localizării procesului tuberculos a relevat că la 48 de pacienți s-a constatat tuberculoza

pulmonară infiltrativă, inclusiv 9 cu rezistență multiplă, la 13 – afectarea oaselor și a articulațiilor, iar la 2 – tuberculoza renală.

Conform listelor de indicații s-a depistat că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 subcompensat sau decompensat, în mare majoritate cu complicații, au urmat tratament cu preparatele insulinei în baza consultațiilor medicului-endocrinolog. Cel mai frecvent s-a prescris combinarea dintre insulinele cu acțiune de durată scurtă sau medie – 22 cazuri, insulina cu durată medie – 11 cazuri, cea de durată scurtă – 3 cazuri și preparate ale insulinei în asociere cu metformina – 7 cazuri. Din 20 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, au urmat tratament cu metformină 9 bolnavi, cu gliclazidă – 1, iar 10 – cu alte antidiabetice (fără a fi menționate) sau nu au utilizat antidiabetice. La majoritatea bolnavilor cu diabet de tip 2, care până la internare foloseau antidiabetice orale, ținând cont de situația clinică și particularitățile farmacodinamice ale acestora, s-a justificat necesitatea trecerii la preparatele insulinelor, cu monitorizarea săptămânală sau bisăptămânală a glicemiei a jejun, iar la necesitate – efectuarea profilului glicemic.

S-a constatat că, din cele patru cazuri cu diabet zaharat de tip 2 primar depistat, la 2 pacienți la internare glicemia varia în limitele 7-11 mmol/l, care au continuat să se majoreze peste 1,2 și 4 săptămâni pe fundal de tratament specific și antidiabetic cu preparate ale insulinei. La alți 2 bolnavi, la internare cifrele glicemiei erau de 5,6-5,7 mmol/l, cu majorarea ulterioară până la 7-15 mmol/l pe fundal de tratament antituberculos. La pacientul cu glicemia 13 și 15 mmol/l, pe fundal de tratament cu schema standardizată (H, R, E, Z), la 2-2,5 luni s-a inițiat administrarea insulinei cu durată medie de acțiune. La cel de-al doilea bolnav cu nivelul normal al glucozei la internare, ce urma tratament specific (H, E, Lfx, Str), glicemia a oscilat între 7 și 9 mmol/l. Rezultatele obținute ne permit să presupunem că la pacienții cu cifre majorate ale glucozei diabetul preexista, iar la cei cu glicemia normală, creșterea concentrației glucozei cel mai posibil a fost cauzată de preparatele antituberculoase, în primul rând de izoniazidă și rifampicină.

Analiza cazurilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă, cu excepția celor cu rezistență multiplă, a relevat că au fost utilizate preponderent schemele standardizate de tratament, cu unele modificări în funcție de particularitățile individuale ale pacientului (dereglări vizuale, renale etc.), și/sau cu monorezistență la unele antituberculoase (rifampicină, izoniazidă). Astfel, izoniazida a fost prescrisă la 29 pacienți, rifampicina – la 25, etambutolul – la 31, pirazinamida – la 32, levofloxacină – la 11, canamicina și cicloserina – la câte 10, streptomycină – la 5, linezolidul – la 4, moxifloxacină – la 3 pacienți.

Corelația bidirecțională dintre tuberculoză și diabetul zaharat poate fi cauzată de sistemul imunitar compromis și de inflamație (mediată de IL6 și TNFα), în timp ce infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* ar putea determina o creștere a rezistenței la insulină. Riscul de tuberculoză este mai mare la pacienții cu diabet zaharat cu control glicemic neadecvat, comparativ cu cei cu control glicemic optim. Diabetul zaharat la persoanele cu tuberculoză crește riscul apariției unor rezultate nefavorabile ale tratamentului (transformarea întârziată a culturii, moartea, eșecul tratamentului, recurența).

Hiperglicemia la pacienții cu tuberculoză este asociată cu manifestări clinice mai severe, precum încărcătura bacteriană mai mare în spută, numărul majorat de leucocite, răspunsul crescut al fazei acute, febra mai mare, localizarea atipică și formarea cavităților. Controlul glicemic adecvat are ca rezultat îmbunătățirea activității fagocitare și evitarea complicațiilor clinice. Există de asemenea dovezi că monitorizarea eficientă a diabetului reduce riscul de dezvoltare a tuberculozei și îmbunătățește rezultatele tratamentului antituberculos [2, 12, 17, 21].

Printre ipotezele posibile privind mecanismul fiziopatologic al diabetului zaharat, ca factor predispozant de risc pentru tuberculoză se sugerează: imunitatea celulară deprimată, disfuncția macrofagelor alveolare, nivele scăzute de interferon gamma, microangiopatia pulmonară și deficiența micronutrienților [3].

Diabetul zaharat poate crește incidența asocierii tuberculozei prin: efectele negative indirecte asupra fagocitelor și limfocitelor, în special T, care sunt importante pentru infecția intracelulară, precum tuberculoza; micșorarea monocitelor în sânge, care sunt responsabile pentru imunitatea înăscută prin diferențierea la macrofage și celulele dendritice pentru prezentarea antigenului și secreția de citokine; reducerea numărului T-limfocitelor reglatoare, cu creșterea inflamației la pacienții cu tuberculoză și diabet [8, 12].

Pentru controlul glicemiei la persoanele cu tuberculoză și diabet, ca și la cei doar cu diabet, sunt valabile testele biochimice, precum glucoza capilară preprandială sau a jejun, glucoza capilară postprandială (la două ore după masă) și hemoglobina glicozilată (HbA1c). Pentru evaluarea stării glicemice, se recomandă preferențial determinarea HbA1c la momentul inițial, la sfârșitul fazei intense și în faza de continuare. În baza HbA1c standardizate (7% și 8%), glicemiei preprandiale (130 mg/dl sau 5,5 mmol/l) și postprandiale (178 mg/dl sau 7,8 mmol/l) se poate estima controlul glicemiei (bun, moderat, slab). Este important de a determina parametrii respectivi la puncte stricte (1, 2, 4 și 8 săptămâni)

pentru analiza efectului controlului glicemic asupra rezultatelor tratamentului antituberculos, precum și asupra ameliorării sau agravării controlului glicemic sub influența preparatelor antituberculoase prescrise [17, 19].

Rifampicina și izoniazida au fost documentate pentru a interacționa cu antidiabeticele orale și a deregla controlul glicemic. Insulina este mai eficace decât antidiabeticele orale în realizarea controlului glicemic, dar incidența episoadelor hipoglicemice este mai mare la utilizarea insulinei. La persoanele cu tuberculoză gravă, majoritatea autorilor recomandă administrarea preparatelor insulinei sau suplimentarea lor cu antidiabeticele orale [17].

Prezintă interes analiza influenței diabetului zaharat asupra rezultatului tratamentului tuberculozei. Corelația dintre diabetul zaharat și rezultatul tratamentului antituberculos este controversată. Cu toate acestea, diabetul poate avea un impact negativ asupra rezultatelor terapiei tuberculozei prin rate mai mari de eșec (de 7,65 ori) și de mortalitate (de 6 ori). Imunitatea celulară afectată, întârzierea conversiei sputei și scăderea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor antituberculoase sunt unele din explicațiile unui rezultat mai slab sau unor rate mai mari de rezistență la medicament. Diminuarea concentrațiilor preparatelor antituberculoase poate fi explicată prin creșterea masei corporale a pacienților cu diabet sau prin majorarea excesului de greutate în timpul tratamentului tuberculozei fără o ajustare exactă a dozării medicamentului în faza ulterioară a tratamentului [3, 6].

Un studiu privind rezultatele tratamentului tuberculozei, impactul diabetului zaharat și incidența reacțiilor adverse la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu rezistență multiplă/extinsă a sugerat o prevalență a diabetului la pacienții rezistenți la antituberculoase (54,4%), o frecvență și o severitate mai mare a reacțiilor adverse la tratamentul antituberculos [5, 13].

Pacienții cu tuberculoză pulmonară și diabet au o rată redusă de conversie a sputei, cu o probabilitate mai mare de a obține un rezultat slab sau chiar un eșec al tratamentului, trecerea la categoria rezistență multiplă și deces, decât pacienții fără diabet. La acești bolnavi s-a constatat o manifestare clinică mai severă, o pierdere în greutate mai frecventă, o conversie mai redusă a sputei la 60 de zile [1].

Prezintă interes influența tuberculozei asupra evoluției diabetului zaharat. Tuberculoza poate duce la noi cazuri de diabet, precum și la o toleranță scăzută la glucoză la pacienții cu tuberculoză. Scăderea toleranței la glucoză este un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea diabetului. În cele mai multe din aceste cazuri, toleranța micșorată la

glucoză revine la normal după tratamentul cu succes al tuberculozei, totuși riscul crescut de a dezvolta diabet zaharat persistă.

Tuberculoza este o cauză cunoscută a pancreatitei, iar pancreatita tuberculoasă s-ar putea declanșa numai după dezvoltarea diabetului. Chiar dacă o parte din hiperglicemia asociată cu tuberculoza poate fi atribuită stresului cauzat de infecția în sine, factorul major în acest proces rămâne hipofuncția pancreasului. E necesar de remarcat că nediagnosticarea persoanelor înainte de tratamentul antituberculos poate duce la o hiperdiagnosticare a diabetului zaharat, deoarece tuberculoza poate induce o hiperglicemie legată de infecție care poate imita diabetul. Hiperglicemia asociată cu tuberculoza adesea agravează controlul glicemic al diabeticilor și astfel justifică ajustarea dozelor de insulină, care trebuie repetată după ce pacientul a fost tratat cu succes [2, 8].

Diabetul este asociat cu o scădere a funcțiilor macrofagelor (micșorarea producției de specii reactive ale oxigenului, diminuarea funcției fagocitare și chemotactice) și a imunității celulare (diminuarea numărului neutrofilelor și T-limfocitelor, nivelului răspunsului la citokinele T-helper1 (Th1), a producției de TNF alfa, IL-1 beta și IL-6). Citokinele Th1 sunt vitale în controlul și inhibarea micobacteriilor. Hiperglicemia, la rândul său, are un efect inhibitor direct asupra respirației tisulare, iar asocierea acestor procese disfuncționale conduce la creșterea riscului de tuberculoză la bolnavii cu diabet [2].

Intoleranța la glucoză a fost raportată de o proporție între 16,5% și 49% din pacienții cu tuberculoză activă. Într-un studiu, 56,6% cazuri cu intoleranță la glucoză la momentul diagnosticului au avut nivele normale de glucoză după tratamentul antituberculos, fenomen numit "hiperglicemie tranzitorie". Trebuie remarcat faptul că controlul hiperglicemiei este mai dificil în timpul fazei active a tuberculozei și mulți pacienți necesită insulină pentru controlul acesteia. Hiperglicemia asociată cu tuberculoza poate fi determinată de așa mecanisme ca inflamația cauzată de citokine, precum IL6 și TNF alfa, ca răspuns la infecție, cu o creștere a rezistenței la insulină, și de scăderea producției de insulină. [3].

Isoniazida și rifampicina au efecte hiperglicemice. Pirazinamida poate determina un control dificil asupra diabetului zaharat. Rifampicina induce metabolismul sulfonilureicelor și scade nivelul lor sangvin cu hiperglicemie, care este maxim la aproximativ o săptămână după începerea tratamentului și dispare la două săptămâni după întreruperea tratamentului cu preparat. Rifampicina la diabetici mărește absorbția intestinală a glucozei și poate simula

simptomele diabetului. Medicamentul nu afectează metabolizarea metforminei sau a insulinei [2, 3].

Izoniazida, spre deosebire de rifampicină, inhibă metabolizarea antidiabeticelor orale și poate duce la o creștere a concentrațiilor plasmatice, îndeosebi a sulfonilureicelor, cu antagonizarea acțiunii și agravarea controlului glicemic. Izoniazida de asemenea afectează eliberarea și acțiunea insulinei, cu o hiperglicemie chiar și la persoanele fără diabet. De aceea, doza de insulină trebuie ajustată când se adaugă și se suspendă acest medicament din prescripțiile pacienților. Inhibitorii de dipeptidil peptidază (gliptinele) teoretic pot reduce imunocompetența datorită mecanismului lor de acțiune, ce ar putea agrava rezultatul tratamentului pacienților cu tuberculoză [2].

Izoniazida poate produce hiperglicemie deja după cinci zile de tratament, cu menținerea peste 1-3 luni. S-a considerat că la baza acestui efect stau blocarea etapelor specifice ale ciclului Krebs care necesită NAD^+ și stimularea secreției de glucagon. S-a constatat că la pacienții cu diabet zaharat și tuberculoză tratați cu izoniazidă crește necesarul de insulină [4].

Din 2005 până în 2018, Asociația Americană a Medicamentelor și Alimentelor (FDA) a raportat 41 de cazuri de hiperglicemie indusă de izoniazidă. Preparatul afectează metabolismul glucozei prin diminuarea eliberării insulinei și antagonizarea acțiunii acesteia, chiar și la persoanele fără diabet. Medicamentul antagonizează efectul sulfonilureicelor, iar interacțiunea cu biguanidele nu este definitivată. În cazul prescrierii izoniazidei la bolnavii cu tuberculoză și diabet, este necesar un control riguros al glicemiei, cu o decizie individuală. Dacă pacientul folosea antidiabetice orale, este recomandabilă trecerea la preparatele insulinei pe perioada utilizării profilactice sau a tratamentului cu izoniazidă [4].

Managementul diabetului zaharat în tuberculoză ar trebui să fie agresiv. Un control optim al glicemiei va determina un rezultat mai bun al tratamentului. Terapia cu insulină trebuie inițiată utilizând la început regimul bazal bolus sau insulina premixată. Asociația Americană a Endocrinologilor recomandă folosirea insulinelor moderne sau a analogilor de insulină, deoarece acestea sunt mai previzibile în acțiune și pot provoca mai puțin hipoglicemie. Utilizarea insulinelor umane tradiționale este discutabilă. Necesitatea în insulină este mai mare la început, dar scade după câteva săptămâni odată ce gluco-toxicitatea este corectată și infecția este controlată. Majorarea dozelor de insulină poate să crească odată cu revenirea poftei de mâncare și creșterea aportului caloric. Analogii cu acțiune rapidă, cum ar fi insulina

aspart, pot evita dezvoltarea cetonuriei și sunt utili la pacienții cu crize severe.

Un bolnav în medie va avea nevoie inițial de 1 U/kg/zi de insulină, subdivizată în cea rapidă 60% și bazală 40%. În câteva săptămâni, necesitatea va scădea la 0,5 U/kg/zi și poate fi asigurată prin două sau trei doze egale de insulină aspart/lispro premixată cu insulină cu durată mai lungă. La pacienții cu neuropatie periferică coexistentă datorată diabetului, este obligatoriu să se indice piridoxină la includerea în schema de tratament a izoniazidei [2].

Terapia cu insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și tuberculoză activă este rațională în caz de: infecție severă a tuberculozei; pierderea țesutului și a funcției pancreasului (deficiență endocrină pancreatică, pancreatită tuberculoasă); pierdere ponderală ce necesită o dietă bogată în calorii, cu conținut ridicat de proteine și un efect anabolic; interacțiunea dintre medicamentele antituberculoase și antidiabetice orale; boală hepatică asociată, când sunt contraindicate antidiabeticele orale. Preparatele hipoglicemiante orale sunt contraindicate în tuberculoza severă, dar pot fi utilizate cu prudență odată ce boala s-a stabilizat [2].

Un aspect important este modificarea proprietăților farmacocinetice ale preparatelor antituberculoase la pacienții cu diabet zaharat. Diabetul poate modifica farmacocinetica mai multor antituberculoase, eficacitatea cărora depinde de concentrația lor plasmatică. Nivelele plasmatice modificate se pot datora diferențelor de absorbție, distribuție, metabolism și/sau excreție la diabetici. Micșorarea concentrațiilor medicamentelor antituberculoase este asociată cu rezistența la aceste medicamente, care pot complica cura de tratament a tuberculozei la persoanele cu diabet [2, 16].

Pacienții cu diabet zaharat pot avea concentrații plasmatice mai mici ale medicamentelor antituberculoase, în special a rifampicinei. Într-un șir de studii s-a constatat că aria de sub curba concentrației (AUC) peste șase ore a rifampicinei a fost cu 53% mai mică la pacienții cu tuberculoză și diabet decât la cei doar cu infecție specifică, efect asociat cu severitatea hiperglicemiei. Concentrația maximă (C_{max}) a rifampicinei a fost mai mică în rândul diabeticilor, fără a se modifica timpul necesar pentru atingerea concentrației maxime (T_{max}). Totodată, nu au existat diferențe în farmacocinetica pirazinamidei și a etambutolului în faza intensivă. Mecanismul diminuării nivelului rifampicinei în plasmă posibil s-ar fi datorat scăderii secreției de acid clorhidric și absorbției mai mici a medicamentului, chiar și în absența gastroparezei clinice [3, 16].

Incidența rezistenței multiple la medicamentele antituberculoase (concomitent la izoniazidă și

rifampicină) la pacienții cu diabet este contradictorie. Mai mulți autori au constatat un risc crescut de tuberculoză cu rezistență multiplă la diabetici (de la 2,1 până la 8,8 ori) [3].

Utilizarea unei combinații fixe de medicamente programate în cazurile noi de tuberculoză poate să nu fie pe deplin adecvată la pacienții cu diabet zaharat, din cauza diferențelor în farmacocinetica medicamentelor antituberculoase la această populație. Diferite studii au descris concentrații serice reduse de rifampicină și izoniazidă, sugerând că aceste medicamente ar trebui să fie prescrise în funcție de greutatea corporală, deoarece pacienții cu diabet, de obicei, au indicele masei corporale mai mare. Aceste date ar putea explica atât rezultatele negative, cât și prevalența crescută a tuberculozei rezistente la medicamentele de prima linie. În aceste cazuri se utilizează preparate din alte grupe, doza cărora se ajustează în funcție de masa corporală, deoarece prezintă un risc ridicat de efecte adverse, dintre care unele, cum ar fi neuropatia și ototoxicitatea, sunt ireversibile.

Reacțiile adverse au fost mai frecvente la pacienții cu diabet zaharat în special pentru nefrotoxicitate, hipotiroidism și ototoxicitate. Ajustarea tratamentului antidiabetic pentru ameliorarea controlului glicemic în timpul tratamentului cu preparate de linia a doua nu a contribuit la obținerea nivelului adecvat al hemoglobinei glicate la începutul și la sfârșitul tratamentului, posibil din cauza dezvoltării complicațiilor cronice sistemice și a reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase [13].

Managementul diabetului zaharat la pacienții cu tuberculoză este dificil, deoarece între preparatele antidiabetice și antituberculoase se pot constata un șir de interacțiuni cu efect imprevizibil. Astfel, rifampicina poate induce hiperglicemie prin creșterea absorbției intestinale a glucozei sau prin reducerea sensibilității la insulină. Preparatul, prin inducția enzimelor citocromului P450, crește clearance-ul sulfonilureicelor, deoarece acestea sunt metabolizate în ficat. Din aceste considerente, pentru controlul glicemic s-a inițiat studiul utilizării concomitente a biguanidelor cu rifampicina.

Metformina se consideră preparat de prima linie în tratamentul diabetului zaharat de tip 2, nu este metabolizată în ficat, este relativ ieftină, disponibilă și nu se asociază cu creșterea în greutate sau hipoglicemie. În același timp, sunt insuficiente date despre interacțiunea metforminei cu rifampicina. Rifampicina este un agonist al receptorului X de pregnan (PXR), un factor de transcriere ce reglează un număr mare de gene implicate în detoxifierea xenobioticelor și nivelul transportatorilor de medicamente. În studii experimentale s-a demonstrat

că agonistul PXR a reglat expresia transportorului cationic organic-1 (TCO-1) în ficat și TCO-2 în rinichi, cu reducerea semnificativă a expunerii plasmatice la metformină. La voluntarii sănătoși, rifampicina a determinat modificarea cineticii de absorbție cu nivele mai mari ale metforminei [11, 18].

Studiul de farmacocinetică la pacienții cu diabet zaharat și tuberculoză a relevat că rifampicina crește concentrațiile plasmatice ale metforminei, fără a afecta capacitatea de micșorare a glucozei. Aceste date ne permit să constatăm că nu este necesară monitorizarea suplimentară a controlului glicemic la această categorie de pacienți. Concomitent, s-a observat o incidență ridicată a efectelor adverse gastrointestinale, prin urmare se recomandă administrarea metforminei și rifampicinei cu alimente și, de preferință, separate în timp. Pentru reducerea efectelor gastrointestinale, se recomandă a administra metformina în prima săptămână în doza de 500 mg, iar în următoarele șapte săptămâni – câte 1000 mg/zi [11, 15].

Aspecte importante în evoluția tuberculozei și a diabetului zaharat sunt eficacitatea și inofensivitatea preparatelor antidiabetice și antituberculoase la această categorie de pacienți. Un șir de studii experimentale și clinice au demonstrat efectele benefice ale metforminei prin creșterea efectelor macrofagelor, reducerea inflamației și prevenirea leziunilor pulmonare. S-a demonstrat că preparatul amplifică efectul macrofagelor prin fuziunea fagolizozomilor, cu activarea expresiei adenozin monofosfat protein kinazei (AMPK), producerea de specii reactive ale oxigenului de mitocondrii și inhibarea creșterii *Mycobacterium tuberculosis*.

Metformina, prin activarea AMPK, inhibă creșterea micobacteriilor, ceea ce contribuie la diminuarea sarcinii bacilare la șoarecii tratați cu izoniazidă. La pacienții cu tuberculoză tratați cu metformină, s-a micșorat numărul cavităților pulmonare și s-a redus mortalitatea. Astfel, s-a presupus că acest preparat ar putea funcționa ca adjuvant în tratamentul antituberculos [8, 12, 15, 18].

Diabetul zaharat de tip 2 se asociază cu tuberculoza din cauza unui control glicemic inefficient, care amplifică statutul proinflamator. În cercetările in vitro s-a depistat că metformina controlează creșterea rezistenței *Mycobacterium tuberculosis* prin producerea de specii reactive ale oxigenului de mitocondrii și facilitarea fuziunii fagosom-lizozomi. Metformina nu se metabolizează prin citocromul P-450, de aceea nu interacționează cu rifampicina, care poate micșora eficacitatea terapiei antidiabetice. În schimb, rifampicina stimulează expresia TCO-1 și crește captarea hepatică a antidiabeticului și a glucozei. Biguanidele la pacienții cu diabet zaharat și tuberculoză cresc ni-

velul superoxiddismutazei (SOD), care se presupune că amplifică eficacitatea terapiei antituberculoase și reduce multiplicarea intracelulară a *Mycobacterium tuberculosis*. Impune prudență posibilitatea metforminei de a crește hipoxia tisulară și de a dezvolta lactacidoză în infecțiile pulmonare cronice, în care deja există o hipoxie.

Metformina și rifampicina stimulează expresia TCO-1, cu blocarea transcripției micobacteriilor. Superoxiddismutaza este un factor esențial în prevenirea rezistenței la izoniazidă, iar biguanida majorează activitatea SOD. Astfel, utilizarea metforminei s-a asociat cu controlul infecției și micșorarea severității maladiei. Preparatul, în doze de 1-1,5 g/zi, asociat cu insulina în schema standardizată de tratament antituberculos (H, R, E, Z), nu a crescut incidența lactacidozei [14].

În studii experimentale s-a arătat că metformina poate inhiba creșterea *Mycobacterium tuberculosis* printr-o cale dependentă de AMPK și reduce patologia pulmonară. Totodată, preparatul poate crește eficacitatea terapeutică a medicamentelor antituberculoase, precum izoniazida și etambutolul. Utilizarea metforminei la pacienții cu tuberculoză s-a asociat cu un control mai bun al infecției și scădere a severității bolii, cu o reducere a ratei infecției latente la bolnavii cu diabet zaharat. La persoanele cu diabet zaharat care utilizau metformină s-a constatat un risc redus de dezvoltare a tuberculozei active [20].

Tseng C.-H. (2018) a confirmat în studiul său faptul că utilizarea metforminei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a fost asociată cu un risc semnificativ mai scăzut de tuberculoză, îndeosebi la folosirea de peste 27 de luni sau la o doză cumulată de peste 817 mg. S-a estimat că acest efect ar putea fi datorat necesității unei perioade de expunere consecventă a organismului la metformină, pentru a modifica micromediul fiziologic al celulelor în scopul luptei împotriva micobacteriilor. Efectul de protecție mai puternic, observat în rândul utilizatorilor sistematici ai unei doze cumulative, a sugerat de asemenea că efectul protector al metforminei s-ar fi putut diminua, dacă medicamentul nu ar fi fost administrat în mod sistematic.

Mecanismele efectului protector al metforminei asupra infecției cu micobacterii pot fi multiple: inhibarea creșterii micobacteriilor prin inducerea producției mitocondriale de specii reactive de oxigen într-o manieră dependentă de AMPK; modificarea microbiotei intestinale, cu producerea de butirat (acid gras cu lanț scurt), care mediază răspunsul imun și reduce rezistența la insulină și obezitatea; inhibarea directă a complexului mitocondrial 1 al transportului de electroni, cu suprimarea producției de energie necesară creșterii bacteriene; blocarea sistemului de

fosforilare oxidativă a *Mycobacterium tuberculosis*; inhibarea ciclului acidului folic al micobacteriilor, similar cu trimetoprimul; blocarea gluconeogenezei în bacterii prin efectul său inhibitor asupra enzimei mitocondriale glicerofosfat dehidrogenază, care împiedică utilizarea de glicerol în ciclul Krebs, cu reducerea virulenței bacteriilor; inducerea formării complexului fagolizozomi prin activarea căii AMPK și eliberarea mediatorilor din neutrofile, pentru a atrage fagocitele în locul infecției; prevenirea diferențierii monocitelor în macrofage, cu împiedicarea accesului siturilor de supraviețuire la bacterii; inhibarea sintezei colesterolului în macrofage, cu afectarea intrării micobacteriilor în macrofage, ce previne absorbția și scurtează supraviețuirea bacteriilor; reducerea colesterolului pe membrana fagozomilor, cu disocierea proteinei de acoperire care conține aspartat de triptofan, și maturarea fagozomului, care la rândul său poate fuziona cu lizozomul și ucide bacteriile; efluxul de colesterol, pentru a preveni intrarea micobacteriilor în macrofage.

Așadar, metformina își poate exercita efectul preventiv asupra infecției tuberculoase prin efectele sale metabolice, imunologice și antibacteriene. Efectul potențial al metforminei ca terapie adjuvantă în tuberculoză ar putea crește eficacitatea medicamentelor antituberculoase. Totuși, capacitatea metforminei de a preveni declanșarea clinică a infectării cu micobacterii ar putea fi mai eficientă decât utilizarea preparatului pentru a trata boala [20].

Concluzii

În baza rezultatelor prezentate și a analizei literaturii de specialitate, putem concluziona:

1. Majoritatea pacienților internați au dezvoltat tuberculoză pe fundalul diabetului zaharat, preponderent de tip 2, preexistent în stare subcompensată sau decompensată cu complicații.

2. Absența în anamneză a diabetului zaharat necesită determinarea inițială a nivelului glucozei, pentru interpretarea adecvată a hiperglicemiei (existența unui diabet nediagnosticat sau rezultatul acțiunii preparatelor antituberculoase) ce poate surveni în prima săptămână de tratament specific.

3. Este argumentată trecerea la preparatele insulinei, preponderent la asocierea dintre insulinele cu acțiune ultrascurtă sau scurtă cu cele intermediare, ținând cont de evoluția tuberculozei și starea diabetului.

4. Controlul glicemic prin glucoza a jejun și postprandială a fost efectuat conform recomandărilor (săptămânal în faza intensivă – 2 luni), iar pentru o apreciere mai adecvată este recomandabil de a determina și hemoglobina glicozilată.

5. Metformina și asocierea ei cu insulina, în baza literaturii de specialitate, se consideră cel mai argumentat antidiabetic oral ce poate fi utilizat la pacienții cu diabet zaharat și tuberculoză.

6. Metformina se consideră cel mai adecvat antidiabetic oral pentru asocierea cu preparatele antituberculoase, datorită interacțiunilor minime farmacocinetice și farmacodinamice.

7. Diabetul zaharat reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea tuberculozei, inclusiv a formelor cu rezistență multiplă sau extinsă.

Bibliografie

1. Ali Nasir Siddiqui et al. Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly Observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study. In: *BioMed. Research International*, 2016, nr. 4, pp. 1-11.
2. Asfandiyar Khan Niazi, Sanjay Kalra. Diabetes and tuberculosis: a review of the role of optimal glycemic control. In: *J. Diabetes Metab. Disord.*, 2012; nr. 11, p. 28.
3. Baghaei P. et al. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. In: *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2013, nr. 12(1), p. 58.
4. Ganguly R.J. et al. Hyperglycemia induced by isoniazid preventive therapy. In: *J. Family Med. Prim. Care*, 2018, nr. 7(5), pp. 1123-1125.
5. Harries A.D. et al. Addressing diabetes mellitus as part of the strategy for ending TB. In: *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2016; nr. 110, pp. 173-179.
6. John N.M. et al. Effect of Anti-tubercular Drugs and Impact of Glycemic Status in Patients with Tuberculosis and Concomitant Diabetic-Tuberculosis Patients. In: *Ind. J. Pharm. Pract.*, 2017, nr. 10(2), pp. 125-128.
7. Jung Suk Han et al. Anti-tuberculosis Treatment-Induced Insulin Autoimmune Syndrome. In: *Ewha Med. J.*, 2016, nr. 39(4), pp. 122-124.
8. Lee Y-J. et al. The effect of metformin on culture conversion in tuberculosis patients with diabetes mellitus. In: *Korean J. Intern. Med.*, 2018, nr. 33(5), pp. 933-940.
9. Lin Y. et al. The change in blood glucose levels in tuberculosis patients before and during anti-tuberculosis treatment in China. In: *Glob. Health Action*, 2017; nr. 10(1): 1289737.
10. Lin Y. et al. *Management of diabetes mellitus-tuberculosis: a guide to the essential practice*. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2018. 90 p.
11. Lindsey te Brake H.M. et al. Rifampicin Alters Metformin Plasma Exposure but Not Blood Glucose Levels in Diabetic Tuberculosis Patients. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2019, nr. 105 (3), pp. 730-737.
12. Marupuru S. et al. Protective effect of metformin against tuberculosis infections in diabetic patients: an observational study of south Indian tertiary health-care facility. In: *Brazil. J. Infect. Dis.*, 2017, nr. 21 (3), pp. 312-316.
13. Munoz-Torrico M, et al. Diabetes is Associated with Severe Adverse Events in Multidrug-Resistant Tuberculosis. In: *Arch. Bronc.*, 2017, nr. 53, pp. 245-250.
14. Novita B.N. et al. Metformin use in tip 2 Diabetes mellitus Tuberculosis co-infection and the risk of lactic acidosis: a case risk-study. In: *J. Infect. Pul. Dis.*, 2017, nr. 3(2).
15. Padmapriyadarsini C. et al. Evaluation of metformin in combination with rifampicin containing antituberculosis therapy in patients with new, smear-positive pulmonary tuberculosis (METRIF): study protocol for a randomized clinical trial. In: *BMJ Open*, 2019; nr. 9(3): e024363.
16. Ruslami R. et al. Pharmacokinetics of Antituberculosis Drugs in Pulmonary Tuberculosis Patients with Type 2 Diabetes. In: *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, nr. 54(3), pp. 1068-1074.
17. Shewade H.D. et al. Effect of glycemic control and type of diabetes treatment on unsuccessful TB treatment outcomes among people with TB-Diabetes: A systematic review. In: *PLoS One*, 2017; nr. 12(10): e0186697.
18. Singhal A. et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. In: *Science Translational Medicine*, 2014, nr. 6, p. 263.
19. Suryanarayana R. et al. Clinicopharmacological evaluation of drug interaction between rifampicin and glyburide in Tuberculosis patients with Type II Diabetes. In: *J. Dent. Med. Sci.*, 2014, nr. 13(2), pp. 81-84.
20. Tseng Chin-Hsiao Metformin Decreases Risk of Tuberculosis Infection in Type 2 Diabetes Patients. In: *J. Clin. Med.*, 2018, nr. 7(9), p. 264.
21. Yorke E. et al. The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes. In: *Tuberc. Res. Treat.*, 2017, nr. 20, pp. 1701-2578.

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md