

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI DIABETUL ZAHARAT – REVISTA LITERATURII

Cebanu Mariana¹

1 – IP USMF "N. Testemițanu"

Rezumat

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună, polisindromică, de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fundalul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinată genetic și asociată cu hiperproducere de autoanticorpi. Manifestările clinice ale LES sunt diverse și nespecifice, deseori, subtile, suprapunându-se cu simptomele ale altor boli autoimune, inclusiv ale sistemului endocrin. Diabetul zaharat (DZ) este prezent la pacienții cu lupus ca o comorbiditate și poate afecta aceleași sisteme ca și LES, de aceea pacienții cu lupus și diabet zaharat pot prezenta simptome comune ambelor patologii. Articolul prezent, abordează aceste două patologii cu referire la rezultatele cercetărilor ultimilor ani și sinteza datelor referitor la incidență, etiopatogenie, factori de risc, dificultăți de diagnostic și tratament. Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic, diabet zaharat, incidență

Summary

Systemic lupus erythematosus and diabetes mellitus – literature review

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a poly syndromic, autoimmune disease of unknown etiology, which develops due to imperfect immunoregulatory processes, genetically determined and associated with overproduction of autoantibodies. Clinical manifestations of SLE are diverse and unspecific, often subtle, signs overlapping with other autoimmune diseases, including of endocrine system. Diabetes mellitus (DM) is present in patients with lupus as a comorbidity and affect the same systems as SLE, and therefore patients with lupus and diabetes may have symptoms common to both pathologies. Current article, address these two pathologies with reference to the latest research results and is a synthesis of data on incidence, etiopathogenesis, risk factors, diagnostic and treatment difficulties.

Keywords: systemic lupus erythematosus, diabetes mellitus, incidence

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună, polisindromică, de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fundalul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducere de autoanticorpi [4]. Manifestările clinice în lupus sunt determinate de gradul de implicare a organelor în procesul patologic. Sistemele, cel mai frecvent afectate sunt: musculo-scheletal, sistemul nervos central și periferic, respirator, cardio-vascular, renal, cutanat, seroasele și hemopoetic. Tractul gastro-intestinal, inclusiv pancreasul, sunt mai rar implicate. Inflamația imună în diferite organe și țesuturi este determinată de dereglările imunologice, care presupun afectarea atât a imunității congenitale cât și a celei dobândite [20]. Manifestările clinice ale LES sunt diverse și nespecifice, deseori, subtile, suprapunându-se cu semne ale altor boli autoimune. Factorii patogenetici, care cauzează lupusul rămân necunoscuți, deși în mare parte sunt imunologici, ei sunt influențați și modificați de mai multe sisteme așa ca sistemul endocrin și cel de coagulare.

Din motiv că etiologia LES rămâne încă necunoscută, este oportună evaluarea factorilor de risc presupuși, ca sexul, hormonii steroizi (estrogenii) sau gonadotropi așa ca prolactina, care încă pot avea rol în prezentarea clinică diferită și severitatea bolii [9]. Factorii de mediu, medicamentele, alimentația și toxinele pot fi, de asemenea, implicați în patogeneza și evoluția lupusului. Deși lupusul este în mare măsură asociat cu răspunsul imun specific, condiționat de expresia genelor din regiunea CMH clasa II și III, în prezent sunt descoperite și asocieri genetice care includ și alte locusuri. A fost stabilit că, alelele, codificate de CMH clasa II, au fost asociate mai frecvent

cu anumite grupe de autoanticorpi la pacienții cu deficit genetic al complementului, și care dezvoltă variante ale lupusului cu caracteristici clinice specifice [9].

Pacienții cu LES prezintă multiple complicații, datorate fie însăși bolii, fie tratamentului. În ultimul deceniu, se înregistrează o speranță la viață a pacienților cu lupus de circa 90% la 5 ani, iar după 10 ani de cca 80%, ceea ce duce la creșterea incidenței complicațiilor și comorbidităților lupusului cum sunt ateroscleroza accelerată sau apariția malignităților la o vârstă mult mai tânără [16]. Lupusul eritematos sistemic, deseori coexistă cu alte patologii autoimune, care complică evoluția bolii, cum sunt tiroidita Hashimoto [15], miastenia gravis [18] și insuficiența ovariană precoce [11]. În literatură, sunt descrise cazuri unice privitor la sindromul de rezistență la insulină de tipul B la pacienții cu boli difuze ale țesutului conjunctiv, în particular cu LES, care ar putea fi determinat de dezvoltarea anticorpilor împotriva receptorilor insulinici [19]. Acești anticorpi sunt, în majoritatea cazurilor de tipul Ig G și mai rar de tip Ig M și pot avea acțiune agonistă, însă mai frecvent antagonistă, asupra receptorilor insulinici, determinând un statut hiperglicemic și o rezistență severă la insulină, în pofida dozelor mari de insulină exogenă [5].

Diabetul zaharat (DZ) este prezent la pacienții cu lupus ca o comorbiditate, iar în cadrul DZ se conturează afectări organice comune LES [2].

Mecanismele autoimune dau o explicație plauzibilă pentru apariția diabetului zaharat în lupus, ce se regăsește în asocierea diabetului cu alte boli autoimune prin demonstrarea serologică a anticorpilor specifici de organe. Într-un articol mai vechi [6],

a fost prezentat cazul unui pacient cu lupus eritematos sistemic însoțit de diabet zaharat, care prezenta anticorpi împotriva celulelor pancreatice insulare. Aceasta presupune, că activitatea autoimună poate juca un anumit rol în etiologia diabetului zaharat, în particular DZ tip 1, cercetând pe larg antigenele HLA în studiile recente, care au arătat o posibilă legătură genetică între DZ și LES [6].

Rezultatele studiilor de la sfârșitul secolului XXI, au concluzionat că, atât în lupus cât și în diabetul zaharat tip 1, depistarea auto-anticorpilor poate servi ca markeri predictivi ai DZ, deoarece această patologie se caracterizează prin distrucția mediata de limfocite a celulelor beta producătoare de insulină din insulele pancreatice Langerhans. Deoarece distrucția tisulară în DZ tip 1 este primar mediata de limfocitele T CD4⁺, manifestarea clinică a bolii este deseori precedată de prezența auto-anticorpilor împotriva antigenelor specifice celulelor insulare pancreatice, așa ca insulina, glutamat decarboxilaza sau proteina 2 insulinom - asociată, protein-tirozin fosfataza (IA-2). Prezența auto-anticorpilor împotriva a oricăror două din aceste auto-antigene s-ar putea asocia cu riscul dezvoltării diabetului zaharat clinic manifest în următorii 10 ani [8].

În lupusul eritematos sistemic, diabetul zaharat poate fi de tipul 1, de tipul 2 sau indus de tratamentul cu glucocorticosteroizi. Un interes deosebit prezintă complicațiile comune ale LES și DZ. Spre exemplu, manifestările renale, neurologice și oculare pot fi datorate atât lupusului, diabetului cât și ambelelor afecțiuni, aceasta creînd dificultăți în managementul lor, deoarece acești pacienți necesită nu doar tratament cu imunosupresoare pentru lupus, dar și un control riguros al glicemiei pentru prevenirea complicațiilor. Prin urmare, este importantă abilitatea de a diferenția geneza manifestărilor clinice și paraclinice la pacienții cu ambele patologii [21].

Diabetul zaharat este un factor de risc recunoscut pentru patologia cardio-vasculară și renală, iar importanța diagnosticării și monitorizării lui în lupus este unanim recunoscută. Astfel, DZ evaluat ca unul din itemii scorului de lezare a organelor Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index, a fost prezent la 3% dintre pacienții studiului Birmingham, unul dintre cele mai largi studii asupra lupusului, pentru comparație, tot în acest studiu, sistemul musculo-scheletal a fost afectat la 15% dintre pacienți, fiind pe primul loc [7]. Cu toate că DZ are o incidență mult mai mică, asocierea lui în LES agravează evoluția bolii într-o măsură mai mare și presupune dizabilitate precoce.

Din literatura de specialitate, am decelat un număr mic de date referitor la incidență, mecanisme patogenetice, factori de risc și evoluția naturală a diabetului zaharat în cadrul lupusului.

În studiul recent (M. Petri, 2013) asupra 1944 de pacienți cu LES [13], au fost evaluați incidența și factorii de risc pentru diabetul zaharat. Diabetul, a fost identificat la 59 (3%) din pacienți, ceea ce este în concordanță cu datele prezentate și de alte studii mai vechi [7]. Din cercetare a fost concluzionat că, incidența DZ a fost mai mare la persoanele de rasă albă (55% caucazieni), de sex feminin (96%), cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani (32%), cu IMC între 25-30 kg/m² (42%) și tratament cu Prednisolon în doze mai mari de 7,5 mg/zi (71%). Mai mult de atât, studiul oferă evidențe în privința unei rate mai mici a diabetului la pacienții care au primit tratament cu hidroxiclo-rochină (Plaquenil) [13].

Tratamentul de bază a lupusului eritematos rămâne a fi cu gluco-corticosteroizi sistemici, doza cărora depinde severitatea, recurența și complicațiile bolii, urmați de imunosupresoare, anticoagulante și antiagregante. Însă, orice pacient ce urmează tratament cu GCS, este predisus la toleranță scăzută la glucoză și oportunitate de a dezvolta diabet zaharat. Aceasta se explică prin aceea că, glucocorticosteroizii pot induce rezistență intra- și extrahepatică la insulină, reduc transportul glucozei în adipocite și miocite și induc apoptoza celulelor beta pancreatice, ce se poate traduce prin scăderea secreției de insulină [22]. Mai mult de atât, GCS pot reduce expresia GLUT-2 și creșterea apetitului ceea ce duce la obezitate [17]. Toate aceste fenomene, se presupun a fi tranzitorii și persista doar pe parcursul administrării tratamentului cu GCS în doze medii și mari. Studiile au arătat că riscul de diabet, obezitate și complicații cardiovasculare, crește la pacienții cu tratament de durată prin majorarea dozei cumulative. Studii, care au abordat această problemă sunt puține, iar rezultatele controversate. De notat că, numărul pacienților cu LES și tratament cu GCS este în creștere, la nivel mondial, inclusiv și în Republica Moldova, unde incidența anuală este de 2,6 cazuri la 100 mii populație (Biroul Național de Statistică din Republica Moldova, 2013), ceea ce dictează necesitatea studierii aprofundate a acestei probleme.

Analiza atentă a rezultatelor afișate, a evidențiat câteva studii mici [22, 1], efectuate în ultimii ani, care au avut ca scop cercetarea incidenței și factorilor asociați cu diabetul zaharat indus de tratamentul cu gluco-corticosteroizi (DZ GCSI) la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Unul din ele a inclus 81 de pacienți cu LES, care au primit tratament cu prednisolon în doze mari (≥ 1 mg/kg/zi), dintre care 21 (25,9%) de pacienți au dezvoltat DZ GCS după o durată medie a tratamentului de $38,4 \pm 12,8$ zile [3]. Analiza univariată a datelor din cercetare a evidențiat că factorii care cresc riscul de a dezvolta DZ GCSI sunt vârsta după 40 de ani (47 vs. 32 ani la cei fără diabet, $p < 0,05$), istoricul familial de DZ și tratamentul asociat cu Micofenolat de mofetil. În același timp, rezultatele altui studiu (M. Petri, 2013) [13], au dovedit că tratamentul cu Hidroxichlorochină a avut rol protector pentru DZ (RR=0,6, $p=0,067$). Cauza creșterii incidenței DZ la pacienții tratați cu MFM este necunoscută, însă a fost emisă ipoteza că acesta ar putea interfera cu secreția de insulină [12].

Într-un alt studiu [22], au fost cercetate caracteristicile clinice și factorii de risc pentru hiperglicemie la 146 de femei cu LES. Rezultatele au demonstrat că vârsta mai mare de 35 ani și tratament cu glucocorticoizi în doze mari (> 30 mg/zi prednisolon) sunt factori de risc pentru hiperglicemie, prin prezența hiperglicemiei la 46 (31%), inclusiv diabet zaharat la 21 (14%) și scăderea toleranței la glucoză la 25 (17,1%) pacienți și se caracterizează prin rezistență la insulină și reducerea funcției celulelor beta pancreatice. Acest studiu sugerează că concentrația plasmatică a glucozei necesită monitorizare regulată, iar testul oral de toleranță la glucoză trebuie recomandat la toți pacienții cu lupus în prezența factorilor de risc pentru hiperglicemie [10].

În baza materialului analizat, am decelat că, majoritatea studiilor s-au axat pe DZ GCSI și relația dintre durata tratamentului cu GCS și doza lor zilnică. Jung et al. și Panthakalam et al. [23, 14] au depistat în studiul lor o incidență de 12,6%, respectiv 8,8% de cazuri de DZ glucocorticoid-indus după o durată medie de tratament de 24 de luni. Mecanismul potențial al rezistenței insulinice, în aceste cazuri, fiind scăderea secreției insulinei la

administrarea dozelor mari de corticosteroizi. Acest efect poate fi amplificat și de alte preparate imuno-supresoare, cum sunt Cyclosporina sau Tacrolimusul, acționând prin inducerea apoptozei celulelor beta pancreatice. Deși efectele cortico-steroidilor asupra echilibrului glucozei, sunt cunoscute, cercetările recente au evidențiat o asociere dintre instalarea DZ și administrarea terapeutică a megadozelor de GCS prin puls terapie.

În concluzie, diabetul zaharat are o incidență relativ mare la pacienții cu lupus eritematos sistemic, predominând DZ indus de tratamentul cu gluco-corticosteroizi. Dat fiind faptul că DZ nu doar complică evoluția lupusului, dar reprezintă și un factor

de risc independent pentru patologia cardio-vasculară și renală, este necesar un grad înalt de vigilență, în vederea prevenirii DZ GCSI, din partea medicilor reumatologi, asupra pacienților ce primesc tratament cu GCS, în particular cu LES, în conlucrare cu medicii endocrinologi, pentru prevenirea complicațiilor secundare ale DZ, deja instalat. Din acest punct de vedere, este primordial monitorizarea glicemiei post-prandiale și a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) la pacienții cu LES și cu factori de risc pentru DZ așa ca tratamentul cu doze mari de GCS, vârsta peste 35 de ani, istoricul familial de DZ și tratamentul cu Mycofenolat de mofetil pentru a aplica tratament adecvat.

Bibliografie

1. CLORE JN, THURBY-HAY L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009; 15:469-74.
2. CORTES S, CHAMBERS S, JERÓNIMO A, ISENBERG D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus - analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *Lupus.* 2008 Nov; 17(11):977-80.
3. CURTIS J.R. et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:420-6.
4. DANIEL J. W., BEVRA H. H. *Dubois Lupus Erythematosus.* Seventh edition, 2007; 16.
5. FLIER J.S. et al. Characterization of antibodies to the insulin receptor: a case of insulin resistant diabetes in man. *Clin Invest.* 1976; 58:1442-9.
6. FRUMAN L. S. Diabetes Mellitus, Islet-Cell Antibodies, and HLA-B8 in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Dis Child.*, 1977; 131(11):1252-1254.
7. GORDON C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Oxford journals. Rheum.* 2002; 41(10):1095-1100.
8. KAREEM L. G., ROBINSON W. H., STEINMAN L., UTZ P. J. High-throughput Methods for Measuring Auto-antibodies in Systemic Lupus Erythematosus and other Autoimmune Diseases Autoimmunity. June 2004; Vol. 37 (4): 269-272.
9. LAHITA G.R. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Systemic lupus erythematosus textbook 5-th edition,* 2011; 30: 525.
10. MELE T.S., HALLORAN P.F. The use of Mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology.* 2000; 47:215-45.
11. MONCAYO-NAVEDA H. et al. Organ-specific antibodies against ovary in patients with systemic lupus erythematosus. *American Journal of obstetrics and gynecology* 1989; 160: 1227-1229.
12. MOJDEH ZABIHI Y., SAEIDEH S. Risk factors of glucocorticoid-induced diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus. *GMJ.* 2013;2(2):39-43
13. PETRI M., MAGDER L. Association between Hydroxychloroquine exposure and incidence of diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus. 28/2013.
14. PANTHAKALAM S., et al. The prevalence and management of hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J.* 2004; 49(4):139-41.
15. PYNE D., ISENBERG D. A. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (1): 70-2.
16. RICARD C. et al. Systemic lupus erythematosus. *EULAR online courses.* 2007-2009.
17. TRYFON S., PAPANAS N. Corticosteroid-induced diabetes in patients with chronic obstructive disease. *Clin Pulm Med.* 2008; 15:127-31.
18. VAIPOULOS G. et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 1994; 70: 741-5.
19. VARGAS I. et al. Insulin resistant diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus. *Case Rep Clin Pract Rev,* 2005; 6: 203-206.
20. VASUDEVAN A. R., GINZLER E. M. Clinical features of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology 5th edition.* 2010; Connective tissue disorders, p.1229.
21. VASUDEVAN A. R., GINZLER E. M. Clinical features of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology 5th edition.* 2010; Section 10, Connective tissue disorders pp.1244-1245.
22. ZENG Y. J. et al. Characteristics and risk factors for hyperglycemia in Chinese female patients with systemic lupus erythematosus. 10/2010; 19(11): 1344-50.
23. JUNG L. You, KWANG-HOON J., SE-JIN K. Prevalence and risk factors of glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus. *Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting,* 2010.

TOLERANȚA ALTERATĂ LA GLUCOZĂ SE ASOCIAZĂ CU UN PROGNOSTIC NEFAVORABIL LA BOLNAVII CU INFARCT MOCARDIC ACUT

Lilia David¹, Aurel Grosu¹, Veronica Țurcanu¹, Olimpia Gherman¹

1 - Institutul de Cardiologie, Chișinău, Moldova

Proporția subiecților cu tulburări de glicoreglare necunoscute anterior este destul de mare printre bolnavii cu infarct miocardic acut (IMA). Prognosticul post-infarct al pacienților (P) cu toleranță alterată la glucoză (TAG) este puțin studiat. Am analizat evoluția IMA pe termen lung la P cu TAG versus subiecții cu toleranță normală la glucoză (TNG) și cu diabet zaharat cunoscut (DZ).

Material și metode.

Lotul de studiu l-au alcătuit 392 P ci IMA spitalizați consecutiv timp de 2 ani în Clinica de cardiologie care au supraviețuit spre externare, 296 fără diabet (nD) și 96 cu DZ. Subiecții nD au

fost supuși unui test oral standard de toleranță la glucoză (ziua 10 a bolii) care a stabilit TNG la 170 (57,4%) P, toleranță scăzută (TSG) la 106 (35,8%) și DZ nou depistat (DZN) la 20 (6,8%). P au fost separați în trei grupuri: cu TNG, TAG (TSG+DZN)