Diabetes Mellitus Patogenezinde *Toxoplasma gondii*'nin Rolü

Arş. Gör. Hasan YÜCEL, Doç. Dr. Emine KIR BİÇER
Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, HATAY

DOI: <http://dx.doi.org/10.29228/tjdn.56790>

Derleme

Özet

Toxoplasma gondii (*T. gondii*), dünya çapında önemli bir hastalığın etken parazitidir. Bu zorunlu hücre içi parazit, pankreas dahil olmak üzere herhangi bir çekirdekli hücreyi enfekte edebilir ve çoğalabilir. İnsülin, pankreas tarafından salgılanan ve kan şekeri konsantrasyonunu kontrol etmekten sorumlu bir hormondur. İnsülin üretiminin eksikliği, diabetes mellitus gelişiminde rol oynamaktadır. Diyabetes mellitus dünya çapında bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Artan salgını açıklamak için obezite, fiziksel hareketsizlik ve diyet kalıpları gibi potansiyel nedenler öne sürülse de, tanımlanamayan çevresel belirleyiciler de olabilir. Yeni gelişen bu araştırma alanı bulaşıcı ve çevresel patojenlerin diyabetle ilişkisini incelemeye başlamaktadır. Özellikle bu patojenler düşük dereceli inflamasyona neden olarak tip 2 diyabet (T2DM) riskini ve gelişimini kolaylaştırır. Ancak bu teori üzerine yapılan çalışmalar halen yetersizdir. Bu derleme, T2DM'ye yol açan inflamasyon sürecinde *T. gondii*'nin rolüne ilişkin mevcut bilgileri ele almakta, *T. gondii* ve T2DM arasındaki ilişkiyi açıklayan mevcut çalışmaları incelemekte ve gelecekteki çalışmalar için *T. gondii*'nin T2DM üzerindeki rolünü belirlemek için önerilerde bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus; *Toxoplasma gondii*; Etiyoloji

Abstract

Toxoplasma gondii (*T. gondii*) is the causative parasite of an important worldwide disease. This obligate intracellular parasite can infect and replicate inside any nucleated cells including those of pancreas. Insulin is a hormone secreted by the pancreas and is responsible for controlling blood glucose concentration. Deficiency of insulin production accounts for the occurrence of diabetes mellitus. Diabetes mellitus continues to be a major challenge for public health authorities worldwide. While potential causes such as obesity, physical inactivity, and dietary patterns have been proposed to explain the growing epidemic, there may also be unidentified environmental determinants. However, the studies on this theory are still insufficient. This review addresses the existing knowledge of the role of *T. gondii* in the inflammation process leading to T2DM, examines the current studies describing the relationship between *T. gondii* and T2DM, and makes recommendations for future studies to determine the role of *T. gondii* in the pathogenesis of T2DM.

Keywords: Diabetes Mellitus; *Toxoplasma gondii*; Etiology

Giriş

Diabetes Mellitus, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun yetersizliği, yokluğu ve/veya eksikliği sonucu ortaya çıkan, hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklar, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların geliştiği morbidite ve erken mortalite riski ile bakım maliyeti oldukça yüksek, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır (Amerikan Diabetes Association[ADA], 2020). Diyabet dünya genelinde görülen en yaygın hastalıklar arasındadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2021 raporunda; dünyada 537 milyon diyabetli (20- 79 yaş) olduğu tahmin edilmekte olup, bu sayının 2030

Sorumlu Yazar

Hasan YÜCEL

Tel:05437626460

E-mail:

hsnycl01@gmail.com

Hasan YÜCEL

ORCID: 0000-0001-9157-1594

Emine KIR BİÇER

ORCID: 0000-0002-4773-9393

Geliş tarihi: 15.11.2021

Kabul tarihi: 29.12.2021

yılında 643 milyon, 2045 yılında 783 milyona ulaşacağını söylemektedir (International Diabetes Federation [IDF], 2021). Ülkemizde Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi (TURDEP – II) verilerine göre, diyabet görülme sıklığı 20 yaş üstü grupta % 13,7 olarak bildirilmiştir (Satman vd., 2013).

Diyabet ve glukoz metabolizmasının bozukluklarının tanı ve sınıflamasında Diyabet Tanı ve Sınıflamasında Uluslararası Uzmanlar Komitesi, Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından çeşitli kriterler yayınlanmış, ADA'nın 2014 yılında güncellenen kriterlerine göre diabetes mellitus dört klinik kategoride sınıflandırılmıştır. Bu kategorilere göre bunlardan üçü (tip 1 diyabet (T1DM), tip 2 diyabet (T2DM) ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM)) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (İmamoğlu vd., 2015; TEMD 2020).

Uzmanlara göre, hem T1DM hem de T2DM diyabette çeşitli genetik ve çevresel faktörler, β -hücre kütlesi ve fonksiyonunu azaltır. T1DM'lilerin birinci derece akrabalarının prospektif olarak izlendiği çalışmalarda iki veya daha fazla adacık otoantikorunun sürekli pozitif çıkmasının, klinik hiperglisemi ve diyabet gelişimini öngördüğü bilinmektedir. T1DM'de mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise non- otoimmün β - hücre yıkımı söz konusudur. Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β - hücre hasarı başlar. β - hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet sempoizmaları ortaya çıkar. T2DM etyolojisinde, hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukozun hücre içinde kullanılamadığı insülin direnci, pankreasın kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeterli kadar insülin salgılayamadığı insülin sekresyonunda azalma ve gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salınan ve insülin sekresyonunu stimüle eden inkretin hormonundaki yetersizlikler sayılabilir.

Bunların dışında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması, glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojide rol oynar. Ek olarak son yıllarda pek çok çalışma bağırsak mikrobiyomunu tip 2 diyabet ve obezite gibi yaygın hastalıkların gelişimi ile ilişkilendirmiştir (TEMD, 2020). Bunun yanı sıra bazı insan vücuduna yerleşen parazitlerin de T2DM oluşumuna katkıda bulunduğuyla ilgili araştırmalar literatürde mevcuttur. Toxoplasma gondii (*T. Gondii*), insanlarda ve diğer sıcak kanlı hayvanlarda kozmopolit bir dağılım gösteren zorunlu hücre içi protozoon parazitidir. İnsanlara bulaşma, kediler tarafından çevreye saçılan *T.gondii* oöhistlerinin yutulması veya enfekte hayvanların etlerinin yenmesi yoluyla gerçekleşir. Kronik hepa-tit B'li hastalar, toksoplazmoz gibi diğer bulaşıcı hastalıklara ya-kalanma riski altındadır ve malign neoplazmaları veya diabetes mellitusu olan hastalar, radyoterapi veya kemoterapinin neden olduğu immünosupresyon veya metabolik bozukluklar nedeniyle *T. gondii* ile kolayca enfekte olurlar (Mehtap, Özcelik, ve Özpinar 2018; Shin vd., 2009). *T. gondii* ayrıca psikiyatrik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (Özpinar vd., 2020)

Yapılan çalışmada, diyabetik gebe kadınlarda anti-*T. gondii* IgM ve IgG antikor prevalansının diyabetik olmayan kontrol gebe kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemiştir (Saki, Shafieenia, ve Foroutan-Rad, 2016).

Başka bir çalışmada 200 diyabetik hasta (T2DM) üzerinde yapılan çalışma-da, hastaların %53'ünde Toksoplazma IgG pozitifliği ve %13'ünde Toksoplazma IgM pozitifliği saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar toksoplazmoz ile T2DM arasındaki ilişkiyi gözlemiştir (Özcelik, Alim ve Özpinar, 2020). Diğer bir çalışmada diyabet hastalarında ve kontrol deneklerinde *T. gondii* serop-revalansı incelenmiş ve *T. gondii* enfeksiyonunun risk faktörleri ve olası bulaşma yolları belirlenmiştir. T1DM hastalarında (%16,50) kontrol deneklerinden (%11,50) anlamlı olarak daha yüksek *T.gondii* seroprevalansına sahip olduğu, T2DM hastaları (%23,50) kontrol deneklerinden (%11,75) anlamlı olarak daha yüksek *T. gondii* seroprevalansına sahip olduğu ve GDM hastaları (% 21.25) kontrol deneklerinden (%12.00) anlamlı olarak daha yüksek *T. gondii* seroprevalansına sahip olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak *T. gondii* enfeksiyonu ile üç tip diabetes mellitus (T1DM, T2DM ve GDM) arasındaki ilişkinin serolojik kanıtı çalışma ile gösterilmiştir (Li vd., 2018).

Diyabet bağışıklık sistemini etkileyen hücresel ve sistemik bir hastalıktır. Bu nedenle diyabetik hastaların protean enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artmaktadır. Diyabetli kişilerde *T. gondii* enfeksiyonuna karşı spesifik antikorların varlığı ELISA yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Sonuçlar 205 diyabetik denekten 145'inin (%70.3) seropozitif olduğunu göstermiştir. Diyabet ve yarı pişmiş et tüketiminin toksoplazmoz olasılığını artırdığı saptanmıştır (Jafari Modrek vd., 2015).

T1DM bir grup hastada *T. gondii* seroprevalansını araştırmak için yapılan çalışmada *T. gondii* antikorları, 60 tip I diyabet hastası ve 60 kontrolde ELISA tekniği kullanılarak serolojik olarak test edilmiştir. Diyabetli hastalarda toksoplazmozun genel seroprevalansı %45,0 olarak saptanmıştır. Az pişmiş et tüketimi, kedilerle temas ve toprakla temas ile *T. gondii* seroprevalansı (*T. gondii* enfeksiyonunun olası risk faktörleri) arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Khatab vd., 2019).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Helicobacter pylori ve Cocksakie B4 virus gibi enfeksiyöz ajanların diyabet ile ilişkili bulunmaları *T.gondii*'nin de diyabet için muhtemel bir neden olabileceğini düşündürmüştür (Majidani vd., 2016). Kore'de hastaneye başvuran 1265 kişi üzerinde yapılan çalışmada anti-Toxoplasma seropozitifliğinin diyabetle ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Shin vd., 2009). Avustralya'da yayımlanan derle-medea araştırmacılar "toksoplazmik tip 2 diyabet" adında yeni bir çalışma alanı önermişlerdir (Nosaka, Hunter ve Wang, 2016). Ülkemizde Karakullukçu ve arkadaşlarının araştırmasında diyabet hastalarındaki seropozitiflik oranı, diyabet olmayanlara göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksektir. Ortaya çıkan bu ilişkinin mekanizmasının ileri çalışmalarla ortaya konulması gerekmektedir (Karakullukçu, 2021).

T. gondii enfeksiyonu ile T2DM arasındaki olası ilişkiyi göstermek üzere birkaç vaka kontrol epidemiyolojik çalışma yayınlanmıştır (Gökçe vd., 2008; Saki vd., 2016; Shih vd., 2013; Siyadatpanah vd., 2013). Bu çalışmaların çoğu İran gibi daha az gelişmiş ülkelerde yapılmış ve araştırma sonuçları *T. gondii* enfeksiyonu ile T2DM arasında genel olarak pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Gökçe ve arkadaşlarının tip 2 diyabetli 807 hasta ile 250 sağlıklı kontrol grubu arasında anti-*T.gondii* seropozitiflik oranlarını IgG ve IgM ELISA kitlerini kullanarak yaptıkları çalışmada T2DM grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık IgG antikorları bulunmuştur. T2DM'li hastaların 19'unda (%2.4) ve sadece dört kontrolde (%1.6, P=0.3) IgM antikorları da bulunmuş, diyabet süresi ile *T. gondii* IgG seropozitifliği arasında çarpıcı bir ilişki gözlenmiştir (Gökçe vd., 2008).

T2DM, alta yatan bir subklinik inflamasyonla birlikte insülin direncine neden olan bozulmuş pankreas β -hücre fonksiyonu ile karakterize edilir. Birçok rapor, obezite ve insülin direncinin, IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ ve TNF- α gibi yüksek dolaşımdaki inflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve diyabetteki metabolik anormalliklerin ortaya çıkma olasılığını artırdığını ileri sürmektedir. Akabinde T2DM'nin klinik ekspresyonuna yol açan bu uzun süreli düşük dereceli inflamasyona olası bir katkı, protozoan parazit *T. gondii*'dir (Nosaka vd., 2016).

Sonuç olarak; bağışıklık sistemi baskılanmış diyabetli hastalarda, bağışıklık sistemi normal olan bireylerde daha nadir görülen toksoplazmoz gibi fırsatçı enfeksiyonlara daha sık rastlanmaktadır. Bu kişiler hem enfeksiyonlara daha yatkındır hem de daha önce geçirilmiş olan toksoplazmozun reaktivasyon riski bu hastalarda daha yüksektir. Bu nedenle; bu hastaların belirli periyotlarla *T. gondii* açısından değerlendirilmeleri, *T. gondii* enfeksiyonu ile T2DM arasında daha sağlam bir bağlantı sağlamak için ortaya çıkan bu ilişkinin mekanizmasının ileri çalışmalarıyla ortaya konulması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. (2020). Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care, 43(Suppl 1), S1-S2. doi:10.2337/dc20-Sint. PMID: 31862741. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31862741> (Erişim Tarihi: 01.06.2021)
2. International Diabetes Federation. (2021). Diabetes Atlas. 10th edition, <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (Erişim tarihi: 21.11.2021)
3. Gokce, C., Yazar, S., Bayram, F., Gundogan, K., Yaman, O., & Sahin, I. (2008). Anti-Toxoplasma gondii antibodies in type 2 diabetes. The National Medical Journal of India, 21(1), 51.
4. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED). Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2020. Ankara: TEMD Yayınları.
5. İmamoğlu, Ş., Satman, İ., Akalın, S., Salman, S., & Yılmaz, C. (2015). Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus: Ankara, Pelin Ofset Matbaacılık.
6. Jafari Modrek, M., Saravani, R., Mousavi, M., Salimi Khorashad, A., & Piri, M. (2015). Investigation of IgG and IgM antibodies against Toxoplasma gondii among diabetic patients. International Journal of Infection, 2(3).
7. Karakullukçu, S. (2021). Trabzon'da 20 Yaş ve Üzeri Bireylerde Toksoplazmoz Seroprevalansı. Mikrobiyol Bul, 55(2), 233-247.
8. Khattab, H. M., El Bassiouni, S. O., Abuelela, M. H., & Abd Elsalam, D. O. (2019). Seroprevalence of Toxoplasma gondii among a group of Egyptian patients with type I diabetes mellitus. Bulletin of the National Research Centre, 43(1), 1-7.
9. Li, Y.-X., Xin, H., Zhang, X.-Y., Wei, C.-Y., Duan, Y.-H., Wang, H.-F., & Niu, H.-T. (2018). Toxoplasma gondii infection in diabetes mellitus patients in China: seroprevalence, risk factors, and case-control studies. BioMed research international, 2018.
10. Majidani, H., Dalvand, S., Daryani, A., Galvan-Ramirez, M. d. I. L., & Foroutan-Rad, M. (2016). Is chronic toxoplasmosis a risk factor for diabetes mellitus? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 20, 605-609.
11. Mehtap, A., Özcelik, S., & Özpınar, N. (2018). Seroprevalence of Toxoplasma gondii in patients receiving cancer treatment. Cumhuriyet Medical Journal, 40(1), 19-24.
12. Nosaka, K., Hunter, M., & Wang, W. (2016). The role of Toxoplasma gondii as a possible inflammatory agent in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus in humans. Family Medicine and Community Health, 4(4), 44-62.
13. Özcelik, S., Alim, M., & Özpınar, N. (2020). Detection of Toxoplasma gondii infection among diabetic patients in Turkey. Clinical Epidemiology and Global Health, 8(3), 899-902.
14. Özpınar, N., Özcelik, S., Yılmaz, N., Yelboğa, Z., & Kaya, T. (2020). Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection among psychiatric diseases. International refereed academic journal of sports, health and medical sciences, cilt.34, no.478117, ss.52-60.
15. Saki, J., Shafieenia, S., & Foroutan-Rad, M. (2016). Seroprevalence of toxoplasmosis in diabetic pregnant women in southwestern of Iran. Journal of Parasitic Diseases, 40(4), 1586-1589.
16. Satman, İ., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dincag, N., ... Canbaz, B. (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European Journal of Epidemiology, 28(2), 169-180.
17. Shih, Y.-L., Ho, K.-T., Tsao, C.-H., Chang, Y.-H., Shiau, M.-Y., Huang, C.-N., & Yang, S.-C. (2013). Role of cytokines in metabolism and type 2 diabetes mellitus. Int J Biomed Lab Sci, 2(1), 1-6.
18. Shin, D.-W., Cha, D.-Y., Hua, Q. J., Cha, G.-H., & Lee, Y.-H. (2009). Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection and characteristics of seropositive patients in general hospitals in Daejeon, Korea. The Korean Journal of Parasitology, 47(2), 125.

19. Siyadatpanah, A., Tabatabaie, F., Oormazdi, H., Meamar, A., Razmjou, E., Hadi-ghi, R., & Akhlaghi, L. (2013). Comparison of anti-Toxoplasma IgG and IgM antibodies determined by ELISA method in diabetic and non-diabetic individuals in west Mazandaran province, Iran, 2011-2012. Ann Biol Res, 4(6), 281-285.