

بررسی اثر BCG در درمان کودکانی که اخیراً مبتلا به دیابت نوع یک شده‌اند

دکتر سارا کاشف، دکتر زهره کرمی‌زاده، دکتر مهسان کاشف

چکیده

مقدمه: بیماری دیابت نوع یک، یک بیماری خودایمن است که در آن سلول‌های بتای پانکراس که انسولین ترشح می‌کنند، توسط سلول‌های لنفوسیت T تخریب می‌شوند. تزریق BCG به حیوانات آزمایشگاهی سبب تعدیل واکنش ایمنی سلولی در پانکراس حیوان و تزریق این واکسن در مطالعات مقدماتی به انسان، سبب کنترل بهتر بیماری شده است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر یک نوبت واکسن BCG در درمان کودکانی بود که به تازگی به دیابت نوع یک مبتلا گشته‌اند. **مواد و روش‌ها:** به ۱۰ نفر از بیماران تازه تشخیص داده شده دیابت نوع یک که در گروه سنی ۴-۱۴ سال قرار داشتند، یک دوز واکسن BCG به صورت داخل جلدی (۰/۱mL) تزریق شد. این بیماران در بدو تولد واکسن BCG دریافت کرده بودند. آزمون مانتو در همه بیماران منفی بود و مبتلا به دیگر بیماری‌های خودایمن نیز نبودند. ۱۰ بیمار دیابتی نوع یک نیز که از نظر سن، جنس، زمان شروع بیماری، میزان قند خون ناشتا و HbA1c با گروه واکسینه شده تفاوتی نداشتند، به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. هر دو گروه با قند خون ناشتا، HbA1c و میزان انسولین مصرفی هر سه ماه به مدت ۹ ماه پیگیری شدند. یافته‌ها: تفاوت معنی‌دار بین قند خون ناشتا، میزان HbA1c و دوز انسولین مصرفی در دو گروه درمان شده با BCG و گروه کنترل وجود نداشت. نتیجه‌گیری: تزریق واکسن BCG در این گروه از بیماران مبتلا به دیابت باعث کاهش انسولین مصرفی و کنترل بهتر بیماری نشد.

واژگان کلیدی: دیابت نوع یک، خودایمنی، BCG، درمان، انسولین

مقدمه

دیابت نوع یک، یک بیماری خودایمنی است. ارتباط HLA II با بیماری دیابت^۱، همراهی با سایر بیماری‌های خودایمن^۲ و وجود التهاب و ارتشاح سلول‌های لنفوسیت در پانکراس (انسولیت)^۱ در مراحل اولیه بیماری^۲ و حضور آنتی‌بادی علیه سلول‌های بتا^۳ از شواهد خودایمن بودن این

بیماری است. در مطالعات متعدد در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است که تزریق واکسن BCG سبب از بین رفتن التهاب در هیستوپاتولوژی جزایر لانگرهانس شده، از طریق ایجاد نسلی از ماکروفاژهای سرکوبگر، بیماری مهار می‌شود.^۴

به دنبال شواهد متعدد در حیوانات، شهاده و همکاران با

بخش کودکان، بیمارستان نمازی،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شیراز
نشانی مکاتبه: شیراز، فلکه نمازی، بیمارستان نمازی، بخش کودکان.

i- Insulitis

E-mail: eghtedaf@sums.ac.ir

جدول ۱- مقایسهٔ گروه شاهد و گروه درمان شده با BCG در زمان تشخیص بیماری

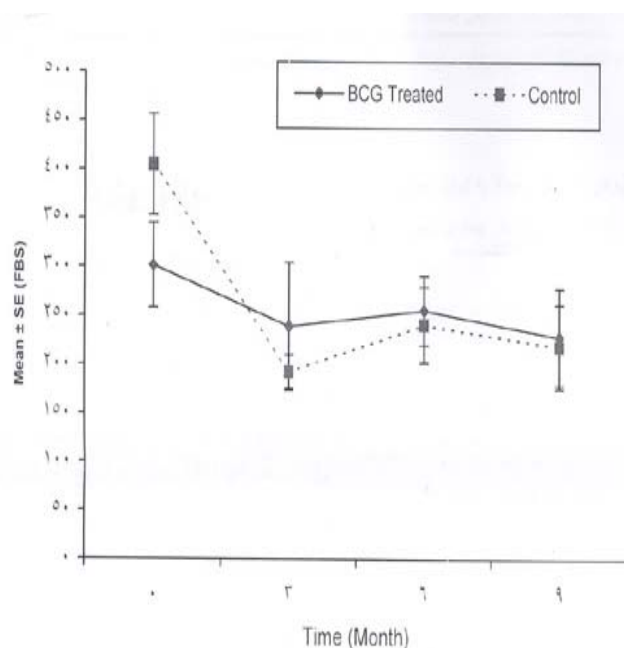
گروه شاهد (n=۱۰)	گروه درمان شده با BCG (n=۱۰)
۱۰ (۴-۱۴)	۸ (۴-۱۴)
۵/۵	۶/۴
۰/۳۵ ± ۰/۰۹*	۰/۵ ± ۰/۲۶
۱۵/۵۳ ± ۳/۷	۱۴/۷۷ ± ۴/۵
۴۰۵ ± ۱۶۳	۳۰۱ ± ۱۳۸

* اعداد نشان دهندهٔ mean ± SE هستند. تفاوت معنی دار در میانگین هیچ کدام از متغیرها وجود ندارد.

مواد و روش‌ها

۲۰ کودک دیابتی در گروه سنی ۴-۱۴ سال که از زمان تشخیص بیماری دیابت آنها ۱ تا ۲ ماه گذشته بود، انتخاب شدند. تظاهر بیماری در این کودکان به صورت علائم کلاسیک دیابت بود. این افراد مبتلا به بیماری‌های خودایمن دیگر نبودند و سابقهٔ نقص ایمنی اولیه یا ثانویه نداشتند. رژیم درمانی آنها NPH به صورت تزریق زیر جلدی دو بار در روز بود. این بیماران در بدو تولد BCG دریافت کرده بودند و آزمون مانتو در تمام آنها منفی بود. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ده نفری تقسیم شدند که از نظر سن، جنس، سطح قند خون ناشتا، سطح HbA1c و دوز انسولین مصرفی تفاوت نداشتند (جدول ۱). به ده نفر واکسن BCG (۰/۱ میلی‌لیتر) به صورت داخل جلدی تزریق شد. BCG استفاده شده، در انستیتو پاستور تهیه شده و در ایمن‌سازی کودکان استفاده می‌شود. مقدار قند خون ناشتا، HbA1c و دوز انسولین مصرفی در کودکان در ماه‌های ۱، ۳، ۶ و ۹ اندازه‌گیری شد. دوز انسولین مصرفی مطابق نیاز بیمار افزایش داده می‌شد تا قند خون در حد قابل قبول قرار گیرد. اندازه‌گیری قند خون ناشتا به روش آزمون گلوکز اکسیداز^۱ و اندازه‌گیری HbA1c به روش الکتروفورز انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون t انجام گرفت.

مطالعهٔ مقدماتی بر گروهی از بیماران مبتلا به دیابت نوع یک نشان دادند که تزریق BCG در کنترل بهتر بیماری نسبت به گروه شاهد مؤثر است.^۵ تحقیق حاضر بر اساس این یافته‌ها در حیوانات و مطالعات مقدماتی در انسان^۵ انجام گرفت.



نمودار ۱- مقایسهٔ تغییرات قندخون ناشتا بین گروه شاهد و گروه دریافت کنندهٔ BCG

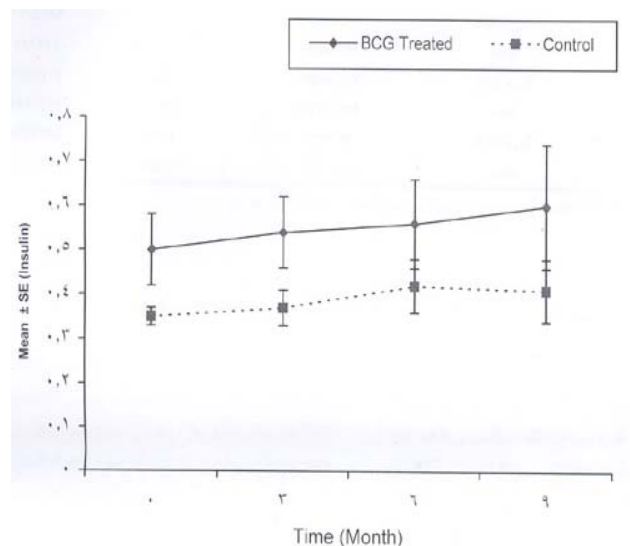
جدول ۲- بررسی شاخص‌های متابولیک و مقدار انسولین مورد نیاز در گروه شاهد و گروه درمان شده با BCG

انسولین مصرفی روزانه (IU/kg)	HbA1c (%)	قندخون ناشتا		
گروه BCG	در زمان تشخیص (ماه ۱)	۰/۵±۰/۲۶	۱۴/۷۷±۴/۵	۲۰۱±۱۲۸
شاهد		۰/۳۵±۰/۰۹	۱۵/۵۳±۳/۷	۴۰۵±۱۶۳
گروه BCG	۳ ماه	۰/۵۴±۰/۲۶	۹/۹۰±۴/۶	۲۳۹±۱۹۶
شاهد		۰/۳۷±۰/۱۳	۱۱/۱۲±۳/۹	۱۹۲±۴۸
گروه BCG	۶ ماه	۰/۵۶±۰/۳۲	۱۰/۵۹±۴/۶	۲۵۶±۱۰۷
شاهد		۰/۴۲±۰/۱۹	۱۱/۵۵±۳/۸	۲۴۱±۱۲۳
گروه BCG	۹ ماه	۰/۶±۰/۴	۹/۴۵±۳/۴	۲۲۹±۱۴۸
شاهد		۰/۴۱±۰/۱۷	۱۰/۲۸±۳/۲	۲۱۹±۱۰۵

* اعداد نشان‌دهنده $\text{mean} \pm \text{SE}$ هستند. تفاوت معنی‌دار در میانگین هیچ کدام از متغیرها وجود ندارد.

یافته‌ها

مقایسه میزان قند خون ناشتا، HbA1c و انسولین مورد نیاز در شروع بیماری هر سه ماه و به مدت ۹ ماه نشان‌دهنده عدم تفاوت بین دو گروه دریافت‌کننده واکسن و شاهد است (جدول ۲ و نمودارهای ۱ تا ۳). عارضه تزریق واکسن در هیچ یک از افراد واکسینه شده مشاهده نشد.



نمودار ۲- مقایسه تغییرات دوز انسولین مصرفی بین گروه شاهد و گروه دریافت‌کننده BCG

بحث

BCG به عنوان یک عامل بیولوژیک سبب تحریک سیستم ایمنی شده، در پاسخ ایمنی کاهش یا افزایش ایجاد می‌کند. BCG در ایمن سازی علیه بیماری سل و در درمان سرطان مثانه به عنوان یک محرک و فعال‌کننده سیستم ایمنی نقش ایفا می‌کند^۷ و سبب ایجاد پاسخ ایمنی اختصاصی و غیراختصاصی می‌شود. درمان با BCG در مدل‌های آزمایشگاهی، التهاب جزایر لانگرهانس را در بیماری دیابت تعدیل می‌کند و سبب مهار پیشرفت بیماری می‌شود.^۷ همچنین پیوند سلول‌های طحال موش درمان شده همراه تزریق BCG از ایجاد دیابت در دیگر موش‌های مبتلا به بیماری جلوگیری کرده است.^۸ مکانیسم احتمالی اثر BCG پیدایش ماکروفاژهاست که سبب مهار سلول‌های لنفوسیت T می‌شود.^۴

همچنین نشان داده شده که پاسخ سیستم ایمنی سلولی پس از درمان با BCG به گونه ای تغییر می‌کند که پاسخ Th1 به سمت پاسخ Th2 تغییر می‌کند و به جای یک فرایند تخریبی که در اثر ایمنی سلولی رخ می‌دهد، پاسخ ایمنی هومورال غیر تخریبی ایجاد می‌شود. همچنین بررسی بافت‌شناسی انسولیت در موش‌هایی که به این روش درمان شده‌اند در مقایسه با آنها که دیابت آشکار دارند، نشان‌دهنده ارتشاح سلولی در اطراف جزایر لانگرهانس در گروه درمان شده است. در حالی که در موش دیابتی ارتشاح سلولی در درون جزایر است و ساختار جزایر از بین رفته است.^۹

ندارد.^{۱۱} در این مطالعه بیماران به شکل تصادفی در دو گروه تزریق واکسن BCG یا تزریق نرمال سالین (به عنوان دارونما) قرار گرفتند و به مدت ۱۸ ماه پیگیری شدند.

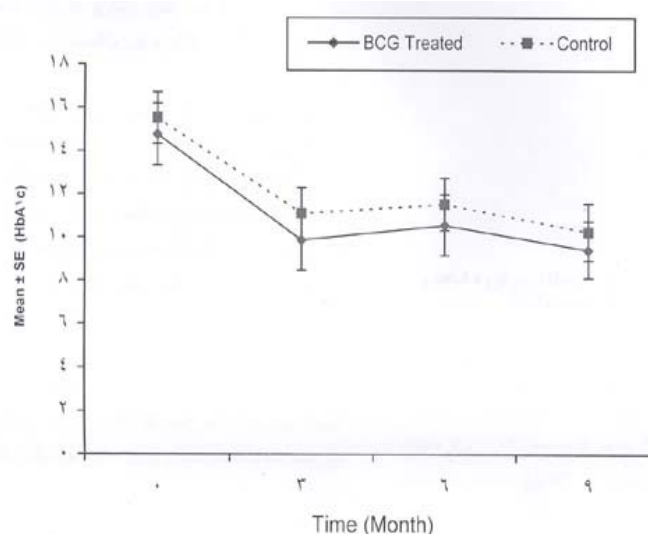
در مطالعه دیگری،^{۱۲} در یک گروه شامل ۳۸ بیمار تازه مبتلا شده به دیابت نوع یک، با انتخاب تصادفی به ۱۹ نفر واکسن BCG تزریق شد. کنترل بیماری در گروه واکسینه شده (۴۷٪) در مقایسه با گروه غیر واکسینه شده (۷٪) بهتر بود.

یافته مطالعه حاضر که همزمان با دیگر مطالعات در پی مطالعه شهاده انجام شده است، با نتایج مطالعه پتزیلی^{۱۱} و گروه کانادایی^{۱۱} همخوانی دارد. از طرفی یک ویژگی تمام بیماران در این مطالعه تزریق واکسن BCG در بدو تولد نیز بوده است که در دیگر گروه‌های مورد مطالعه ذکر شده، اشاره‌ای به این مورد نشده است. اگر واکسن BCG در کنترل روند خودایمنی مؤثر باشد، انتظار می‌رود که در کودکان واکسینه شده در بدو تولد میزان بروز بیماری کاهش یافته باشد. در حالی که در دو مطالعه از سوئد^{۱۳} و کانادا^{۱۴} نشان داده شده است که واکسناسیون BCG در ماه اول تولد سبب کاهش میزان بروز دیابت نوع یک تا سن ۱۵ سالگی نشده، اما می‌تواند سبب تأخیر در بروز علائم گردد.^{۱۴} مطالعات جدیدتر در موش‌های آزمایشگاهی نشان داده است که تنها در صورتی که واکسن در مدت زمان محدود قبل از بروز انسولیت تزریق گردد، می‌تواند از بروز دیابت جلوگیری نماید.^{۱۵}

بر اساس شواهد موجود، BCG می‌تواند سبب کاهش تخریب سلول‌های بتای پانکراس در حیوانات آزمایشگاهی شود، اما این تأثیر در انسان هنوز ثابت نشده است. شاید استفاده از دوزهای بالاتر BCG در زمان نزدیک‌تر به روند التهاب در پانکراس و حتی قبل از بروز علائم بالینی در کودکان با ریسک بالای ابتلا به دیابت، مؤثر واقع گردد.

سپاسگزاری

با تشکر از استاد ارجمند، جناب آقای دکتر غلامحسین امیرحکیمی که همواره حامی شاگردان خود می‌باشند و با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز که در اجرای این طرح پژوهشی (۳۴۷-۷۶) ما را یاری دادند.



نمودار ۳- مقایسه تغییرات HbA1c بین گروه شاهد و گروه دریافت کننده BCG

در این مطالعه نشان داده شد که واکسناسیون با BCG به فاصله یک تا دو ماه پس از بروز علائم بالینی در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک که در گروه سنی ۱۴-۴ قرار دارند، سبب کنترل بهتر بیماری و کاهش انسولین مصرفی نمی‌شود. در سال ۱۹۹۴، شهاده و همکاران گزارش کردند که تزریق یک نوبت واکسن BCG در ۱۷ کودک که به تازگی مبتلا به دیابت نوع یک شده بودند، سبب کنترل بهتر بیماری در ۶۷٪ از بیماران واکسینه شده در مقایسه با ۷٪ از گروه کنترل شده است.^۵ به دنبال این گزارش دیگر مطالعات مشابه در دنیا انجام شد.

پتزیلی و همکاران^{۱۱} در سال ۱۹۹۷، در یک مطالعه چند مرکزی ۷۲ کودک دیابتی تازه تشخیص داده شده را به شکل اتفاقی در دو گروه قرار دادند. در گروه اول یک نوبت واکسن BCG همراه با نیکوتینامید و در گروه شاهد تنها نیکوتینامید تجویز شد. کنترل بهتر بیماری در ۴۱٪ از بیمارانی که واکسن BCG را همزمان با نیکوتینامید دریافت کردند در مقابل ۴۶٪ از بیمارانی که تنها نیکوتینامید دریافت کرده بودند، مشاهده شد. همچنان که خود نویسنده نیز اشاره کرده است، در این مطالعه ممکن است تأثیر واکسن BCG توسط نیکوتینامید پوشیده شده باشد.

یک گروه کانادایی در سال ۱۹۹۸، در مطالعه‌ای بر ۲۶ کودک دیابتی به این نتیجه رسیدند که تزریق واکسن BCG در کاهش میزان C-peptide و کنترل بالینی بیماری نقشی

References

1. Benacerraf B. Role of MHC gene products in immune regulation. *Science*. 1981; 212:1229-38.
2. Unger RH, Foster DW. Diabetes Mellitus In: Willson JD, Williams RH eds. William's textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: Saunders. 1998; p. 973-1061.
3. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Campbell CJ, Duncan LJ, Farquhar JW, Vaughan H, Morris PJ. Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease, and HLA type. *Diabetes*. 1977; 26:138-47.
4. Yagi H, Matsumoto M, Suzuki S, Misaki R, Suzuki R, Makino S, Harada M. Possible mechanism of the preventive effect of BCG against diabetes mellitus in NOD mouse. I. Generation of suppressor macrophages in spleen cells of BCG-vaccinated mice. *Cell Immunol*. 1991; 138:130-41.
5. Shehadeh N, Calcinaro F, Bradley BJ, Bruchlim I, Vardi P, Lafferty KJ. Effect of adjuvant therapy on development of diabetes in mouse and man. *Lancet*. 1994; 343:706-7.
6. Alexandroff AB, Jackson AM, O'Donnell MA, James K. BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet*. 1999; 353:1689-94.
7. Qin HY, Singh B. BCG vaccination prevents insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in NOD mice after disease acceleration with cyclophosphamide. *J Autoimmun*. 1997; 10:271-8.
8. Lakey JR, Singh B, Warnock GL, Rajotte RV. BCG immunotherapy prevents recurrence of diabetes in islet grafts transplanted into spontaneously diabetic NOD mice. *Transplantation*. 1994; 57:1213-7.
9. Gazda LS, Baxter AG, Lafferty KJ. Regulation of autoimmune diabetes: characteristics of non-islet-antigen specific therapies. *Immunol Cell Biol*. 1996; 74:401-7.
10. Pozzilli P. IMDIAB Group. BCG vaccine in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 349:1520-1521.
11. Elliott JF, Marlin KL, Couch RM. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on C-peptide secretion in children newly diagnosed with IDDM. *Diabetes Care*. 1998; 21:1691-3.
12. Vajejou A, Lafferty K, Pergantou E, Spanos E, Gaza L, Bartsocas C. BCG vaccine modulates autoimmune precess in newly diagnosed IDDM patients (preliminary report) (abstract). *Horm Res*. 1997; 84:A26.
13. Dahlquist G, Gotheffors L. The cumulative incidence of childhood diabetes mellitus in Sweden unaffected by BCG-vaccination. *Diabetologia*. 1995; 38:873-4.
14. Parent ME, Siemiatycki J, Menzies R, Fritschi L, Colle E. Bacille Calmette-Guerin vaccination and incidence of IDDM in Montreal, Canada. *Diabetes Care*. 1997; 20:767-72.
15. Singh B, Qin HY. BCG vaccination prevents IDDM progression after disease induction within a narrow window of opportunity (Abstract). *Autoimmunity*. 1996; 24:A129.