

Rischio di diabete indotto da vaccino nei bambini con una storia familiare di Diabete di tipo 1

Classe John Barthelow*

Classen Immunotherapies Inc., 6517 Montrose Avenue, Baltimore, MD 21212, Stati Uniti

Riassunto: i dati di coorte dalla Danimarca in tutti i bambini nati dal 1 gennaio 1990 al 31 dicembre 2000 sono stati analizzati per valutare l'associazione tra immunizzazione e diabete di tipo 1 in tutti i bambini danesi e in un sottogruppo in cui i bambini avevano un fratello con diabete di tipo 1. I vaccini pediatrici sono stati associati a un aumento statisticamente significativo del rischio di diabete di tipo 1 in 12 endpoint su 21 nella popolazione generale. Anche i rate ratio nei bambini che hanno ricevuto almeno una dose di un vaccino specifico erano elevati nel sottogruppo ed erano statisticamente gli stessi della popolazione generale. Tre dosi del vaccino contro l'emofilo sono state associate a un rate ratio di 1,23 ($1,02 < RR < 1,48$) e un rischio assoluto nella popolazione generale di tre casi/100.000 per anno rispetto a 1,58 ($0,60 < RR < 4,15$) e un rischio assoluto di 2885 casi/100.000 all'anno nel sottogruppo con un fratello con diabete di tipo 1. L'immunizzazione contro l'emofilo è associata a un rischio attribuibile cumulativo di 2,3/100 (2,3%) nel sottogruppo.

Parole chiave: diabete mellito di tipo 1, vaccini, emofilia, pertosse, poliomielite.

INTRODUZIONE

Esistono dati che supportano una relazione causale tra l'immunizzazione contro l'emofilo e il diabete di tipo 1 [1, 2]. La causalità è supportata da un ampio studio clinico prospettico randomizzato, che ha dimostrato gruppi statisticamente significativi di casi aggiuntivi di diabete che si verificano tra 36 e 48 mesi dopo l'immunizzazione. Quattro studi epidemiologici minori e dati sulla tossicità animale supportano i risultati della sperimentazione clinica [1]. I meccanismi attraverso i quali i vaccini possono indurre l'IDDM sono stati ampiamente rivisti [3]. Questi meccanismi non sono specifici del vaccino contro l'emofilo e tutti i vaccini hanno il potenziale per indurre il diabete.

Una relazione causale tra il vaccino contro l'emofilo e il diabete di tipo 1 è ulteriormente supportata da uno studio che mostra che l'immunizzazione contro l'emofilo è associata ad autoanticorpi contro le cellule insulari [4] e diversi studi indipendenti che mostrano che questi autoanticorpi precedono lo sviluppo del diabete di 3,2 anni, che è identico al ritardo tra l'immunizzazione contro l'emofilia e lo sviluppo del diabete osservato in uno studio clinico prospettico randomizzato [1]. I ricercatori hanno seguito in modo prospettico un gruppo di 765 fratelli inizialmente non diabetici di pazienti diabetici di tipo 1 in Finlandia [5, 6].

Il diabete si è manifestato dopo un tempo medio di 3,2 anni dal rilevamento di anticorpi anti cellule insulari in coloro che erano inizialmente negativi all'inizio dello studio [5]. Uno studio tedesco ha seguito in modo prospettico i bambini dalla nascita che erano a rischio di sviluppare il diabete a causa della storia familiare. I ricercatori hanno esaminato il sangue alla nascita, nove mesi, due anni e cinque anni. Hanno scoperto che nei bambini che avevano due autoanticorpi all'età di due anni, il 50% sviluppava il diabete all'età di cinque anni, un'insorgenza mediana di circa 36 mesi dopo il rilevamento degli autoanticorpi [7]. Ulteriore supporto alla causalità deriva dal fatto che il ritardo temporale di 24-48

mesi tra l'immunizzazione e l'aumento dei tassi di diabete è coerente con documenti precedenti che mostrano un ritardo da due a quattro anni tra le infezioni da parotite e l'aumento del diabete di tipo 1 [8-11]. Un ritardo temporale di 24-48 mesi tra la vaccinazione e l'aumento dei tassi di diabete di tipo 1 è stato rilevato anche con il DTP e altri vaccini [2].

Diversi articoli hanno esaminato la relazione tra vaccini e diabete di tipo 1 e non hanno trovato un'associazione [12, 13]. Questi documenti mostrano in realtà lo stesso elevato rischio relativo o odds ratio visto nella sperimentazione clinica dalla Finlandia [1]. Tuttavia, sono sottodimensionati e quindi non raggiungono la significatività statistica. Poiché il rischio in questi studi "negativi" [12, 13] è quasi identico ai risultati in Finlandia, i dati supportano effettivamente l'associazione tra vaccini e diabete di tipo 1 [1]. Più recentemente, un documento di un produttore di vaccini in Danimarca ha esaminato l'associazione tra vaccini e diabete di tipo 1. Tuttavia, gli autori hanno presentato solo i risultati che erano stati aggiustati e hanno impiegato un nuovo aggiustatore [14]. A causa dell'evidente conflitto di interessi e poiché almeno uno dei periti era nuovo e controverso, i dati sono stati rianalizzati. Il documento fornisce anche dati sull'associazione tra vaccini e IDDM nei bambini che hanno un fratello con diabete di tipo 1.

I dati sono potenzialmente preziosi perché gli studi non hanno esaminato il rischio di diabete indotto da vaccino in individui con una storia familiare di diabete di tipo 1.

METODI

È stata eseguita un'analisi di coorte su tutti i bambini nati in Danimarca dal 1 gennaio 1990 al 31 dicembre 2000. I bambini sono stati seguiti per lo sviluppo del diabete di tipo 1 fino all'età di 12 anni o fino al 31 dicembre 2001. Il programma di vaccinazione di ogni bambino è stato estratto da un registro computerizzato, così come lo sviluppo del diabete. Le coorti sono state costruite in base a quali vaccini e quante dosi hanno ricevuto i bambini. I dati sono stati ottenuti da una fonte pubblicata [14]. Il tasso di diabete è stato calcolato per ciascuna coorte e il rate ratio è stato calcolato confrontando il

*Indirizzo corrispondenza a questo autore presso Classen Immunotherapies Inc., 6517 Montrose Avenue, Baltimore, MD 21212, USA; Telefono: (410) 377-8526; E-mail: Classen@vaccines.net

coorti che ricevono i vaccini a una coorte che non ha ricevuto il vaccino. Un'analisi separata ma identica è stata eseguita nel sottogruppo di bambini che avevano un fratello con diabete di tipo 1.

STATISTICHE

Le statistiche sono state eseguite utilizzando il programma *Epi InfoTM versione 6, sviluppato dal CDC e dall'OMS*. Gli intervalli di confidenza al 95% della serie Taylor sono stati utilizzati per calcolare l'intervallo del rate ratio. L'analisi del chi quadrato è stata eseguita per determinare i valori P.

RISULTATI

I risultati (Tabella 1) mostrano che nella popolazione generale c'era un rapporto di tasso non aggiustato elevato associato a molti vaccini diversi tra cui l'emofilo, MMR, poliomielite, pertosse a cellule intere e il vaccino combinato contro difterite, antipolio inattivo contro il tetano. I vaccini sono stati associati a un rischio statisticamente aumentato di diabete di tipo 1 in 12 endpoint su 21 nella popolazione generale. Nessun endpoint ha mostrato che i vaccini fossero associati a un ridotto rischio di diabete. I dati hanno mostrato che le tre dosi del vaccino contro l'emofilo erano associate a un rate ratio di 1,23 ($p=0,03$) dopo circa otto anni di follow-up. Un effetto di dosaggio statisticamente significativo è stato osservato con il vaccino antipolio e una tendenza non significativa è stata osservata con il vaccino contro la pertosse a cellule intere, il vaccino contro l'emofilo e il vaccino combinato contro difterite, tetano e polio inattivo.

C'era solo un piccolo numero di bambini con una storia familiare di diabete di tipo 1, e questo ha ridotto significativamente il potere dello studio. Tuttavia, 2 endpoint su 21 erano statisticamente significativi nel sottogruppo con fratelli con diabete di tipo 1. I rate ratio nei bambini che hanno ricevuto almeno una dose di un vaccino specifico nel sottogruppo erano elevati e non statisticamente diversi dall'elevato rate ratio osservato nella popolazione generale, sebbene i rate ratio nel sottogruppo fossero spesso numericamente più grandi. Il rate ratio associato a una singola dose di vaccino antipertosse nel gruppo con storia familiare di diabete ($8,26; 1,76 << RR << 38,71$) supera l'intervallo di confidenza dello stesso gruppo nella popolazione generale ($1,29; 0,93 << RR << 1,79$), ma c'è una piccola sovrapposizione negli intervalli di confidenza. Allo stesso modo, il rate ratio associato a tre dosi del vaccino antipolio nel gruppo diabetico ($4,71; 1,28 << RR << 20,44$) supera il limite superiore dell'intervallo di confidenza nel gruppo nella popolazione generale ($2,52; 2,06 << RR << 3,08$), ma gli intervalli di confidenza si sovrappongono. Il sottogruppo con un fratello con diabete di tipo 1 aveva un rate ratio numericamente inferiore con il vaccino MPR ($1,26; 0,51 << RR << 3,12$) rispetto all'intera popolazione ($1,88; 1,55 << RR << 2,29$), ma la confidenza intervalli sovrapposti. Al contrario, le differenze nel rischio attribuibile o assoluto erano piuttosto diverse tra quelle della popolazione generale e quelle del gruppo diabetico. Ad esempio, nel gruppo che ha ricevuto tre dosi di vaccino antipolio, il rischio attribuibile nella popolazione generale era di 12 casi/100.000 all'anno, mentre il rischio attribuibile nella popolazione diabetica era di 720 casi/100.000 all'anno.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio sono coerenti con studi precedenti che mostrano un'associazione tra vaccini e tipo 1

diabete con rischi relativi che vanno da 1,1 a maggiore di 2 a seconda del vaccino e dell'intervallo di tempo [1, 2]. I risultati hanno mostrato che i vaccini erano associati a un rischio statisticamente aumentato di diabete di tipo 1 in 12 endpoint su 21 nella popolazione generale, mentre non c'erano endpoint che mostrassero vaccini associati a un rischio ridotto di diabete di tipo 1. I dati hanno consentito l'analisi dell'associazione tra immunizzazione e diabete di tipo 1 in un sottogruppo di bambini con un fratello affetto da diabete di tipo 1. In generale, i risultati mostrano che il rate ratio era simile o leggermente aumentato rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, il rischio assoluto è circa 100 volte maggiore nel sottogruppo. Questo fatto influisce sulle decisioni cliniche relative al rischio/beneficio dell'immunizzazione come descritto di seguito.

I risultati differiscono in modo significativo da una precedente analisi dei dipendenti di un produttore di vaccini [14] in cui sono stati pubblicati solo i risultati "aggiustati". L'analisi precedente è stata corretta per "età, sesso e periodo di calendario" e ha limitato l'analisi dei sottogruppi al rischio relativo invece di confrontare il rischio assoluto nel sottogruppo con la popolazione generale. Gli autori hanno concluso che i vaccini non erano associati ad un aumentato rischio di diabete e quelli con una storia familiare di diabete non erano ad aumentato rischio di diabete. Le differenze sono spiegate di seguito.

I risultati di questo documento (Tabella 1) mostrano che le tre dosi del vaccino contro l'emofilo erano associate a un rate ratio di 1,23 ($p=0,03$) dopo circa otto anni di follow-up, che è quasi identico ai risultati che quattro dosi del vaccino contro l'emofilo erano associate a un rischio relativo di 1,26 ($p=0,03$) dopo sette anni di follow-up in uno studio clinico e coerenti con i risultati di diversi studi caso controllo minori (2). Al contrario, Hviid [14] ha rilevato che il vaccino contro l'emofilo, dopo gli aggiustamenti, era associato a un rate ratio di 0,99. Il fatto che i risultati aggiustati del produttore del vaccino non siano coerenti con i risultati precedenti, mentre i risultati non aggiustati sono coerenti con i risultati precedenti, suggerisce fortemente che vi sia stato un errore di aggiustamento eccessivo. Di seguito è inclusa un'analisi dell'aggiustamento di Hviid.

Il produttore del vaccino [14] ha presentato solo dati "aggiustati" e vorrebbe far credere al lettore che tutti gli endpoint statisticamente significativi siano il risultato di discrepanze di età, sesso e "periodo solare" tra i gruppi vaccinati e non vaccinati. Tuttavia, gli autori non giustificano il loro uso dei regolatori né spiegano precisamente come hanno regolato. Mentre il diabete di tipo 1 è più diffuso nei bambini più grandi [15], questo non spiegherebbe i risultati con il vaccino contro l'emofilo o MMR poiché i gruppi non vaccinati contengono bambini più grandi. C'è una differenza di sesso nell'incidenza del diabete di tipo 1 che potrebbe spiegare un rate ratio di 1,10 [15] se tutti i bambini vaccinati fossero di un sesso e quelli non immunizzati di un altro sesso. Tuttavia, poiché in genere c'è solo una piccola inclinazione sessuale con l'immunizzazione, il rapporto del tasso attribuibile sarebbe trascurabile, circa 1,02, se ci fosse una inclinazione del 20% del genere nei gruppi. L'adeguamento per "periodo di calendario (a intervalli di un anno)" è semplicemente senza precedenti. Un ampio studio che ha esaminato tutti i casi di IDDM in Europa non ha mostrato alcun effetto stagionale basato sulla nascita [16].

Hviid *et al.* non spieghiamo esattamente come si sono adattati, ma si sono adattati all'aumento del diabete in seguito all'introduzione dei vaccini. Le pratiche di immunizzazione cambiano come nuove

Tabella 1.

Vaccino	Tutti i bambini					Bambini con almeno 1 fratello con diabete di tipo 1				
	La persona Rischio	N. di casi	Tariffa non rettificata Tariffa 100.000 Rapporto all'anno		(95% CI)	La persona Rischio	N. di casi	Tariffa non rettificata 100.000 Rapporto all'anno	Valutare	(95% CI)
Influenza emofila										
non vaccinati	1.596.918	211	13.21	1		1419	7	493	1	
1 dose	835.833	123	14.72	1.11	(0.89<<RR<<1.39)	799	7	876	1.78	(0.63<<RR<<5.05)
2 Dosi	850.946	114	13.40	1.01	(0.81<<RR<<1.27)	709	2	282	0,57	(0.12<<RR<<2.75)
3 Dosi	1.436.820	233	16.22	1.23	(1.02<<RR<<1.48)	1281	10	781	1.58	(0.60<<RR<<4.15)
Almeno 1 dose			15.05	1.14	(0.97<<RR<<1.34)			681	1.38	(0.58<<RR<<3.28)
Difterite, tetano e poliomielite inattivata										
Non vaccinati	1.110.803	110	9.90	1		258	1	388	1	
1 dose	276.557	33	11.93	1.20	(0.82<<RR<<1.78)	1092	8	733	1.89	(0.24<<RR<<15.05)
2 Dosi	1.134.823	178	15.69	1.58	(1.25<<RR<<2.01)	2136	16	749	1.93	(0.26<<RR<<14.51)
3 Dosi	2.198.334	360	16.38	1.65	(1.34<<RR<<2.05)	723	1	138	0,36	(0.02<<RR<<5.68)
almeno una dose			15.82	1.60	(1.60<<RR<<1.96)			633	1.63	(0.22<<RR<<12.0)
Difterite, Teatanu, Pertosse acellulare e Poliomielite inattivata										
Non vaccinati	3.734.846	552	14.78	1		3437	21	611	1	
1 dose	296.026	39	13.17	0,89	(0.64<<RR<<1.23)	258	4	1.550	2.54	(0.88<<RR<<7.34)
2 Dosi	242.792	24	9.89	0,67	(0.44<<RR<<1.01)	167	0	0	0.00	(0.00<<RR<<4.91)
3 Dosi	446.854	66	14.77	1.00	(0.77<<RR<<1.29)	347	1	288	0,47	(0.06<<RR<<3.50)
almeno una dose			13.09	0,89	(0.73<<RR<<1.07)			648	1.06	(0.40<<RR<<2.80)
Pertosse a cellule intere										
Non vaccinati	995.949	109	10.94	1		721	2	277	1	
1 dose	382.317	54	14.12	1.29	(0.93<<RR<<1.79)	349	8	2.292	8.26	(1.76<<RR<<38.71)
2 Dosi	1.383.584	194	14.02	1.28	(1.01<<RR<<1.62)	1298	14	1.079	3,89	(0.89<<RR<<17.06)
3 Dosi	1.958.668	324	16.54	1.51	(1.22<<RR<<1.88)	1841	2	109	0,39	(0.06<<RR<<2.78)
almeno una dose			15.36	1.40	(1.14<<RR<<1.72)			688	2.48	(0.59<<RR<<10.47)
Morbillo Parotite Rosolia										
non vaccinati	1.373.401	124	9.03	1		1053	6	570	1	
1 dose	2.934.287	499	17.01	1.88	(1.55<<RR<<2.29)	2795	20	716	1.26	(0.51<<RR<<3.12)
sconosciuto	412.830	58	14.05			361	0	0		
Oral Polio										
Non vaccinati	1.655.931	137	8.27	1		1030	2	194	1	
1 dose	742.807	95	12.79	1.55	(1.19<<RR<<2.01)	591	3	508	2.61	(0.44<<RR<<15.60)
2 Dosi	825.780	137	16.59	2.01	(1.58<<RR<<2.54)	837	5	597	3.08	(0.60<<RR<<15.82)
3 Dosi	1.496.000	312	20.86	2.52	(2.06<<RR<<3.08)	1750	16	914	4.71	(1.08<<RR<<20.44)
almeno una dose			17.75	2.15	(1.78<<RR<<2.59)			755	3,89	(0.92<<RR<<16.43)

i vaccini vengono aggiunti al programma di immunizzazione o i vecchi vaccini vengono interrotti. In uno studio sulla popolazione come quello attuale, i gruppi vaccinati sarebbero nati in un anno diverso rispetto al gruppo non vaccinato. Nel caso del vaccino contro l'emofilo, il gruppo vaccinato è nato dopo il gruppo non vaccinato. Nel caso del vaccino contro la pertosse a cellule intere, il gruppo non vaccinato è nato dopo il gruppo vaccinato. Se ci si adegua ai cambiamenti nell'incidenza del diabete nel tempo, si correggerà qualsiasi effetto del vaccino, poiché i soggetti vaccinati e quelli di controllo sono nati in anni diversi. Questo eccesso di aggiustamento spiega perché quasi tutti i risultati del produttore del vaccino hanno mostrato che i vaccini erano associati a un tasso di rapporto vicino a 1.

I risultati (Tabella 1) mostrano che i rate ratio di immunizzazione nei bambini che ricevono almeno una dose di vaccino nel sottogruppo di bambini con un fratello affetto da diabete sono elevati e non statisticamente diversi dall'elevato rate ratio osservato nella popolazione generale. Il rate ratio è, infatti, spesso numericamente maggiore del rate ratio osservato nella popolazione generale. La potenza è inferiore nel sottogruppo; tuttavia, i risultati sono clinicamente importanti perché il rate ratio è significativamente elevato in 12/21 endpoint nella popolazione generale e il rate ratio è lo stesso nel sottogruppo.

I dati mostrano il rischio assoluto o attribuibile clinicamente più elevato di diabete di tipo 1 associato al vaccino nei bambini con un fratello con diabete di tipo 1. Con tre dosi di vaccino contro l'emofilo, ad esempio, il rischio attribuibile nella popolazione generale è di 3 (16.22-13.21) casi/100.000 all'anno rispetto a 288 (781-493) casi/100.000 all'anno nel sottogruppo con fratelli con tipo 1 il diabete è aumentato di quasi 100 volte. In un periodo di otto anni, la durata approssimativa dello studio, il vaccino è associato a un rischio cumulativo attribuibile di 2.304/100.000 o al 2,3% di possibilità di sviluppare il diabete di tipo 1 indotto dal vaccino nel sottogruppo di bambini con un fratello affetto da diabete di tipo 1 diabete. Al contrario, il vaccino contro l'emofilo è stato introdotto per prevenire sette decessi e da 7 a 26 casi di disabilità grave ogni 100.000 immunizzati [17]. I risultati di questa scoperta indicano che un bambino con un fratello con diabete di tipo 1 può avere una probabilità da 70 a 150 volte maggiore di sviluppare il diabete a causa del vaccino contro l'emofilo piuttosto che di beneficiare del vaccino.

I rapporti dei tassi di vaccino contro l'emofilo nel sottogruppo non sono statisticamente significativi tranne che per gli endpoint 2/21, che possono essere spiegati dalla bassa potenza dovuta all'aver troppo pochi bambini nel sottogruppo. Tuttavia, gli indici di frequenza sono numericamente e statisticamente gli stessi della popolazione generale, e gli indici di frequenza nella popolazione sono generalmente statisticamente significativi. Questo fatto è molto preoccupante alla luce dei dati di uno studio clinico che supporta una relazione causale tra il vaccino contro l'emofilo e il diabete di tipo 1 [1, 2]. Inoltre, i dati del vaccino antipolio mostrano lo stesso grande rischio attribuibile nello stesso sottogruppo ei risultati con il vaccino antipolio sono statisticamente significativi e mostrano anche un effetto di dosaggio.

In conclusione, i dati provenienti dalla Danimarca supportano un'associazione tra l'immunizzazione pediatrica e lo sviluppo del diabete di tipo 1. I dati forniscono una prima occhiata ai rischi di IDDM associato al vaccino nei bambini già in alto

rischio a causa di un fratello con diabete di tipo 1. Gli studi forniscono dati sul fatto che questi bambini hanno uno straordinario rischio assoluto o attribuibile di immunizzazione. Medici e genitori dovrebbero considerare se somministrare il vaccino.

Mentre i risultati dei sottogruppi spesso non erano statisticamente significativi, fatta eccezione per il vaccino antipolio, al momento sarebbe giustificabile astenersi dall'immunizzazione in questo sottogruppo.

DISCLAIMER

L'autore è presidente e azionista di Classen Immunotherapies, Inc., che detiene brevetti sui metodi di test dei vaccini per provocare l'autoimmunità e sui metodi di somministrazione dei vaccini per prevenire l'autoimmunità indotta dai vaccini.

RIFERIMENTI

- [1] Classe JB, Classe DC. Raggruppamento di casi di diabete insulino dipendente (IDDM) che si verificano tre anni dopo l'immunizzazione Hemophilus influenza B (HIB) supportano la relazione causale tra l'immunizzazione e l'IDDM. *Autoimmunità* 2002; 35: 247-53.
- [2] Classe JB, Classe DC. Il raggruppamento dei casi di IDDM che si verificano 2-4 anni dopo la vaccinazione è coerente con il raggruppamento dopo le infezioni e la progressione verso l'IDDM in individui positivi agli autoanticorpi. *JPEM* 2003; 16: 495-508.
- [3] Classe JB, Classe DC. Vaccini e rischio di diabete insulino dipendente (IDDM), potenziale meccanismo d'azione. *Ipotesi Med* 2001; 57: 532-8.
- [4] Wahlberg J, Fredriksson J, Vaarala O, Ludvigsson J. Le vaccinazioni possono indurre autoanticorpi correlati al diabete in bambini di un anno. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1005: 404-8.
- [5] [PubMed] Karjalainen J, Vahasalo P, Knip M, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E, Akerblom HK. Autoimmunità delle cellule insulari e progressione verso il diabete mellito insulino-dipendente in fratelli geneticamente alti e bassi di bambini diabetici. *Euro J Clin Invest* 1996; 26: 640-9
- [6] [PubMed] [Cross Ref] Kulmala P, Savola K, Reijonen H, et al. Marcatori genetici, autoimmunità umorale e previsione del diabete di tipo 1 nella prole dei bambini affetti. *Diabete* 2000; 49:48-5
- [7] Zeigler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Aspetto di autoanticorpi e rischio di sviluppo del diabete infantile nella progenie di genitori con diabete di tipo I: l'analisi di 2 anni dello studio tedesco BABYDIAB. *Diabete* 1999; 48: 460-8.
- [8] Sultz HA, Hart BA, Zielezny M. È il virus della parotite un fattore eziologico nel diabete mellito giovanile. *J Pediatric* 1975; 86: 654-6.
- [9] Hyoty H, Leinikki P, Reunanen A, et al. Infezioni da parotite nell'eziologia del diabete di tipo 1 (insulino-dipendente). *Diabete Res* 1988; 9: 111-6.
- [10] Melin K. Diabete come complicazione della parotite epidemica. *Nord Mediterraneo* 1958; 27: 1715-7.
- [11] Gundersen E. È il diabete di origine infettiva. *J Infetta Dis* 1924; 41: 197-202.
- [12] Patterson CC. Infezioni e vaccinazioni come fattori di rischio per il diabete mellito di tipo I infantile: un'indagine caso-controllo multicentrica. *Diabetologia* 2000; 43: 47-53.
- [13] DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Vaccinazioni infantili, tempi di vaccinazione e rischio di diabete mellito di tipo 1. *Pediatrics* 2001; 108: e112.
- [14] Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Vaccinazione infantile e diabete di tipo 1. *NEJM* 2004; 350: 1398-404.
- [15] Patterson CC. Variazione e tendenze nell'incidenza del diabete infantile in Europa. *Lancetta* 2000; 355: 873-6.
- [16] McKinney PA. Stagionalità della nascita in pazienti con diabete di tipo 1 infantile in 19 regioni europee. *Diabetologia* 2001; 44(Suppl. 3): b67-74.
- [17] Peltola H, Kayhty H, Sivonen A, Makela H. Hemophilus influenza tipo B vaccino polisaccaridico capsulare nei bambini: uno studio in doppio cieco sul campo di 100.000 vaccini da 3 mesi a 5 anni in Finlandia. *Pediatrics* 1977; 60: 730-7.