

CELE MAI RECENTE OPINII PRIVIND VACCINAREA COPIILOR CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1

Valentyna VELYCHKO¹, Daria LAHODA¹, Hanna PENCHO²

¹Universitatea Națională de Medicină din Odesa, Ucraina

²B.Y. Reznik DCCC al Consiliului municipal Odesa, Ucraina

Autor corespondent: Daria Lahoda, e-mail: dlagoda19@gmail.com

Keywords: vaccination, type 1 diabetes, children, viral infections, bacterial infections.

THE LATEST OPINIONS REGARDING THE VACCINATION OF CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Introduction. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is the most common endocrine disease of childhood. Every year, the number of patients is constantly increasing worldwide. Due to poor carbohydrate metabolism, patients with type 1 diabetes are more susceptible to infectious diseases.

Material and methods. A structured search was performed in PubMed and HINARI, using English search terms: vaccination, type 1 diabetes, children, viral infections, bacterial infections.

Results. Practitioners and scientists should encourage children with type 1 diabetes and their parents to get vaccinated. However, it should be remembered that due to metabolic changes in people living with type 1 diabetes, the immune response to vaccination may be insufficient. When analyzing the current data, we did not determine which vaccination regimens and which type of vaccine is more suitable for patients living with type 1 diabetes. At the beginning of the century, there were myths in the scientific world that vaccinating children with type 1 diabetes is not appropriate, but today we know that this is not right and that everything must be done the other way around.

Conclusions. Today, our research and scientific studies continue to develop a more rational approach to vaccinating children and adults living with type 1 diabetes.

Cuvinte-cheie: vaccinare, diabet de tip 1, copii, infecții virale, infecții bacteriene.

Diabetul zaharat de tip 1 (T1DM) este cea mai frecventă boală endocrină a copilăriei. În fiecare an, numărul de pacienți la nivel mondial este în continuă creștere. Din cauza metabolismului deficitar al carbohidraților, pacienții cu diabet de tip 1 sunt mai sensibili la maladiile infecțioase.

Material și metode. A fost efectuată o cercetare structurată în PubMed și HINARI, folosind termenii în limba engleză: „vaccinare”, „diabet de tip 1”, „copii”, „infecții virale”, „infecții bacteriene”.

Rezultate. Practicienii și oamenii de știință ar trebui să încurajeze copiii cu diabet de tip 1 și părinții acestora să se vaccineze. Cu toate acestea, trebuie amintit faptul că, din cauza modificărilor metabolice, la persoanele care au diabet de tip 1, răspunsul imunitar la vaccinare poate fi insuficient. În urma analizei datelor actuale, nu am stabilit ce regimuri de vaccinare și ce tip de vaccin este mai potrivit pentru pacienții cu diabet de tip 1. La începutul secolului, în lumea științifică circulau unele mituri conform cărora vaccinarea copiilor cu diabet de tip 1 este contraindicată, dar în zilele noastre știm că acest lucru este complet eronat și că, din contră, vaccinarea este benefică.

Concluzii. Astăzi, cercetările și studiile noastre științifice continuă să promoveze o abordare mai rațională a vaccinării copiilor și adulților cu diabet de tip 1.

INTRODUCERE

Problema vaccinării copiilor cu boli cronice a fost întotdeauna relevantă pentru pediatri și medicii de familie. Diabetul zaharat de tip 1 (T1DM) este cea mai frecventă boală endocrină a copilăriei. S-a constatat că incidența sa, la nivel mondial, este în creștere, generând probleme asociate, de ordin medical, social și economic (1). În 2019, conform Federației Internaționale de Diabet, peste 1,1 milioane de copii și adolescenți din întreaga lume sufereau de diabet de tip 1 (2). Atât diabetul zaharat de tip 1, cât și cel de tip 2 sunt asociate cu modificări metabolice care duc la infectarea mai frecventă și mai persistentă cu agenți virali și bacterieni. Prin urmare, societățile științifice recomandă cu insistență ca, în cazul copiilor cu T1DM, programele de imunizare, aprobate oficial de către guvernele naționale să fie urmate cu mare atenție (3).

MATERIAL ȘI METODE

A fost efectuată o cercetare structurată în *PubMed* și *HINARI* a termenilor în limba engleză: „vaccinare”, „diabet de tip 1”, „copii”, „infecții virale”, „infecții bacteriene”. Calendarul de vaccinare nu diferă pentru populația generală de copii și pentru copiii cu T1DM, dar, din cauza modificărilor imunitare, cei din urmă pot manifesta un răspuns imunitar inadecvat la vaccinare (4, 5). Există dovezi care sugerează că enterovirusul și virusul herpes simplex pot juca un anumit rol în dezvoltarea diabetului de tip 1. În plus, există date con și alte virusuri, cum ar fi rotavirusul, virusurile gripale, virusul rubeolei și al oreionului, pot produce infecții pancreatice, autoimunitate și, ulterior, pot evolua în diabet de tip 1 (6). Cu toate acestea, aspectele date rămân controversate, iar cercetările sunt în curs de desfășurare (7 - 9). Prin urmare, ne propunem trecerea în revistă a celor mai recente opinii vizând vaccinarea copiilor cu diabet de tip 1, bazate pe dovezi științifice.

REZULTATE

Caracteristicile bolilor infecțioase la copiii cu diabet de tip 1

Alături de microangiopatia multisistemică și de bolile macrovasculare, insuficiența imunitară este cea mai frecventă complicație a controlului glicemic deficitar (10). În orice tip de diabet, răspunsul imunitar este afectat, fiind afectate atât sistemul

imunitar înnăscut, cât și cel adaptat. Studiile evidențiază particularități ale recunoașterii agenților patogeni, suprimarea producției de citokine, recrutarea și funcționarea deficitară a neutrofilelor și a macrofagelor, modificări ale activității celulelor natural killer și inhibarea anticorpilor și a factorilor efectori ai complementului atât la animalele de laborator, cât și la persoanele cu diabet de tip 1 și 2 (11). Cercetările au arătat în mod clar că pacienții cu diabet de tip 1 prezintă un risc crescut de infecție (12 - 14). Într-un studiu de cohortă prospectiv de 12 luni, efectuat în Olanda, în perioada mai 2000 - aprilie 2002, s-a demonstrat că incidența infecțiilor tractului respirator inferior, a infecțiilor bacteriene ale pielii și mucoaselor și a infecțiilor fungice ale pielii și mucoaselor a fost semnificativ mai mare la 705 pacienți cu diabet de tip 1 decât la 18 911 pacienți aparent sănătoși (15).

În plus, riscul crește odată cu recurența. Aceste constatări au fost confirmate de un studiu englez de cinci ani, în care frecvența și rezultatul infecțiilor au fost asociate cu severitatea diabetului de tip 1 (16). În acest studiu, 5863 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 au fost comparați cu 8231 de subiecți de control, iar pacienții care au necesitat spitalizare sau au decedat au fost, de asemenea, comparați. Rezultatele au relevat că riscul de infecție pe termen lung a crescut odată cu creșterea HbA1c. Spitalizarea pentru infecție a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu T1DM decât în lotul martor, iar controlul glicemic deficitar a fost asociat cu un risc crescut: subiecții cu HbA1c $\geq 11\%$ au avut o IRR de 8,47, pe când cei cu control optim au avut o IRR de 1,41.

Studiile recente au demonstrat o asociere puternică între un control glicemic deficitar și gravitatea infecției cu SARS-CoV-2 (17, 18).

Din păcate, incidența infecției la copiii cu diabet de tip 1 nu este bine cunoscută. Majoritatea datelor disponibile provin din studii efectuate la adulți și există foarte puține dovezi care să sugereze un risc mai mare de infecție la copiii cu T1DM. Întrucât copiii cu un control glicemic deficitar prezintă tulburări imunitare și metabolice similare celor observate la adulți, pare probabil ca aceștia să aibă un risc de infecție substanțial similar cu cel al adulților. În calitate de confirmare a acestei ipoteze poate servi un studiu efectuat în Statele Unite, folosind date colectate în perioada 2008-

2014, în 44 de spitale pentru copii din întreaga țară (19). Datele au demonstrat că asistența medicală pentru infecții, este oferită în mod obișnuit copiilor cu diabet zaharat de tip 1 și că necesitatea de îngrijire pentru acești pacienți crește în timp, în paralel cu sporirea numărului de cazuri de diabet zaharat de tip 1.

După cum s-a menționat anterior, unele infecții sunt frecvente la pacienții cu diabet de tip 1. Infecțiile respiratorii cauzate de *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, bacteriile gram-negative și ciupercile pot apărea cu o incidență crescută (20, 21). Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi, de la foliculită, furunculoză și abcese subcutanate până la fasciită necrozantă, sunt adesea cauzate de *S. aureus*, rezistent la metilicilină și de *Staphylococcus epidermidis* (22). Infecțiile tractului urinar au o probabilitate de 4 ori mai mare de a fi asociate cu bacteriemie la pacienții cu diabet decât la persoanele sănătoase, fiind adesea cauzate de microbi multirezistenți la medicamente (23). În plus, hepatita B, hepatita C și candidoza orală și cea esofagiană sunt atestate frecvent la pacienții cu diabet de tip 1 (24 - 26).

Copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 1 sunt considerați un grup special de populație, care trebuie să fie vaccinați conform calendarului de vaccinare recomandat pentru persoanele sănătoase, acordându-se o atenție deosebită vaccinurilor pneumococice și antigripale. Pot fi necesare rapeluri ale vaccinului pneumococic, iar vaccinurile antigripale trebuie administrate anual (3). La adulții cu diabet zaharat de tip 1, există recomandări specifice pentru vaccinul împotriva hepatitei B, tetanosului/difteriei/pertussisului, pentru vaccinul pneumococic, vaccinul antigripal și vaccinul antiherpes zoster, în funcție de vârstă și de vaccinările anterioare (27).

Cu toate acestea, în ciuda afectării binecunoscute a funcției sistemului imunitar la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, răspunsul imunitar la vaccinurile recomandate în mod obișnuit acestor subiecți nu a fost suficient studiat. În plus, rezultatele celor câteva studii disponibile sunt contradictorii și nu ne permit să tragem concluzii definitive cu privire la protecția reală oferită de diferite vaccinuri pentru un anumit pacient cu diabet de tip 1 (28, 29).

DISCUȚII

Studiile efectuate cu aproximativ 20 de ani în

urmă au arătat că răspunsul la vaccinul împotriva hepatitei B la pacienții cu diabet de tip 1 nu diferă de cel al persoanelor sănătoase (30, 31).

Rezultate similare au fost obținute și în timpul evaluării vaccinului antigripal. Un studiu la care au participat 105 pacienți cu diabet zaharat de tip 1, cu vârste cuprinse între 9 și 30 de ani, a demonstrat că titlurile serice de anticorpi împotriva inhibitorilor de hemaglutinină împotriva celor trei virusuri incluse în vaccinuri au îndeplinit cerințele de imunogenitate la o lună după vaccinare (32). Rezultate similare au fost înregistrate de aceeași autori într-un studiu ulterior, care a evaluat copiii cu diabet de tip 1 cărora li s-a administrat vaccinul gripal MF59 cu adjuvant (33). Cu toate acestea, studiul anterior a constatat că frecvența non-răspunsului la componentele H3N2 și componenta gripală B ale vaccinului trivalent a fost semnificativ mai mică la pacienții cu diabet de tip 1 decât la pacienții sănătoși. În plus, răspunsul de hipersensibilitate de tip întârziat la antigenul gripal a fost semnificativ redus la subiecții cu un control glicemic mai slab ($P < 0,01$) (34).

În general, eficacitatea reală a imunizării pacienților cu T1DM nu a fost stabilită. Deoarece majoritatea copiilor cu T1DM sunt imunizați la timp cu vaccinurile recomandate, nu este posibil să se evalueze cu ușurință efectul nevaccinării. De fapt, într-un studiu sistematic, publicat în 2015 (35), în care s-a făcut o meta-analiză a eficacității vaccinurilor antigripale la pacienții cu T1DM, nu au putut fi prezentate date privind copiii cu T1DM, deoarece în perioada respectivă nu existau cercetări relevante disponibile vizând subiectul în cauză.

O serie de observații, experimentale și clinice, sugerează o potențială legătură între infecție și dezvoltarea diabetului de tip 1. La animalele de laborator, virozele, în special cele cauzate de virusurile Coxsackie, pot provoca infecții pancreatice și pot duce la apariția diabetului de tip 1. La om, a fost raportată o asociere între infecțiile recurente ale tractului respirator în copilăria timpurie și dezvoltarea autoimunității insulelor pancreatice, cu survenirea aparentă a diabetului de tip 1 în jurul vârstei de 8 ani (36, 37). Epidemiile de enterovirus au fost, de asemenea, asociate cu o incidență crescută a diabetului de tip 1 (38, 39). Rezultate similare, deși mai puțin severe, au fost semnalate în cazul virusului Epstein-Barr (40). Dintre virusurile derivate din vaccinuri, gripa, rubeola, orei-

onul și rotavirusul au fost inițial considerate potențiali factori declanșatori ai diabetului de tip 1, deși studiile recente par să excludă acest risc pentru gripă, precum și pentru oreion și rubeolă (41 - 46).

În cele mai multe cazuri, relația temporală dintre introducerea unui vaccin în calendarul de imunizare a sugarilor și a copiilor și o creștere bruscă a incidenței diabetului de tip 1 în aceeași populație de copii a fost considerată esențială pentru a demonstra că vaccinurile ar putea cauza diabetul de tip 1. Deoarece intervalul de timp dintre apariția autoanticorpilor împotriva celulelor beta pancreatice și apariția T1DM manifest este, în general, același, acest lucru a fost considerat drept dovadă concludentă a unui risc legat de vaccin. Cu toate acestea, majoritatea experților nu au acordat o importanță deosebită acestor constatări, iar recomandările pentru imunizarea sugarilor și a copiilor nu au fost modificate. Rezultatele acestor studii au fost combătute, în principal pentru faptul că majoritatea dintre ele au demonstrat limitări metodologice semnificative de abordare, au inclus un număr mic de subiecți nevaccinați sau au fost insuficiente din punct de vedere statistic. În unele dintre ele s-a raportat chiar un efect pro-

tector (46). Rezultatele acestor cercetări pot fi ilustrate prin câteva exemple. Într-un studiu caz-control efectuat în Suedia, care a inclus 339 de cazuri și 528 de controale, vaccinurile BCG, antivariolic, antivariolic, antipertussis, antitetanos, anti-rubeolic și antioreion nu au avut niciun efect asupra epidemiologiei diabetului de tip 1, în timp ce vaccinul împotriva rujeolei a fost asociat cu protecția împotriva diabetului de tip 1 (47). Un studiu retrospectiv, realizat în Canada, care a evaluat vaccinarea BCG, a constatat o tendință în favoarea unui efect protector al vaccinului (48). Dintre copiii vaccinați la naștere, doar unul (3,3%) a fost diagnosticat cu diabet de tip 1 la vârsta de 5 ani, comparativ cu 52 (24,5%) care nu au fost vaccinați ($P < 0,01$). Alt studiu, realizat într-o perioadă de 10 ani, în Finlanda, nu a relevat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește riscul de apariție a diabetului de tip 1 dintre copiii vaccinați împotriva Hib la vârsta de 3 luni și la vârsta de 24 de luni (49). Un studiu caz-control de mare amplitudine, bazat pe populația din Statele Unite, a arătat că niciunul dintre vaccinurile evaluate nu a fost asociat cu un risc crescut de apariție a diabetului de tip 1 (50). O serie de alte studii au raportat rezultate similare (51 - 54).

CONCLUZII

Diabetul de tip 1 nu este o afecțiune rară, iar numărul copiilor diagnosticați cu această boală crește în fiecare an. Cu toate acestea, unele dintre provocările asociate cu utilizarea vaccinurilor la copii nu au fost pe deplin abordate, ceea ce face ca decizia de administrare a vaccinurilor să fie acceptată cu rezerve. Pentru a reduce riscul de infecție, vaccinarea ar trebui recomandată copiilor cu diabet de tip 1. Cu toate acestea, există puține cercetări cu privire la imunogenitatea și eficacitatea vaccinurilor la copiii cu diabet de tip 1, iar necesitatea unor regimuri de imunizare diferite nu este prezentată explicit, nefiind suficient elucidată. Până în prezent, nu a fost stabilită nicio asociere între administrarea de vaccinuri și apariția diabetului de tip 1. Sunt cer întreprinse cercetări suplimentare, care ar aborda exhaustiv aspectele asociate cu administrarea de vaccinuri pacienților cu diabet de tip 1.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii studiului nu au niciun conflict de interese.

APROBARE ETICĂ

Studiul a fost efectuat în conformitate cu protoco-

lul nr. 18 al Reuniunii Comitetului de etică și bioetică al Universității Naționale de Medicină din Odesa, din 18 mai 2020.

REFERINȚE

1. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of Childhood Type 1 Diabetes Worldwide: Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1516-26. doi:10.2337/diacare.23.10.1516
2. International Diabetes Federation. *IDF DIABETES ATLAS*. 9th Edition 2019. Available at: www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html (Accessed on: January 10, 2021).
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Table 3 Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule by Medical Indication*,

- United States, 2020. Available at: www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-indications.html (Accessed on: January 10, 2021).
4. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune Dysfunction in Patients With Diabetes Mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;26:259-65. doi:10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x
 5. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2018;2018:7457269. doi:10.1155/2018/7457269
 6. Principi N, Berioli MG, Bianchini S, Esposito S. Type 1 Diabetes and Viral Infections: What Is the Relationship? *J Clin Virol.* 2017;96:26-31. doi:10.1016/j.jcv.2017.09.003
 7. Gale EA. The Rise of Childhood Type 1 Diabetes in the 20th Century. *Diabetes.* 2002;51:3353-61. doi:10.2337/diabetes.51.12.3353
 8. Classen JB. The Timing of Immunization Affects the Development of Diabetes in Rodents. *Autoimmunity.* 1996;24:137-45. doi:10.3109/08916939608995359
 9. Classen JB, Classen DC. Association Between Type 1 Diabetes and Hib Vaccine. *Causal Relation Likely BMJ.* 1999;319:1133. doi:10.1136/bmj.319.7217.1133
 10. Fang M, Selvin E. Thirty-Year Trends in Complications in U.S. Adults With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44:699-706. doi:10.2337/dc20-2304
 11. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and Its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16:442-9. doi:10.2174/1573399815666191024085838
 12. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbrow P. Diabetes and the Risk of Urinary Tract Infection Among Postmenopausal Women. *Diabetes Care.* 2002;25:1778-83. doi:10.2337/diacare.25.10.1778
 13. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial Urinary Tract Infections in Diabetes. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:735-50. doi:10.1016/S0891-5520(05)70383-4
 14. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter KP, et al. Asymptomatic Bacteriuria May Be Considered a Complication in Women With Diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. *Diabetes Care.* 2000;23:744-9. doi:10.2337/diacare.23.6.744
 15. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased Risk of Common Infections in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41:281-8. doi:10.1086/431587
 16. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018;41:2127-35. doi:10.2337/dc18-0287
 17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 18. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk Factors of Critical & Mortal COVID-19 Cases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Infect.* 2020;81:e16-25. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021
 19. Korbel L, Easterling RS, Punja N, Spencer JD. The Burden of Common Infections in Children and Adolescents With Diabetes Mellitus: A Pediatric Health Information System Study. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:512-9. doi:10.1111/pedi.12594
 20. Klekotka RB, Mizgala E, Król W. The Etiology of Lower Respiratory Tract Infections in People With Diabetes. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83:401-8. doi:10.5603/PiAP.2015.0065
 21. Ronacher K, van Crevel R, Critchley JA, Bremer AA, Schlesinger LS, Kapur A, et al. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes: Part 2: Underlying Biologic Mechanisms. *Chest.* 2017;152:174-80. doi:10.1016/j.chest.2017.02.032
 22. Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG. Skin and Soft Tissue Infections and Associated Complications Among Commercially Insured Patients Aged 0-64 Years With and Without Diabetes in the US. *PLoS One.* 2013;8:e60057. doi:10.1371/journal.pone.0060057
 23. Geerlings SE. Urinary Tract Infections in Patients With Diabetes Mellitus: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31 Suppl:1:S54-57. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.042
 24. Cai C, Zeng J, Wu H, Shi R, Wei M, Gao Y, et al. Association Between Hepatitis B Virus Infection and Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Exp Ther Med.* 2015;10:693-8. doi:10.3892/etm.2015.2537
 25. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:134. doi:10.3389/fendo.2015.00134
 26. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in Patients With Diabetes Mellitus: A Review of Pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16 Suppl:1:S27-S36.
 27. Centers for Disease Control and Prevention. *Diabetes Type 1 and Type 2 and Adult Vaccination.* Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html> (Accessed on: January 10, 2021).

28. Eibl N, Spatz M, Fischer GF, Mayr WR, Samstag A, Wolf HM, et al. Impaired Primary Immune Response in Type-1 Diabetes: Results From a Controlled Vaccination Study. *Clin Immunol.* 2002;103:249-59. doi:10.1006/clim.2002.5220
29. Eisenhut M, Chesover A, Misquith R, Nathwani N, Walters A. Antibody Responses to Immunizations in Children With Type I Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23:873-7. doi:10.1128/CVI.00400-16
30. Marseglia GL, Scaramuzza A, d'Annunzio G, Comolli G, Gatti M, Lorini R. Successful Immune Response to a Recombinant Hepatitis B Vaccine in Young Patients With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Med.* 1996;13:630-3. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199607)13:7<630::AID-DIA137>3.0.CO;2-7
31. Marseglia GL, Alibrandi A, d'Annunzio G, Gulminetti R, Avanzini MA, Marconi M, et al. Long Term Persistence of Anti-HBs Protective Levels in Young Patients With Type 1 Diabetes After Recombinant Hepatitis B Vaccine. *Vaccine.* 2000;19:680-3. doi:10.1016/S0264-410X(00)00268-1
32. Zuccotti GV, Scaramuzza A, Riboni S, Mameli C, Pariani E, Tanzi E, et al. Long-Lasting Immunogenicity of a Virosomal Vaccine in Older Children and Young Adults With Type I Diabetes Mellitus. *Vaccine.* 2009;27:5357-62. doi:10.1016/j.vaccine.2009.06.082
33. Zuccotti GV, Pariani E, Scaramuzza A, Santoro L, Giani E, Macedoni M, et al. Long-Lasting Immunogenicity and Safety of a 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) MF59-Adjuvanted Vaccine When Co-Administered With a 2009-2010 Seasonal Influenza Vaccine in Young Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Med.* 2011;28:1530-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03449.x
34. Diepersloot RJ, Bouter KP, Beyer WE, Hoekstra JB, Masurel N. Humoral Immune Response and Delayed Type Hypersensitivity to Influenza Vaccine in Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 1987;30:397-401. doi:10.1007/BF00292541
35. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the Prevention of Seasonal Influenza in Patients With Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Med.* 2015;13:53. doi:10.1186/s12916-015-0295-6
36. Beyerlein A, Wehweck R, Ziegler AG, Pflueger M. Respiratory Infections in Early Life and the Development of Islet Autoimmunity in Children at Increased Type 1 Diabetes Risk: Evidence From the BABYDIET Study. *JAMA Pediatr.* 2013;167:800-7. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.158
37. Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler AG. Infections in Early Life and Development of Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2016;315:1899-901. doi:10.1001/jama.2016.2181
38. Cinek O, Stene LC, Kramna L, Tapia G, Oikarinen S, Witsø E, et al. Enterovirus RNA in Longitudinal Blood Samples and Risk of Islet Autoimmunity in Children With a High Genetic Risk of Type 1 Diabetes: The MIDIA Study. *Diabetologia.* 2014;57:2193-200. doi:10.1007/s00125-014-3327-4
39. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, et al. Infant Exposures and Development of Type 1 Diabetes Mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr.* 2013;167:8015. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.317
40. Ivarsson SA, Lindberg B, Nilsson KO, Ahlfors K, Svanberg L. The Prevalence of Type 1 Diabetes Mellitus at Follow-Up of Swedish Infants Congenitally Infected With Cytomegalovirus. *Diabetes Med.* 1993;10:521-3. doi:10.1111/j.1464-5491.1993.tb00113.x
41. Valdés C, Unanue N, Hernández M, García R, Castro M, Vásquez L, et al. Is There a Link Between Influenza and Type I Diabetes? Increased Incidence of T1D During the Pandemic H1N1 Influenza of 2009 in Chile. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;11:161-6.
42. Burgess MA, Forrest JM. Congenital Rubella and Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 2009;52:369-70.
43. Goto A, Takahashi Y, Kishimoto M, Nakajima Y, Nakanishi K, Kajio H, et al. A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Associated With Significant Elevation of Mumps Titers. *Endocr J.* 2008;55:561-4. doi:10.1507/endocrj.K07E-126
44. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, et al. Association Between Rotavirus Infection and Pancreatic Islet Autoimmunity in Children at Risk of Developing Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2000;49:1319-24. doi:10.2337/diabetes.49.8.1319
45. Kondrashova A, Nurminen N, Patrikainen M, Huhtala H, Lehtonen J, Toppari J. Influenza A Virus Antibodies Show No Association With Pancreatic Islet Autoantibodies in Children Genetically Predisposed to Type 1 Diabetes. *Diabetologia.* 2015;58:2592-5.
46. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and Childhood Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetologia.* 2016;59:237-43. doi:10.1007/s00125-015-3800-8
47. Blom L, Nystrom L, Dahlquist G. The Swedish Childhood Diabetes Study: Vaccinations and Infections as Risk Determinants for Diabetes in Childhood. *Diabetologia.* 1991;34:176-81. doi:10.1007/BF00418272
48. Parent ME, Siemiatycki J, Menzies R, Fritschi L, Colle E. Bacille Calmette-Guérin Vaccination and Incidence of IDDM in Montreal, Canada. *Diabetes Care.* 1997;20:767-72. doi:10.2337/diacare.20.5.767

49. Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association Between Type 1 Diabetes and Haemophilus Influenzae Type B Vaccination: Birth Cohort Study. *BMJ*. 1999;318:1169-72. doi:10.1136/bmj.318.7192.1169
50. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, Ward JI, et al. Vaccine Safety Datalink Team. Childhood Vaccinations, Vaccination Timing, and Risk of Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*. 2001;108:E112.
51. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune Disorders and Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Young Female Subjects. *J Intern Med*. 2014;275:398-408. doi:10.1111/joim.12155
52. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human Papillomavirus Vaccination and Risk of Autoimmune Diseases: A Large Cohort Study of Over 2million Young Girls in France. *Vaccine*. 2017;35:4761-8. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.030
53. Klein NP, Goddard K, Lewis E, Ross P, Gee J, DeStefano F, et al. Long Term Risk of Developing Type 1 Diabetes After HPV Vaccination in Males and Females. *Vaccine*. 2019;37:1938-44. doi:10.1016/j.vaccine.2019.02.051
54. Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perrone V, Salvati D, et al. On the Relationship Between Human Papilloma Virus Vaccine and Autoimmune Diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13:736-41. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.054