

SIMPOSIO

Raccomandazioni attuali alla vaccinazione nei soggetti diabetici

Current recommended immunizations for patients with diabetes

F. Tassone¹

¹SC di Endocrinologia, Diabetologia & Metabolismo, ASO Santa Croce & Carle, Cuneo.

Corresponding author: francesco.tassone@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus is associated with an increased susceptibility towards infectious diseases, with a more severe course of these diseases and with an increased risk of hospitalization and death. For these reasons all vaccinations are strongly recommended in diabetic people. In this paper, after a quick review of the main pathophysiological mechanisms underlying the increased risk of infectious pathology in the diabetic patient, the main recommendations of the current guidelines on vaccination in diabetic patients will be reviewed.

KEY WORDS vaccination; guidelines; influenza virus; Herpes Zoster.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation F. Tassone (2021). Raccomandazioni attuali alla vaccinazione nei soggetti diabetici. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2021

Accepted June, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Tassone. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declare no competing interests.

Riassunto

Il diabete mellito è associato ad un' aumentata suscettibilità alle infezioni, ad un decorso più grave di queste patologie e ad un aumentato rischio di ospedalizzazione e morte. Per questi motivi tutte le vaccinazioni sono fortemente raccomandate nelle persone diabetiche. In questo lavoro, dopo una rapida rassegna dei principali meccanismi fisiopatologici alla base dell' aumento del rischio di patologia infettiva nel paziente diabetico, verranno riviste le principali raccomandazioni delle attuali linee guida sulla vaccinazione nelle persone con diabete.

PAROLE CHIAVE vaccinazione; linee guida; virus influenzale; Herpes Zoster.

Come già precedentemente affrontato in una rassegna su questo giornale, il soggetto diabetico presenta un' aumentata suscettibilità nei confronti delle infezioni⁽¹⁾. Il diabete mellito si associa a un decorso più severo di diverse patologie infettive, con un aumentato rischio di ospedalizzazione e decesso rispetto ai soggetti non affetti da diabete mellito⁽¹⁾. Molteplici sono i meccanismi, secondari all' iperglicemia cronica, che verosimilmente sottendono alla più alta frequenza e severità delle infezioni nel paziente diabetico. Tra questi si possono segnalare: un deficit della funzione neutrofila (riduzione della chemiotassi e della funzione fagocitica), un' aumentata apoptosi dei neutrofili, un ridotto

rilascio di citochine infiammatorie, dei disordini della risposta umorale e di quella mediata da linfociti T, una depressione del sistema anti-ossidante, vari difetti a carico della funzione respiratoria, secondari ad alterazioni strutturali e funzionali del polmone, associate al diabete mellito⁽¹⁾.

Per tali motivi, come viene anche sottolineato nel documento dell'Istituto Superiore di Sanità⁽²⁾, "tutte le vaccinazioni sono fortemente raccomandate nelle persone diabetiche perché queste persone hanno difetti nella fagocitosi e nella funzione dei neutrofili. Le vaccinazioni non interferiscono con i livelli di insulina e con il controllo della glicemia"⁽²⁾.

In tabella 1 si presenta un quadro sinottico delle indicazioni vaccinali per le persone con diabete.

Vaccinazione antinfluenzale

L'infezione da virus dell'influenza quale impatto ha nel paziente diabetico? Ebbene vi è un'umentata suscettibilità e severità dell'influenza nel soggetto con diabete. Il paziente diabetico affetto da influenza presenta un aumentato rischio di infarto miocardico, ricoveri in terapia intensiva, ospedalizzazione e mortalità per tutte le cause. I meccanismi chiamati in causa sono rappresentati da un effetto diretto del virus (oltreché dell'aterosclerosi che caratterizza questi pazienti) su tachicardia, ipossia, infiamma-

zione, rilascio citochinico, vasocostrizione, effetto su recettori, rottura della placche, trombogenesi⁽¹⁾.

La vaccinazione antinfluenzale si associa a vari benefici nel paziente affetto da diabete mellito come la riduzione del rischio di ospedalizzazione per ictus, scompenso cardiaco, influenza / polmonite e mortalità per tutte le cause⁽¹⁾. In modo singolare la vaccinazione antinfluenzale risulterebbe parimenti efficace (se non addirittura maggiormente efficace) a comprovate misure (farmacologiche e non) di prevenzione cardiovascolare nel ridurre il rischio di infarto miocardico, quali il fumo di sigaretta, la terapia con statine, la terapia antiipertensiva⁽¹⁾.

Nonostante questo le coperture vaccinali nel soggetto diabetico tra 18 e 64 anni risultano inferiori all'auspicabile (meno del 30%), sebbene tale vaccinazione venga offerta gratuitamente dal Sistema Sanitario Nazionale e sia raccomandata da Ministero della Salute e società scientifiche.

A tale proposito cosa ci raccomandano le attuali linee guida diabetologiche?

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD / SID 2018 raccomandano (con livello di raccomandazione III A) di effettuare annualmente la vaccinazione influenzale in tutti i soggetti con diabete mellito di età superiore ai 6 mesi.⁽³⁾

Gli Standards of Medical Care in Diabetes 2021 dell'American Diabetes Association (ADA) raccomandano in modo simile alle linee guida italiane di effettuare tale

Tabella 1 | Indicazioni vaccinali per le persone con diabete.

Vaccinazione	Gruppo d'età	Frequenza
Anti-Influenzale ^{3,4}	Tutti i pazienti con età superiore a 6 mesi	Annuale
Anti-Pneumococcica ^{3,4}	Tra i 19 e i 64 anni PPSV23 Età uguale o superiore a 65 anni, effettuare una seconda dose di PPSV23, almeno dopo cinque anni dalla prima	Una dose Una dose; se era stato utilizzato PCV13, allora somministrare seconda dose di PPSV23 dopo un anno o più dal PCV13 e dopo cinque anni dalla prima dose di PPSV23 ad età inferiore a 65 anni
Anti Zoster ^{3,4}	Maggiore o uguale 50 anni	Due dosi preferenzialmente di vaccino ricombinante
Anti Meningococcica ^{3,5}	Tutti i pazienti DMT1	Due dosi i.m.: la prima dose viene somministrata all'età di 11-12 anni e la seconda all'età di 16 anni.
Anti Difterite-Pertosse-Tetano ⁴	Tutti gli adulti, alle donne in gravidanza sarebbe da somministrare una dose 'extra'.	Un richiamo ogni 10 anni
Anti Epatite B ^{3,4}	Tutti i pazienti di età compresa tra i 19 e 60 anni, per età > 60 anni discuterne con il proprio medico	Due o tre serie di dosi
Anti Papilloma Virus ⁴	≤26 anni di età; 27-45 anni di età discuterne con il proprio medico	Tre dosi in 6 mesi
Anti-morbillo / parotite / rosolia ^{3,4}	Tutti i pazienti	Due dosi s.c.: all'età di 12-15 mesi e, di solito, all'età di 4-6 anni.

vaccinazione a tutti gli individui di età maggiore di 6 mesi che non hanno controindicazioni, considerati i benefici di tale vaccino. Viene specificato che l'importanza di questa vaccinazione è critica soprattutto in questo periodo di pandemia mondiale in cui sono attivi sia il virus influenzale sia il severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Viene inoltre specificato come il vaccino antinfluenzale vivo attenuato, somministrato attraverso uno spray nasale, sia un'opzione per pazienti dai 2 anni di vita fino a 49 anni di età e per le donne non in gravidanza, ma i pazienti con patologie croniche come il diabete mellito dovrebbero preferire il vaccino antiinfluenzale inattivato o ricombinante.

Soggetti di età maggiore ai 65 anni potrebbero trarre un beneficio addizionale dal vaccino antiinfluenzale inattivato quadrivalente "high-dose"⁽⁴⁾.

Vaccinazione antipneumococcica

La malattia da pneumococco (la cui infezione può causare, ad esempio, otite media, polmonite, sepsi, meningite) è causata da alcuni fra le molte decine di sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* (pneumococchi). I vaccini sono diretti contro molti dei sierotipi che causano la malattia.

Esistono due tipi di vaccini antipneumococcici:

- 1) il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente (PCV13) contenente 13 polisaccaridi capsulari purificati dello *Streptococcus pneumoniae*; ciascuno dei quali è associato a una variante non tossica della tossina difterica. Questo vaccino ha sostituito il vaccino 7-valente. Il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente contiene i 7 sierotipi contenuti nel vaccino 7-valente più 6 sierotipi aggiuntivi;
- 2) il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) contenente gli antigeni derivati dai 23 sottotipi più virulenti di *S. pneumoniae* tra gli 83 noti.

Diversamente dal vecchio vaccino 23-valente pneumococcico polisaccaridico, il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente (PCV13) può stimolare la risposta anticorpale nei neonati. Rispetto al vaccino 23-valente pneumococcico polisaccaridico, sembra conferire inoltre una maggiore protezione contro le patologie pneumococciche invasive. Il vaccino 23-valente pneumococcico polisaccaridico riduce la batteriemia del 56-81% nella popolazione adulta, ma è meno efficace negli anziani debilitati. Riduce inoltre l'incidenza della polmonite⁽⁵⁾.

Il paziente affetto da diabete mellito presenta un aumentato rischio di polmonite pneumococcica ed infezione pneumococcica invasiva. Vi sono inoltre dati che documentano che il diabete mellito è associato ad un'aumentata incidenza di ospedalizzazioni secondarie a polmonite pneumococcica. Per tali motivi la vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata sia dal Ministero della Salute sia dalle società scientifiche, e, nel soggetto diabetico, tale vaccinazione è associata a riduzione del rischio di polmonite, ricoveri, insufficienza respiratoria ed a minore durata di degenza ospedaliera.

Anche in questo caso, nonostante siano evidenti i benefici della vaccinazione anti-pneumococcica, le attuali coperture vaccinali in Italia sono al di sotto del target ministeriale del 75%. La raccomandazione ad effettuare tale vaccinazione ad opera del MMG rappresenterebbe un fattore favorente l'accesso del soggetto diabetico alla vaccinazione contro lo pneumococco, mentre i timori del paziente e/o del clinico verso la 'safety' vaccinale ne rappresentano una barriera⁽¹⁾.

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD/SID 2018 recitano, con forza di raccomandazione III A, che "la vaccinazione contro la polmonite (pneumococcica) è raccomandata per tutte le persone con diabete fino a 64 anni, con le modalità previste dalla normativa nazionale." A pazienti di età superiore ai 65 anni, con forza di raccomandazione IIIB, si specifica di «somministrare il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) almeno un anno dopo la vaccinazione con PPSV23 (vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente), quindi una altra dose di PPSV23 almeno un anno dopo PCV13 ed una ulteriore dose di PPSV23 almeno 5 anni dopo l'ultimo PPSV23».⁽³⁾

Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 forniscono delle raccomandazioni simili⁽⁴⁾.

Si raccomanda di somministrare a tutti i bambini una serie di quattro dosi di PCV13 entro i 15 mesi di età. Per i bambini con diabete di età compresa tra 2 e 5 anni che hanno effettuato un ciclo vaccinale incompleto, il CDC raccomanda un programma di recupero per garantire che questi bambini completino il ciclo vaccinale di quattro dosi. Si consiglia inoltre ai bambini con diabete di età compresa tra 6 e 18 anni di ricevere una dose di PPSV23, preferibilmente dopo aver ricevuto PCV13.

Per gli adulti affetti da diabete mellito, si raccomanda una dose di PPSV23 tra i 19 ed i 64 anni e un'altra dose a pazienti di età maggiore di 65 anni. Il PCV13 non è più raccomandato di routine per i pazienti di età superiore ai 65 anni a causa del calo dei tassi di

polmonite dovuto a questi ceppi. I pazienti più anziani dovrebbero discutere con il proprio medico per condividere i rischi e benefici. Il PCV13 è raccomandato per i pazienti con compromissione del sistema immunitario quali asplenia, malattia renale avanzata, impianti cocleari o perdite di liquido cerebrospinale. Per alcuni pazienti anziani che risiedono in strutture di residenza assistita si può anche prendere in considerazione il PCV13. Se si deve effettuare una vaccinazione con il PCV13, questo deve essere somministrato prima della dose successiva di PPSV23⁽⁴⁾.

Vaccinazione per l'herpes zoster

L'Herpes Zoster (HZ) è una malattia debilitante causata dalla riattivazione del virus varicella-zoster (VZV) silente nei gangli del sistema nervoso. Il diabete mellito rappresenta un importante fattore di rischio di infezione da VZV e di nevralgia post-erpetica. La patologia diabetica si associa a un decorso clinico più severo di infezione da VZV, infatti il paziente con diabete presenta una maggiore persistenza e severità clinica della nevralgia post-erpetica rispetto al soggetto euglicemico. L'infezione da VZV e l'HZ determinano un peggioramento del controllo glicemico e della qualità di vita, e sono responsabili di aumentati costi sanitari nel soggetto diabetico. Pertanto, anche la vaccinazione anti HZ è raccomandata da Ministero della Salute e società scientifiche, ed offerta gratuitamente dal Sistema Sanitario Nazionale, anche negli individui ultra-cinquantenni affetti da diabete mellito⁽¹⁾.

Esistono due tipi di vaccini per l'HZ: un vaccino ricombinante, che è il vaccino preferibile perché fornisce una protezione migliore e più duratura rispetto al vaccino vivo attenuato; ed un vaccino vivo attenuato, che è simile al vaccino della varicella ma ha una maggiore quantità di virus attenuato. Il vaccino zoster ricombinante viene somministrato per via intramuscolare in 2 dosi (0,5 mL ciascuna), da 2 a 6 mesi l'una dall'altra⁽⁵⁾.

Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD – SID 2018 raccomandano, con forza III B, che la vaccinazione contro herpes zoster è consigliabile in tutte le persone anziane con diabete⁽³⁾. Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 in modo simile raccomandano tale vaccinazione in pazienti di età maggiore di 50 anni e specificano di effettuare due dosi di vaccino ricombinante anche se già preventivamente vaccinati⁽⁴⁾.

Vaccinazione antimeningococcica

Nel panel di vaccinazioni raccomandate dall'attuale Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) per il soggetto con diabete è presente anche la vaccinazione anti-meningococcica (nella fattispecie in presenza di diabete tipo 1), per la quale il PNPV 2017-19 riporta come i soggetti affetti da determinate patologie sono esposti ad un incrementato rischio di infezione meningococcica invasiva⁽⁶⁾. Pertanto, si raccomanda l'immunizzazione con vaccino anti-meningococco coniugato nei soggetti affetti da condizioni patologiche tra cui, appunto, il diabete di tipo 1.

Tale raccomandazione vaccinale è stata inserita, per la prima volta, – rappresentando pertanto una delle principali novità del capitolo vaccinazioni – anche nei nuovi Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito 2018 che, infatti, raccomandano l'esecuzione della vaccinazione anti-meningococcica in tutti i pazienti con diabete tipo 1 con forza di raccomandazione III A⁽³⁾.

Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 curiosamente invece non menzionano tale vaccinazione⁽⁴⁾.

Vaccinazione contro difterite-tetano-pertosse

Tra le vaccinazioni raccomandate dal PNPV 2017-19 nel soggetto adulto è inclusa anche quella contro difterite-tetano-pertosse (dTp), che deve essere offerta in maniera attiva, con richiamo decennale e con dosaggio per adulto. L'attuale PNPV non menziona i soggetti con diabete tra gli individui adulti (di età 19-64 anni) per i quali è particolarmente raccomandata la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione anti-dTp; diversamente il CDC (Centers for Disease Control and Prevention) statunitense, che fa, invece, specificamente riferimento a questi pazienti come destinatari di tale vaccinazione. Risulta tuttavia implicito come gli individui con diabete rientrino, a pieno titolo, tra i soggetti per i quali è raccomandata (dal PNPV 2017-19) la vaccinazione anti-dTp, in considerazione dell'aumentata suscettibilità dei pazienti diabetici a sviluppare patologie infettive severe/complicate⁽¹⁾. Gli Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018 non menzionano stranamente questa vaccinazione⁽³⁾. Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 invece raccomandano questa vaccinazione in tutti gli adulti, con frequenza di richiamo ogni 10 anni e

sottolineano che le donne in gravidanza dovrebbero essere sottoposte a una 'extra-dose'⁽⁴⁾.

Vaccinazione contro l'epatite B

Il virus dell'epatite B (HBV) causa un'infezione epatica acuta associata a sostanziale morbilità e occasionalmente mortalità. Circa 1 su 20 infezioni acute progredisce in infezione cronica che può portare a cirrosi o cancro al fegato; individui con infezione cronica da HBV fungono da serbatoio per la trasmissione continua della malattia. L'HBV è altamente trasmissibile e stabile per lunghi periodi di tempo su superfici come dispositivi pungiti, glucometri, nei serbatoi delle penne per insulina, il che ha portato a raccomandare contro la condivisione di tali dispositivi tra i pazienti. Sono descritti in letteratura focolai di infezione da HBV in strutture di residenza assistenziali e in ospedali, la maggior parte dei quali coinvolge adulti con diabete che ricevono un "monitoraggio assistito della glicemia", in cui tale monitoraggio viene eseguito da un operatore sanitario con responsabilità per più di un paziente. Tali focolai infettivi potrebbero essere prevenuti con una più attenta e capillare raccomandazione ed implementazione della strategia vaccinale in questi soggetti⁽⁷⁾. Per quanto riguarda la vaccinazione anti-epatite B gli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD / SID 2018 raccomandano, con forza di raccomandazione III B, di effettuare tale vaccinazione nei pazienti non vaccinati di età compresa tra i 19 e 59 anni. Raccomandano inoltre di considerare tale vaccinazione anche per i pazienti non vaccinati di età maggiore o uguale ai 60 anni⁽³⁾. Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 analogamente raccomandano tale vaccinazione in pazienti di età uguale o maggiore di 60 anni discutendone con il proprio medico⁽⁴⁾.

Altre vaccinazioni

La vaccinazione anti-papilloma virus umano (HPV) non viene menzionata negli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD / SID 2018⁽³⁾. Viene invece contemplata negli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 e raccomandata in soggetti di età inferiore ai 26 anni di età. Viene inoltre specifica-

to che i soggetti tra i 27 ed i 45 anni di età possono essere vaccinati contro l'HPV dopo averne discusso con il proprio sanitario curante⁽⁴⁾.

Negli Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD/SID 2018 viene raccomandata la vaccinazione anti-morbillo/parotite/rosolia (con forza di raccomandazione III A) in tutte le persone con diabete, anche in età adulta, in assenza di accettabili evidenze di immunità verso anche una sola delle tre patologie incluse nel vaccino⁽³⁾. Gli ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2021 non menzionano tale vaccinazione⁽⁴⁾.

Conclusioni

In conclusione le persone affette da diabete mellito spesso presentano condizioni che aumentano la morbilità e la mortalità per malattie infettive. Inoltre, la gestione del compenso glicometabolico è più difficile quando è presente un'infezione. I vaccini sono tra le misure di prevenzione clinica più convenienti e sono una componente fondamentale di qualsiasi misura di prevenzione.

Gli adulti con diabete dovrebbero ricevere regolarmente i vaccini come raccomandato dalle Linee guida delle Società Scientifiche e dalle Istituzioni Sanitarie⁽⁸⁾.

Bibliografia

1. SID, AMD, SItI, FIMMG, SIMG. Vaccinazioni raccomandate nel paziente diabetico adulto. JAMD 21:232-241, 2018.
2. Istituto Superiore di Sanità. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Aggiornamento 2018.
3. AMD-SID. Standard italiani per la cura del Diabete Mellito, 2018.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 44, 2021.
5. <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/malattie-infettive/vaccinazione>
6. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf.
7. Kirkman MS, Schaffner W. Another shot to protect people with diabetes: add hepatitis B vaccination to the checklist. Diabetes Care 35:941-42, 2012.
8. Vaccination Practices for Adults with Diabetes, 2019 American Association of Diabetes Educators, <https://www.diabeteseducator.org/docs/default-source/practice/educator-tools/vaccination-practices-for-adults-with-diabetesv2.pdf?sfvrsn=2>.