

# **Diabete, infezioni e vaccinazioni**

**08/11/2018**

**DR. LORENA DE MOLINER  
AMBULATORIO DIABETOLOGICO  
O.C. ROVERETO**



# Diabete e infezioni

- Il diabete espone ad un **rischio aumentato di infezioni** in diversi organi e apparati
- I meccanismi responsabili sono probabilmente molteplici e non ancora del tutto conosciuti
- L' esordio del Diabete Tipo 2 spesso avviene con una infezione urinaria o una micosi genitale o ancora con una piorrea → elevati livelli di glicemia favoriscono l'insorgenza di infezioni batteriche e micotiche

# Il diabete mellito aumenta il rischio di infezioni

Le persone che soffrono di diabete sono più a rischio di infezioni localizzate:

- alle **articolazioni** e alle **ossa**
- al **cuore** (endocarditi: infezioni dell'endocardio, il tessuto che riveste le cavità interne e le valvole del cuore)
- alle **infezioni cutanee**
- al **piede**
- alle **basse vie respiratorie**
- alle **vie urinarie**
- alle **sepsi**

**Table 1: Major infections associated with diabetes mellitus**

Respiratory infections
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Influenza
H1N1
Tuberculosis
Urinary tract infections
Asymptomatic bacteriuria
Fungal cystitis
Emphysematous cystitis
Bacterial pyelonephritis
Emphysematous cystitis
Perinephric abscess
Gastrointestinal and liver infections
<i>H. pylori</i> infection
Oral and esophageal candidiasis
Emphysematous cholecystitis
Hepatitis C
Hepatitis B
Enteroviruses
Skin and soft tissue infections
Foot infection
Necrotizing fasciitis
Fournier's gangrene
Head and neck infections
Invasive external otitis
Rhinocerebral mucormycosis
Other infections
Human immunodeficiency virus

**Infezioni più  
frequentemente  
associate a diabete**

# Il diabete mellito aumenta il rischio di infezioni

Secondo uno studio pubblicato sulla prestigiosa rivista *Diabetes Care* nel gennaio 2018:

chi ha diabete di tipo 1 (DM1):

- ha il quadruplo di probabilità di ricoveri ospedalieri per infezioni

X 4

Chi ha il diabete di tipo 2 (DM2):

- ha il doppio delle infezioni rispetto ai soggetti senza diabete

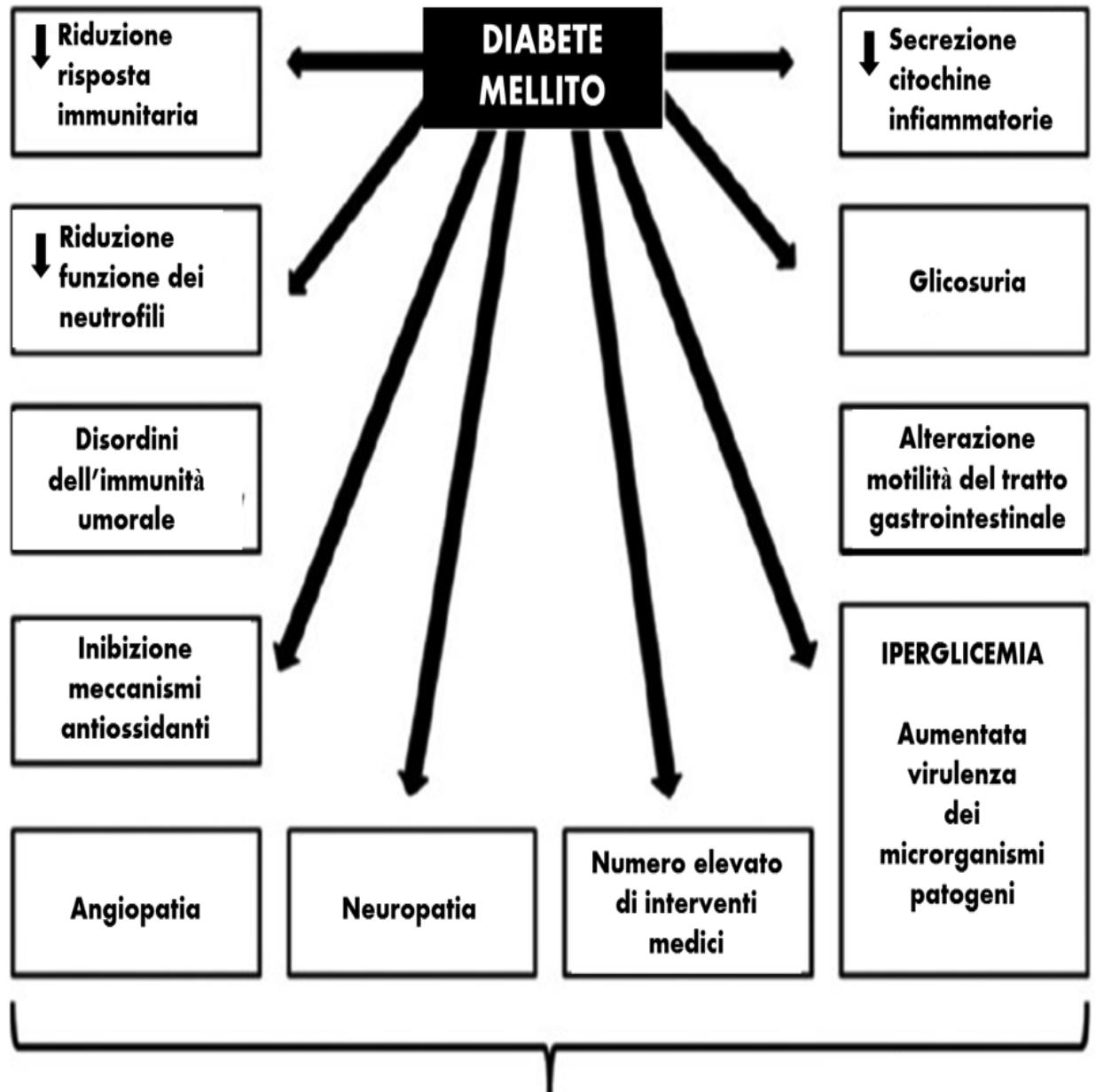
X 2

# Diabete e infezioni

## Le cause:

- cattivo compenso metabolico
- variabilità glicemica
- alterate funzioni delle difese immunitarie aggravate o indotte da scompenso metabolico:

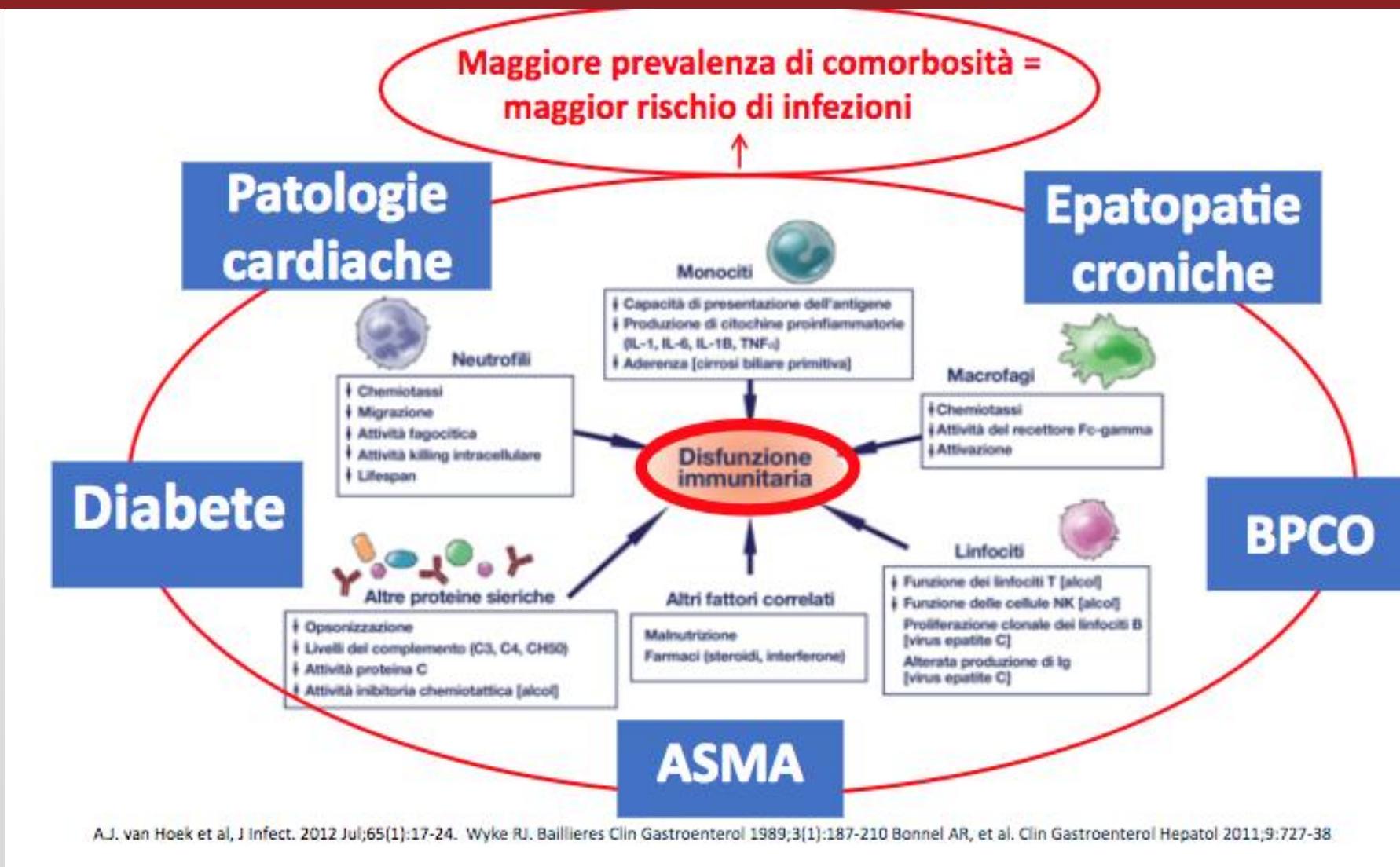
- provoca un **danno alla funzione dei neutrofili** (i globuli bianchi più numerosi che sono in prima linea nella **difesa contro le infezioni**)
- agevola l' **inibizione dei meccanismi antiossidanti** (che combattono costantemente i radicali liberi e le tossine)
- contrasta **l'immunità umorale**, cioè l'immunità mediata dagli anticorpi, proteine sieriche circolanti che sono responsabili del riconoscimento specifico e dell'eliminazione dell'antigene



**INFEZIONI**

**Maggior rischio di infezioni: perché?**

# Perche le patologie croniche sono associate a maggior rischio di infezioni?



# *Che cosa possono fare pazienti e familiari?*

- **Tenere sotto stretto controllo il diabete:**  
un buon controllo e una buona aderenza alla terapia riducono il rischio di infezioni, rallentano l' evolversi delle complicanze diabetiche e migliorano lo stato di salute generale e la qualità di vita
- **Reagire in modo tempestivo al primo accenno di un' infezione di qualsiasi tipo:**  
non trascurarla o considerarla banale, chiedendo subito consiglio al proprio medico, senza aspettare e senza “pasticciare” con automedicazioni suggerite magari da un amico o da un parente.

# Vaccinazioni

Ma accanto agli antibiotici...

le vaccinazioni

rappresentano l'arma più efficace contro le malattie infettive

# VACCINAZIONI



- Le malattie che possono essere prevenute in Italia dalle vaccinazioni di routine sono:

- ✓ Difterite -Tetano - Pertosse (dTpa)
- ✓ Poliomielite
- ✓ Epatite B
- ✓ Haemophilus influenzae tipo b (Hib)
- ✓ Meningococco (B/tetravalente)
- ✓ Pneumococco
- ✓ Morbillo – Parotite - Rosolia – Varicella (MPRV)
- ✓ Influenza

**Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale  
PNPV 2017-2019**



Versione 17 gennaio 2017

**Il Piano Nazionale  
Prevenzione  
Vaccinale  
2017-2019**

# Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 declina la protezione vaccinale per tutte le età

Il calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019

... si individuano le vaccinazioni per le principali categorie di soggetti/pazienti a rischio ... tra cui i diabetici...

# Società italiane di Diabetologia SID/AMD

CONSENSUS DOCUMENT

## Raccomandazioni intersocietarie per la vaccinazione nel paziente diabetico adulto

**SID**, Società Italiana di Diabetologia – **AMD**, Associazione Medici Diabetologi – **SItI**, Società Italiana Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica – **FIMMG**, Federazione Italiana Medici Medicina Generale – **SIMG**, Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

Promuovere attivamente le vaccinazioni inserite nel calendario vaccinale nazionale approvato dal Ministero della Salute rientra negli obblighi deontologici di ogni Medico\*.



# Il diabete ... una sfida

I soggetti con condizioni croniche o immunodeficienze rappresentano una sfida per la vaccinazione<sup>1,2</sup>



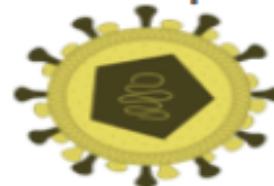
La risposta immunitaria alla vaccinazione può essere subottimale<sup>1,2</sup>  
Potrebbero essere più suscettibili alle malattie infettive<sup>3</sup>

Strategie per affrontare queste sfide

Sviluppo di una **protezione indiretta** grazie a elevati tassi di immunizzazione nelle altre popolazioni target<sup>4</sup>

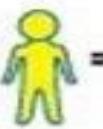


Sviluppo ed utilizzo di **vaccini**, specifici per le esigenze dei soggetti immunocompromessi<sup>5</sup>

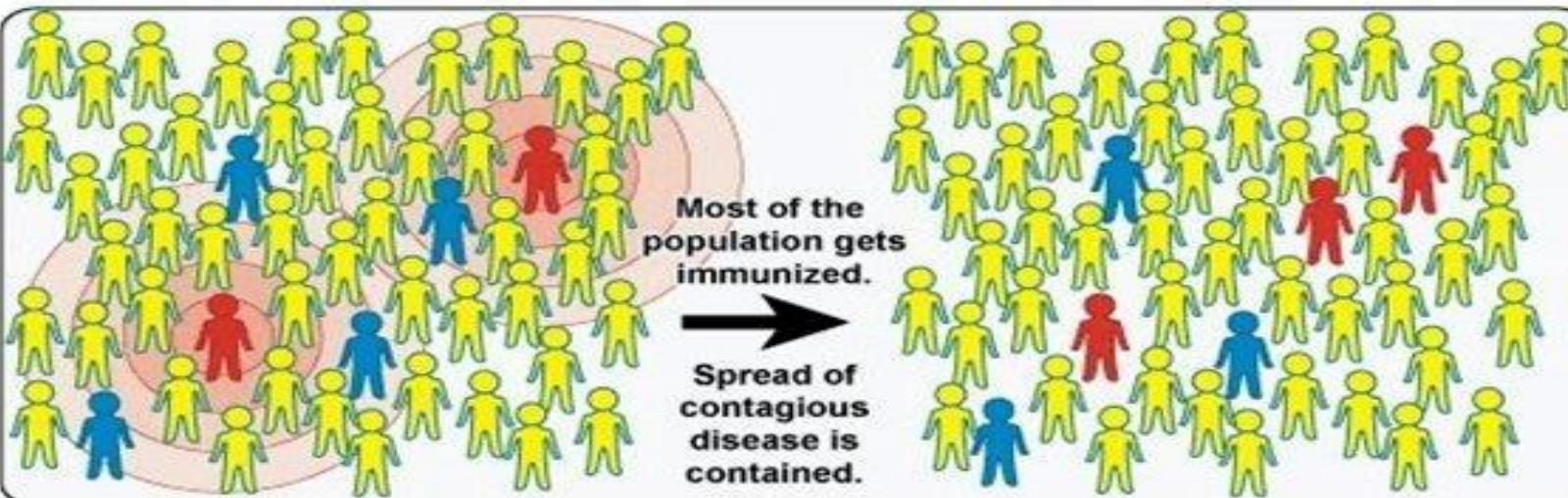
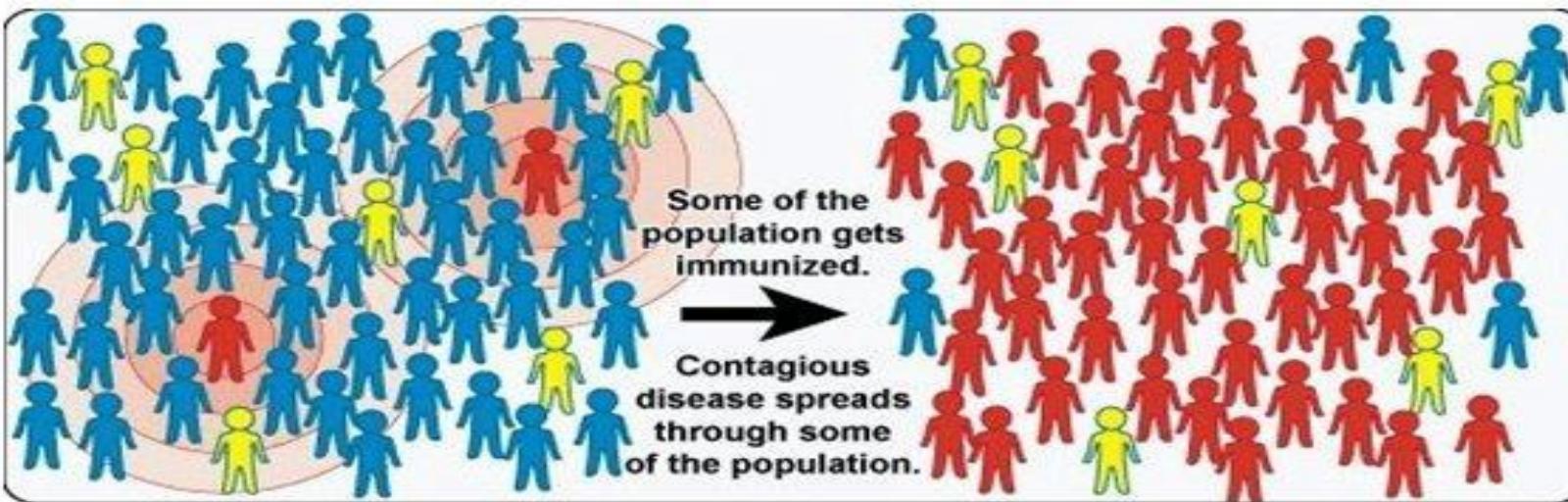


# VACCINARSI E' IMPORTANTE NON SOLO PER NOI STESSI, MA ANCHE PER LA COMUNITA': SI RIDUCE LA CIRCOLAZIONE DI AGENTI PATOGENI

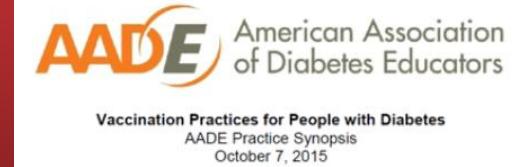
 = non vaccinato  
ma sano

 = vaccinato  
e sano

 = non vaccinato  
malato e contagioso



# Perché alcune vaccinazioni vengono fortemente raccomandate per i pazienti diabetici?



- Influenza
- Polmonite da pneumococco
- Tetano
- Epatite B
- Pertosse
- Herpes Zoster

**sono malattie infettive comuni  
prevenibili che hanno mostrato:**

- **tasso di mortalità e**
- **rischio di complicanze elevato**

**in pazienti affetti da patologie  
croniche come:**

- ✓ **diabete**
- ✓ **insufficienza renale cronica**
- ✓ **anziani**

# Perché alcune vaccinazioni vengono fortemente raccomandate per i pazienti diabetici?

Ci sono molti studi osservazionali su popolazioni con diversi tipi di patologie croniche che hanno evidenziato:

- **un maggior tasso di ospedalizzazione**
- **complicanze**

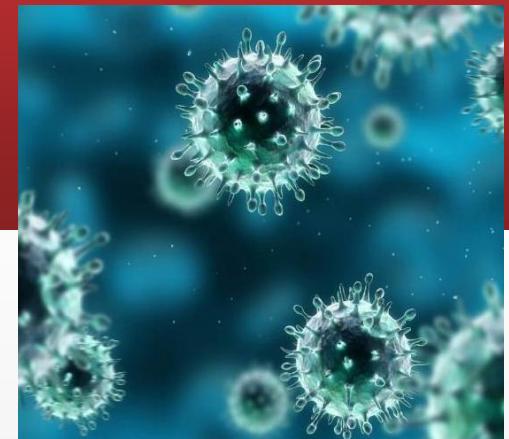
rispetto alla popolazione non affetta da patologie croniche

# INFLUENZA



- Ogni anno l' influenza è responsabile di complicazioni, ricoveri ed è una delle principali cause di **eccesso di mortalità nei mesi invernali**
- Si stima che l' eccesso di mortalità per influenza in Europa possa variare dai 40.000 casi nelle stagioni moderate ai 220.000 casi nelle stagioni “cattive”
- L' epidemia influenzale è associata ad un aumento di mortalità per tutte le cause nei soggetti di **età superiore ai 65 anni** e nei pazienti con **patologie croniche**
- La vaccinazione antinfluenzale rappresenta il principale intervento di sanità pubblica per prevenire la diffusione dell' influenza e le sue complicazioni

# I virus influenzali umani



Tre tipi di virus:

<b>Tipo A</b>	animali e uomo	Sottotipi in base alle proteine di superficie: emoagglutinina (HA → 16) e neuroaminidasi (NA → 9)	Epidemie e pandemie
<b>Tipo B</b>	solo l'uomo	No sottotipi	Piccole epidemie (bambini < 5 anni)
<b>Tipo C</b>	solo l'uomo	No sottotipi	Non provoca epidemie (forme lievi asintomatiche o simil-raffreddore)

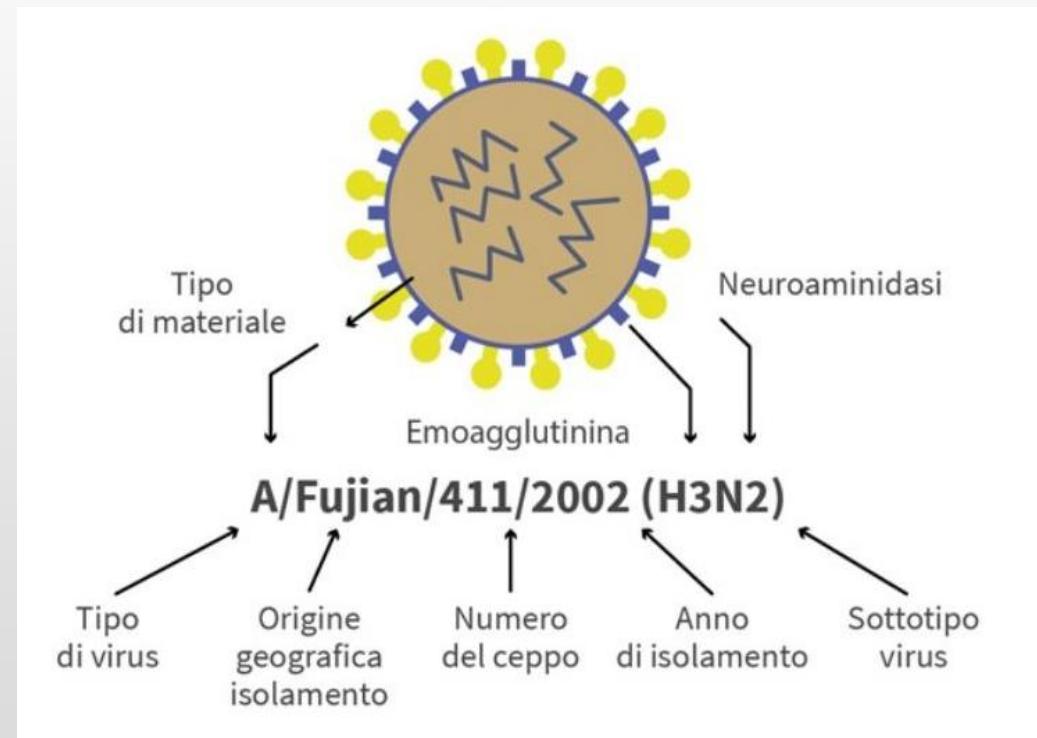
# I virus influenzali umani di tipo A

## Gli antigeni interni:

- Definiscono il Tipo di virus: A,B,C

## Gli antigeni di superficie:

- **Emoagglutinina (HA)**: ruolo nell' adesione virale alle cellule
- **Neuraminidasi (NA)**: ruolo nella penetrazione virale nella cellula e nel rilascio di nuovi virus
- definiscono il sotto-tipo A: H1N1, H3N2



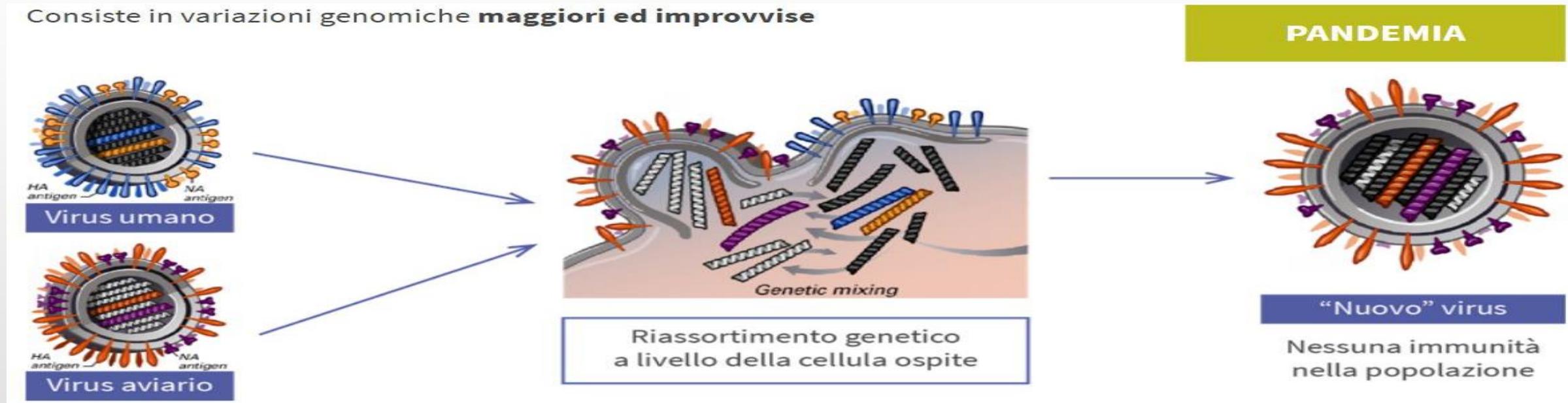
# Come si modifica il virus influenzale?



**Antigenic Drift:** consiste in una graduale modifica della sequenza degli aminoacidi che compongono le HA/NE. Riguarda virus A (più marcato) e B, è responsabile delle epidemie stagionali.

Le nuove varianti diventano sufficientemente irriconoscibili agli anticorpi nella maggior parte della popolazione, così da rendere un ampio numero di individui suscettibili al nuovo ceppo.

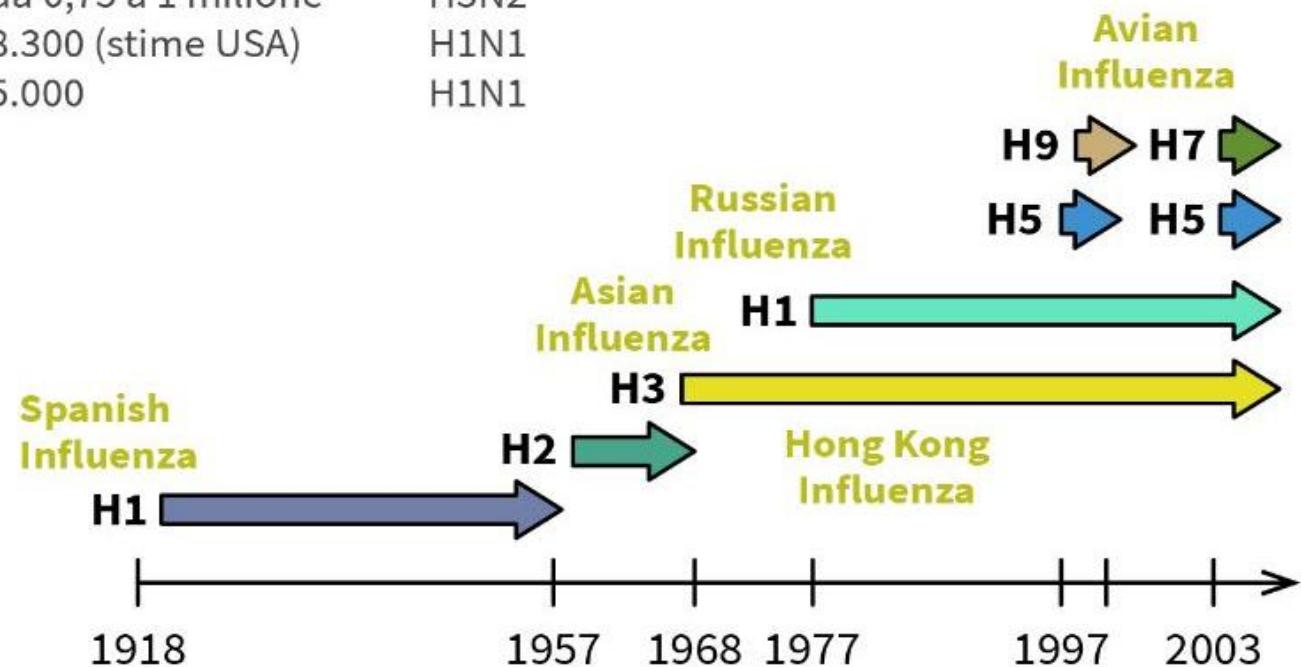
# Shift antigenico dei virus influenzali, comparsa di un “nuovo” virus



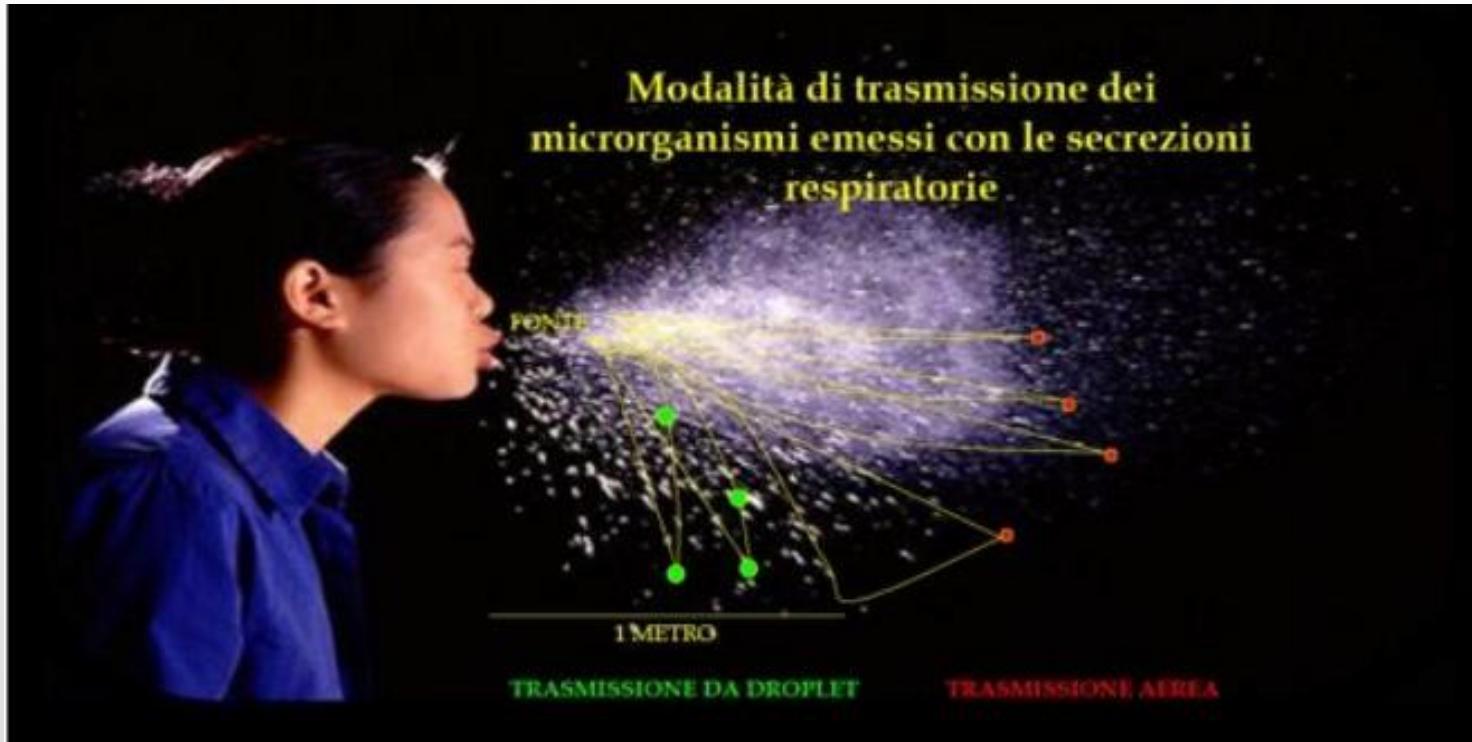
**Antigenic Shift:** consiste nella comparsa di modifiche sostanziali di uno o entrambi i recettori di superficie HA/NA che non permettono agli anticorpi generatisi durante la stagione influenzale precedente di riconoscere il virus nelle stagioni successive di fatto **“annullando” la risposta immunitaria** e causando delle **pandemie influenzali**. Sono dovuti per lo più a riassortimenti tra virus umani e animali

# Pandemie del 20° secolo

Pandemia	Data	Decessi	Sottotipo
Spagnola	1918-1920	da 40 a 100 milioni	H1N1
Asiatica	1957-1958	da 1 a 1,5 milioni	H2N2
Hong Kong	1968-1969	da 0,75 a 1 milione	H3N2
Russa	1977-1978	8.300 (stime USA)	H1N1
Influenza A (H1N1)	2009-2010	5.000	H1N1



# Vie di trasmissione dell' influenza



Trasmissione avviene con starnuti e tosse (contatto ravvicinato con individuo infetto),  
ma anche **stretta di mano** e **superfici contaminate** da particelle di aerosol

# Influenza vs Raffreddore

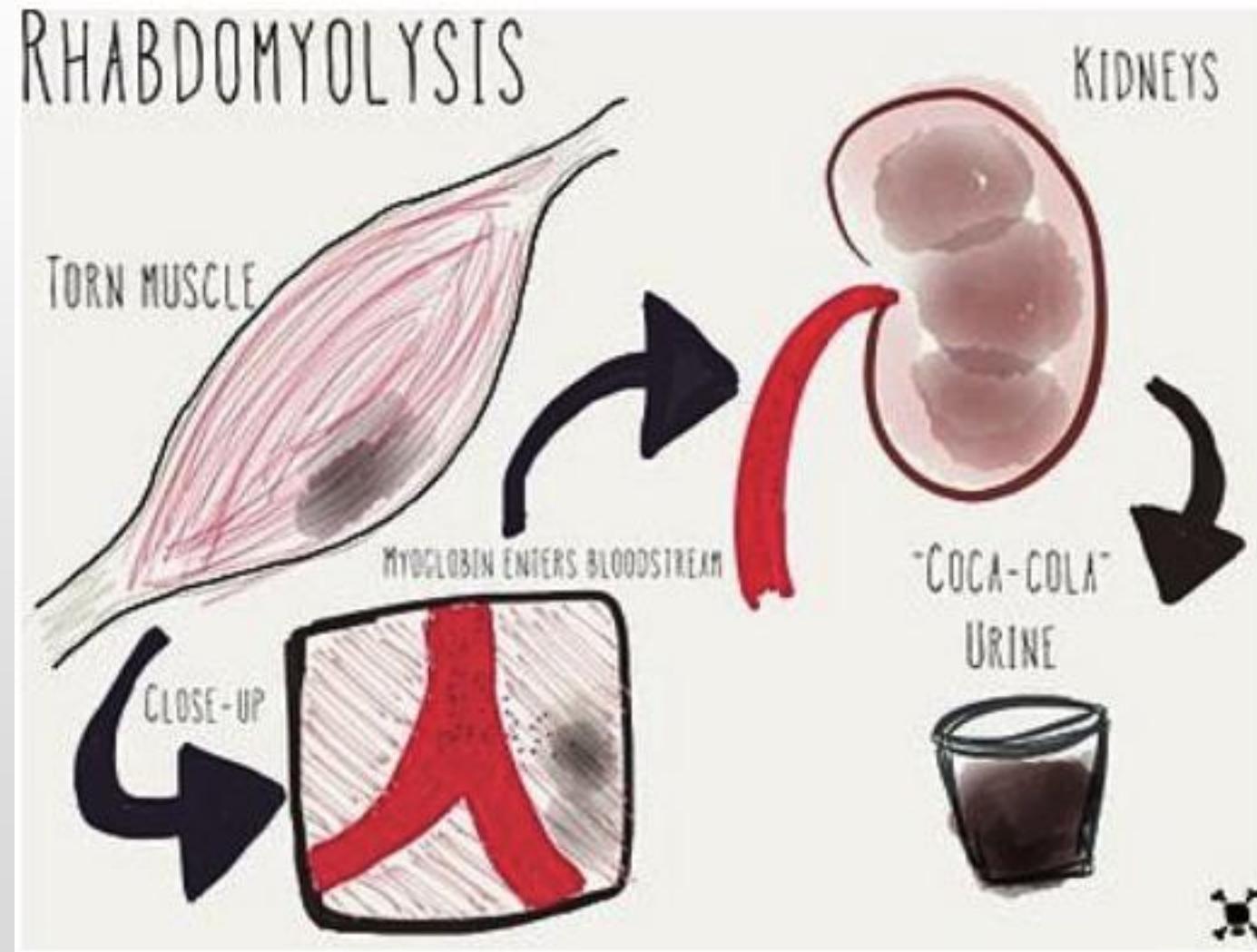
- **Clinica:** febbre improvvisa, mal di testa, mialgie e malessere, tosse non produttiva, mal di gola, secrezioni nasali

SEGNI E SINTOMI	INFLUENZA	RAFFREDDORE
Comparsa della sintomatologia	Brusca	Graduale
Febbre	Comune, dura 3-4 giorni	Rara
Dolorabilità	Comune, spesso grave	Leggera
Brividi	Abbastanza comuni	Non comuni
Affaticamento, debolezza	Comuni	Qualche volta
Starnuti	Qualche volta	Comuni
Naso chiuso	Qualche volta	Comune
Mal di gola	Qualche volta	Comune
Alterazioni toraciche e tosse	Comuni, possono essere severe	Moderati con tosse secca
Mal di testa	Comune	Raro

# Complicanze: polmonite

Polmonite virale primitiva:	Polmonite batterica secondaria
È la più grave	Esacerbazione della febbre e sintomi respiratori dopo iniziale miglioramento
E' la meno comune	Colpisce più spesso adulti > 65 aa
I sintomi influenzali persistono e aumentano di intensità anziché risolversi	Streptococco pneumonia 48% (pneumococco)
Persistenza di febbre alta, dispnea, cianosi	Stafilococco aureus 19% (MRSA → polmonite grave con alto tasso di mortalità nei giovani sani)
Può portare a morte	Haemophilus influenzae

# Altre complicate: miosite e rhabdomiolisi



# Altre complicanze

- Peggioramento di malattie preesistenti (diabete, malattie immunitarie o cardiovascolari e respiratorie croniche)
- Disidratazione
- Sinusiti e otiti nei bambini
- Diversi studi hanno dimostrato un associazione tra infezione influenzale e infarto miocardico acuto
- Malattie neurologiche: encefalite, mielite trasversa, meningite asettica, sindrome di Guillain-Barrè
- Alcuni studi hanno messo in evidenza un aumentato rischio di malattia grave nei bambini molto piccoli e nelle donne incinte

# Influenza dei pazienti diabetici

- I pazienti diabetici, sia di tipo 1, che di tipo 2, avendo un sistema immunitario indebolito dalla malattia, presentano un aumentato rischio di complicanze
- Anche se tali pazienti sono ben controllati, l'influenza può portare a complicanze gravi come polmonite con ospedalizzazioni e decessi



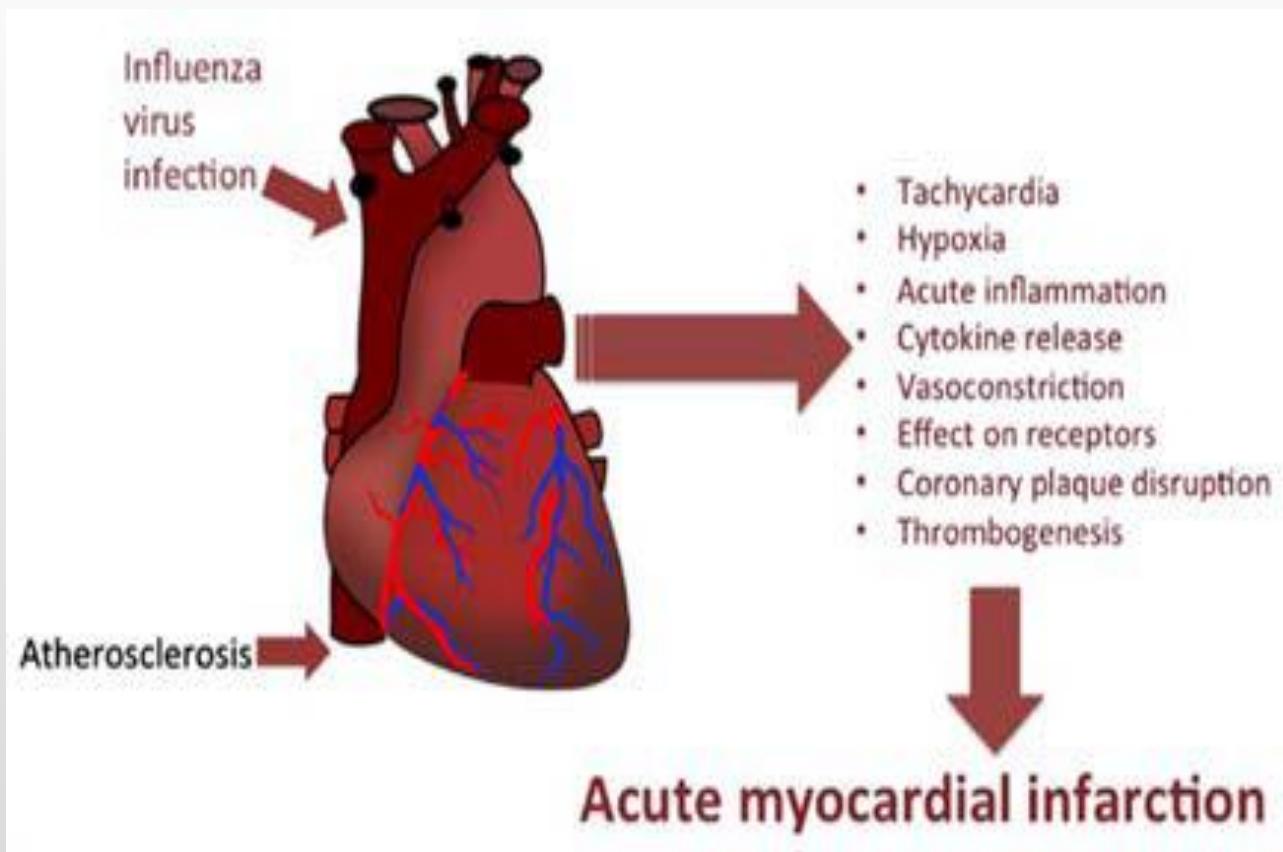
X 3

rischio di  
complicanze e ospedalizzazione  
rispetto a un soggetto sano

X 4

rischio di  
di ricovero in terapia intensiva.

# Meccanismi attraverso cui l' influenza può causare un infarto miocardico acuto



Uno studio di recente ha evidenziato che:

*in una popolazione di soggetti ad*

**aumentato rischio cardiovascolare**

**• 50% era affetto da diabete**

**• I 'influenza confermata con esami di laboratorio**

*associata ad un*

***rischio 6 X maggiore***

*di ospedalizzazione per infarto miocardico  
acuto*

*nei primi 7 giorni dalla diagnosi  
dell 'infezione*

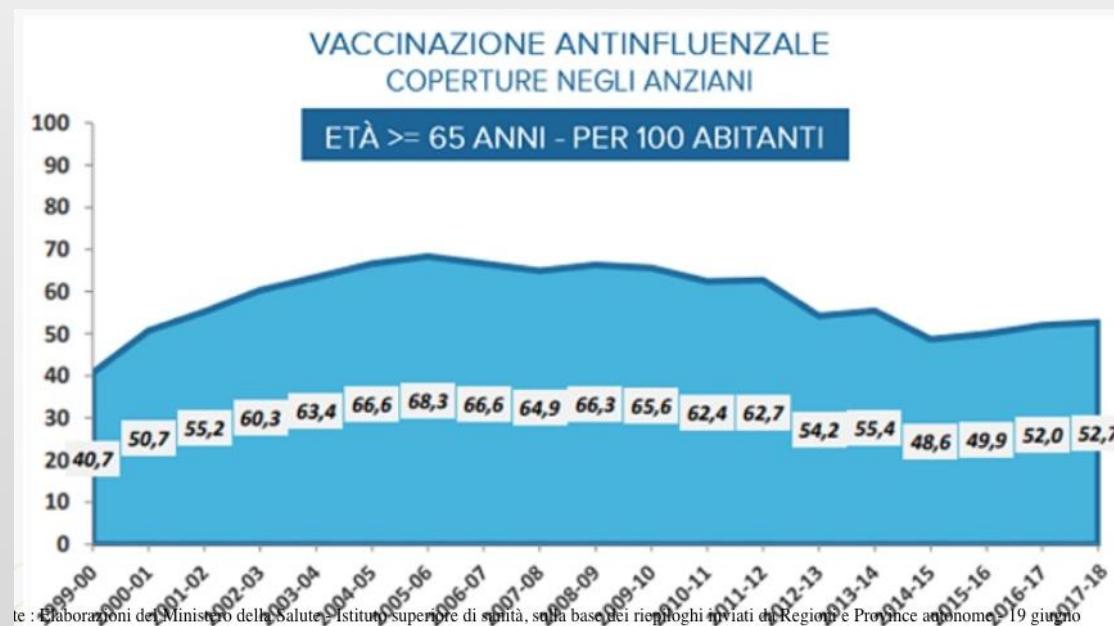
# Copertura vaccinale

Obiettivo minimo di copertura vaccinale 75%

Obiettivo ottimale di copertura vaccinale 95%

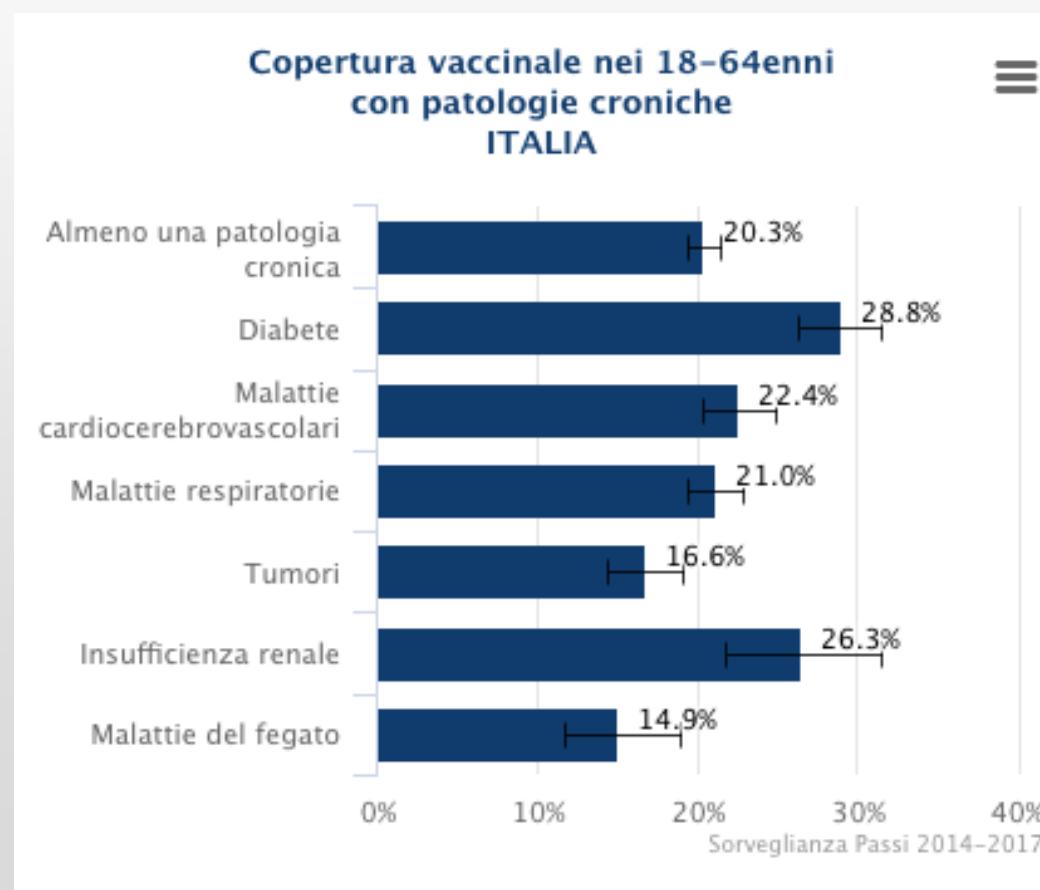
Eppure ... la copertura vaccinale è inferiore a quella auspicata

Copertura della vaccinazione antinfluenzale In Italia nella popolazione generale anziana

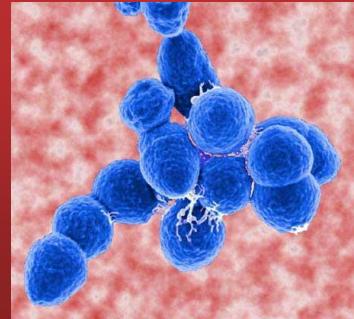


# Copertura vaccinale nei diabetici tra 18 - 64 anni

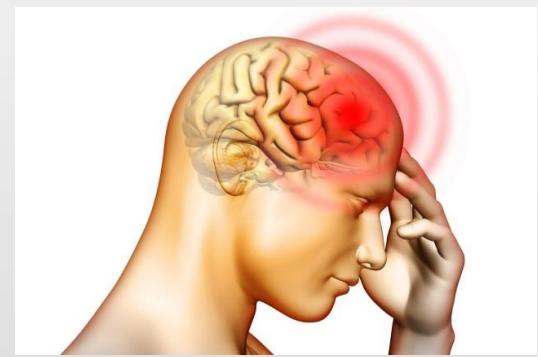
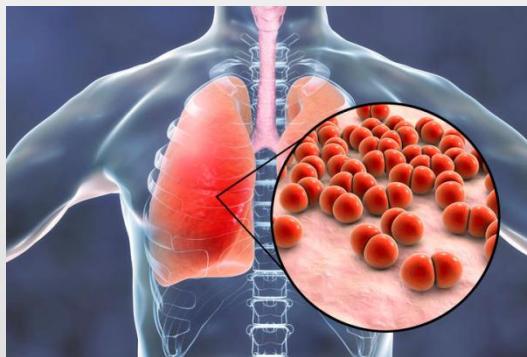
(Passi 2014-2017)



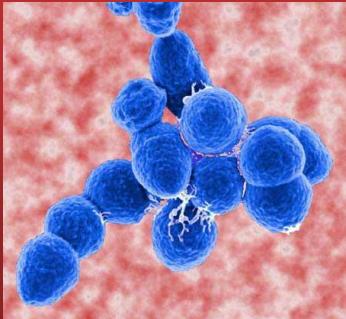
# Infezione da Pneumococco



- Batterio *Streptococcus pneumoniae* → 90 sierotipi, 20 particolarmente invasivi e resistenti agli antibiotici
- Clinica:
  - ✓ Congiuntivite
  - ✓ Otite media
  - ✓ Sinusite
  - ✓ Polmonite
  - ✓ Meningite
  - ✓ Setticemia



# Infezione da Pneumococco



- Può insorgere a qualsiasi età
- Più probabile nei bambini di età < 2 anni e negli adulti > ai 65 anni
- Maggiornemente suscettibili i soggetti affetti da:

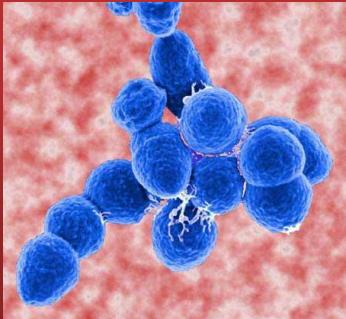
✓ **diabete**

✓ malattie cardiache o polmonari croniche

✓ Fumatori

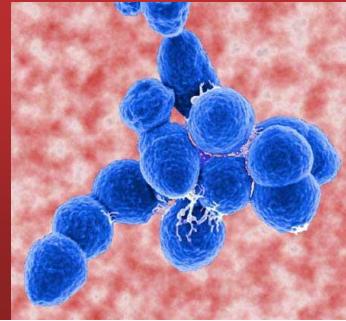
✓ stato immunitario compromesso

# Infezione da Pneumococco



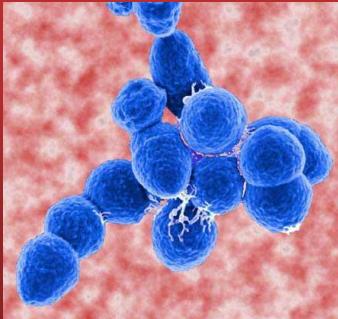
- Si manifestano in tutti i 12 mesi dell'anno (picco nei mesi invernali)
- Possono rappresentare anche una complicanza grave (superinfezione) dell'influenza
- Causa di un'elevata mortalità in tutto il mondo con circa 1,6 milioni di decessi/anno
- 140.000 polmoniti/anno (tutte le cause)
- 30-50% da pneumococco

# Patologie da Pneumococco



- Le malattie **invasive** da pneumococco in Italia contano oltre 750 casi all'anno:
  - ✓ i più colpiti sono i **bambini < 4 anni** e gli **adulti > i 65 anni**,
  - ✓ oltre 500 ricoveri per **sepsi** con circa 2 decessi/anno
  - ✓ 400 ricoveri per **meningiti** da pneumococco all'anno con circa 30 decessi per meningite
- nel **15-30%** dei casi, *S. pneumoniae* presenta una poliresistenza agli antibiotici

# Efficacia della vaccinazione



L'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica in soggetti con diabete è stata documentata anche da studi:

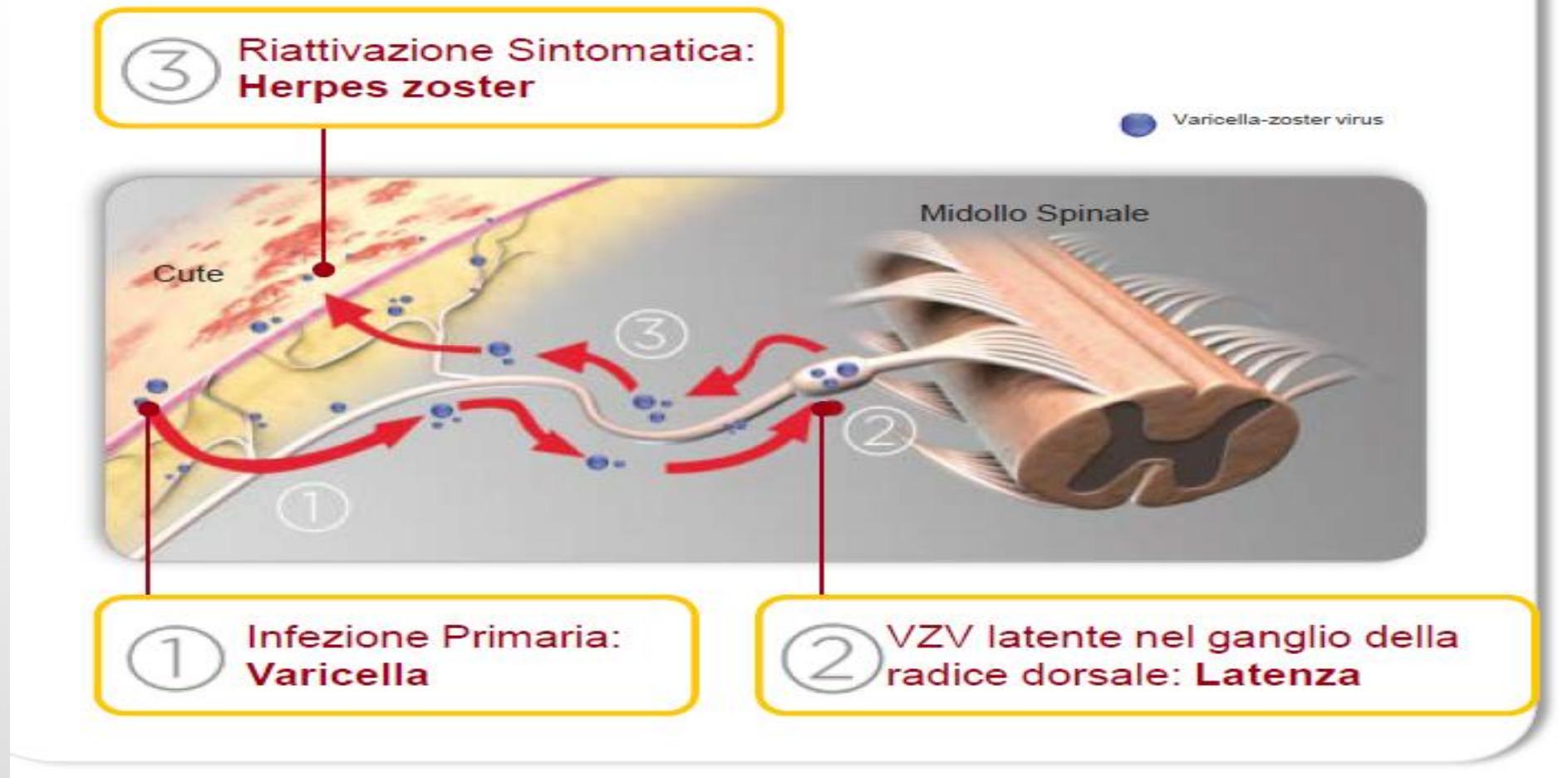
- ✓ in circa 67.000 pazienti diabetici ultra-65enni
- ✓ nel periodo 2000-2009
- ✓ *un minor rischio (inferiore del 14%) di infezione pneumococcica invasiva*
- ✓ un minor rischio di ospedalizzazione e insufficienza respiratoria
- ✓ più breve durata di degenza ospedaliera

# Herpes Zoster (“Fuoco di Sant’ Antonio”)



- L' *Herpes Zoster* (HZ) è una patologia comune e **debilitante**
- In Europa si stimano oltre 1,7 milioni di persone che soffrono a causa dell'HZ
- I soggetti **diabetici** (DM2) presentano un **rischio aumentato del 30%** i sviluppare l'infezione
- L' incidenza dell'HZ è simile in tutto il mondo e **aumenta con l'età**
- Condizioni mediche come il diabete, la depressione maggiore, eventi stressanti della vita, trattamenti immunosoppressivi, possono aumentare il rischio di HZ
- Circa il 90% dei pazienti affetti da HZ sono immunocompetenti.

## Patogenesi VZV



Diffonde alla cute e mucose (esantema maculo-papulare tipico) durante l'infezione primaria (varicella), poi entra in latenza nei gangli neuronali sensitivi da cui può riattivarsi e causare l'infezione secondaria (Herpes Zoster) con le tipiche manifestazioni nervose e cutanee

# Herpes Zoster (“Fuoco di Sant’ Antonio”)



- La localizzazione più frequente dell' HZ è a livello **toracico a fascia** (“Zoster”→in greco “cintura”)
- Il dolore tipicamente precede il **rush vescicolare** di 3-5 giorni ed in alcuni casi di alcune settimane (nevralgia prodromica).
- Il 10-20% coinvolge la branca oftalmica del nervo trigemino → può dare complicanze oculari, come la **cheratite neurotrofica**.
- La complicanza più frequente dell'HZ è la **nevralgia post-erpetica** (20% a 3 mesi, 10% a 6 mesi)→ una sindrome caratterizzata da dolore persistente lungo le terminazioni nervose cutanee con **accessi dolorosi brucianti o lancinanti**, ad insorgenza spontanea, associati ad alterazioni della sensibilità
- Complicanze non neurologiche→ la **sovrainffezione batterica** delle lesioni, con **esiti cicatriziali**, la disseminazione cutanea, la **polmonite**, la **miocardite**, l'**esofagite**, la **pancreatite**



# Herpes Zoster (“Fuoco di Sant’ Antonio”)



- La gestione clinica è complessa; solo **il 50%** dei pazienti trattati riferisce un **soddisfacente sollievo del dolore** con le opzioni terapeutiche disponibili (analgesici, opioidi, anticonvulsivanti, antidepressivi, corticosteroidi) che possono avere effetti collaterali e/o interagire con terapie in atto.
- Le terapie usate, spesso in combinazione, possono causare effetti collaterali che limitano il loro utilizzo



# Patologie da meningococco



- Il meningococco (*Neisseria meningitidis*) è un batterio diffuso in tutto il mondo
- Vi sono 13 sierotipi differenti, ma solo i sierotipi A, B, C, W135 e Y sono frequente causa di malattia meningococcica
- L' infezione si trasmette attraverso le **goccioline respiratorie**.
- Questo batterio è presente normalmente nel naso-faringe di molte persone (1-2%) senza provocare malattia.
- In alcuni casi, per motivi non ancora conosciuti, il meningococco causa gravi malattie invasive, come la **meningite** e la **setticemia**.

# Patologie da meningococco



- Le forme invasive da meningococco iniziano di solito in modo improvviso con:
  - febbre elevata
  - malessere generale
  - cefalea
  - nausea
  - vomito
- Nei due terzi dei casi si può avere una **eruzione cutanea** diffusa e nel 20 % dei casi si possono avere **convulsioni**
- La **letalità della meningite è del 10-20%** e della sepsi è invece del **40%**.
- Il **20% delle persone ha esiti neurologici permanenti**
- Le infezioni invasive da meningococco sono più frequenti tra i **bambini < 5 anni**, ma colpisce anche gli adolescenti e i giovani adulti.



# Vaccinazione anti-meningococco



- Nel panel di vaccinazioni raccomandate dal *PNPV 2017-19 attuale 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 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 DMT1.

# DIFTERITE - TETANO - PERTOSSE

Tra le vaccinazioni raccomandate dal PNPV 2017-19 nel soggetto adulto è inclusa anche quella verso *difterite-tetano-pertosse (dTp)*, *con richiamo decennale*, e *con dosaggio per adulto*, che deve essere offerta *in maniera attiva*.

# Tetano

- Il tetano è una grave malattia infettiva causata dall'azione di una tossina (tossina tetanica) prodotta da batteri (*Clostridium tetani*) che vivono nel suolo o nell'intestino degli animali.
- La malattia può essere **letale nel 20-30% circa dei casi**.
- L'infezione deriva spesso da una **ferita, anche banale infetta**, ma non francamente purulenta, per questo spesso trascurata.

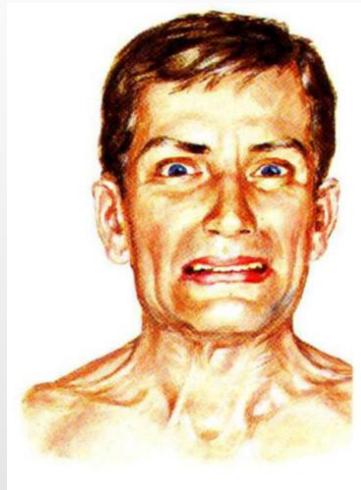


- Raramente, e sempre in persone non vaccinate, il tetano si può contrarre anche attraverso l'uso di siringhe infette, morsi di animali, ustioni, abrasioni.

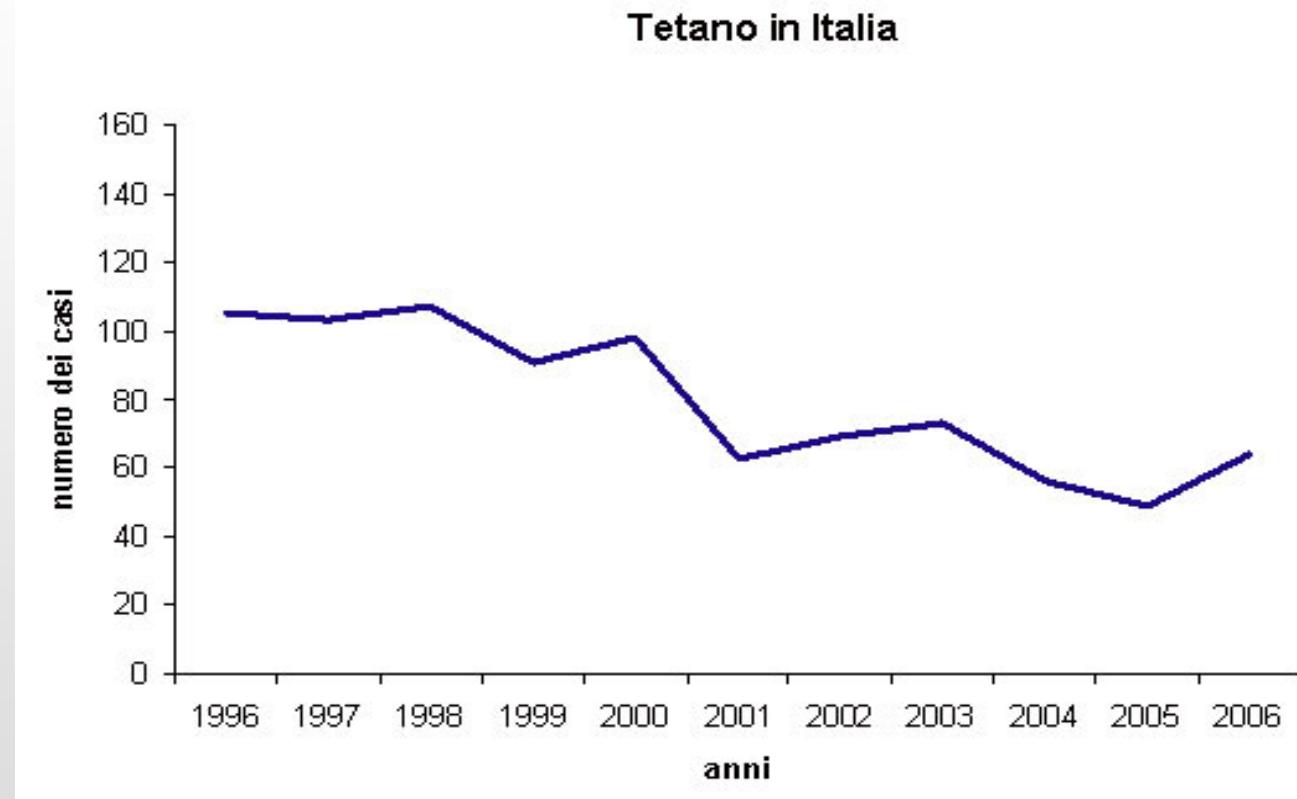
# Tetano



- L' infezione tetanica produce **rigidità muscolare** generalizzata e **spasmi muscolari** che durano molti giorni
- La rigidità muscolare interessa inizialmente i muscoli della **bocca** (non si riesce ad aprire completamente la bocca): **trisma** e **risus sardonicus** spesso associate a disfagia ed infine opistotono
- Gli spasmi possono interessare le corde vocali e i muscoli respiratori, tanto da rendere **difficoltosa la respirazione**.
- Le contrazioni possono essere così violente da produrre **fratture ossee**.



# Tetano



- In Italia, prima dell'introduzione della vaccinazione universale (resa progressivamente obbligatoria per varie categorie di soggetti nel corso degli anni '60) si contavano annualmente **circa 700 casi di tetano**.

# Tetano



SPASMI TETANICI IN UN DIPINTO DEL 600

- Dalla fine degli anni '60 le infezioni sono andate gradatamente diminuendo fino a giungere ai valori odierni di **poche decine di casi all'anno**.
- Questi casi coinvolgono comunque persone **adulta/anziane**, soprattutto di sesso **femminile**, non vaccinate o incompletamente vaccinate.
- Nonostante i grandi successi raggiunti, l' incidenza del tetano **in Italia è circa 10 volte superiore alla media europea e statunitense**

# Epatite B

- L'epatite B è una malattia che viene a trasmessa attraverso il **sangue** e con i **fluidi corporei**.
- I **rapporti sessuali** rappresentano la maggior fonte di trasmissione della malattia, ma nei Paesi non industrializzati è elevata la probabilità che una **madre portatrice cronica di HBV** possa trasmettere il virus al neonato in occasione del parto.
- I sintomi della malattia acuta da HBV variano e possono comprendere perdita di appetito, affaticamento, nausea, ittero (colore giallo degli occhi e della pelle), dolore alle articolazioni e rash cutaneo..
- Circa il 90% dei bambini che sono infettati alla nascita dalla loro madre e il 10% degli adolescenti/adulti che si infettano diventano **portatori cronici dell'HBV**.
- I portatori cronici possono sviluppare, nei decenni successivi all'infezione una epatite cronica che a sua volta può evolvere in **cirrosi** o generare un **tumore primitivo del fegato**.

# Epatite B

- In Italia, la vaccinazione contro l' epatite B è stata offerta, a partire dal **1991** ai soggetti che appartengono alle **categorie a rischio** (tossicodipendenti, politrasfusi, prostitute), **ai neonati ed agli adolescenti**
- La prevalenza di soggetti portatori che è passata da circa il 3% della popolazione italiana in era pre-vaccinale a < 1%.





Grazie per  
l'attenzione