

RACCOMANDAZIONI PER LA PROFILASSI VACCINALE NEI SOGGETTI AFFETTI DA DIABETE MELLITO DI TIPO 1 E 2

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI)
Associazione Medici Diabetologi (AMD)
Società italiana di Diabetologia (SID)

Quadro epidemiologico e razionale dell'intervento

Il diabete mellito rappresenta un'importante problematica di sanità pubblica a livello mondiale. L'*International Diabetes Federation* (IDF), nel 2021, ha calcolato che, nel mondo siano 536,6 milioni i soggetti affetti da diabete nella fascia di età tra 20 e 79 anni (il 9,2% degli adulti), a cui si aggiungono 1,2 milioni di bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 (0-19 anni) (1). Inoltre, secondo l'OMS, nel 2019 il diabete mellito ha rappresentato la nona causa di morte nel mondo. (2)

In Italia, i dati ISTAT 2020 rilevano una prevalenza del diabete pari al 5,9%, che corrisponde a oltre 3,5 milioni di persone, con un trend in lento aumento negli ultimi anni. La prevalenza aumenta al crescere dell'età fino a raggiungere il 21% tra le persone ultra 75enni. (3)

Inoltre, dai dati del sistema di sorveglianza PASSI relativi al quadriennio 2017-2020, il 4,7 % della popolazione adulta di età compresa fra i 18 e i 69 anni riferisce una diagnosi di diabete, percentuale che sale al 20% negli ultrasessantenni. (3)

Il *burden* del diabete mellito è principalmente correlato alle complicanze croniche della patologia, responsabili di elevati costi sul piano sociale, sanitario ed economico. (4)

In un contesto di elevato impatto epidemiologico e clinico-sanitario associato alla patologia diabetica, si inserisce l'evidenza di un'umentata suscettibilità dei pazienti diabetici nei confronti delle infezioni. (3-5)

È infatti, generalmente accettato che il diabete mellito si associ ad un aumentato rischio di alcune infezioni o ad una maggiore severità e/o frequenza di complicanze correlate alle malattie infettive. (5)

L'analisi retrospettiva condotta sul database inglese *Clinical Practice Research Datalink* ha evidenziato un aumento sostanziale del rischio infettivo complessivo in caso di diabete: 1 paziente su 2 va incontro ad almeno un processo infettivo nel periodo di osservazione di 5 anni (6). Tale aumento del rischio include sia le infezioni sentinella (non autolimitanti, rare, destinate ad essere diagnosticate indipendentemente dalla diagnosi di diabete e dall'iter diagnostico) sia quelle più comuni, come infezioni delle vie respiratorie e genitourinarie (7). Le infezioni comuni rappresentano il motivo per cui i soggetti diabetici si rivolgono più frequentemente al medico curante rispetto a pazienti affetti da altre patologie croniche, come ad esempio l'ipertensione (8).

Utilizzando i dati 2000-2015 provenienti da *National Inpatient Sample and the National Health Interview Surveys*, si è stimato che, in caso di infezione, i soggetti con diabete hanno un rischio 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale di essere ospedalizzati, a differenza di quanto riportato per i ricoveri legati ad eventi cardiovascolari, e non si è osservato alcun trend di riduzione nel periodo di osservazione (9).

Una revisione sistematica della letteratura scientifica condotta su 97 studi prospettici di coorte ha evidenziato anche un aumento della mortalità correlata a processi infettivi nei diabetici, aumento pari a circa 2 volte rispetto alla popolazione generale (7).

Molteplici meccanismi possono essere implicati nell'umentata suscettibilità del paziente diabetico alle infezioni, secondari all'iperglicemia cronica (10). Tra di essi figura un deficit della funzione neutrofila (riduzione della chemiotassi e dell'attività fagocitica), un'umentata apoptosi dei neutrofili, un ridotto rilascio

di citochine infiammatorie, disordini della risposta umorale e di quella mediata da linfociti T, una depressione del sistema anti-ossidante. (10,11)

L'esistenza di difetti a carico della funzione polmonare, secondari ad alterazioni strutturali e funzionali del polmone, associate al diabete, rappresenta un ulteriore meccanismo ritenuto responsabile dell'aumentata suscettibilità dei soggetti diabetici nei confronti delle infezioni (5,10). (Tabella 1)

Tabella 1 Meccanismi immunologici alla base della suscettibilità dei pazienti diabetici alle infezioni (10)

Impatto sul sistema immune	Studi	Possibile meccanismo
Soppressione della produzione di citochine	Soggetti sani Soggetti sani e diabetici	<ul style="list-style-type: none"> - Inibizione della proliferazione delle cellule mononucleate attraverso l'induzione della produzione cellulare di TGF-β; Soppressione mediata dal TGF-β della produzione di IL-2, IL-6 e IL-10 da parte dei PBMC - Ridotta espressione di IL-6 nei monociti intermedi CD14+ e CD16+; ridotta produzione di IL-17A con compromissione della risposta immune - Compromissione della produzione di IFN1 - Bassa produzione di IL-12 e IFNγ correlata con carenza di glutazione
Disfunzione dei neutrofili	Soggetti diabetici Soggetti sani Soggetti sani e diabetici	<ul style="list-style-type: none"> - Ridotta produzione di ROS nei neutrofili a causa dell'aumento della resistina - Produzione compromessa di O₂⁻ correlata alla inibizione della produzione di G6PD - Alterata degranolazione e coagulazione dei neutrofili Disfunzione dei neutrofili nella fagocitosi di <i>S. aureus</i> dovuta ai cambiamenti strutturali di C3b - Formazione alterata e ritardata di neutrofili NET
Disfunzione dei macrofagi e dei monociti	Soggetti sani e diabetici	- Minore espressione dei recettori Fc gamma sui monociti
Disfunzione delle cellule NK	Soggetti diabetici	- Suscettibilità alle infezioni ed a tumori maligni dovuta a difetti nei recettori di attivazione delle cellule NK NKG2D e NKp46

Legenda: TGF- β = fattore di crescita trasformante beta; PBMC = cellule mononucleate periferiche; IL = interleuchina; ROS = specie reattive dell'ossigeno; G6PD = glucosio-6-fosfato deidrogenasi

La pandemia COVID-19 ha portato all'attenzione delle autorità di Sanità Pubblica la condizione di vulnerabilità della popolazione diabetica nei confronti delle patologie infettive, condizione di rischio già nota da tempo in letteratura.

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19 (12), ultimo vigente, includeva già i pazienti diabetici come categoria a rischio per la quale individuare e sviluppare politiche di offerta vaccinale, rimandando tuttavia alle singole regioni l'adozione di specifiche iniziative volte ad aumentare le coperture vaccinali tra i soggetti diabetici.

In sintesi la presenza del diabete aumenta la suscettibilità, la gravità e la letalità di un'ampia gamma di malattie infettive.

Di conseguenza, emerge la necessità di implementare idonee strategie vaccinali, attraverso campagne che devono integrare le diverse figure sanitarie di riferimento (MMG, igienista e diabetologo).

Un aggiornamento strutturato delle evidenze, che tenga conto della eterogeneità della popolazione diabetica (tipo 1, tipo 2, età, sesso, co-morbidità, complicanze croniche diabete-correlate), consentirebbe un attento *grading* dell'evidenza e conseguentemente delle raccomandazioni negli Standard per la cura del diabete mellito.

È obiettivo di questo documento raccogliere le più recenti raccomandazioni sulle vaccinazioni del paziente diabetico per prevenire le malattie infettive.

Vaccinazione anti-influenzale

Una recente metanalisi degli studi osservazionali, eseguita mediante metodologia *Grade*, ha mostrato come, pur con una certa eterogeneità dei risultati e con una qualità moderata dell'evidenza disponibile, la vaccinazione stagionale anti-influenzale si associ ad una riduzione del 50% della mortalità per tutte le cause, insieme ad una riduzione pari all'11% del rischio di ospedalizzazione per polmonite (11). Tali risultati confermano dati precedentemente acquisiti, che riconoscevano alla vaccinazione antinfluenzale stagionale un'efficacia di entità simile a quella di altre comprovate e consolidate strategie di prevenzione cardiovascolare (terapia con statine e/o con antipertensivi, cessazione del fumo di sigaretta) (13).

Uno studio osservazionale italiano ha riportato, in un campione di popolazione nel nord Italia, valori subottimali (53%) di copertura vaccinale antinfluenzale in soggetti diabetici: la copertura aumentava con l'avanzare dell'età, con l'uso di insulina, metformina ed altri trattamenti farmacologici antidiabetici, ma rimaneva subottimale la percentuale di vaccinati nei soggetti con età inferiore a 65 anni, che si assestava al 25% (14). I dati del sistema di sorveglianza Passi stimano che nel 2020 solo il 30% di pazienti diabetici di età compresa tra 18 e 64 anni ha ricevuto la vaccinazione antinfluenzale (15).

Molti diabetici probabilmente ricevono la vaccinazione in quanto ultra sessantaquattrenni e nell'ambito delle campagne rivolte alla generalità della popolazione anziana, ma una parte importante di popolazione diabetica rimane priva della vaccinazione antinfluenzale.

Il Ministero della Salute (16), l'Associazione Medici Diabetologi, la Società italiana di Diabetologia, la Federazione italiana Medici di Medicina generale, la Società italiana di Medicina Generale, la Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (2018) (17) e l'*American Diabetes Association* (2022) (18) raccomandano la vaccinazione antinfluenzale con frequenza annuale in tutti i soggetti diabetici. Negli standard americani viene inoltre sottolineata come l'importanza di questa vaccinazione sia cruciale,

Raccomandazione:
è opportuno che il
soggetto diabetico riceva
la vaccinazione
antinfluenzale ogni
anno, nel periodo
compreso tra ottobre e
dicembre.

soprattutto durante la pandemia COVID-19, e come si possa procedere ad un uso differenziato per età dei vaccini attualmente disponibili (18).

Secondo quanto riportato dalla Circolare del Ministero della Salute del 06/07/2022 (n.31738), i soggetti diabetici sono inseriti tra le “Persone ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza”, a cui offrire gratuitamente e attivamente la vaccinazione antinfluenzale stagionale.

La vaccinazione antinfluenzale è raccomandata a partire dal compimento del sesto mese di vita, con prodotto quadrivalente inattivato (QIV). A partire dai 2 anni di età è preferibile utilizzare il vaccino quadrivalente prodotto su colture cellulari (VIQcc), mentre non è generalmente indicato il vaccino vivo attenuato nasale (LAIV). I soggetti di età pari o superiore a 18 anni possono ricevere anche il vaccino quadrivalente a DNA ricombinante (VIQr). Per gli over 65enni, infine, è indicata la somministrazione del vaccino inattivato quadrivalente adiuvato (VIQa) o del vaccino quadrivalente ad alto dosaggio (VIQhd).

Vaccinazione anti-pneumococcica

Il paziente diabetico presenta un rischio aumentato di sviluppare polmonite pneumococcica e forme invasive di infezione pneumococcica (19), con tassi aumentati di ospedalizzazione in caso di malattia pneumococcica (si stima che il 25% dei ricoveri complessivi per polmonite acquisita in comunità riguardino pazienti con diabete tipo 2) (20).

Uno studio osservazionale retrospettivo ha utilizzato le schede di dimissione ospedaliera per indagare incidenza e *outcomes* dei ricoveri per CAP (polmonite acquisita in comunità). È stato rilevato che i pazienti diabetici con CAP hanno solitamente età più avanzata e maggiore frequenza di co-morbidità (malattie cardiovascolari, insufficienza renale, abitudine tabagica, ecc.) rispetto ai non diabetici; tuttavia emerge anche che il 14% dei diabetici con polmonite acquisita in comunità ha meno di 60 anni (21). Evidenze a favore dell'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti affetti da diabete sono emerse da due analisi *post-hoc* dello studio randomizzato controllato CAPiTA (*Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults*): il vaccino coniugato anti-pneumococcico 13-valente ha dimostrato efficacia persistente nei 4 anni di *follow-up* nella riduzione di episodi di polmonite acquisita in comunità nei soggetti over 65 anni con patologie croniche (incluse il diabete) (22), e proprio nei pazienti con diabete, questo vaccino ha mostrato un'efficacia superiore *versus* non diabetici di pari età (23).

L'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti diabetici è stata dimostrata mediante analisi retrospettiva di coorte nei pazienti diabetici over 65 anni anche per il vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPV23) (24), caratterizzato da più ampia copertura antigenica.

Durante la pandemia COVID-19, l'infezione pneumococcica ha acquisito ulteriore rilievo, essendo lo *Streptococcus pneumoniae* il più frequente agente coinfezante rilevato: metà dei casi di mortalità correlata al COVID-19 presentava positività anche a questo agente, con un tasso di letalità nei pazienti over 65 anni pari al 23% (25).

PNPV 2017-19 (12), Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD/SID (17) e il documento di raccomandazioni dell'*American Diabetes Association* (18), raccomandano la vaccinazione anti-

Raccomandazione:

il paziente diabetico dovrebbe ricevere la vaccinazione anti-pneumococcica utilizzando due possibili approcci:

- Una dose di vaccinazione anti-pneumococcica 20-valente
- la schedula sequenziale (vaccinazione anti-pneumococcica 15-valente e dopo 12 mesi vaccinazione anti-pneumococcica 23-valente polisaccaridica).

pneumococcica ai soggetti con diabete sia di tipo 1 sia di tipo 2 di età <65 anni. Ai soggetti di età pari o superiore ai 65 anni, con forza di raccomandazione minore, si suggerisce una specifica schedula sequenziale, in cui il primo vaccino da somministrare è il coniugato 13-valente (PCV13). Almeno un anno dopo la schedula vaccinale va completata con la vaccinazione con PPSV23 (vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente). Una sola ulteriore dose di PPSV23 può essere prevista almeno 5 anni dopo la precedente somministrazione di vaccino polisaccaridico 23-valente. Soggetti che abbiano già ricevuto in passato il vaccino PPS23 possono ricevere il vaccino PCV13 ad almeno un anno di distanza.

Sono stati recentemente introdotti due vaccini pneumococcici coniugati che hanno esteso lo spettro di copertura della vaccinazione anti-pneumococcica: PCV15 e PCV20.

Il vaccino coniugato pneumococcico 15-valente è autorizzato per l'immunizzazione attiva da 6 settimane a 18 anni di età e negli adulti dai 18 anni di età; il vaccino coniugato pneumococcico 20-valente è autorizzato per l'immunizzazione attiva a partire dai 18 anni di età.

Secondo le raccomandazioni dei CDC di Atlanta, se si utilizza il PCV15, questo deve essere seguito da una dose di PPSV23 (un anno dopo nella popolazione generale e a distanza di almeno 8 settimane negli adulti con condizioni di immunocompromissione). Se si utilizza il PCV20, non è indicata una dose di PPSV23. (26)

Non sono disponibili dati per PCV20 sulla vaccinazione sequenziale con altri vaccini pneumococcici o dose di richiamo. Sulla base dell'esperienza clinica con PCV13, se l'uso del vaccino pneumococcico polisaccaridico PPSV23 è considerato appropriato, PCV20 deve essere somministrato per primo.

I dati di copertura relativi alla vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti a rischio non vengono sistematicamente raccolti, tuttavia l'Istituto Superiore di Sanità stima che nei pazienti anziani siano relativamente bassi e compresi tra 0,7% e 50% nelle diverse Regioni (27).

Vaccinazione anti-dTpa

Tra le vaccinazioni raccomandate dal PNPV 2017-19 nel soggetto adulto è inclusa anche quella verso difterite-tetano-pertosse (dTpa: vaccino a ridotto contenuto antigenico, formulazione per adulti). Anche se i soggetti diabetici non vengono specificamente indicati come destinatari tra gli individui adulti (di età 19-64 anni) per i quali è opportuna la somministrazione periodica (ogni 10 anni) della vaccinazione anti-dTpa, la loro inclusione è da considerarsi implicita.

Inoltre, strategie *ad hoc* di vaccinazione per i diabetici devono comprendere anche attività di *mop-up* (ricerca attiva/recupero) delle vaccinazioni previste per la popolazione generale. Tale approccio è condiviso e raccomandato anche dai CDC in considerazione del fatto che il diabete (23,9%) è una delle condizioni sottostanti ai casi di pertosse gravi che determinano ricovero ospedaliero (28, 29).

Il vaccino anti-dTpa è inoltre indicato in gravidanza possibilmente tra la 27a e la 33a settimana, al fine di prevenire la pertosse del lattante e il *booster* deve essere ripetuto ad ogni gestazione, anche in caso di gravidanze temporalmente ravvicinate; la condizione di diabete gravidico non controindica alla vaccinazione.

Raccomandazione:
è opportuno che il soggetto diabetico riceva una dose di vaccino anti-Difterite-Tetano-Pertosse acellulare a ridotto contenuto antigenico (dTpa) ogni 10 anni, e ad ogni gravidanza, come previsto per la popolazione generale.

Vaccinazione contro le malattie batteriche invasive non pneumococciche

Le attuali evidenze suggeriscono un aumento del rischio di meningiti meningococciche e di malattie invasive da *Haemophilus influenzae* tipo B nei pazienti diabetici, con aumento anche dei tassi di mortalità rispetto alla popolazione non diabetica (30-35).

Un recente studio prospettico di coorte eseguito in Olanda tra il 2007 ed il 2014 ha

confermato che i diabetici hanno un rischio 2 volte superiore di contrarre una meningite batterica rispetto ai soggetti non diabetici e tale rischio triplica se consideriamo i pazienti diabetici con età compresa tra 17 e 40 anni. Tra i diabetici risultano più frequenti le complicanze cardiache, respiratorie con maggior ricorso alla ventilazione meccanica e maggior tasso di mortalità (36). Nel PNPV 2017-19 (12) e negli Standard Italiani AMD-SID per la Cura del Diabete Mellito (17) la vaccinazione anti-meningococcica è raccomandata soltanto per i pazienti con diabete tipo 1.

La Società italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) a novembre 2021 ha raccomandato le vaccinazioni anti-meningococciche (quadrivalente coniugato ACYW e anti-menB) in tutti i pazienti diabetici, senza distinzione tra tipo 1 e tipo 2 (37). I due vaccini anti-meningococco B attualmente disponibili in commercio (quadricomponente e bicomponente basato su FHBp) sono da ritenersi equivalenti da un punto di vista dell'efficacia e della sicurezza (38 - 40).

Considerando che la protezione nei confronti delle malattie batteriche invasive è fortemente condizionata dalla presenza di anticorpi opsonizzanti circolanti, sarebbe opportuno valutare la necessità di *booster* periodici delle vaccinazioni anti-meningococciche ogni 2-5 anni (41, 42).

Raccomandazione:
è opportuno che il soggetto diabetico riceva la vaccinazione anti-meningococcica B e la vaccinazione anti-meningococcica quadrivalente ACYW con prodotto coniugato.
Sono raccomandati booster ogni 2-5 anni.

Vaccinazione anti-Herpes Zoster

Una recente revisione sistematica della letteratura riporta un aumento del rischio di infezione da Herpes Zoster nei pazienti diabetici, suggerendo un maggior rischio nel diabete tipo 1, nelle donne e nell'età avanzata, con maggiore incidenza di nevralgia post-erpetica (43), oltre a possibili influenze da parte del trattamento antidiabetico in atto. Le attuali raccomandazioni del PNPV 2017-19 (12) prevedono l'offerta del vaccino anti-HZ alla coorte dei soggetti di 65 anni e ai soggetti di età pari o superiore a 50 anni affetti da alcune patologie croniche, tra cui il diabete mellito. Oltre al vaccino anti-HZ vivo attenuato ad alto dosaggio antigenico finora disponibile (autorizzato a partire dai 50 anni), negli ultimi anni è stato approvato da FDA e EMA un vaccino anti-HZ costituito dalla glicoproteina E del Virus Varicella Zoster, una proteina di superficie, che viene formulata con il sistema adiuvante AS01B. Il vaccino ricombinante adiuvato è stato registrato per la prevenzione dell'herpes zoster e della nevralgia post-erpetica in adulti di età pari o superiore a 50 anni e per gli over 18 anni ad aumentato rischio di HZ. Tale vaccino consente di anticipare la copertura vaccinale nei soggetti diabetici, già a partire dall'età giovane adulta.

I dati preregistrativi di efficacia del vaccino ricombinante adiuvato sono superiori a quelli del vaccino vivo attenuato (95% negli over 65 aa verso 60% nei confronti degli episodi di Herpes Zoster) e consentono di dare un'indicazione di uso preferenziale di questo vaccino in tutti i pazienti con diabete mellito, a partire dall'età di 18 anni, utilizzando la schedula a due dosi (0-2 mesi). Se è necessaria flessibilità, la seconda dose può essere somministrata tra 2 e 6 mesi dopo la prima dose. Per i soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.

Raccomandazione:
per il soggetto diabetico, è consigliata la vaccinazione anti-Herpes Zoster con vaccino ricombinante adiuvato a partire dai 18 anni di età

Inoltre si raccomanda di valutare la rivaccinazione nei soggetti già vaccinati con vaccino vivo attenuato purché siano trascorse almeno 8 settimane (44).

Vaccinazione anti-Epatite B

Una recente metanalisi ha evidenziato una notevole eterogeneità dei risultati in merito ad un possibile aumento di rischio di epatite B cronica nei pazienti con diabete (45). Un più recente studio di coorte condotto su un'ampia casistica ha riportato una chiara associazione tra riscontro sierologico di HBV e prevalenza del diabete (46). La vaccinazione è obbligatoria dal 1991 per tutti i neonati dal primo anno di vita e per tutti gli adolescenti al compimento del 12° compleanno (per i nati prima del '91 poiché non vaccinati alla nascita). Gli standard italiani SID-AMD raccomandano la vaccinazione a tutti i diabetici non vaccinati.

Risulta inoltre opportuno prevedere lo screening periodico del titolo di anticorpi anti-HBs e la somministrazione di *booster* ai soggetti con decremento del titolo anticorpale. Infatti, alcuni studi suggeriscono che i pazienti diabetici possano avere una minore probabilità di ottenere una risposta anticorpale protettiva in seguito alla vaccinazione contro l'epatite B, oppure una risposta anticorpale quantitativamente inferiore rispetto ai soggetti sani (47-52).

Vaccinazione anti-morbillo-parotite-rosolia (MPR) e vaccinazione anti-Varicella

Il morbillo e la varicella sono malattie infettive a decorso solitamente benigno quando riguardano soggetti di età pediatrica o adolescenziale; la frequenza di complicanze aumenta con l'aumentare dell'età di infezione. Le campagne di vaccinazione di massa dei soggetti di età pediatrica, avviate per il morbillo e la rosolia nel 2003 e per la varicella a partire dal 2006, con strategie "a macchia di leopardo" tra le regioni italiane, hanno sortito l'effetto di modificare il *pattern* epidemiologico di queste malattie infettive, la cui presentazione modale è, ad oggi, nel soggetto adulto. Una vasta epidemia di morbillo ha colpito l'Europa negli ultimi anni con 44.074 casi segnalati all'ECDC nel triennio 2016-2019. Il 35% dei casi segnalati riguardava adulti di età pari o superiori a 20 anni. Complici coperture vaccinali non adeguate e un ampio bacino di individui suscettibili, l'infezione da morbillo rappresenta, ancora oggi, una delle principali preoccupazioni per la salute pubblica. La circolazione diffusa di questo patogeno si associa infatti ad un alto rischio di complicazioni, soprattutto tra neonati ed adulti (53).

Gli studi di sieroprevalenza suggeriscono che per il morbillo, la parotite e la rosolia, esista soprattutto tra i giovani adulti, una percentuale relativamente alta di individui privi di immunità (54, 55). Analoghe evidenze sono disponibili per la varicella, anche se in questo caso il fenomeno risulta essere quantitativamente più limitato.

Un'indagine ha verificato il tasso di immunità/suscettibilità alla rosolia tra i giovani adulti pugliesi: tra i 18 e i 26 anni la proporzione di soggetti suscettibili risultava superiore al 20% mentre nelle altre fasce d'età si attestava intorno al 10-12% (56).

Raccomandazione:

è opportuno somministrare la vaccinazione anti-Epatite B a tutti i soggetti diabetici non precedentemente immunizzati, valutare periodicamente la persistenza di anticorpi anti-HBs e procedere ad opportuni richiami vaccinali in caso di declino anticorpale.

Raccomandazione:

è opportuno che il soggetto diabetico conosca il suo stato immunitario per Morbillo, Parotite, Rosolia e Varicella e che i soggetti suscettibili ricevano le adeguate vaccinazioni con schedula a 2 dosi

Allo stesso modo, per quanto riguarda il morbillo e la parotite, il panorama della letteratura scientifica invita a riservare una particolare attenzione ai giovani adulti (18-24 anni). In questa parte di popolazione si riscontrano, infatti, tassi di sieropositività più bassi, collegati ad un rischio aumentato di insorgenza di focolai in una popolazione suscettibile e potenzialmente a rischio di complicanze (54, 57). Può essere pertanto utile, al momento dell'accesso ai *setting* assistenziali, la verifica dello stato immunitario dei soggetti diabetici nei confronti di morbillo, parotite, rosolia e varicella.

La condizione di soggetto immunizzato è attestata o da una storia documentata di un ciclo vaccinale completo (2 dosi) ovvero dalla esecuzione di test per la ricerca di IgG anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella. Il ricordo di malattia non dovrebbe essere ritenuto, di norma, prova di immunità, con l'eccezione della varicella.

In caso di suscettibilità per uno o più di queste malattie, è raccomandata la somministrazione del ciclo completo di vaccinazione anti-MPR o anti-varicella (due dosi a distanza di 4 settimane l'una dall'altra).

Vaccinazione anti-SARS-CoV-2

I soggetti diabetici hanno maggiori probabilità di manifestare sintomi gravi e complicazioni in caso di infezione da SARS-CoV-2 (58). Sono stati riscontrati, infatti, tassi di ricovero ospedaliero, di polmonite grave e di mortalità più elevati rispetto alla popolazione generale (59). *Outcomes* peggiori sono, in particolare, correlati a livelli glicemici più alti; infatti per pazienti con diabete non adeguatamente gestito si rilevano forme più gravi di COVID-19 e ospedalizzazioni più prolungate (60). Per questo motivo, fin dall'inizio della campagna vaccinale, i soggetti diabetici sono stati inclusi tra le categorie a rischio alle quali somministrare prioritariamente la vaccinazione anti-SARS-CoV-2. È opportuno che il soggetto diabetico riceva tutte le dosi di vaccino anti-SARS-CoV-2 raccomandate, compresa la seconda dose di richiamo (*second booster*) (61).

Raccomandazione:
il soggetto diabetico deve ricevere il ciclo completo di vaccinazione anti-SARS-CoV-2; i soggetti di età superiore a 12 anni devono ricevere i *booster* previsti (primo e secondo) per la popolazione in condizione di estrema vulnerabilità.

Calendario vaccinale del paziente diabetico

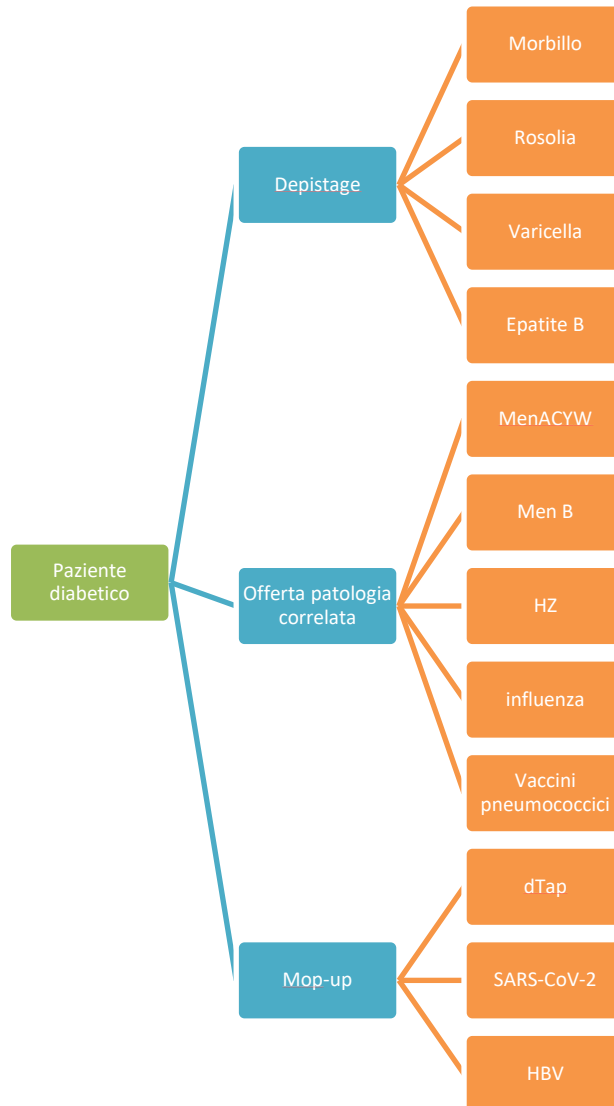
Nella programmazione delle attività di vaccinazione dei soggetti diabetici possiamo distinguere tre strategie:

1. *Depistage* (valutazione della storia vaccinale ed immunologica ed eventuale intervento di immunizzazione): MPR, Varicella, HBV*
2. *Mop-up* (vaccinazioni che il diabetico dovrebbe eseguire comunque, in comune con la popolazione generale e che potrebbe essere occasione di controllare): dTpa, HBV*, SARS-CoV-2
3. Offerta vaccinale patologia-correlata: influenza, PCV13, PPSV23, HZ, MenACYW, MenB, HiB

*in base all'età.

Il coinvolgimento delle diverse figure sanitarie appare necessario data la dimensione della popolazione diabetica, la disponibilità di diversi vaccini e la necessità di semplificazione della schedula vaccinale per i pazienti

diabetici nell'ottica di una dimensione di "prossimità".



Bibliografia

1. IDF International Diabetes Federation. Disponibile on line su <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>, ultimo accesso il 27/07/2022 ore 19:50.
2. WHO. Diabetes. Disponibile on line su <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>, ultimo accesso il 27/07/2022 ore 20:00.
3. ISS. Epicentro. Diabete. Aspetti epidemiologici. Disponibile on line su <https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia>, ultimo accesso il 28/7/2022 ore 20:57
4. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med.* 1997;14 Suppl 5:S1-85. PMID: 9450510.
5. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, Mathieu C, van Genderen P, Beyer WEP, Osterhaus ADME. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: A review. *Vaccine.* 2017 Sep 12;35(38):5095-5101. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.095. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28807608.
6. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018 Mar;41(3):513-521.
7. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Feb;4(2):148-58.
8. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005 Aug 1;41(3):281-8. doi: 10.1086/431587. Epub 2005 Jun 16. PMID: 16007521.
9. Harding JL, Benoit SR, Gregg EW, Pavkov ME, Perreault L. Trends in Rates of Infections Requiring Hospitalization Among Adults With Versus Without Diabetes in the U.S., 2000-2015. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(1):106-116
10. 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
11. Bechini A, Ninci A, Del Riccio M, Biondi I, Bianchi J, Bonanni P, Mannucci E, Monami M. Impact of Influenza Vaccination on All-Cause Mortality and Hospitalization for Pneumonia in Adults and the Elderly with Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Vaccines (Basel).* 2020 May 30;8(2):263. doi: 10.3390/vaccines8020263. PMID: 32486233; PMCID: PMC7349976.
12. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-19 -17 gennaio 2017. Disponibile on line su https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf, ultimo accesso 28 luglio 2022, ore 18:26.
13. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart.* 2016 Dec 15;102(24):1953-1956. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309983. Epub 2016 Sep 29. PMID: 27686519; PMCID: PMC5256393.
14. Valent F, Tullio A. Glycaemic control, antidiabetic medications and influenza vaccination coverage among patients with diabetes in Udine, Italy. *Fam Med Community Health.* 2019 Sep 6;7(3):e000198. doi: 10.1136/fmch-2019-000198. PMID: 32148720; PMCID: PMC6910755.
15. Epicentro, Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza Passi. Disponibile on line su <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/VaccinazioneAntinfluenzale>, ultimo accesso 28 luglio 2022, ore 13:02
16. Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019. 30 maggio 2018
17. Società Italiana di Diabetologia. Consensus Statment. Vaccinazioni raccomandate nel paziente diabetico adulto. Disponibile on line su <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/4455-consensus-statement-intersocietaria-amd-fimmg-sid-simg-siti-vaccinazioni-raccomandate-nel-paziente-diabetico-adulto>, ultimo accesso 28 luglio 2022, ore 13:02.
18. American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Disponibile on line su https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S46/138926/4-Comprehensive-Medical-Evaluation-and-Assessment, ultimo accesso 28 luglio 2022, ore 13:02.
19. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015 Oct;70(10):984-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26219979; PMCID: PMC4602259.
20. López-de-Andrés A, de Miguel-Díez J, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Méndez-Bailón M, Pérez-Farinós N, Salinero-Fort MÁ, Jiménez-García R. Hospitalisation with community-acquired pneumonia among patients with type 2 diabetes: an observational population-based study in Spain from

- 2004 to 2013. *BMJ Open*. 2017 Jan 5;7(1):e013097. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013097. PMID: 28057653; PMCID: PMC5223662.
21. Arias Fernández L, Pardo Seco J, Cebey-López M, Gil Prieto R, Rivero-Calle I, Martinon-Torres F, Gil de Miguel Á; NEUMOEXPERTOS group, Martínón-Torres F, Vargas D, Mascarós E, Redondo E, Díaz-Maroto JL, Linares-Rufo M, Gil A, Molina J, Ocaña D, Rivero-Calle I. Differences between diabetic and non-diabetic patients with community-acquired pneumonia in primary care in Spain. *BMC Infect Dis*. 2019 Nov 15;19(1):973. doi: 10.1186/s12879-019-4534-x. PMID: 31730464; PMCID: PMC6858692.
 22. Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, Hall-Murray CK, Jodar L, Isturiz RE. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*. 2018 Mar 7;36(11):1477-1483. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.049. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29429807.
 23. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017 Aug 3;35(34):4444-4449. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.071. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28410813.
 24. Kuo CS, Lu CW, Chang YK, Yang KC, Hung SH, Yang MC, Chang HH, Huang CT, Hsu CC, Huang KC. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(26):e4064. doi: 10.1097/MD.0000000000004064. PMID: 27368047; PMCID: PMC4937961.
 25. Im H, Ser J, Sim U, Cho H. Promising Expectations for Pneumococcal Vaccination during COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2021 Dec 20;9(12):1507. doi: 10.3390/vaccines9121507. PMID: 34960253; PMCID: PMC8708837.
 26. CDC Center for Disease Control and Prevention - Pneumococcal Vaccination: Summary of Who and When to Vaccinate. Disponibile on line su: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>, ultimo accesso 28 luglio 2022, ore 13:02.
 27. Istituto superiore di sanità. Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute. Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococcici nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani. Dicembre 2013. Disponibile on line su <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20antipneumococcici.pdf>, ultimo accesso 28 luglio 2022, ore 18:03.
 28. CDC. Diabetes Type 1 and Type 2 and Adult Vaccination. Disponibile on line su <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html>, ultimo accesso 28 luglio 2022, ore 13:02.
 29. Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, Edge K, Cruz V, Peña SA, Kudish K, Coleman J, Pradhan E, Thomas S, Martin S, Skoff TH. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis*. 2019 Jul 2;69(2):218-226. doi: 10.1093/cid/ciy889. PMID: 30321305; PMCID: PMC7108152.
 30. Huang CR, Lu CH, Chang HW, Lee PY, Lin MW, Chang WN. Community-acquired spontaneous bacterial meningitis in adult diabetic patients: an analysis of clinical characteristics and prognostic factors. *Infection*. 2002 Dec;30(6):346-50. doi: 10.1007/s15010-002-3010-4. PMID: 12478323.
 31. Petrovici CG, Leca D, Teodor A, Dorneanu O, Juganariu G, Dorobăț C, Egidia M. Bacterial meningitis during sepsis in diabetic patient. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013 Oct-Dec;117(4):901-7. PMID: 24502067.
 32. Schut ES, Westendorp WF, de Gans J, Kruijff ND, Spanjaard L, Reitsma JB, van de Beek D. Hyperglycemia in bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2009 May 8;9:57. doi: 10.1186/1471-2334-9-57. PMID: 19426501; PMCID: PMC2694198.
 33. SH, Lee SO, Kim MN, Kim YS, Woo JH, Choi SH. Comparison of the clinical characteristics and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* and *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015 May;82(1):87-91. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.02.006. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25752203.
 34. Lai WA, Chen SF, Tsai NW, Chang CC, Chang WN, Lu CH, Chuang YC, Chien CC, Huang CR. Clinical characteristics and prognosis of acute bacterial meningitis in elderly patients over 65: a hospital-based study. *BMC Geriatr*. 2011 Dec 28;11:91. doi: 10.1186/1471-2318-11-91. PMID: 22204457; PMCID: PMC3282677.
 35. Tsai MH, Lu CH, Huang CR, Chuang YC, Tsai NW, Tsai HH, Chen SF, Li CS, Chang HW, Chien CC, Chang WN. Bacterial meningitis in young adults in Southern Taiwan: clinical characteristics and therapeutic outcomes. *Infection*. 2006 Feb;34(1):2-8. doi: 10.1007/s15010-006-4144-6. PMID: 16501895.
 36. van Veen KE, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial meningitis in diabetes patients: a population-based prospective study. *Sci Rep*. 2016 Nov 15;6:36996. doi: 10.1038/srep36996. PMID: 27845429; PMCID: PMC5109544.
 37. Andreoni M, Sticchi L, Nozza S, Sarmati L, Gori A, Tavio M; Society for Infectious and Tropical Diseases (SIMIT). Recommendations of the Italian society for infectious and tropical diseases (SIMIT) for adult

- vaccinations. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 Nov 2;17(11):4265-4282. doi: 10.1080/21645515.2021.1971473. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34524945; PMCID: PMC8828129.
38. Shirley M, Taha MK. MenB-FHbp Meningococcal Group B Vaccine (Trumenba®): A Review in Active Immunization in Individuals Aged ≥ 10 Years. *Drugs.* 2018 Feb;78(2):257-268. doi: 10.1007/s40265-018-0869-7. PMID: 29380290.
 39. Azzari C, Bonanni P. A new meningococcal B vaccine for adolescents and adults: characteristics and methods of use. *J Prev Med Hyg.* 2018 Dec 15;59(4):E257-E260. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.4.1096. PMID: 30656227; PMCID: PMC6319125.
 40. Packnett E, Irwin DE, Novy P, Watson PS, Whelan J, Moore-Schiltz L, Lucci M, Hoge C. Meningococcal-group B (MenB) vaccine series completion and adherence to dosing schedule in the United States: A retrospective analysis by vaccine and payer type. *Vaccine.* 2019 Sep 16;37(39):5899-5908. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.065. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31443990.
 41. CDC Centers for Disease Control and Prevention – Vaccines and Preventable Diseases. Meningococcal Vaccine Recommendations. Disponibile online su: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/hcp/recommendations.html>, ultimo accesso 31 agosto 2022, ore 11:42.
 42. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, MacNeil JR. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020 Sep 25;69(9):1-41. doi: 10.15585/mmwr.rr6909a1. PMID: 33417592; PMCID: PMC7527029.
 43. Papagianni M, Metallidis S, Tziomalos K. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. *Diabetes Ther.* 2018 Apr;9(2):545-550. doi: 10.1007/s13300-018-0394-4. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29520743; PMCID: PMC6104256.
 44. CDC Centers for Disease Control and Prevention - Clinical Considerations for Use of Recombinant Zoster Vaccine (RZV, Shingrix) in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years. Disponibile on line su: <https://www.cdc.gov/shingles/vaccination/immunocompromised-adults.html>, ultimo accesso 28 luglio 2022, ore 13:10
 45. Cai C, Zeng J, Wu H, Shi R, Wei M, Gao Y, Ma W. Association between hepatitis B virus infection and diabetes mellitus: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015 Aug;10(2):693-698. doi: 10.3892/etm.2015.2537. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26622377; PMCID: PMC4509106.
 46. Hong YS, Chang Y, Ryu S, Cainzos-Achirica M, Kwon MJ, Zhang Y, Choi Y, Ahn J, Rampal S, Zhao D, Pastor-Barriuso R, Lazo M, Shin H, Cho J, Guallar E. Hepatitis B and C virus infection and diabetes mellitus: A cohort study. *Sci Rep.* 2017 Jul 4;7(1):4606. doi: 10.1038/s41598-017-04206-6. PMID: 28676706; PMCID: PMC5496892.
 47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Dec 23;60(50):1709-11. PMID: 22189894.
 48. Pozzilli P, Arduini P, Visalli N, Sutherland J, Pezzella M, Galli C, Corradini SG, Biasio L, Gale EA, Andreani D. Reduced protection against hepatitis B virus following vaccination in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1987 Oct;30(10):817-9. doi: 10.1007/BF00275749. PMID: 2962892.
 49. Zaroni G, Contreas G, Valletta E, Gabrielli O, Mengoli C, Veneri D. Normal or defective immune response to Hepatitis B vaccine in patients with diabetes and celiac disease. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(1):58-62. doi: 10.4161/hv.34309. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25483516; PMCID: PMC4514307.
 50. Arslanoğlu I, Cetin B, Işgüven P, Karavuş M. Anti-HBs response to standard hepatitis B vaccination in children and adolescents with diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Apr;15(4):389-95. doi: 10.1515/jpem.2002.15.4.389. PMID: 12008685.
 51. Douvin C, Simon D, Charles MA, Deforges L, Bierling P, Lehner V, Budkowska A, Dhumeaux D. Hepatitis B vaccination in diabetic patients. Randomized trial comparing recombinant vaccines containing and not containing pre-S2 antigen. *Diabetes Care.* 1997 Feb;20(2):148-51. doi: 10.2337/diacare.20.2.148. PMID: 9118762.
 52. Kohl T and Hamilton A – OHSU, Oregon Health and Science University. Office of Clinical Integration and Evidence-Based Practice. Evidence-Based Practice Summary Hepatitis B Vaccination in Adults with Diabetes Mellitus. February 2018. Disponibile on line su: <https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2020-01/FINAL%20HBV%20in%20patients%20with%20DM%20brief.pdf>, ultimo accesso 31 agosto 2022, ore 11:47.
 53. ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment: Who is at risk of measles in the EU/EEA? 28 May 2019. Reperibile on line <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-Measles-EU-EEA-May-2019.pdf>, ultimo accesso il 29 luglio 2022, ore 13:29.

54. Coppeta L, D'Alessandro I, Pietroiusti A, Somma G, Balbi O, Iannuzzi I, Magrini A. Seroprevalence for vaccine-preventable diseases among Italian healthcare workers. *Hum Vaccin Immunother.* 2021 May 4;17(5):1342-1346. doi: 10.1080/21645515.2020.1818523. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33017204; PMCID: PMC8078750.
55. Bianchi FP, De Nitto S, Stefanizzi P, Larocca AMV, Germinario CA, Tafuri S. Immunity to rubella: an Italian retrospective cohort study. *BMC Public Health.* 2019 Nov 8;19(1):1490. doi: 10.1186/s12889-019-7829-3. PMID: 31703651; PMCID: PMC6842203.
56. Gallone MS, Gallone MF, Larocca AMV, Germinario C, Tafuri S. Lack of immunity against rubella among Italian young adults. *BMC Infect Dis.* 2017 Mar 7;17(1):199. doi: 10.1186/s12879-017-2295-y. Erratum in: *BMC Infect Dis.* 2017 Sep 19;17(1):630. PMID: 28270106; PMCID: PMC5341462.
57. Tafuri S, Gallone MS, Gallone MF, Pappagallo MT, Larocca A, Germinario C. Monitoring the process of measles elimination by serosurveillance data: The Apulian 2012 study. *Vaccine.* 2016 Apr 19;34(18):2092-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.011. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26988260.
58. CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes and COVID-19. Reperibile on line su <https://www.cdc.gov/diabetes/library/reports/reportcard/diabetes-and-covid19.html#:~:text=The%20percentage%20increased%20to%2046.5%25%20for%20patients%2050%20to%2064.&text=People%20younger%20than%2018%20with, respiratory%20infections%20before%20the%20pandemic>, ultimo accesso il 29 luglio 2022, ore 14:20.
59. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler.* 2021 May-Jun;33(3):151-157. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33303218; PMCID: PMC7598432.
60. Bajpeyi S, Mossayebi A, Kreit H, Cherukuri S, Mandania RA, Concha JB, Jung H, Wagler A, Gupte A, Deoker A. Unmanaged Diabetes and Elevated Blood Glucose Are Poor Prognostic Factors in the Severity and Recovery Time in Predominantly Hispanic Hospitalized COVID-19 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jul 8;13:861385. doi: 10.3389/fendo.2022.861385. PMID: 35898451; PMCID: PMC9309175.
61. Circolare del Ministero della Salute n°32264 – 11/07/2022 “Estensione della platea vaccinale destinataria della seconda dose di richiamo (second booster) nell’ambito della campagna di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19”. Reperibile on line su <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=88043&parte=1%20&serie=null>, ultimo accesso il 29 luglio 2022, ore 14:26.

Ringraziamenti

Si ringraziano per il contributo scientifico e la revisione critica del testo i Membri del GdL "Vaccini e Politiche Vaccinali" della SItI (Baldo V, Bonanni P, Castiglia P, Casuccio N, Conversano M, Spadea A)