

CONGRESSO REGIONALE **SID-AMD** | Calabria 2024

Lo screening del diabete tipo 1 e la terapia immunosoppressiva

Lamezia Terme T Hotel Lamezia

15-16 Novembre 2024

Fiorella De Berardinis

Ambulatorio Diabetologia Pediatrica
e Tecnologia Applicata al Diabete
UOC Pediatria Ospedale Spoke Cetraro

**Rete Diabetologica
Pediatrica Calabrese**





La dott.ssa Fiorella de Berardinis

dichiara

di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

L' ITALIA è il primo Paese al mondo ad approvare una Legge per lo screening del Diabete Mellito di tipo 1 DM1 e della celiachia CD nei bambini

Art. 1.

Programma di screening nazionale per diabete di tipo 1 e celiachia

1. Al fine di prevenire l'insorgenza di chetoacidosi in soggetti affetti da diabete di tipo 1 e di rallentare la progressione della malattia mediante l'impiego delle terapie disponibili, nonché di effettuare la diagnosi precoce della celiachia, con decreto del Ministro della salute, da emanare entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, previo parere della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e sentite le associazioni maggiormente rappresentative delle persone affette da diabete di tipo 1 e da celiachia e dei loro familiari e le fondazioni di rilevanza nazionale operanti in materia, è adottato un programma pluriennale di *screening* su base nazionale nella popolazione pediatrica per l'individuazione degli anticorpi del diabete di tipo 1 e della celiachia,

- 1° Serie speciale: Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)
- 2° Serie speciale: Unione europea (pubblicata il lunedì e il giovedì)
- 3° Serie speciale: Regioni (pubblicata il sabato)
- 4° Serie speciale: Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)
- 5° Serie speciale: Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)

AVVISO ALLE AMMINISTRAZIONI

Al fine di ottimizzare la procedura di pubblicazione degli atti in Gazzetta Ufficiale, le Amministrazioni sono pregate di inviare, contemporaneamente e parallelamente alla trasmissione su carta, come da norma, anche copia telematica dei medesimi (in formato word) al seguente indirizzo di posta elettronica certificata: gazzettaufficiale@giustiziact.it, curando che, nella nota cartacea di trasmissione, siano chiaramente riportati gli estremi dell'invio telematico (mittente, oggetto e data).

Nel caso non si disponga ancora di PEC, e fino all'adozione della stessa, sarà possibile trasmettere gli atti a: gazzettaufficiale@giustizia.it

SOMMARIO

LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA
31 agosto 2023.

Scioglimento del consiglio comunale di Besenzone

LEGGE 15 settembre 2023, n. 130.

Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l'individuazione del diabete di tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica. (23G00140)

Nel nostro Paese potremo seguire l'evoluzione del pre-diabete tipo 1

Campagna di screening diabete di tipo 1 e celiachia (1-17 anni). Approvata la proposta di legge, dal 2024



VOTAZIONE NOMINALE N.7	
PRESENTI	142
VOTANTI	141
MAGGIORANZA	71
FAVOREVOLI.....	141
CONTRARI.....	0
ASTENUTI.....	0

PRESENTI E VOTANTI	256
MAGGIORANZA	129
FAVOREVOLI	255
CONTRARI	1

PDL 622-A - VOTO FINALE

La Camera dei Deputati ha approvato la Legge che istituisce lo screening nazionale pediatrico del diabete di tipo 1 e della celiachia.

Bosi E, Catassi C. Screening type 1 diabetes and celiac disease by law. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024

Il 17 settembre 2023, il Parlamento italiano ha approvato all'unanimità una legge (Legge della Repubblica Italiana 130/2023) che introduce uno screening nazionale per il diabete di tipo 1 e la celiachia nella popolazione generale di età compresa tra 1 e 17 anni come parte del programma di sanità pubblica volto a ridurre gli effetti di queste malattie croniche.

Questa legge è stata approvata con successo grazie all'impegno di molte persone della comunità scientifica e del diabete ed è stata sostenuta dalla Fondazione Italiana Diabete.

THE LANCET Diabetes & Endocrinology



Articles	Articles	Review
Vitamin D supplements for fracture prevention in schoolchildren in Mongolia See page 29	Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease See page 39	Bringing an end to diabetes stigma and discrimination: an international consensus statement See page 61



BIOMEDICINE Efforts to screen kids for type 1 diabetes multiply

Blood tests can detect the disease process early, avoiding complications and aiding treatment

By Jennifer Couzin-Frankel

Millions worldwide live with type 1 diabetes, and for most the diagnosis came as a shock, following mysterious symptoms such as thirst and weight loss. But diabetes specialists have long known that certain blood tests can foretell the disease years earlier. That has left the field wrestling with a difficult question: Should healthy children get these blood tests, and would knowing about incipient diabetes help them?

Now, as a first wave of studies indicates such testing can prevent life-threatening complications at diagnosis, and with a new treatment to delay disease onset, the answers are tipping toward "yes." Mass screening studies are expanding throughout North America and Europe, and in September 2023, Italy became the first country to pass a law that aims to make screening, via finger-prick blood tests, available to all children. At a meeting in Florence last week, the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) presented draft recommendations on caring for those who test positive.

Mass screening is "a totally different way of thinking about type 1 diabetes," says Emily Sims, a pediatric endocrinologist at the Indiana University School of Medicine. It relies not on signs of diabetes itself, such

as high blood sugar, but on something of a crystal ball: autoantibodies in the blood that signal immune attacks on insulin-secreting cells in the pancreas. Once a child falls ill with full-blown diabetes, and typically needs insulin replacement therapy, those cells are mostly destroyed. In general, nearly 45% of children with at least two types of these autoantibodies develop full-blown diabetes within 5 years, and nearly 100% will get it in their lifetime.

There is currently no way to prevent type 1 diabetes. But recent studies suggest screening can help avert a life-threatening condition called diabetic ketoacidosis (DKA), which strikes when insulin levels fall perilously low and the body, unable to metabolize sugar, starts to break down fat for energy. Anywhere from 20% to 70% of children have DKA at the time they're diagnosed, they're typically admitted to the pediatric intensive care unit (PICU), sometimes with brain swelling, shock, and loss of consciousness. "Last week I had three kids come in on a Friday, all with DKA, all in the PICU," says Kurt Griffin, a pediatric endocrinologist at Sanford Health. "We have to do better."

Griffin adds that with a positive autoantibody test, doctors can track a child's progression, monitoring symptoms and glucose levels to catch a drop in insulin early and head off DKA. JDRF's draft guidance—crafted

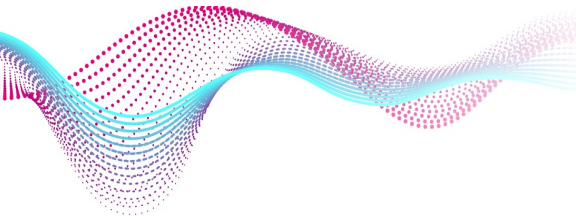
with input from dozens of outside experts—suggests that a confirmed positive test should be followed by periodic medical monitoring for disease progression and symptoms, says Anastasia Albanese-O'Neill, JDRF's associate vice president of community screening. One project, in Germany, screened tens of thousands of children and tracked those who tested positive. It found that among those who progressed to full-blown diabetes, the rate of DKA was just 2.5%. In Colorado, a similar project recorded a DKA rate of about 4%, less than one-tenth of the usual prevalence there, says Marian Rewers, the project leader and a pediatric endocrinologist at the University of Colorado's Barbara Davis Center for Diabetes. And now, for the first time, a drug can delay the onset of full-blown diabetes. In November 2022, the United States approved teplizumab, which is given intravenously for 2 weeks to people with autoantibodies and abnormal glucose levels and on average forestalls the disease by 2 to 3 years. It's now under review by European drug authorities. Trials of other preventive treatments are underway. The potential to delay disease onset greatly strengthens the case for screening, says Emanuele Bosi, an endocrinologist at Vita-Salute San Raffaele University who helped craft the new Italian law.

Rachel Besser, a pediatric diabetologist at the University of Oxford, sees upsides

I 10 criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) affinché una malattia sia diagnosticabile attraverso uno screening di massa.

Il termine screening è utilizzato in medicina per indicare indagini diagnostiche eseguite nella popolazione con lo scopo di identificare i soggetti asintomatici con una patologia o che sono a rischio di svilupparla.

1. La condizione patologica deve essere un problema importante di salute.
2. Deve esistere una terapia per la patologia ricercata.
3. Devono esistere strutture per la diagnosi e trattamento.
4. Deve esistere uno stadio latente della malattia.
5. Deve esistere un test o esame per accertare la patologia nella fase latente.
6. Il test deve essere bene accetto dalla popolazione.
7. La storia naturale della malattia dovrebbe essere adeguatamente compresa.
8. Deve esistere un accordo sui protocolli terapeutici di terapia e su chi sottoporre a trattamento.
9. Il costo totale della scoperta di un caso dovrebbe essere bilanciato economicamente in relazione alla spesa medica nel suo complesso.
10. Il processo di screening dovrebbe essere protratto nel tempo.



Fasting PG ≥ 100 mg/dl, confirmed
No symptoms or signs of secondary diabetes

Algoritmo per la nuova
classificazione patogenetica di
diabete mellito
in età pediatrica

T1D autoantibodies testing

DM criteria
T1D autoAb positive

T1D autoAb negative

Signs suggestive of
syndromic DM:
specific genetic testing

GAD *anti-acido glutammico decarbossilasi65* o *Anti-glucosaminidasi*
IA2 *antitirosina fosfatasi* o *anti-tirosinchinasi*
IAA *anti-insulina*
ZnT8 *antitrasportatore β -cellulare dello zinco 8* o *anti-zinco*
Anti transponina 7



Onset

T1Da

95%

Monogenic autoimmune diabetes
e.g.: *FOXP3*, *STAT3*, other

2 y follow-up:
persistently severe β -cell function
impairment

"Bona fide"
T1Da

C-peptide,
pubertal

T2D

dominant
inheritance
(impaired β -cell
function)

MODY

FPG ≤ 150 mg/dl,
stable

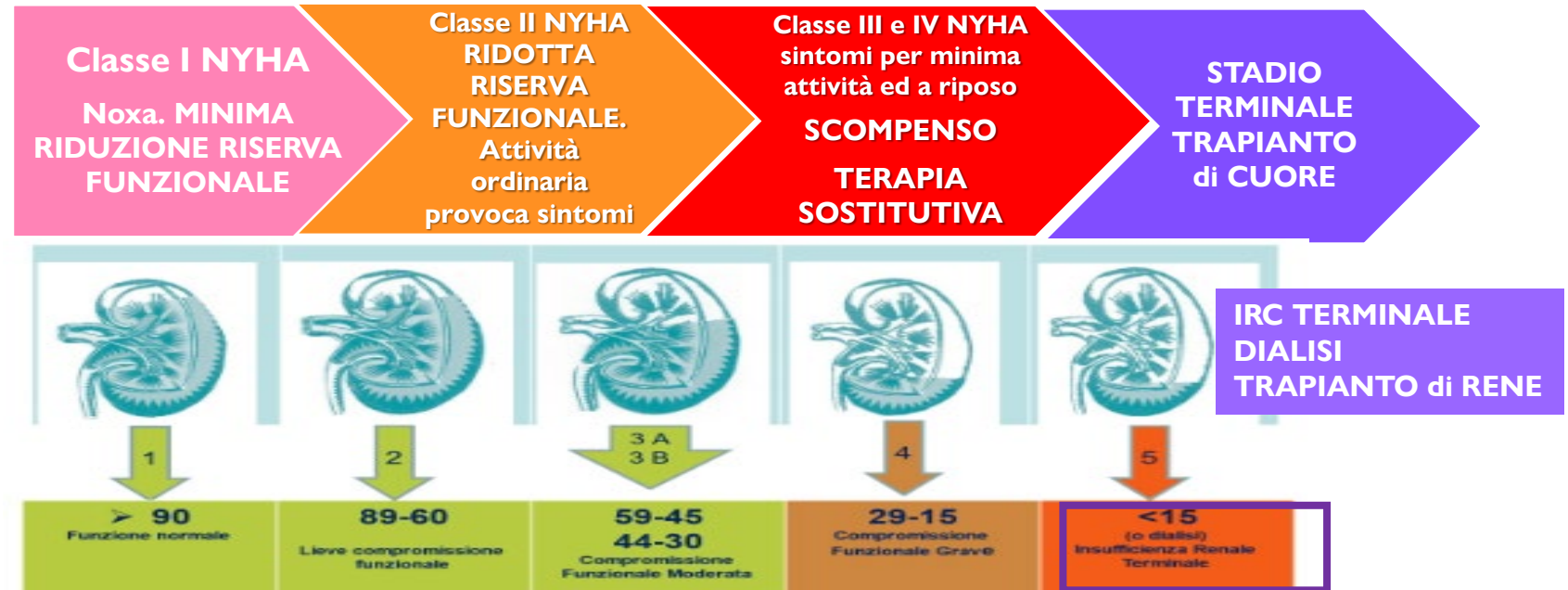
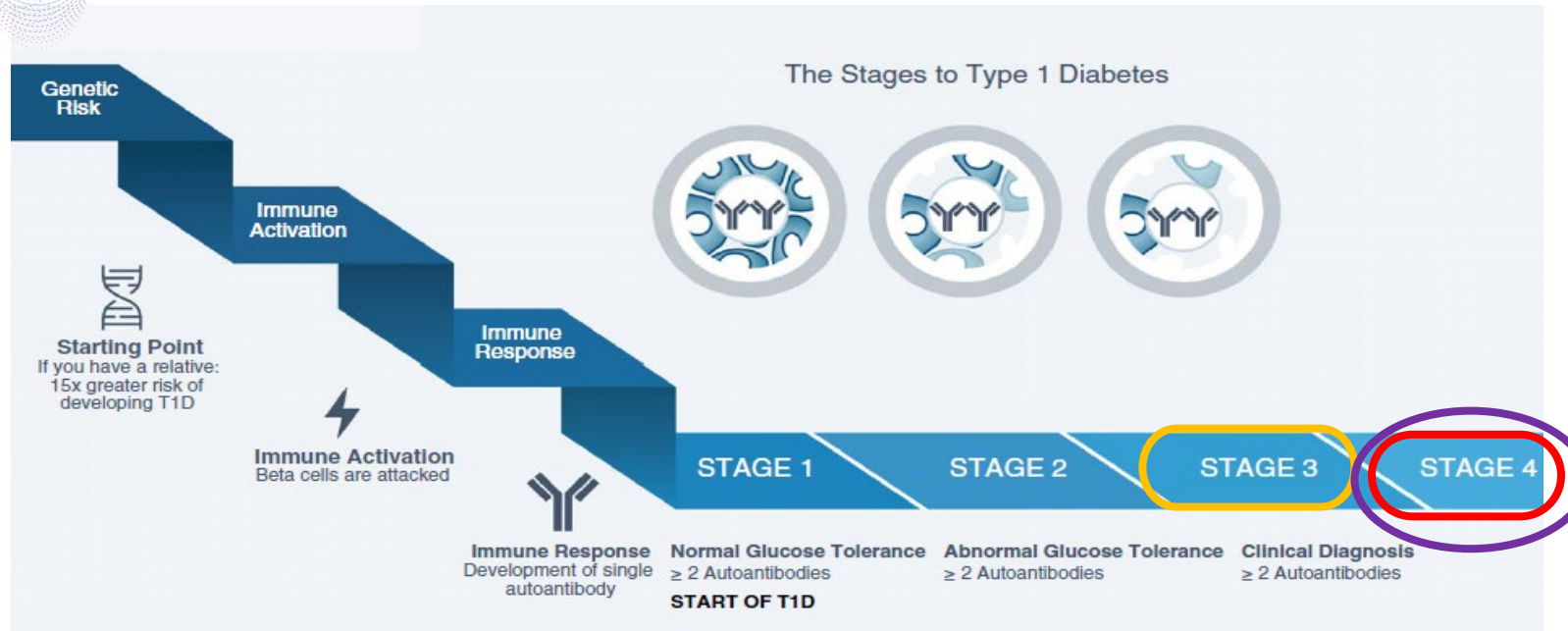
Screen *GCK* gene first

FPG > 150 mg/dl

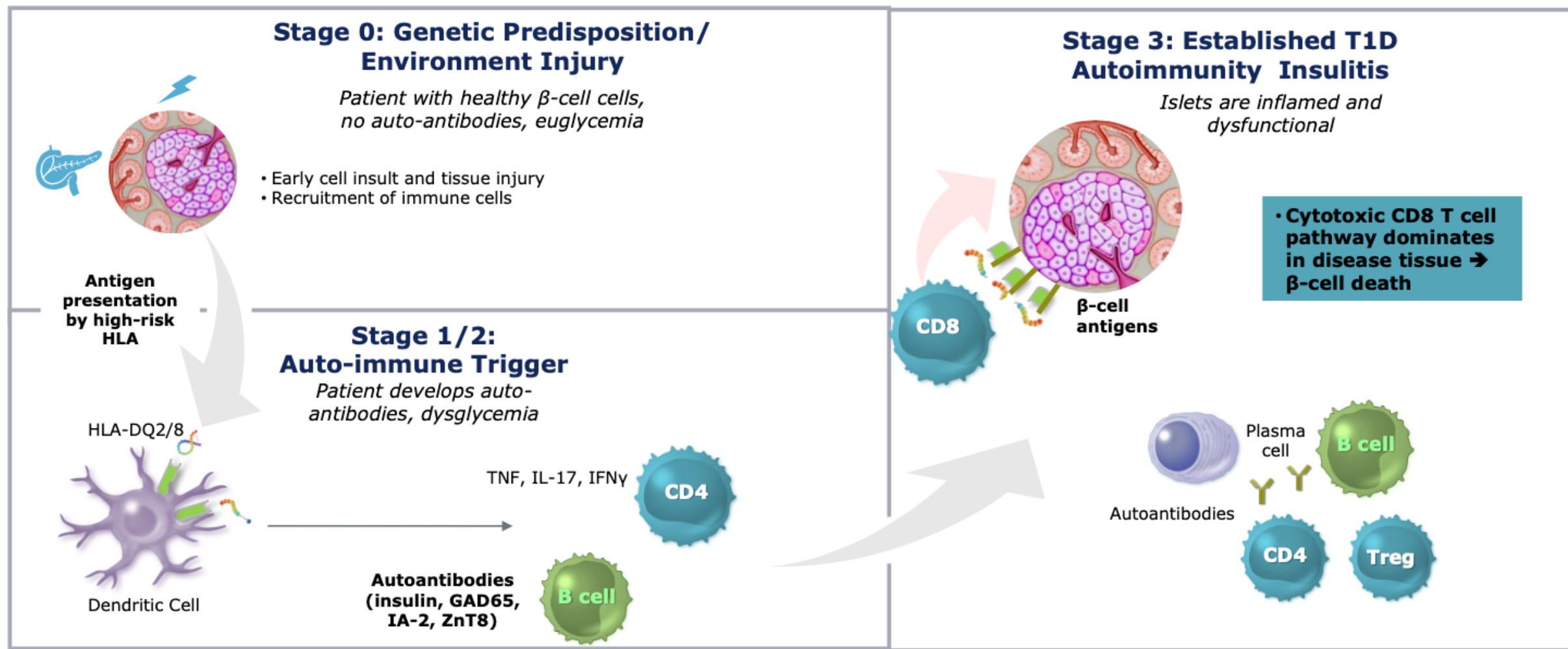
Screen *HNFLA* gene first

NDM or
*GCK/MODY**

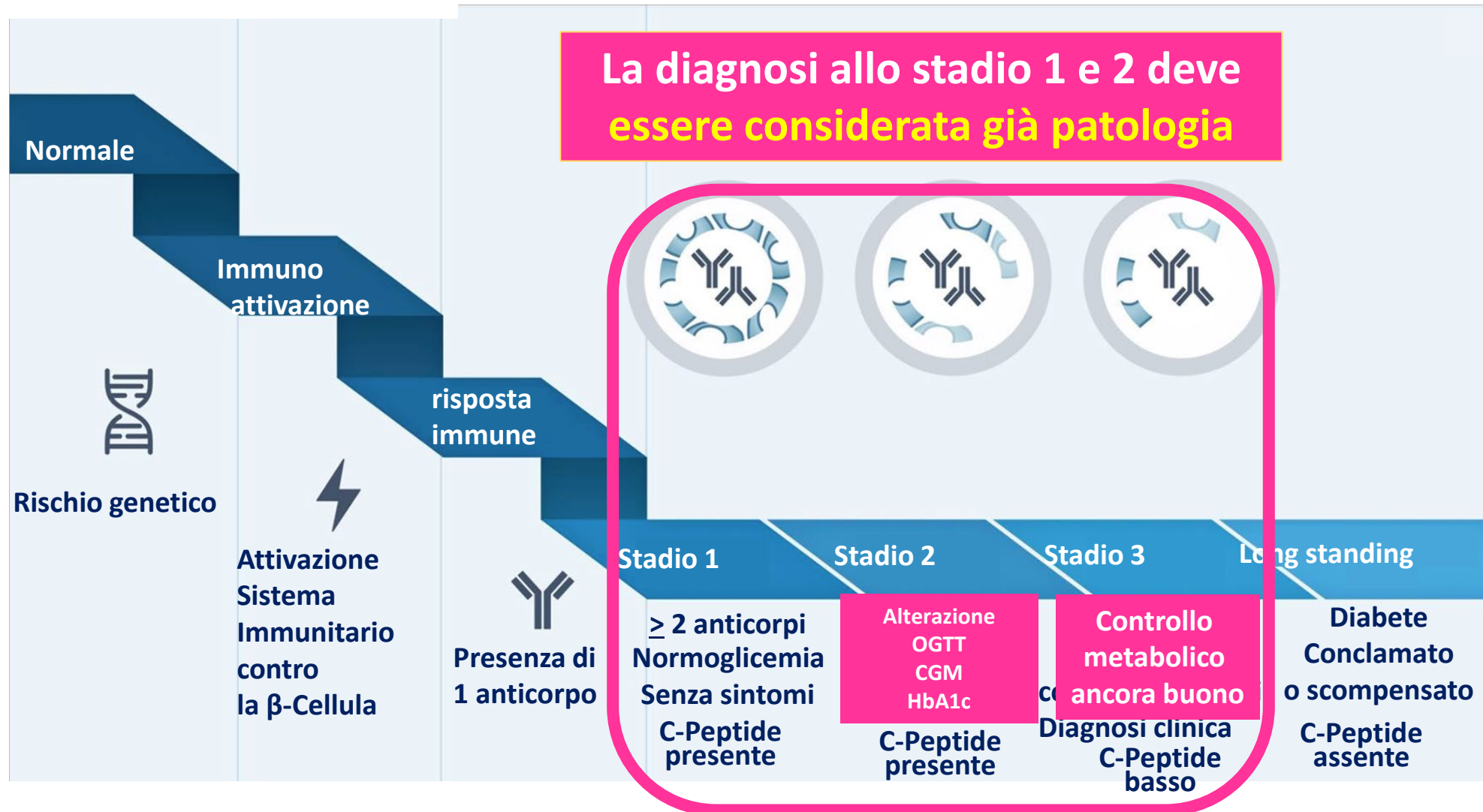
Storia naturale del diabete di tipo 1



T1D è il risultato di una distruzione autoimmune delle β -cellule



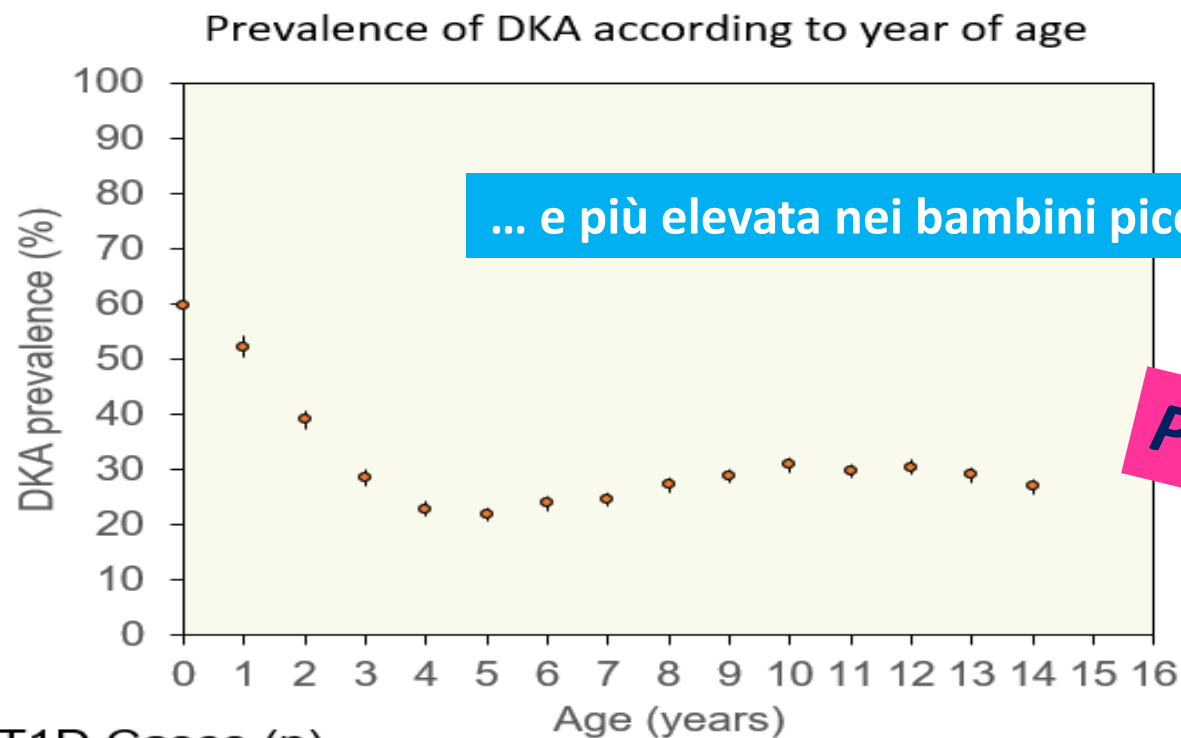
Il DM1 è una malattia prevenibile



Perché fare uno screening del Diabete Tipo 1 nella popolazione generale

I dati nazionali dimostrano che il DM1 è in rapido aumento

L'Italia ha una prevalenza di DKA alla diagnosi molto elevata



... e più elevata nei bambini piccoli ...

T1D Cases (n)
2006-2016 = 59,000

Cherubini V et al. Diabetologia. 2020

Cherubini and Chiarelli *Italian Journal of Pediatrics*
<https://doi.org/10.1186/s13052-023-01438-3>

(2023) 49:87

Italian Journal of Pediatrics

REVIEW

Open Access

Autoantibody test for type 1 diabetes in children: are there reasons to implement a screening program in the general population? A statement endorsed by the Italian Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP-ISPED) and the Italian Society of Paediatrics (SIP)

Valentino Cherubini¹ and Francesco Chiarelli^{2*}

La causa principale della DKA è il ritardo della diagnosi di diabete.

Per prevenire la chetoacidosi all'esordio

... di polidipsia e poliuria possono essere ... quando compaiono i segni della chetoacidosi, ... addominale, astenia intensa, respiro difficile ...olenza, non raramente si sospettano ... gastroenterico o respiratorio o urinario o ... di pensare al diabete

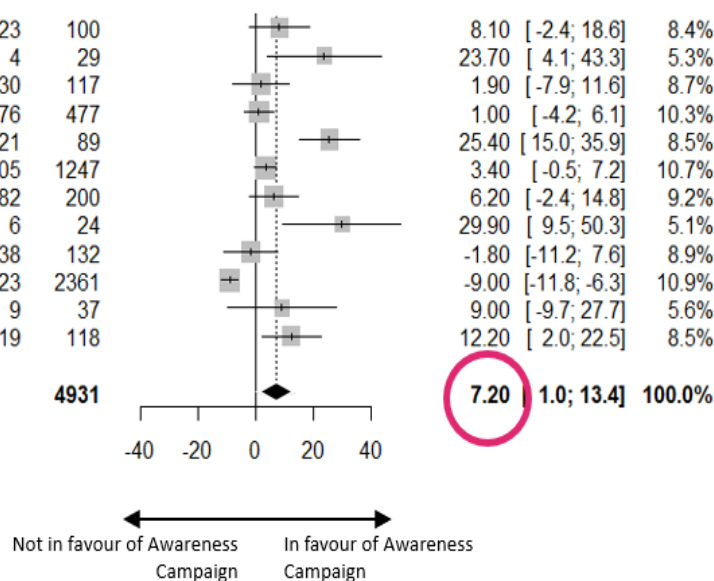
La DKA è in aumento costante

Nonostante le Campagne Informative

Campagne informative

Studies	Before campaign		After campaign			% DKA Difference	[95%CI]	Weights
	DKA (n)	T1D (n)	DKA (n)	T1D (n)				
Jelley et al 2010	60	193	23	100		8.10 [-2.4; 18.6]	8.4%	
King et al 2012	15	40	4	29		23.70 [4.1; 43.3]	5.3%	
Lansdown et al 2012	66	240	30	117		1.90 [-7.9; 11.6]	8.7%	
Fritsch et al 2013	433	1144	176	477		1.00 [-4.2; 6.1]	10.3%	
Ucar et al 2013	153	312	21	89		25.40 [15.0; 35.9]	8.5%	
Choleau et al 2015	570	1299	505	1247		3.40 [-0.5; 7.2]	10.7%	
Ahmed et al 2015	161	341	82	200		6.20 [-2.4; 14.8]	9.2%	
Patwardhan et al 2018	45	82	6	24		29.90 [9.5; 50.3]	5.1%	
Derraik et al 2018	71	263	38	132		-1.80 [-11.2; 7.6]	8.9%	
Rabbone et al 2019	945	2453	1123	2361		-9.00 [-11.8; -6.3]	10.9%	
Simunovic et al 2019	18	54	9	37		9.00 [-9.7; 27.7]	5.6%	
Holder et al 2020	36	127	19	118		12.20 [2.0; 22.5]	8.5%	

Random effects model
Heterogeneity: $I^2 = 88\%$, $\tau^2 = 0.0091$, $p < 0.01$



Cherubini V et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021

Per prevenire la chetoacidosi all'esordio

Solo i programmi di screening hanno dimostrato di poter ridurre l'incidenza della DKA sotto al 3%

ASK1, Fr1da, TEDDY, DAISY

Cherubini and Chiarelli *Italian Journal of Pediatrics* (2023) 49:87
<https://doi.org/10.1186/s13052-023-01438-3>

Italian Journal of Pediatrics

REVIEW

Open Access

Autoantibody test for type 1 diabetes in children: are there reasons to implement a screening program in the general population? A statement endorsed by the Italian Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP-ISPED) and the Italian Society of Paediatrics (SIP)

Valentino Cherubini¹ and Francesco Chiarelli^{2*}

Per prevenire le complicanze della chetoacidosi

Anche un solo episodio di chetoacidosi severa può interferire sullo sviluppo della corteccia cerebrale ed è associato alla riduzione delle competenze cognitive sul breve e medio termine

- Peggior controllo metabolico nel tempo
- Spese di ospedalizzazione
- Impatto psicologico su paziente e famiglia

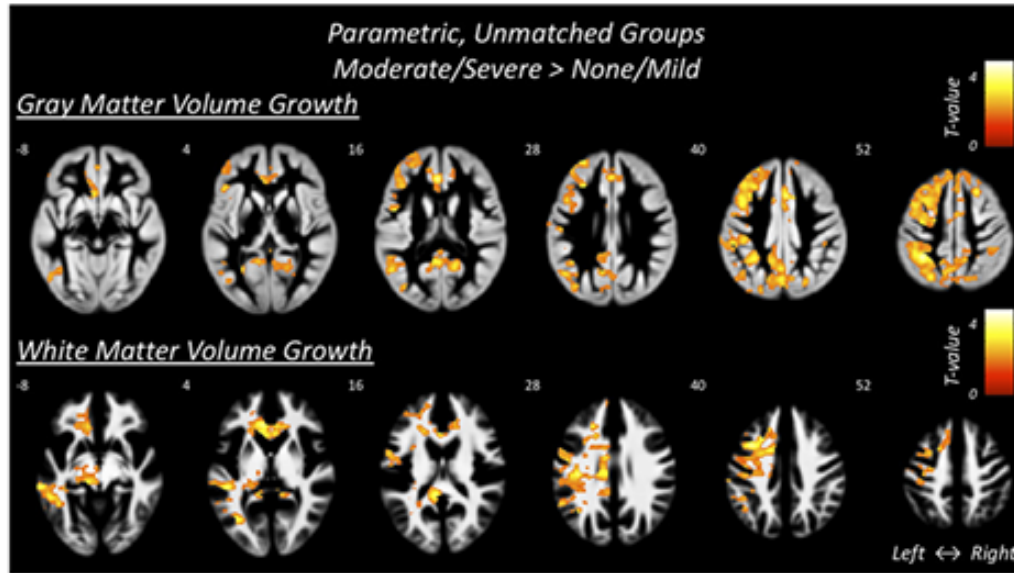


Figure 1—VBM regions of increased volume growth. Gray and white matter regions where participants with a history of moderate/severe DKA compared with those who experienced none/mild DKA had more growth ($T_{18} - T_b$) in GMV and WMV. Color map represents the statistical significance of growth differences between groups.

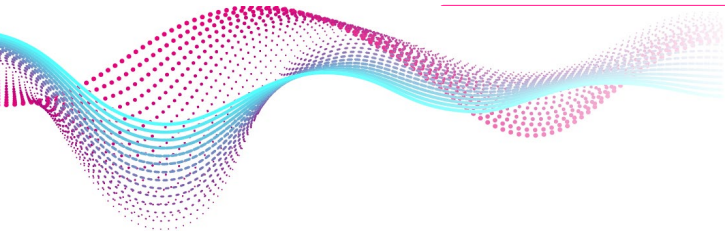


GOALS OF SCREENING

Prevent DKA and its associated short- and long-term morbidity and mortality

2. Prepare children and families for a smoother transition to insulin therapy

3. Advance preventative therapies through clinical trial recruitment

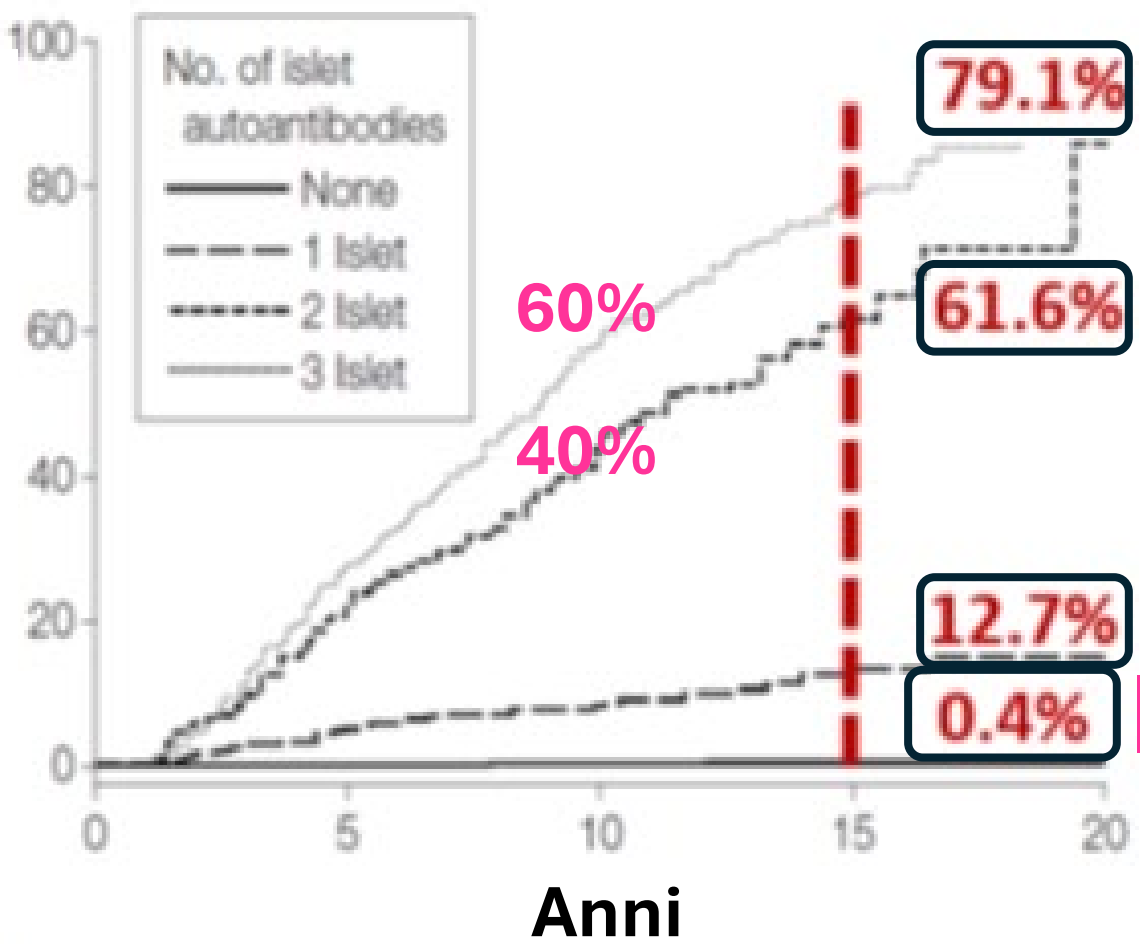


Published in final edited form as:
JAMA. 2013 June 19; 309(23): 2473–2479. doi:10.1001/jama.2013.6285.

Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children

Anette G. Ziegler, MD, Marian Rewers, MD, PhD, Olli Simell, MD, PhD, Tuula Simell, MPH, PhD, Johanna Lempainen, MD, PhD, Andrea Steck, MD, Christiane Winkler, PhD, Jorma Ilonen, MD, PhD, Riitta Veijola, MD, PhD, Mikael Knip, MD, PhD, Ezio Bonifacio, PhD, and George S. Eisenbarth, MD, PhD[†]

Probabilità di diabete



3 ANTICORPI

2 ANTICORPI

1 ANTICORPO

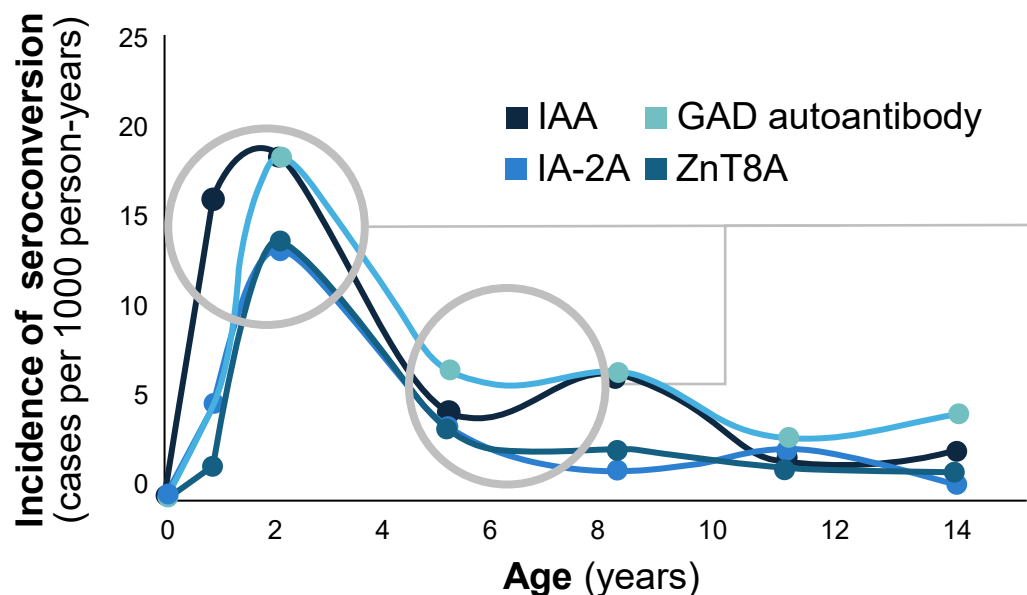
NESSUN ANTICORPO

No. at risk		Anhi				
Islet autoantibodies, No.						
3 Islet	358	250	112	20		
2 Islet	227	168	82	19	1	
1 Islet	474	430	272	118	9	
None	12318	8875	5253	1161	44	

In Children, Islet Autoantibody Seroconversion Can Be Used to Determine Optimal Screening Time ^{1,2}

Lo studio BABYDIAB del 2012 ha dimostrato che il picco di autoanticorpi del diabete avviene tra 9 mesi e due anni di vita

Per la celiachia a 3 anni abbiamo avuto un tempo abbastanza lungo di esposizione al glutine per far formare gli anticorpi



2 years



5–7 years



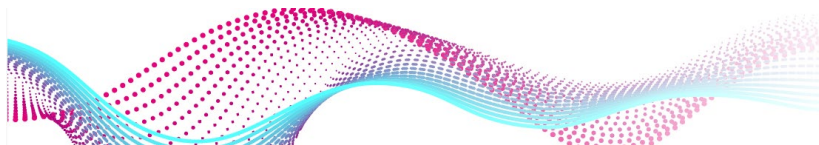
The **optimal screening times are ages 2 and 5–7 years**, but screening **school-age children** (i.e., alongside other tests or during primary care visits) **may be most practical**²

Genetically high-risk young people typically **transition from single to multiple autoantibody positivity within 2 years**, so they **should be rescreened after this interval**²

IAA	1650	1492	1323	1163	936	503
GAD autoantibody	1650	1508	1338	1171	943	502
IA-2A	1650	1512	1348	1198	971	523
ZnT8A	1650	1508	1345	1186	972	522

Figure adapted from Ziegler 2012.¹

- *Data from a prospective birth cohort of 1650 children genetically at risk for autoimmune T1D, with >20 years' follow up. Islet autoantibodies were measured in blood samples taken when the children reached 9 months, then 2, 5, 8, 11, 14, and 17 years of age.
- GAD, glutamic acid decarboxylase; IA-2A, insulinoma-associated antigen-2 autoantibody; IAA, insulin autoantibody; ZnT8A, zinc-transporter 8.
- 1. Ziegler AG, et al. Diabetologia. 2012;55(7):1937-43. 2 Sims EK, et. al. Diabetes. 2022;71:610-3.



<https://www.iss.it/en/-/il-progetto-d1ce>



RESPONSABILI SCIENTIFICI

Dott.ssa **Flavia Pricci** - Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità
Dott.ssa **Olimpia Vincentini** - Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità pubblica Veterinaria, Istituto Superiore di Sanità
Giuseppe Plutino - referente per il Ministero della Salute

REFERENTI SCIENTIFICI

Emanuele Bosi, per il diabete tipo 1 - IRCCS Ospedale "San Raffaele"
Carlo Catassi, per la celiachia - Univ. Politecnica delle Marche; Massachusetts General Hospital-Harvard Medical School, Boston, USA
Valentino Cherubini per i centri clinici - Presidente Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
Antonio D'Avino, per i pediatri di libera scelta - Presidente Federazione Italiana Medici Pediatri

PEDIATRI DI LIBERA SCELTA AFFERENTI A

FIMP - Presidente: **Antonio D'avino**

SIMPeF - Presidente: **Rinaldo Missaglia**

CIPe (Federazione CIPe - SISPe - SINSPe) - Presidente: **Giuseppe Gullotta**

CENTRI SPECIALISTICI per il DIABETE TIPO 1 e la CELIACHIA

LOMBARDIA: IRCCS Ospedale "San Raffaele" - Prof. **Emanuele Bosi** e Prof. **Graziano Barera**

MARCHE: A. O. U. Ancona - Prof. **Valentino Cherubini** e Università Politecnica delle Marche - Prof. **Maria Elena Lionetti**

CAMPANIA: Università "Luigi Vanvitelli" Prof. **Dario Iafusco**, A. O. U. Federico II Prof.ssa **Enza Mozzillo** e Prof. **Riccardo Troncone**

SARDEGNA: Ospedale Pediatrico Microcitemico di Cagliari: Dott. **Carlo Ripoli** e Dott. **Mauro Congia**

LABORATORI DI RIFERIMENTO IRCCS

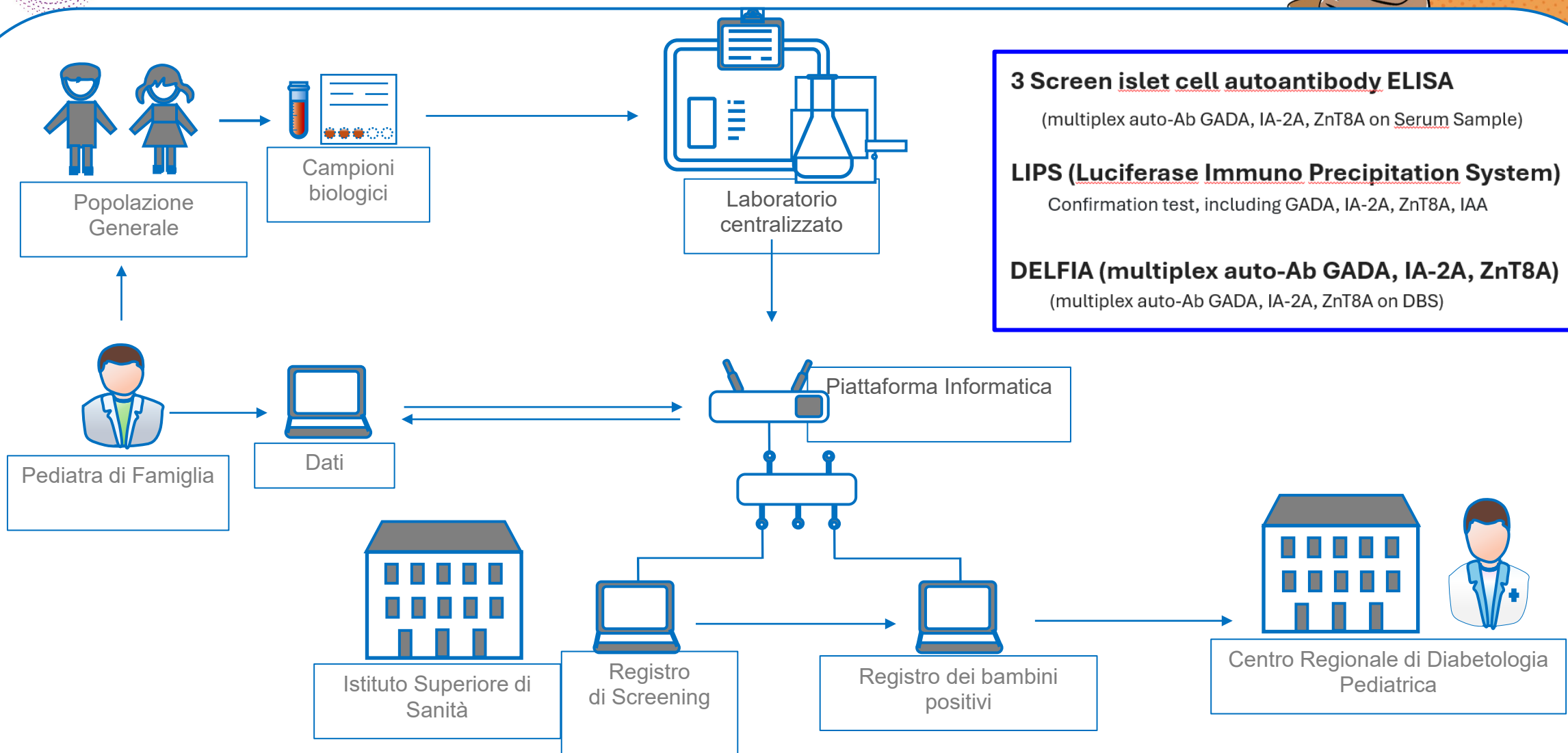
Ospedale "San Raffaele" Milano – Dott. **Vito Lampasona**

Centro Studi Avanzati e Tecnologie (CAST), Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara: Prof. **Damiana Pieragostino**

DETTAGLIO

D1Ce Screen, Protocollo di Studio

Diabetes Obes Metab. 2024 Oct;26(10):4197-4202.



Il primo step: Lo Studio Propedeutico

Per testare:

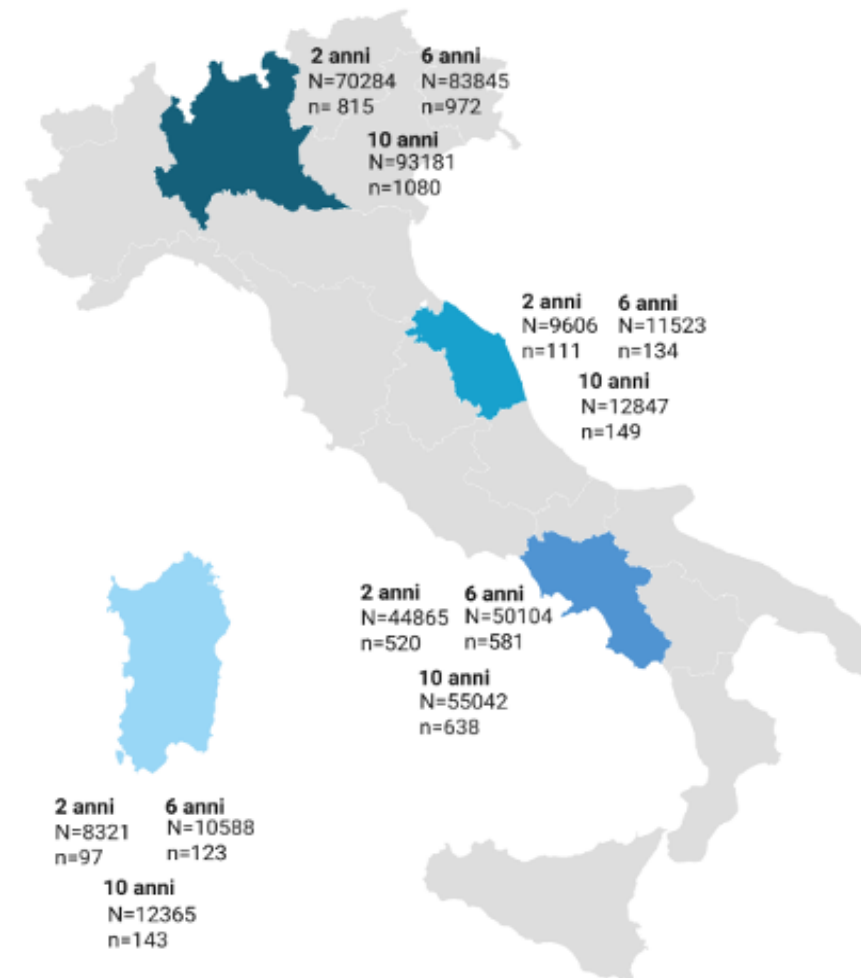
- Fattibilità
- Partecipazione dei Pediatri di Libera Scelta
- Partecipazione della Popolazione Generale
- Particolari problematiche

**Sono stati arruolati 5.363 residenti in 4 regioni
e stratificati per 3 fasce di età**

Età (anni)	Lombardia	Marche	Campania	Sardegna	Totale
2	815	111	520	97	1543
6	972	134	581	123	1810
10	1080	149	638	143	2010
Totale	2867	394	1739	363	5363

Diabete di tipo 1 e Celiachia

■ Lombardia ■ Marche ■ Campania ■ Sardegna



Creto con Datawrapper

D1Ce Screen, Risultati Preliminari



Age of children tested for autoantibodies

children are stratified into the targeted age groups

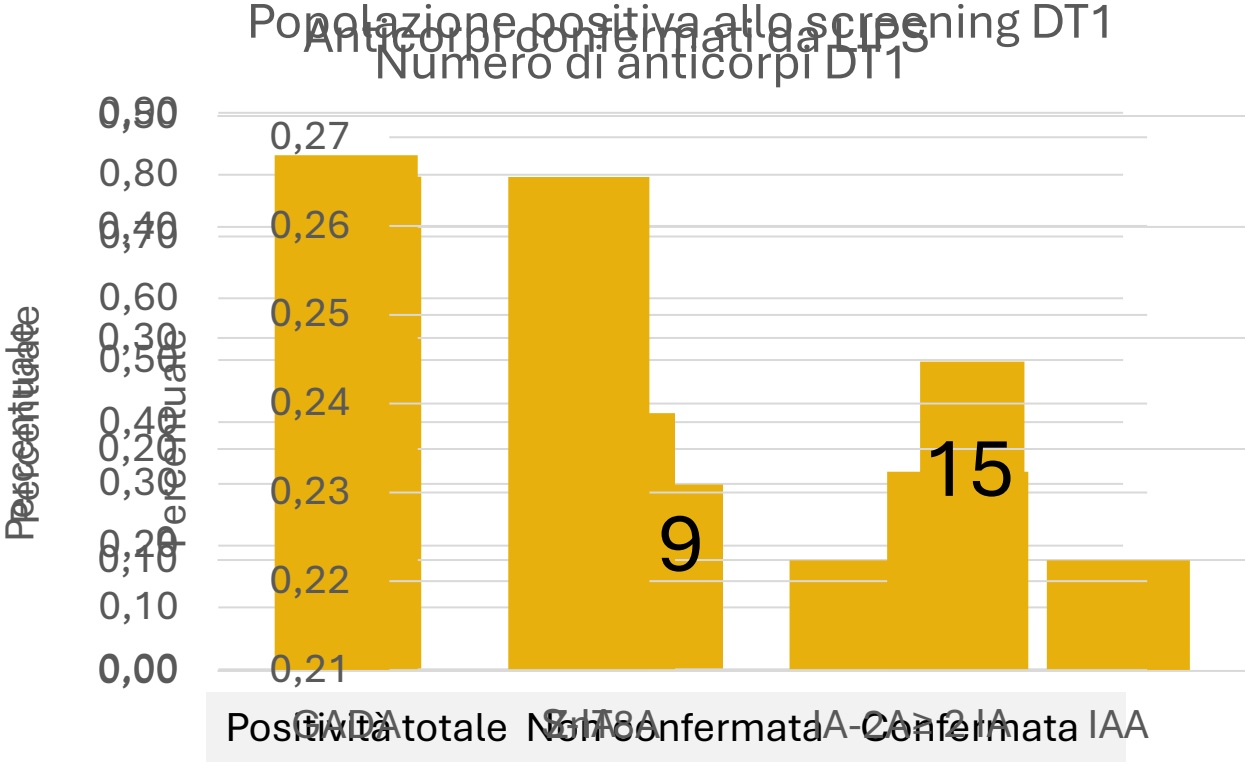
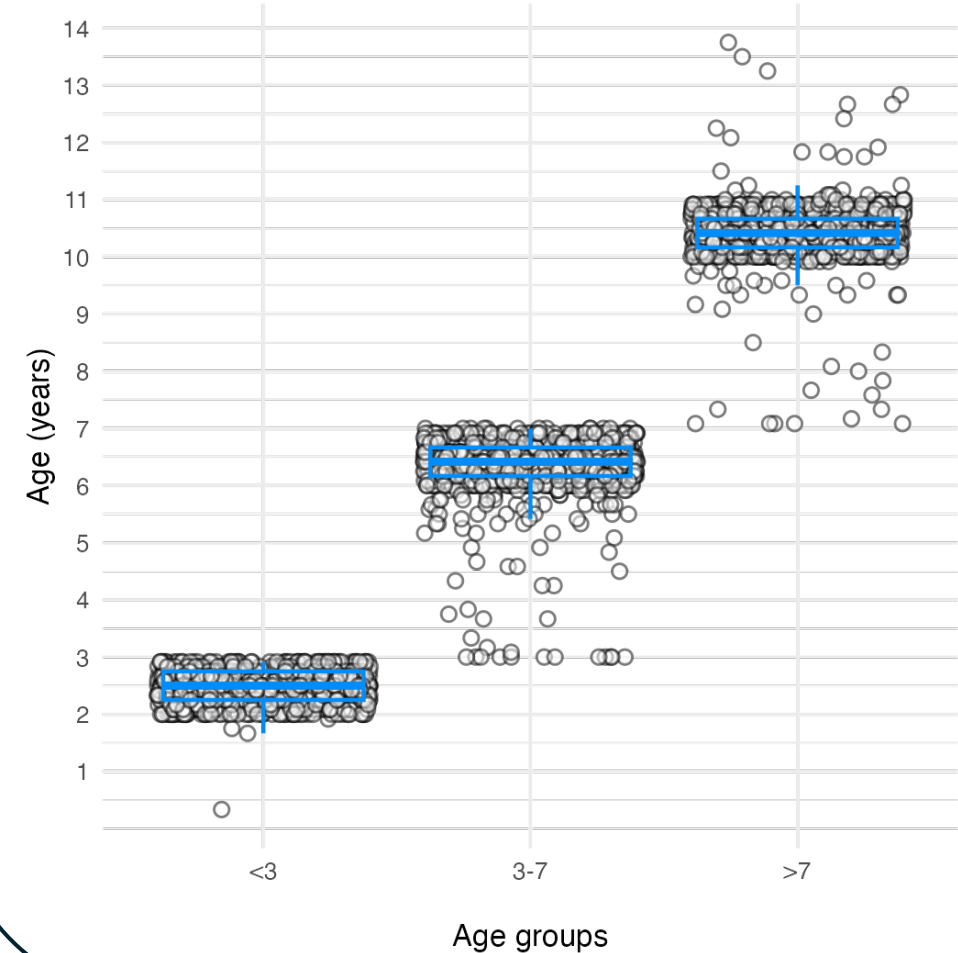




FIGURE 1 D1Ce (Diabete tipo 1 and Celiachia) study context for anti-islet autoantibody case identification. T1D, type 1 diabetes.

PIA

Chara

Angela

¹Reg

²Ankar

³Ped



Consensus
Autoantibody

Moshe Phillip, F
Rachel E.J. Be
Carine de Beau
Daniel J. Feiten,
William Hagopia
Heba M. Ismail,
Åke Lemmark, In
Holly K. O'Donne
Rifka Schulman-F
Nicholas P.B. Th
Anette-Gabriele Z

Diabetes Care 202

Age (years)	Previous Screening	Previous Screening Results	Current Screening Results	Ab confirmatory test	Blood glucose pattern	Follow-Up Program
2-2.9	no		neg			Repeat screening at age 6-6.9 years
2-2.9	no		pos	Neg	normoglycaemia	Repeat screening at age 6-6.9 years
2-2.9	no		pos	S-iAb pos	normoglycaemia	Program for Intermediate Risk
2-2.9	no		pos	M-iAb pos	normoglycaemia	Monitoring as Stage 1
2-2.9	no		pos	S- or M-iAb pos	dysglycaemia	Monitoring as Stage 2
6-6.9	No		neg			Repeat screening at age 10-10.9 years
6-6.9	No		pos	Neg		Repeat screening at age 10-10.9 years
6-6.9	Yes	neg	neg			Stop Screening
6-6.9	yes	S-iAb pos	neg	Neg	normoglycaemia	Repeat screening at age 10-10.9 years
6-6.9	yes	S-iAb pos	pos	S-iAb pos	normoglycaemia	Monitoring as Intermediate Risk
6-6.9	yes	S-iAb pos	pos	M-iAb pos	normoglycaemia	Monitoring as Stage 1
6-6.9	yes	S-iAb pos	pos	S- or M-iAb pos	dysglycaemia	Monitoring as Stage 2
10-10.9	no		neg			Stop Screening
10-10.9	no		pos			Stop Screening
10-10.9	yes	neg	neg			Stop Screening
10-10.9	yes	S-iAb pos	neg	Neg	normoglycaemia	Stop Screening
10-10.9	yes	S-iAb pos	pos	S-iAb pos		as Intermediate Risk
10-10.9	yes	S-iAb pos	pos	M-iAb pos		as Stage 1
10-10.9	yes	S-iAb pos	pos	S- or M-iAb pos		as Stage 2

100% di sensibilità
100% di specificità

FIGURE 2 Follow-up programme for children screened for type 1 diabetes (T1D) in Italy based on age and screening result. Dysglycaemia: fasting blood glucose 100-125 mg/dl or HbA1c 5.7%-6.4% or percentage time >140 mg/dl at 14d-CGM >18%. M-iAb Pos, multiple islet autoantibody-positive; S-iAb Pos, single islet autoantibody-positive.

n

identified in
general

Carlo Ripoli MD,
All authors v

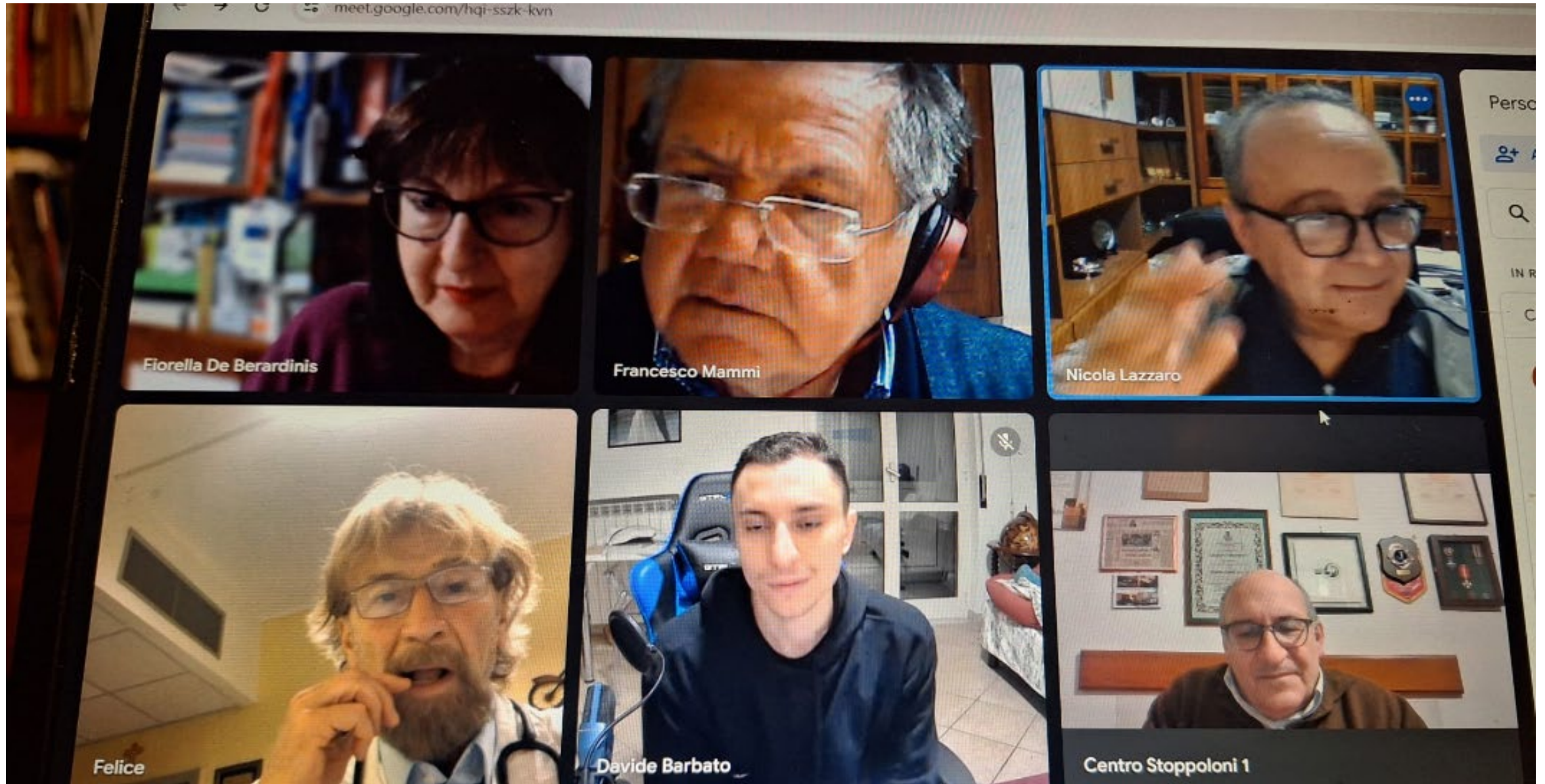
Screening pediatrico per Diabete di Tipo 1

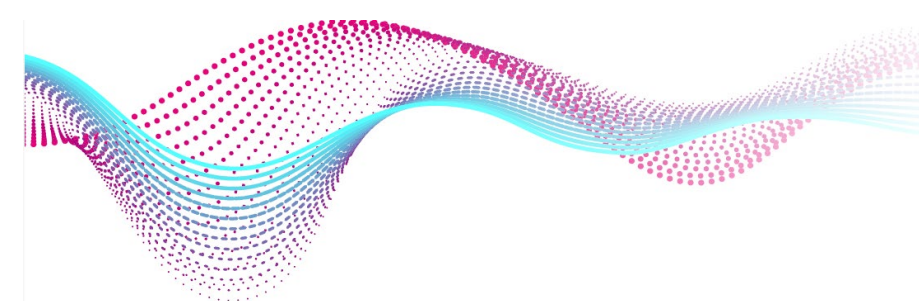
16 Raccomandazioni per lo Screening a Livello Nazionale

- 1) Identificare le fasce di età per lo screening
- 2) Arruolare la popolazione pediatrica in carico ai Medici di Medicina Generale
- 3) Prevedere misure per incentivare i Pediatri di Libera Scelta
- 4) Superare tutte le difficoltà del prelievo capillare
- 5) Definire la governance dei laboratori
- 6) Centralizzare la comunicazione tra laboratori, Pediatri di Libera Scelta e Centri di Riferimento
- 7) Nei Centri di Riferimento Regionali garantire presenza di Team Diabetologici Multiprofessionali
- 8) Disciplinare la fase del Follow-up mediante l'adozione di linee guida ad hoc
- 9) Formare tutti gli Attori coinvolti nello screening
- 10) Valorizzare il ruolo delle Associazioni dei Pazienti
- 11) Realizzare un Coordinamento delle Attività di Screening
- 12) Istituire Registri Regionali direttamente collegati al Registro Nazionale per gestire meglio i dati
- 13) Realizzare una Survey tra i Pediatri di Libera Scelta coinvolti nel Progetto Propedeutico
- 14) Prevedere un Codice di Esenzione per il Diabete Tipo 1 pre-sintomatico
- 15) Inserire lo screening nei Livelli di Assistenza (L.E.A.)
- 16) Garantire la totale presa in carico in caso di positività del test

favorire un dialogo costruttivo tra tutti gli attori coinvolti nell'attuazione della legge approvata lo scorso autunno, che pone l'Italia come primo Paese al mondo a introdurre un programma di screening nazionale regolato da una legge statale, focalizzato sulla **diagnosi precoce in età pediatrica**.

La Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese ha organizzato incontri continui di aggiornamento





Chapter 2: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents

- Stages 1, 2, 3, and 4 T1D are being used in clinical, research, and regulatory settings
- General population screening programs to determine T1D risk are expanding
- Collaborative T1D networks testing interventions seeking to delay the disease process at all stages of disease are growing
- Tools to predict T1D and response to interventions are improving
- Anti-CD3 monoclonal antibody (teplizumab) has been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for use to delay progression from stage 2 to stage 3 T1D in children older than 8 years

ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents

Rachel E. J. Besser¹ | Kirstine J. Bell² | Jenny J. Couper^{3,4} | Anette-G. Ziegler⁵ |
Diane K. Wherrett⁶ | Mikael Knip⁷ | Cate Speake⁸ | Kristina Casteels^{9,10} |
Kimberly A. Driscoll¹¹ | Laura Jacobsen¹² | Maria E. Craig¹³ |
Michael J. Haller¹²

GOALS OF SCREENING

Prevent DKA and its associated short- and long-term morbidity and mortality

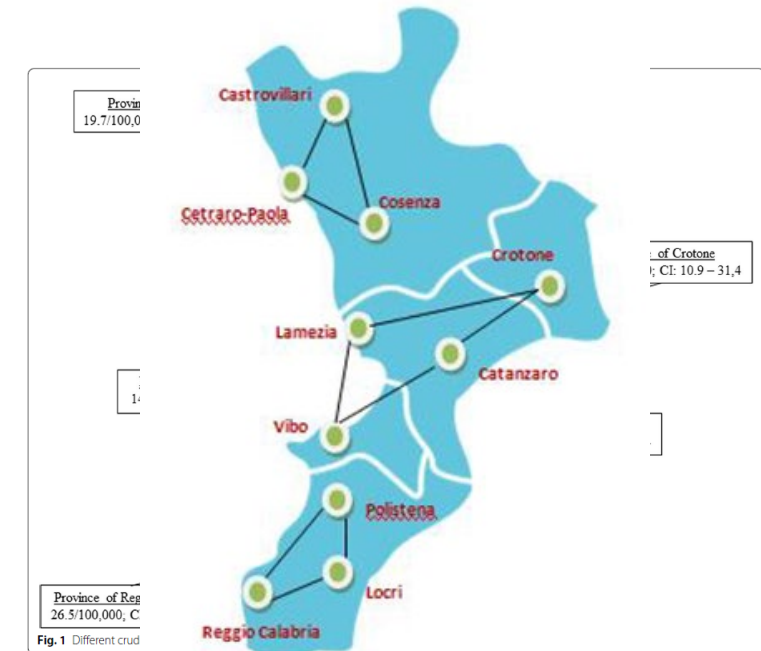
2. Prepare children and families for a smoother transition to insulin therapy

3. Advance preventative therapies through clinical trial recruitment



Diabetes incidence
of the Calabria

Salzano¹, Monica Aloe², Bruno Bombaci¹, Felice Citriniti³,
Rosaria De Marco⁵, Nicola Lazzaro⁶, Maria C. Lia⁷, Rosanna Lia⁸, Francesco Mammi⁸,
Carnati⁹, Rosanna M. R. Toscano¹⁰, Claudia Ventrici¹¹, Dario Iafusco¹² and Fortunato Lombardo¹



Cosa ci aspetta...Facciamo due conti

- I minori residenti in Calabria al 31.12.2023 sono poco più di 300
- Se tutti fossero screenati, in base ai dati dello studio atteso è di 2400 positivi
- Riconoscimento organizzativo e amministrativo
- Team di diabetologia pediatrica dedicato, nutrizionista, infermiere, Centri di Diabetologia Pediatrica Ospedaliera di Pediatria
- de... pia insulinica
- ...modifica della malattia che diventi disponibile
- In un territorio ancora in parte da esplorare... ma che promette grandi conquiste della Diabetologia
- Per i bambini che superano i 18 anni, il programma di follow-up e monitoraggio sarà continuato dal team regionale di diabetologia per adulti
- Telemedicina per seguire l'evoluzione della malattia a domicilio attraverso i device di monitoraggio del glucosio con atteggiamento proattivo
- Aumentare l'informazione nella popolazione generale e la conoscenza degli operatori sanitari



Ringraziamenti
In primis il Prof. Dario Iafusco
I pediatri diabetologi D1CE
Gli amici della Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese

Quali sono gli studi di prevenzione del diabete?

PREVENZIONE PRIMARIA

Risultati piuttosto deludenti

Talvolta contrastanti

Talvolta annunciati con enfasi

Talvolta ottenuti in modelli animali

Inutili tutti gli antigeni

Normale



Rischio ge

Diabetologia (2021) 64:1079–1092
<https://doi.org/10.1007/s00125-020-05376-1>

ARTICLE

Oral insulin immunotherapy in children at risk for type 1 diabetes in a randomised controlled trial

Robin Assfalg^{1,2,3} • Jan Knoop¹ • Kristi L. Hoffman⁴ • Markus Pfirrmann⁵ • Jose Maria Zapardiel-Gonzalo¹ • Anna Hofelich² • Anne Eugster^{6,7} • Marc Weigelt⁶ • Claudia Matzke¹ • Julia Reinhardt⁶ • Yannick Fuchs⁶ • Melanie Bunk¹ • Andreas Weiss¹ • Markus Hippich¹ • Kathrin Halfter⁵ • Stefanie M. Hauck⁸ • Jörg Hasford⁵ • Joseph F. Petrosino⁴ • Peter Achenbach^{1,2,3} • Ezio Bonifacio^{3,6,7,9} • Anette-Gabriele Ziegler^{1,2,3}

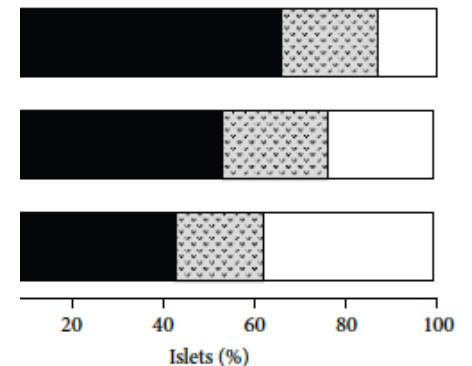
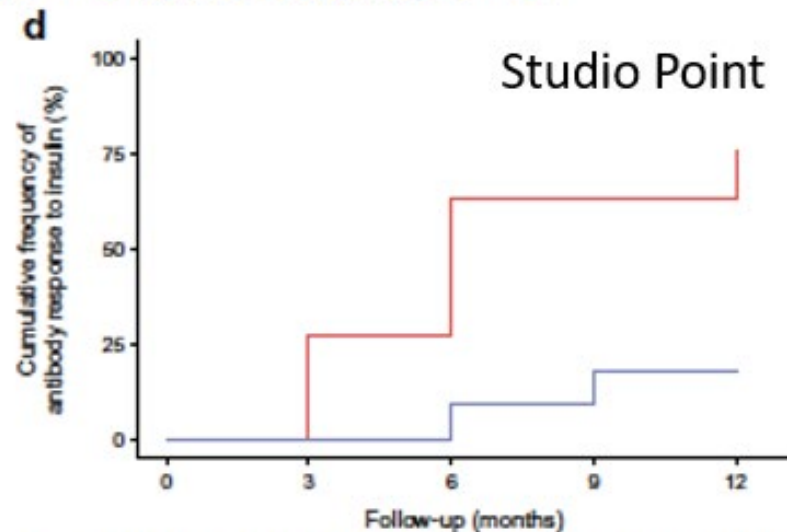
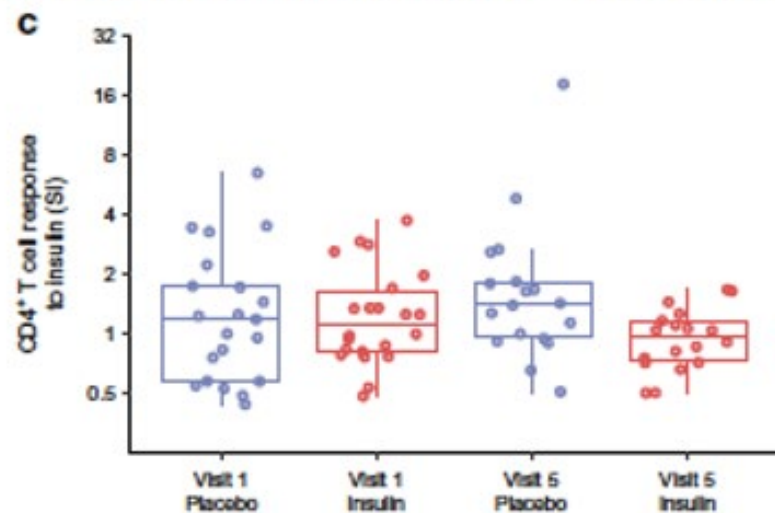


Fig. 3 Responses to treatment and analysis of responses. (a, b) Immune response to oral insulin or placebo. Kaplan–Meier analysis of a positive antibody response to insulin (a) and CD4⁺ T cell response to insulin (b) as defined by the primary outcome criteria in children who received placebo (blue line; $n = 21$) or oral insulin (red line; $n = 22$). The follow-up time is calculated from the first day of treatment (a, b). (c) CD4⁺ T cell response to insulin calculated as the SI relative to medium control at baseline (visit

1) and at 12 months (visit 5) in children who received placebo (blue circles; $n = 21$ at baseline, $n = 18$ at 12 months) or oral insulin (red circles; $n = 22$ at baseline, $n = 18$ at 12 months). (d) Kaplan–Meier analysis of a positive antibody response to insulin as defined by the primary outcome criteria in children with the *INS* AA genotype who received placebo (blue line; $n = 11$) or oral insulin (red line; $n = 11$; $p = 0.0085$)

Quali sono gli studi di prevenzione del diabete?

PREVENZIONE SECONDARIA

Oral Insulin

Teplizumab

ATG/GCSF

Alefacept

FDA NEWS RELEASE

FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes



TIPO DI SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGIO

Si somministra per via endovenosa (tempo minimo 30 minuti) per 14 giorni consecutivi:

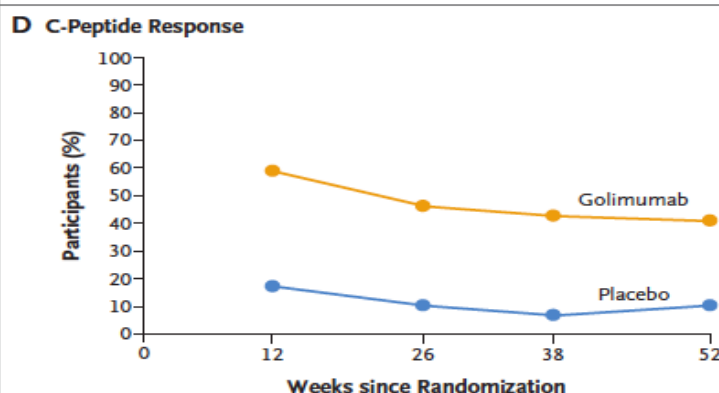
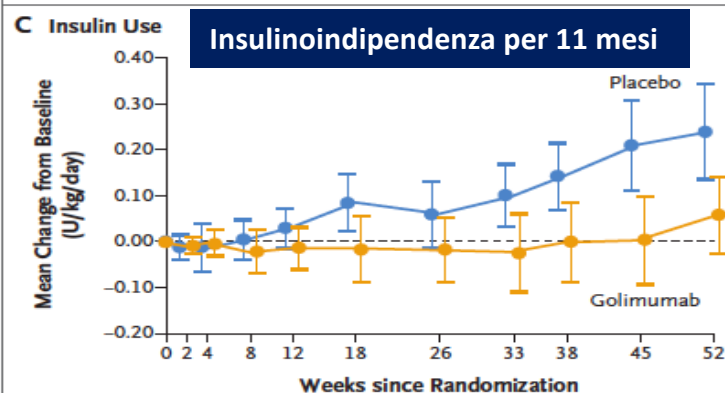
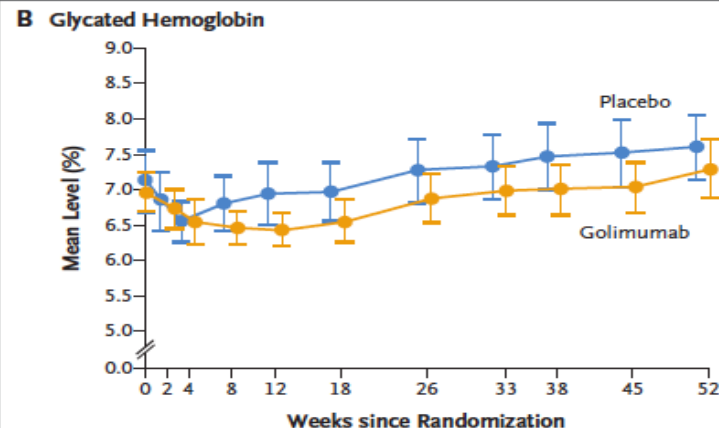
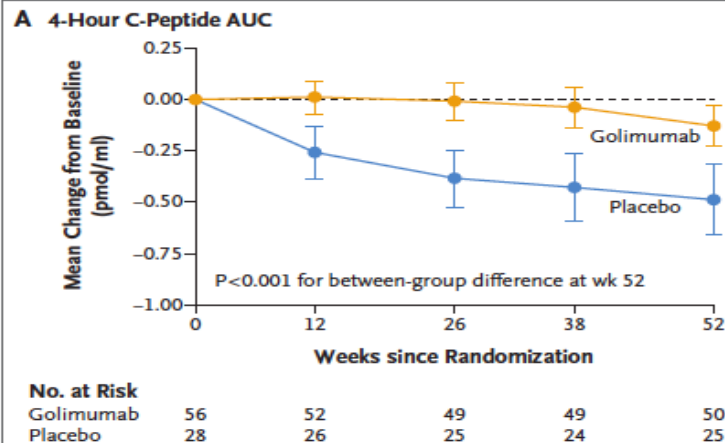
- Primo giorno 65 mcg/m²
- Secondo giorno 125 mcg/m²
- Terzo giorno 250 mcg/m²
- Quarto giorno 500 mcg/m²
- Dal quinto al quattordicesimo giorno 1,030 mcg/m²
- Non somministrare due dosi nello stesso giorno .



PHARMACOLOGIC INTERVENTIONS TO DELAY SYMPTOMATIC TYPE 1 DIABETES

Recommendation

3.15 Teplizumab-mzwv infusion to delay the onset of symptomatic type 1 diabetes (stage 3) should be considered in selected individuals aged ≥ 8 years with stage 2 type 1 diabetes. Management should be in a specialized setting with appropriately trained personnel. **B**



Senza successo

Con successo

In corso

In fase 2 in pazienti da Lord et al 2023

ESTRAZIONE

mensile per 2 anni

Veranamil

Golimumab anti TNFa

ATG/G-CSF

Alefacept

Canakinumab

Metabolic control

GAD-alum

Abatacept

IL-2/Rapamycin

Thymoglobulin

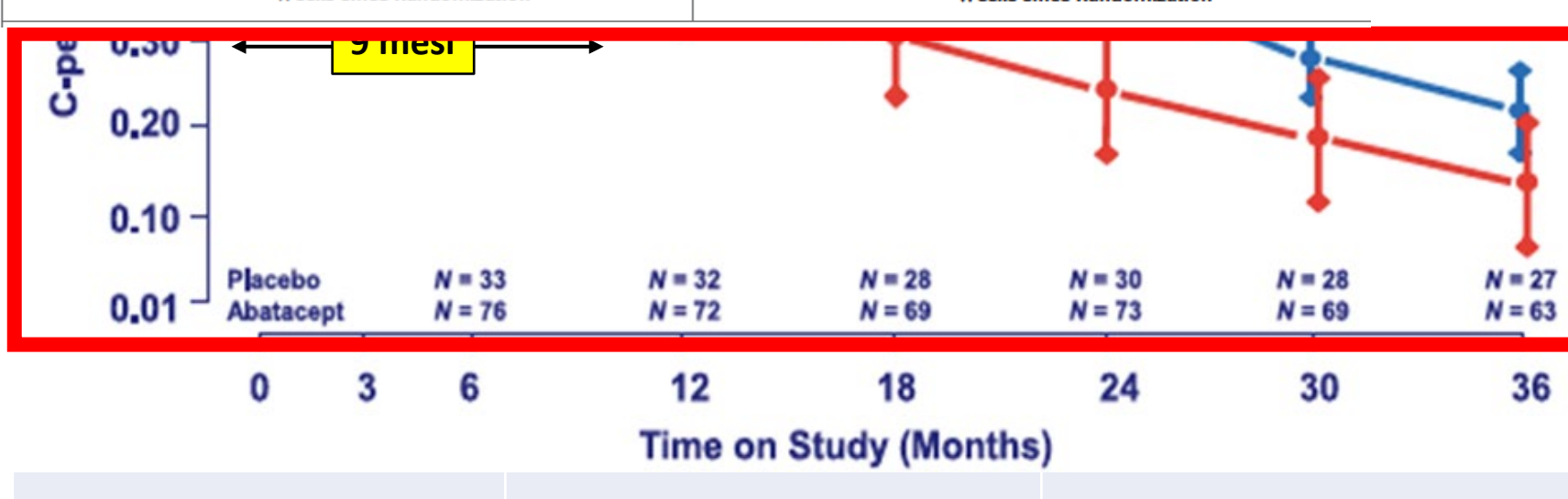
Pitavastatin

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 19, 2020 VOL. 383 NO. 21

Golimumab and Beta-Cell Function in Youth with New-Onset Type 1 Diabetes

T. Quattrin, M.J. Haller, A.K. Steck, E.I. Felner, Y. Li, Y. Xia, J.H. Leu, R. Zoka, J.A. Hedrick, M.R. Rigby, and F. Vercruysse, for the T1GER Study Investigators*



Stadio - 3

Long standing

≥ 2 anticorpi

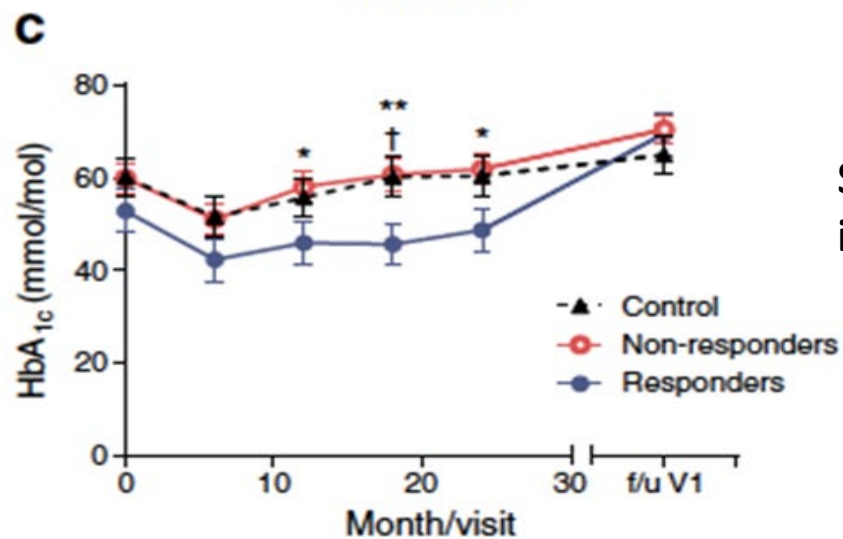
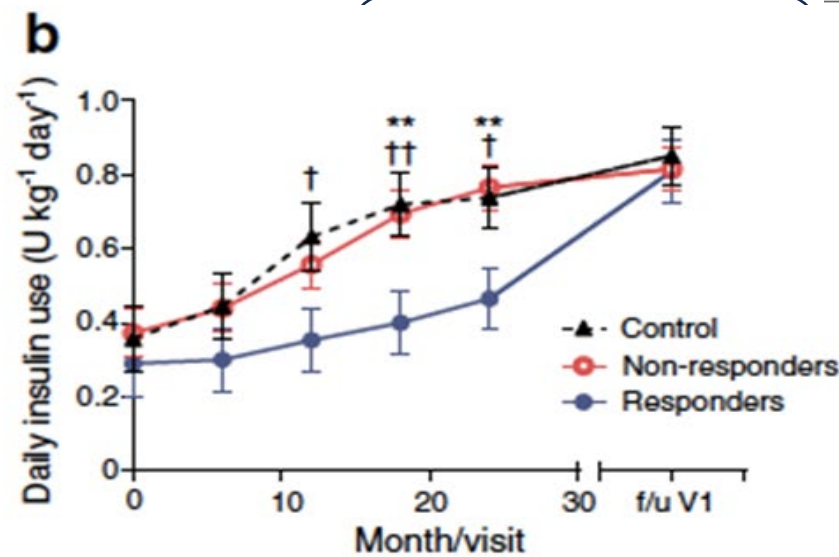
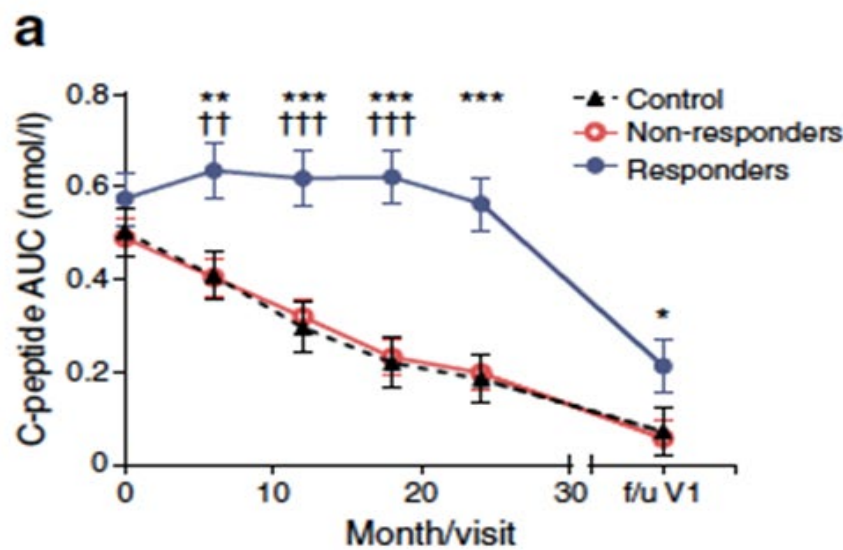
Iperglicemia

comparsa sintomi

C-Peptide basso

Diabete conclamato

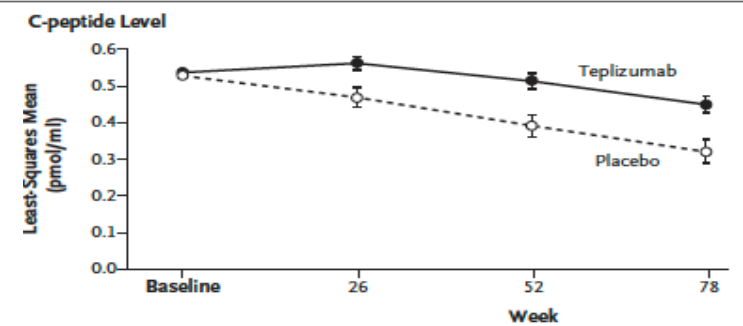
C-Peptide assente



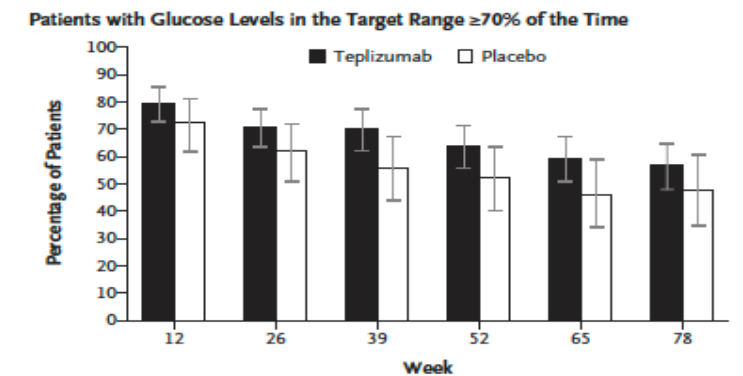
Si distinguono nettamente
i RESPONDERS dai NON-RESPONDERS

Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes

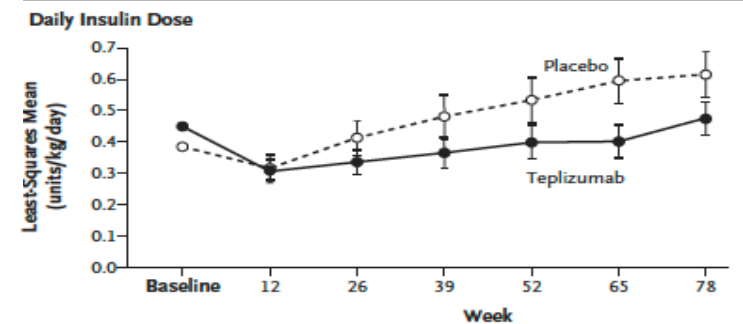
Eleanor L. Ramos, M.D., Colin M. Dayan, M.B., B.S., Ph.D.,
Lucienne Chatenoud, M.D., Ph.D., Zdenek Sumnik, M.D., Ph.D.,
Kimber M. Simmons, M.D., Agnieszka Szypowska, M.D., Ph.D.,
Stephen E. Gitelman, M.D., Laura A. Knecht, M.D.,
Elisabeth Niemoeller, M.D., Wei Tian, Ph.D., and Kevan C. Herold, M.D.,
for the PROTECT Study Investigators*



Io. at Risk	217	198	191	188
teplizumab	111	101	98	88
placebo				



Io. Events/ No. at Risk	132/166	123/174	105/150	100/157	87/147	79/140
teplizumab	65/90	55/89	43/77	40/77	32/69	30/63
placebo						



No. at Risk	126	130	119	94	101	95	98
Teplizumab	63	75	55	42	47	50	50
Placebo							

Insulin-Pump Users (%)	11	23	26	33	37	44	48
Teplizumab	12	19	32	35	48	55	53
Placebo							

Perché c'è tanta diversità di risposta tra un paziente e l'altro?

Perché ci sono più *ENDOTIPI* di Diabete Tipo 1

nature reviews endocrinology <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00853-0>

Review article

Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus

María J. Redondo¹ & Noel G. Morgan²

Abstract

Despite major advances over the past decade, prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus (T1DM) remain suboptimal, with large and unexplained variations in individual responses to interventions. The current classification schema for diabetes mellitus does not capture the complexity of this disease or guide clinical management effectively. One of the approaches to achieve the goal of applying precision medicine in diabetes mellitus is to identify endotypes (that is, well-defined subtypes) of the disease each of which has a distinct aetiopathogenesis that might be amenable to specific interventions. Here, we describe epidemiological, clinical, genetic, immunological, histological and metabolic differences within T1DM that, together, suggest heterogeneity in its aetiology and pathogenesis. We then present the emerging endotypes and their impact on T1DM prediction, prevention and treatment.

- Studi TrialNet senza successo
- Studi TrialNet con successo
- Studi TrialNet in corso

- Verapamile
- Golimumab anti TNFa
- ATG/GCSF
- Alefacept
- Canakinumab
- Metabolic control
- GAD-alum
- Abatacept
- IL-2/Rapamycin
- Thymoglobulin
- Rituximab

Almeno 2 *ENDOTIPI* di Diabete Tipo 1

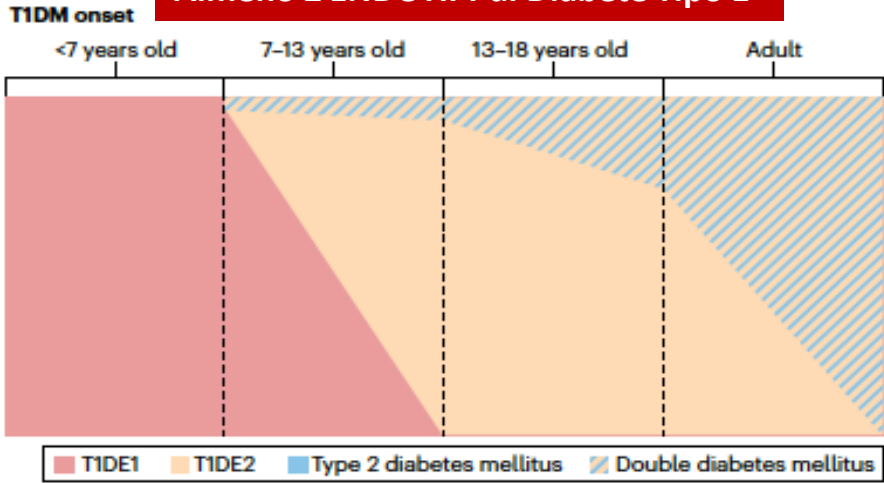


Table 2 | Characteristics of T1DE1 and T1DE2

Endotype	T1DE1	T1DE2
Primary genetic association	HLA DR4-DQ8	HLA DR3-DQ2
Islet autoantibodies	IAA first (<2 years old), then IA-2 with or without GAD65 autoantibodies	GAD autoantibodies first, then with or without other autoantibodies
Other immunological findings	High percentage of islet-infiltrating CD8 ⁺ T cells, high percentage of CD20 ⁺ B cells	Low percentage of CD8 ⁺ T cells compared with T1DE1, very low percentage of CD20 ⁺ B cells compared with T1DE1
Response to immunomodulators	Yes	Less responsive than T1DE1
Other disease associations	Coeliac disease	Thyroid autoimmunity

AA, insulin autoantibodies; T1DE1, T1DM endotype 1; T1DE2, T1DM endotype 2; T1DM, type 1 diabetes mellitus.

A classification and regression tree analysis identifies subgroups of childhood type 1 diabetes

Peter Achenbach,^{a,b,c,1} Markus Hippich,^{a,b,1} Jose Zapardiel-Gonzalo,^a Beate Karges,^d Reinhard W. Holl,^{b,e} Agnese Petrer,^f Ezio Bonifacio,^{b,g,h,2} and Anette-G. Ziegler^{a,b,c,2*}, for the DiMelli Study group and DPV Study group³

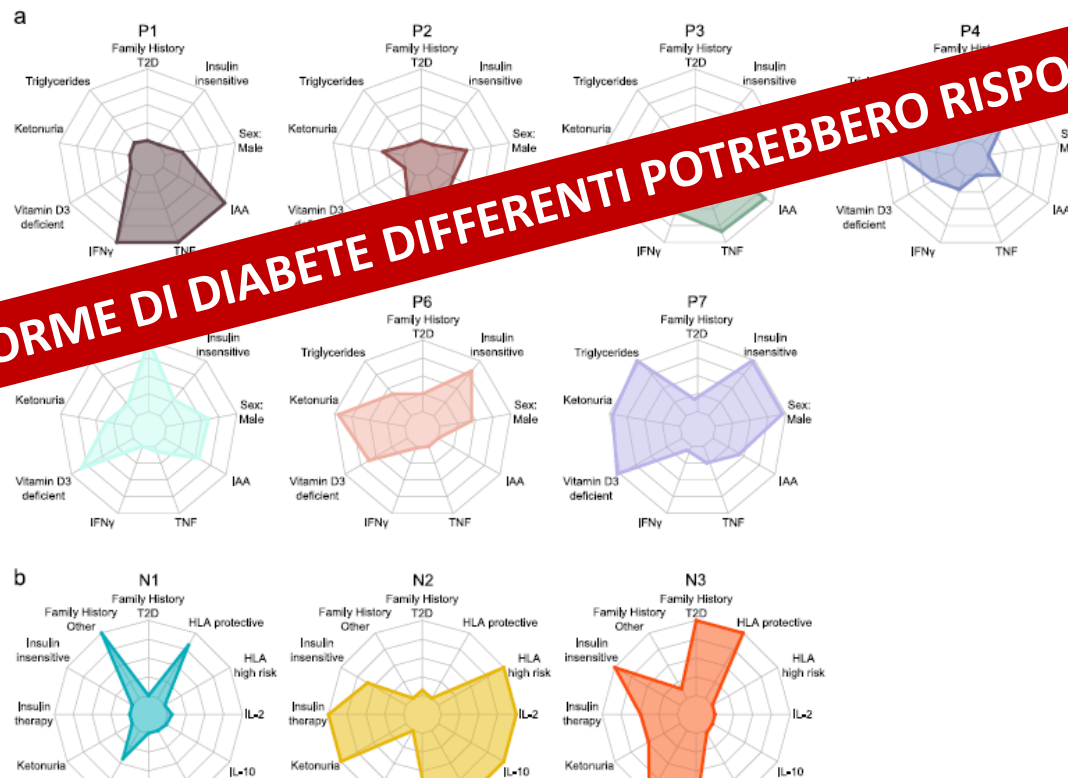
eBioMedicine 2022;82: 104118

Published online xxx

<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104118>

ebiom.2022.104118

7 SOTTOGRUPPI DI DIABETE TIPO 1 E 3 SOTTOGRUPPI DI DIABETE NON AUTOIMMUNE



communications
medicine
ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s43856-023-00357-y>

OPEN

Disease-modifying therapies and features linked to treatment response in type 1 diabetes prevention: a systematic review

Jamie L. Felton^{1,2}, Kurt J. Griffin^{3,4}, Richard A. Oram^{5,6,7}, Cate Speake⁸, S. Alice Long⁹, Suna Onengut-Gumuscu¹⁰, Stephen S. Rich¹⁰, Gabriela S. F. Monaco^{1,2}, Carmella Evans-Molina^{1,11}, Linda A. DiMeglio^{1,2}, Heba M. Ismail¹, Andrea K. Steck¹², Dana Dabelea¹³, Randi K. Johnson^{14,15}, Marzhan Urazbayeva¹⁶, Stephen Gitelman¹⁷, John M. Wentworth^{18,19}, Maria J. Redondo^{16,20,203}, Emily K. Sims^{1,2,203} & ADA/EASD PMDI*

MAI COME IN QUESTO MOMENTO OCCORRE APPLICARE DIABETOLOGIA DI PRECISIONE !!!

show the CART groups for 1088 islet autoantibody-positive patients (a) and 104 islet autoantibody-negative patients (b) at diagnosis. The indicated variables were highly significant between the groups, as shown in Tables 1 and 2. The radar plots convert the differences observed between the groups to the full scale of the plot for each variable. HLA, human leukocyte antigen; IFNγ, interferon-γ; IL, interleukin; T2D, type 2 diabetes; TNF, tumour necrosis factor.

CON CARATTERISTICHE CLINICHE COMPLETAMENTE DIVERSE

adolescents with diabetes according to newly defined subgroups: a cohort study from the DPV registry

Katharina Warncke,^{a,b,m,*} Alexander Eckert,^{c,d,m} Ezio Bonifacio,^{d,e,f} Peter Achenbach,^{b,d,g,h} Olga Kordonouri,ⁱ Thomas Meissner,^j Ute Ohlenschläger,^k Walter Bonfig,^{a,j} Anette-G. Ziegler,^{b,d,g,h,n} and Reinhard W. Holl^{c,d,n}