

# La prevenzione nel diabete di tipo 1

Valentina Guarnotta

Professore Associato di Endocrinologia

Università degli Studi di Palermo



con il patrocinio di:



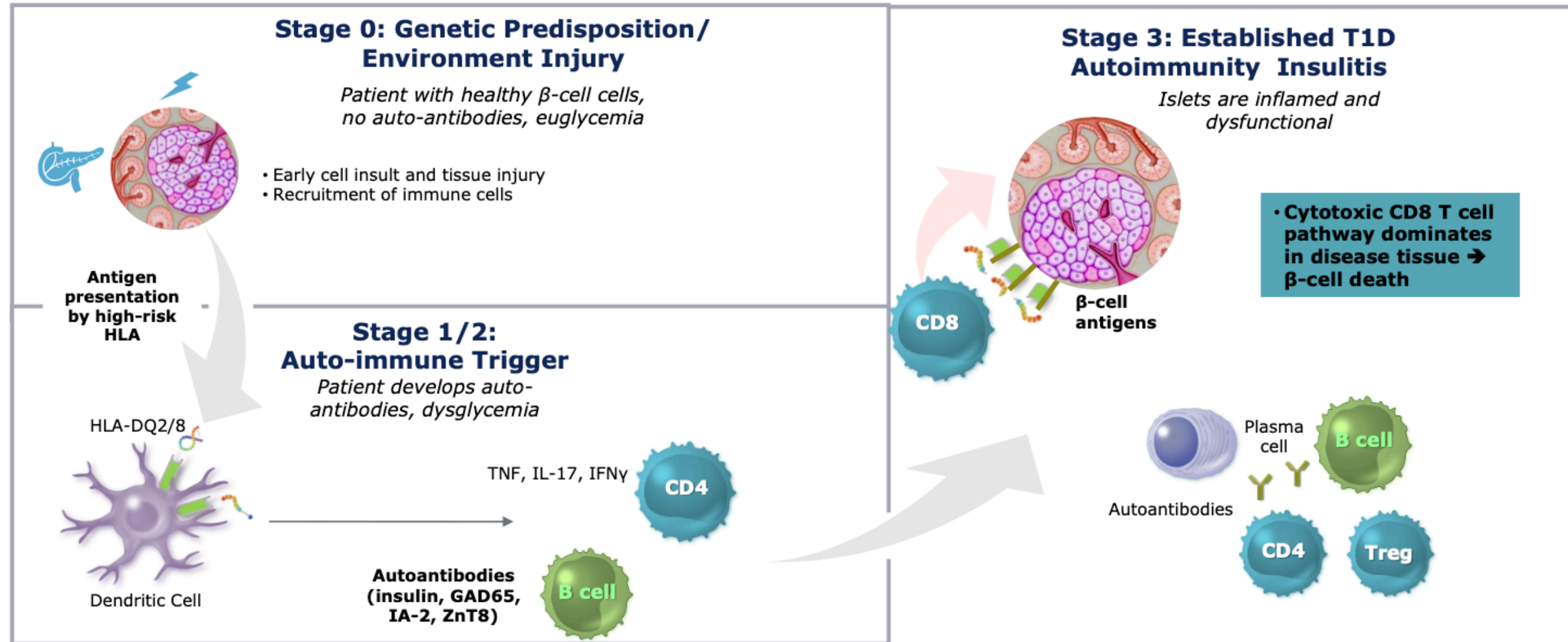
9 CONGRESSO CONGIUNTO  
**SID-AMD**  
**Sicilia**

»» Il diabete oggi tra prevenzione,  
nuovi farmaci e tecnologia:  
un ponte verso il futuro

**Palermo, 15/16 novembre 2024**

Hotel La Torre

# Patogenesi del diabete di tipo 1



# Storia naturale del diabete mellito di tipo 1



**12 aprile 2024: ICD10 codifica ora per stadio 1 e 2 (oltre allo stadio 3), rendendo queste fasi una MALATTIA riconosciuta**

Sims E. et al. Diabetes 2022

# Prevenzione primaria

| STUDY (YEAR OF PUBLICATION)       | INTERVENTION                           | NUMBER RANDOMIZED | ACTIVE: PLACEBO | AGE RANGE    | PRIMARY OUTCOME                     |                                                                                       | P-VALUE      |
|-----------------------------------|----------------------------------------|-------------------|-----------------|--------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Finnish TRIGR pilot (2010)</b> | <b>Casein hydrolysate formula</b>      | <b>230</b>        | <b>1:1</b>      | <b>Birth</b> | <b>Autoantibodies</b>               | Decreased autoantibody development with hydrolysate formula                           | <b>0.005</b> |
| TRIGR (2014)                      | Casein hydrolysate formula             | 2,159             | 1:1             | Birth        | Autoantibodies                      |                                                                                       | 0.14         |
| TRIGR (2018)                      | Casein hydrolysate formula             | 2,159             | 1:1             | Birth        | Diagnosis of T1D                    |                                                                                       | 0.46         |
| <b>FINDIA (2012)</b>              | <b>Insulin-free whey-based formula</b> | <b>1,104</b>      | <b>1:1:1</b>    | <b>Birth</b> | <b>Autoantibodies</b>               | Decreased incidence of autoantibody with FINDIA formula                               | <b>0.01</b>  |
| BABYDIET (2011)                   | Delayed gluten exposure                | 150               | 1:1             | Birth        | Autoantibodies                      |                                                                                       | 0.6          |
| NIP pilot trial (2015)            | Docosahexaenoic acid                   | 98                | 1:1             | Birth        | Cytokines                           |                                                                                       | NS           |
| Canadian Vitamin D pilot (2006)   | Supplemental vitamin D                 | 9                 | 1:1             | Birth        | 25-OH-D level                       |                                                                                       | n/a          |
| Pre-POInT (2015)                  | Oral insulin                           | 25                | 1.5:1           | 2–7          | Safety                              |                                                                                       | n/a          |
| Pre-POInT-EARLY (2021)            | Oral insulin                           | 44                | 1:1             | 0.5–3        | Immune response to insulin          |                                                                                       | 0.54         |
| GPPAD-03 POInT                    | Oral insulin                           | 1,050             | 1:1             | 4–7 months   | Autoantibodies and diagnosis of T1D |  | ‡            |
| PINIT                             | Nasal insulin                          | 38                | 1:1             | 1–7          | Immune response                     |  | ‡            |
| GPPAD-04 SINT1A                   | Bifidobacterium longum subsp. infantis | Target: 1,144     | 1:1             |              | Autoantibodies                      |  |              |

# Prevenzione secondaria

| STUDY (YEAR OF PUBLICATION)              | INTERVENTION                        | NUMBER RANDOMIZED | AGE RANGE*  | PRIMARY OUTCOME           | P-VALUE      |
|------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------|---------------------------|--------------|
| DENIS (1998)                             | Nicotinamide                        | 55                | 3–12        | Diagnosis of T1D          | 0.97         |
| ENDIT (2004)                             | Nicotinamide                        | 552               | 3–40        | Diagnosis of T1D          | 0.69         |
| DPT-1 Parenteral Insulin (2002)          | Injected insulin                    | 339               | 4–45        | Diagnosis of T1D          | 0.80         |
| Belgian Parenteral Insulin (2009)        | Injected insulin                    | 50                | 5–40        | Diagnosis of T1D          | 0.97         |
| EPPSCIT (2002)                           | Injected insulin                    | 29                | 3–18        | Diagnosis of T1D          | 0.49         |
| DPT-1 Oral Insulin† (2005)               | Oral insulin                        | 372               | 3–45        | Diagnosis of T1D          | 0.189        |
| TrialNet Oral Insulin† (2017)            | Oral insulin                        | 389               | 3–45        | Diagnosis of T1D          | 0.21         |
| TrialNet Oral Insulin Mechanistic (2020) | Oral insulin                        | 92                | 3–45        | Change in immune function | ‡            |
| DIPP birth cohort (2008)                 | Nasal insulin                       | 224               | 1–5         | Diagnosis of T1D          | 0.55         |
| DIPP sibling cohort (2008)               | Nasal insulin                       | 40                | 4–11        | Diagnosis of T1D          | 0.30         |
| INIT-1 pilot safety study (2004)         | Nasal insulin                       | 38                | 5–33        | Safety                    | n/a          |
| INIT-II (2020)                           | Nasal insulin                       | 110               | 4–30        | Diagnosis of T1D          | ‡            |
| DIAPREV-IT (2018)                        | GAD                                 | 50                | 4–18        | Diagnosis of T1D          | 0.574        |
| DIAPREV-IT2 (2020)                       | GAD + vitamin D                     | Terminated        | 4–18        | Diagnosis of T1D          | NS           |
| TrialNet hydroxychloroquine (2022)       | Hydroxychloroquine                  | Terminated        | 3–45        | Diagnosis of T1D          | n/a          |
| TrialNet abatacept (2023)                | Abatacept                           | 212               | 6–45        | Stage 2 T1D               | 0.11         |
| <b>TrialNet teplizumab (2019)</b>        | <b>Anti-CD3 monoclonal antibody</b> | <b>76</b>         | <b>8–45</b> | <b>Diagnosis of T1D</b>   | <b>0.006</b> |



# Teplizumab

- Anticorpo monoclonale anti-CD3 umanizzato che si lega al recettore delle cellule T.

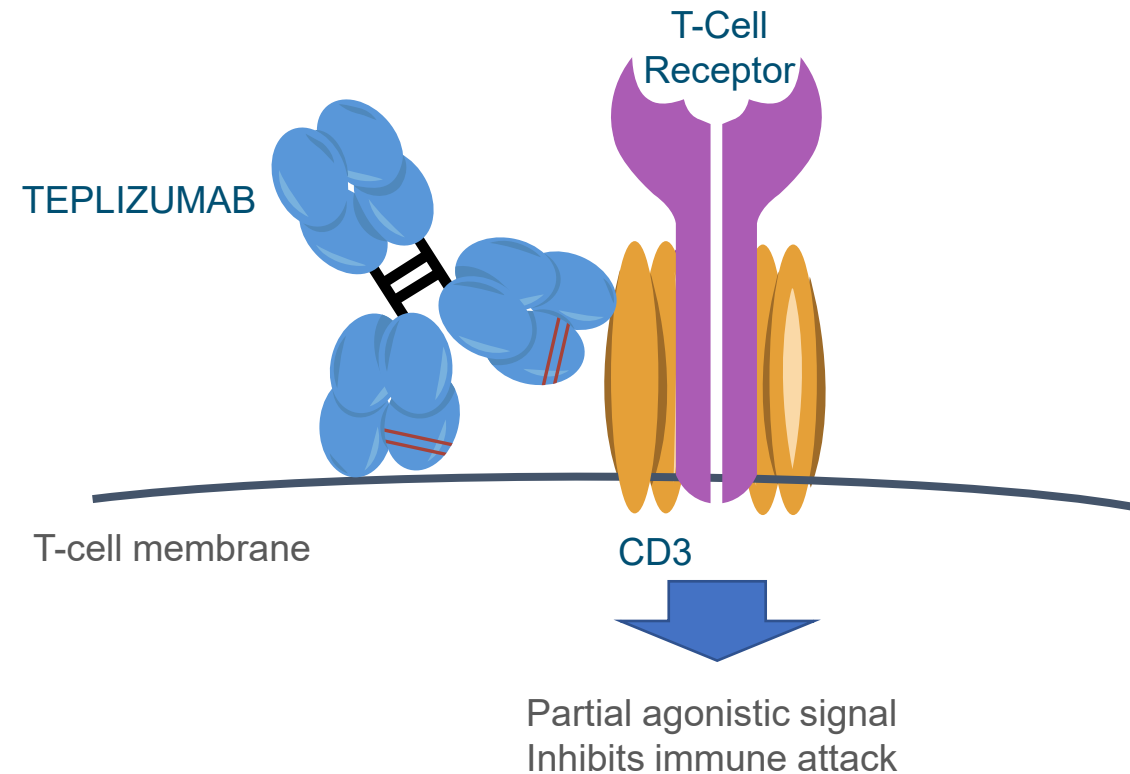


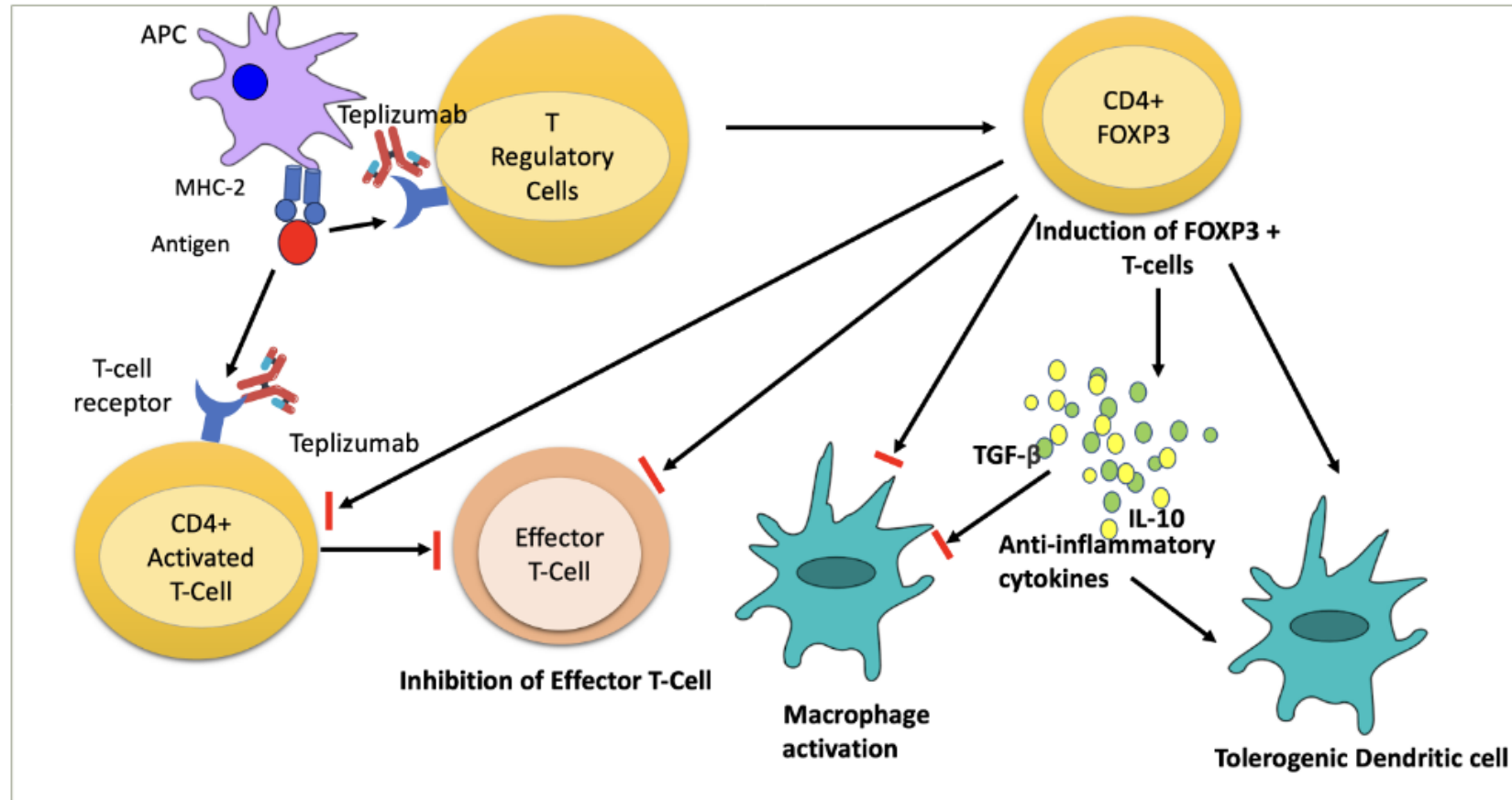
Figure adapted from Kuhn and Weiner, 2016; Chen and Flies, 2013.

1. Long, 2016; Long, 2017; Herold, 2019; 2. Wiedeman, 2020

1. Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. Garland Science; 2017:257-293. 2. Kuhn C, Weiner HL. Immunotherapy. 2016;8(8):889-906.

## Meccanismi d'azione teplizumab

Anticorpo monoclonale anti-CD3 umanizzato che si lega al recettore delle cellule T



# Teplizumab Prevention Study At Risk TRIALNET

**Randomized, double-blind, phase 2 study to assess delay to stage 3 T1D from stage 2**

*Developed and conducted by TrialNet, funded by the National Institutes of Health and JDRF*

The **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** of **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 15, 2019

VOL. 381 NO. 7

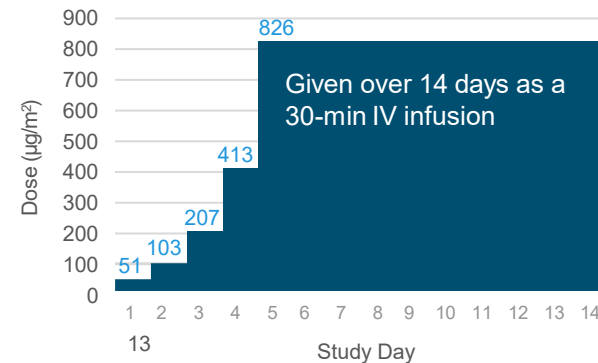
An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes

Kevan C. Herold, M.D., Brian N. Bundy, Ph.D., S. Alice Long, Ph.D., Jeffrey A. Bluestone, Ph.D., Linda A. DiMeglio, M.D., Matthew J. Dufort, Ph.D., Stephen E. Gitelman, M.D., Peter A. Gottlieb, M.D., Jeffrey P. Krischer, Ph.D., Peter S. Linsley, Ph.D., Jennifer B. Marks, M.D., Wayne Moore, M.D., Ph.D., Antoinette Moran, M.D., Henry Rodriguez, M.D., William E. Russell, M.D., Desmond Schatz, M.D., Jay S. Skyler, M.D., Eva Tsalikian, M.D., Diane K. Wherrett, M.D., Anette-Gabriele Ziegler, M.D., and Carla J. Greenbaum, M.D., for the Type 1 Diabetes TrialNet Study Group\*

## Patients (N=76)

- Relative of a patient with T1D
- Age  $\geq 8$  years
- Stage 2 T1D defined as
  - $\geq 2$  T1D-related autoantibodies
  - Evidence of dysglycemia during OGTT, defined as a glucose
    - Fasting 110-125 mg/dL
    - 30, 60, or 90-minute  $>200$  mg/dL
    - 2-hour 140-199 mg/dL

## Teplizumab (n=44)



## Placebo (n=32)

## Follow-up

- OGTT at 3m, 6m, then every 6 months
- Random glucose every 3 months between OGTTs

## Primary Outcome Time to clinical T1D

## Primary Analysis (when 40 with clinical T1D)

median follow-up  
= 2.0 years

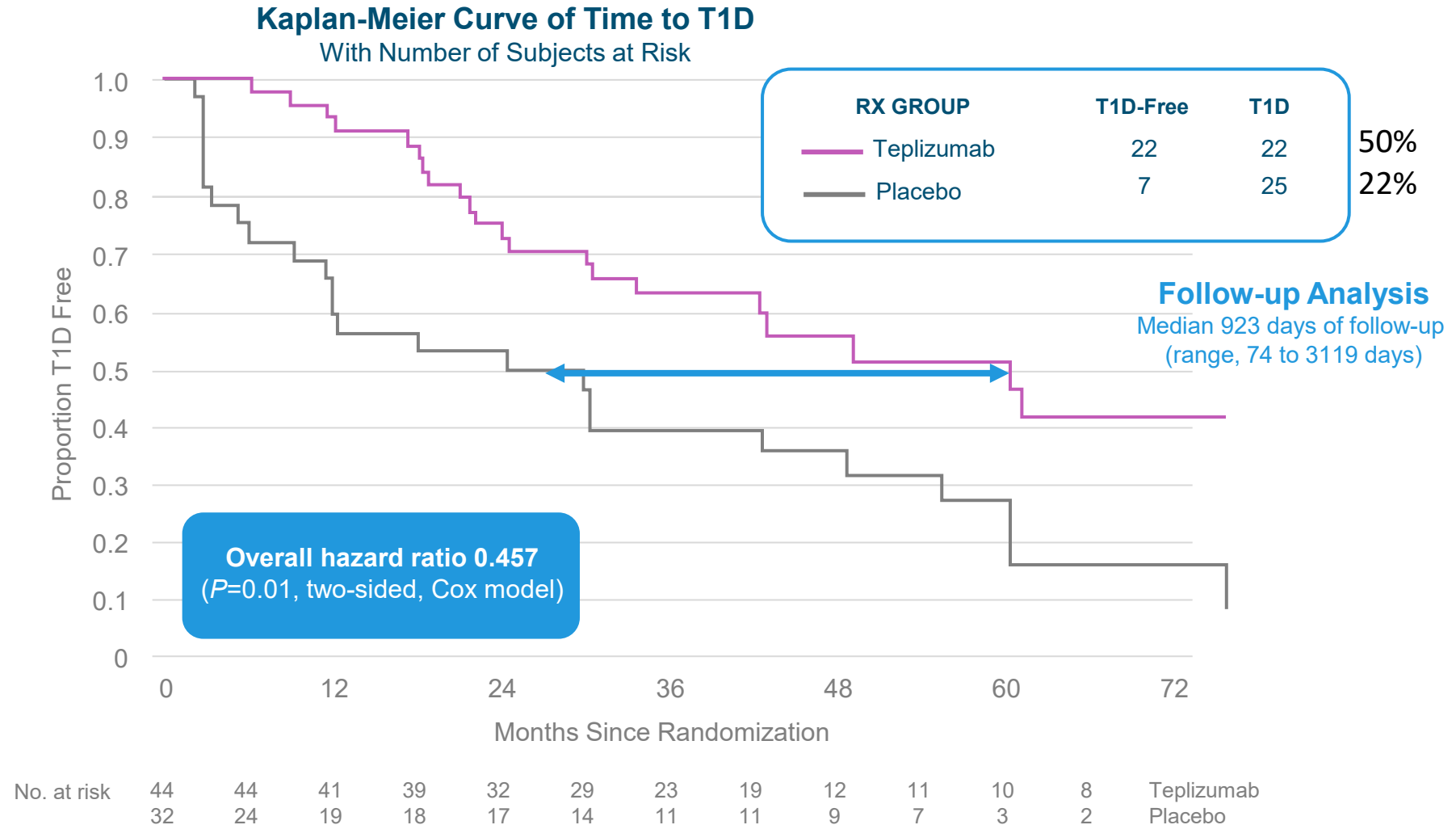


# At Risk Study: Follow-up Analysis

## Participants Treated with Teplizumab Experienced a Further Delay in the Onset of Clinical T1D versus Placebo

**Median time to diagnosis of stage 3 clinical T1D**

**Teplizumab: 59.6 months**  
**Placebo: 27.1 months**



Approvato  
dall'FDA a  
novembre  
2022

**\*Teplizumab è approvato negli Stati Uniti per ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 1 in stadio 3 in pazienti adulti e pediatrici (di età pari o superiore a 8 anni) con diabete di tipo 1 in stadio 2.**

**Al di fuori degli Stati Uniti, Teplizumab è un prodotto sperimentale e non è stato autorizzato nell'UE o in altri Paesi**

#### HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TZIELD safely and effectively. See full prescribing information for TZIELD.

**TZIELD™ (teplizumab-mzwv) injection, for intravenous use**  
**Initial U.S. Approval: 2022**

#### INDICATIONS AND USAGE

TZIELD is a CD3-directed antibody indicated to delay the onset of Stage 3 type 1 diabetes (T1D) in adults and pediatric patients aged 8 years and older with Stage 2 T1D (1).

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Confirm Stage 2 T1D by documenting at least two positive pancreatic islet autoantibodies in those who have dysglycemia without overt hyperglycemia using an oral glucose tolerance test (OGTT) or alternative method if appropriate and OGTT is not available (2.1).
- In patients who meet criteria for a diagnosis of Stage 2 type 1 diabetes, ensure the clinical history of the patient does not suggest type 2 diabetes (2.1).
- Prior to initiating TZIELD, obtain a complete blood count and liver enzyme tests. Use of TZIELD is not recommended in patients with certain laboratory abnormalities (2.2).
- Must dilute TZIELD in 0.9% Sodium Chloride Injection, USP. See full prescribing information for detailed preparation and administration instructions (2.3, 2.4, 2.5).
- Premedicate with: (1) a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) or acetaminophen, (2) an antihistamine, and/or (3) an antiemetic before each TZIELD dose for at least the first 5 days of the 14-day treatment course (2.3).
- Administer TZIELD by intravenous infusion (over a minimum of 30 minutes) once daily for 14 days. See full prescribing information for the dosing schedule (2.4).

#### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 2 mg per 2 mL (1 mg/mL) single-dose vial (3).

#### CONTRAINDICATIONS

None. (4).

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *Cytokine Release Syndrome (CRS)*: Premedicate, monitor liver enzymes, discontinue in those that develop elevated ALT or AST more than 5 times the upper limit of normal, and if severe CRS develops consider temporarily pausing dosing (5.1).
- *Serious Infections*: Use of TZIELD is not recommended in patients with active serious infection or chronic infection. Monitor for signs and symptoms of infection during and after TZIELD treatment. If a serious infection develops, discontinue TZIELD (5.2).
- *Lymphopenia*: Monitor white blood cell counts during the treatment period. If prolonged severe lymphopenia (<500 cells per mcL lasting 1 week or longer) develops, discontinue TZIELD (5.3).
- *Hypersensitivity Reactions*: If severe hypersensitivity reactions occur, discontinue TZIELD and treat promptly (5.4).
- *Vaccinations*: Administer all age-appropriate vaccinations prior to starting TZIELD. See recommendations regarding live-attenuated, inactivated, and mRNA vaccines (2.2, 5.5).

#### ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (>10%) were lymphopenia, rash, leukopenia and headache (6.1).

#### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- *Pregnancy*: May cause fetal harm (8.1).
- *Lactation*: A lactating woman may consider pumping and discarding breast milk during and for 20 days after TZIELD administration (8.2).

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Provention Bio at 1-844-778-2246 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)**

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.**

**Revised: 11/2022**

# Situazione in Italia

Comunicato della SID del 29.10.2024



Cari Soci,

Siamo lieti di condividere una notizia importante per la comunità diabetologica: Sanofi, a seguito di un incontro avvenuto lo scorso 17 ottobre con l'Ufficio APA (Area Pre Autorizzazione) di AIFA, si dichiara pronta a recepire eventuali richieste relative al programma nominale in uso compassionevole di Teplizumab in Italia.

Tale terapia potrà essere somministrata a persone di età  $> 8$  anni, positive ad almeno due autoanticorpi associati al diabete tipo 1 e con disglycemia definita in soggetti adulti come glicemia a digiuno compresa tra 100-125 mg/dl, glicemia a 2 ore dopo carico orale di glucosio compresa tra 140-199 mg/dl e HbA1c tra 42-48 mmol/mol (6,00-6,49%) (solo dosaggio allineato con IFCC) in accordo agli Standard di Cura Italiani per la Cura del Diabete Mellito.

# Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany

Anette-Gabriele Ziegler, MD; Kerstin Kick, PhD; Ezio Bonifacio, PhD; Florian Haupt, PhD; Markus Hippich, PhD; Desiree Dunstheimer, MD; Martin Lang, MD; Otto Laub, MD; Katharina Warncke, MD; Karin Lange, PhD; Robin Assfalg, PhD; Manja Jolink, MSc; Christiane Winkler, PhD; Peter Achenbach, MD; for the FrIda Study Group

| Category                                   | No. (%)       | Presymptomatic Type 1 Diabetes |                  |
|--------------------------------------------|---------------|--------------------------------|------------------|
|                                            |               | No.                            | % (95% CI)       |
| Sex                                        | (n = 88 214)  |                                |                  |
| Female                                     | 42 815 (48.5) | 127                            | 0.30 (0.25-0.35) |
| Male                                       | 45 399 (51.5) | 153                            | 0.34 (0.29-0.40) |
| Age                                        | (n = 90 388)  |                                |                  |
| <3                                         | 36 900 (40.8) | 82                             | 0.22 (0.18-0.28) |
| 3-3.99                                     | 20 909 (23.1) | 57                             | 0.27 (0.21-0.36) |
| 4-4.99                                     | 15 153 (16.8) | 63                             | 0.42 (0.32-0.54) |
| 5-5.99                                     | 17 426 (19.3) | 78                             | 0.45 (0.36-0.56) |
| First-degree relative with type 1 diabetes | (n = 88 253)  |                                |                  |
| Yes                                        | 3004 (3.4)    | 32                             | 1.07 (0.74-1.52) |
| No                                         | 85 249 (96.6) | 248                            | 0.29 (0.26-0.33) |
| BMI <sup>a</sup>                           | (n = 87 766)  |                                |                  |
| Normal                                     | 72 216 (82.3) | 226                            | 0.31 (0.27-0.36) |
| Overweight                                 | 11 968 (13.6) | 35                             | 0.29 (0.21-0.41) |
| Obese                                      | 3582 (4.1)    | 19                             | 0.54 (0.33-0.85) |
| Region <sup>b</sup>                        | (n = 90 632)  |                                |                  |
| Lower Bavaria                              | 4648 (5.1)    | 12                             | 0.26 (0.14-0.46) |
| Upper Bavaria                              | 36 139 (39.9) | 108                            | 0.30 (0.25-0.36) |
| Swabia                                     | 13 836 (15.3) | 54                             | 0.39 (0.30-0.51) |
| Upper Palatinate                           | 6365 (7.0)    | 18                             | 0.28 (0.17-0.46) |
| Middle Franconia                           | 15 627 (17.2) | 45                             | 0.29 (0.21-0.39) |
| Upper Franconia                            | 7018 (7.7)    | 25                             | 0.36 (0.24-0.53) |
| Lower Franconia                            | 6999 (7.7)    | 18                             | 0.26 (0.16-0.41) |

# Prevenzione secondaria



Review > [Horm Res Paediatr. 2022;95\(4\):393-396. doi: 10.1159/000525824. Epub 2022 Jul 1.](#)

## **Screening of Islet Autoantibodies for Children in the General Population: A Position Statement Endorsed by the European Society for Paediatric Endocrinology**

[Francesco Chiarelli](#)<sup>1</sup>, [Marian Rewers](#)<sup>2</sup>, [Moshe Phillip](#)<sup>3</sup>



# LEGGE 130/2023

## PER LO SCREENING DI DIABETE DI TIPO 1 E CELIACHIA NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA ITALIANA

Advocated by Fondazione Italiana Diabete

Camera dei deputati

www.camera.it

Press release after approval by the House. Mr. Giorgio Mulé, Author and first signer of the Law

SERIE GENERALE

Spedito in abb. post. - art. 1, comma 1  
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 164° - Numero 226

# GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

**PARTE PRIMA** Roma - Mercoledì, 27 settembre 2023 SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 78 - 00186 ROMA  
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 691 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-65801 - LIBRERIA DELLO STATO  
PIAZZA S. VERO, 1 - 00186 ROMA

La Gazzetta Ufficiale, Parte Prima, oltre alla Serie Generale, pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:

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

La Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda, "Foglio delle inserzioni", è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato

### 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](mailto: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](mailto:gazzettaufficiale@giustizia.it)

### SOMMARIO

#### LEGGI ED ALTRI ATTI NORMATIVI

##### 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) ..... Pag. 1

#### DECRETI PRESIDENZIALI

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA  
31 agosto 2023.

DECRETO DEL PRESIDENTE DELLA REPUBBLICA  
31 agosto 2023.

Scioglimento del consiglio comunale di Besenzone. (23A05245) ..... Pag. 4

#### DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

Ministero dell'agricoltura,  
della sovranità alimentare  
e delle foreste

DECRETO 4 agosto 2023.

Modalità di accertamento della legittimità e regolarità delle operazioni finanziate dal FE-ASR per i tipi di intervento che non rientrano nel campo di applicazione del Sistema integrato di



# LEGGE 15 Settembre 2023, n. 130

## Articolo 1

### Art. 1 Programma di screening nazionale per diabete di tipo 1 e celiachia

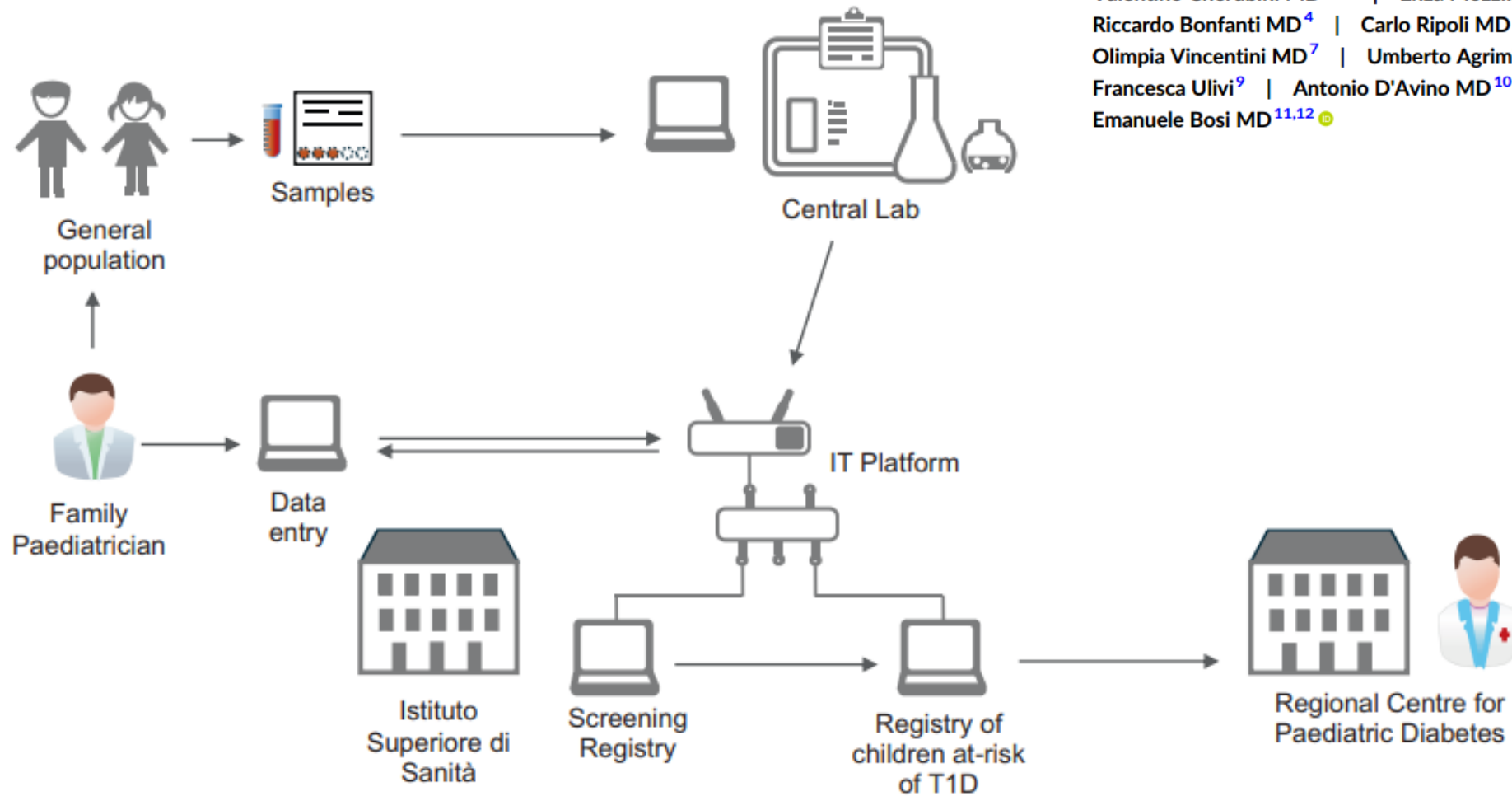
*In vigore dal 12/10/2023*

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, e' 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, da avviare a decorrere dall'anno 2024. Lo schema di decreto di cui al primo periodo e' sottoposto al parere delle competenti Commissioni parlamentari, che si esprimono entro il termine di trenta giorni dalla data della sua trasmissione, decorso il quale il Ministro della salute puo' comunque procedere.



## Follow-up and monitoring programme in children identified in early-stage type 1 diabetes during screening in the general population of Italy

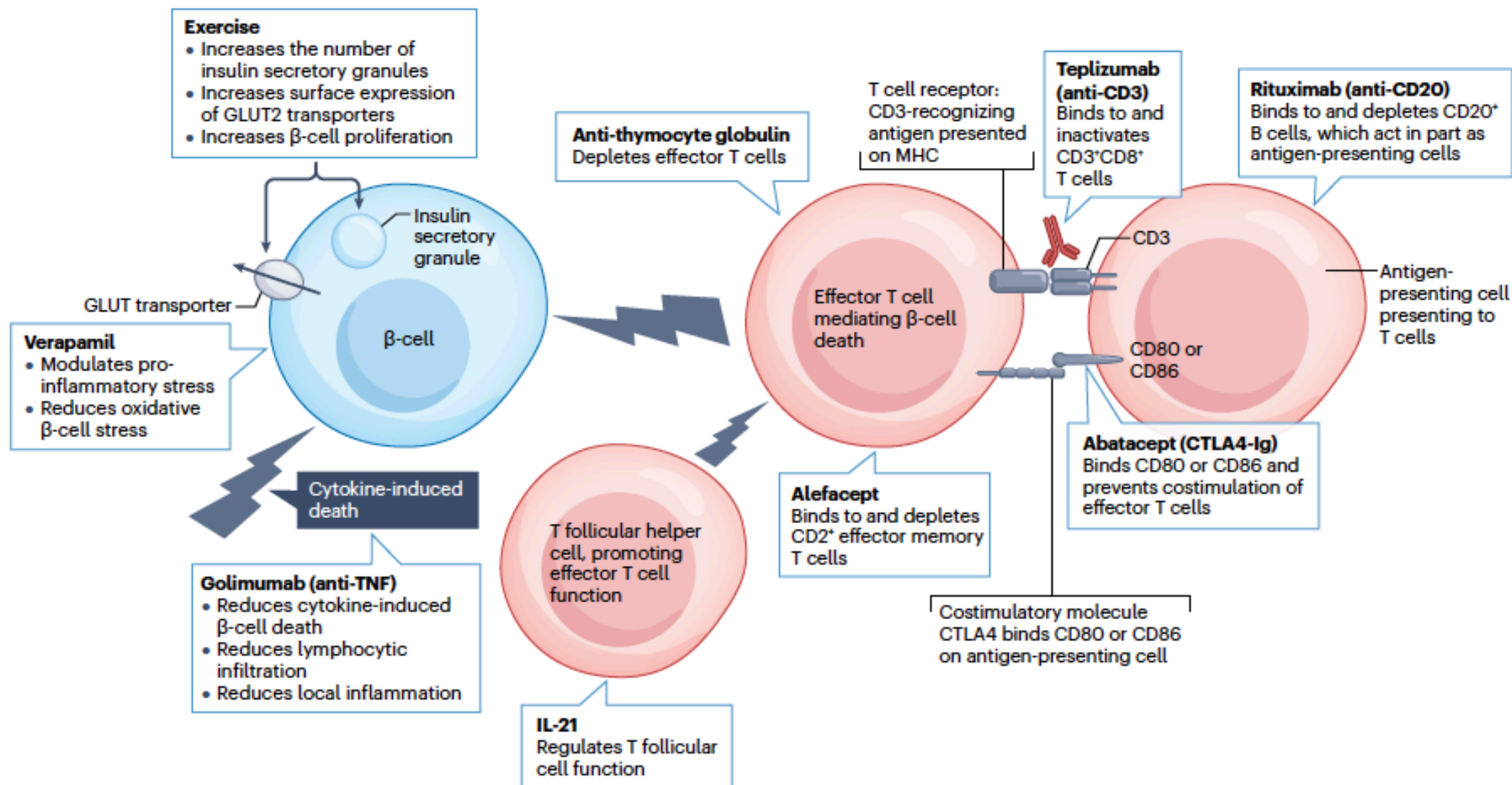
Valentino Cherubini MD<sup>1</sup>  | Enza Mozzillo MD<sup>2</sup> | Dario Iafusco MD<sup>3</sup> |  
 Riccardo Bonfanti MD<sup>4</sup> | Carlo Ripoli MD<sup>5</sup> | Flavia Pricci MD<sup>6</sup> |  
 Olimpia Vincentini MD<sup>7</sup> | Umberto Agrimi DVM<sup>7</sup> | Marco Silano MD<sup>8</sup> |  
 Francesca Ulivi<sup>9</sup> | Antonio D'Avino MD<sup>10</sup> | Vito Lampasona MSc<sup>11</sup> |  
 Emanuele Bosi MD<sup>11,12</sup> 



# Programma di follow-up

| 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            | normoglycaemia        |  Monitoring as Intermediate Risk     |
| 10-10.9     | yes                | S-iAb pos                  | pos                       | M-iAb pos            | normoglycaemia        |  Monitoring as Stage 1               |
| 10-10.9     | yes                | S-iAb pos                  | pos                       | S- or M-iAb pos      | dysglycaemia          |  Monitoring as Stage 2               |

# Prevenzione terziaria





# Prevenzione terziaria

| IMMUNOTERAPIA          | MECCANISMO                                        | EFFICACIA NEL DIABETE TIPO 1                                                                          | OSSERVAZIONI | EVENTI AVVERSI                                                                                                                      |
|------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ciclosporina           | Immunosoppressivo non specifico                   | Aumento della frequenza e della durata della remissione del diabete                                   |              | Nefrotossicità ed aumentato rischio di cancro                                                                                       |
| Antithymocyte globulin | Anticorpo policlonale diretto contro le cellule T | Risposta di C-peptide preservata e riduzione dell'HbA1c; produzione di insulina mantenuta             |              | Malattia da siero, diminuzione dei linfociti CD4, CRS (sindrome da rilascio di citochine), febbre, sintomi simil-influenzali e rash |
| Otelixizumab           | <b>AntiCD3</b>                                    | Funzione residua delle cellule $\beta$ preservata<br>Ritardato l'aumento delle necessità di insulina. |              | Dosi più elevate di otelixizumab hanno aumentato il rischio di riattivazione indesiderata di EBV.                                   |
| Teplizumab             | <b>AntiCD3</b>                                    | Miglioramento del C-peptide<br>Riduzione dei livelli di HbA1c e delle dosi di insulina                |              | Linfopenia, rash, cefalea, CRS (sindrome da rilascio di citochine), infezioni, riattivazione di EBV                                 |

T-cells

# Teplizumab in children with new onset type 1 diabetes (T1D): Outcomes from the Phase 3 PROTECT study

Randomized, multicenter, 78-week, double-blind, Phase 3, placebo-controlled study

## ✓ Eligible patients

- Children and adolescents (8–17 yrs)
- ≤6 weeks of diagnosis with Stage 3 T1D\*
- ≥1 T1D-associated autoantibody†
- Peak C-peptide ≥0.2 pmol/mL

## ✗ Exclusion criteria

- Major systemic illness
- Active infection
- History of chronic infection



## Treatments

- **Randomized 2:1 → teplizumab : placebo**
- **Two 12-day courses 26 weeks apart**
- Due to COVID-19 pandemic restrictions, some patients received their second course of study drug at ~Week 52 (teplizumab, n=16; placebo, n=12)

1

## Primary endpoint

β-cell preservation (change from baseline in stimulated C-peptide level) at Week 78§

2

## Secondary endpoints

- Mean total daily insulin dose
- Time in range¶
- HbA1c
- Clinically important hypoglycemic events\*\*
- Safety



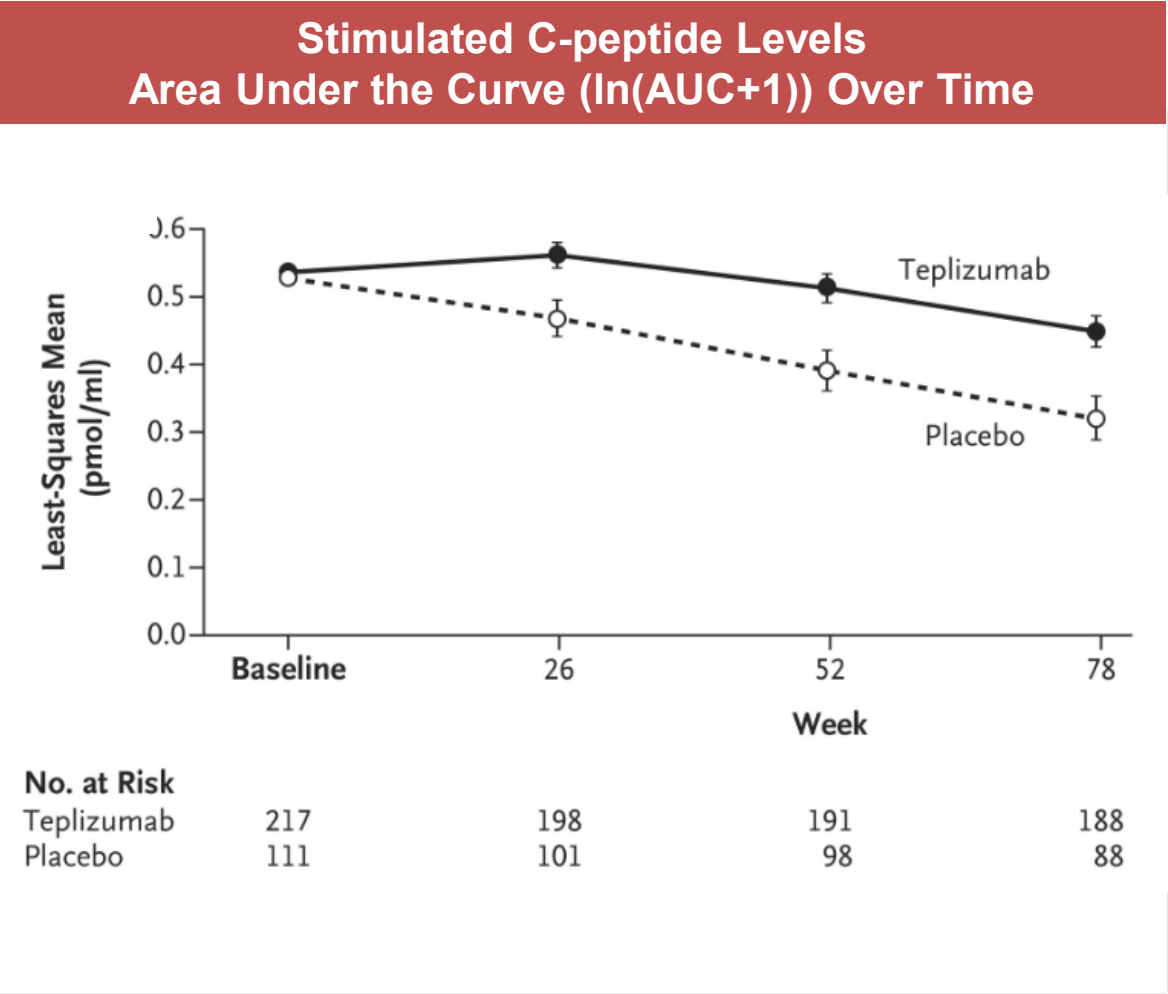
## Exploratory endpoint

Clinical remission: HbA1c ≤6.5% and insulin daily dose ≤0.25 units/kg/d)

# Primary endpoint: Preservation of $\beta$ -cell function

| C-peptide<br>ln(AUC+1)<br>pmol/mL | Teplizumab<br>(N=217)             | Placebo<br>(N=111)               | Treatment<br>difference<br>(95% CI)*       |
|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|
| Baseline: mean<br>(SD; n)         | 0.54<br>(0.20; 217)               | 0.53<br>(0.17; 111)              |                                            |
| Week 78†<br>mean (SD; n)          | <b>0.46</b><br><b>(0.20; 188)</b> | <b>0.34</b><br><b>(0.21; 88)</b> |                                            |
| LSMC from<br>baseline             | −0.09                             | −0.21                            | 0.13<br>(0.09, 0.17)‡<br><b>P&lt;0.001</b> |

| Outcome (at Week 78)                        | Teplizumab<br>(N = 192)            | Placebo<br>(N = 97)                |
|---------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Peak C-peptide > 0.2<br>pmol/mL, % (95% CI) | <b>94.9</b><br><b>(89.5; 97.6)</b> | <b>79.2</b><br><b>(67.7; 87.4)</b> |



# Prevenzione terziaria

|                            |  | IMMUNOTERAPIA | MECCANISMO                                                                                                                                                                                                                    | EFFICACIA NEL DIABETE TIPO 1                                                                                                                                  | OSSERVAZIONI                                                                                                 | EVENTI AVVERSI                                                                                             |
|----------------------------|--|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B-cells                    |  | Rituximab     | <b>B-cell target therapy, anti CD-20</b>                                                                                                                                                                                      | Riduzione del declino del c-peptide, <b>ma a breve termine</b>                                                                                                |                                                                                                              | Infezioni, linfopenia, leucoencefalopatia multifocale progressiva, CRS (sindrome da rilascio di citochine) |
|                            |  | Abatacept     | CTLA-4 Ig antiCD28                                                                                                                                                                                                            | Ha rallentato il declino della funzione delle cellule $\beta$ e migliorato l'HbA1c allo stadio 3. Non ha raggiunto la significatività in pazienti in stadio 1 | Riduce le cellule Treg (per cui andrebbe combinato con farmaci che possano preservarle $\rightarrow$ IL2).   | Reazioni correlate all'infusione, infezioni, capogiri, nausea, ipertensione                                |
| Modulatori co-stimolazione |  | Alefacept     | <b>Modulatore della Co-Stimolazione</b> , proteina di fusione Ig composta da due molecole di LFA-3 legate alla porzione Fc dell'IgG1 umana, che blocca la proliferazione e l'attivazione delle cellule T, preservando le Treg | Secrezione di C-peptide preservata a 4 ore<br>Riduzione delle necessità di insulina esogena<br>Minore incidenza di eventi ipoglicemici gravi                  | Farmaco non più disponibile. Non ha raggiunto l'endpoint primario, ma ha soddisfatto gli endpoint secondari. | Reazioni sul sito di iniezione, infezioni, danno epatico, infezione/riattivazione da EBV                   |

# Prevenzione terziaria

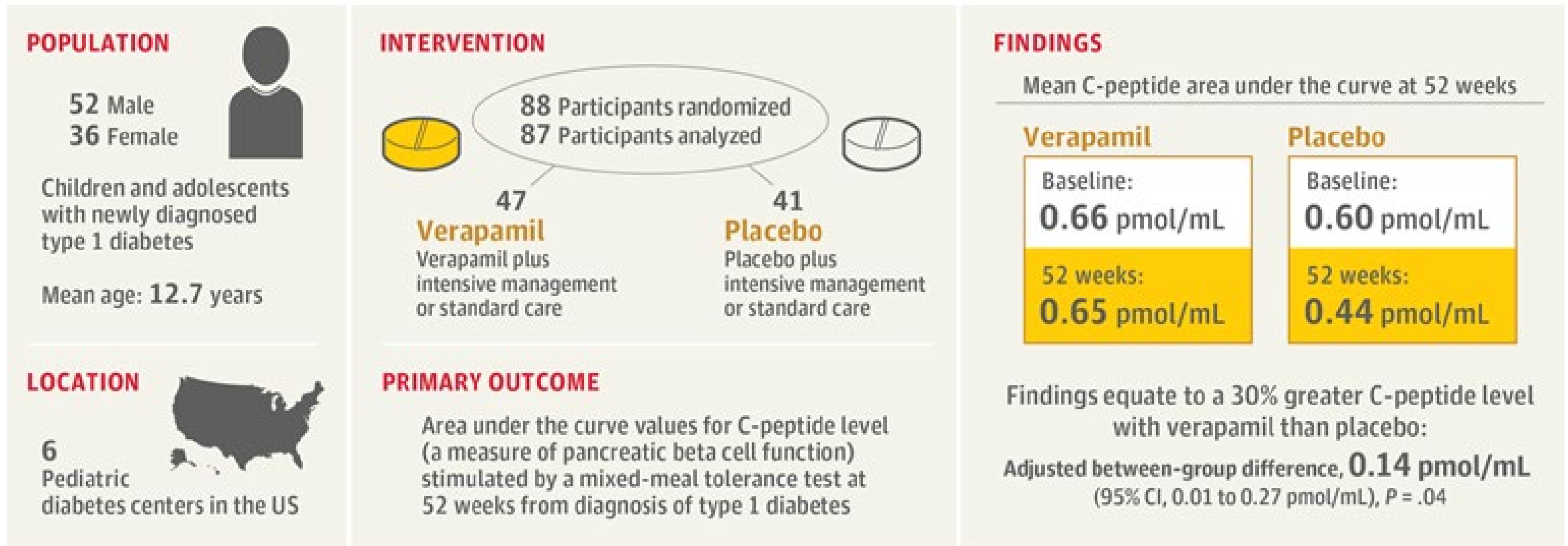
|                                | IMMUNOTERAPIA       | MECCANISMO                                                                                                                          | EFFICACIA NEL DIABETE TIPO 1                                                                             | OSSERVAZIONI                    | EVENTI AVVERSI                                           |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Terapie dirette alle citochine | Etanercept          | Antagonista TNF- $\alpha$                                                                                                           | Riduzione HbA1c<br>Aumento c-peptide                                                                     |                                 | Infezioni, linfoma e altre patologie maligne             |
|                                | Golimumab           | Anticorpo monoclonale della classe IgG1-k diretto contro il TNF- $\alpha$                                                           | Aumenta la produzione dell'insulina endogena e riduce l'uso dell'insulina esogena<br>No effetti su HbA1c |                                 | Infezioni, reazione sul sito di iniezione ed ipoglicemia |
| Inibitori di piccole molecole  | Baricitinib         | Inibitore JAK 1 e 2                                                                                                                 | Migliora la secrezione di c-peptide<br>Migliora l'HbA1c<br>Riduce l'insulina esogena                     | Formulazione orale in compresse | Aumentato rischio di infezioni                           |
| Terapie di combinazione        | IL-21 + liraglutide | <b>IL-21</b> : citochina prodotta dalle cellule T helper, con effetto immunomodulatore.<br><b>Liraglutide</b> : agonista del GLP-1. | Preservazione della funzione beta cellulare                                                              |                                 | Nausea, stipsi e diarrea                                 |
| Antigeniche                    | DNA-plasmide        | Immunizzazione con DNA utilizzando un plasmide che codifica per la proinsulina chiamato BHT-3021.                                   | Il c-peptide resta preservato                                                                            |                                 | Eventi avversi non farmaco correlati                     |
|                                | GAD                 | Autoantigene del DM1                                                                                                                | Non previene il declino del C-peptide (discordanza di studi)                                             |                                 | Simili al placebo                                        |



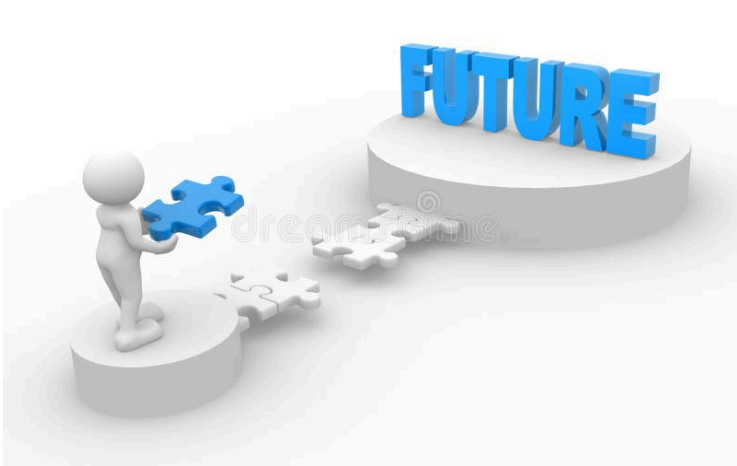
# Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes

## A Randomized Clinical Trial

Gregory P. Forlenza, MD<sup>1</sup>; Jennifer McVean, MD<sup>2,3</sup>; Roy W. Beck, MD, PhD<sup>4</sup>; et al



# Personalized medicine



|                                                        |                                                                         | Endotypes |       |       |       |       |                               |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------------------------------|
|                                                        |                                                                         | T1DE1     | T1DE2 | T1DE3 | T1DE4 | T1DE5 | T1DE6                         |
| Properties<br>(strength of association<br>marked by +) | Age at onset<br>(pre-pubertal, pubertal,<br>young-adult, adult, senior) | +         | ++    | +++   | +++   | ++++  | All-ages,<br>COVID<br>induced |
|                                                        | Genetic (HLA)                                                           | ++++      | +++   | +++   | ++    | ++    | +                             |
|                                                        | Immunological<br>(number and titer of<br>autoantibodies)                | ++++      | +++   | +++   | ++    | ++    | +                             |
|                                                        | C-peptide levels<br>(< 0.3, 0.3-0.7, > 0.7 nM/L)                        | +         | ++    | ++    | +++   | ++++  | +++                           |
|                                                        | BMI<br>(overweight, obese)                                              | +         | +     | ++    | ++++  | +++   | ++                            |

**LADA**

# Take home messages



- L'individuazione dei soggetti ad alto rischio tramite screening di popolazione consente di avviare trattamenti preventivi che preservano la funzione delle beta cellule e ritardano l'insorgenza del diabete clinico.
- Sebbene le immunoterapie attuali offrano benefici a breve termine, è fondamentale continuare la ricerca per definire il momento ideale di intervento e la combinazione ottimale di farmaci, considerando sicurezza ed effetti collaterali.
- La personalizzazione del trattamento, attraverso l'identificazione di endotipi specifici, potrebbe migliorare l'efficacia dei trattamenti, rispondendo meglio alle esigenze individuali dei pazienti.

Grazie!

Felicia Panto'  
Pierina Richiusa  
Maria Pia Imbergamo  
Lucia Smeraldi  
Stefano Radellini  
Enrica Vigneri  
Mariagrazia Mineo  
Laura Tomasello  
Giuseppe Pizzolanti  
Mattia Biondo  
Giuseppe Siragusa

Giorgio Arnaldi  
Carla Giordano

Fabrizio Emanuele  
Riccardo Salzillo  
Maria Bonsangue  
Giorgia Piombo  
Antonino Cusumano  
Martina Barone  
Sara Marchese

