

il Diabete

Vol. 36, N. 2, luglio 2024



– RASSEGNE

Lo screening del diabete di tipo 1 in Italia, il progetto propedeutico e le implicazioni pratiche

Alimenti e prevenzione delle malattie cardiovascolari

– EDITORIALI

I trigliceridi come fattore di rischio cardiovascolare

– AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ

Lipodistrofie: quando magro non è sinonimo di metabolicamente sano

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Effetti benefici di un nuovo composto omega-3

– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Medicina rigenerativa e diabete di tipo 1: i progressi della bioingegneria applicati alla sostituzione della funzione beta-cellulare

– AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Smartwatch, activity tracker e salute nella persona con diabete



il Diabete

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Luca D'Onofrio (Roma, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

67 **Lo screening del diabete di tipo 1 in Italia, il progetto propedeutico e le implicazioni pratiche**

Valentina Tiberi, Umberto Agrimi, Riccardo Bonfanti, Emanuele Bosi, Dario Iafusco, Enza Mozzillo, Carlo Ripoli, Antonio D'Avino, Flavia Pricci, Olimpia Vincentini, Marco Silano, Valentino Cherubini

78 **Alimenti e prevenzione delle malattie cardiovascolari**

Olga Vaccaro, Annalisa Giosuè, Marilena Vitale

92 – **EDITORIALI** A CURA DI SEBASTIANO SQUATRITO

I trigliceridi come fattore di rischio cardiovascolare

Mario Luca Morieri

103 – **AGGIORNAMENTI IN TEMA DI OBESITÀ** A CURA DI LUCIA FRITTITTA

Lipodistrofie: quando magro non è sinonimo di metabolicamente sano

Lavinia Palladino, Giovanni Ceccarini, Donatella Gilio, Silvia Magno, Caterina Pelosini, Melania Paoli, Maria Rita Sessa, Ferruccio Santini

113 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Effetti benefici di un nuovo composto omega-3

115 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

121 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E LUCA D'ONOFRIO PER IL GRUPPO YoSID

Medicina rigenerativa e diabete di tipo 1: i progressi della bioingegneria applicati alla sostituzione della funzione beta-cellulare

Cataldo Pignatelli, Alessia Neroni, Francesco Campo, Matteo Monieri, Francesca Servidio, Alessia Nolli, Camilla Teruzzi, Sofia Cochi, Antonio Citro

145 – **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

Smartwatch, activity tracker e salute nella persona con diabete

Andrea Di Blasio, Leandro Ditali, Maria Pompea Antonia Baldassarre, Gloria Formoso

il Diabete

Vol. 36, N. 2, luglio 2024

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Mattia Righi

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2024 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-486-1

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2402

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Lo screening del diabete di tipo 1 in Italia, il progetto propedeutico e le implicazioni pratiche

Type 1 diabetes screening in Italy, preparatory project and practical implications

Valentina Tiberi¹, Umberto Agrimi², Riccardo Bonfanti³, Emanuele Bosi⁴,
Dario Iafusco⁵, Enza Mozzillo⁶, Carlo Ripoli⁷, Antonio D'Avino⁸, Flavia Pricci⁹,
Olimpia Vincentini¹⁰, Marco Silano⁹, Valentino Cherubini¹

¹Dipartimento Materno-infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona; ²Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ³Dipartimento di Pediatria, Istituto di ricerca sul diabete, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁴Istituto di ricerca sul diabete, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁵Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica della Donna, dell'Infanzia e del Bambino, Centro Regionale del Diabete Pediatrico, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli; ⁶Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli; ⁷Unità Operativa Diabetologia Pediatrica, ASL 8 Cagliari, Cagliari; ⁸Presidente della FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri), Napoli; ⁹Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e dell'Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ¹⁰U.O. Alimentazione, Nutrizione e Salute, Dipartimento Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682//ildia2402a>

ABSTRACT

Type 1 diabetes (T1D) is a common and serious disease that affects children, adolescents, and young adults. Diagnosis is often with diabetic ketoacidosis (DKA), which poses serious health risks. Autoantibody studies have shown that presymptomatic stages can be identified before clinical diagnosis. Screening for autoantibodies in the general population could help reduce and prevent DKA. This review focuses on Italian law 130/2023 on population screening of T1D.

KEYWORDS

Type 1 diabetes, population screening, pediatric diabetes, anti-islet autoantibodies, L. 130/2023.

Il diabete mellito di tipo 1 (DMT1) è una malattia cronica che deriva dalla distruzione delle beta-cellule su base autoimmune. È la forma più frequente di diabete in età pediatrica e una delle malattie croniche infantili più comuni nel mondo (1), la sua incidenza è aumentata progressivamente negli anni a livello mondiale, con tassi di

crescita stimati che raggiungevano in Europa il 3%-4% per anno per tutto il periodo 1989-2013 (1-4). Negli anni successivi si è osservata, in alcuni paesi, una stabilizzazione dell'incidenza con un aumento significativo durante l'epidemia di COVID-19 (1).

Nel 1984 George Eisembarth ha proposto un modello di etiopatogenesi del DMT1, ancora oggi attuale, che prevede una fase preclinica di lunga durata (5), l'innescò del meccanismo di distruzione autoimmune delle cellule beta negli individui a rischio genetico, la comparsa di autoanticorpi anti-insula (AI), la progressiva distruzione delle beta-cellule fino alla comparsa di segni clinici. Negli ultimi decenni diverse ricerche hanno mirato a studiare le fasi precliniche della malattia, prima nei familiari di primo grado di persone con DMT1 e successivamente sulla popolazione generale (6).

L'Italia è stato il primo Paese al mondo a varare una legge per l'individuazione del diabete di tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica attraverso lo screening su base volontaria (Legge 15 settembre 2023, n. 130). La pie-

na applicazione della legge è preceduta da un progetto propedeutico che viene svolto in quattro regioni italiane e i cui risultati permetteranno di sviluppare al meglio il protocollo da applicare su tutto il territorio nazionale a partire dai primi mesi del 2025. Questa rassegna si focalizza sulle motivazioni che hanno spinto alla proposta di legge, sulla conduzione del progetto propedeutico e sulle aspettative che ci riserveranno i risultati.

BISOGNI INSODDISFATTI DEL DIABETE DI TIPO 1

L'introduzione di nuovi farmaci e la diffusione delle tecnologie per la somministrazione dell'insulina hanno permesso importanti miglioramenti nella gestione della malattia, tuttavia, rimangono ancora oggi aperti alcuni bisogni insoddisfatti, tra cui l'elevata frequenza della chetoacidosi diabetica (DKA) alla diagnosi di diabete di tipo 1, la continua minaccia di ipoglicemia, il persistente peso quotidiano della gestione del diabete e il mancato raggiungimento di un controllo glicemico ottimale (7). D'altro canto, sebbene gli studi di ingegneria genetica per rendere invisibili le cellule insulino-secerenti prodotte dalle cellule staminali pluripotenti indotte stiano progredendo molto rapidamente, ad oggi il trapianto di cellule non è una opzione terapeutica applicabile nella pratica clinica per tutte le persone con DMT1.

FREQUENZA DELLA DKA ALL'ESORDIO DEL DIABETE

La DKA è una complicanza acuta grave del diabete la cui frequenza all'esordio è inaccettabilmente elevata e si registra un progressivo aumento in diversi paesi nel mondo (8). Oggi un bambino su tre ha la DKA al momento della diagnosi di diabete. Questa frequenza è particolarmente elevata in Italia dove si raggiungono valori del 40% (9). Nei bambini piccoli, al di sotto dei tre anni di vita, si arriva a punte del 60-70%. Durante la pandemia da COVID-19 si è assistito ad un aumento complessivo della DKA alla diagnosi che ha superato il 55% dei casi (10). Ogni anno purtroppo alcuni bambini muoiono per DKA. Il rischio di morbilità e mortalità, nei paesi industrializzati è di circa l'1% (8). Quando si presenta nella forma moderata e severa, la DKA causa danni al sistema nervoso centrale che possono essere permanenti. Anche un solo episodio di DKA che si presenta alla diagnosi di diabete è causa

di danni cognitivi che perdurano (11). Altre conseguenze della DKA sono legate al prolungamento del ricovero ospedaliero, peggiore controllo metabolico anche dopo molti anni dall'esordio del diabete e aumento della spesa sanitaria (12). Non da ultimo, è necessario ricordare come l'impatto psicologico per il bambino e la famiglia sia devastante quando il DMT1 esordisce con DKA.

È ben noto che la causa principale della DKA è il ritardo della diagnosi di diabete. I sintomi iniziali di polidipsia e poliuria possono essere trascurati dalla famiglia e quando compaiono i segni della chetoacidosi, cioè vomito, mal di pancia, forte stanchezza, respiro difficoltoso, sonnolenza, non raramente si sospettano malattie dell'apparato gastroenterico o respiratorio prima del diabete, tutti fattori che comportano perdita di tempo.

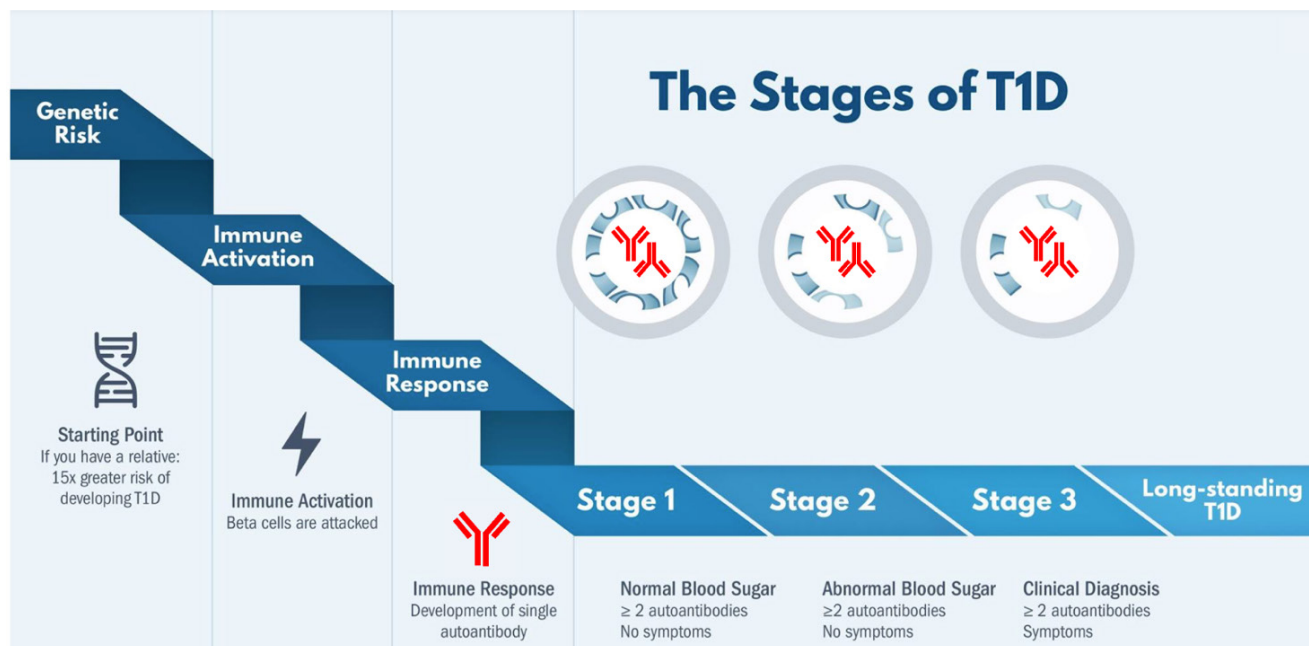
Allo scopo di prevenire la DKA sono state condotte negli anni passati campagne di sensibilizzazione sulla popolazione e sui sanitari che hanno fornito risultati soddisfacenti ma hanno richiesto sforzi organizzativi rilevanti (13) che ne limitano di fatto la diffusione. I programmi di screening attraverso la ricerca di AI nei familiari di primo grado e nella popolazione generale hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre in maniera significativa la prevalenza della DKA (14).

FASI PRESINTOMATICHE DEL DIABETE DI TIPO 1

Da diversi anni è noto che la fase clinica del diabete di tipo 1 è preceduta dalla comparsa di anticorpi anti-insulina pancreatici (AI) che sono considerati marcatori di malattia. Si distinguono gli anti-GAD (GADA), anti-insulina (IAA), anti-IA2 tirosina fosfatasi (IA-2A) e anti-trasportatore di zinco-8 (ZnT8A) (15). Nel 2012, lo studio BABYDIAB aveva dimostrato che il picco di comparsa degli autoanticorpi nei familiari di primo grado ad altro rischio genetico di DMT1 avveniva tra i 9 mesi e i 2 anni di vita.

Gli studi condotti negli ultimi decenni utilizzando questi AI hanno permesso di aggiornare le conoscenze sulla storia naturale della malattia. Uno "Scientific Statement" di *JDRF, Endocrine Society e American Diabetes Association*, nel 2015 ha proposto una stadiazione del diabete presintomatico (16), stabilendo che la malattia è il risultato di un "continuum" che progredisce in modo sequenziale ma prevedibile prima della comparsa dei sintomi. La diagnosi di diabete di tipo 1 può essere fatta nello stadio 1, quando sono rilevabili due o più AI e la glicemia è ancora del tutto

Figura 1 ♦ Progressione del DMT1 attraverso vari stadi della malattia. Lo stadio 1 della malattia identifica l'inizio del DMT1. Lo stadio 1 si verifica in presenza di 2 o più AI con funzione beta-cellulare ancora integra. Lo stadio 2 identifica la presenza di IA e iniziale riduzione della massa beta-cellulare. Lo stadio 3 si caratterizza per la progressiva distruzione delle beta-cellule associata alla presenza di sintomi della malattia. Mod. da (www.trialnet.org)



normale (Fig. 1). Lo stadio 2 è caratterizzato da due o più AI e disglicemia. La disglicemia nei vari studi è stata definita come glicemia a digiuno $\geq 100\text{mg/dl}$ oppure $\geq 110\text{mg/dl}$, alterata tolleranza al glucosio con glicemia a 2 ore dall'OGTT $\geq 140\text{mg/dl}$, valori a tempi intermedi dell'OGTT $\geq 200\text{mg/dl}$, oppure $\text{HbA}_{1c} \geq 5.7\%$ (15). Lo stadio 3 si caratterizza per la presenza di segni clinici di diabete (17).

PRINCIPALI STUDI SULLE FASI PRECLINICHE DEL DIABETE

Uno studio collaborativo di ampie dimensioni che riuniva coorti di bambini a rischio genetico di DMT1 di Colorado, Finlandia, e Germania (18), dimostrava che il rischio a 15 anni era di 0.4% nei bambini senza AI, del 12.7% se era presente un solo AI, del 61.6% se erano presenti due AI, del 79.1% se presenti tre AI. In questo studio anche alcuni bambini senza AI avevano sviluppato diabete dopo 15 anni. Dopo la sierconversione con due o più AI, la progressione verso il diabete era del 43.5% a 5 anni, 69.7% a 10 anni e 84.2% a 15 anni. Il 69.7% degli individui con AI multipli progrediva alla forma clinica di diabete a distanza

di 10 anni, mentre la progressione era dello 14.5% nella coorte di coloro che avevano un solo AI e dello 0.5% in chi non aveva AI. Nei bambini con AI multipli la progressione verso il diabete conclamato era del 43.5% a 5 anni e dell'84.2% a 10 anni. Per contro nei bambini con un solo AI la progressione verso il diabete era del 14.5% a 10 anni. Un lavoro collaborativo molto recente denominato Type 1 Diabetes Intelligence (T1DI) a cui avevano partecipato 5 coorti prospettiche di Finlandia (DIPP), Germania (BABYDIAD e BABYDIET), Svezia (DiPiS) e USA (DEW-IT) ha valutato il rischio di evoluzione verso lo stadio 3 sulla base della persistenza degli AI multipli nel corso del tempo. Il rischio a 15 anni che variava dal 18% se il riscontro di AI multipli era una volta sola e non c'erano altre positività al 88% in caso di AI multipli persistenti nella visita successiva, sottolineando l'importanza di un follow-up molto accurato nei pazienti con AI.

STUDI DI PREVENZIONE DEL DIABETE TIPO 1

Da molti anni nel mondo sono stati avviati diversi programmi di screening, che differiscono per tipo di analisi

effettuata, caratteristiche della popolazione scelta e ampiezza delle aree territoriali di provenienza dei soggetti screenati.

Rischio genetico

Il DM1 ha un rischio genetico rilevante attribuibile per il 30-50% alla regione HLA (1).

Nella popolazione generale, i bambini con il genotipo predisponente hanno un rischio del 5% di autoimmunità insulare e DM1. I parenti di primo grado portatori dello stesso aplotipo HLA di un familiare affetto presentano un ulteriore aumento del rischio che raggiunge il 20%; in caso di genotipo ad alto rischio e più familiari di I grado con diabete di tipo 1, o gemello omozigote con diabete il rischio di sviluppare DM1 arriva al 50% (19-20) (Fig. 2).

Altri 50 loci circa contribuiscono in misura minore al rischio di malattia (1, 21). È noto tuttavia che in circa il 90% delle nuove diagnosi di DM1 non vi sia familiarità. Oram et al. (22) hanno sviluppato e convalidato un punteggio di rischio genetico T1D (GRS) che incorpora polimorfismi a singolo nucleotide (SNP-single nucleotide polymorphism) HLA e non HLA associati al DM1 e si è dimostrato utile nel discriminare il DM1 dal diabete di tipo 2, diabete monogenico e controlli (22). Più recentemente è stato messo a punto un sistema avanzato di

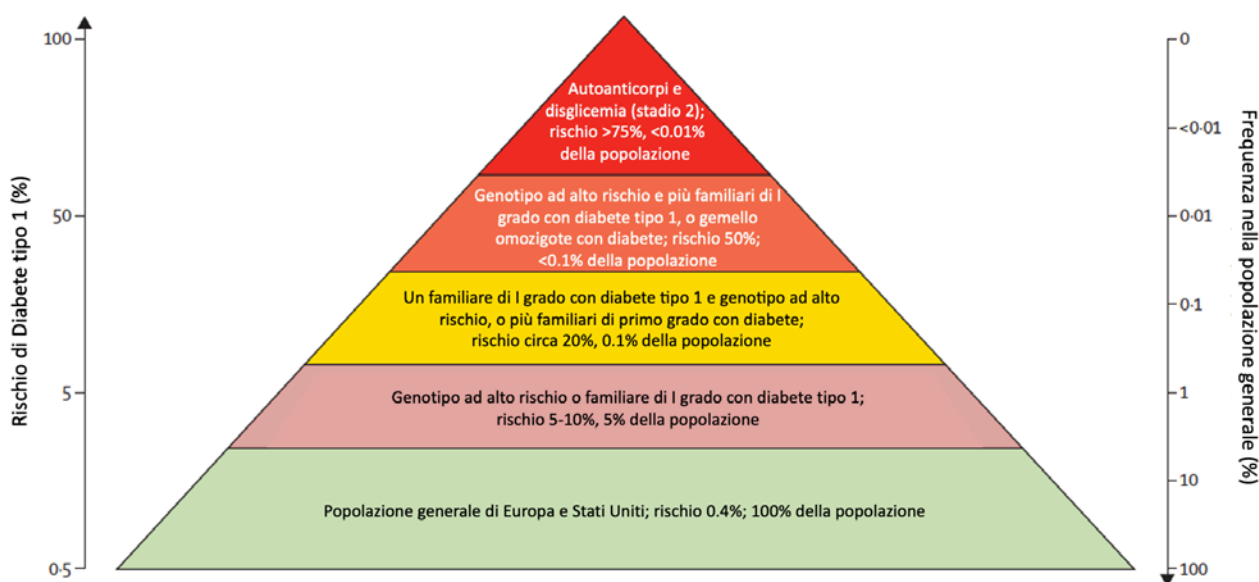
valutazione del rischio genetico denominato T1D GRS2 che è molto efficace nella valutazione del rischio genetico nell'adulto e contribuire a migliorare il rischio genetico neonatale (23). La riduzione dei costi e la diffusione della tecnica SNP permetteranno di contribuire allo screening di popolazione.

Programmi di screening su neonati

Utilizzando lo screening per l'HLA, che permette di arricchire la coorte di individui idonei allo screening degli AI, lo studio TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) sta raccogliendo dati da oltre 8.000 neonati HLA geneticamente a rischio, la maggior parte (90%) senza un parente noto con DM1. Questi neonati vengono seguiti per 15 anni al fine di monitorare la comparsa di AI e quindi di diabete, con documentazione dei fattori ambientali che potrebbero contribuire allo sviluppo della malattia (24).

Lo studio sulla previsione e prevenzione del diabete di tipo 1 (DIPP), attivo in tre ospedali universitari finlandesi dal 1994, che coprono insieme circa il 25% della coorte di nascita della Finlandia, ha sottoposto a screening oltre 250.000 neonati. In questo studio, dopo consenso dei genitori, viene valutata la suscettibilità conferita dall'HLA al DM1 attraverso sangue cordonale. Quasi il 10% dei

Figura 2 ♦ Rischio durante la vita di sviluppare DM1 confrontato con il livello di rischio della popolazione generale. A sinistra il rischio di sviluppare diabete nel corso della vita; a destra la frequenza del diabete nella popolazione generale. Nelle aree più alte il rischio di sviluppare diabete è più alto ma interessa una quota percentuale più piccola di popolazione. Mod. da (19)



soggetti sottoposti a screening dopo aver mostrato di essere portatore di genotipi HLA predisponenti, viene invitato al follow-up fino ai 15 anni di età o alla diagnosi di DMT1 (25).

Lo studio neonatale BABYSCREEN avviato nel 2018 a Helsinki, in Finlandia, valuta la suscettibilità genetica al DMT1 e alla malattia celiaca; esso analizza cellule del sangue cordonale per gli alleli HLA che conferiscono un alto rischio a queste due patologie di interesse. I soggetti identificati a rischio maggiore per entrambe le malattie sono invitati a sottoporsi al test degli autoanticorpi per entrambe le malattie a 1, 2 e 3 anni di età. Dei 9.000 bambini sottoposti a screening, il 6,0% era considerato ad alto rischio genetico per il diabete di tipo 1, il 15,0% ad alto rischio genetico per la celiachia e il 4,1% ad alto rischio genetico per entrambe le malattie (6).

Tre programmi recentemente avviati negli Stati Uniti sono il programma Combined Antibody Screening for Celiac and Diabetes Evaluation (CASCADE), il progetto Sanford Population Level Estimation of T1D Risk Genes in Children (PLEDGE) e il progetto Precision Individualized Medicine for Diabetes (PRiMeD).

Programmi di screening successivi al primo anno di vita

Diversi programmi utilizzano gli AI per lo screening primario nei bambini dopo il periodo neonatale, tra cui ASK (Autoimmunity Screening for Kids, Colorado), T1Detect (Stati Uniti) ed Early Detection of Type 1 Diabetes (Frída) ed Early Detection of Type 1 diabete and Hypercholesterolemia in Bassa Sassonia (Frídolin) (Germania). I familiari di soggetti affetti sono inclusi in questi programmi. Questi studi condotti sulla popolazione generale, seppur in aree geografiche ristrette, sono specifici per l'identificazione del DMT1 agli stadi 1 e 2. Ogni studio possiede caratteristiche peculiari per ottimizzazione di arruolamento e follow-up.

Il programma ASK esteso ai soggetti di età compresa tra 1 e 17 anni residenti in Colorado, negli Stati Uniti, ad esempio ha come obiettivo la diagnosi precoce del DMT1, la prevenzione della DKA e identificazione di soggetti da indirizzare a studi di prevenzione. Esso testa la presenza di AI per diabete e di anticorpi anti transglutaminasi tissutale (tTGA) per celiachia (26).

Nel 2020 JDRF ha avviato il programma T1Detect che ha lo scopo di fornire collegamenti online tra individui di età ≥ 1 anno a un laboratorio commerciale (Enable Bio-

sciences) il quale utilizza un portale online per fornire il materiale necessario ad eseguire lo screening a domicilio con un approccio basato sull'analisi degli spot di sangue. I partecipanti ricevono un kit per la raccolta che viene poi spedito per posta per la misurazione di GADA, IA2A e IAA. I positivi allo screening degli AI vengono contattati dal laboratorio e viene loro offerto supporto individuale e/o online (27).

Il programma Frída avviato nel 2015 in alcune aree della Germania ha coinvolto i pediatri del territorio per lo screening degli AI di bambini sani compresi tra 1,75 e 10,99 anni. Attraverso questo programma, sono stati identificati i fattori che predicono la progressione dallo stadio 1 allo stadio 2 o al diabete conclamato, tra cui obesità, positività IA2A e HbA1c $>5,7\%$, e dal test da carico orale al glucosio orale (OGTT) a 60 minuti a livelli nel terzile più alto (28).

La Legge n. 130/2023 sullo screening del diabete di tipo 1 in Italia

Con la Legge n. 130 del 15 settembre 2023 l'Italia è diventata la prima nazione al mondo ad approvare lo screening in tutta la popolazione pediatrica per DMT1 e Malattia Celiaca (MC) su tutto il territorio nazionale (29).

Gli obiettivi della campagna di screening italiana sono molteplici. L'obiettivo più ambizioso è sicuramente quello di porre le basi per una cura futura della patologia, anche in considerazione del fatto che a novembre 2022 la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti ha approvato l'uso terapeutico del Teplizumab (30), il primo farmaco capace di modificare il corso del DMT1 (disease-modifying). Nello studio TN10 che ha portato alla sua approvazione per l'uso terapeutico, infatti è stato dimostrato come una somministrazione di 15 giorni di questo monoclonale anti-CD-3 possa ritardare la diagnosi clinica del DMT1 in media di 24 mesi e, in un'analisi successiva, fino a 32,5 mesi (31). Oltre a Teplizumab, sono in corso studi di prevenzione con altre terapie (clinical trial reg. n. NCT01773707 e NCT03428945, ClinicalTrials.gov).

Obiettivi certamente più immediati della campagna di screening in Italia sono l'identificazione di bambini e adolescenti a rischio o con DMT1 e/o MC non ancora diagnosticati, o con forme asintomatiche della malattia, con prevenzione e riduzione dei rischi di una diagnosi tardiva o mancata e dell'incidenza della DKA all'esordio. Lo screening consentendo inoltre una diagnosi più tem-

pesta del DMT1 e permettendo un avvio più precoce di una terapia fornirà la possibilità di instaurare un buon controllo glico-metabolico già dall'inizio della patologia che si è dimostrato essere un fattore favorevole per il mantenimento di un buon controllo della malattia nel tempo (32).

Un altro aspetto sicuramente da considerare è l'impatto psicologico dell'informazione che il bambino ha il rischio di DMT1 sul bambino stesso e sulla famiglia, infatti in letteratura è descritto come una diagnosi inattesa di DMT1 possa causare alti tassi di depressione, problemi di adattamento e stress (33); programmi di screening su popolazioni ristrette hanno riportato un migliore adattamento dei bambini e delle loro famiglie alla diagnosi con un miglioramento della qualità della vita relativamente al diabete e riduzione dello stress genitoriale rispetto ai controlli (34).

L'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del progetto di screening per il DMT1 e Malattia Celiaca ha sponsorizzato uno studio propedeutico di fattibilità chiamato D1Ce. Questo progetto pilota partito a marzo 2024 ha compre-

so un campione di 5.363 bambini appartenenti a quattro regioni italiane, Campania, Lombardia, Marche e Sardegna (Fig. 3), esperti nel campo dello screening del DMT1 e ha permesso di sviluppare le principali caratteristiche in termini di fattibilità, monitoraggio e follow-up che saranno poi riportate allo screening su scala nazionale.

Lo screening per AI si basa sul prelievo di sangue capillare prelevato da polpastrello, eseguito da pediatri di libera scelta e rivolto a bambini appartenenti a tre classi di età: 2-2,9, 6-6,9 e 10-10,9 anni, scelte sulla base dei picchi di sieroconversione AI riportati in letteratura (35-37). L'utilizzo di sangue capillare raccolto su cartoncino è una metodica già utilizzata in Italia per lo Screening Neonatale Esteso e si è dimostrata ideale per lo screening stesso in quanto facile e veloce da eseguire, poco costosa e scarsamente dolorosa. Il suo utilizzo, reso possibile grazie alla messa a punto di un innovativo saggio per la misurazione contemporanea degli AI in formato automatizzabile ELISA (38), verrà poi confermato con tecnica LIPS.

Partecipanti allo studio ognuno con compiti precisi sono sicuramente l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), i pediatri

Figura 3 ♦ Programmi di monitoraggio proposti sulla base dei risultati dello screening. I colori indicano il rischio di evoluzione verso la forma clinica di diabete.

Età (anni)	Precedente Screening	Risultati a screening precedente	Risultati allo screening corrente	Test di conferma anticorpale	Pattern del glucosio ematico	Monitoraggio
2-2,9	No		Neg			● Ripetizione dello screening a 6-6,9 anni
2-2,9	No		Pos	Neg	Normoglicemia	● Ripetizione dello screening a 6-6,9 anni
2-2,9	No		Pos	Pos S-IA	Normoglicemia	● Programma per rischio intermedio
2-2,9	No		Pos	Pos M-IA	Normoglicemia	● Monitoraggio come Stadio 1
2-2,9	No		Pos	Pos S o M-IA	Disglicemia	● Monitoraggio come Stadio 2
6-6,9	No		Neg			● Ripetizione dello screening a 10-10,9 anni
6-6,9	No		Pos	Neg		● Ripetizione dello screening a 10-10,9 anni
6-6,9	Sì	Neg	Neg			● Stop screening
6-6,9	Sì	Pos S-IA	Neg	Neg	Normoglicemia	● Ripetizione dello screening a 10-10,9 anni
6-6,9	Sì	Pos S-IA	Pos	Pos S-IA	Normoglicemia	● Monitoraggio come rischio intermedio
6-6,9	Sì	Pos S-IA	Pos	Pos M-IA	Normoglicemia	● Monitoraggio come Stadio 1
6-6,9	Sì	Pos S-IA	Pos	Pos S o M-IA	Disglicemia	● Monitoraggio come Stadio 2
10-10,9	No		Neg			● Stop screening
10-10,9	No		Pos			● Stop screening
10-10,9	Sì	Neg	Neg			● Stop screening
10-10,9	Sì	Pos S-IA	Neg	Neg	Normoglicemia	● Stop screening
10-10,9	Sì	Pos S-IA	Pos	Pos S-IA	Normoglicemia	● Monitoraggio come rischio intermedio
10-10,9	Sì	Pos S-IA	Pos	Pos M-IA	Normoglicemia	● Monitoraggio come Stadio 1
10-10,9	Sì	Pos S-IA	Pos	Pos S o M-IA	Disglicemia	● Monitoraggio come Stadio 2

Neg: negativo; Pos: positivo; Pos S-IA: positività a singolo anticorpo; Pos M-IA: positività a più anticorpi; Pos S o M-IA: positività a 1 o più anticorpi

di libera scelta (PLS), i centri clinici altamente specializzati in DMT1 e celiachia e Laboratori centralizzati.

L'ISS avrà il ruolo di coordinatore dello studio per la predisposizione del protocollo e degli accordi di collaborazione, preparazione e diffusione del materiale informativo, preparazione di questionari da sottoporre alle famiglie, organizzazione della logistica, gestione centralizzata del database dello studio, elaborazione ed analisi dei dati ottenuti dallo screening.

I PLS si occuperanno di reclutare i bambini, acquisire il consenso informato e l'informativa della privacy, somministrare il questionario anamnestico ai genitori dei soggetti da screenare, raccogliere i campioni biologici (capillare e cartoncini), preparare la spedizione dei campioni. Compileranno il questionario di fattibilità dello studio e saranno loro dopo aver ricevuto l'esito delle misurazioni effettuate dal laboratorio di riferimento a comunicarne l'esito ai genitori.

I centri clinici specialistici per DMT1 e celiachia avranno il compito di supportare e coinvolgere i PLS disponibili a partecipare allo studio. Avranno un compito di supporto scientifico ai PLS sui temi clinici specifici del DMT1 e della celiachia in ambito pediatrico. Si occuperanno della presa in carico dei casi positivi agli autoanticorpi o che necessitano di approfondimenti diagnostici; essi faranno da collegamento tra territorio e l'ISS.

I laboratori centralizzati si occuperanno della determinazione degli autoanticorpi specifici per DMT1 (anti-GAD; anti-IA2; anti-ZnT8; anti-IA) e celiachia (anti-transglutaminasi-IgA e IgG, TGA) su siero e di DQ2/DQ8 sul campione proveniente dal cartoncino di Guthrie (39).

Cambiamento dello scenario nella prevenzione

La Legge n. 130 del 15 settembre 2023 rappresenta una svolta epocale sullo scenario della prevenzione del DMT1 a livello mondiale. Questo tipo di iniziativa, che per la prima volta coinvolge tutti i bambini di un intero territorio nazionale, indipendentemente dai fattori di rischio, necessita di una stretta collaborazione tra tutti gli stakeholders, inclusi gli operatori sanitari, le associazioni di pazienti, le aziende interessate. È però necessario il coinvolgimento di tutta la società, compresi coloro che si occupano di comunicazione, in quanto la diffusione di informazioni permetterà alla maggior parte della popolazione di usufruire dei vantaggi dello screening.

Saranno certamente impegnati in questa campagna medici sia del territorio che ospedalieri, ma non vanno dimenticati gli altri operatori sanitari come infermieri e psicologi che avranno il compito fondamentale di supportare le famiglie nel percorso assistenziale. I PLS saranno tra gli attori principali di questo progetto, la loro partecipazione tuttavia è su base volontaria; quindi, una adesione incompleta potrebbe determinare la mancata diagnosi di casi potenzialmente positivi.

Essendo l'obiettivo principale di questo screening nazionale la riduzione dell'incidenza della DKA, sarà interessante valutarne l'andamento dell'incidenza nel tempo una volta che lo screening sarà pienamente attivo. Un obiettivo secondario sarà anche l'individuazione di pazienti che possono beneficiare di terapie innovative o che potranno contribuire a svilupparne di nuove partecipando a trial e studi scientifici.

Lo studio pilota D1Ce porterà verosimilmente ad una diagnosi in stadio preclinico di 1-2 casi di DMT1, bisogna quindi considerare che la maggior parte dei casi incidenti saranno ancora diagnosticati per vie ordinarie, andrà quindi attentamente valutato il rapporto costo/beneficio da imputare a questo screening.

La partecipazione su base volontaria delle famiglie inoltre potrebbe predisporre allo sviluppo di disuguaglianze in quanto quelle con problematiche socio-culturali specifiche potrebbero più facilmente o con più difficoltà accettare di rientrare nello screening portando ad una distorsione del campione. Il coinvolgimento di figure professionali specifiche come infermieri e psicologi riuscirà a ridurre il potenziale aumento del carico di ansia genitoriale fornendo ai soggetti interessati il tempo e il supporto necessario per adattarsi in modo migliore alla diagnosi?

In un periodo, inoltre, in cui il Sistema Sanitario Nazionale non gode di buona salute sarà essenziale uno sforzo economico ulteriore da parte dello Stato al fine di reperire il personale necessario allo svolgimento dello screening stesso, evitando un sovraccarico del personale già impiegato negli ospedali e sul territorio. Andranno regolamentati inoltre gli accessi ospedalieri dei soggetti che risulteranno positivi o che necessiteranno di follow-up specifico, sarà necessario sviluppare una esenzione apposita al fine di evitare che i costi gravino sulle tasche delle famiglie?

Un ulteriore punto che andrà valutato e discusso dagli esperti sarà la gestione terapeutica dell'iperglicemia

precoce nel DMT1 (stadio 2), in quanto bambini e ragazzi in questo stadio possono essere molto sensibili all'insulina.

Monitoraggio degli individui a rischio

Il monitoraggio dei minori con autoanticorpi multipli, individuati dallo screening, richiede particolari attenzioni. Nella Figura 3 sono riportati in forma schematica i possibili risultati suddivisi per le diverse età previste dal progetto propedeutico. I colori del semaforo rappresentano il livello di attenzione che va dato al risultato dello screening. In tutti i casi in cui saranno presenti autoanticorpi sarà di importanza fondamentale l'educazione terapeutica e il supporto psicologico per il minore e la famiglia. Quando si comunica che un individuo, apparentemente sano, ha un'alta probabilità di ammalarsi di DMT1 il supporto dello psicologo è indispensabile.

La presenza di un solo autoanticorpo suggerisce che il rischio di evoluzione verso la forma clinica è basso; tuttavia, se la positività per lo stesso autoanticorpo persiste nel tempo la probabilità a 15 anni arriva al 45% (40).

Il monitoraggio di coloro che si trovano nello stadio 1 prevede la verifica semestrale degli autoanticorpi, il controllo random della glicemia, dell'HbA1c e il supporto psicologico. Ogni tre mesi è possibile un contatto telefonico da parte dell'infermiere del team per assicurarsi che non si presentino sintomi.

Infatti, i minori con due o più autoanticorpi che rifiutano il percorso di follow-up hanno la probabilità di esordio con DKA uguale alla popolazione che non è controllata con screening (9). Lo stadio 2 prevede visite più ravvicinate perché il rischio di evoluzione verso lo stadio 3 arriva al 50% già dopo due anni (41). In questi casi, il controllo con CGM permette di segnalare una elevata probabilità di progressione quando l'iperglicemia al di sopra della soglia di 140 mg/dl supera il 18% nelle 24 ore (42). Nello studio propedeutico l'uso dell'OGTT viene riservato a casi particolari in quando è più invasivo rispetto al CGM, richiede l'accesso ospedaliero nei piccoli pazienti.

Impatto sul Sistema Sanitario

Lo screening di popolazione è in fase iniziale o di progettazione in molti paesi; pertanto, l'impatto sui sistemi sanitari è solo ipotizzabile sulle esperienze condotte su popolazioni limitate.

L'analisi dei dati riportati dallo studio Frída dimostra che se l'implementazione dello screening fosse esteso a tutta la Germania, mantenendosi la frequenza di casi presintomatici osservati negli ultimi venti anni, si avrebbe un aumento della richiesta di assistenza nei centri specialistici di circa il 60% e parallelamente ci si potrebbe attendere una riduzione dei costi del diabete legati alla riduzione delle complicanze (43).

Da questo deriva che l'impegno del sistema sanitario dovrà essere indirizzato a garantire personale adeguato nei centri di riferimento assicurandosi di adeguarlo all'aumento del fabbisogno previsto per l'aumento delle richieste. Sarà inoltre necessario avere la certificazione dei laboratori che doseranno gli AI a conferma della positività dello screening. Dal momento che la comunicazione del rischio di progressione verso la forma clinica di diabete avviene su un individuo apparentemente sano, è necessaria la massima attenzione e sicurezza nella conferma di positività.

Se la frequenza di autoanticorpi anti-insulina riscontrata dal progetto propedeutico fosse sovrapponibile a quella osservata nella Baviera, ci aspetteremmo due casi su 1000 nello stadio 1, due su 10.000 nello stadio 2 e due su 10.000 nello stadio 3 (28).

La valutazione degli effetti nel lungo periodo permetterà valutazioni più approfondite del rapporto costo/beneficio oltre che dei risultati in termini di qualità di vita dei bambini e delle famiglie.

Registro clinico degli individui a rischio di diabete di tipo 1

L'avvio dello screening di popolazione e l'individuazione dei casi positivi suggerisce l'urgenza di istituire un registro clinico per il monitoraggio dei casi a rischio di DMT1. Il controllo prospettico e accurato dei casi in cui si sono rilevati uno o più AI sarà supporto di grande utilità per informare le persone a prevenire la DKA oltre che proporre nuovi trattamenti e opportunità di ricerca per la prevenzione del DMT1. Il registro sarà anche strumento per medici e operatori sanitari utile a fornire i consigli più idonei alle persone a rischio. Il registro sarà popolato con i dati che arrivano dall'Istituto Superiore di Sanità che organizza lo screening di popolazione e dovrà essere una struttura che raccoglie minori e adulti a rischio di DMT1. Inoltre, il registro clinico italiano permetterà collegamenti con altri registri internazionali per aumentare le conoscenze sulla fase presintomatica

del DMT1 e individuare i possibili sistemi di prevenzione. I dati del registro saranno anche fonte informativa basilare per la programmazione sanitaria nel nostro Paese.

CONCLUSIONI

I programmi di screening e monitoraggio del DMT1 sulla popolazione pediatrica generale permetteranno di ridurre drasticamente la DKA e apriranno la strada alla prevenzione.

Sebbene oggi siano ipotizzabili interventi per ritardare la diagnosi di alcuni anni non è possibile escludere che il periodo senza segni clinici di diabete possa essere esteso nel tempo. Sono allo studio infatti diversi farmaci in grado di agire sulla catena di eventi che inducono il danno della beta-cellula. L'approvazione da parte della FDA del Teplizumab ha posto basi importanti per la gestione terapeutica futura di questa patologia. La diagnosi negli stadi pre-sintomatici potrebbe inoltre offrire ai bambini e alle loro famiglie l'opportunità di partecipare a studi clinici, con l'obiettivo di ritardare le manifestazioni cliniche della malattia. Il programma di screening nazionale approvato in Italia con la Legge n. 130 del 15 settembre 2023 ha in primis l'obiettivo di abbattere l'incidenza della DKA che è da sola causa di morbilità, mortalità e costi sanitari. È prevedibile che la diagnosi del DMT1 in fase presintomatica, comporti un aumento del carico assistenziale per i centri specialistici che avranno in cura i bambini a rischio e un impegno notevole per i pediatri del territorio che eseguono il prelievo capillare. D'altro canto, la riduzione della DKA alla diagnosi e il miglioramento del controllo metabolico produrranno una riduzione delle complicanze a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec; 23(8):1160-1174.
2. Tuomilehto J, Ogle GD, Lund-Blix NA, Stene LC. Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2020 Mar; 17(Suppl 1):198-209.
3. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan; 183:109083.
4. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*. 2019 Mar; 62(3):408-417.
5. Flier JS, Underhill LH, Eisenbarth GS. Type I Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1986 May 22; 314(21):1360-1368.
6. Sims EK, Besser REJ, Dayan C, Geno Rasmussen C, Greenbaum C, Griffin KJ, et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*. 2022 Apr 1; 71(4):610-623.
7. Cherubini V, Chiarelli F. 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). *Ital J Pediatr*. 2023 Jul 19; 49(1):87.
8. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022 Nov; 23(7):835-856.
9. Cherubini V, Grimsmann JM, Åkesson K, Birkebaek NH, Cinek O, Dovč K, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia*. 2020 Aug; 63(8):1530-1541.
10. Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsmann JM, Åkesson K, Cherubini V, Dovc K, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on long-term trends in the prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes: an international multicentre study based on data from 13 national diabetes registries. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Nov; 10(11):786-794.
11. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, Marzelli MJ, Shen H, Hershey T, et al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care*. 2019 Mar 1; 42(3):443-449.

12. Shrestha SS, Zhang P, Barker L, Imperatore G. Medical Expenditures Associated With Diabetes Acute Complications in Privately Insured U.S. Youth. *Diabetes Care*. 2010 Dec 1; 33(12):2617-2622.
13. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. An 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care*. 1999 Jan 1; 22(1):7-9.
14. Hummel S, Carl J, Friedl N, Winkler C, Kick K, Stock J, et al. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023 Sep; 66(9):1633-1642.
15. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Oct 1; 38(10):1964-1974.
16. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. 2017 Feb 1; 66(2):241-255.
17. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, Ziegler A, Wherrett DK, Knip M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec; 23(8):1175-1187.
18. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA*. 2013 Jun 19; 309(23):2473.
19. Dayan CM, Korah M, Tatovic D, Bundy BN, Herold KC. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *The Lancet*. 2019 Oct; 394(10205):1286-1296.
20. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ Haplotypes and Genotypes and Type 1 Diabetes Risk. *Diabetes*. 2008 Apr 1; 57(4):1084-1092.
21. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 May; 19(3):346-353.
22. Oram RA, Redondo MJ. New insights on the genetics of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Aug; 26(4):181-187.
23. Sharp SA, Rich SS, Wood AR, Jones SE, Beaumont RN, Harrison JW, et al. Development and Standardization of an Improved Type 1 Diabetes Genetic Risk Score for Use in Newborn Screening and Incident Diagnosis. *Diabetes Care*. 2019 Feb 1; 42(2):200-207.
24. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Dec; 1150(1):1-13.
25. Pöllänen PM, Ryhänen SJ, Toppari J, Ilonen J, Vähäsalo P, Veijola R, et al. Dynamics of Islet Autoantibodies During Prospective Follow-Up From Birth to Age 15 Years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1; 105(12):e4638-51.
26. Steck AK, Dong F, Geno Rasmussen C, Bautista K, Sepulveda F, Baxter J, et al. CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Diabetes Care*. 2022 Feb 1; 45(2):365-371.
27. JDRF. T1Detect: Learn About Type 1 Diabetes Risk Screening. 2024. T1Detect: Learn About Type 1 Diabetes Risk Screening. Available from: <https://www.jdrf.org/t1d-resources/t1detect/>.
28. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA*. 2020 Jan 28; 323(4):339.
29. 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) (GU Serie Generale n. 226 del 27-09-2023). Sep 27, 2023.
30. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1; 46(10):1848-1856.
31. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15; 381(7):603-613.
32. Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, Imperatore G, Saydah S, Mayer-Davis E, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019 Mar; 20(2):172-179.
33. Whittemore R, Jaser S, Chao A, Jang M, Grey M. Psychological Experience of Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Mixed-Studies Review. *Diabetes Educ*. 2012 Jul; 38(4):562-579.

34. Smith LB, Liu X, Johnson SB, Tamura R, Elding Larsson H, Ahmed S, et al. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes*. 2018 Aug; 19(5):1025-1033.
35. Parikka V, Näntö-Salonen K, Saarinen M, Simell T, Ilonen J, Hyöty H, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia*. 2012 Jul; 55(7):1926-1936.
36. Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, Rewers M, Ziegler AG, Anand V, et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Aug; 10(8):589-596.
37. Chmiel R, Giannopoulou EZ, Winkler C, Achenbach P, Ziegler AG, Bonifacio E. Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening. *Diabetologia*. 2015 Feb; 58(2):411-413.
38. Ziegler AG, Haupt F, Scholz M, Weininger K, Wittich S, Löbner S, et al. 3 Screen ELISA for High-Throughput Detection of Beta Cell Autoantibodies in Capillary Blood. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Nov; 18(11):687-693.
39. Istituto Superiore di Sanità [Internet]. 2024. D1Ce screen. Available from: <https://www.iss.it/d1ce-legge-sullo-screening>.
40. Frohnert BI, Ghalwash M, Li Y, Ng K, Dunne JL, Lundgren M, et al. Refining the Definition of Stage 1 Type 1 Diabetes: An Ontology-Driven Analysis of the Heterogeneity of Multiple Islet Autoimmunity. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1; 46(10):1753-1761.
41. Weiss A, Zapardiel-Gonzalo J, Voss F, Jolink M, Stock J, Haupt F, et al. Progression likelihood score identifies substages of presymptomatic type 1 diabetes in childhood public health screening. *Diabetologia*. 2022 Dec; 65(12):2121-2131.
42. Steck AK, Dong F, Taki I, Hoffman M, Simmons K, Frohnert BI, et al. Continuous Glucose Monitoring Predicts Progression to Diabetes in Autoantibody Positive Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1; 104(8):3337-3344.
43. Bonifacio E, Winkler C, Achenbach P, Ziegler AG. Effect of population-wide screening for presymptomatic early-stage type 1 diabetes on paediatric clinical care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Jun; 12(6):376-378.