

REVIEW

## Una nuova strategia per la lotta contro il diabete mellito tipo 1

### A new strategy for the fight against type 1 diabetes mellitus

Marco Comoglio<sup>1</sup>, Stefano Parini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Associazione Medici Diabetologi.

Corresponding author: [stefanoparini@alice.it](mailto:stefanoparini@alice.it)

### Abstract

The recent approval in Italy of the Law “Provisions Concerning the Establishment of a Diagnostic Program for Detecting Type 1 Diabetes and Celiac Disease in the Pediatric Population” opens up new scenarios for research and clinical care in the field of pediatric diabetes, which is a complex and growing pathology. The newly established National Observatory will be tasked with defining the screening protocols. Currently, among various ongoing lines of research, teplizumab treatment is available for patients in stage 2 of the disease, characterized by the presence of two or more autoantibodies and dysglycemia.

**KEY WORDS** type 1 diabetes mellitus; celiac disease; screening; pediatric age.



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Comoglio M, Parini S. Una nuova strategia per la lotta contro il diabete mellito tipo 1. JAMD 26:215–222, 2023.

**DOI** 10.36171/jamd23.26.3.6

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** October, 2023

**Accepted** October, 2023

**Published** November, 2023

**Copyright** © 2023 S. Parini. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

**Funding** The Author received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Author declares no competing interests.

### Riassunto

La recente approvazione in Italia della Legge “Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l’individuazione del diabete tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica” apre nuovi scenari per la ricerca e la clinica in ambito del diabete in età pediatrica, patologia complessa e in crescita. L’Osservatorio nazionale istituito appositamente dovrà definire le modalità con cui procedere allo screening. Attualmente a fronte di molte linee di ricerca in corso, vi è la disponibilità del trattamento con teplizumab per i pazienti in stadio 2 della malattia, definito dalla presenza di due o più autoanticorpi e disglucemia.

**PAROLE CHIAVE** diabete mellito tipo 1; celiachia; screening; età pediatrica.

Il 27/09/2023 la Gazzetta Ufficiale italiana n. 226 ha pubblicato il testo della 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”, il cui iter parlamentare era iniziato con la proposta di Legge il 23 novembre 2022<sup>(1,2)</sup>.

## Riferimenti epidemiologici

Il diabete è una delle malattie croniche più frequenti nell'infanzia e nell'adolescenza. Nella fascia di età compresa tra 0 e 18 anni ha una prevalenza di 1 caso per 1.000 individui nell'Italia peninsulare, mentre in Sardegna la sua prevalenza è di 3-4 per 1000. In Italia la forma più diffusa di diabete in età evolutiva è rappresentata dal diabete tipo 1 (DM1) (90% circa), seguito dal diabete monogenico (6%), mentre il diabete mellito tipo 2 attualmente rappresenta meno dell'1%. Nel mondo oltre 1.2 milioni di bambini e adolescenti hanno il DM1, di cui oltre la metà ha un'età inferiore ai 15 anni, mentre ogni anno più di 185 mila bambini ricevono una nuova diagnosi<sup>(3-5)</sup>. In Italia, in base ai dati dell'IDF Atlas 2022, ci sono oltre 12 mila soggetti di età ≤19 anni con DM1, su un totale di circa 186 mila casi<sup>(6)</sup>.

I dati del Registro Italiano Diabete Insulino-Dipendente (RIDi), – che attualmente copre circa il 40% della popolazione a rischio, purtroppo con una lacuna informativa per molte regioni, soprattutto del Sud – mostrano un progressivo aumento dell'incidenza del DM1, superiore al 3,6% annuo nel periodo 1990-1999<sup>(7)</sup>; dati epidemiologici segnalano inoltre che in Italia negli anni 2020 e 2021, durante l'epidemia COVID-19, si è registrato un aumento significativo dell'incidenza del DM1 al di sotto dei 15 anni<sup>(8,9)</sup>.

## La complessità del diabete pediatrico

Certamente il DM1 e le altre forme di diabete rappresentano una delle malattie croniche più complesse dell'età pediatrica-evolutiva (0-18 anni), la cui gestione risulta profondamente differente rispetto alla cura del diabete dell'adulto e dell'anziano. Estremamente importante è il coinvolgimento e l'impatto sul nucleo familiare, la scuola, i gruppi sportivi e la comunità sociale del bambino nel suo complesso. Richiede poi una vera gestione multidisciplinare da parte di un team specialistico dedicato con ruoli e competenze specifiche: diabetologo-endocrinologo pediatrico, infermiere specializzato, dietista, nutrizionista, psicologo, ecc. Per questi motivi, malgrado una sua prevalenza "relativamente" bassa, richiede molte risorse, elevata professionalità e tanta coordinazione fra i professionisti.

Va poi considerato come sia importante garantire una equità di accesso alle sue cure su tutto il territo-

rio nazionale, malgrado le ben note differenze strutturali fra i vari Sistemi Sanitari Regionali.

## I contenuti della legge

Ma cosa prevedono i 4 articoli di questa legge?<sup>(1)</sup>

Dal 2024 sarà attivato su tutto il territorio italiano un programma pluriennale di screening sulla popolazione pediatrica per individuare gli anticorpi del DM1 e della celiachia, con l'obiettivo, per quanto riguarda il diabete, di prevenire l'insorgenza di chetoacidosi in soggetti affetti da DM1 e di rallentare la progressione della malattia "mediante l'impiego delle terapie disponibili".

Per attuare tale programma è prevista l'istituzione di un Osservatorio nazionale sul DM1 e sulla celiachia, composto da tredici membri, nominati dal Ministro della salute: un rappresentante del Ministero della salute, che assume le funzioni di presidente, due rappresentanti dell'Istituto Superiore di Sanità, sei medici di comprovata esperienza specializzati nella diagnosi e nella cura del DM1 e della celiachia, due rappresentanti – per ciascuna patologia – di associazioni delle persone affette da DM1 e da celiachia. I membri dell'osservatorio manterranno l'incarico per tre anni, con possibilità di rinnovo una sola volta; l'attività sarà svolta in forma completamente gratuita. Annualmente l'Osservatorio pubblicherà una relazione nel sito internet istituzionale del Ministero della Salute con i dati raccolti dallo screening e relative elaborazioni.

Per tale operazione viene autorizzata una spesa di 3,85 milioni di euro per ciascuno degli anni 2024 e 2025 e di 2,85 milioni di euro annui a decorrere dall'anno 2026, oltre ad una spesa annuale di 150.000 euro per campagne periodiche di informazione e sensibilizzazione sulla importanza dello screening del diabete e celiachia in età pediatrica.

## Gli autoanticorpi del diabete tipo 1 per lo screening

Come detto, l'obiettivo indicato dalla legge è lo screening sulla popolazione pediatrica per individuare gli anticorpi del DM1 e della celiachia (CD).

Si ritiene che lo sviluppo di autoanticorpi sia un fenomeno che accompagna il processo autoimmunitario, peraltro con limitata importanza patogenetica, poiché il danno delle cellule  $\beta$  è causato dalla citotossicità delle cellule T e dal rilascio di citochine

in concerto con meccanismi patologici all'interno delle cellule  $\beta$  stesse. Tuttavia, la dimostrazione della presenza di autoanticorpi circolanti riveste un importante ruolo clinico e diagnostico, come marcatore del processo autoimmunitario anti-insulare che attraverso un processo infiammatorio infiltrativo – noto come insulite – determina la morte delle beta cellule pancreatiche e quindi l'insorgenza del DM1<sup>(10)</sup>.

Gli autoanticorpi attualmente di riferimento sono quelli specifici contro le insule pancreatiche (ICA, islet cell antibodies), insulina (IAA), glutammato decarbossilasi (GADA), antigene insulare 2 (IA2A) ed il trasportatore di zinco specifico per le insule (ZnT8A)<sup>(11)</sup>.

La ricerca degli autoanticorpi contro le insule pancreatiche combinato con la valutazione del rischio genetico può identificare la maggior parte dei bambini che svilupperanno il DM1, quando ancora hanno una funzione delle cellule  $\beta$  sufficiente per controllare la concentrazione del glucosio senza necessità di insulina.

Oltre il 90% dei bambini affetti da DM1 presenta autoanticorpi contro almeno un antigene specifico per le insule al momento della diagnosi e questi possono comparire anni prima della diagnosi clinica di DM1. Il primo autoanticorpo a comparire è l'IAA, con un picco di incidenza intorno ai dodici mesi<sup>(12,13)</sup>. Fino al 90% dei bambini con un singolo tipo di autoanticorpo specifico per le insule non progredisce verso il DM1, ma la sierconversione alla presenza di due o più autoanticorpi comporta un rischio clinico dell'84% di DM1 all'età di 18 anni<sup>(14)</sup>.

Il riscontro degli autoanticorpi contro le cellule beta e la loro combinazione è considerata la principale modalità tramite la quale prevedere la progressione del DM1<sup>(10,11)</sup>.

Nella vita reale, è ora possibile eseguire test affidabili per due o tre autoanticorpi (tipicamente anti-corpi contro GAD, IA2 e ZnT8) su soli 4 $\mu$ l di sangue. Ciò consente il rilevamento affidabile degli autoanticorpi anti-insule da macchie di sangue essiccato su carta da filtro o piccoli campioni capillari che possono essere ottenuti a casa o in altri contesti comunitari e inviati per posta al laboratorio. L'esperienza dello studio TrialNet Pathway to Prevention, che ha esaminato più di 200.000 persone di età compresa tra 2,5 e 45 anni imparentate con un bambino con DM1, ha indicato che il 3,8% era positivo per un singolo autoanticorpo e il 3% era positivo per più di un autoanticorpo. Nella popo-

lazione generale, i tassi sono dello 0,3%, cioè circa un decimo di questi<sup>(15)</sup>.

I bambini identificati come positivi per un singolo autoanticorpo e quelli che sono positivi per più autoanticorpi e normoglicemici dovranno essere inseriti in un programma di monitoraggio.

## Quali sono le terapie attualmente disponibili

Ma come potrà essere raggiunto – come recita il testo di Legge – “l'obiettivo di prevenire l'insorgenza di chetoacidosi in soggetti affetti da DM1 e di rallentare la progressione della malattia mediante l'impiego delle terapie disponibili”?

Purtroppo, ad oggi il DM1 non si può prevenire, in quanto sono ancora poco chiari i fattori di rischio che – interagendo con la predisposizione genetica – scatenano la reazione autoimmunitaria. Fra questi vanno considerati fattori geografici difficilmente modificabili: è ben noto come l'incidenza di DM1 aumenti man mano che ci si sposta dall'equatore: l'incidenza più alta si registra nei paesi del nord Europa (es. Finlandia), con l'eccezione della Sardegna che presenta una delle incidenze più alte del mondo. E poi fattori infettivi (in particolare infezioni da enterovirus, ma anche Epstein-Barr, coxsackie virus, citomegalovirus, morbillo, parotite, influenza), fattori dietetici (consumo precoce di latte vaccino contenente l'albumina sierica bovina e/o cereali), modificazioni del microbiota<sup>(16)</sup>.

Si ritiene che attraverso la trasmissione di geni correlati alla risposta immunitaria, si trasmetta una “predisposizione alla malattia”, che poi “si attiva” in seguito ad un banale contatto con comuni agenti infettivi o dietetici, determinando una reazione verso le cellule beta del pancreas, che vengono distrutte, con una progressiva riduzione della produzione di insulina. La malattia diabetica diventa sintomatica quando la massa delle cellule beta raggiunge una soglia critica, che si stima essere un residuo del 20-30% del patrimonio normale. Un siffatto modello di malattia con distruzione autoimmune presintomatica delle cellule  $\beta$  identificata dalla presenza di autoanticorpi specifici per le isole sollecita la ricerca sul come intervenire precocemente, prima dell'esordio clinico del DM1, massimizzando la conservazione delle  $\beta$ -cellule.

È possibile definire le tre fasi che caratterizzano i soggetti affetti da “DM1 preclinico” (Figura 1), dun-

que ad elevato rischio di sviluppare DM1 per la presenza di due o più autoanticorpi specifici per le insule, in<sup>(17)</sup>:

- stadio 1 “fase asintomatica”: presenza di 2 più anticorpi con concentrazioni di glucosio del tutto normali;
- stadio 2 “alterazioni metaboliche precoci con stato asintomatico”: il quadro mostra una progressione con disglicemia;
- stadio 3 “diabete clinico”: la glicemia raggiunge i criteri standard per la diagnosi clinica di DM1.

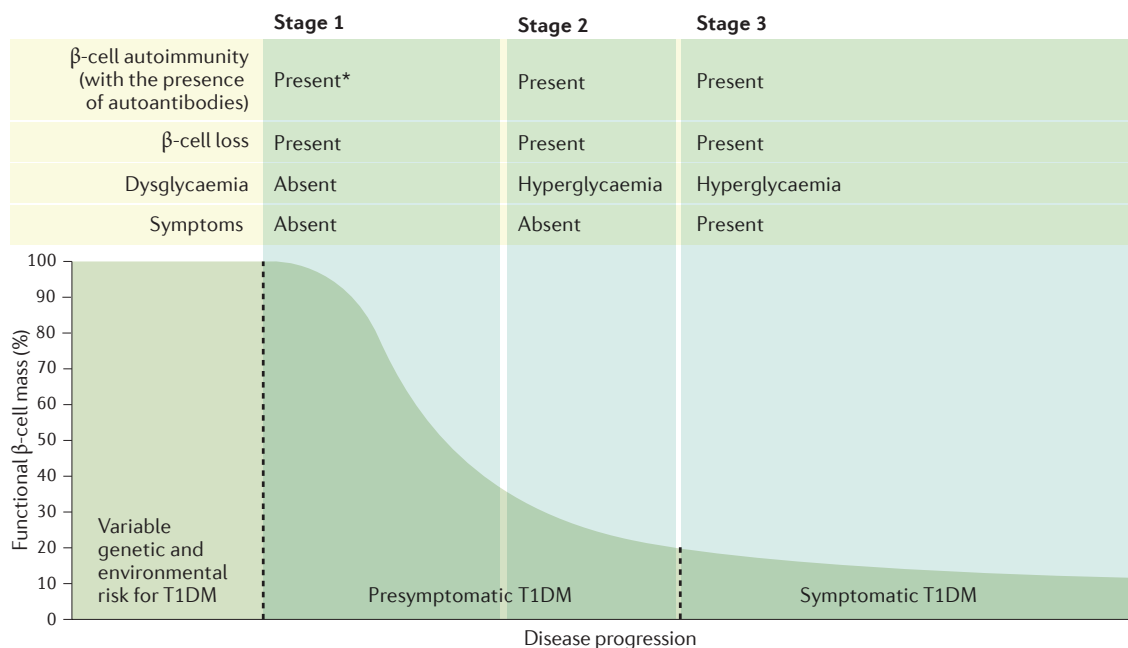
Considerando poi il timing della possibile prevenzione, possiamo distinguere<sup>(18, 19)</sup>:

- prevenzione primaria: è quella da realizzarsi in epoca antecedente allo sviluppo del processo autoimmune, sostanzialmente in età neonatale o comunque non oltre il primo anno; mira a prevenire l’insorgenza di autoimmunità contro le cellule beta in individui asintomatici ad alto rischio di DM1;
- prevenzione secondaria: interviene a processo autoimmune già avviato e si applica a soggetti identificati come positivi allo screening per autoanticorpi a specificità insulare; ha come obiettivo arrestare i processi autoimmuni ed eventualmente evitare l’insorgenza clinica del diabete;

- prevenzione terziaria: la prevenzione terziaria si identifica nella preservazione della funzione beta-cellulare residua ancora presente una volta esordita la malattia.

Tante sono le linee di ricerca in corso per rendere possibile la prevenzione, che riportiamo in modo sintetico senza approfondire<sup>(19)</sup>:

- in prevenzione primaria: immunoterapia con la somministrazione orale di insulina<sup>(20)</sup>, intervento su fattori ambientali<sup>(21)</sup> come esposizione precoce a probiotici, latte vaccino idrolizzato introduzione tardiva di glutine (dopo i 9 mesi di età), intervento con vitamina D, intervento dietetico con omega 3, assunzione di acidi grassi polinsaturi (PUFAs);
- in prevenzione secondaria: utilizzo di anticorpi monoclonali, somministrazione protratta di basse dosi di insulina (sottocute, orale o intranasale), l’approccio antigene-specifico basato sulla somministrazione di GAD coniugato a idrossido di alluminio, basse dosi di ciclosporina, uso di nicotinamide;
- in prevenzione terziaria: trattamenti immunomodulanti come la globulina anti-timociti (ATG) eventualmente combinata con il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF), anticorpi



\* L’autoimmunità diretta alle cellule β, caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi diretti contro gli autoantigeni delle cellule β, è solitamente presente mesi o anni prima dell’inizio della perdita delle cellule β.

**Figura 1 |** Gli stadi del DM1. Modificato da Katsarou A., Gudbjörnsdóttir S., Rawshani A. et al. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers 3, 17016 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>.

monoclonali rituximab (anti-CD20) e teplizumab (anti-CD3), abatacept (CTLA4-Ig), alefacept (anti-CD2), etanercept (anti-TNF $\alpha$ ), utilizzo di alfa-1 antitripsina (AAT), uso di IL-2, utilizzo di ciclosporina ad alte dosi, associazione di basse dosi di ciclosporina con metotrexate. Vi sono poi alcuni farmaci, attualmente in commercio con altre indicazioni cliniche, in corso di valutazione nel DM1 di recente diagnosi, che sembrano avere un effetto protettivo sulle  $\beta$ -cellule, migliorandone la sopravvivenza e favorendone la rigenerazione: il verapamil, l'associazione di sitagliptin e di inibitori di pompa protonica, la vitamina D.

Seppur relativa ad una popolazione adulta, merita di essere segnalata una recente lettera pubblicata sul *New England Journal of Medicine* dal titolo "Sema-*maglutide in Early Type 1 Diabetes*" in cui la semaglutide viene associata all'insulina basal/bolus in una decina di pazienti adulti con DM1 esordito da meno di 3 mesi, con completa sospensione della insulina prandiale in tutti e 10 i pazienti entro 3 mesi, e sospensione anche di quella basale in 7 pazienti dopo 6 mesi di trattamento, con mantenimento di adeguato controllo glicemico<sup>(23)</sup>.

È ragionevole ritenere che a fronte di tanti potenziali trattamenti, considerando la complessità dei meccanismi immunologici non ancora del tutto noti, potrebbe risultare vincente combinare più trattamenti in modo da agire contemporaneamente su più bersagli, e allo stesso tempo identificare biomarcatori che permettano di selezionare meglio quale sia popolazione più indicata per ciascun trattamento.

## L'anticorpo monoclonale teplizumab

Oggi, autunno 2023, l'unica "terapia" ufficialmente disponibile per ritardare di circa 2 anni l'esordio del diabete di tipo 1 in pazienti con DM1 preclinico è il teplizumab (nome commerciale Tzield), approvato dalla FDA il 17 novembre 2022<sup>(22)</sup>, ma non ancora da EMA. Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato della classe IgG1 che reagisce su una parte di un complesso molecolare espresso sui linfociti T - CD3, ritardando così di circa 2 anni l'esordio clinico del DM1 nei pazienti in stadio 2 della malattia, definito dalla presenza di due o più autoanticorpi e disglucemia.

Attualmente sono candidabili al trattamento i soggetti con età  $\geq 8$  anni, con almeno due auto anticor-

pi, che abbiano una condizione di "disglucemia" (glicemia a digiuno  $\geq 110$  mg/dL e  $< 125$  mg/dL, glicemia  $\geq 140$  mg/dL e  $< 200$  mg/dL a due ore dopo OGTT o un valore di glicemia  $\geq 200$  mg/dL al tempo 30, 60 o 90 minuti durante OGTT).

Il farmaco prevede la somministrazione intravenosa quotidiana, in tempo minimo 30 minuti, per 14 giorni consecutivi con una dose proporzionale alla superficie corporea. Gli effetti avversi associati al farmaco sono legati al suo meccanismo di azione e non sono trascurabili. Le reazioni avverse più comuni ( $> 10\%$ ) sono state linfopenia, rash, leucopenia e cefalea. La possibile Sindrome da rilascio di citochine (CRS) pone indicazione ad una premedicazione. E poi sono da considerare reazioni di ipersensibilità: malattia da siero, angioedema, orticaria, rash, vomito e broncospasmo, come anche potenziali nuove infezioni o riattivazione di infezioni come quella da Epstein Barr Virus (EBV).

Infine, teplizumab può interferire con la risposta immunitaria alla vaccinazione e diminuirne l'efficacia, per cui si devono somministrare tutte le vaccinazioni indicate all'età prima di iniziare il trattamento.

Come già detto sopra, il farmaco non è ancora disponibile in Europa e al momento, quindi, non è possibile accedere a questo trattamento. Non va poi trascurato il costo, stimato in 13.840 dollari a fiala, quindi di 193.900 dollari a trattamento<sup>(24)</sup>, che certamente creerà problemi di accessibilità e di sostenibilità per i Sistemi Sanitari, e allo stesso tempo renderà ineludibile una stretta selezione di candidati con caratteristiche tali da prevederne una ragionevole efficacia.

Certamente ritardare l'esordio clinico del DM1 prolunga il periodo di una vita libera dal peso del monitoraggio glicemico quotidiano, dalle sfide quotidiane dietetiche e fisiche, dalle iniezioni multiple di insulina e dal rischio di ipoglicemia. Inoltre, le concentrazioni di glucosio durante questo periodo "preclinico" senza trattamento insulinico sono – per definizione – al di sotto della soglia che contribuisce al rischio di complicanze a lungo termine, con conseguenti benefici prolungati riducendo l'esposizione precoce a livelli elevati di glucosio.

Va poi considerato che quando i pazienti progrediscono nella malattia sino a richiedere insulina, la conservazione anche limitata della funzione residua delle cellule  $\beta$  è associata a una minore ipoglicemia e a un migliore controllo del glucosio [come indicato da valori di emoglobina glicosilata (HbA1c)] e a una riduzione del rischio di complicazioni a lungo

termine come la retinopatia<sup>(25,26)</sup>. Certamente l'identificazione dei pazienti in uno stadio preclinico di DM1 aiuta a ridurre fino al 90% nei bambini di età inferiore ai 5 anni l'esordio con chetoacidosi, condizione associata a deficit neurocognitivi<sup>(27)</sup> dando poi alle famiglie il tempo di accettare – per quanto possibile – la diagnosi ed essere istruiti alla terapia insulinica e al monitoraggio della glicemia in un ambiente ambulatoriale tranquillo, senza essere presati dall'urgenza di uno scompenso metabolico<sup>(28)</sup>. In ultimo, considerando che il controllo metabolico migliora dopo i 25 anni<sup>(29)</sup>, presumibilmente grazie a una maggiore maturità e a uno stile di vita più regolare, è probabile che ritardare l'età alla quale risulta indifferibile il trattamento con insulina contribuisca sostanzialmente a ridurre la complessiva esposizione iperglicemica che caratterizzerà tutto il resto della vita. Quindi una identificazione preclinica dei pazienti a rischio di sviluppare DM1 può migliorare la qualità della vita per il paziente, portare ad un contenimento dei costi per il Sistema Sanitario, oltre che aprire nuovi scenari nella ricerca scientifica e nella clinica.

## Diabete mellito tipo 1 e celiachia

Sino ad ora abbiamo volutamente preferito dare più spazio al DM1; prendiamo ora in considerazione alcuni aspetti dell'altra malattia contemplata nella legge, la celiachia (CD) e i suoi rapporti con il DM1.

La CD è una patologia di tipo autoimmune scatenata dall'ingestione di glutine in soggetti geneticamente predisposti. Si tratta di una patologia primariamente localizzata nell'intestino tenue le cui cause necessarie sono:

- l'ingestione del glutine con la dieta;
- la presenza dei geni predisponenti DQ2 e/o DQ8 legati al sistema di istocompatibilità Human Leucocyte Antigens (HLA)<sup>(30,31)</sup>. In Italia colpisce circa l'1% della popolazione generale. In media, ogni anno vengono effettuate circa 9.000 diagnosi con una prevalenza della malattia del 0,41%. Dai dati 2021 in Italia risultano diagnosticati 241.729 persone affette da CD di cui il 70% (168.385) appartenenti alla popolazione femminile ed il restante 30% (73.344) a quella maschile. Ancora sconosciuti ad oggi gli eventi che determinano lo sviluppo della malattia<sup>(32)</sup>.

Si possono avere quattro forme:

- la forma classica si sviluppa nei primi tre anni di vita, dopo una latenza di alcuni mesi dall'introduzione di cereali contenenti glutine con lo svezzamento;
- la forma non classica interessa bambini di età superiore ai tre anni; è caratterizzata da sintomatologia intestinale aspecifica (es. dolori addominali ricorrenti, stomatite aftosa ricorrente, stitichezza) e/o manifestazioni extra-intestinali;
- la forma silente, in assenza di sintomi, viene individuata a seguito di screening sierologico in soggetti a rischio;
- la forma potenziale, caratterizzata da un pattern sierologico tipico, in presenza di un quadro istologico intestinale normale o solo lievemente alterato<sup>(33)</sup>.

La concomitanza relativamente comune del DM1 e della CD – pur con una prevalenza nettamente differente (0,5 % per il DM1, 1% per la CD) – suggerisce che questi disturbi condividono eziologia e patogenesi comuni. Studi epidemiologici rilevano la presenza di CD in percentuali che vanno dall' 1,4% al 24,5 % dei bambini affetti da DM1. Per questo, viene raccomandato lo screening per malattia celiaca nei bambini con DM1<sup>(31)</sup>.

Studi di prevalenza condotti in tutto il mondo hanno stabilito un aumento sostanziale della prevalenza della CD nei pazienti con DM1. Circa due terzi dei pazienti con DM1 e CD sono asintomatici per CD al momento della diagnosi. La CD è risultata essere un fattore di rischio indipendente per complicanze micro e macrovascolari, così come per una maggiore morbilità nei pazienti con DM1<sup>(34)</sup>.

DM1 e CD sono fortemente legati agli antigeni linfocitari umani ad alto rischio strettamente correlati (HLA-DR-DQ). Le molecole HLA ad alto rischio si legano a frammenti specifici di glutine o agli autoantigeni delle isole e presentano questi antigeni alle cellule T antigene-sensibili. In un ambiente proinfiammatorio appropriato, la risposta autoimmune provoca la distruzione degli enterociti intestinali e/o delle cellule beta pancreatiche. Studi prospettici su neonati geneticamente predisposti al DM1 e alla CD hanno dimostrato che la positività anticorpale verso entrambi i disturbi inizia nei primi 1-3 anni di vita. Le infezioni virali e l'esposizione precoce al glutine o al latte vaccino nella dieta infantile sono state implicate nella patogenesi della malattia<sup>(35)</sup>.

Per quanto detto come non pensare alla complessità gestionale di un piccolo paziente con diabete

autoimmune e celiachia? Alla luce della sua diatesi autoimmune, sarà indispensabile associare una sorveglianza anche per la potenziale insorgenza di patologie autoimmuni, come quelle tiroidee, le sindromi poliendocrine, la gastrite atrofica, il morbo di Addison.

Nel concludere questa rassegna, riteniamo che questo intervento normativo intercetti il bisogno che nasce dagli sviluppi più recenti della ricerca, cogliendo la necessità di identificare da subito i pazienti a rischio di DM1 e celiachia nella prospettiva di una efficace terapia precoce o in futuro della prevenzione di queste malattie autoimmuni.

## Bibliografia

1. 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 n. 226 del 27-9-2023) - <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/09/27/23G00140/sg>.
2. Atto Camera: 622: "Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l'individuazione del diabete di tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica" (622) - <https://www.camera.it/leg19/126?tab=&leg=19&idDocumento=622&se-de=&tipo=>.
3. Ministero della Salute Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria Ufficio 8 Legge 16 marzo 1987, n. 115, recante "Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito" Relazione 2021 Stato delle conoscenze e delle nuove acquisizioni in tema di diabete mellito - [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3229\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3229_allegato.pdf).
4. Assistenza Diabetologica in età Pediatrica in Italia - Manuale operativo per l'applicazione del "Piano sulla Malattia Diabetica" in età pediatrica - Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica <http://www.siedp.it/clients/www.siedp.it/public/files/Assist.Diabetologica.pdf>.
5. Senato della Repubblica N. 801 DISEGNO DI LEGGE - COMUNICATO ALLA PRESIDENZA IL 14 LUGLIO 2023 <https://www.diabete.com/wp-content/uploads/2023/07/DDL-801-SBROLLINI-DL-Diabete-Eta-Evolutiva-min.pdf>.
6. IDF Diabetes Atlas 10th edition [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf).
7. Registro italiano del diabete tipo 1 (RID1) - <https://www.epicentro.iss.it/ben/2014/giugno/2>.
8. D'Souza D, Empringham J, Pechlivanoglou P, Uleryk EM, Cohen E, Shulman R. Incidence of Diabetes in Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 6:e2321281. Published 2023 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.21281, 2023.
9. Gesuita R, Rabbone I, Marconi V, et al. Trends and cyclic variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in two Italian regions over 33 years and during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Obes Metab* 25:1698-1703. doi:10.1111/dom.15024, 2023.
10. Falorni A. Autoanticorpi anti-insulina pancreatica nel Diabete Mellito di Tipo 1 e nel latent autoimmune diabetes in adults (LADA) - Gruppo di Studio intersocietario SIBioC-SIMeL Diabete mellito - RIMeL / IJLaM 2009; 5.
11. Dayan CM, Besser REJ, Oram RA, et al. Preventing type 1 diabetes in childhood. *Science* 373(6554):506-510. doi:10.1126/science.abi4742, 2021.
12. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia* 58:980-987. doi:10.1007/s00125-015-3514-y, 2015.
13. Winkler C, Jolink M, Knopff A, et al. Age, HLA, and Sex Define a Marked Risk of Organ-Specific Autoimmunity in First-Degree Relatives of Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 42:1684-1691. doi:10.2337/dc19-0315, 2019.
14. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 309:2473-2479. doi:10.1001/jama.2013.6285, 2013.
15. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 323:339-351. doi:10.1001/jama.2019.21565, 2020.
16. Ministero della salute - Alimentazione e malattie croniche non trasmissibili: Diabete mellito tipo 1 - <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioContenutiNutrizione.jsp?lingua=italiano&id=5546&area=nutrizione&menu=croniche&tab=1>.
17. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 38:1964-1974. doi:10.2337/dc15-1419, 2015.
18. Ministero della Salute - PREVENZIONE DEL DIABETE DI TIPO 1 - [http://www.ministerosalute.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1218\\_ulterioriallegati\\_ulterioreallegato\\_0\\_alleg.pdf](http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1218_ulterioriallegati_ulterioreallegato_0_alleg.pdf).
19. Nigi L, Formichi C & Dotta F. La prevenzione del diabete mellito di tipo 1. *L'Endocrinologo* 23, 357-363 <https://doi.org/10.1007/s40619-022-01126-0>, 2022.
20. Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, et al. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *JAMA* 313:1541-1549. doi:10.1001/jama.2015.2928, 2015.
21. TEDDY Study Group. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study: study design. *Pediatr Diabetes* 8:286-298. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00269.x, 2007.
22. FDA Approves First Drug That Can Delay Onset of Type 1 Diabetes <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-can-delay-onset-type-1-diabetes>, 2022.
23. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H. Semaglutide in Early Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 389:958-959. doi:10.1056/NEJMc2302677, 2023.
24. Provention prices diabetes drug above analysts' estimates at \$13,850/vial - Reuters - <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/provention-bio-diabetes-drug-cost-13850vial-2022-11-18/>.
25. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 26:832-836. doi:10.2337/diacare.26.3.832, 2003.

26. Jeyam A, Colhoun H, McGurnaghan S, et al. Clinical Impact of Residual C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes on Glycemia and Microvascular Complications [published correction appears in Diabetes Care] [published correction appears in Diabetes Care 44:1072]. *Diabetes Care*. 2021;44(2):390-398. doi:10.2337/dc20-0567, 2021.
27. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 43:2768-2775. doi:10.2337/dc20-0187, 2020.
28. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. *Diabetes Care* 34:2347-2352. doi:10.2337/dc11-1026, 2011.
29. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018 [published correction appears in Diabetes Technol Ther 21:230]. *Diabetes Technol Ther* 21:66-72. doi:10.1089/dia.2018.0384, 2019.
30. Relazione annuale al Parlamento sulla celiachia - Anno 2021 - Ministero della Salute Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione - <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioPubblicazioniNutrizione.jsp?lingua=italiano&id=3308>, 2022.
31. Jalilian M, Jalali R. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes: A review. *Diabetes Metab Syndr* 15:969-974. doi:10.1016/j.dsx.2021.04.023, 2021.
32. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, Guandalini S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. *BMJ Open* 6:e009163 doi:10.1136/bmjopen-2015-009163, 2016.
33. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease. [https://www.espghan.org/dam/jcr:a82023ac-c7e6-45f9-8864-e5ee5c37058/2020\\_New\\_Guidelines\\_for\\_the\\_Diagnosis\\_of\\_Paediatric\\_Coeliac\\_Disease.\\_ESPGHAN\\_Advice\\_Guide.pdf](https://www.espghan.org/dam/jcr:a82023ac-c7e6-45f9-8864-e5ee5c37058/2020_New_Guidelines_for_the_Diagnosis_of_Paediatric_Coeliac_Disease._ESPGHAN_Advice_Guide.pdf), 2020.
34. Weiss B, Pinhas-Hamiel O. Celiac Disease and Diabetes: When to Test and Treat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 64:175-179. doi:10.1097/MPG.0000000000001388, 2017.
35. Goodwin G. Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms. *Horm Res Paediatr* 92:285-292. doi:10.1159/000503142, 2019.