

**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**

Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

IRCCS Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

POLICLINICO DI
SANT'ORSOLA



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dipartimento Medico chirurgico delle malattie digestive, epatiche ed endocrino-metaboliche

Unità Operativa Endocrinologia, prevenzione e cura del diabete

Bologna 25 luglio 2023

**Alla cortese attenzione della
Segreteria 10a Commissione
Affari sociali, sanità, lavoro pubblico e privato, previdenza sociale
Senato della Repubblica
Piazza Madama, 2 - 00186 ROMA**

Parere su Disegno di legge Atto Senato n. 727

Il Disegno di legge Atto Senato n. 727 XIX Legislatura intitolato: "Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l'individuazione del diabete di tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica" Titolo breve: "Diagnosi e prevenzione diabete tipo 1 e celiachia", per l'argomento di mia competenza essendo il sottoscritto endocrinologo/diabetologo e non gastroenterologo, si propone 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, adottando un programma pluriennale di screening su base nazionale nella popolazione pediatrica per l'individuazione degli anticorpi del diabete di tipo 1 (DM1), a decorrere dall'anno 2024.

I dati relativi all'incidenza del diabete tipo 1 in età pediatrica vedono l'Italia inserita nei paesi europei con incidenza intermedia, compresa fra 10 e 20 casi/100000 ab/anno (Ogle 2022), con maggiore presenza al Nord e minore al Centro-Sud se si eccettua la Sardegna che, come per tante altre patologie autoimmuni, è la regione a massima incidenza nel nostro paese con 45 casi/100000 abitanti/anno (Songini 2017). Negli ultimi anni i dati sembrano inoltre concordi nell'evidenziare un aumento epidemiologico del DM1 con alcune regioni del Sud che sembrano avere un'incidenza sovrapponibile a quella riscontrata nel Nord del nostro paese come confermano i dati del Veneto (anni 2015-2020): 19.7/100000 ab/anno quando comparati a quelli della Calabria (anni 2019-2021): 20.9/100000 ab/anno (Maffeis 2021, Passanisi 2022).

La patologia diabetica di eziologia autoimmunitaria in età infantile ed adolescenziale rappresenta un evento altamente drammatico per il soggetto affetto e per i familiari che vivono con lo stesso a causa del repentino stato iperglicemico che si viene ad instaurare non raramente evolvente verso il coma chetoacidotico, specialmente in caso di esordio verificatosi in età prescolare (Rabbone 2020). Da qui la

urgente necessità di una terapia che prevede a tutt'oggi l'impiego per il restante periodo della vita di insulina e di metodologie di monitoraggio glicemico per evitare sbalzi glicemici legati all'incapacità del pancreas di secernere insulina da un lato, e dall'altro di sovradosare l'insulina esogena inducendo pericolosi stati ipoglicemici. Vi è pertanto, mai come ora, la stringente necessità di cercare di anticipare la comparsa della sintomatologia clinica del DM1 misurando la presenza nel torrente ematico di anticorpi che sono veri e propri marcatori di patologia (Kakleas 2015). Una capacità di anticipare la comparsa di malattia mediante il dosaggio di anticorpi non solo ridurrebbe la crisi generata dalla mancanza acuta di insulina con la frequente evoluzione in coma chetoacidotico, ma permetterebbe di mettere a punto terapie in grado di rallentare l'evoluzione dello stato patologico in malattia conclamata, quand'anche di mandarlo in completa remissione attraverso strategie che potranno rendersi disponibili nel medio-lungo termine (Warshauer 2020).

Il Disegno di legge n. 727 pertanto cerca di affrontare un problema relevantissimo e cogente, di immediato impatto su giovani pazienti e sulle loro famiglie. Quindi, il Disegno stesso rappresenta, quando portato in azione, un sicuro avanzamento nella diagnosi e cura di molti bambine/i ed adolescenti italiane/i. L'efficacia dello stesso nel miglioramento degli standard di diagnosi e cura italiani è pertanto fuori discussione.

Riguardo al Disegno stesso ci sono alcuni punti che vanno discussi in dettaglio e che ci permettiamo di segnalare:

- Vanno definiti gli anticorpi che saranno oggetto di screening. E' ben noto che gli anticorpi associati al DM1 sono molteplici (di seguito nominati: anticorpi anti-GAD; anticorpi anti-insulina, anticorpi anti ZnT8, anticorpi IA2, anticorpi anti-insula). Anche se è stato descritto un ricorrente ordine temporale di loro comparsa nel sangue, e la maggior associazione con alcuni di essi, come gli anticorpi anti-ZnT8 e Anti-IA2, il medesimo ordine temporale non sempre viene rispettato nei singoli individui (Pollanen 2020). Pertanto sarebbe opportuno che lo screening anticorpale fosse il più esteso possibile riguardo la tipologia degli anticorpi.
- Va definita la fascia di età dei soggetti allo screening. E' importante a nostro parere che venga assicurato lo screening fin dalla più tenera età (un anno di vita), poiché usualmente la comparsa di anticorpi si verifica precocemente nei soggetti predisposti (Ziegler 2013), anticipando di alcuni anni l'insorgenza di malattia (mediana di 3 anni e ampia variabilità interindividuale). Tuttavia, anche se la comparsa del DM1 riguarda tutte le età con un picco di insorgenza riportato in molti studi di popolazione tra i 10 e 14 anni (Libman 2022), il drammatico esordio della malattia è sicuramente più impattante, come già sottolineato, fino all'età di 12-14 anni. Pertanto, se le

risorse per lo screening dovessero essere contenute, pur auspicando l'effettuarsi dello stesso fino ai 18 anni, un limite tra i 12 e i 14 anni potrebbe essere accettabile.

- Va infine certamente garantito lo stanziamento di un fondo economico che renda fattibile l'estensione dello screening di cui sopra: a questo proposito suggeriamo lo screening da effettuarsi con singola goccia di sangue (*dried blood spot*), piuttosto che con il più costoso e maggiormente invasivo prelievo venoso (Simmons 2016).

Riferimenti bibliografici

Libman I, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022

Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, Klatman EL, Patterson CC Global estimates of incidence of T1D in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition, 2022

Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*. 2015 Sep;14(9):781-97. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.002.

Maffeis C, Mancioffi V, Piona C, Avossa F, Fedeli U, Marigliano M. Type 1 diabetes prevalence and incidence rates in the pediatric population of Veneto Region (Italy) in 2015-2020. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Sep;179:109020. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109020.

Passanisi S, Salzano G, Aloe M, Bombaci B, Citriniti F, De Berardinis F, De Marco R, Lazzaro N, Lia MC, Lia R, Mammì F, Stamati FA, Toscano RMR, Ventrici C, Iafusco D, Lombardo F. Increasing trend of type 1 diabetes incidence in the pediatric population of the Calabria region in 2019-2021. *Ital J Pediatr*. 2022 May 4;48(1):66. doi: 10.1186/s13052-022-01264-z.

Pöllänen PM, Ryhänen SJ, Toppari J, Ilonen J, Vähäsalo P, Veijola R, Siljander H, Knip M. 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. doi: 10.1210/clinem/dgaa624.

Rabbone I, Maltoni G, Tinti D, Zucchini S, Cherubini V, Bonfanti R, Scaramuzza A; Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Diabetic ketoacidosis at the onset of disease during a national awareness campaign: a 2-year observational study in children aged 0-18 years. Arch Dis Child. 2020 Apr;105(4):363-366. doi: 10.1136/archdischild-2019-316903.

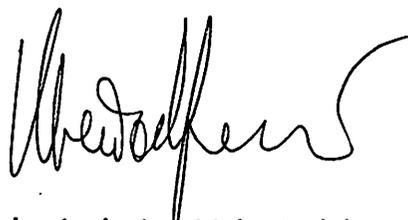
Simmons KM, Alkanani AK, McDaniel KA, Goynes C, Miao D, Zhao Z, Yu L, Michels AW. Islet Autoantibody Measurements from Dried Blood Spots on Filter Paper Strongly Correlate to Serum Levels. PLoS One. 2016 Nov 15;11(11):e0166213. doi: 10.1371/journal.pone.0166213.

Songini M, Mannu C, Targhetta C, Bruno G. Type 1 diabetes in Sardinia: facts and hypotheses in the context of worldwide epidemiological data. Acta Diabetol. 2017 Jan;54(1):9-17. doi: 10.1007/s00592-016-0909-2.

Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New Frontiers in the Treatment of Type 1 Diabetes. Cell Metab. 2020 Jan 7;31(1):46-61. doi: 10.1016/j.cmet.2019.11.017.

Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, Winkler C, Ilonen J, Veijola R, Knip M, Bonifacio E, Eisenbarth GS. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. JAMA. 2013 Jun 19;309(23):2473-9. doi: 10.1001/jama.2013.6285.

Prof. Uberto Pagotto



Professore Ordinario di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Editor-in-Chief del Journal of Endocrinological Investigation
Direttore dell'UOC Endocrinologia e Prevenzione e Cura del Diabete
IRCCS Policlinico di S.Orsola
Via A. Massarenti, 9 I-40138, Bologna
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC),
Alma Mater Studiorum-Università di Bologna
Tel: 051 2145250; Fax: 051 2143009
E-mail: uberto.pagotto@unibo.it