

**Periodico SiMPeF**  
**Maggio 2024**  
**Numero 58**  
**Milano**

**ACCORDO COLLETTIVO NAZIONALE**  
**PEDIATRIA DI LIBERA SCELTA**

Dopo alcuni mesi di convocazioni al tavolo di contrattazioni con SISAC e i 3 sindacati rappresentativi è stata firmata l'ipotesi dell'ACN per il triennio 2019-2021. L'iter prevede che in breve, circa un paio di mesi, l'accordo venga confermato e pubblicato senza ulteriori modifiche. Un accordo magari non rivoluzionario ma nel complesso nemmeno deludente che pone, si spera, le basi per futuri proficui confronti.

Purtroppo la nostra storica battaglia per **alzare l'età di competenza a 18 anni** dovrà proseguire nel prossimo ACN, in quanto nonostante tutte le parti si siano mostrate inizialmente favorevoli all'idea non è poi stato possibile neanche affrontare l'argomento a questo tavolo in quanto tema non contenuto nell'atto di indirizzo.

La maggior parte delle energie è stata dedicata a ridefinire **il rapporto ottimale e il massimale**.

Per quanto riguarda il rapporto ottimale l'ACN prevede che in assenza di accordi integrativi regionali per la determinazione degli ambiti da considerare carenti si applichi il seguente calcolo: numero dei bambini residenti di anni inferiore a 6 anni sommato al 70% dei bambini di anni 7-13+ 365 giorni. In esito a tale calcolo si procede ad inserimento di **un pediatra ogni 850 bambini** (e frazioni sup a 450).

A causa delle note differenze territoriali ma anche di distribuzione dei pazienti 6-14enni, che in alcune regioni sono iscritti soprattutto con i medici di base, **rimane la possibilità di modulare il rapporto ottimale a livello regionale** al fine di poter ragionare a un tavolo più focalizzato sulle realtà territoriali specifiche.

Il **massimale** invece rimane a **1000** senza però la differenziazione fra scelte a tempo determinato o indeterminato.

Anche in questo caso eventuali **deroghe al massimale** potranno essere attivate dall'Azienda in relazione a particolari situazioni locali o assetti organizzativi.

**L'orario minimo di apertura** degli studi si adegua quindi a questo nuovo massimale e quindi l'ACN specifica che sia

Fino a 250 pazienti	5 ore
Da 251 a 500	10 ore
Da 501 a 750	15 ore
Da 751 a 1000	18 ore

Parliamo ora **dell'adeguamento salariale**.

La quota capitaria passerà da 86,31 euro a 87,92 euro grazie a un incremento di 1,61 euro per paziente anno. Per quanto riguarda invece la quota variabile avremo un ulteriore aumento (dopo quello del precedente accordo) che porterà la quota del governo clinico a 9.79 euro a paziente grazie all' aumento di 3,54 euro.

Gli arretrati saranno quindi così calcolati

1,63 euro / pz / anno per il 2019,

2,64 euro / pz / anno per il 2020

5,15 euro / pz / anno per il triennio 2021-2023, che comprendono l'aumento sia della quota Capitalia che della quota di governo clinico

## ACCORDO INTEGRATIVO REGIONALE LOMBARDIA

Siamo grati di essere una delle poche regioni a firmare l'AIR, tuttavia rimane impossibile riuscire a firmarlo in tempi ragionevoli... Anche quest'anno l'accordo che è già pronto e che contiene anche il progetto di governo clinico è al momento in stallo a causa del cambio ai vertici dovuto al pensionamento del dottor Cassavia.

Rimaniamo in trepidante attesa di essere nuovamente convocati

## SCREENING DIABETE E CELIACHIA

Una Spada di Damocle o un'opportunità?

Come già noto è partito in 4 regioni italiane d'Italia **uno studio pilota** propedeutico per lo screening sulla popolazione pediatrica per la diagnosi precoce del diabete di tipo 1 e della celiachia al fine di prevenire l'esordio con chetoacidosi e di modificare l'andamento del diabete con le nuove terapie disponibili e di porre diagnosi precoce di celiachia.

Lo studio si basa sulla ricerca a specifiche età degli anticorpi anti-cellule beta del pancreas e degli anticorpi anti-transglutaminasi IgA e IgG e sulla ricerca dei geni di predisposizione della celiachia HLA DQ2 e DQ8.

A tutt'oggi sono partiti i prelievi in Lombardia nelle ATS di Bergamo, Brescia, Insubria e Monza e Brianza e a breve dovrebbe partire la distribuzione dei kit per prelievo anche nell'ATS città di Milano.

Sono state segnalate alcune criticità nell'esecuzione del microprelievo, ma pare che ciò non riguardi i prelievi provenienti dalla Lombardia che sembrano essere eseguiti perfettamente!

Allego due interessanti articoli di Medico e Bambino che forniscono informazioni e spunti di discussione sui pro e contro di questo screening.

# Screening e comunicazione

DANTE BARONCIANI

Laboratorio della Conoscenza "Carlo Corchia"

Fino a qualche anno orsono si registrava un ampio consenso relativo ai criteri di valutazione degli screening di popolazione: quelli proposti da Wilson e Jungner nel 1968<sup>1</sup> (Tabella I) su richiesta dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, erano ampiamente utilizzati al fine di definire l'adozione o meno di uno screening.

Negli ultimi anni si sono verificati due fenomeni che, di fatto, hanno messo in discussione quei criteri: da un lato lo sviluppo delle tecnologie genomiche, che ha permesso l'individuazione di fattori predisponenti per diverse patologie, dall'altro un movimento di opinione che rivendica il "diritto di sapere" da parte del cittadino.

## CRITERI DI WILSON E JUNGNER

1. La malattia costituisce un problema importante di salute pubblica (prevalenza, gravità, costi)
2. È disponibile un trattamento efficace
3. Sono disponibili strutture per la diagnosi e il trattamento
4. La condizione è riconoscibile in uno stadio pre-sintomatico o precoce
5. Esiste un test appropriato (semplice, riproducibile, affidabile, non dannoso, a basso costo)
6. Il test di screening è accettabile per la popolazione
7. La storia naturale della malattia è conosciuta
8. Il protocollo di trattamento è chiaro
9. Il costo dello screening (conferma diagnostica e trattamento) è bilanciato dai costi complessivi della patologia
10. Lo screening è un processo sistematico e non *una tantum*

Tabella I

Per quanto riguarda il primo aspetto, un recente articolo<sup>2</sup> pubblicato su *Lancet* sottolinea come anche nel caso della genomica siano necessarie "prove solide" per definire l'adozione di uno screening. In particolare si sottolinea come vi sia il pericolo di un approccio incentrato sulla tecnologia (la possibilità con un solo esame di testare diverse patologie) piuttosto che sulla singola patologia testata (aderente o meno ai criteri sopraenunciati). Quanto alle "prove solide" è necessario sottolineare come lo sviluppo delle tecnologie genomiche dovrebbe comportare un aggiornamento dei criteri proposti da Wilson e Jungner<sup>3</sup>, senza tuttavia minarne i fondamenti.

Per quanto riguarda il secondo aspetto, è necessario sottolineare come la "richiesta di sapere" da parte del cittadino si manifesti spesso indipendentemente dal fatto che siano rispettati i criteri di Wilson e Jungner, in particolare: la conoscenza della storia naturale della malattia, la sua modificabilità in presenza di una diagnosi precoce e l'esistenza di una terapia in grado di modificare la storia naturale.

I due fenomeni sopraenunciati determinano l'adozione di screening di popolazione che comportano l'insorgere di nuovi aspetti relativi alla comunicazione.

Nel caso degli screening "tradizionali", il test viene effettuato in fase pre-sintomatica (periodo latente della malattia) ed è seguito a breve distanza dall'esame diagnostico per la conferma o meno della malattia (si pensi allo screening della fenilchetonuria). Il problema principale della comunicazione è costituito dalla possibile "falsa positività": come prepa-

rare i genitori, prima del test, alla possibilità di un esito falsamente positivo e, in un secondo tempo, come accompagnare i genitori nel lasso di tempo che intercorre tra i due esami, ovvero come supportarli nell'inevitabile ansia che caratterizza tale periodo.

Nel caso dello screening con componente genetica, la questione è più complessa, in quanto ci si trova di fronte all'esistenza di una predisposizione allo svilupparsi della malattia. Non possiamo dare certezze né sul fatto che la malattia si manifesti né sul quando e con quale grado di gravità. Si tratta di affrontare uno degli aspetti più delicati (e, lasciatemi dire, più frequenti) della comunicazione in ambito medico: come presentare il tema dell'incertezza.

Il punto di partenza è comune allo screening "tradizionale" e a quello con componente genetica: è caratterizzato dal nostro "non sapere" chi sia il nostro interlocutore. Non sappiamo quale sia il suo sistema valoriale, le caratteristiche del suo sistema familiare, lavorativo, amicale e, conseguentemente di quali informazioni necessiti per decidere se aderire o meno allo screening. Questa nostra ignoranza fa sì che la comunicazione relativa allo screening debba prevedere sia un'informazione scritta (rivolta genericamente a un potenziale interlocutore), sia la possibilità di richiesta di approfondimenti da parte del singolo.

Il testo scritto dovrebbe presentare gli obiettivi dello screening, le modalità di effettuazione e i potenziali vantaggi, non nascondendo gli aspetti controversi. Relativamente a quest'ultimo punto è evidente (vedi le tabelle dei pro e contro nel contributo di Gianluca

Tornese e Luigi Greco)<sup>4</sup> che l'informazione debba riguardare anche la colonna delle motivazioni "contro".

Per quanto riguarda l'informazione scritta si segnala che è stato messo a punto uno "Strumento di valutazione dei materiali informativi sulla salute destinati a pazienti, familiari e cittadini"<sup>5</sup>, che analizza il materiale secondo la trasparenza, l'appropriatezza, il linguaggio, l'uso dei numeri e le caratteristiche grafiche. Il sistema di valutazione può essere naturalmente utilizzato anche come guida per la messa a punto del materiale informativo (il manuale dovrebbe essere disponibile a breve). Lo scritto dovrebbe sempre chiudersi con le indicazioni sulle modalità con cui poter accedere a necessità di approfondimenti, a dirimere possibili dubbi sorti dopo la lettura, alla possibilità di discutere attorno ad informazioni acquisite da altre fonti (soprattutto quelle riportanti informazioni contrastanti con quelle fornite). Si tratta di offrire la possibilità di un colloquio con un professionista al fine di garantire una scelta consapevole da parte del cittadino. È probabile che nel caso degli screening genetici questa opzione risulti più frequente e impegnativa e questo aspetto dovrebbe essere affrontato allorché si disegna il modello organizzativo dello screening.

Nel caso degli screening "tradizionali", se il test di screening è confermato dall'esame diagnostico la comunicazione è relativa alla diagnosi, alle terapie, alla prognosi; ovvero è necessario affrontare le consuete difficoltà che caratterizzano questi aspetti.

Nel caso dello screening genetico le difficoltà cui far fronte, sul piano comunicativo, debbono confrontarsi con due specifici aspetti: le competenze (*technical skills*) relative alla patologia e le specificità della comunicazione (*non-technical skills*).

Per quanto riguarda il primo aspetto si pensi a quello che accade, ad esempio, per quanto riguarda lo screening neonatale esteso, un ambito che richiede che il professionista che comunica la diagnosi abbia competenze su una cinquantina di patologie (dalle metaboliche ereditarie alle neuro-muscolari genetiche, dalle im-

munodeficienze congenite severe alle malattie da accumulo lisosomiale).

Il secondo aspetto risulta assai problematico perché si tratta, come detto precedentemente, di misurarsi con l'incertezza che caratterizza la condizione della predisposizione. Dobbiamo aiutare il genitore a misurarsi, in molti casi, con una "spada di Damocle" ovvero con il fatto che l'esito positivo dell'esame costituisce una condizione di allerta che, se utilizzata correttamente, potrà influire positivamente sulla prognosi. Sul piano comunicativo si tratta di programmare una relazione che dura nel tempo, un affiancamento professionista-genitori che è condizione essenziale per poter contenere una condizione di ansia che potrebbe avere anche riflessi sulla vita di relazione del bambino.

In sintesi allorché si programma l'organizzazione dello screening bisognerebbe prendere in considerazione anche l'aspetto comunicativo. I professionisti coinvolti hanno sufficienti abilità comunicative (*skills*) per affrontare queste difficoltà? Bisogna fare i conti con l'insufficiente spazio dedicato alla formazione in questo ambito, sia universitaria che specialistica, andando oltre a generiche raccomandazioni... sull'importanza di essere empatici (!). Una seconda domanda riguarda le risorse necessarie a garantire la continuità della relazione nel tempo, non solo delle famiglie dei soggetti affetti ma anche di quelle che hanno figli "predisposti".

Ritorna alla mente uno scritto di Archibald Cochrane, comparso su uno dei primi numeri di *Epidemiologia e Prevenzione*, nel quale si sosteneva che allorché esistano dubbi sull'efficacia di uno screening sarebbe opportuno destinare le risorse... ad aumentare le pensioni a persone che (come lo stesso Cochrane in quel momento) hanno più di 60 anni.

Non volendo essere così categorico, credo alla necessità di una maggiore riflessione relativa agli screening basati su tecnologie genomiche. Oggigiorno ci è richiesta una capacità di analisi ancora più profonda: dovremo non solo "prenderci cura" della persona e non solo della malattia, ma anche, allorché

programmiamo uno screening, analizzare la malattia e non semplicemente la potenzialità diagnostica che la tecnologia ci offre.

Rispetto agli screening di malattia celiaca e diabete tipo 1 lasciatemi esprimere qualche perplessità sulla decisione di definire un programma pluriennale di screening (a partire dal 2024) e nel contempo stipulare una convenzione con l'Istituto Superiore di Sanità per un progetto pilota dello stesso screening in alcune Regioni. Appare più razionale il percorso disegnato nel Regno Unito ove è stato istituito un Comitato Nazionale<sup>6</sup> che, a fronte delle nuove proposte di screening, opera una valutazione preliminare (analisi delle prove di efficacia esistenti), cui può seguire una fase sperimentale (si confrontano i risultati in Regioni che adotteranno lo screening *vs* Regioni che non lo adotteranno) e se la fase pilota fornisce dati positivi si effettua l'analisi economica sanitaria prima di adottare lo screening quale scelta di Sanità pubblica.

### Indirizzo per corrispondenza:

Dante Baronciani  
baroncianid@gmail.com

### Bibliografia

1. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO, 1968. <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>.
2. Turnbull C, Firth HV, Wilkie AOM, et al. Population screening requires robust evidence-genomics is no exception. *Lancet* 2024;403(10426):583-6. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02295-X.
3. Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 2008;86(4):317-9. doi: 10.2471/blt.07.050112.
4. Tornese G, Greco L. Screening per diabete mellito tipo I e celiachia: intenzioni, pregi e difetti. *Medico e Bambino* 2024;43(4):249-53. doi: 10.53126/MEB43249.
5. Cocchi S, Cipolat Mis C, Mazzocut M and Ethic Validation Group. Content and Face Validity of the Evaluation Tool of Health Information for Consumers (ETHIC): Getting Health Information Accessible to Patients and Citizens. *Healthcare (Basel)* 2023;11(8):1154. doi: 10.3390/healthcare11081154.
6. <https://www.gov.uk/government/organisations/uk-national-screening-committee>.

# Screening per diabete mellito tipo 1 e celiachia: intenzioni, pregi e difetti

GIANLUCA TORNESE<sup>1,2</sup>, LUIGI GRECO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo" Trieste

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università di Trieste

<sup>3</sup>Laboratorio Europeo per le Malattie Indotte da Alimenti ELFID, Università "Federico II", Napoli

*L'Italia è il primo Paese al mondo ad aver introdotto lo screening su tutta la popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 1 e la celiachia che verrà preceduto da uno studio pilota propedeutico in 4 regioni e su circa 5.000 bambini di 2, 6 e 10 anni di età. L'articolo riporta alcune informazioni pratiche sullo screening, le motivazioni che ci sono a favore e gli eventuali dubbi, tenendo a mente i criteri per gli screening di Wilson e Jungner. (vedi anche il Commento, pag. 249).*

L'Italia è il primo Paese ad aver approvato, nel settembre 2023, una Legge per un programma di screening nazionale per il diabete mellito di tipo 1 (T1DM) e per la celiachia nella popolazione pediatrica<sup>1,2</sup>. Con la Legge n. 130 del 15 settembre 2023 sono state infatti fornite le disposizioni concernenti la definizione di un programma al fine di prevenire l'insorgenza di cetoacidosi in soggetti affetti da T1DM e di rallentare la progressione della malattia mediante l'impiego delle terapie disponibili, nonché di effettuare la diagnosi precoce della celiachia. È stato quindi adottato un programma pluriennale di screening su base nazionale nella popolazione pediatrica per l'individuazione degli anticorpi del T1DM e della celiachia, da avviare a decorrere dall'anno 2024.

In questo articolo daremo alcune informazioni pratiche sullo screening e proveremo a dare le motivazioni che ci sono a favore dello screening e gli eventuali dubbi.

## LO STUDIO PILOTA PROPEDEUTICO

Il Ministero della Salute ha stipulato una convenzione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per uno studio (definito con l'acronimo "D1CE

## SCREENING FOR TYPE 1 DIABETES MELLITUS AND COELIAC DISEASE: FUTURE PLANS, PROS AND CONS

(*Medico e Bambino* 2024;43(4):243-247. doi: 10.53126/MEB43243)

### Key words

Screening, Type 1 diabetes mellitus, Coeliac disease

### Summary

*Italy is the first country in the world to have introduced screening on the entire paediatric population for type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. It will be preceded by a preparatory pilot study in 4 regions on approximately 5,000 children aged 2, 6 and 10 years. This article gives some practical information on the screening, the reasons for its performance and reports any possible doubts, keeping in mind the Wilson and Jungner screening criteria.*

Screen") che sarà propedeutico alla successiva realizzazione dello screening pluriennale su scala nazionale<sup>3</sup>.

Questo studio coinvolgerà 5.363 bambini in 4 regioni (Lombardia, Marche, Campania e Sardegna) stratificati per 3 fasce di età (2, 6 e 10 anni + 364 giorni con eventuali eccezioni su specifica richiesta dei genitori). Le età di 2 e 6 anni corrispondono ai picchi di siero-conversione per il T1DM, mentre la celiachia mostra un andamento più lineare, con conversione cumulativa crescente, quanto meno fino ai 10 anni di età. Saranno esclusi i bambini già diagnosticati con T1DM (per i quali è già previsto uno screening delle malattie autoimmuni nel follow-up), mentre saranno reclutati i

bambini con celiachia diagnosticata.

Oltre alla firma del **consenso informato** e dell'**informativa sulla privacy** da parte dei genitori e la consegna dell'assenso ai bambini in grado di comprendere il contenuto, verrà somministrato un **questionario di reclutamento** con raccolta di dati anagrafici e auxologici del bambino (nome, cognome, CF, luogo e data di nascita, peso e altezza) e dell'anamnesi familiare relativa a diagnosi di T1DM e celiachia che verranno inseriti dai pediatri di famiglia (PdF) sulla piattaforma D1Ce Screen.

Il PdF effettuerà quindi un prelievo capillare per la raccolta di un campione di sangue in provetta e di 2 gocce su cartoncino di Guthrie: sul siero verranno

no determinati gli autoanticorpi anti-beta cellula specifici per il T1DM (anti-GAD; anti-IA2; anti-ZnT8) e per la celiachia (anti-transglutaminasi-IgA e IgG), mentre sul campione su carta bibula verrà determinata la presenza dei geni di predisposizione *HLA-DQ2/DQ8* per lo screening della celiachia.

La misurazione contemporanea dei marcatori sierologici delle due malattie, una volta ottenuti i campioni di sangue capillare, è tecnicamente semplice e verrà effettuata presso un laboratorio centrale di riferimento (IRCCS "S. Raffaele" di Milano). I risultati dei test verranno trasmessi ai Centri clinici regionali individuati che avranno il compito di comunicarli ai PdF, che a loro volta avranno l'onere di riportarli ai genitori. In caso di positività il PdF invierà il bambino presso il Centro clinico di riferimento per la conferma diagnostica e/o il follow-up<sup>4</sup>.

Il laboratorio centrale di riferimento trasmetterà i risultati anche all'ISS attraverso una piattaforma informatica appositamente realizzata per la raccolta, l'analisi, l'elaborazione e la condivisione dei dati.

## LA CELIACHIA

La celiachia ha una prevalenza stimata nella popolazione generale di circa 1,5-2% e l'incidenza è in crescita in tutto il mondo che consuma glutine<sup>5</sup>. Almeno il 50% dei bambini celiaci hanno un ritardo diagnostico e soffrono di una serie di disturbi (diarrea, anemia, ritardo di crescita, malessere, vomito ecc.). La diagnosi si basa solitamente sui sintomi clinici e sulla presenza confermata di anticorpi anti-transglutaminasi (TGA)<sup>6</sup>.

La celiachia è obbligatoriamente associata a geni *HLA DQ2* e/o *DQ8* in varie associazioni, ma lo stesso tipo di geni è presente nel 40% della popolazione non affetta e nel 70% dei familiari di primo grado. La presenza del gene indica quindi solo una predisposizione<sup>7,8</sup>. Il 10-15% dei familiari di primo grado di un celiaco ha il rischio di sviluppare la malattia.

In almeno la metà dei casi di celiachia esiste una fase prodromica carat-

### PRO E CONTRO PER LO SCREENING DELLA CELIACHIA

Pro	Contro
Possibile anticipazione della diagnosi prima dello sviluppo di sintomi significativi, prevenzione secondaria	Potenziale aumento dell'ansia in genitori/tutori, ripetuti viaggi per le verifiche
Opportunità di tempo per adattarsi gradualmente alla dieta senza glutine	Dubbi dei genitori sulla opportunità della dieta in assenza di sintomi
Test per geni alto rischio <i>HLA-DQ2/DQ8</i> , comuni al 40% della popolazione non affetta, per uso in combinazione con autoanticorpi	Indicano una predisposizione e richiedono di rifare il test periodicamente. Si perdono in questa fase quelli diagnosticati prima dello screening e quelli che sieroconvertono dopo lo screening, ossia la maggioranza dei casi
Il test diagnostico è disponibile e altamente specifico e sensibile (TGA)	Diversi metodi danno valori limite diversi. Se si dosano le IgG anti-transglutaminasi si ha un notevole aumento dei falsi positivi che richiedono verifica
Se il test fosse ripetuto longitudinalmente nello stesso soggetto potrebbe realmente diagnosticare prima della insorgenza dei sintomi in circa la metà dei casi	Il rapporto costo/efficacia deve considerare il costo del ripetuto riferimento a Centri specialistici per la verifica della positività del test
	Non ci sono ancora farmaci approvati per prevenire definitivamente la celiachia

Tabella 1

terizzata da sintomi aspecifici, prevalentemente di tipo gastrointestinale e carenziale. Una quota maggiore del 25-30% non presenta sintomi e raggiunge la diagnosi per caso, per motivi non legati al sospetto di celiachia. Il dosaggio delle TGA è un test ad alta specificità e sensibilità (> 95%), ma dipende dalla metodologia impiegata. Lo sviluppo di TGA in soggetti geneticamente predisposti (*HLA DQ2-8* positivi) ha un picco di incidenza dopo il 2° anno di vita (36 mesi) e continua a manifestarsi in tutte le epoche successive della vita<sup>9</sup>. La *Tabella 1* riporta i pro e i contro per lo screening.

## IL DIABETE MELLITO DI TIPO 1

Il diabete mellito di tipo 1 (T1DM) è la malattia cronica endocrino-metabolica più frequente dell'età pediatrica e la sua incidenza e prevalenza sono in aumento in tutto il mondo<sup>10</sup>. L'incidenza in Italia è stimata a 12,6 casi per 100.000 abitanti, con l'eccezione della Sardegna dove l'incidenza è di 40,9 casi per 100.000.

Nonostante tutti gli sforzi effettuati in questi anni, la frequenza di chetoacidosi diabetica (DKA) all'esordio di T1DM continua a essere inaccettabil-

mente elevata (dal 20,7% al 48,7% negli anni 2006-2019 con un aumento notevole durante gli anni della pandemia da Covid-19 fino a oltre il 55%)<sup>11</sup>. La DKA provoca sia complicazioni a breve termine (danno renale, danno cerebrale e morte) che a lungo termine (alterazioni nella memoria, attenzione, quoziente di intelligenza verbale e microstruttura cerebrale)<sup>12,13</sup>. A parte un unico (e mai più ripetuto) esempio di successo tramite una campagna di informazione a Parma, che aveva ridotto i casi di DKA dal 78% al 12,5% (e fino allo 0% nei ragazzi tra 6 e 14 anni)<sup>14</sup>, **solo i programmi di screening di popolazione hanno dimostrato la possibilità di ridurre in maniera significativa la prevalenza delle DKA** (dal 20,6 al 2,5%)<sup>15</sup>. Già questa riduzione dei casi di DKA può essere considerata un ottimo motivo per implementare screening di popolazione. Tuttavia di recente (novembre 2022) l'approvazione della *Food and Drug Administration* negli Stati Uniti del primo **farmaco capace di modificare il corso del T1DM** (*disease-modifying*), il teplizumab<sup>16</sup>, ha sbloccato uno dei principali criteri di Wilson e Jungner per l'ammissibilità di uno screening: la possibilità di un trattamento efficace per i pazienti che

**PRO E CONTRO PER LO SCREENING DEL DIABETE MELLITO TIPO 1 (T1DM)**

Pro	Contro
Possibilità di prevenire la DKA all'esordio del T1DM	Potenziale aumento dell'ansia nella famiglia
Opportunità di avere tempo per adattarsi alla diagnosi	Alto numero di individui geneticamente a rischio, ma che non svilupperanno T1DM
Possibilità di rilevare gli anticorpi con prelievo capillare, facile da effettuare, sensibile e specifico	Se si utilizzano gli anticorpi: - necessità di testare più volte - perdita di coloro diagnosticati prima dello screening e che siero-convertono dopo lo screening
Possibilità di effettuare studi interventistici per ritardare lo sviluppo o prevenire il T1DM	Il trattamento dell'iperglicemia precoce può essere difficile
Nuovi farmaci (Teplizumab) disponibili per ritardare l'esordio del T1DM nei soggetti ad alto rischio	Il rapporto costo/benefici è ancora materia di dibattito
	Assenza di farmaci disponibili per prevenire in maniera definitiva il T1DM

Tabella II

risultano positivi e che porta a un miglioramento degli *outcome*. Il teplizumab è un anticorpo monoclonale anti-CD3 (attivo cioè contro le cellule che ingaggiano la reazione distruttiva autoimmunitaria), che permette di ritardare di circa 2 anni (e fino a 6 anni) l'insorgenza di T1DM<sup>17</sup> e ha riaperto quindi le possibilità di agire sulla popolazione a rischio.

Fino a ora, lo screening era stato limitato a protocolli di ricerca che reclutavano principalmente soggetti con una storia familiare (i quali hanno un rischio aumentato di 15 volte rispetto alla popolazione generale); tuttavia, oltre l'85% dei pazienti di nuova diagnosi non ha un'anamnesi familiare positiva<sup>18</sup>, per cui lo screening dei soli familiari porterebbe a non identificare la maggior parte dei casi. Diverse modalità di screening sono state ipotizzate nel corso degli anni (la valutazione saltuaria della glicemia, il monitoraggio dell'emoglobina glicosilata, l'utilizzo di sensori glicemici), tuttavia gli autoanticorpi anti-beta cellula hanno permesso di affinare la previsione del rischio e hanno portato alla svolta concettuale secondo cui, una volta che sono presenti più anticorpi, quasi inevitabilmente segue il T1DM. Inoltre, quando monitorata con la curva da carico orale di glucosio (OGTT), la progressione procede da una tolleranza al glucosio normale ad anormale (ma asintomatica) prima di soddisfare

i criteri stabiliti per la diagnosi di T1DM<sup>19</sup>. Questo concetto è stato recentemente codificato come stadi del T1DM<sup>20</sup>:

- **stadio 1:** presenza di due o più autoanticorpi contro la beta cellula con glicemie nella norma: il rischio di T1DM clinico è del 44% a 5 anni e dell'80-90% a 15 anni;
- **stadio 2:** presenza di due o più autoanticorpi contro la beta cellula con disglycemia: il rischio di T1DM clinico è del 75% a 5 anni e del 100% nel corso della vita;
- **stadio 3:** malattia sintomatica, esordio del T1DM.

La "prevedibilità" del T1DM ha offerto quindi la possibilità di intervenire per poter prevenire la malattia sintomatica<sup>21</sup>.

Oltre alla riduzione delle DKA (e delle sue complicanze a breve e lungo termine) e alla possibilità di identificare i soggetti a rischio su cui poter usare le nuove terapie modificanti la malattia, è stato dimostrato che mentre una diagnosi inaspettata di T1DM rappresenta una sfida per i bambini e le famiglie, causando alti tassi di depressione, problemi di adattamento e stress<sup>22</sup>, i bambini ad alto rischio di T1DM reclutati nei programmi di screening hanno dimostrato un migliore adattamento psicologico familiare e i genitori hanno riferito che i loro figli avevano una migliore qualità

di vita specifica per il diabete durante il primo anno e che c'era un minore stress genitoriale dopo la diagnosi rispetto ai controlli<sup>23</sup>.

Poiché molti bambini si sieroconvertono entro i 2-3 anni di età, l'età ottimale per lo screening in un singolo momento è stata suggerita a 3-4 anni; tuttavia, con questo approccio si perderebbe almeno un terzo di tutti i casi di T1DM infantile. Uno screening in due momenti (2-3 e 5-7 anni) dovrebbe migliorare la sensibilità, ma è probabile che non riesca comunque a identificare alcuni bambini (per es. < 2 anni di età)<sup>24-26</sup>.

In caso di **positività allo screening** (che darà una positività complessiva per gli anticorpi del diabete e della celiachia) sarà necessario testare i singoli anticorpi per il T1DM. In caso di positività per un solo anticorpo anti-beta cellula, potrebbe trattarsi di una condizione transitoria oppure essere l'inizio della sierconversione: in questi casi il rischio di T1DM è stimato intorno al 10-15%<sup>3</sup>. Sarà inoltre necessario eseguire una OGTT, che permetterà di stadare il T1DM e fornire un rischio di progressione (ricordando che un rischio aumentato non è una certezza)<sup>27</sup>. Rispetto al monitoraggio, le glicemie capillari o l'emoglobina glicosilata sono di limitata utilità nei bambini che progrediscono rapidamente; il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) con i sensori glicemici è invece poco invasivo e fornisce dati in tempo reale. Tuttavia c'è una questione non indifferente di costi che dovrà essere considerata e regolamentata. La gestione dell'iperglicemia precoce nel T1DM (stadio 2) dovrà essere valutata attentamente, perché bambini e ragazzi in questo stadio possono essere molto sensibili all'insulina.

Tra i contro dello screening si evidenzia spesso l'aumento dell'ansia nei genitori e nei bambini/ragazzi positivi allo screening; tuttavia, sebbene lo stress sia certamente aumentato alla comunicazione della positività allo screening, questi valori di stress sono circa la metà rispetto a quelli di un esordio inatteso di T1DM e rientrano ai livelli di base dopo 12 mesi<sup>28</sup>.

In caso di **negatività allo screening** sarà necessario far presente alle famiglie che lo screening rappresenta una fotografia dello stato attuale e che la sierconversione è sempre possibile in un momento successivo e che quindi non è possibile escludere per sempre la possibilità di un esordio di diabete. Bisognerebbe, inoltre, approfittare di queste occasioni per fornire informazioni sul T1DM e sensibilizzare le famiglie ai sintomi classici (poliuria, polidipsia, calo ponderale). La *Tabella II* riporta i pro e i contro per lo screening<sup>29,30</sup>.

## CONSIDERAZIONI FINALI

Il campione di circa 5000 bambini da sottoporre allo screening nelle 3 fasce d'età predefinite, potrà produrre la diagnosi 'precoce' di circa 50 casi di celiachia ed 1-2 casi di T1DM. Bisogna tuttavia considerare che la maggior parte dei casi incidenti saranno diagnosticati, per le vie ordinarie, in fasce d'età diverse da quelle selezionate (per es. 3 anni o 9 anni ecc). Esiste anche un concreto rischio di *bias* di selezione, in quanto la partecipazione dei PdF è volontaria, quella delle famiglie è anche volontaria e non ovverà al rischio che famiglie con specifiche problematiche possano accettare più facilmente di sottoporre il bambino allo screening, distorcendo il campione. Le famiglie accetteranno di poter avere una spada di Damocle sulle loro teste?

Purtroppo lo studio pilota non potrà fornire dati corretti di incidenza reale, in quanto la maggioranza dei casi non verranno identificati per screening. La numerosità del campione non consentirà di avere stime trasversali di prevalenza per fasce d'età in un range utile. Ovviamente la falsa positività del dosaggio di anticorpi (nessuno dei quali ha specificità >95%) sarà dell'ordine di 10 per ogni caso diagnosticato; nella stima più prudente avremo circa 500 casi di positività delle TGA e 10-20 casi o più di positività di anticorpi per T1DM.

La celiachia non ha i criteri canonici per l'efficacia dello screening in

quanto non vi è una età *target* alla quale si possono identificare la maggioranza dei soggetti affetti. Inoltre la celiachia non è prevenibile, anche se la identificazione anticipata delle TGA può ridurre il carico clinico della patologia; inoltre non vi è alcuna terapia disponibile per prevenirla. L'uso frequente e "liberale" del dosaggio delle TGA, specie nei soggetti a rischio familiare o personale, potrebbe intercettare la maggioranza dei casi di celiachia in fase a- o pauci-sintomatica.

Lo screening nell'ambito del T1DM offre sicuramente la possibilità allo stato attuale di ridurre la prevalenza della DKA e delle sue conseguenze a breve e lungo termine e nel medio/lungo termine di poter cambiare la storia della malattia. Tuttavia al momento non è disponibile un trattamento efficace per prevenire il T1DM: il teplizumab è attualmente in commercio solo negli Stati Uniti, nei bambini nello stadio 2 dagli 8 anni in poi, ed è in grado attualmente solo di ritardare l'esordio. Sarà comunque necessario continuare ad essere attenti a identificare precocemente i segni e sintomi del diabete e continuare a educare in tal senso.

I risultati dello studio pilota e soprattutto dello screening nazionale, ormai legge dello Stato, ci diranno se ne sarà valsa la pena<sup>31</sup>.

## Indirizzo per corrispondenza:

Gianluca Tornese  
gianluca.tornese@burlo.trieste.it

## Bibliografia

- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Legge 15 settembre 2023, n.130. GU Serie Generale n. 226 del 27-09-2023.
- Bosi E, Catassi C. Screening type 1 diabetes and celiac disease by law. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12(1):12-4. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00354-6.

- Istituto Superiore di Sanità. D1Ce Screen: protocollo dello studio. 06/03/2024. <https://www.iss.it/en/d1ce-protocollo>.
- Ministero della Salute. Relazione Annuale al Parlamento sulla celiachia - Anno 2022.
- Silano M, Agostoni C, Sanz Y, Guandalini S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6(1):e009163. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009163.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70(1):141-56. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
- van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):323-39. doi: 10.1016/j.bpg.2005.01.001.
- Oliveira DR, Rebelo JF, Maximiano C, et al. HLA DQ2/DQ8 haplotypes and anti-transglutaminase antibodies as celiac disease markers in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab* 2022;66(2):229-36. doi: 10.20945/2359-3997000000457.
- Meijer CR, Auricchio R, Putter H, et al. Prediction Models for Celiac Disease Development in Children From High-Risk Families: Data From the PreventCD Cohort. *Gastroenterology* 2022;163(2):426-36. doi: 10.1053/j.gastro.2022.04.030.
- Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghajzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect* 2020;10(2):98-115. doi: 10.34172/hpp.2020.18.
- Birkebaek NH, Kamrath C, Grimsmann JM, 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;10(11):786-94. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00246-7.
- Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 2022;23(7):835-56. doi: 10.1111/pedi.13406.
- Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al.; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in young children with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2023 May;6(3):e412. doi: 10.1002/edm2.412.
- 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;22(1):7-9. doi: 10.2337/diacare.22.1.7.
- Hummel S, Carl J, Friedl N, et al; Fr1da Study Group. Children diagnosed with pre-symptomatic type 1 diabetes through public

- health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia* 2023;66(9):1633-42. doi: 10.1007/s00125-023-05953-0.
16. Herold KC, Gitelman SE, Gottlieb PA, Knecht LA, Raymond R, Ramos EL. Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves  $\beta$ -Cell Function. *Diabetes Care* 2023;46(10):1848-56. doi: 10.2337/dc23-0675.
17. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(7):603-13. doi: 10.1056/NEJMoa.1902226. Erratum in: *N Engl J Med* 2020;382(6):586.
18. Familial risk of type 1 diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1998;41(10):1151-6. doi: 10.1007/s001250051044. Erratum in: *Diabetologia* 1999;42(2):262.
19. Greenbaum CJ. A Key to T1D Prevention: Screening and Monitoring Relatives as Part of Clinical Care. *Diabetes* 2021;70(5):1029-37. doi: 10.2337/db20-1112.
20. 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* 2015;38(10):1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419.
21. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroreconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309(23):2473-9. doi: 10.1001/jama.2013.6285.
22. 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;38(4):562-79. doi: 10.1177/0145721712445216.
23. Smith LB, Liu X, Johnson SB, et al; TEDDY study group. Family adjustment to diabetes diagnosis in children: Can participation in a study on type 1 diabetes genetic risk be helpful? *Pediatr Diabetes* 2018;19(5):1025-33. doi: 10.1111/pedi.12674.
24. 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;58(2):411-3. doi: 10.1007/s00125-014-3443-1.
25. Parikka V, Nantö-Salonen K, Saarinen M, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55(7):1926-36. doi: 10.1007/s00125-012-2523-3.
26. Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, et al; TEDDY Study Group. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care* 2021;44(10):2260-8. doi: 10.2337/dc20-2122.
27. Simmons KM, Sosenko JM, Warnock M, et al. One-Hour Oral Glucose Tolerance Tests for the Prediction and Diagnostic Surveillance of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):e4094-101. doi: 10.1210/clinem/dgaa592.
28. Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, et al; Fr1da Study Group. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA* 2020;323(4):339-51. doi: 10.1001/jama.2019.21565.
29. 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;49(1):87. doi: 10.1186/s13052-023-01438-3.
30. Besser REJ, Ng SM, Gregory JW, Dayan CM, Randell T, Barrett T. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Arch Dis Child* 2022;107(9):790-5. doi: 10.1136/archdischild-2021-321864.
31. Couzin-Frankel J. Efforts to screen kids for type 1 diabetes multiply. *Science* 2024;383(6688):1164-1165. doi: 10.1126/science.adp1963.