

Il progetto D1CeScreen anticipa il primo screening su diabete 1 e celiachia

CON LA LEGGE 130/2023 L'ITALIA È IL PRIMO PAESE AL MONDO A ISTITUIRE UN PROGRAMMA DI SCREENING NAZIONALE SULLE DUE PATOLOGIE CRONICHE AUTOIMMUNI PIÙ FREQUENTI NEI BAMBINI. AVIATO UNO STUDIO PILOTA IN QUATTRO REGIONI (LOMBARDIA, MARCHE, SARDEGNA E CAMPANIA), CON L'OBIETTIVO DI VALUTARE ACCETTABILITÀ, FATTIBILITÀ E ASPETTI TECNICO-ORGANIZZATIVI DELL'INIZIATIVA.

Olimpia Vincentini¹, Francesca Iacoponi¹, Chiara Porfilio¹, Adalgisa Ilaria Sedile¹, Milena Napolitano¹, Francesca Sanna¹, Marilena Santoli¹, Chiara Savini¹, Marika Villa², Flavia Pricci²

¹Dipartimento Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

²Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma



Il diabete di tipo 1 (DT1) e la celiachia (MC) sono le due patologie croniche autoimmuni più frequenti nei bambini. Se individuati precocemente i bambini a rischio, possono essere avviati tempestivamente i percorsi diagnostici e terapeutici, riducendo sia le complicanze sia la mortalità. Con la legge 130/2023, l'Italia è il primo Paese al mondo ad istituire un programma di screening nazionale per il diabete di tipo 1 e la celiachia¹, compiendo un passo significativo nella prevenzione e diagnosi precoce di queste due patologie autoimmuni, le più frequenti nei bambini. L'obiettivo è quello di individuare precocemente i bambini a rischio e avviare tempestivamente trattamenti preventivi, riducendo complicanze e mortalità, che sarà avviato su base regionale a partire dal 2025. A seguito dell'istituzione di tale legge, l'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con il ministero della Salute, ha avviato il progetto propedeutico D1CeScreen; uno studio pilota realizzato in quattro regioni

italiane (Lombardia, Marche, Sardegna e Campania) che nasce con l'obiettivo di valutare accettabilità, fattibilità e aspetti tecnico-organizzativi del programma nazionale di screening pediatrico per il DT1 e la MC. L'obiettivo è di individuare precocemente i bambini a rischio e di avviare tempestivamente gli approcci più appropriati.

Avviato dall'ISS e dal ministero della Salute, il progetto propedeutico D1CeScreen è uno studio pilota realizzato in quattro regioni italiane per valutare la fattibilità del programma nazionale di screening pediatrico per il diabete di tipo 1 e la celiachia.

Le conseguenze del ritardo di diagnosi nel diabete di tipo 1

Da una parte abbiamo quindi il DT1, una malattia autoimmune che colpisce principalmente i bambini e gli adolescenti, rappresentando circa il 10% dei casi complessivi di diabete. Il DT1 è causato da un'alterazione del sistema immunitario che riconosce erroneamente come estranee le β -cellule pancreatiche, secernenti insulina, nei confronti delle quali vengono prodotti auto-anticorpi, con conseguente iperglicemia.

La comparsa clinica del DT1 può avvenire anche a distanza di anni dallo sviluppo degli auto-anticorpi e i sintomi più frequenti sono rappresentati da poliuria, polidipsia, calo di peso e spossatezza. Nei casi di diagnosi ritardata, l'iperglicemia può causare chetoacidosi diabetica (DKA), una conseguenza acuta grave che richiede un intervento immediato². Purtroppo, in Italia oltre il 40% dei bambini giunge alla diagnosi quando si è già sviluppata la DKA e per tale motivo la diagnosi precoce è essenziale per evitare esordi acuti, permettere una gestione adeguata e consentire ai bambini di avere la stessa aspettativa di vita della popolazione sana.

La misurazione degli auto-anticorpi favorisce interventi più tempestivi

Studi recenti hanno dimostrato che un'opportunità importante per la diagnosi precoce è rappresentata dalla misurazione degli auto-anticorpi specifici verso le cellule pancreatiche: anti-insulina pancreatica (ICA), antidecarbossilasi dell'acido glutammico (GAD), anti-insulina (IAA), anti-tirosina fosfatasi (IA-2A) e anti-trasportatore dello zinco 8 (ZnT8). Infatti, screening condotti sui familiari di soggetti con DT1 e sulla popolazione generale hanno dimostrato che questi auto-anticorpi sono presenti nel sangue anni prima dell'insorgenza dell'iperglicemia e della sintomatologia³. Queste evidenze hanno disegnato un nuovo quadro della storia naturale del DT1 che comprende tre stadi:

- ▶ stadio 1, in cui sono presenti 2 o più auto-anticorpi;
- ▶ stadio 2, in cui si aggiunge la comparsa di disglycemia;
- ▶ stadio 3, che rappresenta la diagnosi clinica di DT1 secondo i criteri internazionali⁴.

Lo studio degli auto-anticorpi ha infatti dimo-

La comparsa clinica del diabete di tipo 1 può avvenire a distanza di anni dallo sviluppo degli auto-anticorpi. Nei casi di diagnosi ritardata l'iperglicemia può causare chetoacidosi diabetica, una conseguenza acuta grave che richiede un intervento immediato.

strato che la presenza di un solo anticorpo si associa allo sviluppo di DT1 entro i 10 anni nel 20% dei casi, mentre la presenza di due o più auto-anticorpi è associata allo sviluppo del DT1 nell'80-90% dei casi entro 10 anni, attestando la quasi certezza di sviluppo futuro di malattia. La misurazione degli auto-anticorpi consente, quindi, un monitoraggio e un intervento tempestivi per prevenire complicanze acute e per ottenere un miglior controllo metabolico a lungo termine⁵.

Si stima non sia diagnosticato il 65% dei casi pediatrici di celiachia

L'altra malattia coinvolta nello screening è la celiachia, una malattia autoimmune scatenata dall'ingestione di glutine in persone geneticamente predisposte, che colpisce circa l'1,5% dei bambini italiani⁶. La predisposizione genetica è legata agli alleli HLA DQ2 e/o DQ8, presenti nel 99% dei celiaci; tuttavia, la loro presenza non garantisce lo sviluppo della malattia. Nei soggetti celiaci, il glutine, proteina presente in cereali come frumento, orzo e segale, provoca un'inflammatione cronica e danni all'intestino tenue.

La celiachia può manifestarsi a qualsiasi età con sintomi variabili, spesso lievi o assenti, motivo per cui si stima che circa il 65% dei casi pediatrici non venga diagnosticato. La diagnosi si basa sugli anticorpi anti-transglutaminasi (anti-TTG) e anti-endomisio (EMA). Il trattamento consiste in una dieta senza glutine, che ripristina la salute intestinale e previene complicanze come anemia e osteoporosi. La diagnosi precoce è da considerare un fattore fondamentale per evitare conseguenze a lungo termine.

I casi di DT1 e celiachia sono in costante aumento e tali patologie possono coesistere in uno stesso individuo. Infatti, molti studi han-

no dimostrato che la celiachia è più frequente nei pazienti con DT1 (5-10%) rispetto a quanto osservato nella popolazione generale (1-2%), probabilmente per la predisposizione genetica in comune⁷.

Le specifiche e le caratteristiche dello studio propedeutico D1CeScreen

La legge n. 130 del 15 settembre 2023 (“Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l’individuazione del diabete di tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica”) offre la possibilità di fare diagnosi precoce di DT1 e MC e quindi di ritardare l’insorgenza e migliorare le complicanze di queste due malattie, ponendo le basi per un programma di screening nazionale che rappresenta un vero e proprio primato su base mondiale. A riguardo, il ministero della Salute e l’Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno siglato una convenzione per la realizzazione di un progetto pilota, propedeutico al programma di screening, che ha lo scopo di evidenziare la sua sostenibilità, le potenzialità, l’acceptabilità e le criticità organizzative.

Il “Progetto propedeutico per la realizzazione di un programma di screening nazionale nella popolazione pediatrica per il diabete di Tipo 1 e la celiachia (D1CeScreen)” è un progetto pilota che coinvolge esperti delle due aree scientifiche, i pediatri di libera scelta (PLS), i centri specialistici regionali e un laboratorio centrale. Il progetto è stato attivato in quattro regioni italiane – Lombardia, Marche, Campania e Sardegna – e prevede l’arruolamento, da parte di PLS volontari, di 5363 bambini suddivisi in tre fasce d’età: 2, 6 e 10 anni, tra il maggio 2024 e i primi mesi del 2025. Allo stato attuale hanno contribuito allo screening in maniera attiva più di 500 pediatri.

I criteri di inclusione allo studio sono l’appartenenza alle fasce di età indicate e la firma del consenso informato e della privacy da parte dei genitori; i criteri di esclusione sono rappresentati da una precedente diagnosi di DT1 o DT1 e MC (non sono esclusi i soggetti con MC diagnosticata). La procedura di arruolamento prevede, prima dell’esecuzione del prelievo capillare, la compilazione di un questionario di reclutamento da parte dei genitori con dati anagrafici e anamnestici e l’attribuzione di un codice alfanumerico a ciascun bambino, al fine di garantire la pseudo-anonimizzazione. La modalità di svolgimento dello screening è sempli-

SCREENING DEL DIABETE TIPO I E DELLA CELIACHIA

PERCHÈ ... CONSENTE DI INDIVIDUARE LE PERSONE A RISCHIO DI SVILUPPARE LE DUE MALATTIE CRONICHE PIÙ FREQUENTI NEI BAMBINI, PRIMA CHE SIANO PRESENTI I SINTOMI

COME ... È SUFFICIENTE UNA PICCOLA QUANTITÀ DI SANGUE CHE SI OTTIENE CON LA PUNTURA DEL POLPASTRELLO

CHI ... PER I BAMBINI DI 2, 6 E 10 ANNI

COSA ... SI MISURA NEL SANGUE LA PRESENZA DEGLI ANTICORPI TIPICI DELLE DUE MALATTIE

... E POI... ... SE NECESSARIO, IL VOSTRO PEDIATRA VI CHIEDERÀ DI ANDARE PRESSO IL CENTRO CLINICO SPECIALISTICO CON CUI È IN CONTATTO, PER FARE ALTRE ANALISI

Responsabili Scientifici:
 Dott.ssa Olimpia Vincentini e
 Dott.ssa Flavia Pricci
 Mail: d1ce.screen@iss.it

ce e poco invasiva: basta una piccola puntura sul dito per prelevare una piccola quantità di sangue in una micro-provetta (200µL), che viene poi analizzato per rilevare gli anticorpi tipici di queste malattie: anti GAD (GADA), insulina (IAA), IA-2 (IA-2A) e ZnT8 (ZnT8A) per il DT1 e anti-transglutaminasi IgA e IgG per la MC. Oltre al sangue in provetta sono raccolte 3 gocce di sangue su cartoncino Guthrie per l’analisi di predisposizione genetica alla celiachia (aplotipi DQ2/DQ8).

In caso di risultati positivi, i pediatri di libera scelta indirizzano la famiglia verso i centri clinici regionali individuati nell’ambito del progetto e specializzati in diabetologia o gastroenterologia, per ulteriori verifiche. È necessario che ogni centro sia fornito di personale dedicato, vista la sensibilità necessaria a comunicare alle famiglie il rischio di malattia in soggetti sani e la necessità di un follow-up clinico specialistico.

In una piattaforma gestita dall'ISS il database per elaborare i risultati

Tutti i dati del progetto sono raccolti in una piattaforma dedicata, progettata e gestita dall'Istituto Superiore di Sanità, strutturata con accessi autorizzati con privilegi definiti dai ruoli di pediatra, centro clinico, laboratorio e amministratore (ISS). La piattaforma fornirà il database per l'elaborazione dei risultati e delle informazioni da sottoporre ai decisori politici e alla comunità scientifica. In merito al progetto D1CeScreen è disponibile un sito web (<https://www.iss.it/d1ce-screen-copertina>) con informazioni sulle due patologie e materiale divulgativo come poster, locandine (Figura 1) e brochure a fumetto per garantire la massima diffusione e comprensione dell'iniziativa. L'obiettivo è di offrire un punto di riferimento per chiunque desideri approfondire il programma di screening e di rendere le informazioni accessibili e comprensibili a tutte le famiglie e ai bambini, sfruttando strumenti visivi e semplici da consultare.

Il programma di screening nazionale per DT1 e MC sarà avviato su base regionale a partire dal

Tutti i dati del progetto vengono raccolti in una piattaforma gestita dall'Istituto Superiore di Sanità che fornirà il database per l'elaborazione dei risultati e delle informazioni da sottoporre ai decisori politici e alla comunità scientifica.

2025 e prevederà la determinazione della predisposizione genetica alla celiachia alla nascita (HLA DQ2/DQ8); il dosaggio degli auto-anticorpi per DT1 in due fasce di età: 2-3 anni e 5-7 anni e dosaggio degli auto-anticorpi della MC a 5-7 anni nei soggetti predisposti in base al test genetico.

L'ISS manterrà il coordinamento del programma di screening ed effettuerà l'elaborazione dei dati totali da presentare annualmente all'Osservatorio, che è stato costituito al ministero della Salute.

BIBLIOGRAFIA

- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. 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); 2023 [Internet]. Available from: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/09/27/23G00140/sg>
- Quattrin T, Mastrandrea LD, Walker LSK. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2023 Jun 24;401(10394):2149-2162. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00223-4. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37030316.
- Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):589-596. doi:10.1016/S2213-8587(22)00141-3
- Sims EK, Besser REJ, Dayan C et al. Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-623. doi:10.2337/dbi20-0054
- Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Herold KC, Krischer JP, Lernmark Å, Ratner RE, Rewers MJ, Schatz DA, Skyler JS, Sosenko JM, Ziegler AG. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1964-74. doi: 10.2337/dc15-1419. PMID: 26404926; PMCID: PMC5321245
- Lionetti E, Pjetraj D, Gatti S, Catassi G, Bellantoni A, Boffardi M, Cananzi M, Cinquetti M, Francavilla R, Malamisura B, Montuori M, Zuccotti G, Cristofori F, Gaio P, Passaro T, Penagini F, Testa A, Trovato CM, Catassi C. Prevalence and detection rate of celiac disease in Italy: Results of a SIGENP multicenter screening in school-age children. *Dig Liver Dis*. 2023 May;55(5):608-613. doi: 10.1016/j.dld.2022.12.023. Epub 2023 Jan 21. PMID: 36682923
- Eland I, Klieverik L, Mansour AA, Al-Toma A. Gluten-Free Diet in Co-Existent Celiac Disease and Type 1 Diabetes Mellitus: Is It Detrimental or Beneficial to Glycemic Control, Vascular Complications, and Quality of Life? *Nutrients*. 2022 Dec 30;15(1):199. doi: 10.3390/nu15010199. PMID: 36615856; PMCID: PMC9824312