



**RBPCA pubblicata il 12 dicembre 2025**



**et al.**

**RBPCA PER IL FOLLOW UP DI BAMBINI E ADOLESCENTI POSITIVI  
ALLO SCREENING CON AUTOANTICORPI PER IL DIABETE DI TIPO 1**

**Raccomandazioni di Buone Pratiche Clinico-Assistenziali (RBPCA)  
per il follow up di bambini e adolescenti positivi allo screening con autoanticorpi  
per il diabete di tipo 1**



Diabete Italia

## **GRUPPO DI SVILUPPO DELLA RACCOMANDAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICO-ASSISTENZIALE**

---

### **Coordinatore (Chair)**

Roberto Franceschi, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso l'Università degli Studi di Trento e Responsabile dell'Unità Semplice di Diabetologia Pediatrica dell'Ospedale S. Chiara di Trento.

---

### **Co-coordinatore (Co-Chair)**

Enza Mozzillo, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso l'Università degli Studi Federico II di Napoli e Responsabile del Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli

---

### **Comitato Tecnico Scientifico**

- Componente Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP): Valentino Cherubini, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Presidente SIEDP, Direttore di Struttura Complessa, SOD Diabetologia Pediatrica Dipartimento Materno-Infantile, Presidio "G. Salesi", Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche Ancona
- Componente Istituto Superiore di Sanità (ISS): Flavia Pricci, Medico-Chirurgo, Research Director Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità
- Componente Società Italiana di Diabetologia (SID): Raffaella Buzzetti Professore Ordinario di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, Specialista in Endocrinologia, Responsabile UOD di Diabetologia Policlinico Umberto 1, Roma
- Componente Associazione Medici Diabetologi (AMD): Riccardo Candido, Medico-Chirurgo, Professore Associato di Endocrinologia, Università degli Studi di Trieste.
- Componente Società Italiana di Pediatria (SIP): Rino Agostiniani, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Presidente della SIP, Direttore dell'Area Pediatria e Neonatologia dell'Azienda Usl Toscana Centro e Direttore della Struttura Complessa di Pediatria e Neonatologia dell'Ospedale San Jacopo, Pistoia
- Componente Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP): Antonio D'Avino, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Pediatra di Libera Scelta, Presidente FIMP Responsabile Area Tematica di Diabetologia e Endocrinologia, Federazione Italiana Medici Pediatri

●

---

### **Panel di Esperti**

- Componenti SIEDP:
  1. Roberto Franceschi (Chair), Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso l'Università degli Studi di Trento e Responsabile dell'Unità Semplice di Diabetologia Pediatrica dell'Ospedale S. Chiara di Trento
  2. Enza Mozzillo (Co-Chair), Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso l'Università degli Studi Federico II di Napoli e Responsabile del Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Università Federico II di Napoli
  3. Marco Marigliano, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso l'Università degli Studi di Verona, Pediatria B – Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
  4. Giulio Maltoni, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Responsabile Diabetologia Pediatrica IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
- Componente SIP:

- Chiara Mameli, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Professore Associato presso l'Università di Milano, Responsabile SS Area MAC e DH presso la Clinica Pediatrica dell'Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano
- Componente FIMP:
  - Osama Al Jamal, Medico-Chirurgo, Specialista in Pediatria, Azienda Sanitaria ASL 8 Cagliari
- Componente SID:
  - Ernesto Maddaloni, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Professore Associato presso l'Università la Sapienza di Roma e Dirigente Medico Universitario presso la UOD Diabetologia AOU Policlinico Umberto I di Roma
- Componente AMD:
  - Basilio Pintaudi, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
- Bioeticista:
  - Luca Savarino, Professore di Bioetica, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara
- Psicologa:
  - Sofia Fasoli, Pediatria B – Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
- Esperto:
  - Emanuele Bosi, Professore Ordinario di Endocrinologia, Università Vita-Salute San Raffaele
- Componente Fondazione Italiana Diabete ETS (FID)
  - Francesca Ulivi, Direttore Generale e Comunicazione FID
- Componente Diabete Italia
  - Fabiano Marra, Presidente Diabete Italia
- Componente Associazione Italiana Diabetici ODV (FAND)
  - Stefano Garau, Presidente FAND
  -
- Supporto Metodologico:
  - Basilio Pintaudi, Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia, Azienda Socio-Sanitaria Territoriale (ASST) Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

---

## Evidence Review Team e gruppo di scrittura

---

- **Esperti di revisioni:**
  1. Stefano Passanisi, specialista in pediatria, Dirigente Medico Unità di Diabetologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Messina
  2. Giuseppina Salzano, specialista in pediatria, Dirigente Medico Unità di Diabetologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Messina
  3. Davide Tinti, specialista in pediatria, Dirigente Medico S.C. Pediatria Specialistica Universitaria Azienda Ospedaliera Ospedale Infantile Regina Margherita
  4. Claudia Piona, specialista in pediatria, Dirigente Medico e RTDA, Centro Regionale Diabetologia Pediatrica, Università di Verona
  5. Luca Bernardini, specialista in pediatria, Dirigente Medico Diabetologia Pediatrica IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
  6. Angela Zanfardino, specialista in pediatria, Dirigente Medico Diabetologia Pediatrica, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli
  7. Francesca Di Candia, specialista in Pediatria, Università Federico II di Napoli
  8. Evelina Maines, specialista in Pediatria, Dirigente Medico UOM Pediatria Ospedale S. Chiara di Trento
  9. Alessandro Fierro, specializzando in Pediatria, Università Federico II di Napoli

10. Ludovica Fedi, specializzando in Pediatria, Università Federico II di Napoli  
11. Marta Bassi, specialista in Pediatria, Ricercatore Diabetologia Pediatrica IRCSS G. Gaslini, Genova  
12. Silvia Savastio, specialista in Pediatria, Dirigente Medico Pediatria, AOU Maggiore della Carità di Novara

● **Gruppo di scrittura:**

1. Barbara Predieri, specialista in pediatria, Professore Associato di Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia
2. Riccardo Bonfanti, specialista in pediatria, Professore Associato di Pediatria, Università Vita-Salute San Raffaele
3. Riccardo Schiaffini, specialista in pediatria, Responsabile Endocrinologia e Diabetologia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
4. Andrea Scaramuzza, specialista in pediatria, Responsabile Diabetologia, Endocrinologia pediatrica e Nutrizione, ASST Cremona
5. Maurizio Delvecchio, specialista in pediatria, Professore Associato di Pediatria, Università dell'Aquila
6. Fortunato Lombardo, specialista in pediatria, Professore Ordinario di Pediatria, Università di Messina
7. Nicola Minuto, specialista in pediatria, Responsabile Diabetologia Pediatrica IRCSS G. Gaslini, Genova
8. Barbara Felappi, specialista in Pediatria, Dirigente Medico Pediatria, ASST ospedali civili di Brescia
9. Rosalia Roppolo, specialista in Pediatria, Dirigente Medico Diabetologia Pediatrica - Area Vasta Sicilia Occidentale
10. Barbara Piccini, specialista in Pediatria, Dirigente Medico Diabetologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer di Firenze
11. Claudia Arnaldi, specialista in Pediatria, Dirigente Medico, Responsabile dell' U.O.S. di Diabetologia Pediatrica della ASL di Viterbo
12. Carlo Ripoli, specialista in Pediatria, Dirigente Medico, Responsabile Diabetologia Pediatrica della Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari

---

**Revisori esterni indipendenti**

- Claudio Maffeis, specialista in Pediatria, Professore Ordinario di Pediatria, Direttore Pediatria B, Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
- Ivana Rabbone, specialista in Pediatria, Professore Associato di Pediatria, Direttore Clinica Pediatrica, Università del Piemonte Orientale, Novara
- Dario Iafusco, specialista in pediatria, Professore Associato di Pediatria, Responsabile del Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni" della Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

---

● **Segreteria scientifica e tecnico-organizzativa**

Segreteria Operativa e Amministrativa SIEDP c/o Centro Congressi Internazionale srl a s.u. Via G. Guarini, 4- 10123 Torino. Email: [info@siedp.it](mailto:info@siedp.it), Tel 011-2446911, Fax 011-2446950

## INDICE

LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI.....	6
POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE.....	7-9
DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE.....	10-12
ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI DI RBPCA.....	13,14
1. INTRODUZIONE E RAZIONALE.....	15-18
2. OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE DELLE RBPCA E COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDER.....	19-21
3. METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA RBPCA.....	22-24
3.1 SVILUPPO DEI QUESITI CLINICI.....	
3.2 SELEZIONE DEGLI ESITI.....	
3.3. RICERCA DELLA LETTERATURA E VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE.....	
4. SINTESI DELLE EVIDENZE DELLE RBPCA.....	
4.1 PICO 1: Quali esami per valutare la progressione a stadio.....	25-36
4.2 PICO 2: Ruolo del CGM nella diagnosi di disglicemia.....	37-48
4.3 PICO 3: Ruolo dell'OGTT rispetto al CGM nella diagnosi di disglicemia.....	49-59
4.4 PICO 4: Modalità di follow-up.....	60-74
4.5 PICO 5: Utilizzo di terapie che modificano il decorso della malattia.....	75-90
4.6 PICO 6: Il re-screening di bambini e adolescenti con anticorpi negativi.....	91-104
5. REVISIONE ESTERNA.....	105
6. APPLICABILITÀ.....	105-107
7. AGGIORNAMENTI DELLA RBPCA.....	107
8. INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI.....	107
9. ALLEGATI E DICHIARAZIONI.....	108
REFERENZE RELATIVE AI PICO.....	109-115

## **LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI**

RBPCA: Raccomandazioni di Buona Pratica Clinica Assistenziale

DT1: diabete mellito tipo 1

FDR: first degree relatives

DKA: diabetes ketoacidosis

HLA: antigene umano leucocitario

f/up: follow-up

PICO: P: problema/ paziente/popolazione; I: intervento; C: confronto/controllo; O: outcome

CDI: Conflitto Di Interesse

RCT: Randomized Controlled Trial

OR: Odds Ratio

IC: Intervallo di Confidenza

RR: Rischio Relativo

PPV: valore predittivo positivo

MD: Mean Difference

HbA1c: Haemoglobin A1c

IAb+ : anticorpo anti-isola positivo

IAb-: anticorpo anti-isola negativo

m = mesi, aa= anni

CGM: Real-Time Continuous Glucose Monitoring

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test

GADA: glutamic acid decarboxylase antibodies), ICA: islet cell antibodies (ICA); IAA: insulin autoantibodies, IA-2A: insulinoma antigen-2 autoantibodies, ZnT8: zinc transporter 8 antibody

BG: blood glucose

AUC: area under the curve

All Babies in Southeast Sweden (ABIS); Autoimmunity Screening for Kids program (ASK); Diabetes Prevention Trial–Type 1 (DPT-1); Diabetes Prediction and Prevention Study (DIPP); Diabetes Prediction in SKane Study (DiPiS); TrialNet’s Pathway to Prevention (PTP); The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY); Diabetes Prevention Trial Risk Score (DPTRS); Type 1 Diabetes Intelligence (T1DI)

## **POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE**

La valutazione degli interessi dei membri del gruppo di lavoro della “RBPCA per il follow up di bambini e adolescenti in età pediatrica positivi allo screening con autoanticorpi per il diabete di tipo 1” è finalizzata alla determinazione dei casi di conflitto di interesse per ciascun PICO e delle misure da intraprendere per la loro gestione nel corso dello sviluppo della RBPCA. Questa valutazione si basa sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle RBPCA dell’ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica.

Ogni singolo interesse viene valutato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della RBPCA e di valore finanziario, periodo e durata. La valutazione tiene conto delle seguenti informazioni utili a determinare la misura in cui ci si potrebbe ragionevolmente attendere che l’interesse influenzi il giudizio dell’esperto:

- tipologia dell’interesse
- rilevanza in termini di specificità rispetto all’argomento della RBPCA
- periodo e durata
- posizione dell’esperto nell’organizzazione e/o nell’attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

Riguardo la tipologia di interesse, si distingue fra:

1. interessi economici: le relazioni finanziarie con organizzazioni che investono direttamente in prodotti o servizi rilevanti per l’argomento trattato. Ci si riferisce a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, stock options o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali (patenti, copyright royalties).

All’interno di questa tipologia, si distingue fra:

- a) interesse economico personale, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per sé;
- b) interesse economico familiare, cioè riferito a opportunità di guadagno economico per i propri familiari;
- c) interesse economico istituzionale, cioè riferito a un pagamento o altro beneficio ricevuto non personalmente dal soggetto ma dal dipartimento o struttura in cui esso opera e/o ha responsabilità gestionali.

2. interessi economici indiretti (o interessi intellettuali): si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali.

Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

i. specifici: direttamente associati all'argomento oggetto della RBPCA

ii. non-specifici: non direttamente associati all'argomento oggetto della RBPCA

Sulla base della valutazione, a ogni interesse è stato assegnato uno dei tre livelli di potenziale conflitto:

- Livello 1: minimo o insignificante
- Livello 2: potenzialmente rilevante
- Livello 3: rilevante.

Ad ognuno dei tre livelli di conflitto, corrispondono delle misure da intraprendere per la loro gestione.

Per il livello 1 le possibilità sono: a) Nessuna misura (piena partecipazione ai lavori).

Per il livello 2 le possibilità sono: b) piena partecipazione ai lavori con *Disclosure* pubblica dell'interesse nel documento finale della RBPCA o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce; c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale).

Per il livello 3 le possibilità sono: c) esclusione parziale dai lavori (dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale); d) esclusione totale.

L'interesse è considerato minimo o insignificante (livello 1) se è improbabile che influenzi il giudizio del soggetto. In questo caso, non è necessario intraprendere alcuna azione.

Nel caso del livello 2 (interesse potenzialmente rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della RBPCA o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce. Si applica per gli interessi considerati relativamente.

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale. È utilizzata per permettere ai membri del Panel di accedere alle conoscenze o opinioni degli esperti più qualificati, avendo però presente i loro bias potenziali.

Nel caso del livello 3 (interesse rilevante), si indica l'applicazione di una delle seguenti misure per la gestione del conflitto:

- esclusione parziale dai lavori, come per esempio esclusione dalla parte di riunione o lavoro attinente all'interesse dichiarato e dal relativo processo decisionale.

- esclusione totale, cioè la limitazione alla partecipazione a qualsiasi parte della riunione o del processo. Si applica quando la natura dell'interesse è troppo significativa rispetto agli obiettivi generali o laddove limitare il coinvolgimento dell'esperto ad una parte dei lavori non avrebbe senso.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante (livello 2 e 3), per decidere la misura da intraprendere è stato considerato il contributo, i compiti e le funzioni dell'esperto nel Panel rispetto alla disponibilità di esperti alternativi con le competenze richieste, ed è stata commisurata la natura, il tipo e la portata dell'interesse (cioè la misura in cui ci si può ragionevolmente attendere che l'interesse influenzi il giudizio dell'esperto), all'adeguatezza delle azioni e opzioni disponibili per garantire l'indipendenza e l'integrità del processo decisionale.

Nei casi in cui l'interesse valutato sia di livello 3 è necessario indicare la motivazione per l'inclusione del membro con CDI rilevante nel Panel.

## DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i membri del panel e i membri dell'evidence review team hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove). Tutti i conflitti di interesse rilevati sono stati discussi collegialmente al fine di valutare il livello di conflitto che è stato, all'unanimità, giudicato di livello 1 per tutti i componenti del panel e dell'evidence review team; pertanto, tutti i membri hanno partecipato a tutte le fasi del processo di costruzione delle presenti linee guida.

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri.

### Membri del panel

Roberto Franceschi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Enza Mozzillo	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da parte di Sanofi
Marco Marigliano	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giulio Maltoni	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Basilio Pintaudi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Chiara Mameli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Osama Aljamal	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Francesca Ulivi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Fabiano Marra	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Stefano Garau	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Emanuele Bosi	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board o attività formative da Sanofi, Abbott, Roche, Medtronic
Luca Savarino	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Sofia Fasoli	ha ricevuto compensi per attività formative da parte di Sanofi

## Evidence Review Team

Stefano Passanisi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Giuseppina Salzano	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Davide Tinti	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Claudia Piona	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da parte di Sanofi
Luca Bernardini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Angela Zanfardino	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Francesca Di Candia	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da parte di Sanofi
Evelina Maines	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Alessandro Fierro	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Ludovica Fedi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Marta Bassi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Silvia Savastio	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

### Gruppo di scrittura

Barbara Predieri	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Riccardo Bonfanti	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da parte di Sanofi
Riccardo Schiaffini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Andrea Scaramuzza	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Maurizio Delvecchio	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da parte di Sanofi
Fortunato Lombardo	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Nicola Minuto	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Barbara Felappi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Rosalia Roppolo	ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da parte di Sanofi
Barbara Piccini	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Claudia Araldi	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare
Carlo Ripoli	non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

**Revisori esterni**

Claudio Maffeis	Ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da parte di Sanofi
Ivana Rabbone	Ha ricevuto compensi per consulenze/partecipazione ad advisory board da parte di Sanofi
Dario Iafusco	Non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

## ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI DI BPCA

**Q1.** In bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1 gli esami ematici (glucosio, c-peptide, emoglobina glicata) rispetto a non effettuare alcun esame di approfondimento, sono utili per valutare la progressione a stadio 3 del diabete tipo 1?

**R1.** Il panel di esperti suggerisce che in bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1 la misurazione ripetuta dell'emoglobina glicata che mostra un aumento di almeno il 10% e/o riscontro di due valori consecutivi > 5.9% nell'arco di 3-12 mesi, è utile per valutare il rischio di progressione a stadio 3 del diabete tipo 1.

**Q2.** In bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi (IAb+) del diabete tipo 1, il monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), rispetto a non effettuare un monitoraggio CGM, può essere utile nella diagnosi di disglicemia?

**R2.** Il panel di esperti suggerisce che l'uso del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) in bambini e adolescenti con autoanticorpi per il diabete tipo 1 e normoglicemia, è utile per individuare precocemente coloro che hanno il Tempo trascorso con livelli di glucosio maggiori di 140 mg/dL superiore al 10%, che suggerisce la possibile presenza di disglicemia (stadio 2) e che si associa ad un maggior rischio di evoluzione verso l'iperglicemia (stadio 3)

**Q3.** In bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1, la curva da carico orale di glucosio (OGTT) rispetto al monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) può essere più utile per la diagnosi di disglicemia?

**R3.** Il panel di esperti suggerisce che in bambini e adolescenti con autoanticorpi per il diabete di tipo 1, è più utile eseguire la curva da carico orale del glucosio (OGTT) per la diagnosi di disglicemia (stadio 2) e iperglicemia (stadio 3) rispetto all'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM). Tuttavia, laddove la curva da carico orale di glucosio non fosse eseguibile, può essere valutato l'utilizzo del monitoraggio in continuo del glucosio (CGM).

**Q4.** Un percorso di follow up strutturato dei bambini e adolescenti positivi ad uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1, rispetto a un follow up non strutturato, dovrebbe essere utilizzato per la diagnosi precoce e la valutazione della progressione allo stadio 3?

**R4.** Il panel di esperti suggerisce che in bambini e adolescenti con autoanticorpi per il diabete di tipo 1 (stadio 1 e 2), sia nella popolazione generale sia nella popolazione ad alto rischio di sviluppare il diabete (per familiarità e/o genetica HLA predisponente), è utile effettuare un follow up strutturato (in termini di tempistica, modalità e team multidisciplinare coinvolto) per la precoce identificazione dello stadio 3 e per la riduzione della frequenza di chetoacidosi diabetica. Particolare attenzione dovrebbe essere prestata all’impatto psicologico, fin dalla comunicazione della diagnosi di positività anticorpale.

**Q5.** Nei bambini e adolescenti con positività di almeno un autoanticorpo per il diabete tipo 1, l’utilizzo di “terapie che modificano il decorso della malattia” o immunoterapie (teplizumab, insulina orale, abatacept), rispetto al non utilizzare queste terapie, è utile per ritardare l’esordio dello stadio 2 o 3?

**R5.** Il panel di esperti raccomanda che in bambini e adolescenti con positività anticorpale per il diabete tipo 1, è opportuno utilizzare la terapia con farmaci approvati da enti regolatori nazionali o internazionali per ritardare la progressione della malattia.

**Q6.** In bambini e adolescenti con negatività degli autoanticorpi per il diabete tipo 1 ad un primo screening, uno screening ripetuto, rispetto alla non ripetizione, dovrebbe essere utilizzato per verificare lo stato di assenza di autoanticorpi o la sierconversione da IAb- a IAb+?

**R6.** Il panel di esperti suggerisce che in bambini e adolescenti con un test di screening negativo all’età di 2-3 anni, è opportuno considerare un secondo test all’età di circa 6 anni per identificare il rischio di diabete tipo 1. Nel caso di persistente negatività, può essere considerato un terzo test di screening intorno all’età di 10 anni.



## 1. Introduzione e razionale

Il diabete di tipo 1 (DT1) rappresenta più del 90% delle forme di diabete in età pediatrica, ed è una forma autoimmune di diabete la cui prevalenza sta costantemente aumentando (Atlas IDF, 2021). Nel 2021, si stimava che in tutto il mondo 108.300 bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni avevano ricevuto una nuova diagnosi di DT1 e 651.700 convivevano con questa condizione (Ogle GD et al 2022). Ancora oggi, l'esordio di DT1 si verifica nel 15-70% dei bambini con chetoacidosi, comportando una notevole morbilità, mortalità e necessità di ricovero ospedaliero (Glaser N et al. 2022).

Studi recenti hanno dimostrato che la malattia è un continuum che progredisce sequenzialmente attraverso stadi distinti e identificabili prima dell'insorgenza dei sintomi, come descritto nella tabella qui riportata (Insel RA, 2015, Philip M et al. 2024).

Stadio 1	Presenza di 2 o più autoanticorpi contro le isole pancreatiche (IAb+) con normoglicemia; è uno stadio pre-sintomatico
Stadio 2	presenza di 2 o più IAb+ con disglicemia, intesa come due o più tra i seguenti criteri, oppure un solo criterio ripetuto due volte nell'arco di 12 mesi:  -alterata glicemia a digiuno (100-125 mg/dL);  -alterata tolleranza glucidica (140-199 mg/dL a 2 ore della curva da carico del glucosio);  -livelli di emoglobina glicata (HbA1c) tra 39 e 47 mmol/mol (5.7% e 6.4%);  -aumento di più del 10% dei livelli di HbA1c in due misurazioni successive;  -Tempo maggiore di 140 mg/dL (TA140) > 10% rilevato con monitoraggio in continuo del glucosio.  È uno stadio pre-sintomatico
Stadio 3	presenza di 1 o più IAb+ ed iperglicemia con criteri diagnostici per diabete (glicemia a digiuno $\geq$ 126 mg/dL, o glicemia random $\geq$ 200 mg/dL in presenza di sintomi tipici, o glicemia a 2 ore durante la curva da carico del glucosio $\geq$ 200 mg/dL, o HbA1c $\geq$ 48mmol/mol [6.5%])

Una diagnosi precoce di DT1 allo stadio 1 o allo stadio 2 offre l'opportunità di educare i bambini e le loro famiglie sui segni e sintomi del DT1 allo stadio 3, di potere eventualmente beneficiare di terapie

farmacologiche in grado di modificare l'andamento naturale della malattia, ma anche di potere partecipare a studi clinici per prevenire o ritardare la progressione allo stadio 3 (Cherubini V 2023, Chiarelli F 2022).

Lo screening anticorpale per il DT1 nella popolazione generale o nei bambini a rischio di sviluppare il diabete (per familiarità e/o genetica HLA predisponente) sta diventando sempre più comune in tutto il mondo. Nel settembre 2023, per la prima volta a livello mondiale, il Parlamento italiano ha approvato una legge che consente lo screening nazionale per il DT1 nella popolazione pediatrica generale (1-17 anni) come parte del programma di sanità pubblica (Legge n. 130 del 15 settembre 2023, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 226 del 27 settembre 2023). Per l'attuazione di questa legge nelle diverse Regioni e Province, sono necessarie delle linee di indirizzo in merito alle modalità organizzative di follow-up dei bambini e adolescenti che risultano essere positivi ad uno o più autoanticorpi.

Sebbene esistano Consensus di esperti per il monitoraggio di questa popolazione (Phillip M et al. 2024, Hendriks AEJ et al. 2024, Mallone R et al. 2025), mancano ad oggi linee guida italiane e internazionali, basate sulla revisione sistematica della letteratura, specifiche per il monitoraggio dei bambini e adolescenti con anticorpi. La mancanza di riferimenti condivisi può generare eterogeneità nel monitoraggio di questi bambini in termini di modalità e tempistica del follow-up, con il rischio di inappropriatezza, disuguaglianze nell'accesso alle cure e variabilità non giustificata negli esiti.

La presa in carico dei soggetti pediatrici con anticorpi deve avvenire all'interno di un percorso multidisciplinare strutturato, che coinvolga specialisti con competenza specifica come diabetologi pediatri e psicologi, per garantire un supporto educativo e di accettazione del percorso di monitoraggio a seguito del riscontro della positività anticorpale.

Le presenti Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale (RBPCA) sono state sviluppate per fornire agli operatori sanitari uno strumento metodologico rigoroso e condiviso per affrontare in modo uniforme il follow up dei bambini e adolescenti sottoposti allo screening anticorpale.

Esse intendono rispondere a un bisogno clinico concreto di conoscere le modalità di follow-up dei minori che risultino anticorpo positivi e di re-screening di coloro che risultino negativi. Questo consentirà di

erogare un'assistenza sostenuta da evidenze scientifiche consolidate, promuovendo l'appropriatezza e l'equità dei percorsi di cura su tutto il territorio nazionale, evitando così le diseguaglianze.

## Referenze

Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, Klatman EL, Patterson CC. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109083. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109083.

Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, Wolfsdorf JI, Codner E. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):835-856.

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.

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.

Chiarelli F, Rewers M, Phillip M. Screening of Islet Autoantibodies for Children in the General Population: A Position Statement Endorsed by the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(4):393-396. 10.1159/000525824

Phillip M, Achenbach P, Addala A, Albanese-O'Neill A, Battelino T, Bell KJ, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2024;47(8):1276-1298.

Hendriks AEJ, Marcovecchio ML, Besser REJ, Bonifacio E, Casteels K, Elding Larsson H, Gemulla G, Lundgren M, Kordonouri O, Mallone R, Pociot F, Szypowska A, Toppari J, Berge TVD, Ziegler AG, Mathieu C, Achenbach P; INNODIA consortium, the Fr1da Study Group and the GPPAD Study Group. Clinical care advice for monitoring of islet autoantibody positive individuals with presymptomatic type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(2):e3777. doi: 10.1002/dmrr.3777.

Mallone R, Bismuth E, Thivolet C, Benhamou PY, Hoffmeister N, Collet F, Nicolino M, Reynaud R, Beltrand J; SFD, SFEDP and AJD. Screening and care for preclinical stage 1-2 type 1 diabetes in first-degree relatives: French expert position statement. *Diabetes Metab.* 2025;51(1):101603. doi: 10.1016/j.diabet.2024.101603.

## **2. Obiettivi, ambiti di applicazione delle RBPCA e coinvolgimento degli stakeholder**

Il documento è destinato principalmente ai pediatri diabetologi, pediatri di famiglia, e in generale a professionisti e team multidisciplinari che gestiscono pazienti pediatrici che sono stati sottoposti a screening anticorpale per il diabete. Questo documento si propone i seguenti obiettivi:

- fornire raccomandazioni basate sull'evidenza che possano supportare i clinici a prendere decisioni ottimali per la gestione di bambini e adolescenti con IAb+, migliorando gli esiti per i pazienti e razionalizzando le risorse sanitarie;
- indirizzare la gestione clinica di soggetti in età pediatrica con IAb+, riducendo variabilità nelle modalità di follow-up e nella tempistica, con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita dei bambini-adolescenti in follow-up, attraverso la formulazione di raccomandazioni che aiutino i professionisti sanitari a scegliere tra diverse strategie possibili
- promuovere un utilizzo efficiente delle risorse sanitarie, riducendo i costi associati ad accertamenti ripetuti attraverso un approccio basato su protocolli efficaci e appropriati;
- incoraggiare la collaborazione interdisciplinare, facilitando la condivisione di informazioni e la coordinazione tra i professionisti coinvolti nel follow-up di bambini e adolescenti con anticorpi.

In questo documento verranno infine fornite indicazioni circa il re-screening di minori che risultino negativi ad un dosaggio autoanticorpale ad un primo screening.

Lo sviluppo delle RBPCA è stato condotto da un ampio gruppo multidisciplinare di stakeholder, rappresentativi delle diverse aree di competenza necessarie alla gestione del follow-up di bambini e adolescenti con IAb+ e coinvolti in tutte le fasi del processo di sviluppo del documento, inclusi la definizione delle modalità di implementazione e di monitoraggio per verificare l'efficacia e l'aderenza alle RBPCA. Quindi sono stati inclusi medici pediatri, diabetologi dell'adulto, uno psicologo, un bioeticista e rappresentanti di Associazioni e Fondazioni che uniscono bambini e adolescenti con diabete.

I punti di vista e le preferenze della popolazione target delle RBPCA sono stati acquisiti mediante partecipazione diretta alle attività del panel dei rappresentanti delle associazioni dei pazienti interessati dalla

patologia trattata. In occasione di tutti gli incontri svolti dal gruppo di lavoro è stata data ampia possibilità di intervento e attiva partecipazione nella fase di valutazione delle prove disponibili e nella fase di trasferimento delle prove disponibili in raccomandazioni cliniche. Gli statement definiti come raccomandazioni sono stati infine giudicati dagli stessi rappresentanti dei pazienti in termini di potenziale impatto sull'implementazione clinica tenendo in considerazione temi legati all'equità e all'accettabilità.

Per quanto riguarda i punti di vista e le preferenze della popolazione target della RBPCA, dalla revisione della letteratura scientifica è emerso come il prelievo capillare per il dosaggio degli anticorpi sia percepito, dal 43-80% dei genitori che hanno risposto ai questionari, come maggiormente difficoltoso e doloroso rispetto al prelievo venoso. Tuttavia, una percentuale dal 60 al 90% preferisce questa modalità di screening al domicilio rispetto al prelievo venoso, con valutazioni ambulatoriali solo in caso di positività anticorpale (Bingley PJ et al. 2015, Liu Y et al. 2017). I genitori hanno mediamente espresso soddisfazione in tutti gli aspetti di partecipazione al programma di screening (Gesualdo PD et al. 2016)

Sono stati identificati temi e quesiti clinici prioritari la cui formulazione è stata affrontata secondo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome). Il livello di agreement raggiunto sia per la valutazione dei quesiti che per la definizione delle raccomandazioni è stato del 100%.

La popolazione a cui si applicano le RBPCA è rappresentata da bambini e adolescenti che sono stati sottoposti allo screening anticorpale e sono risultati con IAb+.

## **Referenze**

Bingley PJ, Rafkin LE, Matheson D, Steck AK, Yu L, Henderson C, Beam CA, Boulware DC; TrialNet Study Group. Use of Dried Capillary Blood Sampling for Islet Autoantibody Screening in Relatives: A Feasibility Study. *Diabetes Technol Ther.* 2015 Dec;17(12):867-71. doi: 10.1089/dia.2015.0133.

Liu Y, Rafkin LE, Matheson D, Henderson C, Boulware D, Besser REJ, Ferrara C, Yu L, Steck AK, Bingley PJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Use of self-collected capillary blood samples for islet autoantibody screening in relatives: a feasibility and acceptability study. *Diabet Med.* 2017 Jul;34(7):934-937. doi: 10.1111/dme.13338

Gesualdo PD, Bautista KA, Waugh KC, Yu L, Norris JM, Rewers MJ, Baxter J. Feasibility of screening for T1D and celiac disease in a pediatric clinic setting. *Pediatr Diabetes*. 2016 Sep;17(6):441-8. doi: 10.1111/pedi.12301.

### **3. Metodologia di sviluppo della RBPCA**

Il processo di sviluppo e di elaborazione della raccomandazione per le buone pratiche clinico assistenziali (RBPCA) è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le RBPCA dell'Istituto Superiore di Sanità riportato al link [https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-RBPCA\\_v1.1\\_dic\\_2024.pdf/7403db68-a963-23c3-8472-1bde3886f077?t=1737367370559](https://www.iss.it/documents/20126/7949265/MM-RBPCA_v1.1_dic_2024.pdf/7403db68-a963-23c3-8472-1bde3886f077?t=1737367370559).

Le diverse fasi di sviluppo sono descritte in maniera sintetica nei paragrafi seguenti.

#### **3.1 Sviluppo dei quesiti clinici**

Lo sviluppo dei quesiti di questa RBPCA per il follow up dei bambini e adolescenti positivi allo screening con autoanticorpi per il DT1, è stato elaborato seguendo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome).

Per ognuno dei sei quesiti descritti nella sezione precedente, la strategia di ricerca è stata ottenuta combinando parole chiave relative agli elementi del PICO, in particolare alla popolazione pediatrica in esame (bambini e adolescenti), problema di salute oggetto del lavoro (follow-up di bambini e adolescenti IAb+), all'intervento considerato (tipologia di indagini o strumenti da utilizzare per valutare la progressione a Stadio 3 ed eventuali trattamenti preventivi per ridurre il rischio di evoluzione a Stadio 3

#### **3.2 Selezione degli esiti**

Il panel di esperti ha identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli esiti mediante una votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti:

- 0-3 punti: esiti poco rilevanti
- 4-6 punti: esiti importanti, ma non critici
- 7-9 punti: esiti critici.

Solo gli esiti categorizzati come critici sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione.

#### **3.3 Ricerca della letteratura e valutazione della qualità delle prove**

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle seguenti banche dati bibliografiche e siti internet:

- MEDLINE

- Embase

Per ciascuna banca dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca (si veda gli specifici capitoli), a partire dai termini e dai limiti temporali di ricerca. Sono stati inclusi studi in lingua inglese. Sono state inoltre valutate le referenze bibliografiche degli studi acquisiti in full text per l'identificazione di ulteriori studi.

Sono state quindi condotte le seguenti attività:

- Selezione, a partire dal titolo e abstract, dei record ottenuti dalla ricerca bibliografica. Gli studi considerati potenzialmente eleggibili sono stati reperiti come full text.
- Identificazione di studi rilevanti sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione identificati a priori.
- Valutazione critica del rischio di bias degli studi usando strumenti e checklist validati, come AMSTAR 2 per le revisioni sistematiche ed i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration per gli RCT e Newcastle-Ottawa Scale per gli studi osservazionali.
- Estrazione delle caratteristiche degli studi in termini di popolazione in esame, esiti considerati e risultati. Elaborazione di tabelle di sintesi (disponibili per ogni capitolo).
- Sintesi quantitativa dei risultati per ogni esito. Come misura di effetto è stato utilizzato il Mantel-Haenzel Odd Ratio relativo per esiti dicotomici (MH-OR) e il weighted mean difference per quelli continui (WMD) con limiti di confidenza al 95%. Sono sempre stati utilizzati modelli "random-effect"; i modelli "fixed-effect", quando impiegati, sono stati utilizzati per effettuare analisi di sensibilità.
- Valutazione della eterogeneità (Test  $I^2$ ) e del bias di pubblicazione (Funnel plot).
- Valutazione della certezza/confidenza nella qualità complessiva delle prove, relativa alle misure di esito selezionate dal panel, è stata valutata utilizzando i criteri GRADE<sup>4</sup> con 4 possibili tipologie di raccomandazioni: 1) Forti a favore dell'intervento; 2) Forti contro l'intervento; 3) Condizionate (deboli) a favore dell'intervento; 4) Condizionate (deboli) contro l'intervento. Sono state successivamente elaborate le tabelle di evidenza GRADE.
- Sintesi dei risultati nel framework Evidence to Decision (EtD) utilizzando lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (<https://gradepro.org>). Il framework EtD<sup>5</sup> sintetizzano i risultati di revisioni sistematiche della letteratura relativamente a otto dimensioni: priorità del problema, effetti desiderabili e

indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i differenti soggetti interessati attribuiscono agli esiti considerati, risorse economiche necessarie, equità, accettabilità e fattibilità.

Nel corso dello sviluppo delle RBPCA sono state presentate al panel:

- Tabelle di evidenza per ogni capitolo
- Risultati
- EtD framework per ogni quesito clinico

Il panel ha formulato le raccomandazioni tenendo conto della qualità delle prove per ogni esito e dei risultati di sintesi della letteratura relativamente alle dimensioni considerate negli EtD. Le raccomandazioni sono state sviluppate attraverso l'applicazione della metodologia GRADE.

Dalla discussione tra i membri del panel, seguita da una votazione sulle singole dimensioni e una votazione finale, sono state prodotte le raccomandazioni.

Un eventuale disaccordo tra i membri del panel è stato risolto con una discussione tra gli stessi membri fino al raggiungimento del consenso.

## 4. Sintesi delle evidenze e raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale

### 4.1 Quali esami per valutare la progressione a stadio 3

#### QUESITO 1

In bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1 gli esami ematici (glucosio, c-peptide, emoglobina glicata) rispetto a non effettuare alcun esame di approfondimento, sono utili per valutare la progressione a stadio 3 del diabete tipo 1?

#### Outcomes

Critici: sviluppo successivo di stadio 3 del DT1

Popolazione	Bambini e adolescenti (età 0-18 anni) con positività di uno o più autoanticorpi del DT1
Intervento	esami ematici (glucosio, c-peptide, HbA1c)
Confronto	nessun esame di approfondimento
Outcome critici	sviluppo successivo di stadio 3 del DT1

#### Strategia di ricerca

**Range temporale della ricerca:** 1° gennaio 2015- 31 dicembre 2024

**Disegno degli studi:** RCT o studi osservazionali

**Caratteristiche degli studi:** nessuna restrizione sul sample size. Studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

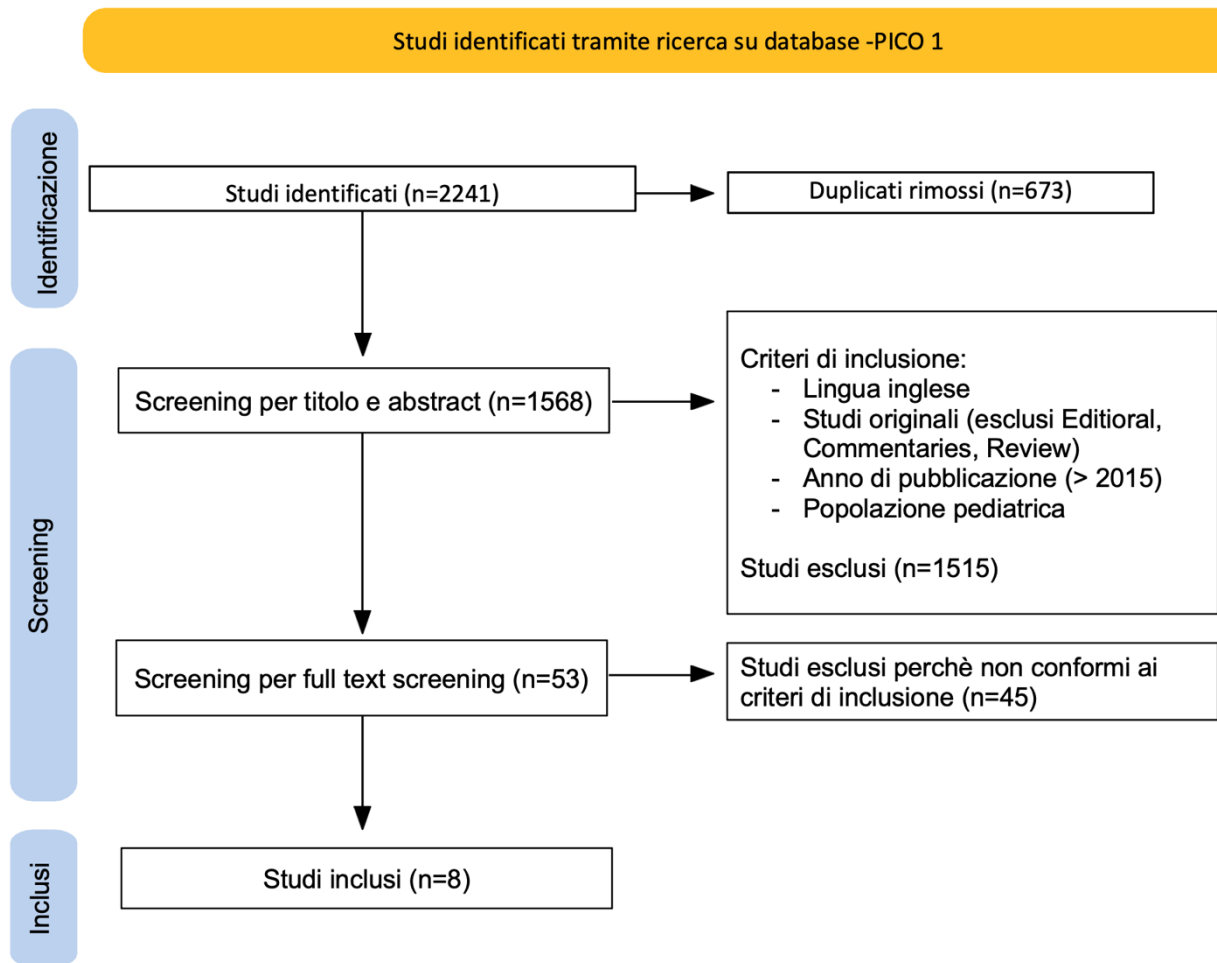
Le revisioni narrative o sistematiche sono state valutate nella loro bibliografia per valutare potenziali studi da includere.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche

## Stringa di ricerca

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
<p><b>Q1.</b> In bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1 gli esami ematici (glucosio, c-peptide, HbA1c), rispetto a non effettuare alcun esame di approfondimento, sono utili per valutare la progressione a stadio 3 del diabete tipo 1?</p>	<p>"diabetes mellitus, type 1"[MeSH Terms] AND ("Glycated Hemoglobin"[MeSH Terms] OR "Blood Glucose"[MeSH Terms] OR "C-Peptide"[MeSH Terms]) AND ("Prediabetic State"[MeSH Terms] OR "Asymptomatic Diseases"[MeSH Terms] OR "Early Diagnosis"[MeSH Terms])</p> <p><b>Studi identificati: 66</b></p> <p>"type 1 diabetes" AND ("Glycated Hemoglobin"OR "Blood Glucose" OR "C-Peptide") AND screening</p> <p><b>Studi totali identificati con l'aggiunta di termini liberi: 1282</b></p>	<p>[(insulin dependent diabetes mellitus/exp OR insulin dependent diabetes mellitus)] AND [(glycated hemoglobin/exp OR glycated hemoglobin) OR (glucose blood level/exp OR glucose blood level) OR (c peptide/exp OR c peptide)] AND [(impaired glucose tolerance/exp OR impaired glucose tolerance) OR (asymptomatic disease/exp OR asymptomatic disease) OR (early diagnosis/exp OR early diagnosis) OR (impaired glucose tolerance/exp OR impaired glucose tolerance)]</p> <p><b>Studi identificati: 814</b></p> <p>'insulin dependent diabetes mellitus' AND ('glycated hemoglobin' OR c-peptide OR "blood glucose") and screening</p> <p><b>Studi totali identificati con l'aggiunta di termini liberi: 959</b></p>

## Flowchart della selezione articoli



## Lavori inclusi


Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione, età e comparatore F/up	Intervento	Outcome (sviluppo di stadio 3)	Limiti dello studio
Helminen O et al  2022	Longitudinale (DIPP)  Sede: Oulu, Tampere, Turku (Finlandia)  Periodo: 1994-2014	1162 bambini con $\epsilon$ 1 IAb+ (IAA, GADA, ICA, IA-2A)  Età dei progressors: 2.0 (1.1–4.0) aa  F/up: 4.5-6 aa	HbA1c e random BG ogni 3 mesi	335 hanno sviluppato Stadio 3 T1D a 6.3 (3.7-9.3) aa  Aumento del 10% in HbA1c entro 3–12 m in 69% dei casi  2 valori consecutivi di HbA1c $\geq$ 5.9% nel 49% dei casi  Random BG $\geq$ 140 mg/dL in solo il 26% dei casi	Non comparatore
Vehik K et al  2022	Longitudinale (TEDDY)  Sede: Multinationazionale (USA, Finlandia, Germania e Svezia)  Periodo: 2004-2019	707 bambini IAb+ (GAD, IA-2A, e/o anti-insulina) e $\epsilon$ 2 misurazioni di HbA1c  Età: mediana 4.2 (2.6-6.8) aa  F/up: 5.1 (2.7-7.6) aa	HbA1c ogni 3 mesi	235 (33.2%) hanno sviluppato Stadio 3 T1D a 7.7 (5.1-9.9) aa  Aumento del 10% in HbA1c dal baseline era il miglior predittore di aumentato rischio di Stadio 3 (74% sensibilità; 88% specificità).  Predittori di aumento di HbA1c erano l'età, HbA1c al baseline, genere, numero di IAb	Non comparatore
Salami F et al 2022	Longitudinale (TEDDY)  Criteri di inclusione: bambini nello studio TEDDY con IAb+  Sede: Multinationazionale (USA, Finlandia, Germania e Svezia)  Periodo: 2004-2021	1033 bambini IAb+ divisi in 4 sottogruppi:  300 IAA come primo IAb 361 GADA come primo IAb 257 IAA+ GADA+ 115 IAA, GADA e ZnT8A+  Età: 0-15aa  F/up: fino ai 15aa di età	HbA1c ogni 3 mesi fino ai 15aa di età	68 hanno sviluppato Stadio 3 T1D (14 del gruppo IAA+, 11 dal GADA+, 28 dal gruppo IAA+GADA, 15 dal gruppo con tripla positività)	Non comparatore  Non riportata l'età mediana
Helminen O et al 2015	Longitudinale (DIPP)	466 bambini con multipli IAb+ (IAA, GADA, ICA, IA-2A)	HbA1c ad ogni visita (in media 8 misurazioni per bambino, range 1-37)	201 (43%) hanno sviluppato Stadio 3 T1D a 6.3 $\pm$ 3.3 aa  Aumento del 10% in HbA1c dal baseline ottenuto da campioni a 3-12 mesi era il predittore di Stadio 3 (hazard ratio [HR] 5.7 [95% CI 4.1–7.9]) dopo un'età media di	Non comparatore

	Sede: Oulu, Tampere, and Turku (Finlandia)  Periodo: 1994-2011	Età: 4.2 ± 3.1 aa  F/up: 4.7 ± 3.3 aa		1.1 aa (interquartile range [IQR] 0.6–3.1 years) dall'aumento osservato.  Livelli di HbA <sub>1c</sub> ≥5.9% (41 mmol/mol) in 2 campioni consecutivi, il tempo alla diagnosi era di 0.9 aa (IQR 0.3–1.5, HR 11.9 [95% CI 8.8–16.0])	Eterogeneità nel timing per HbA <sub>1c</sub>
Ferrannini E et al 2023	Longitudinale (DPT-1, non trattati con insulina orale)  Sede: USA, Canada  Periodo: 1994-2009	658 partecipanti IAb+, dei quali 448 < 14 aa  Età: 3-20 aa  F/up: circa 7aa	FG e c-peptide ogni 6 mesi (per ogni partecipante una media di 6.3 tests)	Risultati sulla popolazione <14 aa  184 (41.1%) hanno sviluppato Stadio 3 T1D  Al baseline FG e C-peptide non diversi tra progressors e non  FG è aumentato rapidamente entro 0,5-1aa prima della diagnosi nei progressors vs non progressors (p<0.001).	Non comparatore
Heinrich M et al 2018	Longitudinale (Fr1da)  Sede: Bavaria (Germania)  Periodo: 2015-2017	167 bambini multi IAb+ (GAD, anti-insulina, IA2A, o ZnT8)  Età: mediana 4.2 aa (2-5aa)  F/up: 2 aa	FG al baseline e alle visite  Ipoglicemia se valori < 60 mg/dL	9 (5.4%) hanno sviluppato Stadio 3 T1D  Fasting hypoglycemia era più frequente in chi aveva multipli IAb+ ed era Stadio 3 (3/14 [21.4%]) vs chi è rimasto allo stadio 1 (7/203 samples [3.5%]; P = 0.02).  Le ipoglicemie erano associate con lo Stadio 3	Non comparatore  Non specificato il timing del FC F/up breve
Evans-Molina C et al 2018	Retrospectivo, caso-controllo (TrialNet Pathway to Prevention- PTP)  Sede: USA  Periodo: 2004-in corso	75 IAb+ progressors con ≥ 5 aa di f/up vs 144 IAb-  Età dei progressors: 10.5 [6.1-17.0] aa  F/up dei progressors: 6.2 (5.6-7.4) aa	FG, C-peptide al baseline e ad ogni controllo	Progressors ≥5 aa di f/up erano il 13.7% di tutti gli Stadio 3 analizzati  Età mediana alla diagnosi 17.0 (12.8-23.8) aa  Hanno avuto riduzione nel C-peptide a digiuno vs IAb- (P < 0.01), soprattutto nell'anno prima della diagnosi	Non comparatore  Retrospectivo  Timing dei controlli non specificato, probabilmente annuale
Akerman L et al 2017	Longitudinale (All Babies in Southeast Sweden -ABIS)  Sede: Sud-ovest della Svezia  Periodo: 1997-in Corso	21 bambini con multipli IAb+  Età: 10.8 (9.7-11.8)  f/up: 24 m	FG, HbA <sub>1c</sub> e C-peptide ogni 6 mesi	12 hanno sviluppato Stadio 3 T1D a 13.1 (11.7-14.7) aa  L'aumento dell'HbA <sub>1c</sub> nel tempo era significativo nei progressors all'ultima visita prima dell'esordio clinico  C-peptide è aumentato in maniera significative nei progressors durante visite consecutive (P = 0.002) e rispetto all'ultima visita prima della diagnosi  Differenza significative ai 12 mesi in progressors vs non progressors  FG è rimasto stabile durante il f/up	Non comparatore

### Valutazione del rischio di bias per gli studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Scale)

	Selezione				Comparabilità	Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio		Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Helminen 2022	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Vehik 2022	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Salami 2022	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Helminen 2015	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Ferrannini 2023	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Heinrich 2018	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Evans-Molina 2018	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Akerman 2017	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8

**Tabella GRADE evidence profile**

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
№ di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Sviluppo successivo stadio 3									
8	Osservazionali retrospettivi e prospettici	non serio	non serio	non serio	non serio	Nessuna	<p>Un aumento del valore di HbA1c di &gt;10% rispetto al valore precedentemente misurato, identifica tra 23 e 69% (media 33%) dei bambini-adolescenti che presenteranno stadio 3 dopo circa 1 anno</p> <p>Il riscontro di due valori consecutivi di HbA1c maggiori di 5.9% è presente nel 38-79 (media 39%) dei soggetti che presentano stadio 3</p> <p>La glicemia random identifica tra il 4.5-26% (media 7.4%) dei bambini-adolescenti che presenteranno stadio 3</p>	 BASSO	CRITICO

Helminen O et al. 2022; Vehik K et al. 2022; Salami F et al. 2022; Helminen O et al. 2015; Ferrannini E et al. 2023; Heinrich M et al. 2018; Evans-Molina C et al. 2018; Åkerman L et al. 2017

## VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Si</b> , è importante codificare quali esami effettuare in bambini-adolescenti con IAb+ per uniformare i comportamenti	<p>Lo screening degli autoanticorpi nella popolazione generale o nella popolazione a rischio comporta l'identificazione di un gruppo di bambini e adolescenti con uno o più anticorpi (IAb+). Questi minori vanno poi monitorati nel tempo attraverso programmi di follow-up che possano garantire una diagnosi precoce di disglycemia e successivamente di stadio 3 del diabete, evitando la chetoacidosi (DKA).</p> <p>Le modalità con cui effettuare questo follow-up possono essere molteplici, e questo primo quesito valuta se esami ematici quali glicemia, c-peptide ed HbA1c sono utili per valutare la progressione a stadio 3 del diabete.</p>	<p>Non è stato scelto come outcome la diagnosi di stadio 3, perché per questo valgono i criteri già codificati da ISPAD, che si avvalgono di glicemia a digiuno o dopo OGTT e HbA1c</p> <p>La glicemia random identifica percentuali inferiori di soggetti che avranno una progressione</p> <p>Non sono stati reperiti in letteratura studi relativi al c-peptide</p>
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Grandi</b>	<p>Aumento del valore di HbA1c di &gt;10% rispetto al valore precedentemente misurato, identifica tra 23 e 69% (media 33%) dei bambini-adolescenti che presenteranno stadio 3 dopo circa 1 anno.</p> <p>Il riscontro di due valori consecutivi di HbA1c maggiori di 5.9% è presente nel 38-79 (media 39%) dei soggetti che presentano stadio 3.</p>	<p>Gli studi disponibili non prendono in considerazione confronti diretti tra minori che effettuano gli esami con chi non li effettua</p>
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Trascurabili</b>	<p>Gli studi disponibili in letteratura non hanno messo in evidenza effetti sfavorevoli nell'utilizzo di HbA1c per la progressione a stadio 3 del DT1</p>	<p>Nessuna</p>
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Basso</b>	<p>C'è un'ampia variabilità di risultato attorno alla media, circa il valore</p>	<p>Nessuna</p>

	predittivo della HbA1c sulla progressione a DT1	
<b>Valore</b> <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcomes principali?</i>		
<b>Giudizio</b>	<b>Evidenza</b>	<b>Considerazioni aggiuntive</b>
<b>Non rilevante</b>	Nessuna evidenza di incertezza. L'HbA1c rappresenta un esame rilevante per la valutazione della progressione a stadio 3	L'incertezza è relativa alla glicemia random e al C-peptide, che quindi non vengono inclusi nella raccomandazione
<b>Bilancio degli effetti</b> <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
<b>Giudizio</b>	<b>Evidenza</b>	<b>Considerazioni aggiuntive</b>
<b>A favore</b>	L'esame HbA1c può aiutare nell'individuare alcuni soggetti che progrediscono a stadio 3 di DT1	Nessuna

**RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI**

	<b>GIUDIZIO</b>						
<b>Problema</b>	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	<b>Si</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti favorevoli</b>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	<b>Grandi</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti sfavorevoli</b>	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	<b>Trascurabili</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Grado di evidenza</b>	Molto bassa <input type="checkbox"/>	<b>Bassa</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
<b>Valore</b>	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	<b>Non rilevante</b> <input checked="" type="checkbox"/>			
<b>Bilancio degli effetti dell'intervento</b>	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	<b>A favore</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## **RACCOMANDAZIONE 1**

Il panel di esperti suggerisce che in bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1 la misurazione ripetuta dell'emoglobina glicata che mostra un aumento di almeno il 10% e/o riscontro di due valori consecutivi  $> 41\text{mmol/mol}$  ( $>5.9\%$ ) nell'arco di 3-12 mesi, è utile per valutare il rischio di progressione a stadio 3 del diabete tipo 1.

### **Grado di raccomandazione**

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

### **Motivazione della raccomandazione**

Diversi studi osservazionali hanno evidenziato come la misurazione ripetuta di HbA1c ad intervalli di 3-12 mesi sia utile per valutare la progressione verso lo stadio 3 del DT1 in media in un 33-39% di minori. Il riscontro di due valori consecutivi di HbA1c maggiori di 5.9% è presente nel 38-79 (media 39%) dei soggetti che sviluppano stadio 3.

### **Considerazioni su sottogruppi di pazienti**

Non sono state effettuate analisi su sottogruppi.

### **Considerazioni sull'implementazione**

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dalla misurazione ripetuta di HbA1c ad intervalli di 3-12 mesi per valutare la progressione verso lo stadio 3 del DT1. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Il dosaggio dell'HbA1c va effettuato in laboratori che utilizzano metodiche certificate NGSP e quindi tracciabili alle metodiche standardizzate IFCC / DCCT.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli specialisti che gestiscono bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1.

### **Valutazione e monitoraggio**

Verrà monitorato l'utilizzo dell'HbA1c come esame per identificare i soggetti in progressione verso lo stadio 3. Tale monitoraggio potrà essere effettuato mediante la consultazione retrospettiva di database clinici

nazionali ma anche mediante studi prospettici coinvolgenti bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1.

## 4.2 Ruolo del CGM nella diagnosi di disglycemia

### QUESITO 2

In bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi (IAb+) del diabete tipo 1, il monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), rispetto a non effettuare un monitoraggio CGM, può essere utile nella diagnosi di disglycemia?

### Outcomes

Critici:           - diagnosi di disglycemia  
                      - stadiazione del DT1

Popolazione	Bambini e adolescenti (età 0-18 anni) con positività di uno o più autoanticorpi del DT1
Intervento	utilizzo del CGM
Confronto	follow-up senza utilizzo del CGM
Outcome critici	diagnosi di disglycemia, stadiazione del DT1

### Strategia di ricerca

**Range temporale della ricerca:** 1 Gennaio 2015- 31 Dicembre 2024

**Disegno degli studi:** RCT o studi osservazionali

**Caratteristiche degli studi:** nessuna restrizione sul sample size. Studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche

Le revisioni narrative o sistematiche sono state valutate nella loro bibliografia per individuare potenziali studi da includere.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche

**Stringa di ricerca**

<b>Quesito</b>	<b>Stringa MEDLINE</b>	<b>Stringa Embase</b>
<p><b>Q2.</b> In bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi (IAb+) del diabete tipo 1, il monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), rispetto a non effettuare un monitoraggio CGM, può essere utile nella diagnosi di disglicemia?</p>	<p>("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) AND ("Asymptomatic Diseases"[Mesh] OR "Prediabetic State"[Mesh] OR "Early Diagnosis"[Mesh] OR "Diagnostic Screening Programs"[Mesh] OR "screening" OR "stage") AND ("Continuous Glucose Monitoring"[Mesh] OR "continuous glucose monitoring" OR CGM)</p> <p><b>Studi identificati 89</b></p> <p>"Type 1 diabetes" AND (screening OR diagnosis) AND "Continuous Glucose Monitoring"</p> <p><b>Studi totali identificati con l'aggiunta di termini liberi: 1072</b></p>	<p>('insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'insulin dependent diabetes mellitus')</p> <p>AND (('asymptomatic disease'/exp OR 'asymptomatic disease') OR ('impaired glucose tolerance'/exp OR 'impaired glucose tolerance') OR 'early diagnosis'/exp OR 'early diagnosis') OR ('diagnosis'/exp OR 'diagnosis') OR ('screening'/exp OR 'screening') ('diabetes stages' OR (('diabetes'/exp OR diabetes) AND stages))</p> <p>AND ('continuous glucose monitoring system'/exp OR 'continuous glucose monitoring system')</p> <p><b>Studi identificati 89</b></p> <p>'insulin dependent diabetes mellitus' AND (screening OR diagnosis) AND "continuous glucose monitoring"</p> <p><b>Studi totali identificati con l'aggiunta di termini liberi: 487</b></p>

## Flowchart della selezione articoli

## Lavori inclusi

Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione, età, comparatore, f/up	Intervento	Outcome 1 (diagnosi di disglicemia)	Outcome 2 (stadiazione del DT1)	Limiti dello studio
Haynes A et al. 2024	Prospettico (ENDIA)  Sede: Australia  Periodo: 2021-2023	n=55 bambini: 31 IAb+, 24 IAb-  Età: 4.5 aa	CGM cieco (Dexcom G6) per ~12-13 gg ogni 3-6m  Screening: IAb ogni 3 m dalla nascita ai 2aa, poi ogni 6m fino ai 10 aa	IAb+ progressor hanno > variabilità glicemica (SD 1.1 vs 0.9 mmol/L, CV 17.3% vs 14.7%; p<0.001)  > TA140 (8.0% vs 3.3%; p=0.005)  Non differenze nella media del glucosio Non differenza sulle ipoglicemie		Campione ridotto Ridotta durata del tempo in CGM No dati dell'OGTT  Bias di selezione e ridotta possibilità di generalizzare
Helminen O et al. 2016	Prospettico, caso-controllo (DIPP)  Oulu, Tampere, and Turku (Finlandia)  Periodo: 1994-2011	HLA + 10 IAb+ vs 10 IAb- controlli  Età:-	Baseline: CGM cieco (Dexcom G4) 2 controlli capillari/die OGTT  Al f/u: 7 giorni CGM	Bambini IAb+ hanno > media glicemica, > variabilità  >TA140 (5.8% vs 0.4%, p=0.04); > glucosio post cena (6.6 vs 6.1 mmol/L, p=0.023)  >HbA1c (5.7% vs 5.3%, p=0.045) > BG serale Non differenza all'OGTT per glucosio o C-peptide		Campione ridotto Ridotto f/up  Ridotta possibilità di generalizzare Non dati sulla progressione

Steck AK et al. 2022	Prospettico di coorte (ASK)  Sede: USA  Periodo: 2017-2019	91 bambini IAb+ Età: 1-17 y (mediana 11.5)  F/up: 6 m	7-10 gg CGM (Dexcom) e IAb ogni 6 mesi  HbA1c ogni 3-6 m, 1 OGTT opzionale	16 (18%) hanno avuto progressione a Stadio 3 (mediana 4.5 aa)	I progressors hanno maggiore variabilità glicemica e media glicemica; 21% TA140 mg/dL vs 3%  TA>140 >10% predice la progressione a Stadio 3 a 1 anno con PPV 80% vs 5% in altri); AUC ≥0.89 per le metriche CGM	Ridotto f/up  Pochi dati su OGTT
Wilson DM et al. 2023	Prospettico di coorte (TrialNet PTP)  Sede: USA Periodo: 2004-in corso	105 FDR; Stadio 1 (n=53), Stadio 2 (n=42), controlli (n=10)	Dexcom G4 CGM 7 giorni; OGTT, IAb  al T0, 6, 12 m	29/95 IAb+ (30.5%) hanno sviluppato Stadio 3	TA140 ≥5 e TA160 >8% predicono la progressione a Stadio 3 (p<0.02)  Inoltre chi progredisce a Stadio 3 ha anche medie glicemiche più alte e maggior variabilità glicemica	F/up breve, discreto sample size
Steck AK et al. 2019	Prospettico osservazionale (DAISY)  Sede: USA Periodo: 2011-2016 (studio Daisy dal 1993)	23 bambini IAb+  F/up con CGM 18.5 m	CGM baseline per 5-7 d in cieco (Dexcom), HbA1c, OGTT  CGM a diversi punti del f/up	8/23 hanno presentato progressione a Stadio 3 a 13.8 anni (11.9 to 19.1) con f/up di 17.7aa (14.6-22).	I progressors avevano > SD (29 vs 21 mg/dL), media glicemica (122 vs 106), e > TA140 mg/dL (24% vs 8%)  TA140 mg/dL > 18% ha un 75% di sensibilità e 100% di specificità con un PPV del 100% di sviluppare DT1 entro 25 m	Campione ridotto F/up lungo ma con finestre di CGM limitate

**Valutazione del rischio di bias per gli studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Scale)**

	Selezione				Comparabilità	Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio		Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Haynes 2024	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊖	⊕	⊕	⊕	8
Helminen 2016	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Steck 2022	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Wilson 2023	-	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	7
Steck 2019	⊕	-	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	7

**Tabella GRADE evidence profile**

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
N° di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Diagnosi di “disglicemia”									
2	Osservazionali prospettici	non serio	non serio	non serio	Serio	nessuna	Gli studi considerati mostrano una prevalenza più alta di TA140 mg/dL quando si confrontano bambini e adolescenti IAb+ con bambini e adolescenti IAb- (5.8% vs 0.4%, p=0.04 in uno studio; 8.0% vs 3.3%; p=0.005 in un altro studio)	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
Stadiazione del DT1									
3	Osservazionali prospettici	Non serio	non serio	non serio	Non serio	nessuna	TA140 mg/dL > 10% ha valore predittivo positivo dell'80% a 1 anno; TA140 mg/dL > 18% ha valore predittivo positivo del 100% a 2 anni di stadio 3 del DT1	⊕⊕⊕○ MODERATO	CRITICO

Haynes A et al. 2024; Helminen O et al. 2016;  
Steck AK et al. 2022, Wilson DM et al. 2023, Steck AK. et al. 2019

## VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>SI</b>	<p>Il CGM è uno strumento sempre più diffuso per la gestione del DT1, in quanto facilita l'autocontrollo e la gestione della terapia insulinica. Recentemente è stata valutata la sua applicazione anche in individui con stadio 1 e stadio 2 del DT1, viste le informazioni ricevute sull'andamento del glucosio, l'indossabilità, la gestione domiciliare, e i costi contenuti.</p> <p>In particolare, la recente Consensus di Phillip M et al. 2024 inserisce la metrica del CGM Tempo maggiore di 140 mg/dL (TA140) come uno dei criteri che possono essere utilizzati nella diagnosi di stadio 2 stadio 3 del DT1. Si può utilizzare TA140 &gt; 10% o &gt;20% durante un monitoraggio di 10 giorni come criterio per la diagnosi rispettivamente di stadio 2 e stadio 3, in aggiunta ad un altro criterio relativo a glicemia a digiuno, glicemie all'OGTT ed HbA1c.</p>	Nessuna
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Moderati</b>	<p>L'utilizzo del CGM in minori con IAb+ è utile per identificare una disglycemia e predire la progressione a DT1</p> <p>Relativamente all'outcome disglycemia, TA140mg/dL 5.8% vs 0.4%, (p=0.04) e in un altro studio (8.0% vs 3.3%; p=0.005) è una metrica da considerare nella diagnosi;</p> <p>TA140 mg/dL &gt; 10% ha valore predittivo positivo dell'80% a 1 anno; TA140 mg/dL &gt; 18% ha valore predittivo positivo del 100% a 2 anni di stadio 3 del DT1</p>	È facilmente indossabile al domicilio
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

<b>Trascurabili</b>	Non sono riportati effetti sfavorevoli legati all'indossare il CGM	Nessuna
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Basso</b>	Moderato per gli outcomes critici considerati	Nessuna
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcomes principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Probabilmente non rilevante</b>	Il cut-off di TA140 da utilizzare può essere o meno confermato da ulteriori studi	Nessuna
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>A favore</b>	Periodi di 10-14 giorni di CGM ogni 6 mesi in minori IAb+ sono utili per valutare la progressione a Stadio 3	Nessuna

**RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI**

	<b>GIUDIZIO</b>						
<b>Problema</b>	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	<b>Si</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti favorevoli</b>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	<b>Moderati</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti sfavorevoli</b>	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	<b>Trascurabili</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Grado di evidenza</b>	Molto bassa <input type="checkbox"/>	<b>Bassa</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
<b>Valore</b>	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	<b>Probab. non rilevante</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Non rilevante <input type="checkbox"/>			

Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	<b>A favore</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
---	---------------------------------------	--	--------------------------------------	--	--	---------------------------------------	------------------------------------

## **RACCOMANDAZIONE 2**

Il panel di esperti suggerisce che l'uso del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) in bambini e adolescenti con autoanticorpi per il diabete tipo 1 e normoglicemia, è utile per individuare precocemente coloro che hanno il Tempo trascorso con livelli di glucosio maggiori di 140 mg/dL superiore al 10%, che suggerisce la possibile presenza di disglycemia (stadio 2) e che si associa ad un maggior rischio di evoluzione verso l'iperglicemia (stadio 3)

### **Grado di raccomandazione**

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

### **Motivazione della raccomandazione**

Ad oggi, due studi osservazionali hanno evidenziato come la metrica Tempo maggiore di 140mg/dL (TA140 > 10%) rilevata al monitoraggio continuo del glucosio (CGM), sia utile in minori con IAb+ per identificare una disglycemia e predire la progressione a DT1. In particolare, uno studio riportava come TA140 > 10% abbia valore predittivo positivo di stadio 3 dell'80% a 1 anno, e un altro come TA140 > 18% abbia valore predittivo positivo del 100% a 2 anni.

### **Considerazioni su sottogruppi di pazienti**

Non sono state effettuate analisi su sottogruppi.

### **Considerazioni sull'implementazione**

I sanitari devono essere resi consapevoli delle possibilità derivanti dall'utilizzo del CGM per valutare la progressione verso lo stadio 3 del DT1. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli specialisti che gestiscono bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1.

Il CGM è indicato da scheda tecnica per bambini e adolescenti con DT1, includendo anche i minori con stadio 1 e 2 all'interno della sua definizione e quindi candidati al CGM.

### **Valutazione e monitoraggio**

Verrà monitorato l'utilizzo del CGM come esame per identificare i soggetti in progressione verso lo stadio 3.

Tale monitoraggio potrà essere effettuato mediante la consultazione retrospettiva di database clinici nazionali

ma anche mediante studi prospettici coinvolgenti bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1.

### 4.3 Ruolo dell'OGTT rispetto al CGM nella diagnosi di disglycemia

#### QUESITO 3

In bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1, la curva da carico orale di glucosio (OGTT) rispetto al monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) può essere più utile per la diagnosi di disglycemia?

#### Outcomes

Critici: Diagnosi di disglycemia

Stadiazione del DT1

Popolazione	Bambini e adolescenti di età 0-18 anni con positività degli autoanticorpi per il diabete tipo 1
Intervento	monitoraggio con OGTT
Confronto	monitoraggio con CGM
Outcome	diagnosi di disglycemia
critici	stadiazione del DT1

#### Strategia di ricerca

**Range temporale della ricerca:** 1 Gennaio 2015- 31 Dicembre 2024

**Disegno degli studi:** RCT o studi osservazionali

**Caratteristiche degli studi:** nessuna restrizione sul sample size. Studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

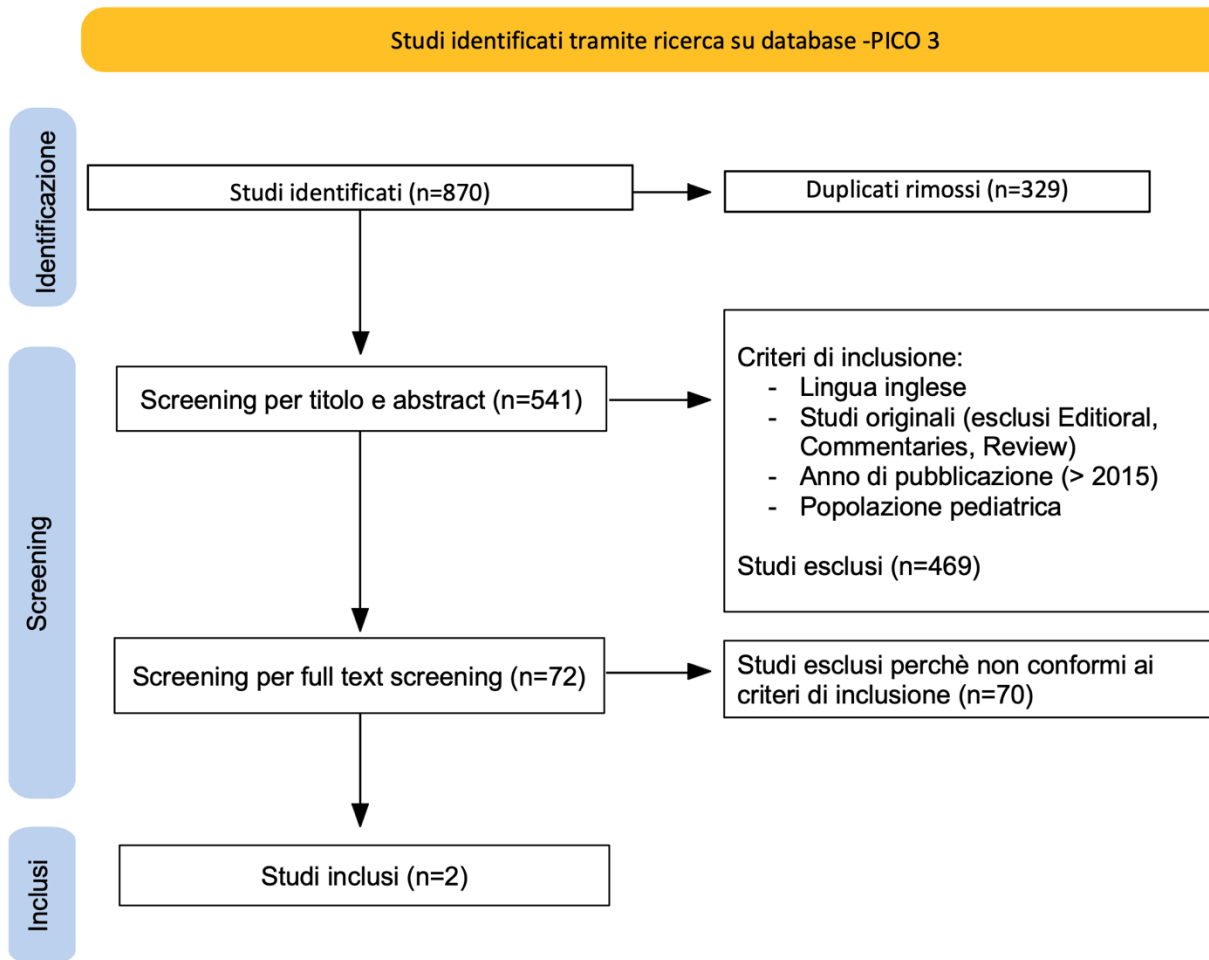
Le revisioni narrative o sistematiche sono state valutate nella loro bibliografia per individuare potenziali studi da includere.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche

### Stringa di ricerca

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
<p><b>Q3.</b> In bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1, la curva da carico orale del glucosio (OGTT) rispetto al monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) può essere più utile per la diagnosi di disglucemia?</p>	<p>("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR T1D) AND (Screening OR "early diagnosis" OR "prediabetic state" OR "presymptomatic state" OR "Asymptomatic Diseases"[Mesh] OR Screening) AND (glucose tolerance test [Mesh] OR OGTT)</p> <p><b>Studi identificati: 154</b></p> <p>"Type 1 diabetes" AND (screening OR diagnosis) AND OGTT</p> <p><b>Studi totali identificati con l'aggiunta di termini liberi: 168</b></p>	<p>'insulin dependent diabetes mellitus' AND screening OR 'early diagnosis' OR 'impaired glucose tolerance' OR 'asymptomatic disease' AND 'oral glucose tolerance test'</p> <p><b>Studi identificati 702</b></p> <p>'insulin dependent diabetes mellitus' AND (screening or diagnosis) AND 'oral glucose tolerance test',</p> <p><b>Studi totali identificati con l'aggiunta di termini liberi: 702</b></p>

## Flowchart della selezione articoli



## Lavori inclusi

Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione, età, comparatore, f/up	Intervento	Outcome 1 (diagnosi di disglucemia)	Outcome 2 (stadiazione del DT1)	Limiti degli studi
Ylescupidz A et al. 2024	Prospettico (TrialNet Pathway to Prevention)  CGM vs OGTT nel predire DT1  Sede: USA Periodo: 2015-2018	FDR n=93: Stadio 1 (n=58), Stadio 2 (n=35)  Età: mediana 16.8 aa  F/up: 1 aa	CGM Dexcom G4 for up 7 days at baseline, 6 and 12 m  OGTT	5/7 metriche all' OGTT e 29/48 metriche CGM, differivano tra i progressor e non al DT1	All'OGTT, Index60 (80%) e DPTRS (79%) (Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score), hanno avuto la maggior capacità discriminative e PPV  In contrasto, nessuna delle metriche CGM ha superato un'AUC del 70% nella predizione del DT1.	F/up breve  Ulteriori studi potrebbero non riconfermare il risultato
Van Dalem A et al. 2023	Osservazionale comparativo  CGM vs OGTT vs clamp iperglicemico nel predire DT1  Sede: Belgio Periodo: -	22 FDR con multipli IAb+ (età pediatrica e giovanile)  20 controlli sani 9 individui con DT1  Confronto tra normoglicemici, disglucemici e T1D in base a CGM e clamp  Age: progressors: 19 (12-41) non progressors: 21.8 (14.2-43.6)	OGTT CGM (FreeStyle Libre) per 5 giorni (senza restrizioni dietetiche) Valutazione GV (SD, CV, TA140)  Clamp iperglicemico ogni 6 mesi.  F/up: mediana 18 m (massimo 31 m)	M120-150 al clamp ha un potere discriminante del 86% nel discriminare tra normoglicemici e disglucemia  Le metriche CGM di variabilità glicemica hanno avuto un'efficienza del 77-82% vs il 73% delle glicemie. Una combinazione di metriche di variabilità glicemica ha la stessa efficacia del clamp  Le variabili CGM hanno la stessa efficacia delle misure del clamp iperglicemico, gold standard nel valutare la funzione beta cellulare	Campione ridotto;  F/up breve	

### Valutazione del rischio di bias per gli studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Scale)

	Selezione				Comparabilità	Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio		Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Ylescupidez 2024	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊖	8
Van Dalem 2023	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊖	8

**Tabella GRADE evidence profile**

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
Nº di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Diagnosi di disglucemia									
1	Osservazionali prospettici	non serio	serio	serio <sup>a</sup>	serio	nessuna	La valutazione dei parametri di variabilità glicemica desumibili dal CGM (SD, IQR, CV, TA140 giornalieri) permette di identificare la disglucemia in una percentuale maggiore rispetto alla metodica standard del clamp (77-82% vs 73%)	⊕○○○ MOLTO BASSO	CRITICO
Stadiazione del DT1									
1	Osservazionali prospettici	non serio	serio <sup>b</sup>	serio	serio	nessuna	Gli indici dell'OGTT permettono di predire lo stadio 3 del DT1 a 12 mesi in una percentuale maggiore rispetto alle metriche del CGM (79-80% vs <70%)	⊕○○○ MOLTO BASSO	CRITICO

Van Dalem A et al. 2015  
Ylescupidez A et al. 2024

<sup>a</sup> abbassato di un livello per indirectness poiché il dato di OGTT è derivato da indagine clamp e non da OGTT standard

<sup>b</sup> abbassato di un livello per inconsistenza perché studio con follow-up breve e relativamente scarsa numerosità campionaria

## VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Si</b>	<p>L'OGTT è considerato il gold standard per la diagnosi di disglycemia e stadio 3, in quanto il valore di glucosio misurato a 2 ore può diagnosticare un'alterata tolleranza glucidica (140-199 mg/dL) o diabete (<math>\geq 200</math> mg/dL). Inoltre, sono state studiate altre misurazioni derivate dall'OGTT per valutare la progressione a stadio 3, come la secrezione precoce di insulina e c-peptide (0-30') o l'area sotto la curva (AUC), o altri indici come Index 60.</p> <p>Tuttavia, l'utilizzo del CGM si sta sempre più diffondendo e alcune metriche come il tempo sopra 140 mg/dL (TA140) o sopra 160 mg/dL (TA160) sono state correlate a progressione a stadio 3. Non è ad oggi noto se queste metriche possano affiancare o sostituire i dati dell'OGTT nel monitoraggio dei minori con IAb+.</p> <p>Il PICO 3 mette quindi a confronto OGTT e CGM nel follow-up di minori con IAb+, ponendo come outcome l'identificazione di disglycemia e stadio 3 DT1.</p>	Nessuna
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Moderato</b>	<p>Per la diagnosi di disglycemia, i parametri di variabilità glicemica desumibili dal CGM permettono di identificare la disglycemia in una percentuale maggiore rispetto alla metodica standard del clamp (77-82% vs 73%), mentre per la diagnosi di stadio 3, gli indici dell'OGTT permettono di predire lo stadio 3 del DT1 a 12 mesi in una percentuale maggiore rispetto alle metriche del CGM (79-80% vs &lt;70%).</p>	Ove non sia possibile effettuare l'OGTT come in caso di bambini molto piccoli o per problemi organizzativi, il CGM può avere un ruolo
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		

Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Moderato</b>	L'OGTT richiede un maggior impatto organizzativo rispetto al CGM	Nessuna
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Molto basso</b>	Molto basso per gli outcomes critici considerati	Nessuna
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcomes principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Non rilevante</b>	Nessuna incertezza sugli outcomes critici considerati.	
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Probab a favore</b>	L'OGTT ha un valore predittivo positivo superiore al CGM allo stato attuale	Il CGM può comunque avere un ruolo quando l'OGTT risulta di difficile applicazione

## RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
<b>Problema</b>	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	<b>Si</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti favorevoli</b>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	<b>Moderati</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti sfavorevoli</b>	Grandi <input type="checkbox"/>	<b>Moderati</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Grado di evidenza</b>	<b>Molto bassa</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
<b>Valore</b>	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	<b>Non rilevante</b> <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	<b>Probab. a favore</b> <input checked="" type="checkbox"/>	A favore <input type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

### **RACCOMANDAZIONE 3**

Il panel di esperti suggerisce che in bambini e adolescenti con autoanticorpi per il diabete di tipo 1, è più utile eseguire la curva da carico orale del glucosio (OGTT) per la diagnosi di disglicemia (stadio 2) e iperglicemia (stadio 3) rispetto all'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM). Tuttavia, laddove la curva da carico orale di glucosio non fosse eseguibile, può essere valutato l'utilizzo del CGM.

#### **Grado di raccomandazione**

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove molto bassa.

#### **Motivazione della raccomandazione**

Uno studio osservazionale ha confrontato direttamente la curva da carico orale di glucosio (OGTT) con il monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), riportando come in una popolazione di giovani-adulti alcuni indici dell'OGTT permettano di predire lo stadio 3 del DT1 a 12 mesi in una percentuale maggiore rispetto alle metriche del CGM (79-80% vs <70%). Mancano invece evidenze sulla popolazione pediatrica, dove l'esperienza clinica indica che il monitoraggio con CGM in situazioni in cui l'OGTT non sia eseguibile, può essere utilizzato per la diagnosi di disglicemia e stadio 3.

#### **Considerazioni su sottogruppi di pazienti**

Non sono state effettuate analisi su sottogruppi.

#### **Considerazioni sull'implementazione**

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo dell'OGTT per la diagnosi di disglicemia e per valutare la progressione verso lo stadio 3 del DT1. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli specialisti che gestiscono bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1 .

#### **Valutazione e monitoraggio**

Verrà monitorato l'utilizzo dell'OGTT come esame per identificare i soggetti in progressione verso lo stadio 3. Tale monitoraggio potrà essere effettuato mediante la consultazione retrospettiva di database clinici

nazionali ma anche mediante studi prospettici coinvolgenti bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1 .

#### 4.4 Modalità di follow up

##### **QUESITO 4:**

Un percorso di follow up strutturato dei bambini e adolescenti positivi ad uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1, rispetto a un follow up non strutturato, dovrebbe essere utilizzato per la diagnosi precoce e la valutazione della progressione allo stadio 3?

##### **Outcomes**

- Critici: Progressione allo stadio 3
- Diagnosi precoce dello stadio 3
- Esordio con chetoacidosi diabetica (DKA)
- Impatto sugli esiti psicologici
- Costi

Popolazione	Bambini e adolescenti di età 0-18 anni con autoanticorpi per il diabete tipo 1
Intervento	percorso di follow-up strutturato
Confronto	percorso di follow-up non strutturato
Outcome critici	progressione allo stadio 3, diagnosi precoce dello stadio 3, esordio con chetoacidosi diabetica), impatto sugli esiti psicologici, costi

##### **Strategia di ricerca**

**Range temporale della ricerca:** 1 Gennaio 2015- 31 Dicembre 2024

**Disegno degli studi:** RCT o studi osservazionali

**Caratteristiche degli studi:** nessuna restrizione sul sample size. Studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

Verranno considerate due sottopopolazioni sottoposte a screening anticorpale per il DT1, la popolazione generale e i bambini a rischio di sviluppare il diabete (per familiarità e/o genetica HLA predisponente).

Le revisioni narrative o sistematiche sono state valutate nella loro bibliografia per individuare potenziali studi da includere.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche

### Stringa di ricerca

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
<p><b>Q4.</b> Un percorso di follow up strutturato dei bambini e adolescenti positivi ad uno o più autoanticorpi del diabete tipo 1, rispetto a un follow up non strutturato, è più utile?</p>	<p>("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) AND ("prevention and control" [Subheading] OR "screening") AND "follow up"</p> <p>Studi identificati: 351</p> <p>"Type 1 diabetes" AND (screening OR diagnosis) AND follow up AND (DKA OR cost OR psychological OR anxiety OR stress)</p> <p>Studi totali identificati con l'aggiunta di termini liberi: <b>426</b></p>	<p>'insulin dependent diabetes mellitus' AND 'autoantibody' AND 'screening' AND follow up AND (DKA OR'diabetic ketoacidosis' OR cost OR psychological OR anxiety OR stress)</p> <p>Studi identificati: 68</p> <p>'insulin dependent diabetes mellitus' AND (screening OR diagnosis) AND "follow up"</p> <p>Studi totali identificati con l'aggiunta di termini liberi: <b>242</b></p>

## **Flowchart della selezione articoli**

## Lavori inclusi

Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione, età, comparatore, f/up	Intervento	Outcome 1 (Progressione allo stadio 3, Diagnosi precoce dello stadio 3, Esordio con chetoacidosi diabetica)	Outcome 2 (Impatto sugli esiti psicologici, costi)	Limiti dello studio
Ziegler AG et al. 2020	Prospettico  Sede: Bavaria  Periodo: 2015-2019	90.632 individui sani screenati 264 genitori dalla coorte DiMelli per gli outcome psicologici  Età: 1.75 to 5.99 f/up: 2.4 (1.0-3.2) y	GADAs, IA-2A, ZnT8A (capillare); OGTT per lo staging, Emogas  PHQ-9 per stress genitoriale, ogni 2-6 m	280 (0.31%) bambini hanno Stadio 1 o Stadio 2, includendo 26 (0.03%) con Stadio 3.  Durante il f/up: altri 36 (13%) bambini hanno sviluppato Stadio 3 DT1  DKA percentuale: 2/62 bambini (3.2% di Stadio 3 DT1)	Il punteggio dello stress psicologico aumenta al tempo dello staging metabolico nelle madri di bambini IAb+ vs madri di bambini IAb- (p = 0.002), ma il punteggio si è ridotto dopo 12 m di f/up (p < 0.001)	F/up breve
Hummel S et al. 2023	Prospettico (Fr1da)  Sede: Bavaria  Periodo: 2015-2022, vs 2009-2018	169,446 individui sani screenati, e tra di loro 128 bambini con Stadio 3 diagnosticati con screening  vs 736 bambini con DT1 con diagnosi incidentale (DiMelli cohort)  Età: 6.7 (5.0–9.1) vs 7.2 (4.5–9.2) aa  F/up: - (finchè hanno sviluppato Stadio 3)	GADA, IA-2A, ZnT8A  Training educativo  Staging metabolico con HbA1c ed OGTT (glucosio, C-peptide)  Stadio 2: ogni 3m  Stadio 1: ogni 6m	0.3% con multipli IAb+ allo screening 27% di IAb+ sviluppano Stadio 3 DT1 con un'età mediana di 2.3 aa (1.1.-4.3)  Solo 2,5% hanno esordio con DKA		F/up non riportato in maniera chiara così come la frequenza degli IAb+
Bonifacio E et al. 2021	Prospettico (TEDDY)  Sede: USA ed Europa  Periodo: 2004-2010	8556 bambini a rischio genetico, dei quali 955 FDR  Età: <4.5 aa  f-up: fino ai 15aa di età	Età Landmark: 7.5 m 2.125 aa 4.25 aa 6.25 aa 8.25 aa	809 (9.46%) hanno sviluppato IAb+ ad un'età mediana di 3.2 aa, dei quali 471 hanno sviluppato multipli IAb+  331 (3.7%) bambini hanno sviluppato DT1 Stadio 3		La popolazione a rischio genetico può non rappresentare la popolazione generale

Frohnert BI et al. 2023	<p>Prospettico (T1DI)</p> <p>Periodo: 1989-2012</p> <p>Sede: Finlandia, Germania, Svezia, USA</p>	<p>16,709 lattanti ad alto rischio per T1D</p> <p>Età: ≤ 2.5 yrs</p> <p>f-up: fino ai 15aa di età o esordio di Stadio 3</p>	<p>GADA, IAA, IA-2°</p> <p>Timing di ripetizione degli IAb variava tra i diversi studi 3-36 m</p>	<p>865 (5%) hanno sviluppato multipli IAb+ durante il f/up</p> <p>62% di individui con multipli IAb+ hanno avuto progressione a DT1 Stadio 3</p>		La durata del f/up era diversa tra i diversi singoli studi
Ghalwash M et al. 2022	<p>Prospettico (DIPP, DiPiS, DAISY, DEW-IT, BABYDIAB)</p> <p>Sede: Europa/USA</p>	<p>1890 individui ad alto rischio</p> <p>Età: 10-18 aa</p> <p>f-up: 18aa di età o esordio di Stadio 3</p>	<p>GAD, IA-2, IAA (screening ai 10aa o a 10 e 14aa)</p>	<p>23.4% avevano almeno 1 IAb+ 13.9% hanno sviluppato Stadio 3 DT1.</p> <p>Screening ai 10aa era efficace nel predire lo Stadio 3 entro i 18aa (sensibilità 90%, PPV 66%)</p> <p>Il doppio screening a 10 e 14aa aveva sensibilità del 93% e PPV 55%</p>		Timing solo 10 e 14aa
Giannopoulos EZ et al. 2015	<p>Prospettico (BABYDIAB, BABYDIET)</p> <p>Periodo: 1989-2000 (BABYDIAB); 2000-2006 (BABYDIET)</p> <p>Sede: Germania</p>	<p>2441 individui con 1 genitore con DT1 o FDR</p> <p>Età: 0-20 y</p> <p>f/up: ogni 3 m fino ai 3 aa, e annuale fino ai 14 aa</p>	<p>IAA, GADA, IA2, ZnT8A</p>	<p>218 (8.9%) bambini hanno sviluppato IAb persistenti</p> <p>82 (41%) bambini IAb+ sviluppano Stadio 3 DT1 durante il f/up</p>		Nessuno
Wentworth JM et al 2022	<p>Prospettico (INIT)</p> <p>Periodo: 2005-2019</p> <p>Regione: Australia e Nuova Zelanda</p>	<p>17,105 FDR screenati per DT1 vs 7395 individui con DT1 nella popolazione generale</p> <p>Età degli FDR: 15.7 (SD 10.8) aa</p> <p>f/up: non riportato</p>	<p>IAA, GADA, IA2</p>	<p>Screening degli FDR</p> <p>178 (1%) hanno sviluppato Stadio 3 DT1 9 (5%) hanno DKA, dei quali 7 non hanno intrapreso il monitoraggio metabolico</p> <p>Popolazione generale: frequenza di DKA era 31%</p>		Durata del f/up non riportata

Melin J et al. 2020	<p>Prospettico (DiPiS)</p> <p>Periodo: Settembre 2000 - Agosto 2004</p> <p>Regione: Svezia</p>	<p>2088 bambini screenati alla nascita e seguiti per almeno 5aa, 2059 madri e 1933 padri</p> <p>f/up: ogni 12m dai 2 ai 15aa</p>	<p>Prelievo di sangue</p> <p>Questionario ad entrambi i genitori ed intervista semi-strutturata</p>		<p>La partecipazione allo studio non era stata associate ad un'elevata ansia genitoriale dopo 5 anni nel 67% dei genitori</p> <p>Alcuni fattori sono stati associati ad un'ansia maggiore: genitori provenienti da una famiglia FDR, la percezione che il bambino avesse un alto rischio di DT1, genitori con basso livello di istruzione</p>	<p>F/up breve</p> <p>Mancanza di gruppo di controllo</p>
O'Donnell HK et al. 2023	<p>Prospettico (ASK)</p> <p>Periodo: 2020</p> <p>Sede: USA</p>	<p>319 bambini a rischio per DT1</p> <p>280 (88%) IAb+ e i loro caregiver</p> <p>Età: 1-17 aa</p> <p>f/up: mediana 6.1 m</p>	<p>Ansia genitoriale valutata con State Anxiety Inventory (SAI)</p>		<p>Alla prima visita, il punteggio al questionario SAI nei genitori era &gt; 40 in 74.4%. L'ansia era relativa al rischio di Stadio 3 nel loro bambino</p> <p>Dopo le 2 visite di controllo (n=109), il punteggio SAI si è ridotto (p = 0.03), ma il campione rimaneva ancora molto ansioso</p>	<p>F/up breve</p> <p>Mancanza di gruppo di controllo</p>
Johnson SB et al. 2017	<p>Prospettico (TEDDY)</p> <p>Periodo: 2007-2017</p> <p>Sede: Finlandia, Germania, Svezia, USA</p>	<p>Genitori di 6799 bambini a rischio genetico di DT1, seguiti fino ai 6aa di età con screening anticorpale</p> <p>Età: screening prima dei 4.5 m di età</p> <p>f/up: 1-6 aa</p>	<p>IAb ogni 3m fino ai 4aa, poi ogni 6 m</p> <p>Questionario (SAI)</p>		<p>Inizialmente il 47% delle madri aveva punteggi elevati per l'ansia (&gt;40), con score maggiori nelle madri di individui FDR vs popolazione generale (53% vs. 46%, <math>\chi^2 = 9.6</math>; P = 0.002).</p> <p>Il 34% dei padri vs 47% delle madri avevano score elevati (<math>\chi^2 = 243.3</math>; P &lt; 0.0001), ma i padri di bambini FDR avevano score più alti rispetto ai genitori della popolazione generale (45% vs. 33%, <math>\chi^2 = 28.1</math>; P &lt; 0.0001)</p>	<p>F/up breve</p>
McQueen RB et al. 2020	<p>Prospettico (ASK)</p> <p>Periodo: 2017-2020</p> <p>Regione: USA</p>	<p>10,029 bambini e adolescent della popolazione generale</p> <p>Vs routine screening (non ASK)</p> <p>Vs costi dell'assistenza tradizionale</p>	<p>Costo e utilizzo delle risorse:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Costi per il contatto iniziale e reclutamento</li> <li>2. Tempo per paziente screenato (min)</li> <li>3. Tempo per paziente reclutato, consenso, questionnaire e campione</li> <li>4. Comunicazione dei risultati e follow-up dei casi</li> </ol>		<p>Costo per bambino screenato: \$47 se incluso in ASK screening vs 141 di altri screening di routine (dovuto al prezzo non negoziato)</p> <p>Costo per bambino diagnosticato prima della diagnosi: \$4,700 per ASK screening versus no screening e \$14,000 per gli screening di routine versus no screening</p> <p>Costo per il pannello dello screening: \$15</p> <p>Il costo di uno screening di routine nella popolazione generale, con follow-up fino ai 18aa, verrebbe completamente compensato</p>	<p>F/up breve</p> <p>Multipli setting di screening</p>

					<p>con una diminuzione della DKA e un costo di laboratorio di \$80</p> <p>Una riduzione della chetoacidosi all'esordio di almeno il 20% e un conseguente miglioramento di HbA1c of 0.1% è cost-effective</p>	
Karl FM et al 2022	<p>Prospettico (Fr1da)</p> <p>Periodo: 2015 - 2019</p> <p>Sede: Bavaria</p>	<p>90,632 bambini screenati</p> <p>Età: 1.75-5.99 y</p> <p>f/up -</p>	<p>I costi includono:          Acquisto dei campioni          Analisi dei campioni          Comunicazione dei risultati          Staging metabolico ed educazione</p>		<p>Costo per bambino screenato: \$30.8</p> <p>Costo per bambino diagnosticato con Stadio 1 o Stadio 2 DT1: \$9,974</p> <p>Costo per tempo impiegato dal pediatra: (da \$1.36 a 5.43 per minuto)</p> <p>Costo per 3 Screen Islet Cell Antibody Elisa (da \$1.53 a 3.94 per test)</p> <p>Assumendo una prevalenza di Stadio 1 o Stadio 2 DT1 del 0.31%, come nello studio Fr1da, i costi stimati per l'assistenza standard in Germania sarebbero \$23.77 (18.34- 30.84) per bambino screenato e \$7,697 (5,936-9,982) per bambino diagnosticato.</p> <p>Riguardo alla proiezione dei costi, \$13.40 dovrebbero essere i costi per la gestione medica, \$10.22 per il coordinamento e laboratorio, e per il coordinamento e laboratorio, e \$0.15 per gli ambulatori di diabetologia</p>	F/up non riportato

**Valutazione del rischio di bias per gli studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Scale)**

	Selezione					Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio	Comparabilità	Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Ziegler 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Hummel 2023	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Bonifacio 2021	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Frohnert 2023	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Ghalwash 2022	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Giannopoulou 2015	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊖	8
Wentworth 2022	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊕	9
Melin 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊖	⊕	⊕	⊕	8
O'Donnell 2023	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊕	9
Johnson 2017	⊕	-	⊕	⊕	⊕⊖	⊕	⊕	⊕	7
McQueen 2020	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊕	⊕	⊕	⊕	9
Karl 2022	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊖	⊕	⊕	⊕	8

**Tabella GRADE evidence profile**

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
Nº di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Progressione a Stadio 3 in popolazione generale									
2	Osservazionali prospettici	non serio	non serio	non serio	Non serio	nessuna	In bambini-adolescenti della popolazione generale con IAb+ il rischio di progressione è del 27% a 2.3 anni	⊕⊕⊕○ MODERATO	CRITICO
Progressione a Stadio 3 in popolazione a rischio									
4	Osservazionali prospettici	non serio	non serio	non serio	Non serio	nessuna	In bambini-adolescenti della popolazione a rischio con IAb+ il rischio di progressione è del 41% considerando un follow-up fino ai 20 anni di età	⊕⊕⊕○ MODERATO	CRITICO
Ziegler AG et al. 2020; Hummel S et al. 2023; Bonifacio E et al. 2021; Frohnert BI et al. 2023, Ghalwash M et al. 2022, Giannopoulou EZ et al. 2015									
Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
Nº di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Frequenza di DKA all'esordio di diabete nella popolazione generale screenata									
2	Osservazionali prospettici	non serio	non serio	non serio	Non serio	nessuna	In bambini-adolescenti della popolazione generale sottoposti a screening il rischio di DKA è del 2,5-3.2%	⊕⊕⊕○ MODERATO	CRITICO
Frequenza di DKA all'esordio di diabete nella popolazione a rischio screenata									

Certainty assessment							Impatto	Certeza	Importanza
Nº di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
1	Osservazionali prospettici	non serio	non serio	non serio	Non serio	nessuna	In bambini-adolescenti della popolazione a rischio sottoposti a screening il rischio di DKA è del 5%	⊕⊕⊕○ MODERATO	CRITICO

Ziegler AG et al. 2020; Hummel S et al. 2023

Wentworth JM et al. 2022

Certainty assessment							Impatto	Certeza	Importanza
Nº di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Il livello di ansia nella popolazione generale sottoposta a screening									
2	Osservazionali prospettici	non serio	non serio	serio	serio	nessuna	In bambini-adolescenti della popolazione generale sottoposti a screening il livello di ansia nei genitori è aumentato ma si riduce dopo 12 mesi di follow-up	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
Il livello di ansia nella popolazione a rischio sottoposta a screening									
2	Osservazionali prospettici	non serio	non serio	serio	serio	nessuna	In bambini-adolescenti della popolazione a rischio sottoposti a screening il livello di ansia è del 47-74% e si riduce con il follow-up	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO

Ziegler AG et al. 2020; Melin J et al. 2020

O'Donnell HK et al. 2023; Johnson SB et al. 2017

## VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Si</b>	<p>Nei minori con IAb+ è difficile predire quando si verificherà la progressione a stadio 3, tuttavia l'età di comparsa degli IAb+, la persistenza di multipli IAb+, il tipo di IAb, e il loro titolo, permettono di predire un rischio di progressione a stadio 3.</p> <p>Diversi programmi di screening adottano diverse modalità e timing di follow-up di bambini e adolescenti IAb+ considerando i fattori sopra riportati, in base anche alle risorse disponibili e all'organizzazione locale.</p>	Nessuna
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Moderato</b>	<p>Il follow-up strutturato (in termini di tempistica, modalità e team multidisciplinare coinvolto) è efficace per la diagnosi precoce di stadio 3 e per ridurre la frequenza di chetoacidosi. In bambini-adolescenti della popolazione generale sottoposti a screening, il rischio di DKA è del 3.2%, e del 2.5-5% nella popolazione a rischio.</p> <p>Non ci sono studi che confrontano diversi timing di follow up per la diagnosi di disglycemia e stadio 3, mentre è riportato come particolare attenzione debba essere posta alla comunicazione di diagnosi di stadio 2 e al follow up psicologico. L'impatto psicologico è stato valutato negli studi soprattutto come ansia genitoriale. Alla diagnosi di positività anticorpale, il livello di ansia nei genitori di bambini e adolescenti, sia della popolazione generale che di quella a rischio, è aumentato (interessa il 47-74%) e si riduce dopo 12 mesi di follow-up</p>	Relativamente ai costi sono stati selezionati soltanto due studi, che esaminano situazioni diverse in USA e Germania, e non è possibile trarne una raccomandazione
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

<b>Trascurabili</b>	Il follow up strutturato non comporta effetti sfavorevoli	Nessuna
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Basso</b>	Moderato per gli outcomes critici considerati”	Anche l'importanza del follow-up psicologico è supportata da evidenze, ma il follow-up è breve e manca il gruppo di controllo (grado di evidenza basso)
Valore <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcomes principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Non rilevante</b>	Nessuna incertezza sugli outcomes critici considerati.	Nessuna
Bilancio degli effetti <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>A favore</b>	Nonostante i limiti riportati degli studi selezionati, l'effetto del follow-up strutturato è positivo	Nessuna

## RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
<b>Problema</b>	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	<b>Si</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti favorevoli</b>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	<b>Moderati</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Grandi <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti sfavorevoli</b>	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	<b>Trascurabili</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Grado di evidenza</b>	Molto bassa <input type="checkbox"/>	<b>Bassa</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
<b>Valore</b>	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	<b>Non rilevante</b> <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	<b>A favore</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

#### **RACCOMANDAZIONE 4**

Il panel di esperti suggerisce che in bambini e adolescenti con autoanticorpi per il diabete di tipo 1 (stadio 1 e 2), sia nella popolazione generale sia nella popolazione ad alto rischio di sviluppare il diabete (per familiarità e/o genetica HLA predisponente), è utile effettuare un follow up strutturato (in termini di tempistica, modalità e team multidisciplinare coinvolto) per la precoce identificazione dello stadio 3 e per la riduzione della frequenza di chetoacidosi diabetica.

Particolare attenzione dovrebbe essere prestata all'impatto psicologico, fin dalla comunicazione della diagnosi di positività anticorpale.

#### **Grado di raccomandazione**

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

#### **Motivazione della raccomandazione**

Studi osservazionali prospettici, hanno riportato come il follow-up strutturato (in termini di tempistica, modalità e team multidisciplinare coinvolto) sia efficace per la diagnosi precoce di stadio 3 e per ridurre la frequenza di chetoacidosi a percentuali del 2.5-5% sia nella popolazione generale che in quella a rischio con anticorpi. Non sono disponibili dati di confronto tra diverse tempistiche di follow-up; i diversi protocolli prevedono controlli con frequenze tra i 3 e i 12 mesi in base all'età, numero di anticorpi e loro persistenza. La diagnosi di positività anticorpale comporta un impatto psicologico sui genitori dei bambini e adolescenti IAb+ ed è stato rilevato come l'ansia genitoriale risulti aumentata alla diagnosi, e si riduca dopo 12 mesi di follow-up.

#### **Considerazioni su sottogruppi di pazienti**

Gli outcomes sono stati analizzati separatamente nelle due popolazioni sottoposte a screening anticorpale per il DT1, la popolazione generale e i bambini a rischio di sviluppare il diabete (per familiarità e/o genetica HLA predisponente).

#### **Considerazioni sull'implementazione**

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'implementazione di un follow-up strutturato. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli specialisti che gestiscono bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1.

Il follow-up è strutturato in timing e modalità, ma deve essere comunque declinato nei diversi setting considerando la disponibilità di risorse umane e i costi

#### Valutazione e monitoraggio

Verrà monitorato l'utilizzo di un follow-up strutturato mediante la consultazione retrospettiva di database clinici nazionali ma soprattutto mediante studi prospettici coinvolgenti bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1.

#### 4.5 Utilizzo di terapie che modificano il decorso della malattia

##### QUESITO 5

Nei bambini e adolescenti con positività di almeno un autoanticorpo per il diabete tipo 1, l'utilizzo di "terapie che modificano il decorso della malattia" o immunoterapie (teplizumab, insulina orale, abatacept), rispetto al non utilizzare queste terapie, è utile per ritardare l'esordio dello stadio 2 o 3?

##### Outcomes

Critici: Ritardo dell'esordio di stadio 2 o 3 del DT1

Mantenimento del C-peptide

Popolazione	Bambini e adolescenti di età 0-18 anni con positività degli autoanticorpi per il diabete tipo 1 e disglycemia
Intervento	terapie che modificano il decorso della malattia
Confronto	nessuna terapia che modifica il decorso della malattia
Outcome critici	ritardo dell'esordio di stadio 2 o 3 del DT1; mantenimento del C-peptide

##### Strategia di ricerca

**Range temporale della ricerca:** 1 Gennaio 2015- 31 Dicembre 2024

**Disegno degli studi:** RCT o studi osservazionali

**Caratteristiche degli studi:** nessuna restrizione sul sample size. Studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

Le revisioni narrative o sistematiche sono state valutate nella loro bibliografia per individuare potenziali studi da includere.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche

## Stringa di ricerca

Quesito	Stringa MEDLINE	Stringa Embase
<p><b>Q5.</b> Nei bambini e adolescenti con positività di almeno un autoanticorpo per il diabete tipo 1, l'utilizzo di "terapie che modificano il decorso della malattia" o immunoterapie, rispetto al non utilizzare queste terapie, è utile per ritardare l'esordio dello stadio 2 o 3?</p>	<p>"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] AND (Disease modifying therap* OR immunotherapy) AND (C peptide OR stage 3 OR onset OR risk)</p> <p><b>Studi identificati: 486</b></p> <p>"Type 1 diabetes" AND (screening OR diagnosis) AND (immunotherapy OR Disease modifying therap*)</p> <p><b>Studi totali identificati con l'aggiunta di termini liberi: 502</b></p>	<p>'type 1 diabetes mellitus' AND immunotherapy AND (C peptide OR stage 3 OR onset OR risk)</p> <p><b>Studi identificati: 146</b></p> <p>'insulin dependent diabetes mellitus' AND (screening OR diagnosis) AND immunotherapy</p> <p><b>Studi totali identificati: 174</b></p>

## Flowchart della selezione articoli

## Lavori inclusi

Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione, età, comparatore, f/up	Intervento	Outcome 1 (Ritardo dell'esordio di stadio 2 o 3)	Outcome 2 (Mantenimento del C-peptide)	Limiti dello studio
Herold KC et al. 2019	RCT (fase 2 TrialNet Anti-CD3 Prevention - TN10 trial)  Periodo: luglio 2011-novembre 2018  Sede: USA, Canada, Australia, Germania	n. 76 FDR, con $\geq 2$ IAb e disglucemia all'OGTT eseguito entro 52 giorni dall'arruolamento.  n. 55 [72%] età 8-18 anni  n. 44 trattati con teplizumab  n. 32 gruppo placebo  Età mediana 13 anni (range 8-49)	Ciclo singolo di 14 giorni di Teplizumab o placebo	Durante il follow-up (mediana 51 mesi), il 43% dei pz del gruppo Teplizumab ha sviluppato DT1 stadio 3 vs 72% del gruppo placebo (timing mediano 48,4 mesi nel gruppo Teplizumab vs 24,4 mesi nel gruppo placebo; HR 0,41; P = 0,006).  Entro il primo anno di trattamento con Teplizumab solo il 7% dei pz trattati ha sviluppato DT1 stadio 3 vs 44% del gruppo placebo.  Il 14.9% dei pz trattati ha sviluppato DT1 stadio 3 ogni anno vs 35.9% del gruppo placebo.  La risposta al teplizumab è stata maggiore nei pz con C-peptide basale inferiore alla mediana (1,75 nmol per litro)		Popolazione limitata  Ciclo singolo di trattamento  Campione misto (adulti e bambini)
Sims EK et al. 2021	Estensione TrialNet Anti-CD3 Prevention - TN10 trial  Periodo: 2019 Sede: USA	n. 76 FDR con $\geq 2$ IAb e disglucemia all'OGTT eseguito entro 52 giorni dall'arruolamento.  n. 55 [72%] età 8-18 anni  n. 44 trattati con teplizumab  n. 32 gruppo placebo  Età mediana 13 anni (range 8-49)	Ciclo singolo di 14 giorni di Teplizumab o placebo	In un periodo di follow-up mediano di 76,9 mesi, 25/32 (78%) dei pz del gruppo placebo e 22/44 (50%) dei pz trattati con Teplizumab hanno sviluppato DT1 stadio 3 (HR = 0,457, p = 0,01) (mediana 59,6 mesi nel gruppo Teplizumab e 27,1 mesi nel gruppo placebo).	La media del C-peptide AUC nel periodo di follow up è stata maggiore nel gruppo di trattamento con Teplizumab rispetto al placebo (1,96 vs 1,68 pmol/ml) (media aggiustata per età p=0.006)	Popolazione limitata  Ciclo singolo di trattamento  Campione misto (adulti e bambini)
Sims EK et al. 2024	Post hoc analysis (dati estratti da TrialNet Anti-CD3 Prevention - TN10 trial e studio TNPTP)	Studio TrialNet Anti-CD3 Prevention - TN10 e TNPTP selezionati con gli stessi criteri di inclusione utilizzati per lo studio TN10.	Ciclo singolo di 14 giorni di Teplizumab o placebo	93/174 hanno sviluppato T1D stadio 3 durante il follow-up	I confronti tra i gruppi placebo e teplizumab delle variazioni a 6 mesi delle misure del peptide C, da solo o in combinazione con glucosio, hanno mostrato un effetto positivo del trattamento (P < 0,05), con e senza aggiustamenti per età, BMI e valore basale. 6 month change AUC c-peptide: 0.569 (1.77), p=0.01	Post hoc analysis

	Periodo: 2019 Sede: USA	n. 44 trattati con teplizumab (TN10)  n. 24 gruppo placebo (TN10)  n. 174 pz studio TNPTP che avrebbero soddisfatto i criteri per lo studio TN10 ma non hanno partecipato a questo o ad altri studi di intervento			Tra le variazioni nelle misure metaboliche dal basale a 6 mesi, la variazione dell'AUC del glucosio è stata un forte predittore di T1D, ma non è stata sensibile nel rilevare un effetto del trattamento con teplizumab. Pertanto, la capacità degli endpoint metabolici di predire il T1D non è necessariamente correlata alla loro capacità di rilevare un effetto del trattamento.	
Krischer JP et al. 2017	RCT (TrialNet oral insulin trial)  Periodo: 2007-2015  Sede: Canada, USA, Australia, Nuova Zelanda, UK, Italia, Svezia, Finlandia, Germania	n. 389 FDR con $\geq 2$ IAb  età mediana 8.4 anni  n. 203 insulina orale  n. 186 placebo	7.5 mg/die per os di cristalli di insulina umana ricombinante (Eli Lilly) o placebo	L'insulina orale rispetto al placebo non ha ridotto significativamente il rischio di insorgenza clinica di DT1 in un tempo mediano di follow up di 2,7 anni (insorgenza DT1 28,5% nel gruppo trattato vs 33% nel gruppo placebo; HR 0,87)		
Sosenko JM et al. 2020	Post hoc analysis (DPT-1 and the TrialNet oral insulin trials)  Periodo: 2007-2015  Sede: Canada, USA, Australia, Nuova Zelanda, UK, Italia, Svezia, Finlandia, Germania	n. 282/372 (76%) dei pazienti inclusi nel trial DPT-1 e 340/382 (89%)  FDR con IAb+ che erano stati sottoposti ad OGTT dopo circa 1 anno (0.75–1.25 anni) di trattamento con insulina orale	7.5 mg/die per os di cristalli di insulina umana ricombinante (Eli Lilly) o placebo		Dopo 1 anno di trattamento, l'AUC del peptide C dei soggetti ad alto rischio (score DPTRS > 6.5) ha mostrato un aumento significativo rispetto al basale in ciascun gruppo trattato con insulina orale, mentre l'AUC del glucosio è aumentata significativamente in ciascun gruppo placebo. AUC c-peptide: DPT-1: $3.28 \pm 0.17$ to $3.86 \pm 0.21$ ng/mL, $p=0.002$ TrialNet: $3.84 \pm 1.51$ to $4.20 \pm 1.65$ ng/mL, $P=0.018$  Il rapporto AUC C-peptide/AUC glucosio (AUC Ratio) è risultato significativamente più elevato nel gruppo trattato con insulina orale rispetto al gruppo placebo in ciascun trial ( $P < 0,05$ ; $P = 0,057$ quando aggiustato per età nello studio TrialNet) e in entrambi gli studi combinati ( $P < 0,01$ con o senza aggiustamento per età).	Post hoc analysis
Russel WE et al. 2023	RCT di fase 2, con placebo, in doppio cieco  Periodo: Aprile 2013– Dicembre 2021	n. 212 FDR  Studio: TrialNet Pathway to Prevention (pazienti con diabete in Stadio 1)	14 infusioni ev di abatacept (dosaggio 10 mg/kg fino a un massimo di 1000 mg) o placebo a 0,	Lo studio non ha dimostrato un ritardo statisticamente significativo nella progressione verso il DT1 in stadio 2 o 3  n. 81 partecipanti (35 abatacept e 46 placebo) hanno sviluppato AGT (abnormal glucose)	Le risposte del peptide C all'OGTT sono state più elevate nel braccio abatacept a 12 mesi ( $P = 0,03$ ).	Periodo di trattamento relativamente breve e necessità di un

	<p>Sede: USA; canada, Australia, UK, Germania, Finlandia, Svezia, Italia</p>	<p>n. 134 &lt;18 anni</p> <p>n. 78 ≥18 anni</p>	<p>2 e 4 settimane dalla randomizzazione e successivamente ogni 28 ± 7 giorni per 12 mesi.</p> <p>Randomizzazione casuale, in rapporto 1:1</p> <p>n. 101 trattati con abatacept; età mediana 16,3 anni (11,9–27,5)</p> <p>n. 111 placebo, età mediana 14,9 anni (11,4–22,0)</p> <p>Il 47% del gruppo pediatrico e il 49% degli adulti hanno ricevuto abatacept</p>	<p>tolerance) o DT1 in stadio 3 (HR 0,702; IC 95% 0,452, 1,09; P = 0,11)</p> <p>Sviluppo di alterata tolleranza glucidica a 89.2 mesi nel gruppo trattato vs 71.6 mesi nel gruppo placebo (p non disponibile)</p>	<p>campione più ampio.</p> <p>Campione misto (adulti e bambini)</p>
--	--	---	--	---	---

### Valutazione del rischio di bias per gli studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Scale)

	Selezione				Comparabilità	Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio		Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Sims 2024	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕⊖	⊕	⊕	⊖	7

### Valutazione del rischio di bias per gli studi RCT (RoB2)

	Risk of bias domain						
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Herold 2019	+	+	+	+	+	+	+
Sims 2021	+	+	+	+	+	+	+
Krischer 2017	+	+	+	+	-	+	+
Sosenko 2020	+	+	+	+	-	-	+
Russel 2023	+	+	+	+	+	+	+

Domini

D1: Random sequence generation (selection bias)

D2: Allocation concealment (selection bias)

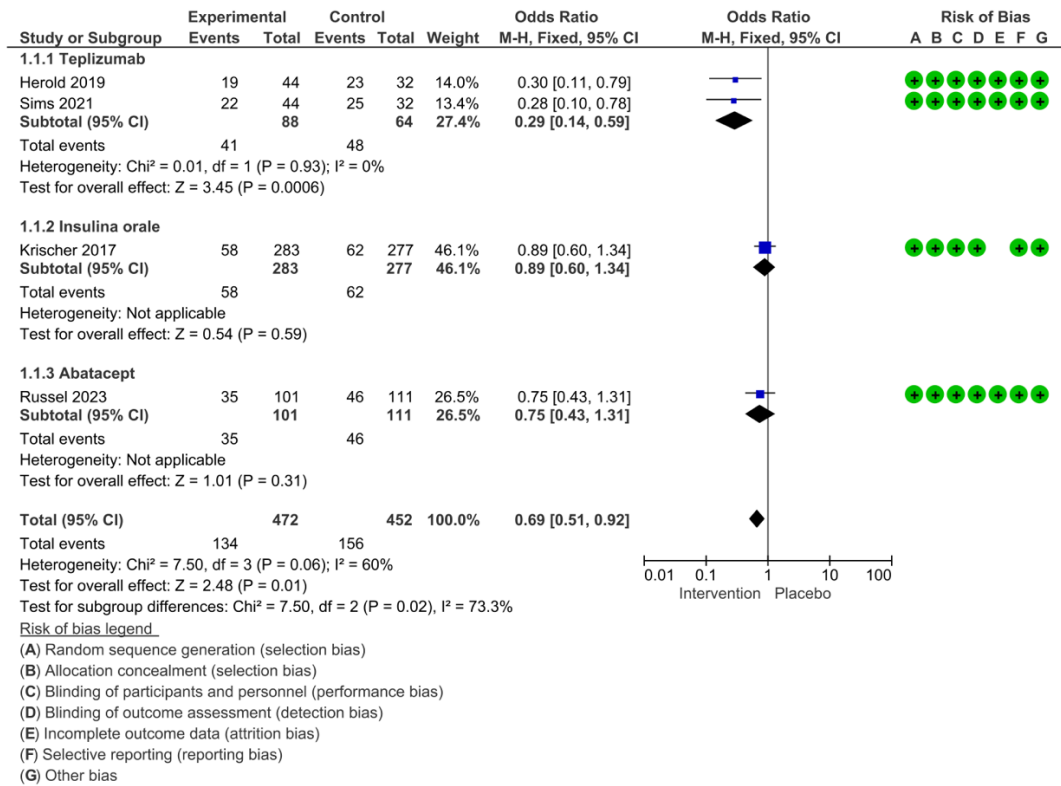
D3: Blinding of participants and personnel (performance bias)

D4: Blinding of outcome assessment (detection bias)

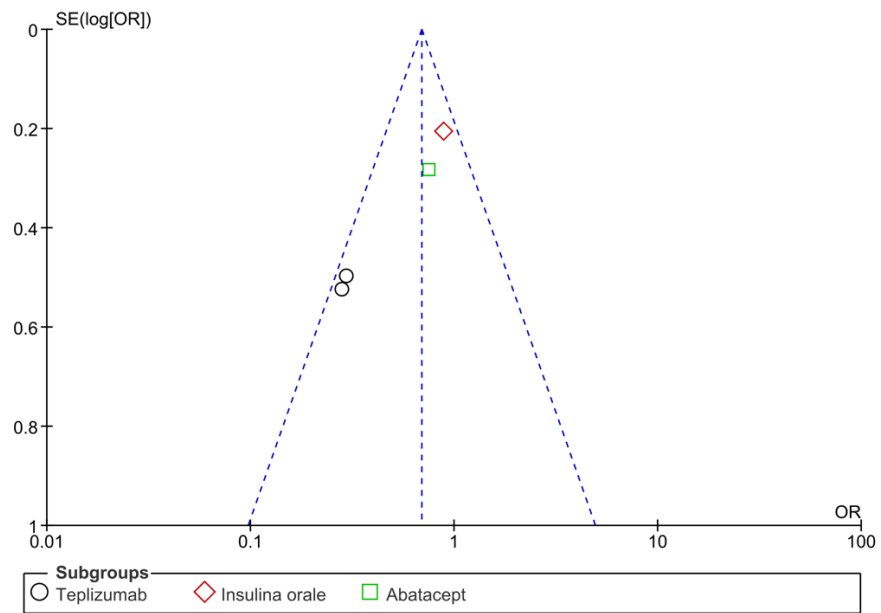
D5: Incomplete outcome data (attrition bias)

D6: Selective reporting (reporting bias)

D7: Other bias



**Forest plot** che mostra la differenza di rischio di progressione a Stadio 2 o 3 del DT1 in minori con IAb+, trattati con Teplizumab, insulina orale o Abatacept, rispetto al placebo.



**Funnel plot** che riporta il rischio di progressione a Stadio 3 del DT1 in minori con IAb+, nei sottogruppi di trattamento con Teplizumab, insulina orale o Abatacept.

**Tabella GRADE evidence profile**

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
N° di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
<b>Ritardo dell'esordio di stadio 2 o 3 del diabete tipo 1</b>									
TEPLIZUMAB									
2	RCT in doppio cieco+ estensione follow up di RCT in doppio cieco	Non Serio	Non serio	Serio <sup>a</sup>	Non serio	Nessuna	Un ciclo di trattamento di 2 settimane con Teplizumab <b>ritarda</b> la diagnosi di DT1 (stadio 3) nei familiari di pazienti con DT 1 ad alto rischio (con malattia in stadio 2, età maggiore di 8 anni) mediamente di 2,7 anni (p=0.01). Questo comporta una riduzione del rischio del 71% (OR 0.29; 95%IC 0.14-0.59), secondo la metanalisi effettuata.	⊕⊕⊕○ MODERATO	CRITICO
INSULINA ORALE									
1	N° 1 RCT in doppio cieco	Non serio	Non serio	Serio <sup>b</sup>	Non serio	Nessuna	La somministrazione orale di insulina <b>non ritarda</b> la progressione a diabete stadio 3 in soggetti con diabete allo stadio 1 (31,9 mesi vs 32,7 mesi, p=0.21)	⊕⊕⊕○ MODERATO	CRITICO
ABATACEPT									
1	N° 1 RCT in doppio cieco	Serio	Non serio	Serio <sup>a</sup>	Non serio	Nessuna	La somministrazione di abatacept <b>non ritarda</b> la progressione a diabete stadio 2 e 3 in soggetti con diabete allo stadio 1 (89.2 mesi vs 71.6 mesi, p-value non disponibile)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

Herold KC et al. 2019; Sims EK et al. 2021  
Krischer JP et al. 2017; Russell WE et al. 2023

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
N° di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
<b>Mantenimento del C-peptide</b>									
TEPLIZUMAB									
2	N° 1 <b>Analisi Post hoc</b> +  <b>RCT (estensione follow up di RCT)</b> in doppio cieco	Non Serio	Non serio	Non serio	Serio <sup>c</sup>	Nessuna	Un ciclo di trattamento di 2 settimane con Teplizumab, nei familiari di pazienti con DT 1 ad alto rischio (con malattia in stadio 2, età maggiore di 8 anni), <b>augmenta</b> l'AUC del peptide C nei sei mesi successivi di 0.569 (1.77), p=0.01	⊕⊕⊕○  MODERATA	IMPORTANTE
INSULINA ORALE									
1	N°1 <b>Analisi Post hoc</b>	Serio	Non serio	Serio <sup>a</sup>  (escluso chi non aveva OGTT ad laa)	Non serio	Nessuna	In soggetti con DT1 stadio 1 ad alto rischio di progressione l'insulina orale <b>augmenta</b> l'AUC del C-peptide DPT-1: 3.28 ± 0.17 to 3.86 ± 0.21 ng/mL, p=0.002 TrialNet: 3.84±1.51 to 4.20±1.65 ng/mL, P= 0.018 Aumenta l'AUC Ratio C-Peptide/glicemia (in DPT-1 p < 0,05; in Trialnet p = 0,057)	⊕⊕○○  BASSA	IMPORTANTE
ABATACEPT									
1	N° 1 <b>RCT</b> in doppio cieco	Serio	Non serio	Serio	Non serio	Nessuna	La somministrazione endovenosa di abatacept <b>augmenta</b> l'AUC del C-peptide a 1 anno di trattamento (P = 0,03).	⊕⊕⊕○  MODERATO	IMPORTANTE

Sims EK et al. 2021; Sims EK et al. 2024

Sosenko JM et al. 2020; Russell WE et al. 2023

<sup>a</sup> abbassato di un livello per indirectness poiché esistono alcune incertezze circa la trasferibilità dei risultati data la popolazione mista inclusa negli studi

<sup>b</sup> abbassato di un livello per indirectness poiché esistono alcune incertezze circa la differente risposta individuale alla insulina orale

<sup>c</sup> abbassato di un livello per imprecisione per bassa numerosità campionaria

## VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Si</b>	<p>Il DT1 è una patologia cronica autoimmune che porta alla distruzione delle beta cellule che producono insulina. Diversi trattamenti sono stati studiati in individui con recente esordio clinico di DT1 per ritardare il declino della beta cellula.</p> <p>Uno dei fattori favorevoli dello screening è quello di identificare una popolazione di minori con IAb+ (stadio 1 o 2), al fine di poter proporre dei farmaci approvati che ritardano la progressione a stadio 3.</p>	Ad oggi il solo farmaco con autorizzazione dell'FDA per adolescenti > 8 anni con Stadio 2 è il Teplizumab
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Grandi</b>	<p>In minori con stadio 2, un ciclo di trattamento di 2 settimane con Teplizumab ritarda la diagnosi di stadio 3 mediamente di 2,7 anni (p=0.01), riducendo il rischio del 71% (OR 0.29; 95%IC 0.14-0.59) secondo la metanalisi effettuata.</p> <p>In individui con stadio 1, la somministrazione orale di insulina non ritarda la progressione a diabete stadio 3 (31,9 mesi vs 32,7 mesi, p=0.21), così come abatacept non ritarda la progressione a diabete stadio 2 e 3 (89.2 mesi vs 71.6 mesi, p-value non disponibile)</p> <p>Un ciclo di Teplizumab aumenta l'AUC del peptide C nei sei mesi successivi (p=0.01), così come l'insulina orale e l'abatacept (p&lt; 0.05)</p>	Nessuna
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Moderati</b>	Gli effetti collaterali più comuni derivanti dall'assunzione di Teplizumab sono: riduzione della conta linfocitaria, rash e altri effetti collaterali	Nessuna
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive

<b>Moderato</b>	Moderato per gli outcomes critici considerati	Nessuna
<b>Valore</b> <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcomes principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Non rilevante</b>	Nessuna incertezza sugli outcomes critici considerati	La risposta al trattamento può differire in base alle caratteristiche dei partecipanti
<b>Bilancio degli effetti</b> <i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>A favore</b>	Il bilancio tra effetti positivi ed effetti collaterali è favorevole per Teplizumab	Rimangono da valutare le considerazioni sui costi e sulle modalità organizzative dell'infusione del farmaco

## RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

Tabella Framework EtD

	GIUDIZIO						
<b>Problema</b>	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	<b>Si</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti favorevoli</b>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	<b>Grandi</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti sfavorevoli</b>	Grandi <input type="checkbox"/>	<b>Moderati</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Trascurabili <input type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Grado di evidenza</b>	Molto bassa <input type="checkbox"/>	Bassa <input type="checkbox"/>	<b>Moderata</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
<b>Valore</b>	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. Rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	<b>Non rilevante</b> <input checked="" type="checkbox"/>			
<b>Bilancio degli effetti dell'intervento</b>	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	<b>A favore</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## **RACCOMANDAZIONE 5**

Il panel di esperti raccomanda che in bambini e adolescenti con positività anticorpale per il diabete tipo 1, è opportuno utilizzare la terapia con farmaci approvati da enti regolatori nazionali o internazionali per ritardare la progressione della malattia.

### **Grado di raccomandazione**

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove moderata.

### **Motivazione della raccomandazione**

La raccomandazione è supportata da studi RCT, che hanno confrontato il farmaco (Teplizumab) approvato da enti regolatori nazionali e internazionali, con il placebo, e hanno dimostrato come in minori con stadio 2, un ciclo di trattamento di 2 settimane ritardi la diagnosi di stadio 3 mediamente di 2,7 anni ( $p=0.01$ ). Invece in individui con stadio 1, la somministrazione orale di insulina in individui non ritarda la progressione a diabete stadio 3 (31,9 mesi vs 32,7 mesi,  $p=0.21$ ), così come abatacept non ritarda la progressione a diabete stadio 2 e 3 (89.2 mesi vs 71.6 mesi, p-value non disponibile)

### **Considerazioni su sottogruppi di pazienti**

Non sono state effettuate analisi su sottogruppi.

### **Considerazioni sull'implementazione**

Teplizumab è autorizzato da FDA e non ancora da EMA ed AIFA. È possibile comunque richiedere il trattamento per uso compassionevole per minori di età  $> 8$  anni, in Stadio 2. Il trattamento è infusivo per 14 giorni e richiede l'accesso in ospedale/day hospital.

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo di farmaci approvati che ritardano la progressione della malattia. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli specialisti che gestiscono bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1.

### **Valutazione e monitoraggio**

Verrà monitorato l'utilizzo di farmaci approvati che ritardano la progressione della malattia. Tale monitoraggio potrà essere effettuato mediante la consultazione retrospettiva di database clinici nazionali ma anche mediante studi prospettici coinvolgenti bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1. I dati

di follow-up dei minori che ricevono l'infusione di Teplizumab sono raccolti in registri al fine di monitorare l'efficacia e la sicurezza del farmaco nel post-marketing

#### 4.6 Il re-screening di bambini e adolescenti con anticorpi negativi

##### QUESITO 6

In bambini e adolescenti con negatività degli autoanticorpi per il diabete tipo 1 ad un primo screening, uno screening ripetuto, rispetto alla non ripetizione, dovrebbe essere utilizzato per verificare lo stato di assenza di autoanticorpi o la sierconversione da IAb- a IAb+?

##### Outcomes

Critici: Stato di assenza di autoanticorpi; sierconversione da IAb- a IAb+  
Progressione dei bambini-adolescenti con almeno 1 IAb  
Tempistica del re-screening

Popolazione	Bambini e adolescenti di età 0-18 anni con negatività degli autoanticorpi per il diabete tipo 1
Intervento	re-screening
Confronto	no re-screening
Outcome critici	stato di assenza di autoanticorpi; sierconversione da IAb- a IAb+; Progressione dei bambini e adolescenti con almeno 1 IAb; Tempistica del re-screening

##### Strategia di ricerca

**Range temporale della ricerca:** 1 Gennaio 2015- 31 Dicembre 2024

**Disegno degli studi:** RCT o studi osservazionali

**Caratteristiche degli studi:** nessuna restrizione sul sample size. Studi con popolazione mista (adulta e pediatrica) sono stati considerati solo se i dati sono stati riportati per sottogruppo, in tal caso solo i dati relativi a popolazione pediatrica sono stati considerati.

Le revisioni narrative o sistematiche sono state valutate nella loro bibliografia per individuare potenziali studi da includere.

Setting: pazienti ambulatoriali sia per le cure primarie che per le cure specialistiche

## Stringa di ricerca

<b>Quesito</b>	<b>Stringa MEDLINE</b>	<b>Stringa Embase</b>
<p><b>Q6.</b> In bambini e adolescenti con negatività degli autoanticorpi per il diabete tipo 1 ad un primo screening, uno screening ripetuto, rispetto alla non ripetizione, è utile?</p>	<p>"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] OR T1D AND ("Insulin Antibodies" [Mesh] OR screening) AND (antibod* AND monitor*)</p> <p><b>Studi identificati =67</b></p> <p>"Type 1 diabetes" AND (screening OR diagnosis) AND antibod* monitor</p> <p><b>Studi totali identificati con l'aggiunta di termini liberi: 119</b></p>	<p>'insulin dependent diabetes mellitus' AND ('autoantibody OR 'insulin antibody' OR screening) AND monitoring</p> <p><b>Studi identificati: 126</b></p> <p>'insulin dependent diabetes mellitus' AND (screening OR diagnosis) AND antibody AND monitoring</p> <p><b>Studi totali identificati: 233</b></p>

**Flowchart della selezione articoli**

## Lavori inclusi

Bibliografia	Disegno dello studio	Popolazione, età, comparatore, follow-up	Intervento	Outcome 1 (Timing di re-screening)	Outcome 2: (Sieroconversione da IAb- a IAb+)	Outcome 3: (Progressione a DT1)	Limiti dello studio
Hoffman VS et al. 2019	<p>Prospettico (BabyDiab Study and BabyDiet Study)</p> <p>Periodo: nati tra 1989-2006</p> <p>Sede: Germania</p>	<p>2441 bambini FDR &lt; 20 aa di età</p> <p>Name of the study:</p> <p>F/up: a 3,5-6,5 e 12.5y. Proiezione a 20y</p>	IAA, GADA, IA2A, ZnT8	<p>IAb sono stati dosati a 9 m, 2aa e ogni 3aa successivamente nei bambini IAb- e ogni 6 m negli IAb+</p> <p>*Nel sottogruppo del Babydiet, IAb dai 3m-3aa, controllo ogni 3 mesi, poi ogni 12 mesi</p>	<p>132 bambini hanno seroconvertito durante il f/up</p> <p>Rischio cumulative di sviluppare IAb+ si reduce con l'aumento dell'età dei bambini (dimezzamento ogni 3.7 aa). Il rischio cumulativo dopo 12aa di follow up è: nascita- 7%, 3.5y - 4.4%, 6.5y -2.7%, 12.5y - 2.2%</p> <p>In FDR, lo screening porta il massimo beneficio se effettuato a 2-3aa e ripetuto a 6aa e nella prima adolescenza</p>	<p>115 bambini hanno sviluppato DT1</p> <p>Il rischio cumulativo a 12 aa di f/up:</p> <p>54.3% IAb+ a 1.5 aa</p> <p>70.7% IAb+ a 3.5 aa</p> <p>71.3% IAb+ a 6.5 aa</p> <p>47.8% IAb+ a 12.5 aa</p>	La popolazione con rischio genetico aumentato può non rappresentare la popolazione generale
Bonifacio E et al. 2021	<p>Prospettico (TEDDY)</p> <p>Sede: USA ed Europa</p> <p>Periodo: 2004-2010</p>	<p>8556 bambini a rischio genetico, dei quali 955 FDR</p> <p>Età: &lt;4.5 aa</p> <p>f-up: fino ai 15aa di età</p>	IAA, GADA, IA2A	IAb ogni 3 m fino ai 4aa, poi ogni 6 m fino ai 15aa	<p>809 (9.46%) hanno sviluppato IAb+ ad un'età mediana di 3.2 aa, dei quali 471 hanno sviluppato multipli IAb+ in un tempo con mediana 0.3 aa</p>	<p>331 (3.7%) bambini hanno sviluppato DT1 Stadio 3</p> <p><u>Rischio di DT1 in IAb+</u></p> <p>In IAb- ai 6 anni, riduzione di 4x del rischio di sviluppare multipli IAb</p> <p>A 7,5 m di età: il rischio di sviluppare DT1 a 5 anni era, con 1 IAb+ del 6,3%; con multipli IAb del 4,3%</p> <p>A 6,5 aa: il rischio era con 1 IAb+ del 3,2%; con</p>	La popolazione a rischio genetico può non rappresentare la popolazione generale

						<p>multipli IAb del 1,1 %, a 5 anni. Entrambi <math>p &lt; 0.0001</math></p> <p>La più alta sensibilità e PPV si ha con screening a 2 e 5-7aa</p>	
Krischer JP et al 2021	<p>RCT (TEDDY)</p> <p>Periodo: 2004-2010</p> <p>Sede: USA, Germania, Finlandia, Svezia</p>	<p>8502 a rischio genetico (non-solo FDR)</p> <p>Età: 7-12 aa</p> <p>F/up: 9.9 aa la mediana</p> <p>Confronto dei &lt; 6aa vs 6-13aa</p>	<p>IAA, GAD, IA-2A</p> <p>ZnT8 solo se altri anticorpi positivi</p>	<p>IAb ogni 4m fino ai 4aa, ogni 6 mesi dopo I 4aa in IAb-</p>	<p>Il gruppo &lt; 6aa ha seroconvertito prima del gruppo 6-13aa (1.5aa vs 3.5 aa, <math>p &lt; 0.001</math>).</p> <p>Il primo IAb a comparire era: GAD per primo nel gruppo 6-13aa, (26.9% vs 18.5%), IAA nel &lt; 6aa (44.6% vs 28.1%) (<math>p = 0.001</math>).</p> <p>IA-2A è comparso per primo solo nel gruppo 6-13aa</p>	<p>328 (3.9%) hanno avuto progressione a DT1</p> <p>Il gruppo &lt; 6aa progredisce più rapidamente a DT1 (1.9 vs 5.1 aa)</p>	<p>Popolazione selezionata (HLA ad alto rischio)</p>
Ghalwash M et al 2023	<p>Prospettico T1DI (DIPP, DiPiS, DAISY, DEW-IT, BABYDIAB)</p> <p>Periodo: 1989-in corso</p> <p>Sede: Finlandia, Svezia, Germania/USA</p>	<p>1890 individui ad alto rischio</p> <p>Età: 10-18 aa</p> <p>f-up: 18aa di età o esordio di Stadio 3</p>	<p>GAD, IA-2, IAA (screening ai 10aa o a 10 e 14aa)</p>	<p>Mediana di 16 campioni a partecipante (IQR 10-21)</p>	<p>1844 individui seguiti dai 0-9aa, hanno seroconvertito ad un'età media di 7.1aa</p> <p>215 (11.4%) hanno seroconvertito senza progressione a DT1.</p> <p>Screening ai 10aa era efficace nel predire lo Stadio 3 entro i 18aa (sensibilità 90%, PPV 66%)</p> <p>Il doppio screening a 10 e 14aa aveva sensibilità del 93% e PPV 55%</p>	<p>227 (12%) hanno seroconvertito scon progressione a DT1 ad un'età mediana di 5 aa</p> <p>35 (1.9%) ha sviluppato DT1 e aveva IAb-</p> <p>Il tempo trascorso dalla seroconversione all'esordio di DT1 aumentava del 0.64% all'anno (<math>r: 0.88, p = 0.002</math>).</p>	<p>Popolazione selezionata ad alto rischio e 59% dei partecipanti erano FDR</p> <p>Diverse modalità di f/up nei diversi studi</p> <p>Timing solo 10 e 14aa</p>
Wentworth JM et al 2022	<p>Prospettico (INIT)</p> <p>Periodo: 2005-2019</p> <p>Regione:</p>	<p>17,105 FDR screenati per DT1 vs 7395 individui con DT1 nella popolazione</p>	<p>IAA, GAD, IA-2A</p>	<p>N/A</p>	<p>Negli FDR, 306/406 (75%) con multipli IAb erano positivi già alla prima visita</p>	<p>Negli FDR, 178 (1%) hanno sviluppato Stadio 3 DT1</p> <p>9 (5%) hanno DKA, dei</p>	<p>Popolazione selezionata</p> <p>Impossibilità di identificare tutti i casi noti di DT1</p>

	Australia e Nuova Zelanda	<p>generale</p> <p>Età degli FDR: 15.7 (SD 10.8) aa</p> <p>f/up: non riportato</p>			<p>2822/ 16147 (17%) IAb-sono stati ritestati: 104 hanno avuto progressione da singolo IAb; 36 hanno avuto progressione a multipli IAb; 12 hanno avuto progressione a DT1</p> <p>L'età media alla diagnosi era di 13.4 aa vs 10 aa della popolazione generale</p>	<p>quali 7 non avevano intrapreso il monitoraggio metabolico</p> <p>Popolazione generale: frequenza di DKA era 31%</p> <p>Il rischio di progressione a DT1 aumentava con il riscontro di 0, 1 o 2 IAb+ al primo test t (<math>p&lt;0.001</math>), con frequenze a 5aa di 0.3%, 8.5% e 33% rispettivamente</p>	
--	---------------------------	--	--	--	---	---	--

### Valutazione del rischio di bias per gli studi osservazionali (Newcastle-Ottawa Scale)

	Selezione				Comparabilità	Outcome			Totale
	Rappresentatività della coorte esposta	Selezione della coorte non esposta	Accertamento dell' esposizione	Dimostrazione che l' outcome di interesse non era presente all' inizio dello studio		Accertamento dell' outcome	Follow-up adeguato per il verificarsi dell' outcome	Adeguatezza del follow-up	
Hoffman 2019	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Bonifacio 2021	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊕	⊕	⊕	⊕	8
Krischer 2021	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊖	7
Ghalwash 2023	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊕	7
Wentworth 2022	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕ ⊖	⊕	⊕	⊕	7

**Tabella GRADE evidence profile**

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza								
N° di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni											
Sieroconversione																	
3	Osservazionali prospettici	Serio  (solo popolazione a rischio)	non serio	non serio	Non serio serio	Nessuna	<p>Ridotto rischio di sviluppo di IAb+ con l'aumento dell'età dei bambini. Rischio cumulativo a 12anni di F/up:</p> <table border="0"> <tr> <td>7%</td> <td>Rischio alla nascita</td> </tr> <tr> <td>4.4%</td> <td>3.5 anni</td> </tr> <tr> <td>2.7%</td> <td>6.5 anni</td> </tr> <tr> <td>2.2%</td> <td>12.5 anni</td> </tr> </table> <p>Il rischio di sviluppare IAb multipli si riduce di 4 volte nei bambini IAb- a 6 anni di età: 7,5 mesi 4,3% 6,25 anni 1,1%</p> <p>Sviluppo IAb più precoce nei bambini con esordio di DT1 &lt;6 anni vs 6-13 anni (età media 1,5 vs 3,5 anni p&lt;0,001)</p>	7%	Rischio alla nascita	4.4%	3.5 anni	2.7%	6.5 anni	2.2%	12.5 anni	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
7%	Rischio alla nascita																
4.4%	3.5 anni																
2.7%	6.5 anni																
2.2%	12.5 anni																

Hoffmann VS et al. 2019; Bonifacio E et al. 2021; Krischer JP et al. 2021

Certainty assessment							Impatto	Certezza	Importanza
N° di studi	Disegno degli studi	Rischio di bias	Inconsistenza	Indirectness	Imprecisione	Oltre considerazioni			
Progressione									
3	Osservazionali prospettici	Serio  (solo popolazione a rischio)	non serio	non serio	serio	Nessuna	<p>Il rischio di sviluppare DT1 a 6 e 12 anni non cambia con l'aumentare dell'età</p> <p>Rischi cumulativi a 12 anni di f/up:            IAb+ a 1,5 anni 54,3%            IAb+ a 3,5 anni 70,7%            IAb+ a 6,5 anni 71,3%            IAb+ a 12,5 anni 47,8%</p> <p>I bambini con IAb multipli sotto i 2 anni progrediscono più rapidamente a DT1 nei successivi 6 anni di f/up (hazard ratio 0,17) rispetto a quelli con IAb multipli &gt; 2 anni</p> <p>In soggetti di 10-18 anni il tempo tra sieroconversione e diagnosi di DT1 aumenta dello 0,64% per ogni incremento di 1 anno di età alla diagnosi (r=0,88, p= 0,002)</p>	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO
Tempistica di rescreening									
3	Osservazionali prospettici	Serio  (solo popolazione a rischio)	non serio	non serio	serio	Nessuna	<p>Lo screening unico eseguito a 4 anni ha un picco di sensibilità (37,2%) nell'identificare i futuri casi di DT1 entro i 12 anni di età.</p> <p>Lo screening doppio eseguito a 2 anni e 5-6 anni aumenta la sensibilità a circa 50%. PPV ai 2 anni 68.1%</p> <p>Lo screening eseguito a 2 e 6 anni ha la migliore sensibilità (82%) e PPV (79%) per identificare l'esordio del DM1 entro l'età di 15 anni.</p> <p>Screening singolo a 10 anni: sensibilità per sviluppo DT1 90%, PPV 66%            Screening doppio a 10 e 14 anni: sensibilità 93%, PPV 55%</p>	⊕⊕○○ BASSO	CRITICO

Hoffmann VS et al. 2019; Krischer JP et al. 2021; Ghalwash M et al. 2023; Bonifacio E et al. 2021; Wentworth JM et al. 2022

## VALUTAZIONE

Rilevanza del problema <i>Il problema è una priorità?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Si</b>	<p>Il picco di incidenza degli IAb si verifica nei primi anni di vita, e poi la frequenza scende con l'età. L'analisi dei dati raccolti su minori seguiti con screening fin dalla nascita, permette di valutare i tassi di positività anticorpale nelle diverse fasce di età e stabilire quali siano le età ottimali per effettuare lo screening anticorpale.</p> <p>Il timing della ripetizione del dosaggio anticorpale nei bambini risultati IAb- al primo screening eseguito a 2-3 anni, è un tema importante in quanto vanno individuate delle età filtro che abbiano la miglior sensibilità e specificità possibile al fine di ridurre i costi dello screening e il disagio per le famiglie dei bambini.</p>	Nessuna
Effetti favorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Grandi</b>	<p>In bambini con IAb-, il rischio di seroconversione a IAb+ si riduce con l'aumento dell'età, dal 7% alla nascita al 2.2% a 12.5 anni</p> <p>I bambini con IAb multipli sotto i 2 anni progrediscono più rapidamente a DT1 rispetto a quelli con insorgenza di IAb multipli &gt; 2 anni</p> <p>Lo screening eseguito a 2 e 6 anni ha la migliore sensibilità (82%) e PPV (79%) per identificare l'esordio del DM1 entro l'età di 15 anni.</p> <p>Lo screening singolo a 10 anni ha una sensibilità per sviluppo DT1 del 90%, e un PPV del 66%</p>	Nessuna
Effetti sfavorevoli <i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Trascurabili</b>	Gli effetti sfavorevoli sono legati all'impatto organizzativo di effettuare lo screening ad età filtro e i costi correlati	
Grado di evidenza <i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Basso</b>	Basso per gli outcomes critici considerati	

Valore		
<i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcomes principali?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>Non rilevante</b>	Nessuna incertezza sugli outcomes critici considerati.	La tempistica del rescreening deve considerare sensibilità, PPV, ma anche le singole realtà organizzative e i costi
Bilancio degli effetti		
<i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i>		
Giudizio	Evidenza	Considerazioni aggiuntive
<b>A favore</b>	Lo screening ripetuto dei minori IAb- è elemento fondamentale di un programma di screening	

## RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI

	GIUDIZIO						
<b>Problema</b>	No <input type="checkbox"/>	Probab. No <input type="checkbox"/>	Probab. Si <input type="checkbox"/>	<b>Si</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti favorevoli</b>	Trascurabili <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	<b>Grandi</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Effetti sfavorevoli</b>	Grandi <input type="checkbox"/>	Moderati <input type="checkbox"/>	Piccoli <input type="checkbox"/>	<b>Trascurabili</b> <input checked="" type="checkbox"/>		Variabili <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>
<b>Grado di evidenza</b>	Molto bassa <input type="checkbox"/>	<b>Bassa</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Moderata <input type="checkbox"/>	Alta <input type="checkbox"/>			Nessuno studio <input type="checkbox"/>
<b>Valore</b>	Molto rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. rilevante <input type="checkbox"/>	Probab. non rilevante <input type="checkbox"/>	<b>Non rilevante</b> <input checked="" type="checkbox"/>			
Bilancio degli effetti dell'intervento	A sfavore <input type="checkbox"/>	Probab. a sfavore <input type="checkbox"/>	Neutrale <input type="checkbox"/>	Probab. a favore <input type="checkbox"/>	<b>A favore</b> <input checked="" type="checkbox"/>	Variabile <input type="checkbox"/>	Non so <input type="checkbox"/>

## **RACCOMANDAZIONE 6**

Il panel di esperti suggerisce che nei bambini e adolescenti con un test di screening negativo all'età di 2-3 anni, è opportuno considerare un secondo test all'età di circa 6 anni per identificare il rischio di Diabete tipo 1. Nel caso di persistente negatività, può essere considerato un terzo test di screening intorno all'età di 10 anni.

### **Grado di raccomandazione**

Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, con qualità delle prove bassa.

### **Motivazione della raccomandazione**

La raccomandazione è supportata da studi osservazionali prospettici che hanno valutato alle diverse età, la sensibilità e il valore predittivo positivo dello screening per lo sviluppo di DT1 negli anni successivi. Gli studi riportano come nei minori con un primo test di screening negativo, l'aggiunta di un secondo screening effettuato a 6 anni abbia la migliore sensibilità (82%) e PPV (79%) per identificare l'esordio del DM1 entro l'età di 15 anni. In chi risultasse IAb- anche a questo screening, un terzo controllo ai 10 anni ha una sensibilità per sviluppo DT1 del 90%, e un PPV del 66%

Rimane da confermare il timing più opportuno nella popolazione generale, visto che i dati di sensibilità e PPV alle singole età derivano dalla popolazione a rischio

### **Considerazioni su sottogruppi di pazienti**

Non sono state effettuate analisi su sottogruppi.

### **Considerazioni sull'implementazione**

È opportuno considerare le età filtro di 2, 6 ed eventualmente 10 anni nell'attuazione di un programma di screening, valutando poi le risorse organizzative ed economiche a disposizione.

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dalla ripetizione dello screening nei bambini e adolescenti negativi ad un primo screening. Per questo scopo sono utili programmi educazionali specifici.

Occorre fornire linee guida e protocolli chiari a tutti gli specialisti che gestiscono bambini e adolescenti con positività di uno o più autoanticorpi del DT1 .

### **Valutazione e monitoraggio**

La valutazione sarà possibile raccogliendo i dati di f/up dei minori IAb- all'interno di piattaforme nazionali o regionali per ottenere nuovi dati sulla popolazione generale relativamente alle età filtro con maggiore sensibilità e PPV

## **5. Revisione esterna**

Al termine dell'intero processo di ricerca e analisi della letteratura e di formulazione e condivisione del panel delle raccomandazioni, il testo integrale, corredato delle relative appendici, è stato sottoposto alla revisione da parte di tre esperti esterni indipendenti, con competenze cliniche e metodologiche. I revisori hanno espresso osservazioni e commenti sui contenuti del documento, con particolare riferimento alla coerenza tra evidenze e raccomandazioni, alla formulazione e all'applicabilità di queste ultime.

Il feedback dei revisori è stato condiviso con il panel e non ha condotto a modifiche di rilievo del documento.

## **6. Applicabilità**

Le strategie preventive e terapeutiche oggetto delle raccomandazioni sono conformi con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza e sono indirizzate a ridurre la variabilità clinica e a migliorare l'utilizzo delle risorse.

### Ostacoli all'applicazione

- Variabilità nei contesti organizzativi (es. differenze regionali, disponibilità di risorse, carico di lavoro).
- Possibile resistenza al cambiamento da parte degli operatori in assenza di formazione specifica.
- Possibile necessità di personalizzazione a seconda dell'età evolutiva dei pazienti pediatrici
- Limitata disponibilità di sistemi strutturati per il monitoraggio degli esiti e dell'aderenza alle raccomandazioni.

### Suggerimenti e strumenti per l'implementazione

- Integrazione delle raccomandazioni nei protocolli locali, nei PDTA e nelle cartelle cliniche informatizzate.
- Realizzazione di eventi formativi e workshop multidisciplinari per medici ospedalieri e territoriali.
- Attivazione di audit clinici periodici e feedback di performance ai team di endocrinologi pediatri.

### Priorità di ricerca

- Effettuare studi nei minori con IAb+, in cui vengano confrontati i valori predittivi positivi di emoglobina glicata, monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) e curva da carico orale del glucosio (OGTT), per la diagnosi di disglycemia (stadio 2) e iperglycemia (stadio 3).
- Realizzare studi di costo-efficacia e di valutazione dell'impatto psicologico dello screening su vari aspetti, oltre a quello dell'ansia genitoriale.
- Raccogliere ulteriori dati su sottogruppi di pazienti che meglio rispondono al trattamento con Teplizumab.
- Valutare sulla popolazione generale di minori IAb-, quale sia il timing ottimale di re-screening.

Gli indicatori per monitorare l'applicazione delle raccomandazioni sono i seguenti:

1. Utilizzo dell'HbA1c come esame per identificare i soggetti in progressione verso lo stadio 3.

*Indicatore di processo: No. di minori con IAb+ a cui è prescritta HbA1c / No. di minori IAb+*

*Indicatore di esito: No. di minori con IAb+ a cui è stata riscontrata una disglycemia a seguito di prescrizione di HbA1c / No. di minori con IAb+ che hanno effettuato il dosaggio della HbA1c*

2. Utilizzo del CGM come esame per identificare i soggetti in progressione verso lo stadio 3.

*Indicatore di processo: No. di minori con IAb+ a cui è prescritto CGM / No. di minori IAb+*

*Indicatore di esito: No. di minori con IAb+ a cui è stata riscontrata una disglycemia a seguito di prescrizione di CGM / No. di minori con IAb+ che hanno utilizzato CGM*

3. Utilizzo dell'OGTT come esame per identificare i soggetti in progressione verso lo stadio 3.

*Indicatore di processo: No. di minori con IAb+ a cui è prescritto OGTT / No. di minori IAb+*

*Indicatore di esito: No. di minori con IAb+ a cui è stata riscontrata una disglycemia a seguito di prescrizione di OGTT / No. di minori con IAb+ che hanno effettuato OGTT*

4. Utilizzo di un follow-up strutturato per identificare i soggetti in progressione verso lo stadio 3.

*Indicatore di processo: No. di minori con IAb+ seguiti con follow-up strutturato / No. di minori IAb+*

*Indicatore di esito: No. di minori con IAb+ e riscontro di disglycemia seguiti con follow-up strutturato / No. di minori con IAb+ seguiti con follow-up strutturato*

5. Utilizzo di farmaci approvati che ritardano la progressione verso lo stadio 3.

Indicatore di processo: No. di minori con IAb+ a cui è prescritto un farmaco approvato per ritardare la progressione del DTI / No. di minori IAb+ con criteri per la prescrizione del farmaco

Indicatore di esito: Tempo di progressione a DTI Stadio 3 nei minori che hanno ricevuto il farmaco

6. Ripetizione dello screening ad età filtro in chi è risultato negativo ad un primo screening anticorpale

Indicatore di processo: No. di minori di 6 anni sottoposti a re-screening / No. di minori IAb- ai 2 anni

No. di minori di 10 anni sottoposti a re-screening / No. di minori IAb- ai 6 anni

Indicatore di esito: No. di minori positivi al re-screening/ No. di minori sottoposti a re-screening

## **7. Aggiornamento delle RBPCA**

È previsto un aggiornamento del documento entro tre anni dalla sua pubblicazione sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità. Qualora, nel corso di tale periodo, emergano nuove evidenze che modifichino la forza e/o la direzione anche di una sola raccomandazione, sarà necessario procedere all'aggiornamento della stessa attraverso riconvocazione del gruppo di lavoro dedicato all'elaborazione delle RBPCA.

## **8. Indipendenza editoriale e altre dichiarazioni**

Nessun finanziamento è stato impiegato per la stesura di questa RBPCA.

Tutti componenti del gruppo di sviluppo delle presenti RBPCA hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse (vedi Allegati), che il CTS non ha ritenuto, in alcun caso, potenzialmente o palesemente rilevanti. Pertanto, tali conflitti non hanno influenzato il processo di sviluppo delle RBPCA, la procedura di raccolta del consenso e la formulazione delle raccomandazioni.

## **9. Allegati**

1. Dichiarazione di conformità delle raccomandazioni con le leggi italiane vigenti, le norme e i regolamenti delle agenzie regolatorie e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza;
2. Moduli, debitamente compilati, firmati e aggiornati, per la dichiarazione dei conflitti di interesse di tutti i componenti del gruppo di sviluppo delle RBPCA;
3. Eventuali altri allegati ritenuti importanti

## **DICHIARAZIONI**

Si dichiara che:

- 1) tutte le RBPCA sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza;
- 2) ci si impegna a non presentare né pubblicare la RBPCA in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- 3) ci si impegna a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

## Referenze

### QUESITO 1

Helminen O, Pokka T, Aspholm S, Ilonen J, Simell O, Knip M, Veijola R. Early glucose metabolism in children at risk for type 1 diabetes based on islet autoantibodies compared to low-risk control groups. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Sep 12;13:972714. doi: 10.3389/fendo.2022.972714.

Vehik K, Boulware D, Killian M, Rewers M, McIndoe R, Toppari J, Lernmark Å, Akolkar B, Ziegler AG, Rodriguez H, Schatz DA, Krischer JP, Hagopian W; TEDDY Study Group. Rising Hemoglobin A1c in the Nondiabetic Range Predicts Progression of Type 1 Diabetes As Well As Oral Glucose Tolerance Tests. *Diabetes Care*. 2022 Oct 1;45(10):2342-2349. doi: 10.2337/dc22-0828.

Salami F, Tamura R, You L, Lernmark Å, Larsson HE, Lundgren M, Krischer J, Ziegler AG, Toppari J, Veijola R, Rewers M, Haller MJ, Hagopian W, Akolkar B, Törn C; TEDDY Study Group. HbA1c as a time predictive biomarker for an additional islet autoantibody and type 1 diabetes in seroconverted TEDDY children. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1586-1593. doi: 10.1111/pedi.13413.

Helminen O, Aspholm S, Pokka T, Ilonen J, Simell O, Veijola R, Knip M. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis. *Diabetologia*. 2015 Aug;58(8):1787-96. doi: 10.1007/s00125-015-3621-9.

Ferrannini E, Mari A, Monaco GSF, Skyler JS, Evans-Molina C. The effect of age on longitudinal measures of beta cell function and insulin sensitivity during the progression of early stage type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2023 Mar;66(3):508-519. doi: 10.1007/s00125-022-05836-w.

Heinrich M, Maison N, Achenbach P, Assfalg R, Braig S, Böcker D, Dunstheimer D, Ermer U, Gavazzeni A, Gerstl EM, Hummel S, Kick K, Müller H, Nellen-Hellmuth N, Ockert C, Sindichakis M, Tretter S, Warncke K, Ziegler AG, Beyerlein A; Fr1da-Study group. Fasting hypoglycemia is associated with disease progression in presymptomatic early stage type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Nov;19(7):1238-1242. doi: 10.1111/pedi.12739.

Evans-Molina C, Sims EK, DiMeglio LA, Ismail HM, Steck AK, Palmer JP, Krischer JP, Geyer S, Xu P, Sosenko JM; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group.  $\beta$  Cell dysfunction exists more than 5 years before type 1 diabetes diagnosis. *JCI Insight*. 2018 Aug 9;3(15):e120877. doi: 10.1172/jci.insight.120877.

Åkerman L, Ludvigsson J, Swartling U, Casas R. Characteristics of the pre-diabetic period in children with high risk of type 1 diabetes recruited from the general Swedish population-The ABIS study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Sep;33(6). doi: 10.1002/dmrr.2900.

## **QUESITO 2**

Haynes A, Tully A, Smith GJ, Penno MAS, Craig ME, Wentworth JM, Huynh T, Colman PG, Soldatos G, Anderson AJ, McGorm KJ, Oakey H, Couper JJ, Davis EA; ENDIA Study Group. Early Dysglycemia Is Detectable Using Continuous Glucose Monitoring in Very Young Children at Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024 Oct 1;47(10):1750-1756. doi: 10.2337/dc24-0540.

Helminen O, Pokka T, Tossavainen P, Ilonen J, Knip M, Veijola R. Continuous glucose monitoring and HbA1c in the evaluation of glucose metabolism in children at high risk for type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Oct;120:89-96. doi: 10.1016/j.diabres.2016.07.027.

Steck AK, Dong F, Geno Rasmussen C, Bautista K, Sepulveda F, Baxter J, Yu L, Frohnert BI, Rewers MJ; ASK Study Group. CGM Metrics Predict Imminent Progression to Type 1 Diabetes: Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study. *Diabetes Care*. 2022 Feb 1;45(2):365-371. doi: 10.2337/dc21-0602.

Wilson DM, Pietropaolo SL, Acevedo-Calado M, Huang S, Anyaiwe D, Scheinker D, Steck AK, Vasudevan MM, McKay SV, Sherr JL, Herold KC, Dunne JL, Greenbaum CJ, Lord SM, Haller MJ, Schatz DA, Atkinson MA, Nelson PW, Pietropaolo M; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. CGM Metrics Identify Dysglycemic States in Participants From the TrialNet Pathway to Prevention Study. *Diabetes Care*. 2023 Mar 1;46(3):526-534. doi: 10.2337/dc22-1297.

Steck AK, Dong F, Taki I, Hoffman M, Simmons K, Frohnert BI, Rewers MJ. Continuous Glucose Monitoring Predicts Progression to Diabetes in Autoantibody Positive Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Aug 1;104(8):3337-3344. doi: 10.1210/jc.2018-02196.

### **QUESITO 3**

Ylescupidéz A, Speake C, Pietropaolo SL, Wilson DM, Steck AK, Sherr JL, Gaglia JL, Bender C, Lord S, Greenbaum CJ. OGTT Metrics Surpass Continuous Glucose Monitoring Data for T1D Prediction in Multiple-Autoantibody-Positive Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Dec 21;109(1):57-67. doi: 10.1210/clinem/dgad472. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jan 18;109(2):e881. doi: 10.1210/clinem/dgad574.

Van Dalem A, Demeester S, Balti EV, Decochez K, Weets I, Vandemeulebroucke E, Van de Velde U, Walgraeve A, Seret N, De Block C, Ruige J, Gillard P, Keymeulen B, Pipeleers DG, Gorus FK; Belgian Diabetes Registry. Relationship between glycaemic variability and hyperglycaemic clamp-derived functional variables in (impending) type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2015 Dec;58(12):2753-64. doi: 10.1007/s00125-015-3761-y.

### **QUESITO 4**

Ziegler AG, Kick K, Bonifacio E, Haupt F, Hippich M, Dunstheimer D, Lang M, Laub O, Warncke K, Lange K, Assfalg R, Jolink M, Winkler C, Achenbach P; Fr1da Study Group. Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany. *JAMA.* 2020 Jan 28;323(4):339-351. doi: 10.1001/jama.2019.21565.

Hummel S, Carl J, Friedl N, Winkler C, Kick K, Stock J, Reinmüller F, Ramminger C, Schmidt J, Lwowsky D, Braig S, Dunstheimer D, Ermer U, Gerstl EM, Weber L, Nellen-Hellmuth N, Brämswig S, Sindichakis M,

Tretter S, Lorrmann A, Bonifacio E, Ziegler AG, Achenbach P; Fr1da Study Group. Children diagnosed with presymptomatic type 1 diabetes through public health screening have milder diabetes at clinical manifestation. *Diabetologia*. 2023 Sep;66(9):1633-1642. doi: 10.1007/s00125-023-05953-0.

Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, Hippich M, Rewers MJ, Toppari J, Lernmark Å, She JX, Hagopian WA, Krischer JP, Vehik K, Schatz DA, Akolkar B, Ziegler AG; TEDDY Study Group. An Age-Related Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care*. 2021 Feb 24;44(10):2260–8. doi: 10.2337/dc20-2122.

Frohnert BI, Ghalwash M, Li Y, Ng K, Dunne JL, Lundgren M, Hagopian W, Lou O, Winkler C, Toppari J, Veijola R, Anand V; T1DI Study Group. Refining the Definition of Stage 1 Type 1 Diabetes: An Ontology-Driven Analysis of the Heterogeneity of Multiple Islet Autoimmunity. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1;46(10):1753-1761. doi: 10.2337/dc22-1960.

Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, Rewers M, Ziegler AG, Anand V, Toppari J, Veijola R, Hagopian W; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Aug;10(8):589-596. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00141-3.

Giannopoulou EZ, Winkler C, Chmiel R, Matzke C, Scholz M, Beyerlein A, Achenbach P, Bonifacio E, Ziegler AG. Islet autoantibody phenotypes and incidence in children at increased risk for type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2015 Oct;58(10):2317-23. doi: 10.1007/s00125-015-3672-y.

Wentworth JM, Oakey H, Craig ME, Couper JJ, Cameron FJ, Davis EA, Lafferty AR, Harris M, Wheeler BJ, Jefferies C, Colman PG, Harrison LC. Decreased occurrence of ketoacidosis and preservation of beta cell function in relatives screened and monitored for type 1 diabetes in Australia and New Zealand. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1594-1601. doi: 10.1111/pedi.13422.

Melin J, Maziarz M, Andrén Aronsson C, Lundgren M, Elding Larsson H. Parental anxiety after 5 years of participation in a longitudinal study of children at high risk of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2020 Aug;21(5):878-889. doi: 10.1111/pedi.13024.

O'Donnell HK, Rasmussen CG, Dong F, Simmons KM, Steck AK, Frohnert BI, Bautista K, Rewers MJ, Baxter J; ASK Study Group. Anxiety and Risk Perception in Parents of Children Identified by Population Screening as High Risk for Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2023 Dec 1;46(12):2155-2161. doi: 10.2337/dc23-0350.

Johnson SB, Lynch KF, Roth R, Schatz D; TEDDY Study Group. My Child Is Islet Autoantibody Positive: Impact on Parental Anxiety. *Diabetes Care*. 2017 Sep;40(9):1167-1172. doi: 10.2337/dc17-0166.

McQueen RB, Geno Rasmussen C, Waugh K, Frohnert BI, Steck AK, Yu L, Baxter J, Rewers M. Cost and Cost-effectiveness of Large-scale Screening for Type 1 Diabetes in Colorado. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1496-1503. doi: 10.2337/dc19-2003.

Karl FM, Winkler C, Ziegler AG, Laxy M, Achenbach P. Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany. *Diabetes Care*. 2022 Apr 1;45(4):837-844. doi: 10.2337/dc21-1648.

## **QUESITO 5**

Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, Gitelman SE, Gottlieb PA, Krischer JP, Linsley PS, Marks JB, Moore W, Moran A, Rodriguez H, Russell WE, Schatz D, Skyler JS, Tsalikian E, Wherrett DK, Ziegler AG, Greenbaum CJ; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):603-613. doi: 10.1056/NEJMoa1902226. Epub 2019 Jun 9. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586. doi: 10.1056/NEJMr190033.

Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, Geyer SM, Moran A, Greenbaum CJ, Evans-Molina C, Herold KC; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021 Mar 3;13(583):eabc8980. doi: 10.1126/scitranslmed.abc8980.

Sims EK, Cuthbertson D, Jacobsen L, Ismail HM, Nathan BM, Herold KC, Redondo MJ, Sosenko J. Comparisons of Metabolic Measures to Predict T1D vs Detect a Preventive Treatment Effect in High-Risk Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jul 12;109(8):2116-2123. doi: 10.1210/clinem/dgae048.

Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group; Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, Skyler JS, Greenbaum CJ. Effect of Oral Insulin on Prevention of Diabetes in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Nov 21;318(19):1891-1902. doi: 10.1001/jama.2017.17070.

Sosenko JM, Skyler JS, Herold KC, Schatz DA, Haller MJ, Pugliese A, Cleves M, Geyer S, Rafkin LE, Matheson D, Palmer JP; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Slowed Metabolic Decline After 1 Year of Oral Insulin Treatment Among Individuals at High Risk for Type 1 Diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) and TrialNet Oral Insulin Prevention Trials. *Diabetes*. 2020 Aug;69(8):1827-1832. doi: 10.2337/db20-0166.

Russell WE, Bundy BN, Anderson MS, Cooney LA, Gitelman SE, Goland RS, Gottlieb PA, Greenbaum CJ, Haller MJ, Krischer JP, Libman IM, Linsley PS, Long SA, Lord SM, Moore DJ, Moore WV, Moran AM, Muir AB, Raskin P, Skyler JS, Wentworth JM, Wherrett DK, Wilson DM, Ziegler AG, Herold KC; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Abatacept for Delay of Type 1 Diabetes Progression in Stage 1 Relatives at Risk: A Randomized, Double-Masked, Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2023 May 1;46(5):1005-1013. doi: 10.2337/dc22-2200.

## **QUESITO 6**

Hoffmann VS, Weiß A, Winkler C, Knopff A, Jolink M, Bonifacio E, Ziegler AG. Landmark models to define the age-adjusted risk of developing stage 1 type 1 diabetes across childhood and adolescence. *BMC Med*. 2019 Jul 9;17(1):125. doi: 10.1186/s12916-019-1360-3.

Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, Hippich M, Rewers MJ, Toppari J, Lernmark Å, She JX, Hagopian WA, Krischer JP, Vehik K, Schatz DA, Akolkar B, Ziegler AG; TEDDY Study Group. An Age-Related

Exponential Decline in the Risk of Multiple Islet Autoantibody Seroconversion During Childhood. *Diabetes Care*. 2021 Feb 24;44(10):2260–8. doi: 10.2337/dc20-2122.

Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, Hagopian WA, Rewers MJ, She JX, Toppari J, Ziegler AG, Akolkar B; TEDDY Study Group. Characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes before vs after 6 years of age in the TEDDY cohort study. *Diabetologia*. 2021 Oct;64(10):2247-2257. doi: 10.1007/s00125-021-05514-3.

Ghalwash M, Anand V, Lou O, Martin F, Rewers M, Ziegler AG, Toppari J, Hagopian WA, Veijola R; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Apr;7(4):261-268. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00350-9.

Wentworth JM, Oakey H, Craig ME, Couper JJ, Cameron FJ, Davis EA, Lafferty AR, Harris M, Wheeler BJ, Jefferies C, Colman PG, Harrison LC. Decreased occurrence of ketoacidosis and preservation of beta cell function in relatives screened and monitored for type 1 diabetes in Australia and New Zealand. *Pediatr Diabetes*. 2022 Dec;23(8):1594-1601. doi: 10.1111/pedi.13422.