

# Quando l'iperglicemia non è né diabete di tipo 1 né di tipo 2: il MODY nella pratica clinica

Costantini S<sup>1</sup>, Contreas G<sup>1</sup>, Barbetti F<sup>2,3</sup>, Maffei C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Pediatria a Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Centro Regionale per la Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgia, Università di Roma Tor Vergata, Roma; <sup>3</sup>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

## RIASSUNTO

La diagnosi eziologica del diabete comporta la necessità di considerare anche le forme monogeniche, che rappresentano un discreto numero di casi di diabete. Tra queste, prevale il *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), caratterizzato da trasmissione autosomica dominante, esordio precoce e un difetto primario della funzione della  $\beta$ -cellula pancreatica. Il MODY è stato, ed è tuttora, sotto riportato, in quanto spesso non diagnosticato o erroneamente classificato come diabete di tipo 1 o di tipo 2, con conseguenze negative su prognosi e terapia. Una corretta diagnosi molecolare di MODY offre molteplici benefici, tra cui un trattamento appropriato ed efficace, una prognosi più precisa e la consulenza genetica per la valutazione del rischio di diabete nei familiari del paziente.

In questa rassegna vengono sintetizzate le principali caratteristiche cliniche e molecolari dei sottotipi MODY più comuni, con particolare attenzione alla diagnosi differenziale in ambito clinico.

## SUMMARY

### When hyperglycemia is neither diabetes type 1 nor 2: MODY in clinical practice

A sizeable number of cases of diabetes are monogenic, and this must be borne in mind in the etiologic diagnosis of the disease. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is the most prevalent monogenic form. It is characterized by autosomal dominant transmission, early onset, and a primary defect of pancreatic  $\beta$ -cell function. MODY has long been – and still is – under-reported, because it is frequently either not diagnosed or is misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes, with negative consequences on prognosis and treatment. Correct molecular diagnosis of MODY ensures multiple benefits, including appropriate, effective treatment, more precise prognosis, and genetic counseling for the risk of diabetes among family members.

Here we discuss the main clinical and molecular features of the most common MODY subtypes, with particular focus on differential diagnosis in the clinical setting.

## Introduzione

La classica concezione che associa l'iperglicemia in età pediatrica quasi esclusivamente con il diabete mellito di tipo 1 (DM1) autoimmune (deficit assoluto di insulina da distruzione autoimmune delle  $\beta$ -cellule pancreatiche) e in età adulta con il diabete mellito di tipo 2 (DM2) non autoimmune (deficit progressivo di secrezione insulinica su un background di insulino-resistenza) sta definitivamente tramontando. Il DM1 e il DM2 sono senza dubbio le forme di diabete più comunemente riscontrate rispettivamente in età pediatrica e adulta, ma è ormai assodato che esse pos-

sano colpire entrambe le fasce di età. Infatti, sono stati descritti casi di DM2 in adolescenza, come pure casi di DM1 nella sua forma classica e di diabete a patogenesi autoimmune a lenta evoluzione (*latent autoimmune diabetes of the adult*, LADA) nell'adulto<sup>(1-3)</sup>. Inoltre, negli anni, sono state identificate e definite numerose altre forme di diabete a diversa eziopatogenesi che hanno portato a continue modifiche nella classificazione<sup>(4,5)</sup>.

La classificazione dell'American Diabetes Association del 2016 suddivide il diabete in quattro categorie generali, a loro volta comprendenti forme differenti: DM1 (5-10% dei casi), DM2 (90-95% dei casi), diabete gestazionale

**Corrispondenza:** dott.ssa Silvia Costantini, UOC di Pediatria a Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Centro Regionale per la Diabetologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, piazzale Stefani 1, 37126 Verona  
e-mail: [silvia.costantini@ospedaleuniverona.it](mailto:silvia.costantini@ospedaleuniverona.it)

**Pervenuto il** 22-07-2016 • **Revisione** del 09-08-2016 • **Accettato** il 24-08-2016

**Parole chiave:** MODY, diabete di tipo 1, diabete di tipo 2, diagnosi differenziale • **Key words:** MODY, type 1 diabetes, type 2 diabetes, differential diagnosis

**Abbreviazioni:** DM1, diabete mellito di tipo 1; DM2, diabete mellito di tipo 2; GCK, glucochinasi; GDM, *gestational diabetes mellitus*, diabete mellito gestazionale; HbA<sub>1c</sub>, emoglobina glicata; HNF1A, fattore epatico nucleare-1 $\alpha$ ; HNF4A, fattore epatico nucleare-4 $\alpha$ ; HNF1B, fattore epatico nucleare-1 $\beta$ ; IFG, *impaired fasting glycaemia*, alterata glicemia a digiuno; INS, insulina; LADA, *latent autoimmune diabetes of the adult*, diabete a patogenesi autoimmune a lenta evoluzione; MODY, *maturity-onset diabetes of the young*; OGTT, *oral glucose tolerance test*, test da carico orale di glucosio; PCR, proteina C-reattiva; RCAD, *renal cysts and diabetes*, cisti renali e diabete; SIEDP, Società Italiana di Diabetologia Pediatrica.

(inteso come diabete diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza, da distinguere dai casi di DM1 e DM2 precedenti alla gravidanza) e “tipi specifici di diabete” dovuti ad altre cause (non comprese nelle tre categorie precedenti), che includono forme monogeniche (di cui le più prevalenti sono il *maturity-onset diabetes of the young* [MODY] e il diabete neonatale), diabete associato a disfunzioni del pancreas esocrino (per esempio la fibrosi cistica) e altre condizioni ancora più rare<sup>(5)</sup>.

Pertanto, al fine di diagnosticare con precisione l’eziologia di un episodio iperglicemico che ha condotto un paziente al consulto medico, è opportuno che il diabetologo prenda in considerazione anche le forme di diabete meno comuni. Porre la diagnosi eziologica del diabete consente di prescrivere una terapia più appropriata ed efficace, di formulare una prognosi più accurata sul possibile sviluppo di complicanze e, in test predittivi, di stimare il rischio di sviluppare diabete nei familiari del paziente esaminato.

Scopo della presente rassegna è fornire un aggiornamento sul MODY, la forma monogenica di diabete più comune, che sia il diabetologo pediatra sia quello dell’adulto devono considerare nella diagnosi differenziale.

## Storia e prevalenza

Il MODY, descritto per la prima volta nel 1974-1975 da Tattersall<sup>(6,7)</sup>, rappresenta un gruppo fenotipicamente e geneticamente eterogeneo di forme di diabete caratterizzate da trasmissione autosomica dominante, esordio precoce (generalmente prima dei 25 anni) e disfunzione della β-cellula pancreatica<sup>(8,9)</sup>.

Negli anni novanta i progressi nella genetica molecolare e la disponibilità di ampi pedigree portarono all’identificazione di alcuni dei geni responsabili di MODY. Oggi sono noti 13 sottotipi causati da mutazioni in eterozigosi in geni coinvolti nello sviluppo e maturazione o nel meccanismo di

“glucose sensing” della β-cellula, come pure nel gene stesso dell’insulina (*INS*)<sup>(9)</sup>. L’eziologia in un considerevole numero di famiglie con sospetto MODY è tuttora sconosciuta (MODYX), ma la diffusione a fini diagnostici delle tecnologie di sequenziamento ad alta processività (per esempio “Next Generation Sequencing”) porterà, con buona probabilità, all’identificazione di nuove varianti/pattern di varianti in geni noti e/o di nuovi geni causativi<sup>(10-12)</sup>.

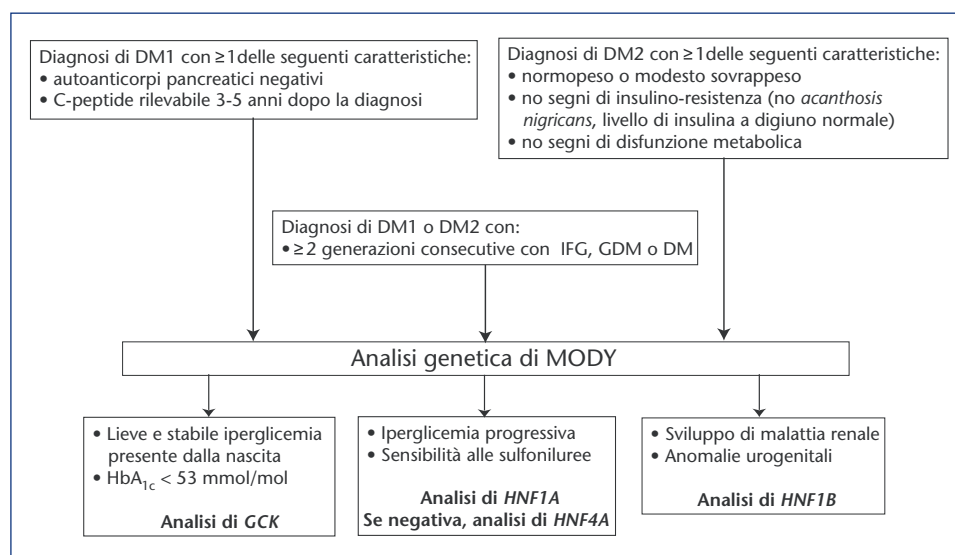
La prevalenza del MODY è stata, ed è tuttora, sottostimata (1-2% dei casi di diabete), in quanto il MODY viene spesso non diagnosticato o impropriamente classificato come DM1 o DM2, con conseguenze negative su prognosi e terapia<sup>(13-17)</sup>.

## Come individuare i pazienti con sospetto MODY?

Nel caso di una diagnosi compatibile con DM1 o DM2, ma con caratteristiche atipiche per queste due forme poligeniche, è giustificato considerare il MODY nella diagnosi differenziale (Fig. 1).

A escludere un DM1 è in primis l’assenza accertata dei marker autoimmuni del diabete (ICA, GAD, IA2, IAA e ZnT8). Un’altra evidenza può essere la produzione di insulina endogena dopo 3-5 anni dall’esordio della malattia.

Meno agevole è la diagnosi differenziale tra DM2 e MODY. La presenza di diabete in uno dei genitori è la regola nel MODY (a eccezione di mutazioni *de novo*), ma molto comune anche nel DM2. Tuttavia, l’assenza di alterazioni metaboliche (obesità marcata o segni di insulino-resistenza) nel probando con genitore diabetico è più suggestiva di MODY. La verifica dell’eventuale presenza delle caratteristiche peculiari di ogni singolo sottotipo MODY, di seguito descritte in dettaglio, è un ulteriore ausilio alla diagnosi.



**Figura 1** Flow-chart diagnostica dei pazienti con sospetto MODY.

Infine, è doveroso segnalare che il MODY può, seppur raramente, coesistere con le classiche forme DM1 e DM2.

## Sottotipi MODY

I sottotipi MODY più comuni sono quelli causati da mutazioni nei geni della glucocinasi (*GCK*) e del fattore epatico nucleare-1 $\alpha$  (*HNF1A*). Tali sottotipi, indicati attualmente come *GCK*-MODY e *HNF1A*-MODY (in precedenza rispettivamente come MODY2 e MODY3), rappresentano fino all'80% di tutti i casi MODY<sup>(13,18)</sup>. Seguono, in ordine di frequenza, le forme causate da mutazioni nei geni dei fattori epatici nucleari -4 $\alpha$  (*HNF4A*-MODY o MODY1; < 10% dei casi) e -1 $\beta$  (*HNF1B*-MODY o MODY5; < 5% dei casi). I restanti nove sottotipi hanno invece una prevalenza molto più bassa ( $\leq$  1%)<sup>(9)</sup>.

Nella **tabella 1** sono sintetizzate le caratteristiche molecolari, cliniche e demografiche dei quattro sottotipi MODY più frequenti. Inoltre, data la rilevanza clinica del gene *INS*, sebbene piuttosto raro (< 1%), viene riportato anche il sottotipo MODY a esso associato (*INS*-MODY o MODY10).

I dati epidemiologici presenti in letteratura evidenziano una certa variabilità nella distribuzione dei vari sottotipi MODY, che è riconducibile a diversi fattori, tra cui l'etnia, la regione geografica, l'età dei pazienti esaminati e

l'approccio alla diagnosi eziologica. *HNF1A*-MODY è la forma MODY che nelle rassegne in letteratura viene riportata come la più frequente in diverse popolazioni<sup>(13,15,18)</sup>. Questo è sicuramente vero per il nord Europa (Regno Unito e Paesi scandinavi in particolare) ma non per l'Italia, dove si posiziona al secondo posto dopo il *GCK*-MODY, con una frequenza relativa non superiore al 20% sia in ambito pediatrico sia nell'adulto<sup>(16,17,19,20)</sup>.

## GCK-MODY

Il fenotipo *GCK*-MODY, causato da mutazioni *GCK* a perdita di funzione in eterozigosi, è caratterizzato da una lieve iperglicemia a digiuno presente dalla nascita, tipicamente nel range di 5,5-8,0 mmol/l, che tende a rimanere stabile o ad aumentare solo marginalmente con l'età<sup>(18,19,21)</sup>.

Lo spettro mutazionale di *GCK* comprende oltre 700 mutazioni distribuite lungo tutto il gene<sup>(22,23)</sup>. Oltre a quelle responsabili del *GCK*-MODY, di gran lunga le più frequenti, sono state identificate anche mutazioni a perdita di funzione in omozigosi e in eterozigosi composta, risultanti in diabete neonatale permanente, e mutazioni attivanti in eterozigosi, risultanti invece in ipoglicemia iperinsulinemica<sup>(22)</sup>. Tali condizioni, molto rare, non sono trattate in questa rassegna.

**Tabella 1** Caratteristiche molecolari, cliniche e demografiche dei sottotipi MODY descritti.

Gene MODY	Frequenza (% famiglie MODY)	Iperglicemia	Fisiopatologia	Età minima alla diagnosi	Altre caratteristiche	Terapia	Complicanze
<b>HNF4A</b>	~ 5	Da modesta a severa; progressiva	Disfunzione $\beta$ -cellulare	Prepubere	Macrosomia e iperinsulinemia neonatale, trigliceridi bassi	Dieta Sulfoniluree Insulina	Frequenti
<b>GCK</b>	10-65*	Modesta, non progressiva	Disfunzione $\beta$ -cellulare (alterato sensing del glucosio)	Alla nascita	L'iperglicemia rimane stabile o ha un lieve peggioramento con l'età	Normali prescrizioni di vita sana	Rarissime
<b>HNF1A</b>	20-75*	Da modesta a severa; progressiva	Disfunzione $\beta$ -cellulare	Prepubere	Glicosuria, valori di PCR bassi	Dieta Sulfoniluree Glinidi Insulina	Frequenti
<b>HNF1B</b>	< 5	Modesta/progressiva	Disfunzione $\beta$ -cellulare	Giovane adulta	Anomalie renali e genitali, ipoplasia pancreatica	Insulina	Non definite
<b>INS</b>	< 1	Da modesta a severa; progressiva	Mutazioni nel gene dell'insulina a effetto proteotossico	Primo mese di vita	È più frequentemente causa di diabete neonatale permanente	Insulina	Probabilmente non molto frequenti**

\*Differente distribuzione in vari Paesi in base al reclutamento in ambulatorio diabetologico dell'adulto, pediatrico o misto.

\*\*Iafusco D, Salardi S, Chiari G, Toni S, Rabbone I, Pesavento R et al.; Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). No sign of proliferative retinopathy in 15 patients with permanent neonatal diabetes mellitus with a median diabetes duration of 24 years. *Diabetes Care* 2014;37:e181-2.

Il fatto che, a seconda della tipologia di mutazione, si possano avere fenotipi differenti, riflette il ruolo centrale di GCK nella regolazione della secrezione insulinica. La GCK, infatti, è l'enzima che catalizza la conversione del glucosio a glucosio-6-fosfato, primo step della glicolisi nelle  $\beta$ -cellule e negli epatociti, in proporzione alla concentrazione di glucosio circolante.

Nella  $\beta$ -cellula, l'isoforma pancreatica agisce come "sensore del glucosio" per il rilascio di insulina in funzione dei livelli di glicemia<sup>(22)</sup>. Un deficit parziale (da mutazione in eterozigosi) di questa attività si traduce in un innalzamento della soglia glicemica per la secrezione di insulina. Tale effetto è in parte compensato da un aumento dell'espressione dell'allele GCK normale, che risente degli aumentati livelli di glicemia che regolano l'attività del promotore  $\beta$ -cellula-specifico.

Nel fegato, si assiste a una diminuzione della sintesi e del deposito di glicogeno e a un aumento della gluconeogenesi dopo i pasti<sup>(24)</sup>.

### Sintomatologia

Il meccanismo di malattia sopra descritto spiega le lievi iperglicemie riscontrate a digiuno e in fase postprandiale nei pazienti GCK-MODY. In un test da carico orale di glucosio (OGTT), l'incremento della glicemia a 120' è generalmente modesto, assestandosi a valori nell'ambito della "impaired glucose tolerance" (incremento solitamente < 3,0 mmol/l), salvo rare eccezioni<sup>(18,19,21,25,26)</sup>. Conseguentemente, i livelli di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) sono quasi sempre inferiori a 53 mmol/mol (7%) e le complicanze microvascolari sono rarissime<sup>(27)</sup>.

Il fenotipo GCK-MODY è così caratteristico che, in caso di assenza di familiarità, non è difficile individuare anche mutazioni *de novo*<sup>(19,28)</sup>. Infatti, nonostante le mutazioni causative identificate rientrino in classi diverse (missenso, nonsense, delezioni/inserzioni, di splicing e del promotore) con effetti più o meno profondi sulla struttura/funzione proteica, causano tutte un fenotipo molto simile, grazie – come sopra accennato – all'attività compensatoria dell'allele GCK non mutato. Non vi è quindi una "graduatoria" di gravità delle mutazioni GCK-MODY sul piano del fenotipo clinico, come può accadere invece in altre condizioni genetiche.

Poiché la lieve iperglicemia che caratterizza i pazienti affetti è solitamente asintomatica, non stupisce che il primo sospetto clinico di GCK-MODY possa insinuarsi in occasione di esami di laboratorio di routine o eseguiti per altri motivi (per esempio un ricovero per intervento chirurgico o una gravidanza). È stato riportato che il 40-50% dei bambini con iperglicemia asintomatica o casuale sono affetti da GCK-MODY<sup>(29,30)</sup>. Per lo stesso motivo, genitori, figli e altri familiari di un paziente GCK-MODY potrebbero non sapere di essere affetti. È dunque importante, laddove si sospetti un GCK-MODY, testare

l'iperglicemia a digiuno ed eventualmente l'HbA<sub>1c</sub> anche dei familiari apparentemente non affetti<sup>(18,19,21)</sup>.

Per facilitare la selezione di pazienti da sottoporre ad analisi genetica di GCK-MODY, la Società Italiana di Diabetologia Pediatrica (SIEDP) ha pubblicato recentemente un questionario di 7 domande, a cui dare risposta Sì/No<sup>(31)</sup>.

### Terapia

Il fenotipo GCK-MODY induce il medico a sconsigliare qualsiasi trattamento farmacologico, sia nei bambini sia negli adulti. Recentemente, Stride et al. hanno mostrato che una terapia discontinua con insulina o ipoglicemizzanti orali in pazienti GCK-MODY non modificava i livelli di HbA<sub>1c</sub>, indicando nessun impatto sulla glicemia<sup>(32)</sup>.

Ai pazienti GCK-MODY vanno comunque date indicazioni su una corretta alimentazione e una regolare attività fisica, al fine di mantenere il peso ideale.

Alla luce di quanto sopra esposto, il GCK-MODY rappresenta indubbiamente una delle poche condizioni in cui una corretta diagnosi genetica-molecolare può evitare di prescrivere al paziente trattamenti inopportuni.

È tuttora oggetto di dibattito come si debbano trattare pazienti portatrici di mutazioni GCK-MODY durante la gravidanza. È noto infatti che il genotipo GCK madre-figlio influenza il peso alla nascita<sup>(33)</sup>. In una famiglia GCK-MODY, nel caso in cui sia la madre portatrice della mutazione (padre non affetto) e il feto non la erediti, il neonato nascerà in sovrappeso di circa 500 grammi, come conseguenza di un aumento nella secrezione insulinica fetale stimolato dall'iperglicemia materna. Qualora invece sia il padre portatore della mutazione (madre non affetta) e il feto la erediti, il peso alla nascita sarà inferiore di circa 500 g, come risultato di una diminuita secrezione di insulina fetale.

Nella prima situazione prospettata, ovvero madre con mutazione GCK e figlio con genotipo normale, la somministrazione di insulina durante la gravidanza, utilizzata nella gestione del più comune diabete gestazionale, non è in grado di correggere la macrosomia fetale. Inoltre, allo stato attuale, non c'è alcuna evidenza epidemiologica che i neonati di madre GCK-MODY, che hanno genotipo normale e nascono a termine, abbiano più complicanze degli altri neonati<sup>(34)</sup>. Pertanto, l'utilità di una terapia farmacologica è tutta da stabilire.

Al di fuori della gravidanza valgono naturalmente le indicazioni generali per il sottotipo GCK-MODY.

### HNF1A-MODY

Il fenotipo HNF1A-MODY, causato da mutazioni HNF1A in eterozigosi, è in genere ben distinguibile dal fenotipo GCK-MODY<sup>(18,21)</sup>. Finora sono state riportate più di

400 mutazioni causative, in particolare negli esoni 2 e 4 del gene<sup>(23,35)</sup>.

*HNF1A*, insieme con *HNF4A* e *HNF1B*, fa parte di un network di fattori di trascrizione espressi in diversi tessuti, tra cui fegato (come suggerisce il loro nome), rene, pancreas e intestino, dove interagiscono fra loro per regolare l'espressione genica durante lo sviluppo embrionale e nella vita adulta.

Nella  $\beta$ -cellula matura, *HNF1A* regola l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo e trasporto del glucosio (per esempio piruvato chinasi e *GLUT2*) nonché del gene *INS*, come pure lo sviluppo, la proliferazione e la morte apoptotica cellulare<sup>(36)</sup>. La ridotta proliferazione e l'aumentata apoptosi delle  $\beta$ -cellule spiegherebbero il progressivo declino nella funzione  $\beta$ -cellulare osservato nei pazienti con mutazioni *HNF1A*-MODY<sup>(37)</sup>.

Le mutazioni *HNF1A* sono altamente penetranti, con più del 60% dei portatori di mutazione sviluppanti diabete entro i 25 anni e la quasi totalità entro i 55 anni<sup>(38)</sup>.

Il fenotipo clinico può variare da una famiglia all'altra e anche all'interno dello stessa famiglia, variabilità che è stata attribuita a fattori ambientali e/o fattori genetici addizionali<sup>(36)</sup>. Inoltre, il tipo e/o la posizione della mutazione *HNF1A* stessa contribuiscono a modulare l'età di insorgenza del diabete, a differenza di quanto osservato nel *GCK*-MODY<sup>(39)</sup>.

### Sintomatologia

Il diabete insorge usualmente in adolescenza o nel giovane adulto, con età di insorgenza mediamente tra i 18 e i 22 anni, come risultato di un progressivo declino della secrezione insulinica in assenza di insulino-resistenza. Alcuni casi che esordiscono in adolescenza sono clinicamente indistinguibili dal DM1, con chetoacidosi e necessità di terapia insulinica. Tuttavia, almeno nell'esperienza italiana, l'evidenza di tre generazioni consecutive con diabete e la negatività agli autoanticorpi tipici del DM1 sono di solito presenti e fanno propendere verso una diagnosi clinica di MODY.

L'insorgenza di un diabete franco è preceduta da alterazioni della secrezione insulinica glucosio-indotta<sup>(40)</sup>. Nelle fasi precoci del diabete, un OGTT tende a mostrare dopo 120' un aumento della glicemia piuttosto marcato (> 5 mmol/l). Un dato interessante è che la glicemia a digiuno è spesso normale. Si ritiene che questo sia dovuto a: una secrezione insulinica basale sufficiente a mantenere l'euglicemia a digiuno, una sensibilità all'insulina ancora sufficiente e un basso BMI<sup>(25)</sup>.

Dal momento che *HNF1A* è espresso in altri organi oltre al pancreas, i pazienti *HNF1A*-MODY mostrano alcune caratteristiche extra-pancreatiche peculiari. Una di queste è la presenza di glicosuria dovuta a una bassa soglia renale per il glucosio, osservata anche a livelli di glicemia inferiori a 10 mmol/l<sup>(40)</sup>.

A causa della severità dell'iperglicemia, osservata spesso già all'esordio, e della sua tendenza a peggiorare nel tempo, il rischio di complicanze micro- e macrovascolari in questi pazienti appare simile a quello osservato nel DM1 e nel DM2<sup>(41)</sup>, anche se dati recenti tendono a smentire osservazioni precedenti<sup>(42)</sup>. È auspicabile quindi perseguire uno stretto controllo glicemico per cercare di ridurre tale rischio il più possibile.

L'elevata frequenza di mutazioni *HNF1A* nel nord Europa ha stimolato alcuni gruppi di ricerca a identificare biomarker utili a discriminare tra *HNF1A*-MODY e altre forme di diabete, come il DM1 e il DM2. Come già accennato, una caratteristica peculiare dell'*HNF1A*-MODY è la glicosuria renale, ma il suo accertamento può essere piuttosto indaginoso. Si è preferito, pertanto, puntare sul dosaggio della proteina C-reattiva (PCR) ad alta sensibilità, che nell'*HNF1A*-MODY è più bassa che in altre forme di diabete, compresi i sottotipi MODY più comuni. Tuttavia, mentre la PCR ad alta sensibilità è efficace nel discriminare *HNF1A*-MODY dal DM2 (specificità del 70%), lo è molto meno nel differenziare *HNF1A*-MODY dalle altre forme di diabete<sup>(43)</sup>.

### Terapia

I pazienti con *HNF1A*-MODY mostrano una marcata sensibilità alle sulfoniluree e, in molti casi, il passaggio dalla terapia insulinica (sommministrata anche per diversi decenni) a quella con questo tipo di ipoglicemizzanti orali è risultato efficace, con conseguente impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti<sup>(44)</sup>. Pertanto, basse dosi di sulfoniluree dovrebbero essere la terapia di prima scelta per i pazienti *HNF1A*-MODY, anche se, con il passare degli anni, il diabete progredisce e il passaggio all'insulina molto spesso diventa necessario. Dati preliminari SIEDP suggeriscono che la terapia con sulfoniluree nei pazienti *HNF1A*-MODY con esordio del diabete in adolescenza vada tentata e abbia successo nella maggior parte dei casi.

Il preparato più utilizzato è senz'altro la glibenclamide, ma sono stati usati anche la glimepiride, la gliclazide e, tra le glinidi, la repaglinide e la nateglinide<sup>(45,46)</sup>.

### *HNF4A*-MODY

La terza causa di MODY in ordine di frequenza è rappresentata da mutazioni in eterozigosi nel gene *HNF4A*, risultanti in una progressiva disfunzione  $\beta$ -cellulare<sup>(18,21,35)</sup>. *HNF4A* è un fattore di trascrizione coinvolto nello stesso pathway regolatorio di *HNF1A*. Il fenotipo MODY a esso associato è pertanto molto simile al fenotipo *HNF1A*-MODY, tant'è che le linee guida per la diagnosi genetica molecolare di MODY suggeriscono di procedere al sequenziamento di *HNF4A* nei pazienti con sospetto clinico di *HNF1A*-MODY ma senza mutazioni *HNF1A*<sup>(18)</sup>.

*HNF4A*-MODY differisce da *HNF1A*-MODY per assenza di glicosuria, età alla diagnosi in alcuni casi più tardiva, presenza di ridotti livelli di apolipoproteine (AII e CIII), lipoproteina A e trigliceridi e, soprattutto, presenza di macrosomia (50-60% dei casi) e ipoglicemia iperinsulinemica neonatale transitoria rispondente al trattamento con diazossido (10-15% dei casi)<sup>(21)</sup>. Quest'ultima condizione è un importante indicatore clinico di mutazioni *HNF4A* e dovrebbe incoraggiare la prescrizione dell'analisi genetica di *HNF4A* prima di quella di ogni altro gene MODY<sup>(47)</sup>. Tuttavia, seppure raramente, essa può essere osservata anche nei portatori di mutazioni *HNF1A*<sup>(48)</sup>.

Una risposta alle sulfoniluree simile a quella osservata nell'*HNF1A*-MODY è stata riportata anche in pazienti *HNF4A*-MODY<sup>(49)</sup>.

### **HNF1B-MODY**

Il fenotipo *HNF1B*-MODY, associato a mutazioni *HNF1B* in eterozigosi, è piuttosto raro ma ben distinguibile dagli altri<sup>(9,21)</sup>. *HNF1B* è un fattore di trascrizione espresso nello sviluppo embrionale precoce di pancreas, rene, fegato, tratto genitale, intestino e altri organi, e anomalie in più o tutti gli organi citati possono essere riscontrate nei portatori di mutazione *HNF1B*.

La caratteristica extra-pancreatica predominante di *HNF1B*-MODY è la presenza di cisti renali. L'associazione di cisti renali e diabete nei portatori di mutazione *HNF1B* è stata denominata sindrome RCAD (*renal cysts and diabetes*). Meno frequentemente, sono state riportate anche malformazioni del tratto urogenitale più importanti, tra le quali, per esempio, il rene a ferro di cavallo, la vagina a fondo cieco e l'utero bicornuto<sup>(21)</sup>.

Per loro natura, le lesioni urogenitali vengono di solito identificate precocemente in un ambulatorio nefrologico, prima del diabete. Circa il 50% dei pazienti sviluppa insufficienza renale allo stadio terminale prima dei 45 anni in assenza di nefropatia diabetica. Pertanto, *HNF1B*-MODY andrebbe preso in considerazione in pazienti sia con sia senza nefropatia diabetica<sup>(9,21)</sup>.

Possono far parte del quadro extra-pancreatico anche alterazioni della funzione epatica, iperuricemia (e gotta associata) e ipomagnesemia<sup>(21,50)</sup>.

Per quanto riguarda il diabete, a differenza di *HNF1A*-MODY e *HNF4A*-MODY, in cui la caratteristica predominante è una disfunzione della  $\beta$ -cellula, circa il 50% dei portatori di mutazione *HNF1B* sviluppa diabete come risultato sia di disfunzione  $\beta$ -cellulare sia di insulino-resistenza epatica<sup>(9,21,51)</sup>.

La penetranza dello *HNF1B*-MODY è alquanto variabile, con esordio dei sintomi compreso in un ampio range, dalla nascita alla terza età, e circa il 30% dei pazienti presenta delezioni parziali o complete del gene (alterazioni

non rilevabili mediante sequenziamento diretto ma analisi di dosaggio genico MLPA)<sup>(21)</sup>.

Mutazioni *HNF1B de novo* vengono riscontrate frequentemente (fino al 50% dei casi) e, pertanto, una storia familiare positiva per diabete non è un pre-requisito essenziale per richiedere l'indagine genetica<sup>(9,21)</sup>.

I pazienti *HNF1B*-MODY, a differenza di quelli con *HNF1A*-MODY o *HNF4A*-MODY, non rispondono bene alle sulfoniluree e, in genere, necessitano precocemente di terapia insulinica<sup>(52)</sup>.

### **INS-MODY**

Mutazioni dominanti nel gene *INS* rappresentano una comune causa di diabete neonatale permanente e una rara causa di diabete diagnosticato nell'infanzia o in età adulta, tra cui MODY e DM1 in assenza di autoanticorpi<sup>(53-57)</sup>. La maggior parte delle mutazioni *INS* riportate sono *de novo*. L'età di insorgenza del diabete riflette il tipo di mutazione e quindi il grado di alterazione più o meno severo nella struttura proteica.

Mutazioni *INS* possono portare a disfunzione  $\beta$ -cellulare e diabete a causa di errori nella formazione della struttura tridimensionale (*misfolding*) della proteina. L'espressione dell'allele non mutato per alcune mutazioni potrebbe essere sufficiente a garantire l'omeostasi metabolica. Tuttavia, mutazioni *INS*, in particolare quelle che coinvolgono i residui di cisteina (ponti disolfuro), alterando in maniera rilevante la struttura della proinsulina, portano al cosiddetto stress del reticolo endoplasmico, che innesca a sua volta l'apoptosi  $\beta$ -cellulare (mutazioni proteotossiche)<sup>(53,57)</sup>.

### **Conclusioni**

La diagnosi di MODY è ancora oggi verosimilmente sottostimata. L'importanza di formulare una diagnosi corretta è sostenuta da tre fattori principali:

1. la necessità di offrire ai pazienti MODY un trattamento adeguato all'eziologia del loro diabete, non esponendoli a terapie improprie;
2. la possibilità di formulare una prognosi più accurata;
3. la possibilità di identificare familiari affetti da MODY e operare una diagnosi precoce anche in assenza di sintomi.

Questo consente di informare il soggetto e/o i suoi familiari e di realizzare un programma di monitoraggio mirato all'individuazione precoce della sintomatologia metabolica, evitando, nelle forme progressive, situazioni di scompenso. Pertanto, da un punto di vista clinico, è importante considerare anche l'ipotesi di MODY nel ventaglio diagnostico dell'iperglicemia e, se il sospetto clinico è fondato, perfezionare la diagnosi con test genetico specifico presso un laboratorio specializzato.

## Conflitto di interessi

Nessuno.

## Bibliografia

1. Iafusco D, Cardella F, Prisco F. *Dieci domande su: sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2 dell'adolescente*. Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo 2014;34:117-23.
2. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RD; Danish Diabetes Academy Workshop and Workshop Speakers. *Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty*. Diabet Med 2015;32:843-52.
3. Tuomi T, Miettinen PJ, Hakaste L, Groop L. *Atypical forms of diabetes*. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM et al., eds. Endotext South Dartmouth (MA): MDTextcom, Inc.; 2000-2015 Feb 6.
4. Thomas CC, Philipson LH. *Update on diabetes classification*. Med Clin North Am 2015;99:1-16.
5. American Diabetes Association. *Classification and diagnosis of diabetes*. Diabetes Care 2016;39:S13-22.
6. Tattersall RB. *Mild familial diabetes with dominant inheritance*. Q J Med 1974;43:339-57.
7. Tattersall RB, Fajans SS. *A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people*. Diabetes 1975;24:44-53.
8. Fajans SS, Bell GI. *MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making*. Diabetes Care 2011;34:1878-84.
9. Anik A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. *Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update*. J Pediatr Endocrinol Metab 2015; 28:251-63.
10. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G et al. *Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing*. Diabetologia 2013;56:1958-63.
11. Artuso R, Provenzano A, Mazzinghi B, Giunti L, Palazzo V, Andreucci E et al. *Therapeutic implications of novel mutations of the RFX6 gene associated with early-onset diabetes*. Pharmacogenomics J 2015;15:49-54.
12. Chapla A, Mruthyunjaya MD, Asha HS, Varghese D, Varshney M, Vasani SK et al. *Maturity onset diabetes of the young in India – a distinctive mutation pattern identified through targeted next-generation sequencing*. Clin Endocrinol (Oxf) 2015;82:533-42.
13. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. *Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?* Diabetologia 2010;53:2504-8.
14. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ et al. *Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young*. Diabetes Care 2012;35:1206-12.
15. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM et al. *Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth*. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4055-62.
16. Delvecchio M, Ludovico O, Menzaghi C, Di Paola R, Zelante L, Marucci A et al. *Low prevalence of HNF1A mutations after molecular screening of multiple MODY genes in 58 Italian families recruited in the pediatric or adult diabetes clinic from a single Italian hospital*. Diabetes Care 2014;37:e258-60.
17. Mozzillo E, Salzano G, Barbetti F, Maffei C, Lombardo F, Franzese A et al. *Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: impact of access to genetic testing*. Diabetes Res Clin Pract 2015;107:e15-8.
18. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT; European Molecular Genetics Quality Network (EMGQN) MODY Group. *Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young*. Diabetologia 2008;51: 546-53.
19. Massa O, Meschi F, Cuesta-Munoz A, Caumo A, Cerutti F, Toni S et al. *High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI*. Diabetologia 2001;44: 898-905.
20. Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, Massa O, Minuto N, Iafusco D et al. *Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families*. Diabetes Care 2009;32:1864-6.
21. McDonald TJ, Ellard S. *Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis*. Ann Clin Biochem 2013;50:403-15.
22. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné-Chantelot C, Ellard S et al. *Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia*. Hum Mutat 2009;30:1512-26.
23. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
24. Velho G, Petersen KF, Perseghin G, Hwang JH, Rothman DL, Pueyo ME et al. *Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects*. J Clin Invest 1996;98:1755-61.
25. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njølstad PR, Hansen T et al. *The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load*. Diabetologia 2002;45:427-35.
26. Cuesta-Munoz AL, Tuomi T, Cobo-Vuilleumier N, Koskela H, Odili S, Stride A et al. *Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY)*. Diabetes Care 2010;33:290-2.
27. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. *Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia*. JAMA 2014;311:279-86.
28. Costantini S, Prandini P, Corradi M, Pasquali A, Contreas G, Pignatti PF et al. *A novel synonymous substitution in the GCK gene causes aberrant splicing in an Italian patient with GCK-MODY phenotype*. Diabetes Res Clin Pract 2011;92:e23-6.
29. Feigerlova E, Pruhova S, Dittertova L, Lebl J, Pinterova D, Kolostová K et al. *Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents*. Eur J Pediatr 2006;165:44-52.
30. Codner E, Rocha A, Deng L, Martinez-Aguayo A, Godoy C, Mericq V, Chung WK. *Mild fasting hyperglycemia in children: high rate of glucokinase mutations and some risk of developing type 1 diabetes mellitus*. Pediatr Diabetes 2009;10:382-8.
31. Pinelli M, Acquaviva F, Barbetti F, Caredda E, Cocozza S, Delvecchio M et al. *Identification of candidate children for maturity-onset diabetes of the young type 2 (MODY2) gene testing: a seven-item clinical flowchart (7-iF)*. PLoS One 2013;8:e79933.
32. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. *Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia*. Diabetologia 2014;57:54-6.
33. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. *Mutations of the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight*. Nat Genet 1998;19:268-70.
34. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT. *Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation*. Diabet Med 2009;26:14-8.
35. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. *Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia*. Hum Mutat 2013;34:669-85.
36. Galán M, García-Herrero CM, Azriel S, Gargallo M, Durán M, Gorgojo JJ et al. *Differential effects of HNF-1alpha mutations associated with familial young-onset diabetes on target gene regulation*. Mol Med 2011;17:256-65.
37. Bacon S, Kyithar MP, Schmid J, Rizvi SR, Bonner C, Graf R et al.

- Serum levels of pancreatic stone protein (PSP)/reg1A as an indicator of beta-cell apoptosis suggest an increased apoptosis rate in hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A-MODY) carriers from the third decade of life onward.* BMC Endocr Disord 2012;12:13.
38. Shepherd M, Sparkes AC, Hattersley AT. *Genetic testing in maturity onset diabetes of the young (MODY); a new challenge for the diabetic clinic.* Pract Diabetes Int 2001;18:16-21.
  39. Bellanné-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, Valéro R, Gautier JF, Larger E et al. *The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3.* Diabetes 2008;57:503-8.
  40. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M, Hattersley AT. *Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers.* Diabetes Care 2005;28:1751-6.
  41. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. *Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene.* Diabet Med 2010;27:157-61.
  42. Bacon S, Kyithar MP, Rizvi SR, Donnelly E, McCarthy A, Burke M et al. *Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A-MODY cohort.* Diabet Med 2016;33:976-84.
  43. McDonald TJ, Shields BM, Lawry J, Owen KR, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. *High-sensitivity CPR discriminates HNF1A-MODY from other subtypes of diabetes.* Diabetes Care 2011;34:1860-2.
  44. Shepherd M, Shields B, Ellard S, Rubio-Cabezas O, Hattersley AT. *A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients.* Diabet Med 2009;26:437-41.
  45. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. *Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes.* Lancet 2003;362:1275-81.
  46. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. *Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3.* Diabetes Care 2006;29:189-94.
  47. Colombo C, Geraci C, Suprani T, Pocecco M, Barbetti F. *Macrosomia, transient neonatal hypoglycemia and monogenic diabetes in a family with heterozygous mutation R154X of HNF4A gene.* J Endocrinol Invest 2011;34:252-3.
  48. Dusátková P, Průhová S, Sumník Z, Kolousková S, Obermannová B, Cinek O, Lebl J. *HNF1A mutation presenting with fetal macrosomia and hypoglycemia in childhood prior to onset of overt diabetes.* J Pediatr Endocrinol Metab 2011;24:187-9.
  49. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, Lumb PJ et al. *Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection.* Diabetologia 2005;48:878-85.
  50. Montoli A, Colussi G, Massa O, Caccia R, Rizzoni GF, Civati G, Barbetti F. *Familial diabetes-renal disease syndrome linked to mutations of the hepatocyte nuclear factor-1β gene: description of a new family with associated liver involvement.* Am J Kidney Dis 2002;40:397-402.
  51. Kornfeld JW, Baitzel C, Könner AC, Nicholls HT, Vogt MC, Herrmanns K et al. *Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs glucose metabolism through silencing of Hnf1b.* Nature 2013;494:111-5.
  52. Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR, Clark PM, Ellard S, Bingham C, Hattersley AT. *Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations.* Diabetes Care 2004;27:1102-7.
  53. Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, Boustred C, Parrish A, Shields B et al. *Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood.* Diabetes 2008;57:1034-42.
  54. Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O, Vasta M, Salardi S et al. *Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus.* J Clin Invest 2008;118:2148-56.
  55. Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, Massa O, lafusco D, Viscardi M et al. *Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies.* Diabetes Care 2009;32:123-5.
  56. Boesgaard TW, Pruhova S, Andersson EA, Cinek O, Obermannová B, Lauenborg J et al. *Further evidence that mutations in INS can be a rare cause of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY).* BMC Med Genet 2010;11:42.
  57. Liu M, Sun J, Cui J, Chen W, Guo H, Barbetti F, Arvan P. *INS-gene mutations: from genetics and beta cell biology and clinical disease.* Mol Aspects Med 2015;42:3-18.