

DOCUMENTO DI ORIENTAMENTO CLINICO SUL DIABETE MONOGENICO

Coordinatore: Vincenzo Trischitta

Altri autori: Fabrizio Barbetti, Marco Baroni, Maurizio Delvecchio, Rosa Di Paola, Antonella Marucci, Claudia Menzaghi, Sabrina Prudente.

1. Introduzione

Il diabete monogenico (DM) rappresenta una forma di diabete geneticamente determinato, causato da mutazioni in un singolo gene (1). La gran parte dei geni del DM determinano un deficit del numero o della funzione delle beta cellule pancreatiche, ma esistono forme di DM a patogenesi autoimmune che esitano anch'esse in ridotta secrezione insulinica e forme caratterizzate da ridotta azione dell'insulina (resistenza insulinica) (2).

Il DM comprende essenzialmente il diabete neonatale, una forma rara che si manifesta entro i primi 6 mesi di vita ed una forma più comune di iperglicemia familiare, che è quella conosciuta come MODY (acronimo dall'inglese di Maturity Onset Diabetes of the Young) di cui ci occuperemo specificatamente e più dettagliatamente in questo documento. Entrambe le forme possono presentarsi come diabete isolato o avere carattere sindromico con manifestazioni extra-pancreatiche per cui spesso tra le forme di DM si fa riferimento a "forme sindromiche".

Il MODY è caratterizzato da iperglicemia a trasmissione autosomico-dominante (generalmente riscontrabile in 3 generazioni consecutive) dovuta per lo più ad un deficit di secrezione insulinica. Il MODY si presenta spesso in età pediatrica o giovanile, ma è riscontrabile, se attivamente ricercato, anche nell'adulto (3).

A tutt'oggi si conoscono più di 50 geni noti per essere coinvolti nelle diverse forme di DM (3) e mutazioni in quattordici di essi sono associati a diversi sottotipi di MODY (3).

Il test genetico è essenziale per confermare la diagnosi clinica di DM e costituisce la premessa per l'attuazione da parte del medico specialista diabetologo di azioni che riguardano tra l'altro la terapia e la prognosi delle complicanze croniche (4). Nonostante la rilevanza di quanto sopra delineato, si stima che almeno l'80% dei casi non venga geneticamente diagnosticato (5; 6) primariamente come conseguenza di una mancata diagnosi differenziale tra MODY/DM e diabete di tipo 1 o di tipo 2 (7-12).

Scopo di questo documento è quello di fornire ai diabetologi italiani, alla luce delle nuove conoscenze attualmente disponibili sull'argomento, una guida per il corretto inquadramento del paziente con sospetto di MODY/DM e per la relativa richiesta di test genetico.

2. Prevalenza del MODY ed altre forme di DM meno comuni

Il MODY da solo costituisce oltre il 90% dei casi di DM e varianti patogenetiche nei geni GCK, HNF1A e HNF4A rappresentano tra il 70 e il 90 % dei casi di MODY (13; 14). Il MODY è più prevalente di quanto ritenuto in precedenza, interessando il 5-6% degli individui con iperglicemia dei casi accertati in ambiente pediatrico (14; 15). È inoltre di grande rilevanza il dato recente che il cosiddetto diabete mitocondriale (anche denominato maternale) sia molto più frequente di quanto precedentemente ritenuto, costituendo la quarta/quinta causa di tutte le forme di DM nelle casistiche che raccolgono pazienti sia in ambiente pediatrico che dell'adulto (6; 12). In questo contesto è da segnalare come in casistiche ampie siano riportati anche casi con DM ad ereditarietà autosomica recessiva, come quelli dovuti a varianti del gene wolframina (WFS1) (6; 12).

Stime recenti fanno ritenere che i casi MODY possano avere una prevalenza di 248 casi per milione con una stima minima equivalente a circa 16.500 casi MODY in UK (6). Basandosi su questi dati e tenendo conto che i soggetti GCK-MODY vengono individuati con più difficoltà nella popolazione adulta in quanto tendenzialmente asintomatici (6), è ipotizzabile, pur se con molta cautela, che in Italia ci siano almeno 30 mila pazienti MODY, ma il numero potrebbe essere più alto e forse anche doppio. È quindi importante che il diabetologo clinico sia consapevole che è altamente probabile che tra i pazienti del suo ambulatorio vi siano casi con MODY non diagnosticati e che ciò come vedremo sotto, rischia di peggiorare significativamente la cura e il monitoraggio della malattia.

Non è al momento possibile effettuare una stima della prevalenza delle forme meno comuni di DM.

3. Quando sospettare un MODY o DM?

Il sospetto di MODY non è complicato da porre, se tutte le possibili diagnosi differenziali delle forme di iperglicemia vengono prese in considerazione. Nella stragrande maggioranza dei casi la diagnosi differenziale di DM va posta nei confronti del diabete tipo 1 (soprattutto in età pediatrica e giovanile) o del LADA e del diabete tipo 2 (in età adulta) (Tabella 1).

In dettaglio, il sospetto di MODY o di DM si deve porre quando è presente almeno una delle seguenti caratteristiche e, ovviamente, cresce col crescere del numero di caratteristiche presenti nello stesso individuo:

- Età di insorgenza del diabete nelle prime tre decadi di vita (più precoce è, più aumenta il sospetto), in assenza di chetoacidosi.
- Familiarità (maggiore è il numero di parenti affetti, maggiore è il sospetto, fino a diventare molto alto quando nel pedigree la trasmissione è compatibile con un modello autosomico dominante in cui il 50% dei figli di un affetto ha il diabete).
- Assenza di obesità (il sospetto aumenta se il soggetto è normopeso).

- Negatività degli autoanticorpi correlati al diabete tipo 1 (questo parametro è utile solo rispetto alla diagnosi differenziale col diabete tipo 1 e col LADA).
- Livelli sierici di C-peptide > 0.6 ng/ml (0.2 nmol/L) (questo parametro è indice di buona capacità secretoria suggestiva di MODY o diabete tipo 2) (16). È importante sottolineare come i dati clinici in letteratura dimostrano l'equivalenza dei livelli di C-peptide misurati su prelievo random non a digiuno rispetto al prelievo dopo stimolo (16).
- Presenza di caratteristiche cliniche extra-pancreatiche quali cisti renali, ipoacusia, disturbi visivi, lipodistrofia, diabete insipido, anemia megaloblastica e acanthosis nigricans in soggetti magri, magari associata nelle donne a sindrome dell'ovaio policistico.

Esiste a supporto del clinico anche un algoritmo, detto "MODY calculator", utilizzabile solo nei casi in cui il diabete sia insorto prima dei 35 anni che, a fronte di informazioni anamnestiche e cliniche di facile disponibilità, fornisce la probabilità che il paziente sia affetto da forme monogeniche di diabete, prevalentemente MODY.

4. Quale test genetico deve chiedere il diabetologo?

Per orientarsi nella richiesta del test genetico più adeguato e con le maggiori probabilità di successo diagnostico, il diabetologo deve eseguire un attento controllo clinico per verificare nel paziente diabetico con sospetto DM l'eventuale presenza di altri segni e sintomi. Questo consentirà di evitare che sfuggano "forme sindromiche" (anche paucisintomatiche) di DM, come recentemente è stato riportato accadere in circa il 20% dei casi di diagnosi molecolari di soggetti inviati al test genetico per sospetto MODY (11; 17; 18).

Di seguito le caratteristiche che, se presenti in aggiunta all'iperglicemia, inducono il sospetto di forme sindromiche di DM e indirizzano il test molecolare su uno specifico gene (indicato in parentesi):

- Cisti renali (HNF1B);
- Ipoacusia (MTTL1 m.3243A>G, soprattutto se è evidenziabile una trasmissione materna della malattia; oppure WFS1, soprattutto in presenza di diabete insipido e/o riduzione del visus per atrofia del nervo ottico);
- Lipodistrofia (LMNA, PPARG);
- Anemia megaloblastica (SLC19A2);
- Acanthosis nigricans eventualmente in donne con sindrome dell'ovaio policistico (INSR).

Nel caso (probabile, soprattutto in età pediatrica) di negatività delle suddette caratteristiche, si procederà col chiedere lo studio molecolare dei seguenti geni:

- GCK in soggetti con una o più delle seguenti caratteristiche: esordio scoperta precoce (prima decade) di iperglicemia molto lieve (spesso IFG) e non progressiva, delta glicemico durante OGTT (basale vs 120') < 90 mg/dl o donne con storia di GDM con mantenimento di iperglicemia lieve dopo il parto;
- HNF1A nei restanti pazienti.

Nel caso di esito negativo allo studio dei geni GCK e HNF1A, è consigliabile procedere con la richiesta tramite sequenziamento NGS degli altri geni ad oggi descritti nel MODY e nel DM, secondo le disponibilità del laboratorio di riferimento. Per probabilità di frequenza riportata in letteratura i geni che più verosimilmente risulteranno affetti da mutazioni in grado di determinare l'iperglicemia saranno HNF4A, HNF1B, il DNA mitocondriale (variante m.3243A>G) (questi due ultimi già descritti fra i geni che possono dare una forma sindromica), ABCC8, INS e RFX6.

La tabella 2 contiene una lista di laboratori italiani accreditati dal SSN che offrono varie tipologie di diagnosi molecolare per il MODY e il DM. La lista è stata raccolta sulla base di informazioni reperibili online e per conoscenza diretta degli scriventi e in nessuna maniera è da considerarsi esaustiva dei laboratori presenti sul territorio nazionale.

Infine, è importante sottolineare che la corretta diagnosi genetica del DM in generale e del MODY in particolare è di grande rilevanza al fine di

1. Confermare in via definitiva la diagnosi clinica di DM rispetto ad altre forme di diabete.
2. Implementare, in alcuni casi, una terapia che sia specifica per il gene mutato o evitare terapie inappropriate (4; 13).
3. Programmare il follow-up del paziente anche in base al rischio di complicanze croniche della sua forma di diabete.
4. Effettuare la consulenza genetico-diabetologica e lo screening molecolare nei familiari del probando. Quando questi obiettivi vengono raggiunti si attua una vera “medicina di precisione”, con innegabili vantaggi clinici ed economici per pazienti, familiari e per tutto il sistema sanitario. Al contrario, il DM non diagnosticato è causa, spesso, di un trattamento non ottimale o inappropriato dell'iperglicemia, delle sue possibili complicanze croniche e di eventuali alterazioni extra-pancreatiche.

5. Come migliorare la formazione medica sul MODY e il DM

La percentuale di diagnosi molecolari genetiche sul numero di analisi effettuate (pick-up rate) è bassa (circa il 20%) anche in centri di alta specializzazione dove è stato eseguito l'approccio NGS (11, 17), escludendo quindi che ciò sia primariamente causato da inappropriatezze metodologiche. Vi sono pochi dubbi che la causa maggiore di questo parziale insuccesso sia legata ad una conoscenza non ancora completa delle cause genetiche del DM e del MODY ma, gli stessi dati dei centri sopramenzionati (11, 17), così come l'esperienza personale di alcuni tra gli scriventi, suggeriscono che ad un basso pick-up rate contribuiscano anche richieste di diagnosi molecolari inappropriate e/o non ben mirate. Ciò conferma un'insufficiente conoscenza di queste forme di diabete da parte del medico di riferimento e indica la necessità di un maggiore approfondimento dell'argomento nelle Scuole di Medicina e, ancor di più, nei corsi di ECM, organizzati da ordini professionali e società scientifiche per diabetologi e genetisti medici (18).

Tabella 1. Caratteristiche per la diagnosi differenziale tra il MODY e le forme più comuni di diabete

	Diabete tipo 1	MODY	Diabete tipo 2
Età all'insorgenza nelle prime 3 decadi di vita	Molto frequente	Molto frequente	Infrequente
Storia familiare	Infrequente	Molto frequente	Frequente
Cheto-acidosi	Frequente	Molto infrequente	Molto infrequente
Prevalenza sovrappeso/obesità	Simile a quella della popolazione generale	Simile a quella della popolazione generale	Molto frequente
autoAb pancreatici	Presenti	Assenti	Assenti
C-peptide sierico	< 0.6 ng/ml	> 0.6 ng/ml	>> 0.6 ng/ml
Dislipidemia aterogena (TG e HDL-C)	Infrequente	Infrequente	Frequente
Caratteristiche cliniche extra-pancreatiche	Assenti	Possibili	Assenti

Tabella 2. Elenco di centri accreditati col SSN per la diagnosi molecolare del diabete monogenico/MODY.

Regione	Città	Istituzione	Laboratorio e sito Web	Riferimenti	E-mail e recapito telefonico
CALABRIA	Reggio Calabria	Grande Ospedale Metropolitano Bianchi Melacrino Morello	UOSD Genetica Medica https://www.gomrc.it/uosd-genetica-medica/	Dr. Corrado Mammi	geneticamedica@ospedale.it 0965 397274
CAMPANIA	Napoli	Università di Napoli	CEINGE https://www.ceinge.unina.it	Dr.ssa Nadia Tinto	nadia.tinto@unina.it 081 3737898
EMILIA ROMAGNA	Bologna	IRCCS Policlinico Sant'Orsola	Laboratorio di Genetica Medica https://www.aosp.bo.it/content/genetica-medica-seri	Dr.ssa Amalia Conti	amalia.conti@aosp.bo.it 051 2143694
LAZIO	Roma	Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	Unità Operativa Complessa Laboratorio di Genetica Medica https://www.ospedalebambinogesu.it/laboratorio-di-genetica-medica-94894/	Dr. Antonio Novelli Dr. Rosario Ruta	antonio.novelli@opbg.net rosario.ruta@opbg.net 06 6859 2038
LIGURIA	Genova	IRCCS Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico	Laboratorio di Diabetologia U.O.C. Clinica Pediatrica https://www.gaslini.org/reparti/clinica-pediatria-ed-endocrinologia/	Dr. Alessandro Salina Dr.ssa Concetta Aloï	labdiabetologia@gaslini.org 010 5636406
LOMBARDIA	Milano	IRCCS Ospedale San Raffaele	Servizio di Genetica Molecolare e Citogenetica https://medicinadilaboratorio.hsr.it/genomica-diagnostica.html	Dr.ssa Paola Carrera	laboratorio.genetica@hsr.it citogenetica.lab@hsr.it 02 2643.2316
PIEMONTE	Novara	Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità	SCDU Biochimica Clinica https://www.maggioreosp.novara.it/attivita-assistenziale/strutture-sanitarie/biochimica-clinica/	Prof. Umberto Dianzani Prof.ssa Mara Giordano	umberto.dianzani@maggioreosp.novara.it mara.giordano@med.uniupo.it 0321 3732087
	Torino	Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza	SC Immunogenetica e Biologia dei Trapianti https://www.trapiantipiemonte.it/immunogenetica/	Prof.ssa Silvia Deaglio	silvia.deaglio@unito.it consulenzeNGS@trapiantipiemonte.it 011 6336521
PUGLIA	San Giovanni Rotondo (FG)	IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza	Laboratorio di Ricerca di Diabetologia e Endocrinologia https://operapadrepio.it/it/ricerca-scientifica/gruppi-di-ricerca/endocrinologia	Prof. Vincenzo Trischitta Dr.ssa Rosa Di Paola Dr.ssa Antonella Marucci Dr.ssa Claudia Menzaghi	vincenzo.trischitta@operapadrepio.it r.dipaola@operapadrepio.it a.marucci@operapadrepio.it c.menzaghi@operapadrepio.it 0882 416277
SARDEGNA	Cagliari	Ospedale Pediatrico Microcitemico A. Cao	SSD Laboratorio di Genetica e Genomica https://www.aobrotzu.it/index.php?xsl=7&s=53877&v=2&c=4698	Dr.ssa Stefania Murro Dr.ssa Arianna Ventrella	stefania.murru@aob.it arianna.ventrella@aslcagliari.it 070 52967932
TOSCANA	Firenze	Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer	SOC Genetica Medica https://www.meyer.it/cura-e-assistenza/attivita-sanitarie/212-genetica-medica	Dr.ssa Rosangela Artuso	r.artuso@meyer.it 055 5662942
	Pisa	Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Ospedale S. Chiara	S.O.D. Genetica Molecolare https://www.aospisa.toscana.it/index.php?option=com_content&view=article&id=407:sd-genetica-molecolare&catid=112&Itemid=113	Dr.ssa Antonella Fogli	a.fogli@aospisa.toscana.it 050 992907
VENETO	Verona	Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata	Laboratorio di diagnostica molecolare, Unità Operativa Complessa di Pediatria B https://www.aovr.veneto.it/dipartimenti-sanitari/-/departments/pediatria-ad-indirizzo-diabetologico-e-malattie-del-metabolismo/informazioni-general	Dr.ssa Giovanna Contreas	giovanna.contreas@aovr.veneto.it 045 8127662

La tipologia di test diagnostico offerta da ciascun laboratorio è verificabile online nella rispettiva "carta dei servizi".

Bibliografia

1. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, Nolan JJ, Pearson ER, Zeitler PS, Hattersley AT. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. *Reflections From a.* *Diabetes Care* 2020;43:3117-3128
2. Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:862-872
3. Barbetti F, Rapini N, Schiaffini R, Bizzarri C, Cianfarani S. The application of precision medicine in monogenic diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2022;17:111-129
4. Marucci A, Rutigliano I, Fini G, Pezzilli S, Menzaghi C, Di Paola R, Trischitta V. Role of Actionable Genes in Pursuing a True Approach of Precision Medicine in Monogenic Diabetes. *Genes (Basel)* 2022;13
5. Pang L, Colclough KC, Shepherd MH, McLean J, Pearson ER, Ellard S, Hattersley AT, Shields BM. Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. *Diabetes Care* 2022;45:642-649
6. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest* 2021;131
7. Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, Oliveira G, Harbaugh R, Villarasa N, Topol EJ, Seufferlein T, Boehm BO. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC Med* 2017;15:213
8. Pezzilli S, Mazza T, Scarale MG, Tang Y, Andreozzi F, Baroni MG, Buzzetti R, Cavallo MG, Cossu E, D'Angelo P, De Cosmo S, Lamacchia O, Leonetti F, Morano S, Morviducci L, Penno G, Pozzilli P, Pugliese G, Sesti G, Doria A, Trischitta V, Prudente S. Pathogenic variants of MODY-genes in adult patients with early-onset type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2022;59:747-750
9. Todd JN, Kleinberger JW, Zhang H, Srinivasan S, Tollefsen SE, Levitsky LL, Levitt Katz LE, Tryggestad JB, Bacha F, Imperatore G, Lawrence JM, Pihoker C, Divers J, Flannick J, Dabelea D, Florez JC, Pollin TI. Monogenic Diabetes in Youth With Presumed Type 2 Diabetes: Results From the Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Collaboration. *Diabetes Care* 2021;
10. Johnson SR, Ellis JJ, Leo PJ, Anderson LK, Ganti U, Harris JE, Curran JA, McInerney-Leo AM, Paramalingam N, Song X, Conwell LS, Harris M, Jones TW, Brown MA, Davis EA, Duncan EL. Comprehensive genetic screening: The prevalence of maturity-onset diabetes of the young gene variants in a population-based childhood diabetes cohort. *Pediatr Diabetes* 2019;20:57-64
11. Saint-Martin C, Bouvet D, Bastide M, Bellanné-Chantelot C. Gene Panel Sequencing of Patients With Monogenic Diabetes Brings to Light Genes Typically Associated With Syndromic Presentations. *Diabetes* 2022;71:578-584
12. Yu MG, Keenan HA, Shah HS, Frodsham SG, Pober D, He Z, Wolfson EA, D'Eon S, Tinsley LJ, Bonner-Weir S, Pezzolesi MG, King GL. Residual β cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients. *J Clin Invest* 2019;129:3252-3263

13. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI, Rabbone I, Cherubini V, Grasso V, Tinto N, Giglio S, Contreas G, Di Paola R, Salina A, Cauvin V, Tumini S, d'Annunzio G, Iughetti L, Mantovani V, Maltoni G, Toni S, Marigliano M, Barbetti F, (ISPED) DSGotISoPEaD. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1826-1834
14. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J, Sztromwasser P, Aukrust I, Juliusson PB, Søvik O, Levy S, Skrivarhaug T, Joner G, Molven A, Johansson S, Njølstad PR. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2017;60:625-635
15. Delvecchio M, Ludovico O, Menzaghi C, Di Paola R, Zelante L, Marucci A, Grasso V, Trischitta V, Carella M, Barbetti F, Gallo F, Coccioli MS, Zecchino C, Faienza MF, Cardinale G, Franzese A, Mozzillo E, Iafusco D, Zanfardino A. 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:e258-260
16. Hope SV, Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, McDonald TJ, Jones AG. Random non-fasting C-peptide: bringing robust assessment of endogenous insulin secretion to the clinic. *Diabet Med* 2016;33:1554-1558
17. Colclough K, Ellard S, Hattersley A, Patel K. Syndromic Monogenic Diabetes Genes Should Be Tested in Patients With a Clinical Suspicion of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Diabetes* 2022;71:530-537
18. Di Paola R, Marucci A, Trischitta V. The Need to Increase Clinical Skills and Change the Genetic Testing Strategy for Monogenic Diabetes. *Diabetes* 2022;71:379-380