



Società Italiana
di Diabetologia

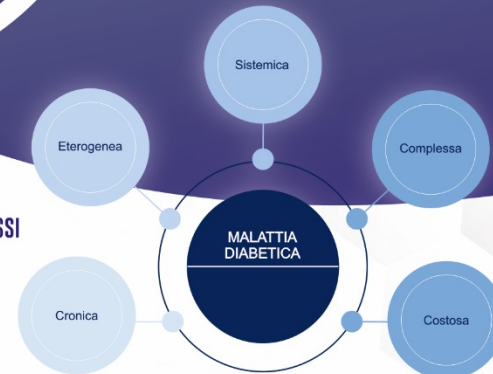


CONGRESSO REGIONALE CALABRIA SID - AMD 2022



PRESIDENTE
DOCT. GIUSEPPE CERSOSIMO

RESPONSABILI SCIENTIFICI:
DOCT. GIUSEPPE CERSOSIMO - DOCT. EUGENIO ALESSI



T-HOTEL LAMEZIA TERME
25-26 NOVEMBRE 2022

PROVIDER



Società Italiana
di Diabetologia

SEGRETERIA
ORGANIZZATIVA



CONGRESSO
REGIONALE CALABRIA
SID - AMD
2022



T-HOTEL LAMEZIA TERME
25-26 NOVEMBRE 2022

Genotipo e Fenotipo

Gaia Chiara Mannino

MSc, PhD



UMG
Dubium sapientiae initium

CONGRESSO
REGIONALE CALABRIA
SID - AMD
2022



SID
Società Italiana
di Diabetologia



T-HOTEL LAMEZIA TERME
25-26 NOVEMBRE 2022

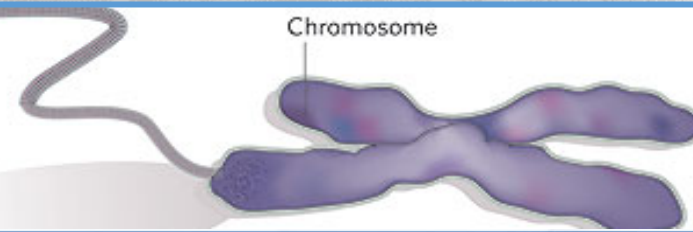
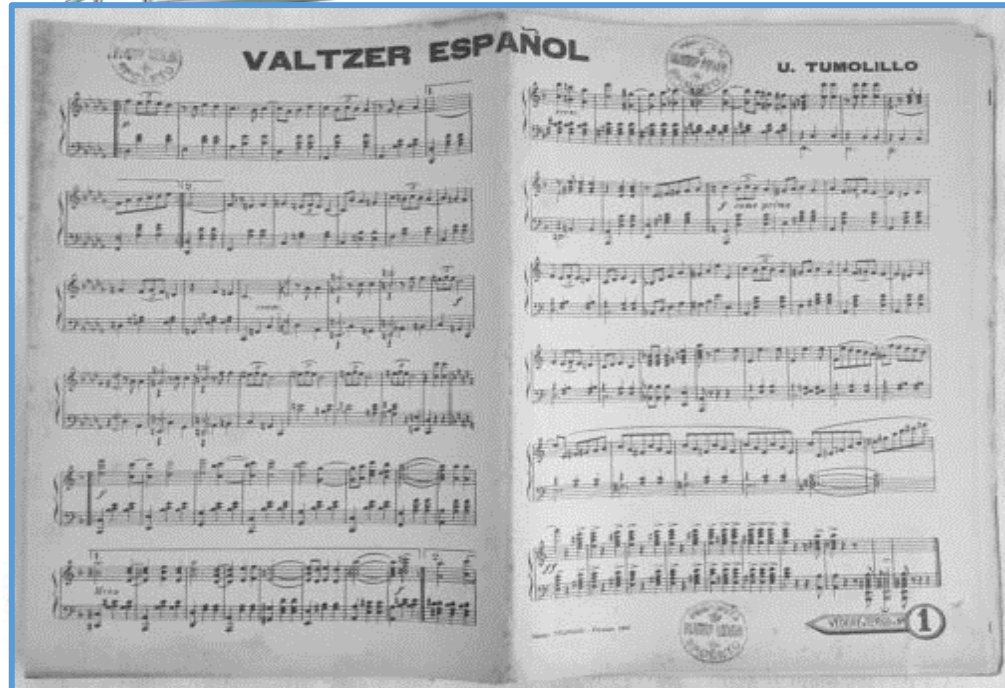
La dott.ssa **Gaia Chiara Mannino** dichiara di **NON** aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).



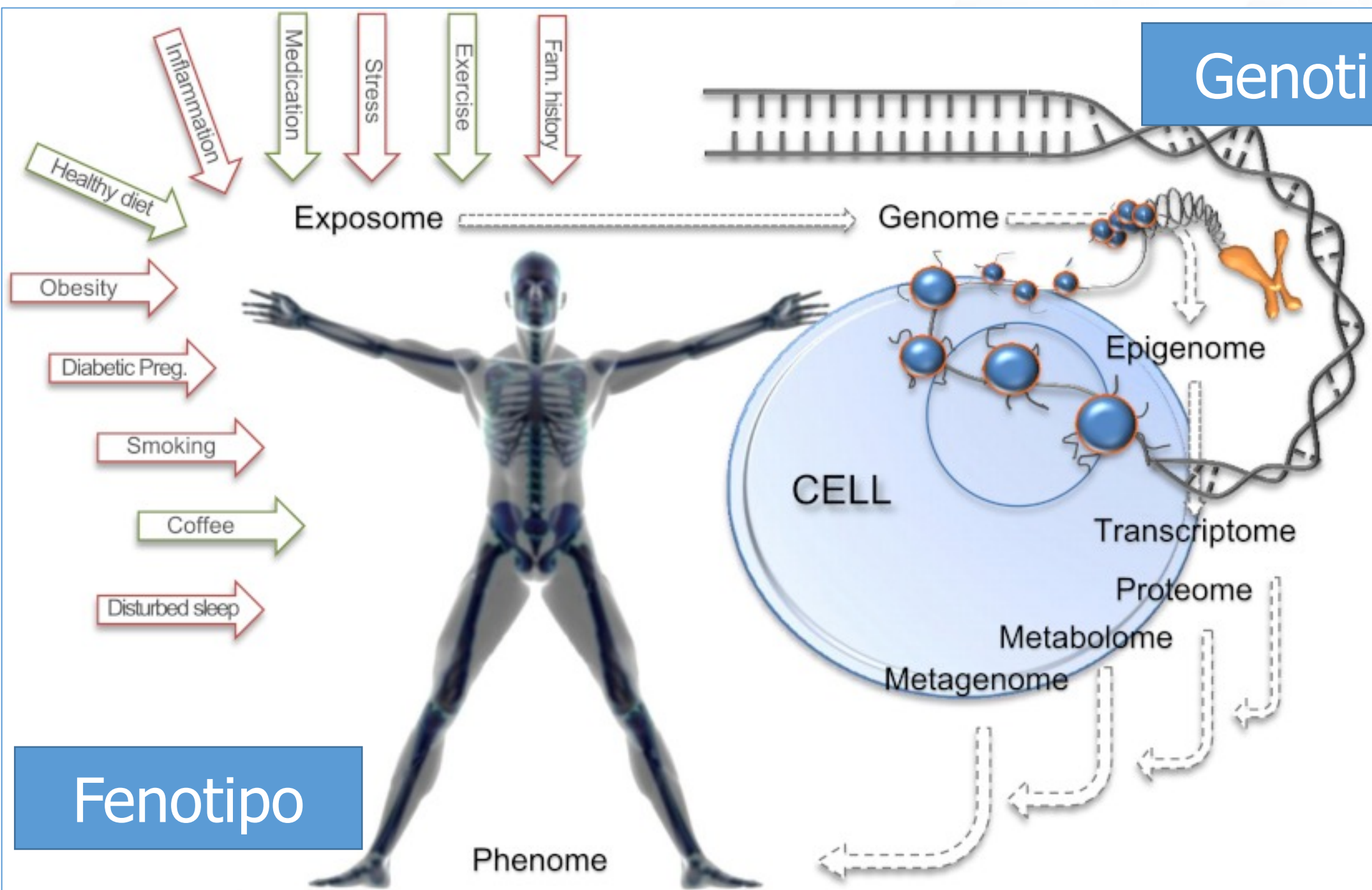
Genotipo

Fenotipo



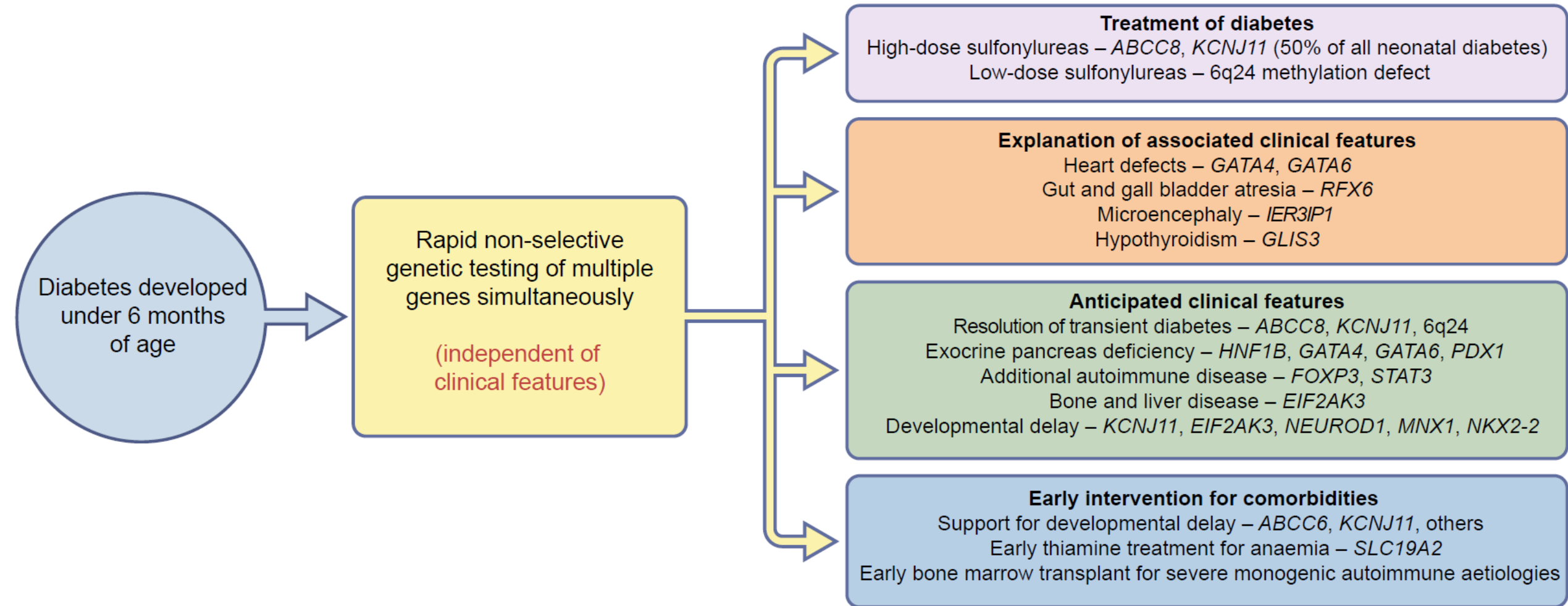
Chromosome

Genotipo



Fenotipo

Diabetes neonatale



Diabetes neonatale



Treatment of diabetes

High-dose sulfonylureas – *ABCC8*, *KCNJ11* (50% of all neonatal diabetes)
Low-dose sulfonylureas – 6q24 methylation defect



Explanation of associated clinical features

Heart defects – *GATA4*, *GATA6*
Gut and gall bladder atresia – *RFX6*
Microencephaly – *IER3IP1*
Hypothyroidism – *GLIS3*

Anticipated clinical features

Resolution of transient diabetes – *ABCC8*, *KCNJ11*, 6q24

Microencephaly – *IER3IP1*
Hypothyroidism – *GLIS3*

Anticipated clinical features

Resolution of transient diabetes – *ABCC8*, *KCNJ11*, 6q24
Exocrine pancreas deficiency – *HNF1B*, *GATA4*, *GATA6*, *PDX1*
Additional autoimmune disease – *FOXP3*, *STAT3*
Bone and liver disease – *EIF2AK3*
Developmental delay – *KCNJ11*, *EIF2AK3*, *NEUROD1*, *MNX1*, *NKX2-2*

Early intervention for comorbidities

Support for developmental delay – *ABCC6*, *KCNJ11*, others
Early thiamine treatment for anaemia – *SLC19A2*
Early bone marrow transplant for severe monogenic autoimmune aetiologies

APPL1

KLF11

KCNJ11

Maturity Onset Diabetes of the Young

CEL

NEUROD1

CEL

HNF1A

GCK

TCF2

BLK

MODY

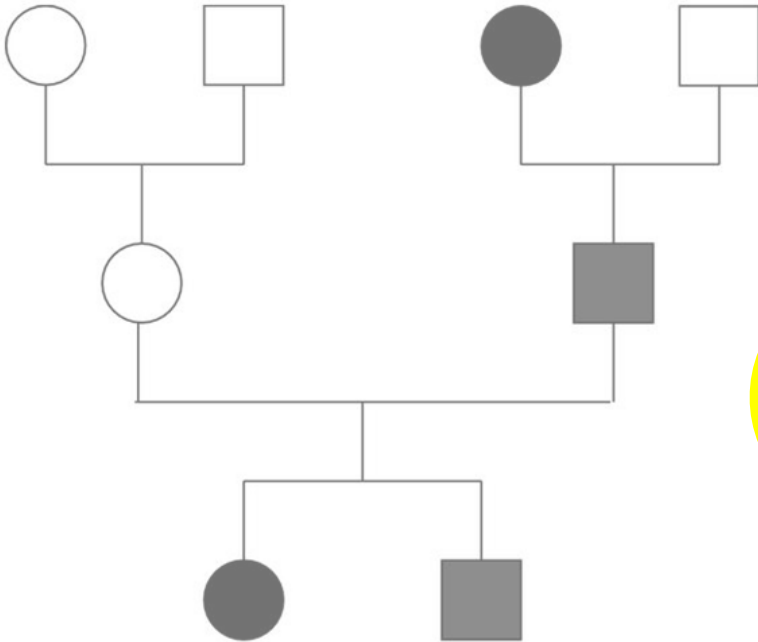
HNF1B

PDX1

INS

HNF4A

PAX4



MODY

MODY genetic testing

***HNF1A*-MODY**

Progressive beta cell dysfunction
Glycosuria

Low-dose sulfonylureas

***HNF4A*-MODY**

Progressive beta cell dysfunction
Fetal macrosomia
Neonatal hypoglycaemia

***GCK*-MODY**

Stable beta cell function
Stable mildly raised glucose

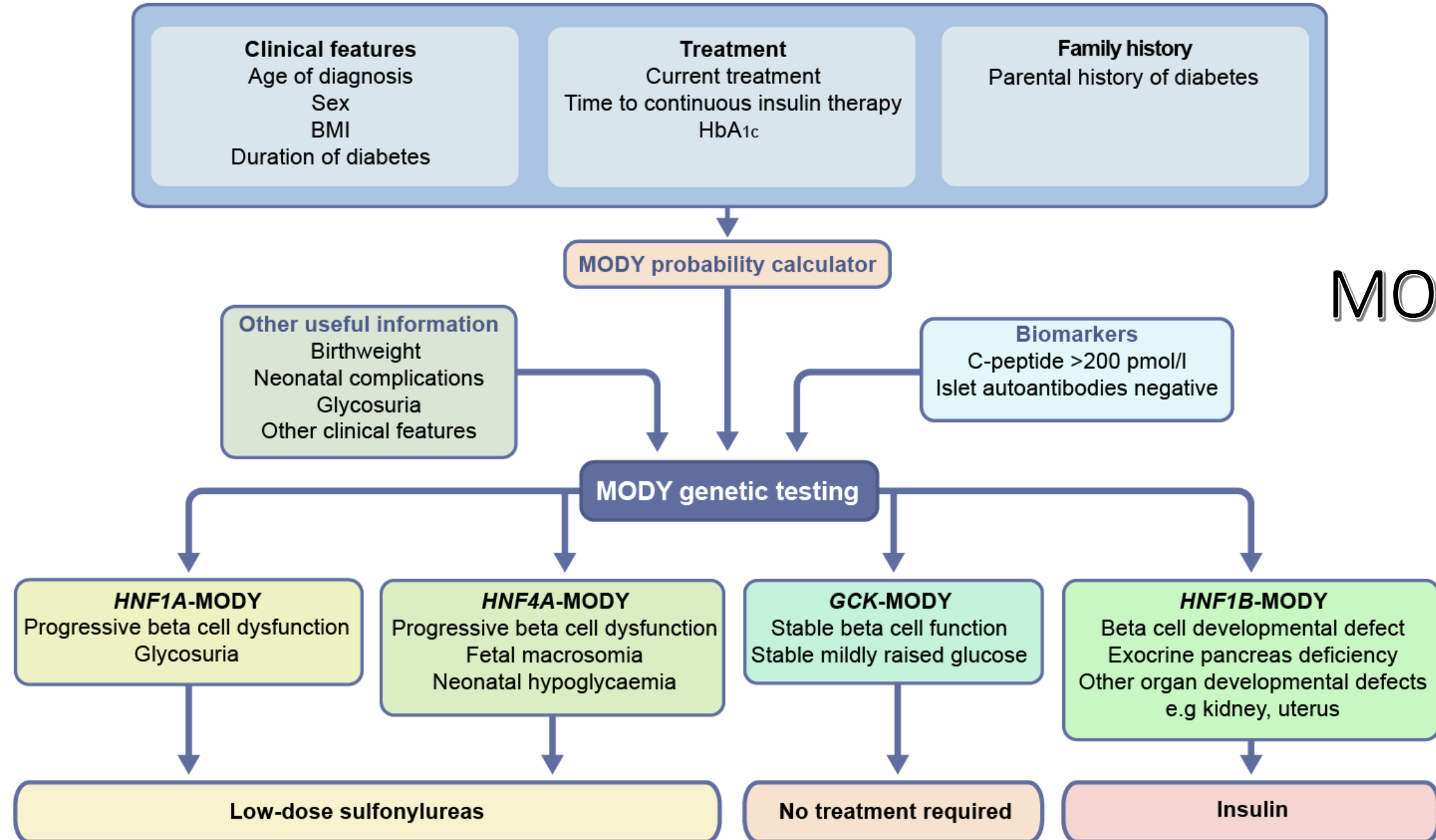
No treatment required

***HNF1B*-MODY**

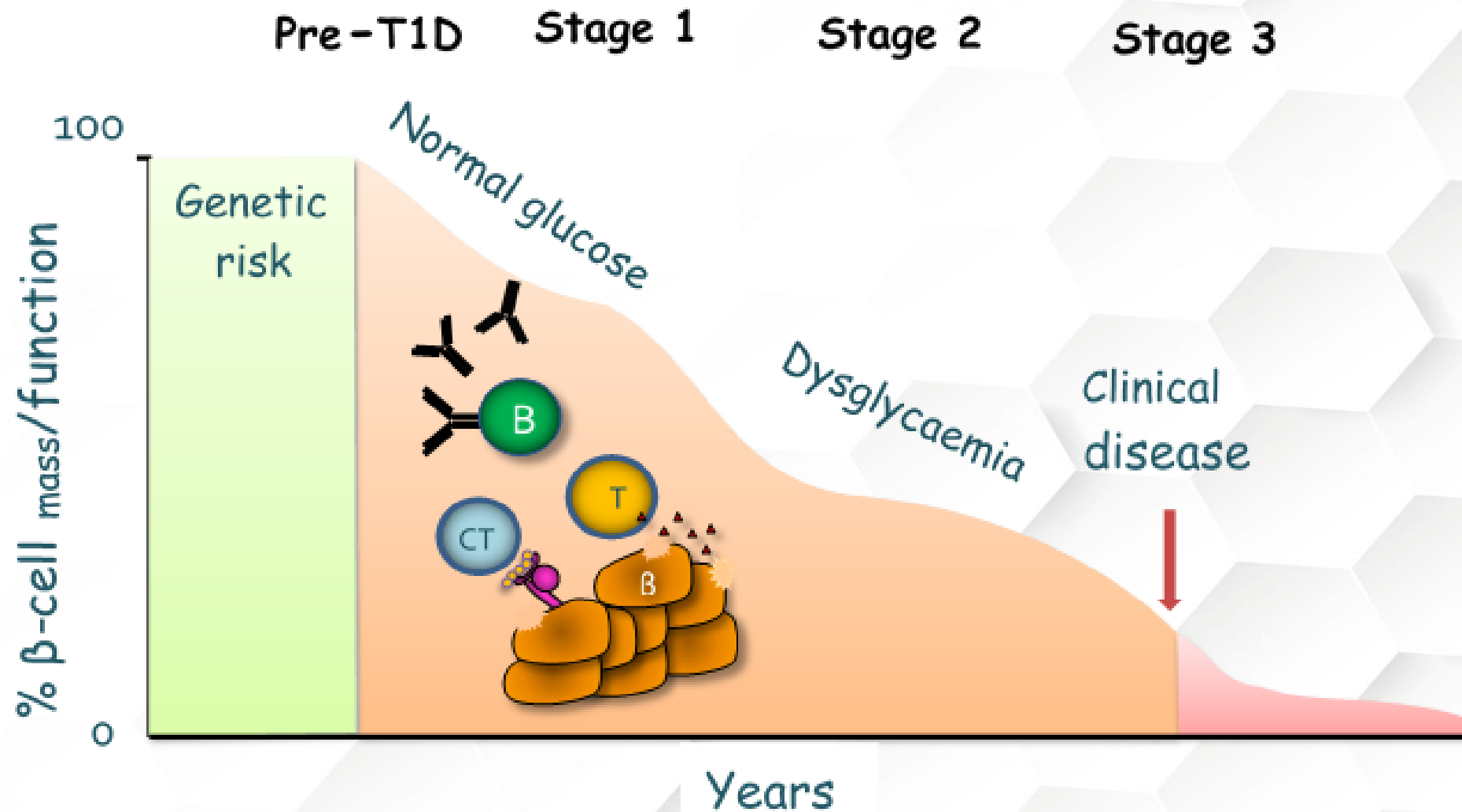
Beta cell developmental defect
Exocrine pancreas deficiency
Other organ developmental defects
e.g kidney, uterus

Insulin

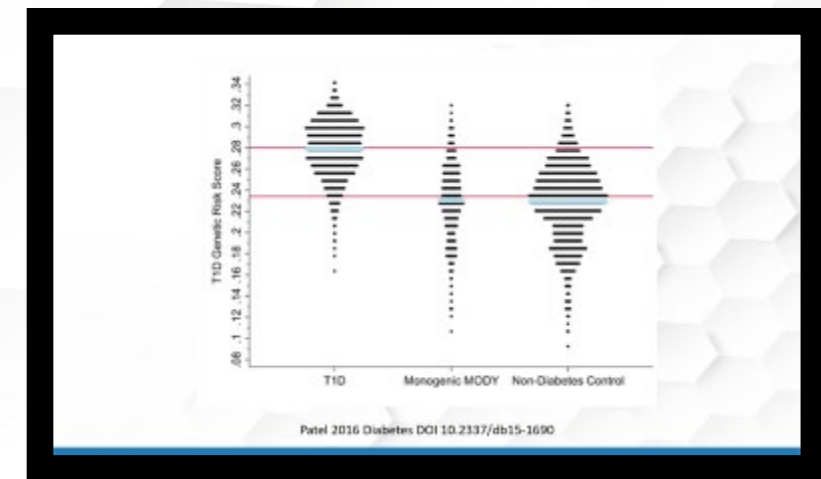
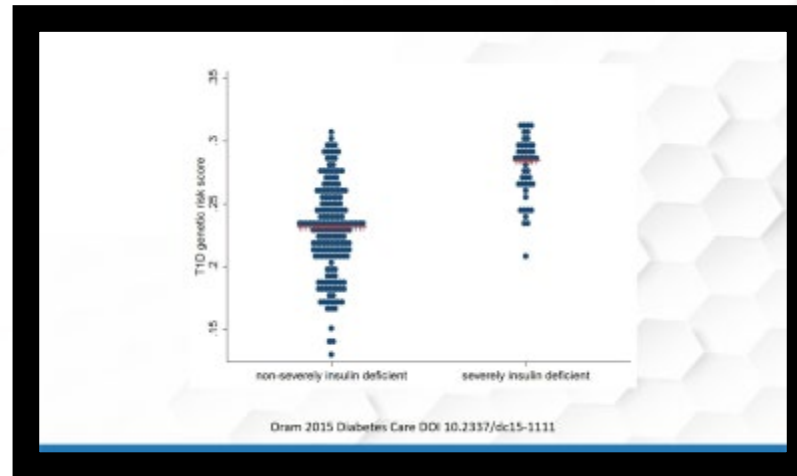
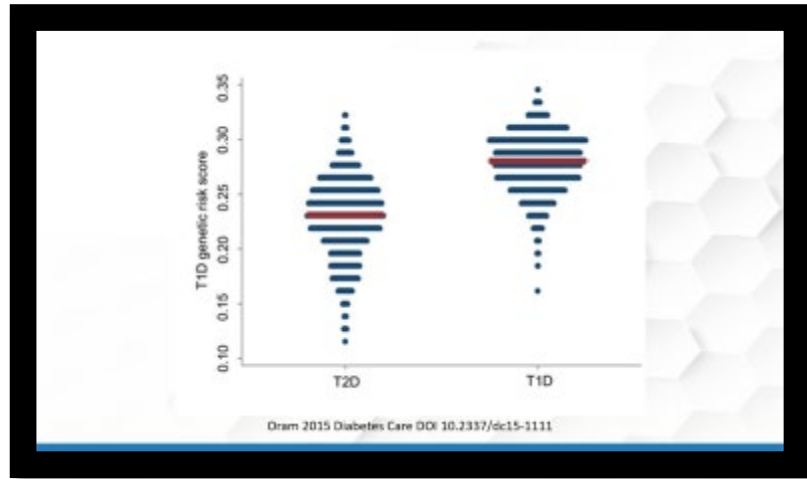
MODY

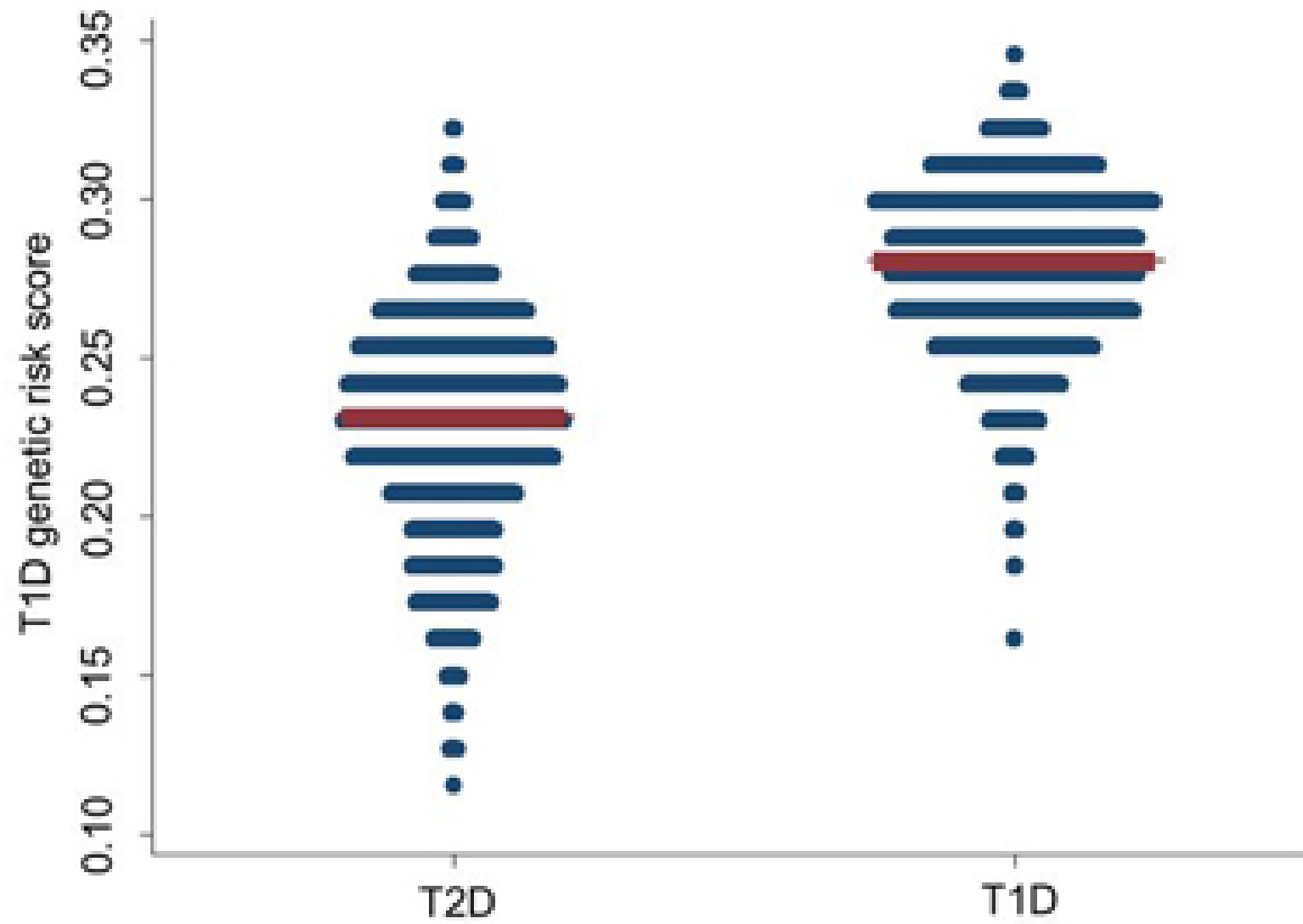


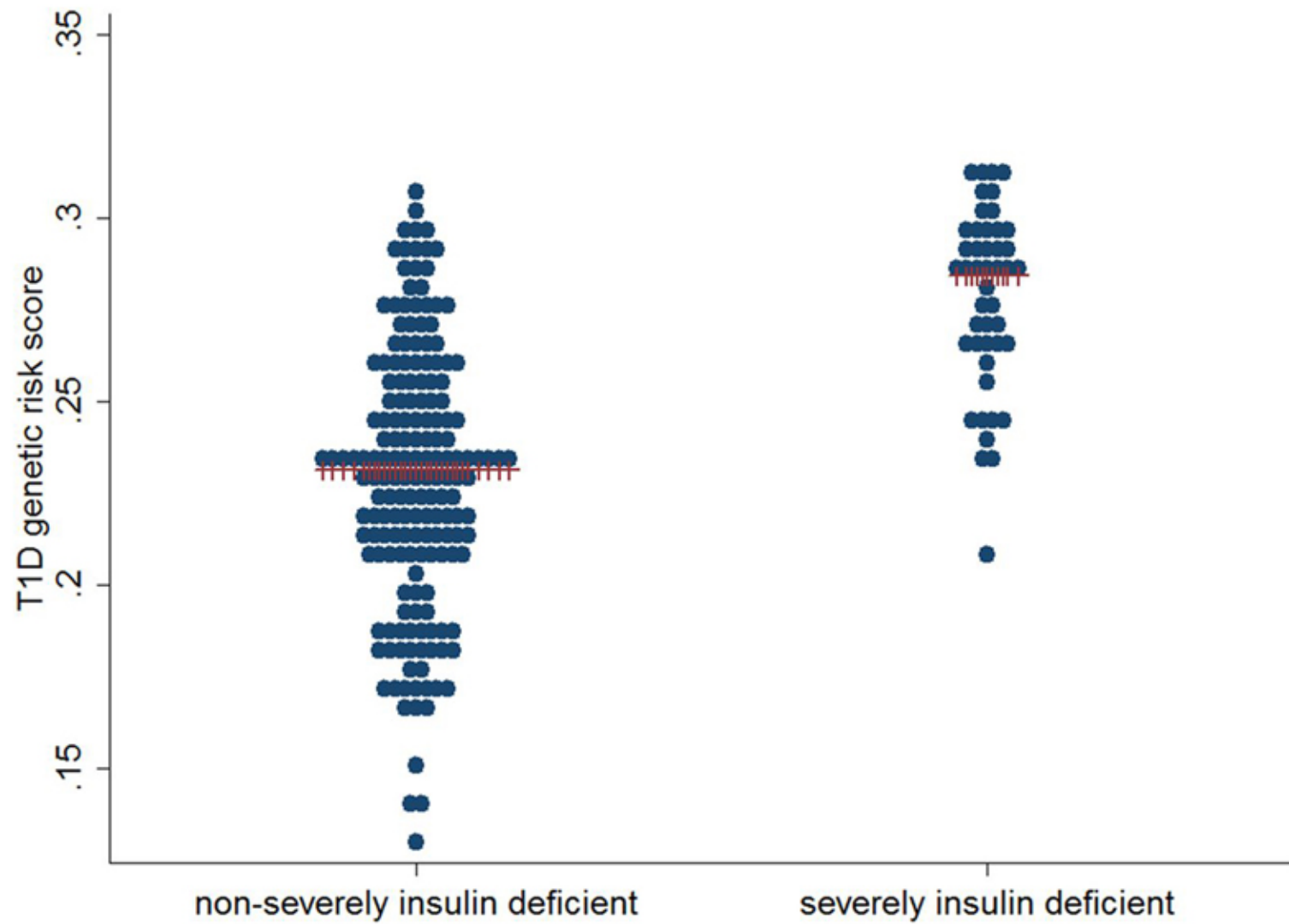
Diabetes Tipo 1

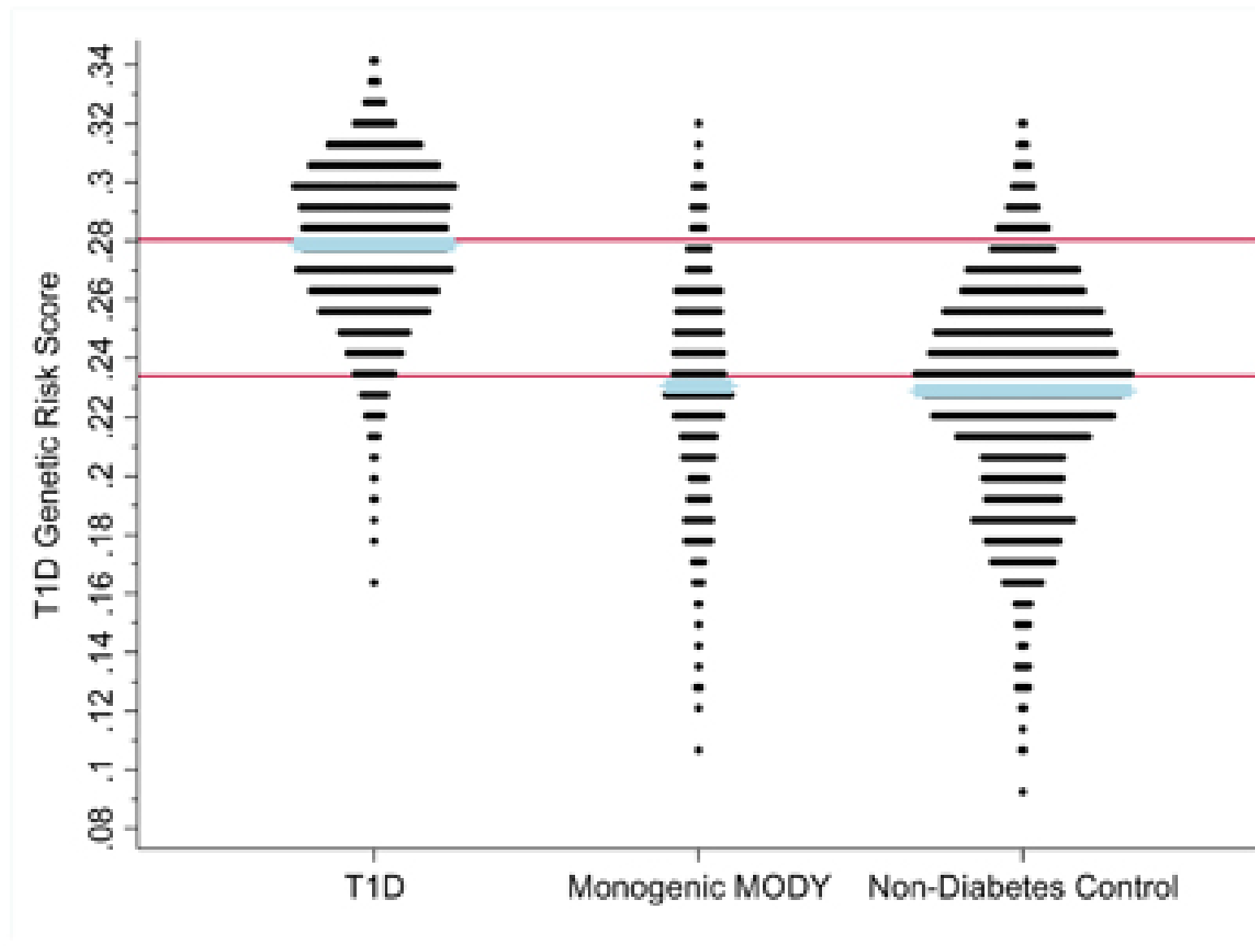


Diabetes Tipo 1 – Genetic Risk Score



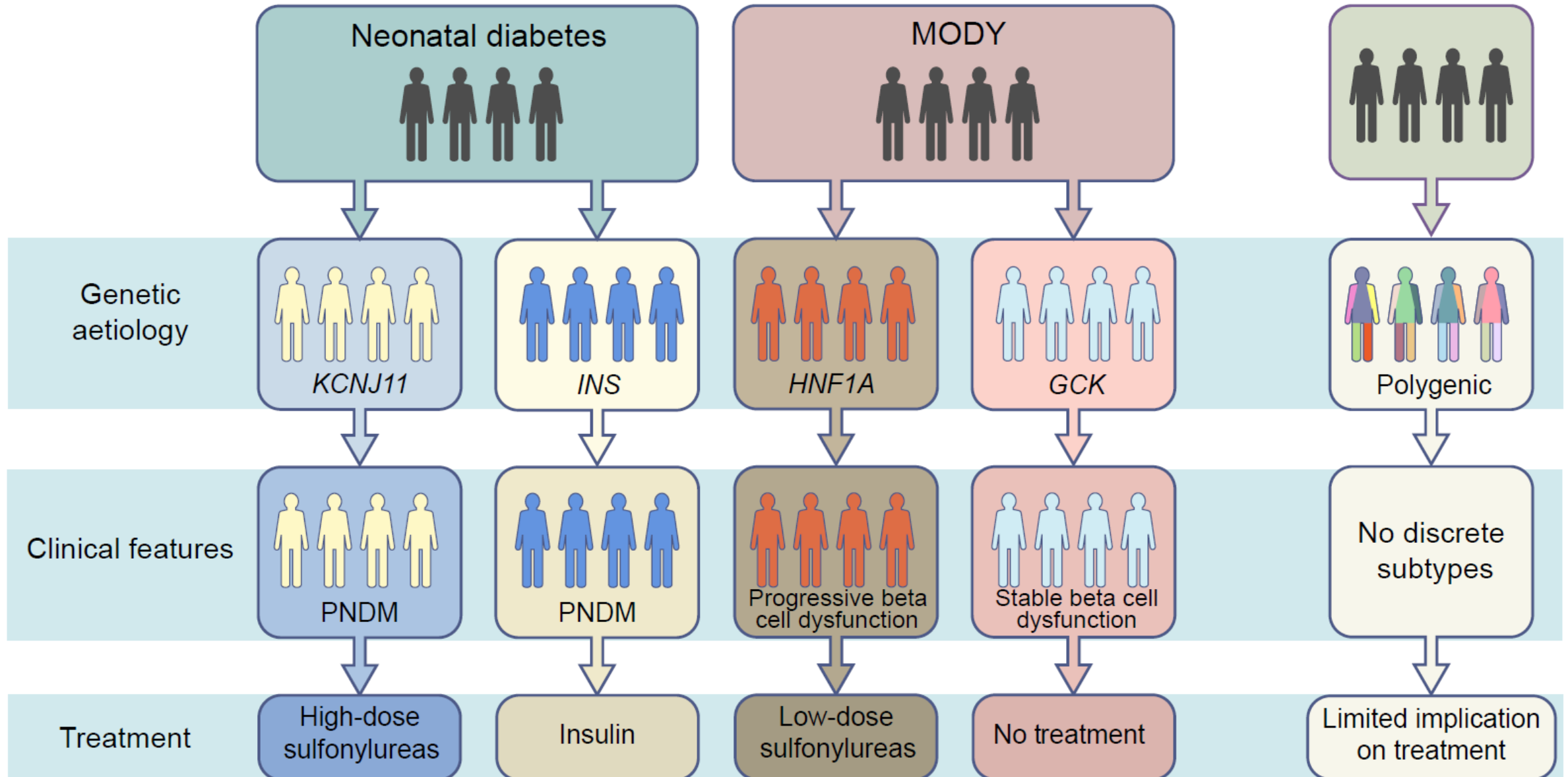




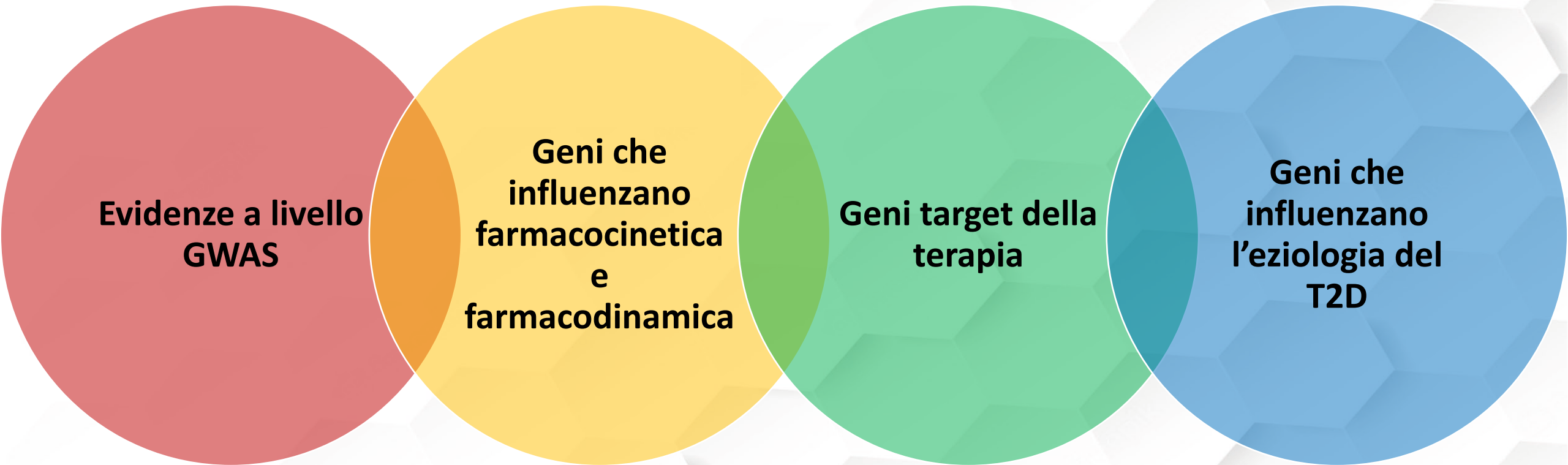


Monogenic diabetes

Type 2 diabetes



La farmacogenetica del T2D



Evidenze a livello GWAS

SLC2A2 – GLUT2

- Espresso nel fegato, nel rene e nell'intestino
- Trasporto di glucosio indipendente dall'insulina
- La variante **rs8192675 C** è associata a:
 - ridotta espressione di GLUT2
 - ridotta glicemia a digiuno
 - migliore risposta alla METFORMINA

Soggetti obesi omozigoti CC hanno una maggiore
riduzione di HbA1c
(-0.33%) pari all'effetto di 550 mg di METFORMINA

**Geni che
influenzano
farmacocinetica e
farmacodinamica**

CYP2C9

- Degrada le SULFANILUREE
- Varianti che ne riducono la funzione: CYP2C9*3 (rs1057910 C, p.Ile359Leu) e CYP2C9*2 (rs1799853 T, p.Arg144Cys)
- Entrambe associate a ridotta clearance e concentrazioni aumentate di:
 - TOLBUTAMIDE
 - GLIBENCLAMIDE
 - GLIPIZIDE
 - GLICAZIDE
 - GLIMEPIRIDE

Maggiore probabilità nei portatori di CYP2C9 *3 o *2
di ipoglicemia durante il trattamento con
SULFANILUREE
OR=1.24 (95% CI 1.03–1.48)

Geni target della terapia

PPARG

- PPARG è il recettore dei TIAZOLIDINEDIONI
- La variante **rs1801282G** (p.Pro**12Ala**) è associata a:
 - Ridotto rischio di insorgenza di T2D
 - Migliore risposta al PIOGLITAZONE (glicemia a digiuno, HbA1c e trigliceridi)
 - Migliore risposta al ROSIGLITAZONE (glicemia a digiuno e HbA1c) nella popolazione Asiatica

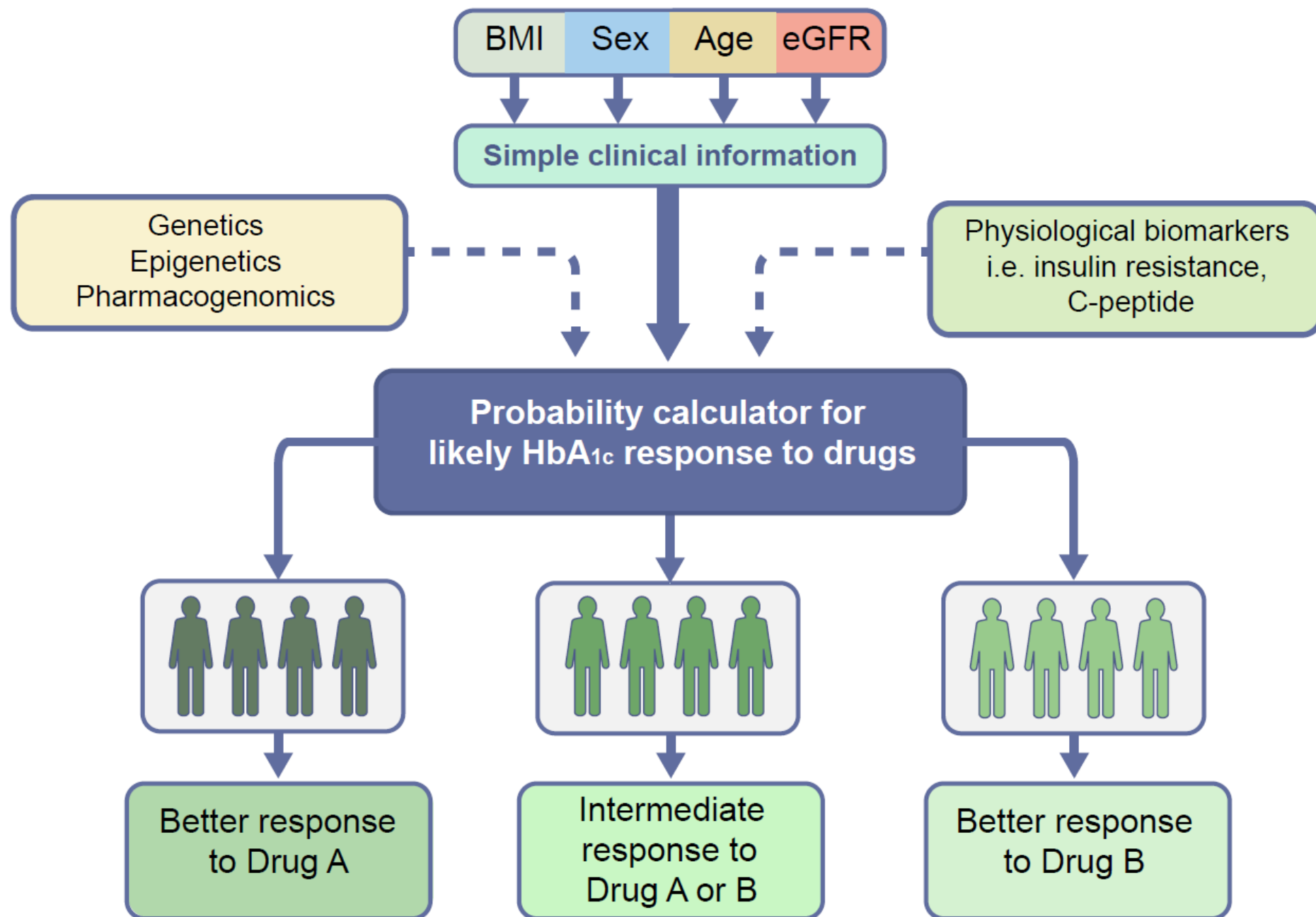
Geni coinvolti nell'eziologia del T2D

IRS1

- Codifica per il primo substrato del recettore insulinico
- Variante **rs1801278T** (p.Gly**972Arg**) è associata a:
 - insorgenza precoce di T2D
 - Minore efficacia del trattamento con METFORMINA
 - Maggiore rischio di fallimento secondario con SULFANILUREE, GLINIDI e/o INSULINA

Soggetti italiani portatori della variante T hanno un marcato rischio (40%) di non raggiungere il target quando trattati con ipoglicemizzanti orali, soprattutto METFORMINA e SULFANILUREE

Evidenze suggestive, ma di scarso
impatto!!



CONGRESSO
REGIONALE CALABRIA
SID - AMD
2022



SID
Società Italiana
di Diabetologia



T-HOTEL LAMEZIA TERME
25-26 NOVEMBRE 2022

Grazie!