

NON 1, NON 2: MODY

La gestione in ambulatorio

Dr.ssa CAMILLA TINARI

ASST FATEBENEFRATELLI-SACCO

SSD DIABETOLOGIA

Disclosure

Dichiaro di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche: Abbott, Aurora Biofarma

How Much Is Under Water?



MODY



Maturity
Onset
Diabetes of the
Young



CASO CLINICO

Febbraio 2023 – Prima visita c/o Ambulatorio Diabetologia

Laura, 25 anni



Diabete mellito tipo 1 noto dall'età di 15 anni, esordito con marcata iperglicemia e glicosuria in assenza di chetoacidosi. Da allora posta in terapia insulinica multiniettiva (fino ad ora seguita in altra Regione). Compenso glicemico negli anni sempre molto variabile con HbA1c comprese tra 6% e 8%.

Una recente gravidanza con parto a termine senza complicanze. In allattamento.

A. Familiare: positiva per DM (madre e nonna materna)

A. Fisiologica: non fumatrice, non note allergie, lavora come insegnante, dieta normovariata, attività fisica modesta

CASO CLINICO

Febbraio 2023 – Prima visita c/o Ambulatorio Diabetologia



Laura, 25 anni

Terapia in corso: insulina glargine U300 6 UI, insulina lispro 2+ 3+ 3 UI.

La paziente riferisce scarsa compliance terapeutica (mancata somministrazione di terapia insulinica per diversi giorni), frequenti ipoglicemie. Utilizzava FGM fino ad un mese fa

EO: Peso 66 kg, altezza 1,60 m², BMI 25 kg/m²

PA 110/60 mmHg. EO cardiopolmonare nella norma, addome trattabile.

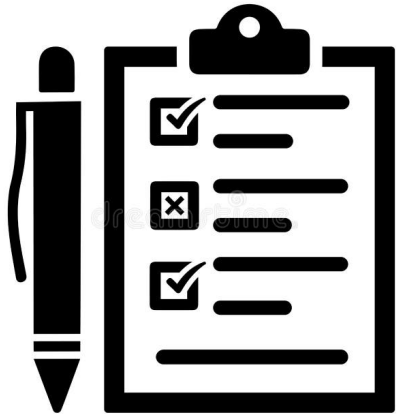
Esami ematici: HbA1c 6,8 %, glicemia 160 mg/dL, trigliceridi 50 mg/dl, cLDL 35 mg/dL, S-creatinina 0.64 mg/dL, es urine glucosio ++

↘ **Si posiziona sensore FGM**

↘ **Si richiede dosaggio di c peptide e screening per autoimmunità**

CASO CLINICO

Marzo 2023 – Visita di controllo



La paziente torna in ambulatorio con gli esami richiesti:

- Glicemia 180 mg/dl
- C peptide 2,15 ng/mL (0,8-3,10 ng/mL)
- Ab anti GAD, anti IA-2, anti insulina, anti ZnT8 negativi

CASO CLINICO

Marzo 2023 – Visita di controllo

Tempo in cui il sensore è attivo: **82%**

Intervalli e target per		Diabete tipo 1 o tipo 2
Intervalli di glucosio		Target % di letture (Ora/Giorno)
Intervallo stabilito 70-180 mg/dL		Superiore a 70% (16h 48min.)
Inferiore a 70 mg/dL		Inferiore a 4% (58min.)
Inferiore a 54 mg/dL		Inferiore a 1% (14min.)
Superiore a 180 mg/dL		Inferiore a 25% (6h)
Superiore a 250 mg/dL		Inferiore a 5% (1h 12min.)
Ogni aumento del 5% del tempo nell'intervallo (70-180 mg/dL) è clinicamente vantaggioso.		

Valore medio del glucosio **130** mg/dL

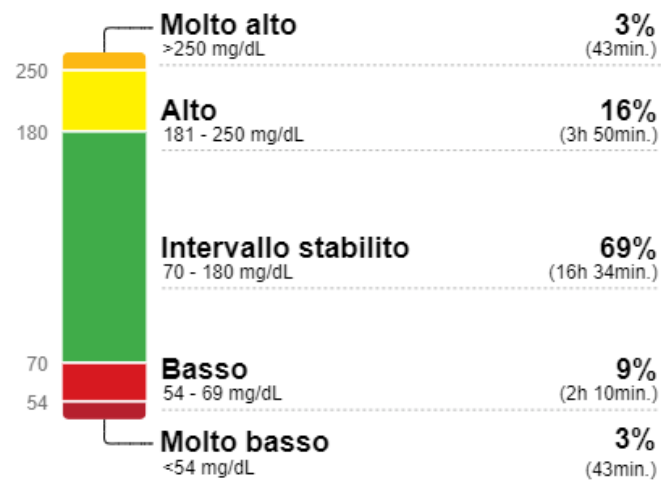
Indicatore di gestione del glucosio (GMI) **6,4% o 47** mmol/mol

Variabilità del glucosio **40,2%**

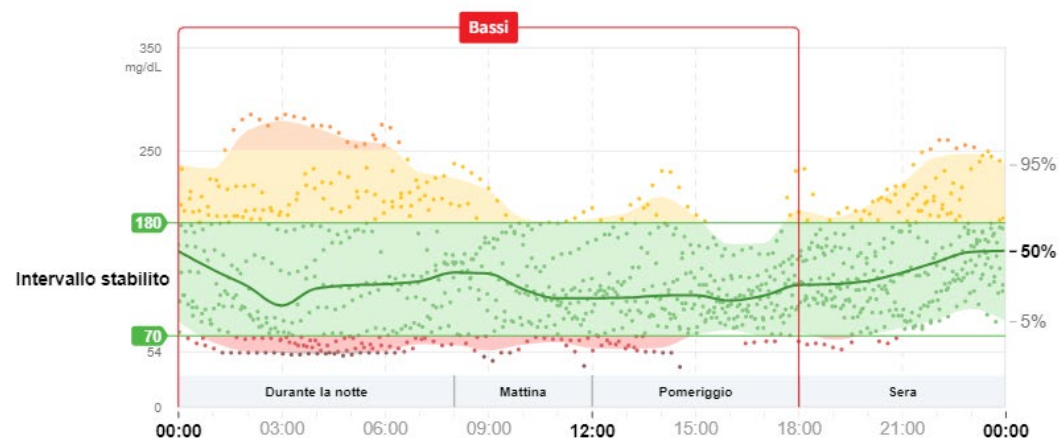
Definito come percentuale del coefficiente di variazione (%CV); obiettivo $\leq 36\%$

- ✓ Pasti irregolari
- ✓ Frequenti ipoglicemie (soprattutto dopo i pasti)
- ✓ A volte mancata somministrazione dei boli di insulina rapida

TEMPO NEGLI INTERVALLI



Andamento glicemico (14 Giorni)



NON 1

- ✓ Autoimmunità negativa
- ✓ NO chetoacidosi dopo diversi giorni senza terapia insulinica
- ✓ C peptide conservato



NON 2

- ✓ Insorgenza del diabete in età giovanile
- ✓ NO sindrome metabolica



MODY?

- ✓ Età di insorgenza < 25 aa
- ✓ Ereditarietà autosomica dominante (madre e nonna materna con DM insorto in giovane età)
- ✓ Assenza di autoimmunità

MODY PROBABILITY CALCULATOR (MPC)

The Exeter Diabetes App provides information on diagnosing and treating subtypes of diabetes

MODY Calculator

Tests for Diabetes Subtypes

Type 1/Type 2
Diabetes Classification

Treatment decisions
in Type 2 diabetes

Information about the app/calculators

Strumento validato nel 2012 su pazienti europei < 35 aa

✓ VPP 25%

✓ Sensibilità 91% vs 72% dei soli criteri età < 25aa, familiarità

✓ Specificità 94% vs 91% dei soli criteri età < 25aa, familiarità

MODY Probability Calculator

Age at diagnosis (years)

15

✓

Sex

☐ Male ☒ Female

Currently treated with insulin **or** tablets

☒ Yes ☐ No

Time to insulin treatment (if currently treated with insulin)

☐ Not currently treated with insulin
☒ Within 6 months of diagnosis
☐ Over 6 months after diagnosis

BMI (kg/m²)

25

✓

HbA1c (%) or

6.8

✓

Current Age (years)

25

✓

Parent affected with diabetes

☒ Yes ☐ No

Ethnicity

☒ White ☐ Non-white

Other

☐ Renal cysts
☐ Deafness
☐ Partial lipodystrophy
☐ Severe Insulin Resistance in absence of obesity
☐ Severe obesity with other syndromic features

MODY Results

Based on the clinical features entered into the calculator, the probability of your patient having MODY is

49.4% (a 1 in 2 chance of having MODY)

As your patient is treated with insulin, they may benefit from testing C-peptide and islet autoantibodies prior to diagnostic molecular genetic testing for MODY.

If C-peptide is $<200\text{pmol/L}$ then the patient will have $<1\%$ chance of MODY.

If the patient tests positive for islet autoantibodies, they will have a $<1\%$ chance of MODY.

If the patient has a C-peptide $>200\text{pmol/L}$, then the probability of MODY will increase substantially.



C-peptide and antibody testing

- ➔ Si richiede test genetico per ricerca mutazioni indicative per MODY
- ➔ Si riduce dosaggio insulinico: si sospendono boli di insulina rapida a colazione e cena, si riduce bolo di insulina rapida a pranzo e le unità di insulina basale

CASO CLINICO

Risultati del test genetico (dopo circa 5 settimane): MODY 3

Gene name	Gene full name	Relative prevalence
<i>GCK</i>	Glucokinase	Common (30-70% of MODY)
<i>HNF1A</i>	Hepatocyte nuclear factor-1 homeobox A	Common (30-70% of MODY)
<i>HNF4A</i>	Hepatocyte nuclear factor-4 homeobox A	5-10% of MODY
<i>HNF1B</i>	Hepatocyte nuclear factor-1 homeobox B	5-10% of MODY
<i>ABCC8</i>	ATP-binding cassette C8	Rare: < 1% of MODY
<i>KCNJ11</i>	Inward-rectifying potassium channel J11	Rare: < 1% of MODY
<i>INS</i>	Insulin	Rare: < 1% of MODY
<i>PDX1</i>	Pancreas/duodenum homeobox-1	Very rare
<i>NEUROD1</i>	Neurogenic differentiation-1	Very rare
<i>CEL</i>	Cholesteryl-ester lipase	Very rare
<i>KLF11</i>	Krüppel-like factor 11	Very rare
<i>PAX 4</i>	Paired homeobox 4	Very rare
<i>BLK</i>	B-lymphoid tyrosine kinase	Very rare
<i>APPL1</i>	Adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH Domain, and leucine zipper-containing 1	Very rare

Other sites of expression:

Liver, kidney, colon, small intestine, stomach

CASO CLINICO

MODY 3

MODY type Gene (gene location)	Protein function	Age at onset	Phenotype	Treatment
MODY3 <i>HNF1A</i> (12q24.31)	Transcription factor	< 25 years	Decreased insulin secretion; high risk of microvascular complications; low glucose renal threshold	Sulphonylureas (additional meglitinides, GLP-1 RA, SGLT- 2 inhibitors), insulin



A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin

Maggie H Shepherd ^{1 2}, Beverley M Shields ³, Michelle Hudson ³, Ewan R Pearson ⁴, Christopher Hyde ⁵, Sian Ellard ^{3 6}, Andrew T Hattersley ³, Kashyap A Patel ³; UNITED study

Conclusions/interpretation: In participants with GCK-MODY, treatment cessation was universally successful, with no change in HbA_{1c} at follow-up. In those with HNF1A/HNF4A-MODY, a shorter diabetes duration, lower HbA_{1c} and lower BMI at genetic diagnosis predicted successful treatment with sulfonylurea/diet alone, supporting the need for early genetic diagnosis and treatment change. Our study suggests that, in individuals with HNF1A/HNF4A-MODY with a longer duration of diabetes (>11 years) at time of genetic test, rather than ceasing current treatment, a sulfonylurea should be added to existing therapy, particularly in those who are overweight or obese and have a high HbA_{1c}.

CASO CLINICO

Aprile 2023: Visita di controllo

Allo scarico dati FGM:

TIR **65%** vs 69%,

TBR **10%** (< 54 mg/dl 1% vs 3%) vs 12%

TAR **25%** (5% > 250 mg/dl vs 3%) vs 19%

CV 50%

Terapia in corso: Toujeo 5 UI, Humalog 2 UI prima di pranzo (saltuariamente anche prima di cena in base al tipo di pasto)

➔ Si consiglia di sospendere insulina e iniziare terapia con gliclazide RM 30 mg 1 cp/die

CASO CLINICO

Giugno 2023: Visita di controllo

Allo scarico dati FGM:

TIR **68%** vs 65%,

TBR **9%** (< 54 mg/dl 1%)

TAR **23%** (1% > 250 mg/dl vs 2%) vs 26%

Esami ematochimici: **HbA1c 7,3%**

Terapia in corso: Gliclazide RM 30 mg

La paziente lamenta persistenza di episodi ipoglicemici sintomatici.
Talvolta non assume la terapia prescritta per timore dell'ipoglicemia.

➔ **Si consiglia di iniziare terapia con dulaglutide 0,75 mg 1 in sc a settimana con graduale sospensione di gliclazide**

CASO CLINICO

Ottobre 2023: Visita di controllo

La terapia con dulaglutide è stata ben tollerata (eccetto per lieve senso di nausea nella prime settimane) e, dopo il primo mese, il dosaggio è stato aumentato a di 1,5 mg.

La terapia con gliclazide è stata sospesa dopo circa 2 settimane per persistenza di episodi ipoglicemici.

La paziente è compliant verso la nuova terapia

Allo scarico dati FGM:

TIR **88%**

TBR **2%** (< 54 mg/dl 0%)

TAR **10%** (1% > 250 mg/dl)

CV 36%

GMI 6,3%

Esami ematochimici: **HbA1c 6,5%**, glicemia 112 mg/dL, trigliceridi 55 mg/dl, cLDL 35 mg/dL, S-creatinina 0.64 mg/dL, es urine glucosio +

Peso: 61 kg, BMI 24 kg/m² (-5 kg)

CASO CLINICO

Settembre 2023- fino ad oggi

- ✓ Il compenso glicemico 1 anno dopo l'inizio della terapia con GLP1 RA si è mantenuto buono e soddisfacente (HbA1c comprese tra 6,3 e 7,1%)
- ✓ Non si sono più verificati episodi ipoglicemici.
- ✓ Il calo ponderale è stato complessivamente di 10 kg: peso attuale 55 kg (stabile), BMI 21,5 kg/m²
- ✓ La paziente assume regolarmente la terapia e riferisce notevole miglioramento della qualità di vita



TAKE HOME MESSAGES

- ✓ Il MODY sebbene sia una forma più rara di diabete mellito, ha una prevalenza ancora incerta e sottostimata per cui è una patologia da tenere sempre in considerazione nella nostra pratica ambulatoriale
- ✓ L'utilizzo di applicazioni come il *Mody probability Calculator* può essere uno strumento utile per il clinico nella selezione dei casi a rischio
- ✓ È importante fare una diagnosi di MODY il più precocemente possibile per impostare terapie e follow up appropriati e specifici nonché per estendere i test diagnostici ai familiari

THE DARK SIDE OF DIABETES



**Grazie
per
l'attenzione**