



**SID**

Società Italiana  
di Diabetologia



# QUANDO IL MODY SI CELA NEL DIABETE TIPO 1 o TIPO 2: L'IMPORTANZA DEL SOSPETTO CLINICO E LA CRITICITÀ DELLA DIAGNOSI



***Dott. Paolo Prontera***

SSD Neonatologia e Diagnostica Prenatale – CRR Genetica Medica  
Dipartimento Materno-Infantile  
Azienda Ospedaliera di Perugia

*Assisi, 18-19 Novembre 2022*

# CLASSIFICAZIONE

1. DIABETE MELLITO TRANSITORIO NEONATALE (DMTN)

2. DIABETE MELLITO PERMANENTE (DMPN)

3. DIABETE MELLITO

## Clinical Question

Can we reduce delays in correctly assigning a diagnosis of monogenic diabetes?

4. MATURITY-ONSET DIABETE (MODY)

5. DIABETE MELLITO TIPO 2 (DM2)

Il MODY rappresenta il 2% circa delle cause di Diabete, ma si stima che nell'80% dei casi sia misdiagnosticato con DM1 o DM2.

# DIABETE MELLITO TRANSITORIO NEONATALE (DMTN)

---

Il diabete neonatale è transitorio in circa il 50% dei casi, ma dopo un periodo intermedio di normale tolleranza al glucosio, il 50-60% di questi pazienti sviluppa un diabete permanente (età media di 14 anni).

LA PRINCIPALE CAUSA GENETICA DEL DMTN SONO DIFETTI DI IMPRINTING DEL CROMOSOMA 6, TUTTAVIA POSSONO ESSERE ANCHE PRESENTI MUTAZIONI IN SINGOLI GENI QUALI:

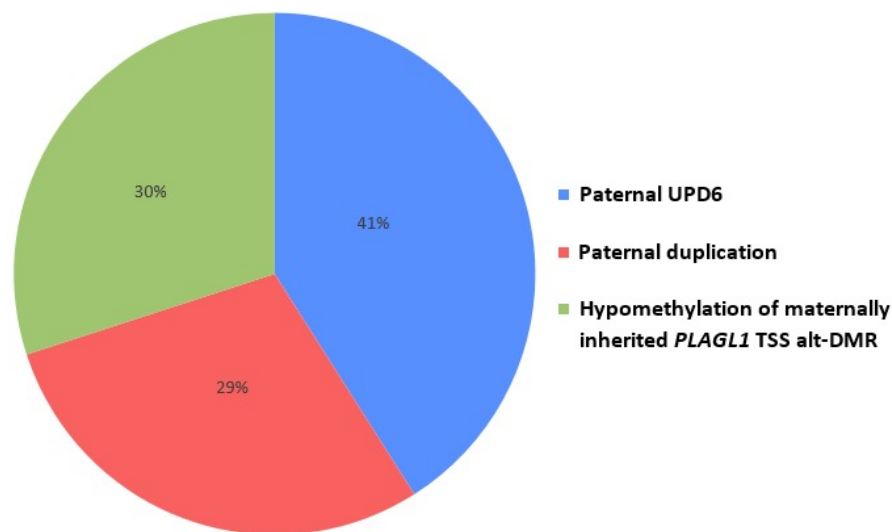
KCNJ11, ABCC8, INS, GCK, PDX1, HNF1B, EIF2AK3, FOXP3, PTF1A, RFX6, GLIS3, GATA6.

LA PATOGENESI DEL DIABETE MEDIATO DA DIFETTI DI IMPRINTING NON E' CHIARA, LE IPERGLICEMIE SONO COMUNQUE SECONDARIE A DEFICT TRANSITORIO DI INSULINA.

Circa il 70% dei casi è dovuto ad anomalie dell'imprinting al locus cromosomico 6q24, con conseguente sovra-espressione di geni paterni, come i geni *PLAGL1/ZAC* e *HYMAI*. Questo può avvenire per:

- UPD6pat
- Duplicazione della regione cromosomica 6q24
- Perdita dell'imprinting dei geni metilati materni sul cromosoma 6.

La maggior parte dei casi rimanenti è causata da mutazioni nei canali K<sub>atp</sub> (*KCNJ11*), gene implicato anche nel DMN Permanente.



PER LA DIAGNOSI MOLECOLARE L'ANALISI DI SEQUENZIAMENTO E' INEFFICACE

TEST DI METILAZIONE: UPD6/IPOMETILAZIONE

ARRAY-CGH: MICRODUPLICAZIONI PATERNE

## LA FORMA PIU' COMUNE DI DMNT (6q) E' CLINICAMENTE CARATTERIZZATA DA:

---

-IUGR

-DIABETE NEONATALE COMPARE NELLE PRIME SETTIMANE, DI SOLITO SI RISOLVE ENTRO I TRE MESI, RARAMENTE SUPERA L'ANNO DI ETA'

- EPISODI DI IPERGLICEMIA POSSONO COMPARIRE IN ETA' PEDIATRICA, E UNA PERCENTUALE NON TRASCURABILE (20-50%) DEI PAZIENTI SVILUPPANO UN DIABETE PERMANENTE CHE INIZIA IN GIOVANE ETA'

- IN ALCUNI CASI ASSOCIATO A MACROGLOSSIA E ERNIA OMBELICALE

I pazienti con DMNTs sono sensibili all'insulina e rispondono con una crescita rapida e notevole dopo poche settimane di trattamento.

La progressiva riduzione della dose di insulina necessaria per controllare la glicemia, evitando l'ipoglicemia, preannuncia l'inizio della remissione.

Nei pazienti con DMTN oltre all'ipometilazione del DMR materno del cromosoma 6q24, può esserci ipometilazione di altri loci in tutto il genoma, nell'ambito di una sindrome da Difetti Multipli dell'Imprinting (DMI).

Il DMI si verifica anche nella sindrome di Beckwith-Wiedemann e questo spiega la macroglossia, l'ernia ombelicale e diverse anomalie congenite descritte in TNDM1.

Le varianti patogene ZFP57 bialleliche rappresentano quasi la metà di TNDM-DMI.

Molecular Genetic Testing Used in 6q24-Related Transient Neonatal **Diabetes Mellitus** (TNDM)

| Method                                                     |                                                                          | Pathogenic Variants/Alterations Detected                                                       | Proportion of 6q24-TNDM Alterations Detected |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Methylation analysis <sup>1</sup>                          |                                                                          | Hypomethylation within the 6q24 DMR region including <a href="#">imprinting</a> center defects | 100% <sup>2</sup>                            |
| Microarray (SNP based)                                     |                                                                          | Duplication of 6q24, UPD6 <sup>3</sup>                                                         | ~70%                                         |
| UPD studies <sup>4</sup>                                   |                                                                          | UPD6                                                                                           | ~41%                                         |
| Targeted <a href="#">duplication</a> analysis <sup>5</sup> |                                                                          | Duplication of 6q24                                                                            | ~29% <sup>6</sup>                            |
| Single-gene testing                                        | Sequence analysis <sup>7</sup>                                           | <i>ZFP57</i> pathogenic variants <sup>8</sup>                                                  | 9% <sup>9</sup>                              |
|                                                            | Gene-targeted <a href="#">deletion/duplication analysis</a> <sup>5</sup> | <i>ZFP57</i> intragenic <a href="#">deletion</a> or <a href="#">duplication</a>                | None reported                                |

# DIABETE MELLITO NEONATALE PERMANENTE (DMNP)

---

Il diabete mellito neonatale permanente è caratterizzato dall'insorgenza di iperglicemia entro i primi sei mesi di vita (età media: 7 settimane; intervallo: dalla nascita a 26 settimane). Il diabete mellito è associato a carenza di insulina parziale o completa.

Le manifestazioni cliniche al momento della diagnosi comprendono ritardo della crescita intrauterina, iperglicemia, glicosuria, poliuria osmotica, grave disidratazione.

La terapia con insulina corregge l'iperglicemia e si traduce in un recupero della crescita. Il decorso del PNDM varia in base al genotipo.

## DIAGNOSI SOSPETTA:

- Iperglicemia persistente (concentrazione di glucosio plasmatico >150-200 mg/dL) nei bambini di età inferiore ai sei mesi
- Caratteristiche tipiche del diabete mellito (es. glicosuria, chetonuria, iperchetonemia)
- Insulina plasmatica e peptide C bassi o non rilevabili rispetto all'iperglicemia
- Bassa elastasi fecale e grasso fecale elevato nei bambini con aplasia o ipoplasia pancreatica
- Ipoplasia pancreatica identificata all'esame ecografico, TC o risonanza magnetica

### Molecular Genetic Testing Used in Permanent Neonatal **Diabetes Mellitus**

| Gene <sup>1</sup>     | Proportion of Permanent Neonatal Diabetes Mellitus Attributed to Pathogenic Variants in Gene | Proportion of Pathogenic Variants <sup>2</sup><br>Detectable by Method |                                                                          |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                                                                              | Sequence analysis <sup>3</sup>                                         | Gene-targeted <a href="#">deletion/duplication analysis</a> <sup>4</sup> |
| <i>ABCC8</i>          | 19% <sup>5</sup>                                                                             | 100%                                                                   | None reported <sup>7</sup>                                               |
| <i>GCK</i>            | 4% <sup>8</sup>                                                                              | 100%                                                                   | None reported <sup>7</sup>                                               |
| <i>INS</i>            | 20% <sup>9</sup>                                                                             | >99%                                                                   | 1 family <sup>10</sup>                                                   |
| <i>KCNJ11</i>         | 30% <sup>11</sup>                                                                            | 100%                                                                   | None reported <sup>7</sup>                                               |
| <i>PDX1</i>           | <1% <sup>12</sup>                                                                            | 100%                                                                   | None reported <sup>7</sup>                                               |
| Unknown <sup>13</sup> |                                                                                              | NA                                                                     |                                                                          |



## DMPN PERMANENTE DA MUTAZIONI IN *KCNJ11* (AUT DOM)

Sebbene la maggior parte degli individui con varianti patogene in *KCNJ11* abbia il diabete isolato, il 20% ha caratteristiche neurologiche associate, chiamate sindrome DEND (ritardo dello sviluppo, epilessia e diabete mellito neonatale) [Hattersley et al 2006]. Una forma più lieve, chiamata sindrome DEND intermedia, si presenta con un ritardo dello sviluppo meno grave e senza epilessia.

Negli individui con varianti patogene *KCNJ11*, il trattamento con **sulfoniluree** corregge l'iperglicemia [Pearson et al 2006] e può invertire alcune delle manifestazioni neurologiche [Hattersley & Ashcroft 2005, Slingerland et al 2006]. Le manifestazioni neurologiche potrebbero essere prevenute da un trattamento precoce con questi agenti [Greeley et al 2010].

## **MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)**

Il MODY è un gruppo di malattie ereditarie caratterizzate da diabete mellito non autoimmune che di solito si manifestano nell'adolescenza o nella giovane età adulta. Una diagnosi clinica di MODY può essere sospettata in soggetti con:

- ✓ **Diabete ad esordio precoce nell'adolescenza o nella giovane età adulta (<35 anni);**
- ✓ **Caratteristiche atipiche per DM1, tra cui: assenza di autoanticorpi delle isole pancreatiche [McDonald et al 2011a]**
- ✓ **Evidenza della produzione endogena di insulina oltre il periodo della luna di miele (cioè 3-5 anni dopo l'inizio del diabete)**
- ✓ **Peptide C misurabile in presenza di iperglicemia (peptide C  $\geq 0,60$  ng/mL o 0,2 nmol/L) [Besser et al 2011, Ludvigsson et al 2012]**
- ✓ **Basso fabbisogno di insulina per il trattamento (cioè <0,5 U/kg/giorno)**
- ✓ **Mancanza di chetoacidosi quando l'insulina viene omessa dal trattamento**

# **MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY)**

- ✓ Caratteristiche atipiche per il diabete mellito di tipo 2, tra cui: Esordio del diabete prima dei 45 anni, assenza di obesità significativa, assenza di acanthosis nigricans, livelli normali di trigliceridi e/o colesterolo
- ✓ Iperglicemia a digiuno lieve e stabile che non progredisce o non risponde in modo apprezzabile alla terapia farmacologica
- ✓ Estrema sensibilità alle sulfoniluree
- ✓ Caratteristiche extrapancreatiche (ad es. cisti renali → HNF1B)
- ✓ Una storia familiare di diabete o personale di diabete neonatale o ipoglicemia neonatale

Una storia familiare di diabete coerente con ereditarietà **autosomica dominante** che contrasta con quanto può vedersi nelle famiglie con diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2 nei seguenti modi:

- **Il diabete di tipo 1** può essere familiare ma è spesso sporadico: **solo il 2%-6%** degli individui con diabete di tipo 1 ha un genitore affetto [Harjutsalo et al 2010].
- **Il diabete di tipo 2 è spesso familiare**: gli alleli di rischio condivisi e l'ambiente condiviso possono portare all'insorgenza del diabete di tipo 2 in più membri della famiglia. Ma ha età d'esordio >45 anni

# CAUSE GENETICHE DI MODY

---

**Ad oggi sono noti 14 geni causa di MODY, non si conoscono ancora tutti.**

Le quattro cause più comuni di MODY sono le seguenti:

**GCK-MODY (MODY2) e HNF1A-MODY (MODY3), ciascuno dei quali rappresenta il 30%-60% di tutti i MODY.**

La prevalenza di GCK-MODY è stata stimata in 1:1.000 individui [Chakera et al 2014]; tuttavia, tra tutte le cause di MODY, la prevalenza di GCK-MODY è più alta in alcuni paesi (Stati Uniti, Germania, Italia, Francia e Spagna) [Estalella et al 2007, Schober et al 2009, Carmody et al 2016].

**HNF4A-MODY (MODY1) e HNF1B-MODY (MODY5), insieme rappresentano circa il 10% di tutti i MODY**

## Test di laboratorio:

GCK-MODY, i livelli sierici di glucosio e di emoglobina A1c (HbA1c) possono aiutare con la diagnosi perché rientreranno nei seguenti valori:

**-Glicemia a digiuno.** Intervallo tipico 99-144 mg/dL (5,49-7,99 mmol/L)  
[Ellard et al 2008]

**- HbA1c.** Intervallo tipico 5,6%-7,3% (38-56 mmol/mol) all'età  $\leq 40$  anni e 5,9%-7,6% (41-60 mmol/mol) all'età  $>40$  anni [Steele et al 2013]

**GCK-MODY (MODY2)** è caratterizzata da iperglicemia a digiuno lieve e stabile (5,5-8,0 mmol/L; 99-144 mg/dL) presente alla nascita.

La funzione delle cellule beta mostra un deterioramento minimo con l'aumentare dell'età (come nella popolazione generale).

Gli individui affetti sono generalmente asintomatici e l'iperglicemia viene spesso rilevata durante gli esami medici di routine, come durante la gravidanza o lo screening familiare quando si sospetta MODY. Le complicanze legate al diabete sono estremamente rare.

Il trattamento è utile in corso di gravidanza, soprattutto per feto NON portatore di mutazione GCK (rischio iperinsulinismo e macrosomia fetale).

**HNF1A-MODY (MODY3)** è associato all'insorgenza del diabete nella tarda adolescenza o nella prima età adulta.

Tipicamente nella prima adolescenza, la tolleranza al glucosio è normale [Lorini et al 2009]. Tuttavia, prima di sviluppare il diabete conclamato, gli eterozigoti HNF1A hanno una marcata disfunzione progressiva delle cellule  $\beta$ , una maggiore sensibilità all'insulina e glicosuria [Stride et al 2005].

**HNF1B-MODY (MODY5, o sindrome delle cisti renali e del diabete [RCAD])** è una malattia multisistemica in cui il coinvolgimento renale è più comune del diabete. Le manifestazioni renali possono includere difetti strutturali evidenti alla nascita e difetti funzionali ad esordio tardivo.

**HNF4A-MODY (MODY1).** Un doppio fenotipo si osserva in HNF4A-MODY:

- un fenotipo MODY classico oppure
- alcuni individui hanno un'ipoglicemia iperinsulinemica transitoria nel periodo neonatale, seguita successivamente da diabete nella tarda adolescenza o nell'età adulta. La natura e la tempistica della transizione rimangono poco definite [Bacon et al 2016a].



| Gene<br>(Locus<br>Name)                  | % of All<br>MODY        | Clinical Features                                                                                                                                             | Frequency of<br>Microvascular<br>Complications | References /<br>Selected OMIM Links                                                                   |
|------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>ABCC8</i> <sup>1, 2</sup><br>(MODY12) | <1%                     | Similar to <i>HNF1A</i> - & <i>HNF4A</i> -<br>MODY <sup>3</sup>                                                                                               | Unknown                                        | <a href="#">Bowman et al [2012]</a> / <a href="#">600509</a>                                          |
| <i>APPL1</i><br>(MODY14)                 | <1% <sup>4</sup>        | Overweight/obesity in some                                                                                                                                    | Unknown                                        | <a href="#">Prudente et al [2015]</a> / <a href="#">616511</a>                                        |
| <i>BLK</i><br>(MODY11)                   | <1% <sup>5</sup>        | Overweight/obesity in some                                                                                                                                    | Unknown                                        | <a href="#">Kim et al [2004]</a> , <a href="#">Borowiec et al [2009]</a> / <a href="#">613375</a>     |
| <i>CEL</i><br>(MODY8)                    | <1% <sup>6</sup>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatic atrophy → exocrine pancreatic insufficiency</li> <li>• Fibrosis &amp; lipomatosis → diabetes</li> </ul>   | Unknown                                        | <a href="#">Raeder et al [2006]</a> , <a href="#">Johansson et al [2011]</a> / <a href="#">609812</a> |
| <i>GCK</i><br>(MODY2)                    | 30%-50% <sup>7, 8</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stable, mild fasting hyperglycemia at birth</li> <li>• Typically asymptomatic; diagnosis often incidental</li> </ul> | Rare <sup>9</sup>                              | <a href="#">Froguel et al [1993]</a> , <a href="#">Pearson et al [2001]</a> / <a href="#">125851</a>  |

| Gene<br>(Locus<br>Name)              | % of All<br>MODY             | Clinical Features                                                                                                                                                                                                                                     | Frequency of<br>Microvascular<br>Complications | References /<br>Selected OMIM Links                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>HNF1A</i> <sup>3</sup><br>(MODY3) | 30%-65% <sup>7, 10, 11</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transient neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia in some</li> <li>• Progressive insulin secretory defect</li> <li>• OGTT frequently needed to make an early diagnosis</li> <li>• Renal glycosuria</li> </ul> | Common <sup>12</sup>                           | <a href="#">Stride et al [2005]</a> / <a href="#">600496</a>                                                                                                                                           |
| <i>HNF1B</i><br>(MODY5)              | <5% <sup>13</sup>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• IUGR</li> <li>• Renal anomalies</li> <li>• Urogenital tract anomalies</li> <li>• Pancreatic hypoplasia</li> </ul>                                                                                            | Common <sup>12</sup>                           | <a href="#">Montoli et al [2002]</a> ,<br><a href="#">Bellanné-Chantelot et al [2004]</a> ,<br><a href="#">Ullinski et al [2006]</a> ,<br><a href="#">Faguer et al [2011]</a> / <a href="#">137920</a> |

| Gene<br>(Locus<br>Name)                   | % of All<br>MODY     | Clinical Features                                                                                                                                                                                                       | Frequency of<br>Microvascular<br>Complications | References /<br>Selected OMIM Links                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>HNF4A</i> <sup>2</sup><br>(MODY1)      | 5%-10% <sup>14</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Birth weight &gt;800 g above normal</li> <li>• Transient neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia common<sup>15</sup></li> <li>• Progressive insulin secretory defect</li> </ul> | Common <sup>12</sup>                           | <a href="#">Fajans et al [2001]</a> , <a href="#">Pearson et al [2005]</a> , <a href="#">Pearson et al [2007]</a> , <a href="#">Shields et al [2010]</a> / <a href="#">125850</a> |
| <i>INS</i> <sup>1</sup><br>(MODY10)       | <1%                  |                                                                                                                                                                                                                         | Unknown                                        | <a href="#">Edghill et al [2008a]</a> , <a href="#">Meur et al [2010]</a> / <a href="#">613370</a>                                                                                |
| <i>KCNJ11</i> <sup>1, 2</sup><br>(MODY13) | <1%                  | Similar to <i>HNF1A</i> -MODY & <i>HNF4A</i> -MODY <sup>3</sup>                                                                                                                                                         | Unknown                                        | <a href="#">Bonnetfond et al [2012]</a> , <a href="#">Liu et al [2013]</a> / <a href="#">616329</a>                                                                               |
| <i>KLF11</i><br>(MODY7)                   | <1% <sup>5</sup>     |                                                                                                                                                                                                                         | Unknown                                        | <a href="#">Neve et al [2005]</a> , <a href="#">Fernandez-Zapico et al [2009]</a> / <a href="#">610508</a>                                                                        |

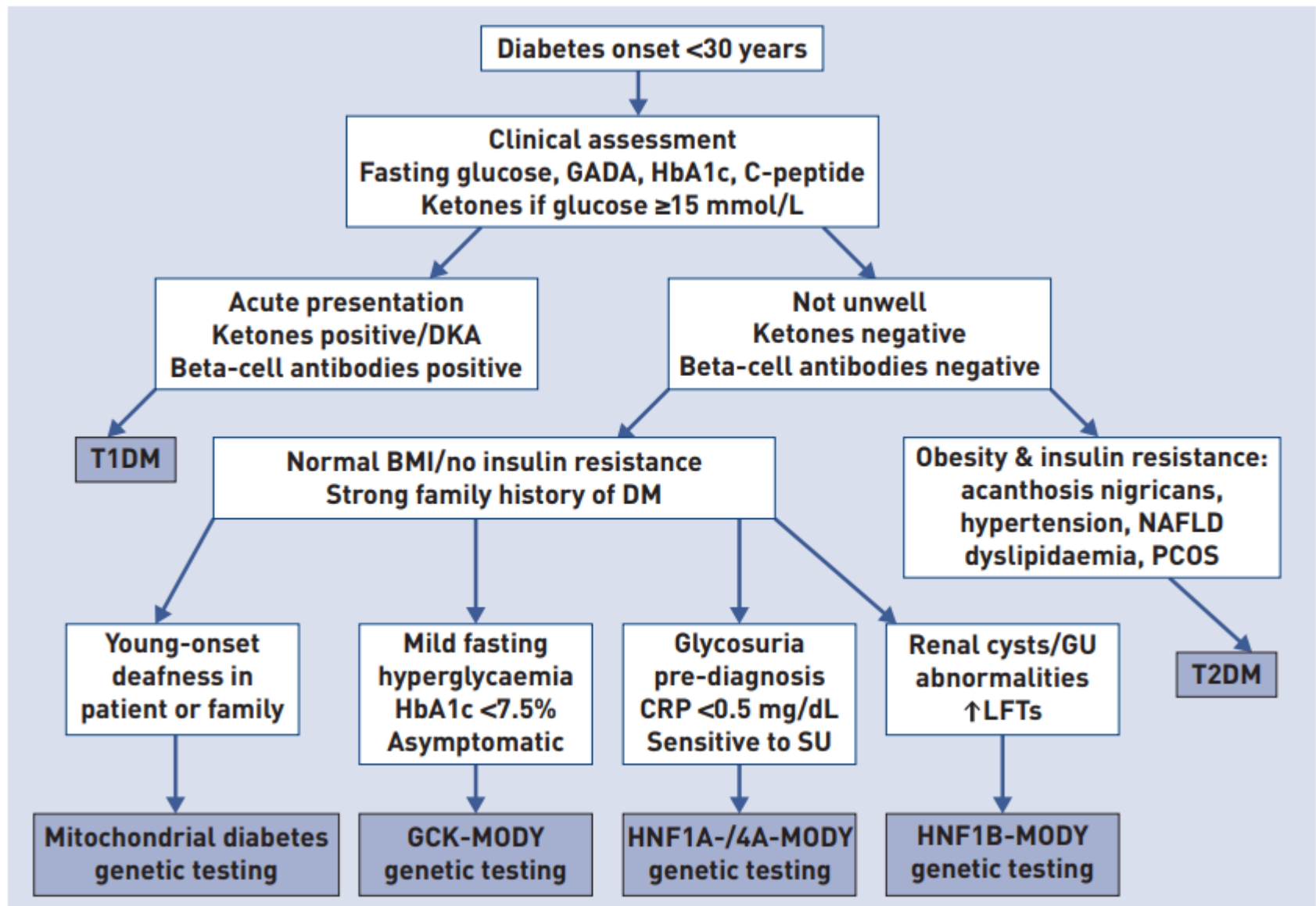
| Gene<br>(Locus<br>Name)             | % of All<br>MODY | Clinical Features          | Frequency of<br>Microvascular<br>Complications | References /<br>Selected OMIM Links                                                                                                                |
|-------------------------------------|------------------|----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>NEUROD1</i><br>(MODY6)           | <1% <sup>5</sup> | Overweight/obesity in some | Unknown                                        | <a href="#">Malecki et al [1999]</a> ,<br><a href="#">Kristinsson et al [2001]</a> /<br><a href="#">606394</a>                                     |
| <i>PAX4</i><br>(MODY9)              | <1% <sup>5</sup> |                            | Unknown                                        | <a href="#">Mauvais-Jarvis et al [2004]</a> ,<br><a href="#">Plengvidhya et al [2007]</a> /<br><a href="#">612225</a>                              |
| <i>PDX1</i> <sup>1</sup><br>(MODY4) | 1% <sup>5</sup>  | Overweight/obesity in some | Unknown                                        | <a href="#">Wright et al [1993]</a> , <a href="#">Stoffers<br/>et al [1997]</a> , <a href="#">Fajans et al<br/>[2010]</a> / <a href="#">606392</a> |

**L'approccio diagnostico genetico nel sospetto di MODY si avvale di sequenziamenti massivi in parallelo (NGS) di pannelli genici.**

**Table 1. Comparison of main types of monogenic diabetes with type 1 and type 2 diabetes**

| Feature                                      | HNF1A-/4A-MODY                        | HNF1B-MODY                                            | GCK-MODY                                       | T1DM                                  | T2DM                                       |
|----------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| Typical age at diagnosis                     | 10–45 years                           | 10–45 years                                           | Birth onwards                                  | 1–30 years                            | After 25 years                             |
| Ketonaemia/<br>diabetic<br>ketoacidosis      | Very rare                             | Very rare                                             | Would not be<br>predicted to occur             | Common                                | Rare except in<br>ketosis-prone<br>subtype |
| First-degree<br>relative with DM             | Reported in<br>50–60%                 | Around 50% (high<br>rate of spontaneous<br>mutations) | Often undiagnosed<br>or reported as<br>IGT/GDM | 2–4%                                  | Around 50%                                 |
| Insulin<br>resistance/<br>obesity            | Same as<br>non-diabetic<br>population | Same as<br>non-diabetic<br>population                 | Same as<br>non-diabetic<br>population          | Same as<br>non-diabetic<br>population | Common                                     |
| Beta-cell<br>antibodies                      | Negative                              | Negative                                              | Negative                                       | Positive at<br>diagnosis in<br>80–90% | Negative                                   |
| C-peptide after<br>3 years from<br>diagnosis | Normal range                          | Normal range                                          | Normal range                                   | Low or<br>undetectable<br>in majority | High normal                                |
| First-line drug<br>treatment                 | Low-dose<br>sulphonylurea             | Metformin if renal<br>function allows                 | None                                           | Insulin                               | Metformin                                  |

*DM = diabetes mellitus. GCK = glucokinase. GDM = gestational diabetes mellitus. IGT = impaired glucose tolerance. MODY = maturity-onset diabetes of the young. T1DM = type 1 mellitus. T2DM = type 2 diabetes mellitus.*





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**



## 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 <200pmol/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 >200pmol/L, then the probability of MODY will increase substantially.

**C-peptide and antibody testing**

**A diagnosis of MODY must be confirmed by molecular genetic diagnostic testing.**

**Diagnostic testing for MODY**

**Diagnostic request form**

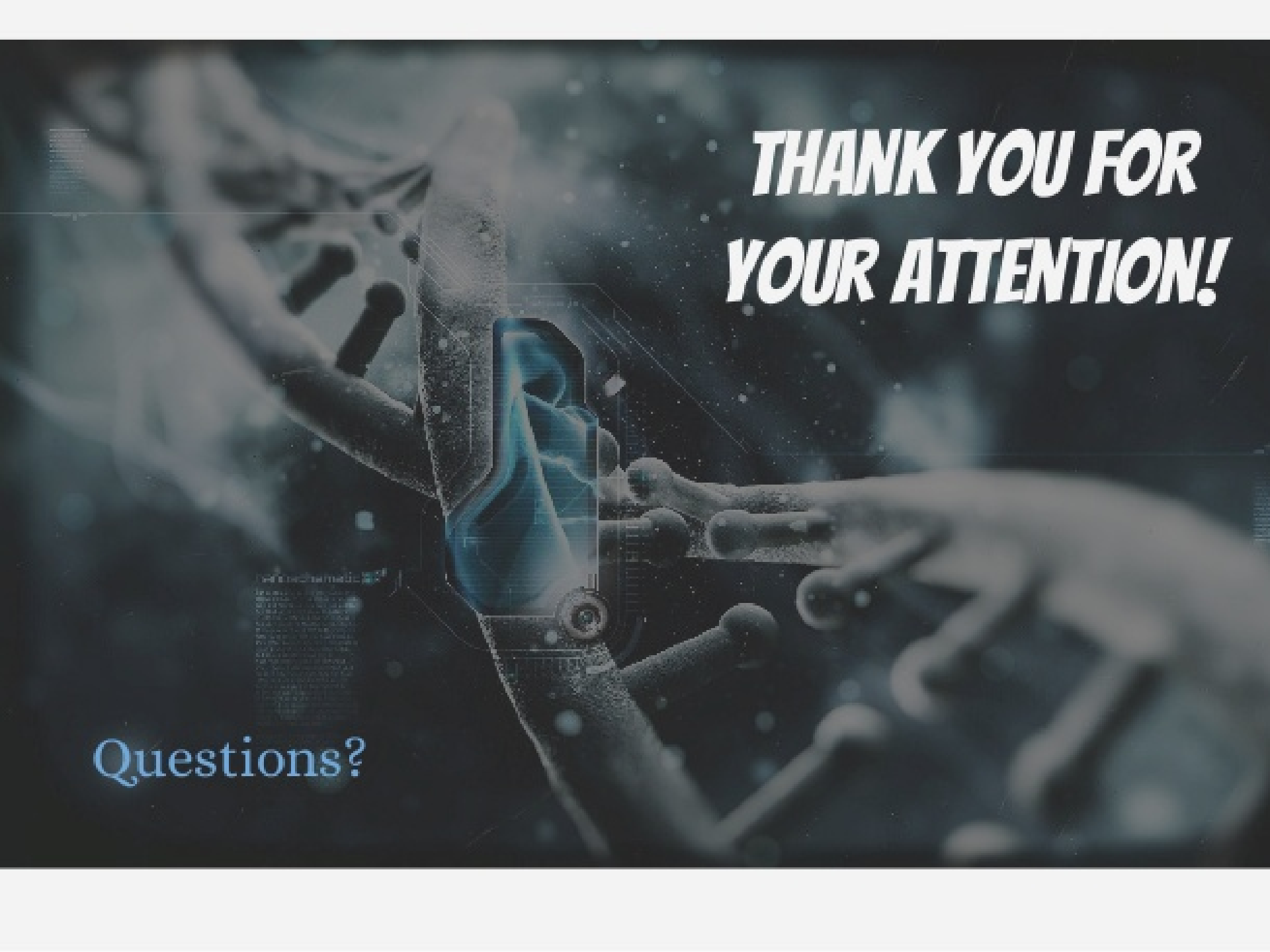
**Further information on MODY**

## **Clinical Question**

---

Can we reduce delays in  
correctly assigning a diagnosis  
of monogenic diabetes !





***THANK YOU FOR  
YOUR ATTENTION!***

Questions?

➤ J Clin Endocrinol Metab. 2021 May 13;106(6):1804-1810. doi: 10.1210/clinem/dgab056.

# Monogenic Causes in the Type 1 Diabetes Genetics Consortium Cohort: Low Genetic Risk for Autoimmunity in Case Selection

Luc Marchand<sup>1</sup>, Meihang Li<sup>2 1 3 4</sup>, Coralie Leblicq<sup>1</sup>, Ibrar Rafique<sup>1 5</sup>,  
Tugba Alarcon-Martinez<sup>1</sup>, Claire Lange<sup>1</sup>, Laura Rendon<sup>1</sup>, Emily Tam<sup>1</sup>,  
Ariane Courville-Le Bouyonnet<sup>1</sup>, Constantin Polychronakos<sup>1 4</sup>

Affiliations + expand

PMID: 33538814 PMCID: PMC8118360 DOI: 10.1210/clinem/dgab056

Clinical Trial

➤ J Pediatr Endocrinol Metab. 2019 Oct 25;32(10):1147-1153.

doi: 10.1515/jpem-2019-0261.

# Screening of monogenic autoimmune diabetes among children with type 1 diabetes and multiple autoimmune diseases: is it worth doing?

Veronika Strakova<sup>1</sup>, Lenka Elblova<sup>1</sup>, Matthew B Johnson<sup>2</sup>, Petra Dusatkova<sup>1</sup>,  
Barbora Obermannova<sup>1</sup>, Lenka Petruzelkova<sup>1</sup>, Stanislava Kolouskova<sup>1</sup>, Marta Snajderova<sup>1</sup>,  
Eva Fronkova<sup>3</sup>, Michael Svaton<sup>3</sup>, Jan Lebl<sup>1</sup>, Andrew T Hattersley<sup>2</sup>, Zdenek Sumnik<sup>1</sup>,  
Stepanka Pruhova<sup>1</sup>

Affiliations + expand

PMID: 31483759 DOI: 10.1515/jpem-2019-0261

## Overview: Genetic factors influencing onset of diabetes

### Introduction

- Key role of insulin in glucose metabolism

- Overview of genetics of diabetes

### Type 1 Diabetes

- Etiology

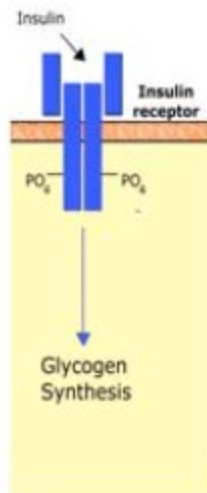
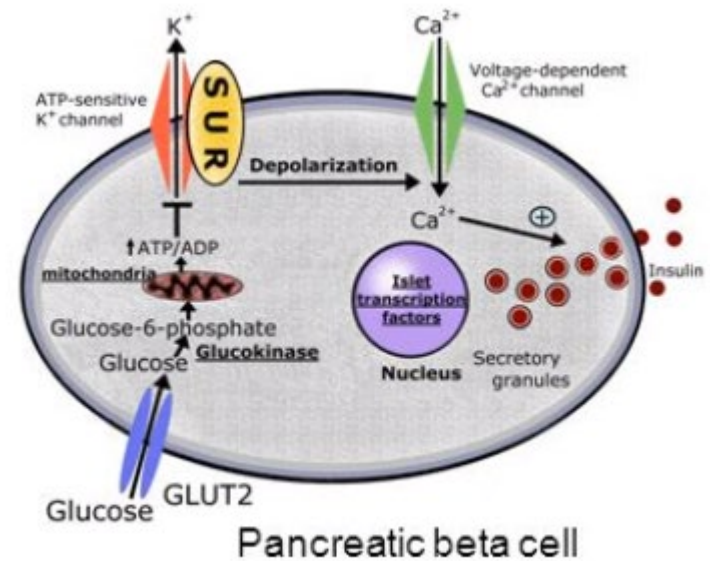
- Genetic contribution- MHCII polymorphisms

### Type 2 Diabetes

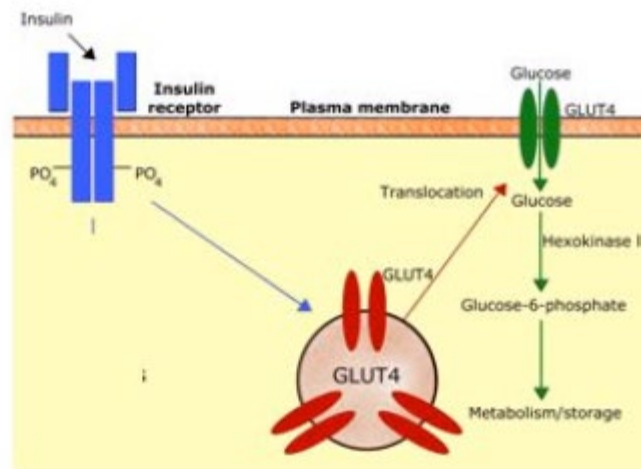
- Etiology

- Genetic contribution- monogenetic diseases

- Genetic contribution- multifactorial disease



Liver



Adipose tissue and skeletal muscle

## Why is genetics of diabetes important?

Diabetes has a significant genetic component

- Different frequency among ethnic groups
- Familial aggregation- close relatives have greater risk
- Monozygotic twins have higher risk than dizygotic

Identifying genes with variants (mutations or polymorphisms) that increase risk of diabetes is difficult because Type 1 and Type 2 Diabetes are complex diseases.

- Both environment/lifestyle and genetics contribute.
- Polygenic- multiple genes contribute
- Heterogenous- different sets of genetic variants can cause disease in different individuals

Identifying genetic variants that contribute to development of diabetes has led to understanding pathophysiology, targets for prevention and treatment.

Type 1 Diabetes does not show Mendelian pattern of inheritance, but does show familial aggregation.

### Familial Aggregation

| Relationship     | Proportion of shared risk alleles | Risk  |
|------------------|-----------------------------------|-------|
| Monozygotic twin | 1                                 | 40%   |
| Sibling          | 0.5                               | 7%    |
| unrelated        | -----                             | ~0.3% |

### Conclusions:

1. Genetic contribution because greater risk with greater genetic identity
2. Environmental contribution because risk for identical twin less than 100%
3. Polygenetic because not Mendelian inheritance

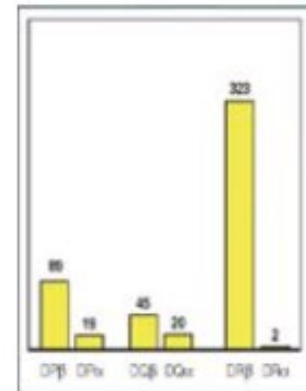
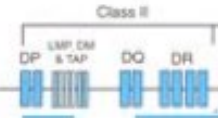




Chromosome 6

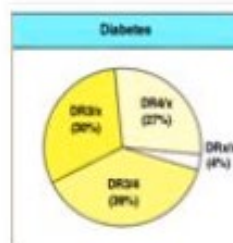
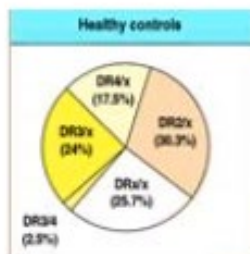


MHCII genes  
DP, DQ, DR



MHCII genes are highly polymorphic

# of alleles for each gene



Specific MHCII alleles are strongly associated with Type 1 Diabetes.

DR3/DQB1\*0201  
DR4/DQB1\*0302



## Type 2 Diabetes: Genetics

Type 2 Diabetes makes up ~95% of all diabetes.

5% monogenetic: single gene defect causes disease

Mendelian, autosomal dominant inheritance

90% multifactorial: Strong genetic contribution

Environment (obesity) also important

Polygenic: multiple genes contribute

Heterogenous: different combinations of high risk alleles in different individuals

# Monogenetic Type 2 Diabetes

Includes Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), insulin resistance syndromes, mitochondrial diabetes and neonatal diabetes.

Genes that cause monogenetic forms of Type 2 Diabetes have added to our understanding and treatment of typical Type 2 Diabetes as well.

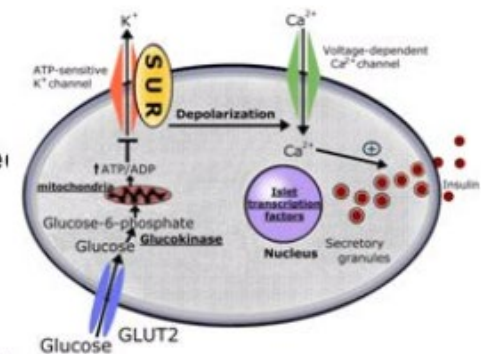
Glucokinase: Enzyme that converts glucose to glucose-6-phosphate,  
Initial step in glucose regulation of insulin secretion

Kcnj11: Encodes subunit of potassium channel.  
Inhibition of this channel is a key step in glucose-mediated regulation of insulin secretion.

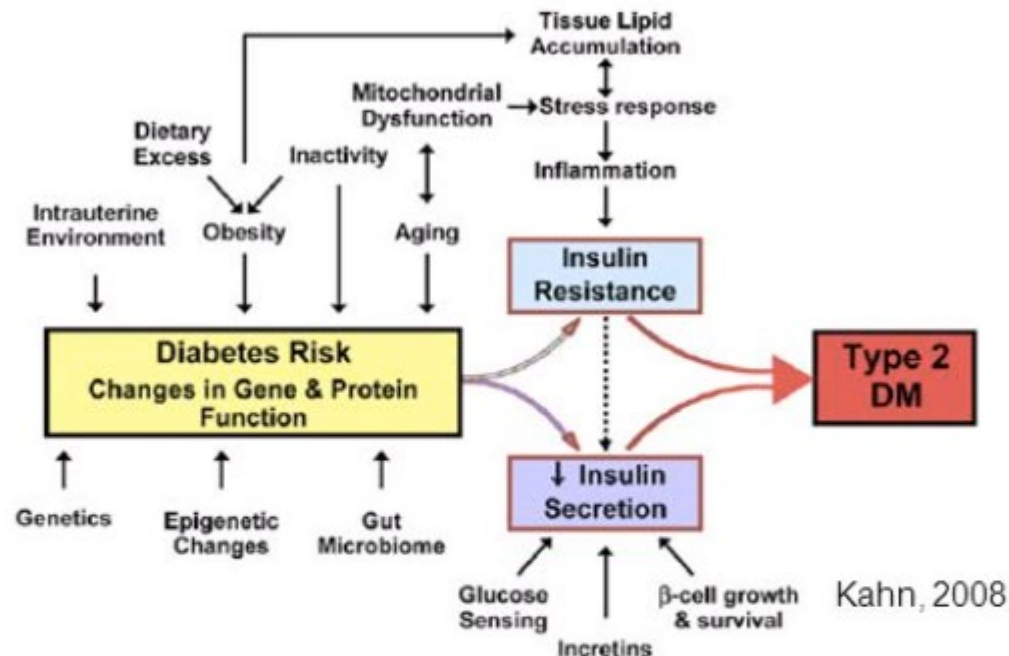
ABCC8: Encodes SUR1, sulfonylurea receptor 1,  
the other subunit of the potassium channel.  
Binding of sulfonylurea to this receptor inhibits receptor activity,  
promotes insulin secretion.

Hnf4A, TCF1, TCF2: Transcription factors involved in beta cell proliferation and differentiation

PPAR gamma: Promotes differentiation of adipocytes.  
Promotes mitochondrial biogenesis.  
Promotes insulin sensitivity in insulin target cells.  
PPAR gamma agonists are used in treatment of Type 2 Diabetes



## Typical Type 2 Diabetes is multifactorial



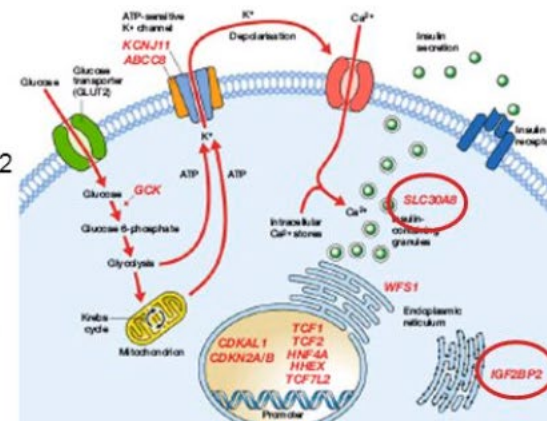
Apparent strong genetic component. Monozygotic twin of individual with diabetes has 70% risk of developing disease.

No single gene identified has having strong effect.

Genomewide association (GWA) mapping used to identify multiple genes that each contribute a small amount to phenotype.

Examples of candidate genes at these loci show complexity of this disease:

- SLC0A8:** Zinc membrane transporter.  
Highly expressed in beta cells  
May transport zinc needed for insulin structure  
into insulin secretory vesicles
- IGFBP2:** Regulates translation of insulin-like growth factor 2 (IGF2).  
IGF2 is a signaling molecule that contributes to beta cell proliferation
- FTO:** FTO polymorphisms are associated with obesity.  
Effect on Type 2 diabetes risk is thought to be through effect on obesity.



RESEARCH

Open Access



# Novel genetic variants of *KHDC3L* and other members of the subcortical maternal complex associated with Beckwith–Wiedemann syndrome or Pseudohypoparathyroidism 1B and multi-locus imprinting disturbances

Laura Pignata<sup>1†</sup>, Francesco Cecere<sup>1,2†</sup>, Ankit Verma<sup>2</sup>, Bruno Hay Mele<sup>3</sup>, Maria Monticelli<sup>3</sup>, Basilia Acurzio<sup>2</sup>, Carlo Giaccari<sup>2</sup>, Angela Sparago<sup>1</sup>, Jose Ramon Hernandez Mora<sup>4</sup>, Ana Monteagudo-Sánchez<sup>4</sup>, Manel Esteller<sup>5,6,7,8</sup>, Arrate Pereda<sup>9</sup>, Jair Tenorio-Castano<sup>10,11,12</sup>, Orazio Palumbo<sup>13</sup>, Massimo Carella<sup>13</sup>, Paolo Prontera<sup>14</sup>, Carmelo Piscopo<sup>15</sup>, Maria Accadia<sup>16</sup>, Pablo Lapunzina<sup>10,11,12</sup>, Maria Vittoria Cubellis<sup>3</sup>, Guiomar Perez de Nanclares<sup>9</sup>, David Monk<sup>4,17</sup>, Andrea Riccio<sup>1,2\*</sup> and Flavia Cerrato<sup>1\*</sup> 

molecular  
human  
reproduction

REVIEW

## The subcortical maternal complex: emerging roles and novel perspectives

Daniela Bebbere <sup>1,\*</sup>, David F. Albertini <sup>2</sup>, Giovanni Coticchio<sup>3</sup>, Andrea Borini <sup>3</sup>, and Sergio Ledda<sup>1</sup>

