

# MODY: casi clinici



Alessandra Luberto  
UO Diabetologia di Ravenna - Presidio Ospedaliero di Lugo  
AUSL ROMAGNA



# Caso clinico 1 MODY2 in gravidanza



*Giunge alla nostra prima osservazione alla sesta settimana di Gravidanza  
per DIABETE PRE-GRAVIDICO in terapia dietetica*

## ANAMNESI

- Diagnosi di diabete a 15 anni, conseguente a lutto della madre e incremento ponderale di 61 kg. Trattata con Metformina e Liraglutide in passato
- PCOS, irsutismo e iperandrogenismo anamnestici
- Fratello e madre con diabete insorto in giovane età
- All'età di 25 anni sottoposta a Sleeve Gastrectomy con calo di peso di 47 kg

# Caso clinico 1

## MODY2 in gravidanza

- Et  alla prima visita : 25 ANNI (7 mesi dopo la sleeve gastrectomy)
- BMI 25,6 KG/M2
- Fuma 5-6 sigarette al d  (ha ridotto da 35 al d )
- Concepimento spontaneo

### ESAMI

- Glicemia a digiuno 93 mg/dl
- HbA1c 44 MMOL/MOL
- Glicosuria
- C-peptide 1,290 nmol/L



# MODY Probability Calculator

[www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/](http://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/)

## MODY Results

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

**75.5% (a 1 in 1.3 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



Autoimmunità negativa (anti GAD Anti insulina, anti IA2, anti insula)  
c-peptide: 1,290 nmol/L

# Indagine e Consulenza Genetica

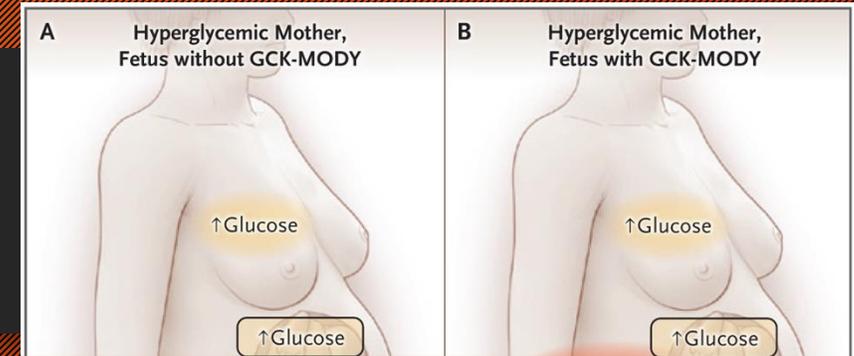
- E' stata identificata in eterozigosi la variante probabilmente patogenetica c404T>C (p.Leu135Pro) nel gene GCK riportata in Massa (2001) Diabetologia 44,898
- Consulenza: Le analisi molecolari hanno confermato il sospetto di MODY di tipo II (GCK-relato). In considerazione della modalità di trasmissione, la richiedente avrà una probabilità del 50% per ogni concepimento di trasmettere alla prole la variante del gene CGK.

In merito alla gravidanza in corso, non sono indicati specifici approfondimenti mediante indagine invasiva. Si raccomanda il proseguimento della presa in carico diabetologica e ginecologica sulla base della clinica e dell'esito degli accertamenti laboratoristici-strumentali

# Diabete Monogenico da mutazione CGK: MODY 2

- Forma più comune di MODY
- Si presenta con lieve iperglicemia a digiuno asintomatica, spesso riscontrata incidentalmente in età pediatrica (presente dalla nascita) e lieve incremento della glicemia post prandiale. HbA1c tra 5,6% -7,3% , più elevata dopo i 40 anni. In genere quadro di IFG non progressivo
- Mutazioni inattivanti l'enzima glicolitico glucochinasi determinano una secrezione insulinica a livelli di glicemie più elevate ed è ridotto il segnale di soppressione della gluconeogenesi
- Basso rischio di complicanze, in genere non è necessaria terapia al di fuori della gravidanza

# MODY 2 in gravidanza

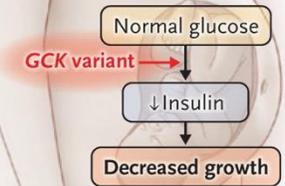


- In assenza di genotipo fetale disponibile, l'uso di ecografie seriate per monitorare la circonferenza addominale (CA) fetale può sollecitare l'impegno di insulina se CA > 75esimo percentile.
- Pertanto il trattamento dell'iperglicemia dipende dallo stato di accrescimento fetale,

Low Risk III

ata

GCK-MODY	Usually no treatment	Mother and fetus carry a <i>GCK</i> mutation: no treatment is needed	No additional management is required
		Mother carries a <i>GCK</i> mutation: large dose (>1 IU/kg/day) of insulin is recommended	1. Induction at 38 weeks 2. Monitor neonatal glycemia



Delvecchio et al, Diabetes Ther, 2020

# Caso clinico 1

## MODY2 in gravidanza

- **ANDAMENTO DELLA CIRCONFERENZA ADDOMINALE:**

Eco pre-morfologica (16 settimane): CA 22° perc., LF 48° perc.

Eco morfologica (20 settimane): CA 69° perc., LF 23° perc., doppler utero-placentare nella norma

Eco (25 settimane): CA 28° percentile, LF 73° perc., stima del peso al 36° percentile

Eco (29 settimane): CA 43° perc. Stima del peso al 69°. Doppler normali

Eco di accrescimento (34 settimane): CA 55° perc., stima del peso al 51°. Doppler normali

Eco (36 settimane): CA 58° perc, flussimetria normale, feto cefalico

**IPOTESI DIAGNOSTICA:** di NON DISCORDANZA DI GENOTIPO, ovvero che anche il feto fosse affetto da mutazione CGK

- **ANDAMENTO GLICEMICO:** a digiuno 105-115 mg/dl; post-prandiali 105-140 mg/dl

- **TERAPIA:** Dietetica + Insulina schema basal + bolus a inizio gravidanza, gradualmente interrotta

- **INCREMENTO PONDERALE MATERNO** +11 KG

- **PARTO:** vaginale indotto alla 39° settimana

- **Dati del neonato:** femmina, 3430 g, Indice Apgar 9



# Metodi non invasivi per stabilire il genotipo fetale?

> [Front Med \(Lausanne\)](#). 2024 Apr 30:11:1347290. doi: 10.3389/fmed.2024.1347290. eCollection 2024.

## Enhancing fetal outcomes in GCK-MODY pregnancies: a precision medicine approach via non-invasive prenatal *GCK* mutation detection

- **Background:** Mutations in the GCK gene cause Maturity Onset Diabetes of the Young (GCK-MODY) by impairing glucose-sensing in pancreatic beta cells. During pregnancy, managing this type of diabetes varies based on fetal genotype. Fetuses carrying a GCK mutation can derive benefit from moderate maternal hyperglycemia, stimulating insulin secretion in fetal islets, whereas this may cause macrosomia in wild-type fetuses. Modulating maternal glycemia can thus be viewed as a form of personalized prenatal therapy, highly beneficial but not justifying the risk of invasive testing. We therefore developed a monogenic non-invasive prenatal diagnostic (NIPD-M) test to reliably detect the transmission of a known maternal GCK mutation to the fetus.
- **Methods:** A small amount of **fetal circulating cell-free DNA is present in maternal plasma** but cannot be distinguished from maternal cell-free DNA. Determining transmission of a maternal mutation to the fetus thus implies sequencing adjacent polymorphisms to determine the balance of maternal haplotypes, the transmitted haplotype being over-represented in maternal plasma.
- **Results:** Here we present a series of such tests in which **fetal genotype was successfully determined** and show that it can be used to guide therapeutic decisions during pregnancy and improve the outcome for the offspring. We discuss several potential hurdles inherent to the technique, and strategies to overcome these.

Valérie M  
Schwitzgebel et  
al, 2024



## Caso clinico 2 MODY 5 in gravidanza



- Età alla prima visita 27 anni, primipara, BMI 20
- Alterata glicemia a digiuno anamnestica nota da diversi anni
- Familiarità per DM (madre e nonni materni)
- Patologie concomitanti: mutazione in eterozigosi del fattore II della coagulazione con aumentato rischio trombotico
- HbA1c 42 mmol/mol
- Autoimmunità negativa (anti GAD Anti insulina, anti IA2, anti insula)
- c-peptide 0,33 nmol/L

# MODY Probability Calculator

[www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/](http://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/)



## MODY Results

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

**75.5% (a 1 in 1.3 chance of having MODY)**

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

[Diagnostic testing for MODY](#)

[Diagnostic request form](#)

[Further information on MODY](#)

[Reset](#)

# Indagine e Consulenza Genetica

- E' stata identificata nel GENE HNF1B in eterozigosi la variante missenso p.Met495Lys c.1484T>A (esone7). Tale variante è rarissima ed è stata descritta in precedenza associata a MODY 5, da considerarsi in base ai criteri stabiliti da ACMG probabile patogenetica
- Consulenza: Le analisi molecolari hanno confermato il sospetto di MODY di tipo 5.

# Diabete Monogenico da mutazione HNF1B: MODY 5

- Diabete associato ad atrofia/agenesia pancreatica e insufficienza esocrina del pancreas
- I soggetti affetti, anche se magri, possono presentare insulino-resistenza, iperuricemia e gotta, dislipidemia
- Bassa massa beta cellulare, poco responsiva alle sulfaniluree
- Tp: supplementazioni di Magnesio; spesso occorre terapia insulinica (minor risposta alle sulfaniluree)
- Malformazioni genitourinarie, cisti e displasia renali, insufficienza renale cronica, ipomagnesemia
- Anomalie intestinali e polmonari
- Innalzamento degli indici epatici senza evidenza di malattia epatica



## Caso clinico 2 MODY 5 in gravidanza



- Eseguiti accertamenti per escludere coinvolgimento sindromico di altri organi: rilievo di lieve pielectasia renale
- Seguita in corso di gravidanza sia nel 2022 che nel 2024.
- In entrambe le gravidanze è stata trattata con terapia insulinica (basal-bolus e basal-plus) con target glicemici come da GDM + terapia eparinica in profilassi
- Incremento ponderale materno di 12 kg e 11 kg
- Entrambi i parti sono stati indotti, vaginali, neonati di 2830 g e 2800 g
- Al di fuori del periodo gestazionale, la paziente non necessita di alcuna terapia ipoglicemizzante



## Caso clinico 3 MODY 13



Diagnosi di diabete per scompenso glicemico sintomatico all'età di 49 anni con

- C-peptide 1,150 nmol/L
- Autoimmunità negativa
- BMI 24,8

Caratterizzato geneticamente 6 anni dopo per la mutazione del:

- Gene KCNJ11 , eterozigosi per la variante missenso p.Arg54Leu c.161G>T (esone 1). Variante non presente nei database di popolazione e non descritta in precedenza associata a fenotipo patologico. Tuttavia in base ai criteri suggeriti da ACMG, la variante è da considerarsi probabile patogenetica



## Caso clinico 3 MODY 13



### CLINICA

- Ipertensione arteriosa, dislipidemia, steatosi epatica
- Iperparatiroidismo primitivo litiasi renale a stampo ed osteoporosi in terapia con Cinacalcet
- Insufficienza renale cronica stadio IIIb

### TERAPIA

- Pre diagnosi di MODY: Metformina + insulina glargine
- Post diagnosi di MODY: Repaglinide 2 mg x 2/die + insulina deglutec ad elevato dosaggio

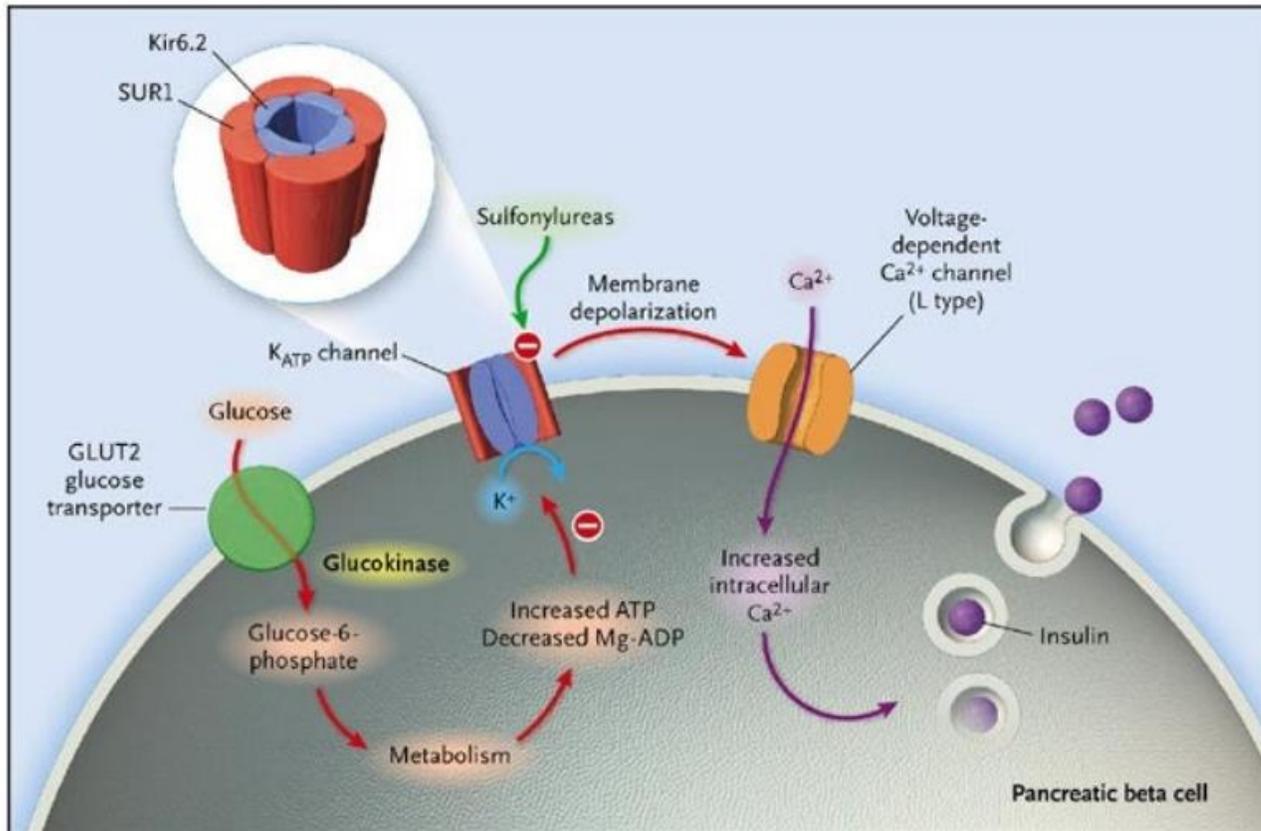
### ESAMI

- Glicemia a digiuno 153 mg/dl
- HbA1c 58 mmol/mol
- eGFR 40 ml/min
- Normoalbuminuria 24,7



# MODY 13

## KCNJ11 codifica per la proteina Kir6.2



In condizioni fisiologiche: il glucosio fa chiudere il canale K ATP-dip. e a cascata avviene il rilascio di insulina dalla beta cellula

Quando si verifica una **mutazione attivante in KCNJ11**, i canali K ATP dipendenti non si chiudono normalmente sotto stimolo del glucosio, la membrana resta iperpolarizzata e l'insulina non viene secreta. Risulta ridotta la sensibilità all'ATP di questi canali

Le Sulfaniluree legandosi al recettore SUR1 stimolano la chiusura dei canali del potassio in modo ATP indipendente.

# MODY 13

TABLE 1 Clinical data of all patients with MODY 13.

	All recorded patients		Chinese patients		Non-Chinese patients	
	<i>n</i>	Mean ± SD	<i>n</i>	Mean ± SD	<i>n</i>	Mean ± SD
Number of participants (M/F)	75 (36/37)		26 (14/12)		42 (18/22, 2 unknown)	
Age at onset (years)	70	25.20 ± 15.26	26	28.92 ± 13.75	38	22.25 ± 16.04
<25	39	14.01 ± 5.54	9	13.43 ± 4.50	26	13.79 ± 6.11
≥25	31	38.90 ± 11.73	17	37.12 ± 8.89	12	40.58 ± 15.65
Duration of diabetes (years)	46	16.03 ± 15.07	25	8.79 ± 8.69	20	23.98 ± 16.79
<10	18	2.84 ± 3.11	14	2.41 ± 2.96	4	4.38 ± 3.59
≥10 and <20	13	13.69 ± 2.78	7	12.86 ± 2.85	6	14.67 ± 2.58
≥20	15	33.87 ± 11.93	4	24 ± 3.56	10	37.40 ± 12.58
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	35	23.45 ± 4.56	20	23.80 ± 4.30	15	22.98 ± 5.00
<18.5	7	17.68 ± 0.82				
≥18.5 and <24	15	21.71 ± 1.10				
≥24 and <28	8	25.67 ± 0.89				
≥28	7	30.49 ± 2.09				
FCP (nmol/L)	24	0.31 ± 0.23	17	0.30 ± 0.21	7	0.35 ± 0.27
HbA1c before adjustment (%)	18	10.07 ± 1.96	10	10.26 ± 1.72	8	9.85 ± 2.29
HbA1c after adjustment (%)	31	6.44 ± 0.89	12	6.48 ± 0.97	19	6.43 ± 0.87
Diabetic ketoacidosis at onset	4					
Islet-associated antibodies	19	Negative				

Abbreviations: BMI, body mass index; FCP, fasting C-peptide; HbA1c, glycated hemoglobin.

## REGIMI DI TERAPIE (59 pz)

- IGO (48 pz di cui 21 pz Sulfaniluree)
- Insulina + altri IGO (11 pz)

## COMPLICANZE solo in 7 pz

- Retinopatia (4)
- Neuropatia periferica (3)
- IRC (2)

# PRECISIONE TERAPEUTICA

- Una diagnosi di precisione consente di intraprendere il trattamento più appropriato e nel più breve tempo possibile.
- Ad esempio nelle forme di diabete monogenico l'identificazione della mutazione genetica e il corrispettivo difetto eziologico consentono di intraprendere un trattamento mirato e specifico per ciascuna forma, sospendendo terapie non necessarie

# Terapia Diabete Monogenico Neonatale

- Le forme di PNDM da mutazione a carico dei geni KCNJ11 e ABCC8 presentano una sicura ed efficace risposta, sia a breve che a lungo termine alla terapia con sulfaniluree, in particolare glibenclamide, ad alte dosi, senza necessitare di terapia insulinica
- Le forme di TNDM dovute a anomalie del cromosoma 6q24, indipendentemente dalla gravità all'esordio, presentano una rapida riduzione del fabbisogno insulinico e nella maggior parte dei casi si evidenzia una buona risposta a terapia con SU. Alcuni casi vanno incontro a remissione senza necessità di terapia insulinica, necessitando solo di terapia iniziale con SU

**Tabella 2** | Principali geni coinvolti nello sviluppo di diabete neonatale e relative caratteristiche.

GENI	Tipologia di diabete	Clinica	Terapia
KCNJ11	90% PNDM - 10% TNDM	Diabete che esordisce dopo le prime 8 settimane di vita, IUGR lieve-moderato, ritardo mentale, disturbi del linguaggio, disturbi del sonno e iperattività, sindrome DEND (ritardo dello sviluppo, epilessia e diabete neonatale)	Sulfaniluree
ABCC8	66% TNDM	Diabete che esordisce dopo le prime 8 settimane di vita, IUGR lieve-moderato, ritardo mentale, disturbi del linguaggio, disturbi del sonno e iperattività, sindrome DEND (ritardo dello sviluppo, epilessia e diabete neonatale)	Sulfaniluree
6q24	TNDM	Diabete che esordisce entro la prima settimana di vita, IUGR grave, macroglossia, ernia ombelicale	Sulfanilurea o altre terapie farmacologiche usate per DM2

# Terapia MODY

- **GCK:** gli individui affetti non richiedono in genere nessun trattamento, in quanto questa forma di diabete monogenico si associa raramente a complicanze micro o macrovascolari. Solo durante la gravidanza, in caso di madre affetta e feto sano, può essere necessario intraprendere un trattamento insulinico
- **HNF1A-MODY e HNF4A-MODY:** associandosi a un'umentata frequenza di malattie cardiovascolari e mortalità richiedono un trattamento inizialmente dietetico, fino a che non si presenta una marcata iperglicemia post-prandiale per pasti ad elevato contenuto di carboidrati. In tal caso, vista l'umentata frequenza di malattia cardiovascolare e mortalità nei pazienti affetti, viene indicato avvio di terapia SU, che si sono dimostrate più efficaci nell'ottenere un buon controllo metabolico, rispetto alla terapia con insulina, in particolare in età pediatrica e nel giovane adulto.
- Si predilige iniziare con un basso dosaggio di SU (un quarto della dose standard dell'adulto, es 20-40 mg/die di gliclazide), per evitare il rischio di ipoglicemia

# Diabete associato a quadri Sindromici

- **WFS:** la terapia consiste nel bloccare la progressione della malattia e riparare i danni tissutali. Si sono dimostrati promettenti gli agonisti del recettore GLP-1 (GLP-1R), i quali consentono una riduzione della dose di insulina fino al 70% e migliorano il controllo glicemico. Sembra inoltre che tali molecole riducano la distruzione  $\beta$ -cellulare. Un'ulteriore opzione terapeutica sembra essere rappresentata dai DPP4i, il cui utilizzo nei bambini è ancora sperimentale
- **MODY 5 o HNF1B- MODY:** necessita di terapia insulinica, in quanto l'atrofia pancreatica e l'associata resistenza insulinica non sono sensibili alle SU
- **MODY 8 o CELL-MODY:** la terapia prevede dieta, antidiabetici orali o insulina

# Terapia S.mi da Insulino-Resistenza

- **Mutazione INSR:** il trattamento dell'iperglicemia prevede insulina ad alte dosi, in alcuni casi possibile inizialmente associare insulino-sensibilizzanti (es. Metformina). Un'ulteriore opzione terapeutica nei bambini è l'utilizzo di IGF-1 ricombinante, che favorisce l'uptake del glucosio a livello muscolare e riduce la produzione epatica di glucosio. In alcuni studi poi si è sperimentato l'uso degli SGLT2i, come nella sindrome di Rabson-Mendenhall (RMS) caratterizzata da diabete insulino-resistente
- **Lipodistrofie:** la terapia principale consiste in una dieta povera di grassi e ipocalorica. Nelle forme parziali possono essere utilizzati i farmaci insulino-sensibilizzanti (es. Metformina, Tiazolidindioni ). Altra opzione terapeutica è la somministrazione giornaliera sottocutanea di leptina ricombinante, da considerare in caso di mancata risposta alle terapie convenzionali

# TAKE HOME MESSAGES

- La diagnosi di precisione e la precisione terapeutica hanno un impatto importante nella gestione delle varie forme di diabete monogenico
- La diagnosi genetica permette inoltre di predire outcomes e complicanze correlate alla forma individuata al fine di effettuare un follow-up mirato
- La medicina di precisione nelle forme di diabete monogenico ad oggi rientra pertanto negli standard di cure visto il miglioramento nella qualità di vita che può garantire a questi pazienti, a differenza delle altre forme di diabete in cui, attualmente, non possiamo applicare analogo approccio di cure. Uno step successivo sarà raggiunto se, grazie a questo paradigma diagnostico, potremo prevenire l'insorgenza del diabete monogenico e non limitarci a identificare precocemente soggetti mutati ma ancora asintomatici.

# Grazie per l'attenzione

- Per questa presentazione sono state utilizzate le seguenti fonti:
  - Medicina di precisione: il diabete monogenico, Ivana Rabbone et al, JAMD 2023 | VOL. 26 | N° 2
  - DOCUMENTO DI ORIENTAMENTO CLINICO SUL DIABETE MONOGENICO (documento SID), Vincenzo Trischitta et al.