



# MODY

Francesca Lugli  
UOC Diabetologia Territoriale di Ferrara



# DEFINIZIONE

- Il diabete monogenico (DM) rappresenta una forma di diabete geneticamente determinato, causato da mutazioni in un singolo gene
- 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)



# DEFINIZIONE

- 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)
- 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”



# DIABETE NEONATALE

- Clinicamente, la malattia può essere classificata in diabete mellito neonatale transitorio (TNDM), diabete mellito neonatale permanente (PNDM) o può essere un componente di una sindrome.
- Il TNDM rappresenta il 50% di tutti i casi di NDM, con diabete che si risolve entro 18 mesi di vita, con un'età mediana di risoluzione di 14-18 settimane
- Il TNDM può recidivare al momento della pubertà in circa il 50% dei pazienti. Nei restanti casi, noti come PNDM, i bambini richiederanno un trattamento durante la loro vita per controllare il loro profilo glicemico.
- TNDM e PNDM hanno la stessa presentazione clinica, quindi c'è una significativa sovrapposizione tra questi due tipi all'inizio del diabete neonatale e il decorso clinico della malattia non può essere previsto al momento della diagnosi



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

<b>GENI</b>	<b>Tipologia di diabete</b>	<b>Clinica</b>	<b>Terapia</b>
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



# MODY

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



# MODY

- 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.
- Si stima che almeno l'80% dei casi non venga geneticamente diagnosticato primariamente come conseguenza di una mancata diagnosi differenziale tra MODY/DM e diabete di tipo 1 o di tipo 2.



# EPIDEMIOLOGIA DEL MODY

- 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. Il MODY è più prevalente di quanto ritenuto in precedenza, interessando il 5-6% degli individui con iperglicemia dei casi accertati in ambiente pediatrico
- 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
- E' 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.



# QUANDO SOSPETTARE UN MODY?

- 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)
- Il sospetto di MODY o di DM si deve porre quando è presente almeno una delle seguenti caratteristiche:
  - 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).



# QUANDO SOSPETTARE UN MODY?

- 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. 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).
- 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.



# QUANDO SOSPETTARE UN MODY?

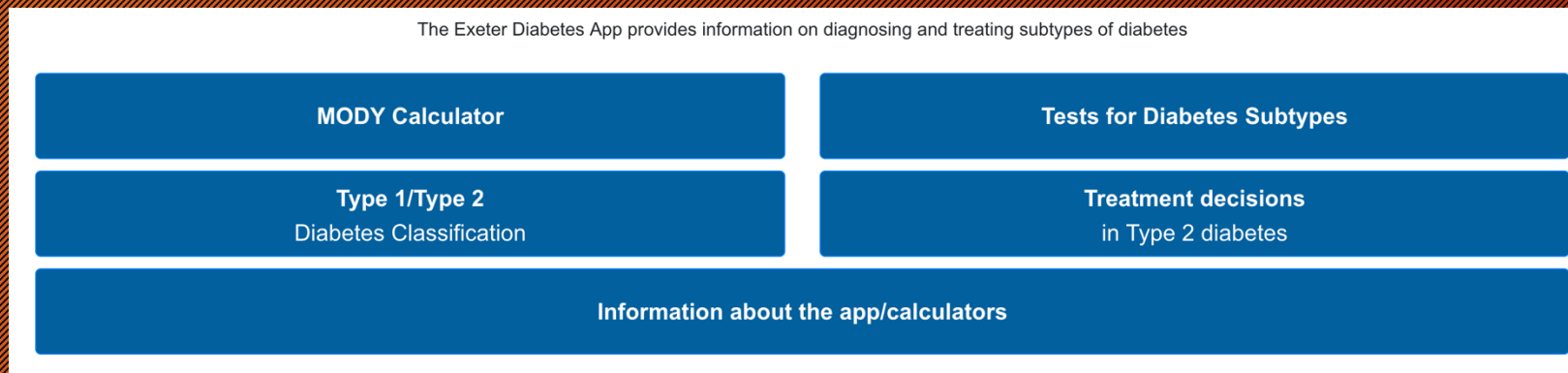
**Tabella 1. Caratteristiche per la diagnosi differenziale tra il MODY e le forme più comuni di diabete**

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



# MODY CALCULATOR

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





# Forme Cliniche di MODY

GENI	Tipologia di diabete	Clinica	Terapia
HNF4A	MODY 1	Alla nascita neonato macrosomico con ipoglicemie da iperinsulinismo neonatale responsivo al diazossido che evolve in diabete in adolescenza/ età adulta, diabete gestazionale, alterazioni epatiche, bassi livelli di trigliceridi, lipoproteina A, apolipoproteine All e CII	Sulfanilurea
GCK	MODY 2	Forma più frequente di MODY, determina iperglicemia lieve a digiuno, spesso asintomatica e diagnosticata in maniera accidentale, con quadro di IFG non progressivo o rialzi glicemici tra 126-140 mg/dl, al carico orale di glucosio rialzo dei valori glicemici indicativi di IGT, diabete gestazionale, non sviluppo di complicanze diabete correlate	Non necessaria terapia al di fuori della gravidanza
HNF1A	MODY 3	Seconda forma più frequente nella popolazione pediatrica e la prima nell'adulto, bassa soglia renale per il riassorbimento del glucosio per alterazione a carico del trasportatore tubulare renale, molto simile al MODY 1, in alcuni casi si associa alla forma atipica della sindrome di Fanconi con ipercalciuria e nefrocalcinosi. Complicanze microvascolari si sviluppano nel tempo.	Sulfanilurea
PDX1	MODY 4	Forma estremamente rara, agenesia pancreatica nelle forme in omozigosi e talvolta in eterozigosi	Sulfanilurea, antidiabetici orali o insulina
HNF1B	MODY 5/ RCAD	Atrofia/agenesia pancreatica con disfunzione del pancreas esocrino, basso peso alla nascita, dislipidemia e insulino-resistenza, alterazioni glicemiche successive alle problematiche renali, malformazioni renali (cisti e displasia) che evolvono in insufficienza renale cronica, anomalie tratto genito-urinario (agenesia vasi deferenti, cisti a livello dell'epididimo, infertilità per anomalie degli spermatozoi, agenesia vaginale, utero bicorni,...), anomalie intestinali e polmonari, innalzamento indici epatici senza evidente malattia epatica, iperuricemia e gotta	Insulina, non risponde alla Sulfanilurea
NEUROD1	MODY 6	Forma estremamente rara, anomalie pancreatiche, diabete insorgenza tardiva (intorno ai 40 anni) in soggetti con obesità, chetosi, alterazioni neurologiche quali disabilità intellettiva	Antidiabetici orali o insulina



# Forme Cliniche di MODY

<b>GENI</b>	<b>Tipologia di diabete</b>	<b>Clinica</b>	<b>Terapia</b>
KLF11	MODY 7	Forma estremamente rara, diabete insorgenza entro 25 anni	Antidiabetici orali o insulina
CEL	MODY 8	Disfunzioni del pancreas esocrino, lipomatosi	Antidiabetici orali o insulina
PAX4	MODY 9	Forma estremamente rara, diabete con tendenza alla chetosi	Antidiabetici orali o insulina
INS	MODY 10	Può causare diabete neonatale e MODY	Antidiabetici orali o insulina
BLK	MODY 11	Forma estremamente rara, tipicamente in soggetti in sovrappeso	Antidiabetici orali o insulina
ABCC8	MODY 12	Può causare diabete neonatale e MODY	Sulfanilurea
KCNJ11	MODY 13	Può causare diabete neonatale e MODY	Sulfanilurea



# Diabete associato a quadri sindromici

- Sono quadri complessi in cui, oltre al diabete, i pazienti presentano coinvolgimento di distretti extra-pancreatici

<b>GENI</b>	<b>Tipologia di diabete</b>	<b>Clinica</b>	<b>Terapia</b>
WFS1	Sindrome di Wolfram	Responsabile del 90% casi di Sindrome di Wolfram, diabete mellito, disfunzioni del tratto urinario, atrofia ottica, sordità neurosensoriale, diabete insipido centrale, sintomi neurologici ad insorgenza tardiva	Non terapia disponibile
CISD2	Sindrome di Wolfram	Responsabile del 10% casi di Sindrome di Wolfram, diabete mellito, atrofia ottica, sordità neurosensoriale, disfunzioni del tratto urinario, sintomi neurologici ad insorgenza tardiva, ulcera peptica e diatesi emorragica	Non terapia disponibile
HNF1B	RCAD	Vedi MODY 5	
DNA mitocondriale	Diabete mitocondriale	Forma estremamente rara, sordità neuro-sensoriale a trasmissione materna e oftalmoplegia progressiva, fino a quadri sindromici molto severi quali la sindrome di MELAS (miopia, encefalopatia, acidosi lattica e infarto)	
CEL	MODY 8	Disfunzioni del pancreas esocrino, lipomatosi	Antidiabetici orali o insulina



# DM associato a s.mi da insulino-resistenza

- Il tratto distintivo di questa sindrome è la presenza di acanthosis nigricans di grado moderato o severo, espressione dello stato di insulino-resistenza, associata ad un'elevata concentrazione di insulina basale o, in caso di diabete, aumentate richieste insuliniche, in assenza di obesità
- Si distinguono tre sottotipi di sindromi da insulino-resistenza a seconda del meccanismo patogenetico alla base: difetti del signaling insulinico, insulino-resistenza secondaria a alterazioni del tessuto adiposo e insulino-resistenza come parte di una sindrome complessa
- In questa classe di patologie, l'iperglicemia ed il diabete insorgono più tardivamente rispetto alle restanti forme di diabete monogenico.



<b>GENI</b>	<b>Tipologia di diabete</b>	<b>Clinica</b>	<b>Terapia</b>
INS	Sindrome di Donohue	Neonati piccoli per età gestazionale, iperglicemia post-prandiale e ipoglicemia a digiuno con sviluppo di diabete nella prima infanzia, cardiomiopatia, ipertricosi, bambini muoiono frequentemente per complicanze cardiache o infettive nei primi anni di vita	Insulina
INS	Sindrome di Rabson-Mendenhall	Difficoltà di crescita, iperplasia gengivale, acanthosis nigricans, iperandrogenismo e insulino-resistenza e diabete con esordio nella tarda infanzia	Insulina
INS	Sindrome da insulino-resistenza di tipo A	Forma più lieve delle precedenti, diabete ad esordio nell'adolescenza, sindrome dell'ovaio policistico, iperandrogenismo e acanthosis nigricans	Insulina
Numerosi geni coinvolti	Lipodistrofie parziali	Assenza parziale del tessuto adiposo, con conseguente riduzione dei livelli di adipochine circolanti. Pattern di distribuzione caratteristico con perdita di tessuto adiposo alle estremità e contemporaneo accumulo di grasso a livello del tronco e volto. Sviluppo di diabete in pubertà, associato a dislipidemia, ipertrigliceridemia, steatosi epatica, iperandrogenismo e sindrome dell'ovaio policistico (clinica varia molto a secondo del sottogruppo considerato).	Insulina, ipoglicemizzanti orali, metrelptina
Numerosi geni coinvolti	Lipodistrofie generalizzate	Assenza totale del tessuto adiposo, con conseguente riduzione dei livelli di adipochine circolanti; sviluppo di diabete nella prima infanzia associato a dislipidemia, ipertrigliceridemia, steatosi epatica, ipertrofia muscolare, facies progeroide, pancreatite, ritardo puberale, complicanze cardiache (clinica varia molto a secondo del sottogruppo considerato).	Insulina, ipoglicemizzanti orali, metrelptina