

a cura di Francesco Dotta¹, Anna Solini²

¹U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena; ²Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Università degli Studi di Pisa

Sospetto MODY: sfide e potenzialità di una diagnosi da non trascurare

Marina Valenzano

Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

CASO CLINICO: I PARTE

Nell'ottobre 2019 la sig.ra M.A., 33 anni, giunge in ambulatorio per visita diabetologica di controllo. La donna ha interrotto il follow-up dal 2014, ma torna dallo specialista per la difficoltà a mantenere un adeguato controllo glicemico.

Anamnesi familiare: madre diabetica, in terapia insulinica (diagnosi in giovane età, durante trattamento steroideo per sarcoidosi ancora in atto). Nonni materni affetti da diabete mellito (DM), insorto in età avanzata e trattato con farmaci orali (nonna) o insulina (nonno). Una zia e due cugine in linea materna assumono farmaci orali per diabete in quadro di sovrappeso. La paziente è coniugata e non ha figli.

Anamnesi patologica: M.A. è affetta da DM dai 16 anni, senza comorbidità. La diagnosi si basa sull'esito di un OGTT 75g (Oral Glucose Tolerance Test) eseguito su indicazione pediatrica per poliuria e polidipsia. Valori all'epoca della diagnosi: emoglobina glicata (HbA1c) 6%, glicemia a digiuno 69 mg/dl, titolo anticorpale anti-GAD (acido glutammico-decarbossilasi) ed anti-ICA (insula pancreatica) negativi. Dopo un anno di dietoterapia, M.A. è presa in carico dal servizio di diabetologia territoriale e avvia glipizide 5 mg tid per il controllo dell'iperglicemia post-prandiale (valori riferiti fino a 300-400 mg/dl). In seguito, esegue visite di controllo annuali consultando vari specialisti (16 visite presso 10 diabetologi, dal 2003 al 2019).

Precedente iter terapeutico: negli anni la terapia viene modificata alternando metformina, repaglinide, dosi basse e fisse di insulina rapida ai pasti o piccole dosi di insulina rapida al bisogno, queste ultime sospese per ipoglicemie severe. Nel 2009 si dosa il c-peptide in vista

dell'avvio di DPPiVi (inibitore della dipeptidil-peptidasi IV), poi non prescritto per ridotta riserva insulinica (valori di c-peptide dosabili, ma ai limiti inferiori). In seguito, M.A. opta per una dieta ipoglicidica ed ipocalorica, nonostante la si esorti ad assumere almeno 1600 Kcal/die.

Follow-up: il compenso glicometabolico in cronico rimane ottimale (HbA1c 5,5-6,2%), ma in costante sottopeso (BMI, Body Mass Index, 16-17 Kg/m²) e con scarsa qualità di vita per le privazioni alimentari.

M.A. non ha sviluppato complicanze croniche: la documentazione rivela assenza di retinopatia (fundus oculi 09/2019), funzionalità renale conservata, senza albuminuria (creatinina 0,68 mg/dl, albumin-to-creatinine ratio 1,04 mg/mmol 07/2019), pervietà dei tronchi epiaortici senza placche ateromasiche (eco-color-doppler 07/2019), normale morfologia e cinesi cardiaca (ecocardiografia 07/2019).

Prima visita (10/2019): si rilevano valori pressori e parametri antropometrici: pressione arteriosa 100/60 mmHg, peso 42 Kg, statura 1,60 m, BMI 16 Kg/m². Un diario glicemico redatto spontaneamente rivela valori inferiori a 130 mg/dl a digiuno, ma spesso superiori a 200 mg/dl nel post-prandiale. Ematochimici recenti: HbA1c 7% e 6,7% (dosaggi 07/2019 e 09/2019), colesterolo totale 157 mg/dl, HDL 61 mg/dl, trigliceridi 48 mg/dl, creatinina 0,59 mg/dl (09/2019). M.A. vive la sua condizione con ansia e frustrazione: nonostante l'impegno nel limitare i carboidrati, persistono picchi iperglicemici spesso sintomatici (astenia, capogiro, cefalea, ipovisus). Lo stile di vita, limitante, è comunque per lei preferibile al rischio di ipoglicemie. Infine, un'eventuale gravidanza non è desiderabile per il timore di trasmettere la patologia.

Prime conclusioni: si pone sospetto clinico di MODY, meritevole di conferma diagnostica tramite test genetico. Il calcolatore di probabilità on-line dà la positività al 75,5%. La probabilità di falso positivo è minore dell'1%, mentre un falso negativo si colloca tra l'1% e il 17%. M.A. prenota un controllo ravvicinato per un approfondimento, la raccolta del consenso informato e quella dei campioni biologici. Nel frattempo, avvia gliclazide a rilascio modificato a basse dosi e prosegue l'automonitoraggio glicemico. Si danno indicazioni per una dieta mediterranea equilibrata per quantità e qualità di macronutrienti.

FOCUS 1. MODY: CRITICITÀ ALLA DIAGNOSI

Il caso di M.A. prova che persistono difficoltà nell'identificare i casi di diabete monogenico e, quindi, nell'impostare per tali pazienti diagnosi e terapia corrette.

MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) indica una forma di DM che insorge in età giovanile, non per forza pediatrica. La causa, nota, consiste in un difetto di un singolo gene, di solito a trasmissione autosomica dominante e penetranza variabile (1-3). I primi casi sono descritti negli anni Settanta (4) e, ad oggi, sono stati riconosciuti vari difetti genici che determinano disfunzione β -cellulare ed iperglicemia, con meccanismi differenti. Si distinguono così 14 sottotipi di MODY (MODY1-14) (1), ma altre forme rare si potranno ancora scoprire: infatti alcune classificazioni indicano con MODY X i casi per cui, pur essendo soddisfatti i criteri clinici, non si trovano le mutazioni geniche già descritte (5). Le linee guida americane, invece, distinguono il "diabete neonatale", anch'esso su base genetica ma già evidente nei primi 6 mesi di vita, dai casi insorti in seguito, che configurano il vero e proprio MODY, suddivisibile in soli 4 sottotipi (2). Gli Standard italiani danno specifiche indicazioni per guidare il sospetto di MODY (3), nonostante ciò la pratica clinica presenta criticità, per cui il MODY resta una forma di DM sotto-diagnosticata.

Prevalenza: la reale prevalenza del MODY non è nota e la letteratura riporta stime differenti (dall'1-2% all'1-6% dei casi di DM), con distribuzioni diverse in base all'area geografica ed all'etnia (la maggior parte delle indagini ha riguardato i caucasici, meno spesso gli est-asiatici, di rado afro-americani) [1, 3, 6-7]). Uno studio retrospettivo multicentrico ha coinvolto 15 servizi di pediatria e ha stimato una prevalenza tra i casi di diabete infantile del 6,3% (8). Le divergenze nelle stime si possono in parte spiegare con

la disponibilità e l'evoluzione dei metodi usati per i test genetici. Inoltre, le politiche sanitarie dei diversi Paesi, che includono o meno screening neonatali, influenzano il tasso di riconoscimento della patologia (6, 9).

Un'indagine del Regno Unito (6) ha rilevato una prevalenza minima di 108 casi/milione, dimostrando che fino all'80% dei MODY può non giungere mai a conferma mediante test genetico. Tra le diagnosi mancate, alcune possono essere state attribuite ad altre forme di diabete: il MODY è stato riscontrato nel 2-3% dei diabetici classificati come diabete tipo 2 (DM2) (5, 10-11) e nel 3% dei casi di diabete gestazionale (GDM) (12). Le evidenze scientifiche concordano invece nella distribuzione relativa dei difetti genetici responsabili di MODY: l'80% dei casi dipende da alterazioni geniche di GCK (glucochinasi), HNF1A o HNF4A (fattore epatico nucleare 1 α o 4 α), studiate da più tempo (13).

Eterogeneità clinica: il termine MODY racchiude un insieme di forme di DM che condividono ereditarietà e insorgenza precoce. Ad eccezione di tali aspetti comuni, tuttavia, i sottotipi di MODY si manifestano in modo vario, a seconda dell'effetto delle mutazioni genetiche sulla funzione proteica e dell'influenza di fattori ambientali (1, 3, 14, 7). L'età minima di comparsa, a seconda del tipo, varia dalle prime fasi di vita, all'età prepubere o adulta. L'iperglicemia può essere sfumata o marcata, stabile o progressiva e può accompagnarsi ad alterazioni dell'assetto lipidico o a manifestazioni extra-pancreatiche (1, 14).

Le caratteristiche cliniche specifiche per i principali sottotipi di MODY sono riportate in tabella 1.

In genere, il MODY si distingue dal diabete mellito di tipo 1 (DM1) per assenza di autoimmunità e di insulino-dipendenza, benché il titolo anticorpale possa essere negativo anche in alcuni DM1, soprattutto se dosato tardivamente (16). I pazienti MODY possono incorrere in un progressivo esaurimento della secrezione insulinica, ma senza giungere alla chetoacidosi. A paragone del DM2, invece, il MODY insorge più precocemente e, di solito, in soggetti normopeso. Il trial clinico TODAY ha comunque rilevato il diabete monogenico nel 4,5% dei casi pediatrici sovrappeso/obesi prima classificati come DM2 (17). D'altra parte, l'aumento di obesità e sindrome metabolica in età infantile comporta la crescita in parallelo dei DM2. Il MODY può essere scambiato anche con il GDM. Infatti, casi misconosciuti possono risultare positivi allo scree-

Tabella 1 ♦ **Principali sottotipi di MODY e loro caratteristiche cliniche (adattata da 1, 3, 14-15)**

SOTTOTIPO	DIFETTO GENETICO	FREQUENZA RELATIVA (ITALIA)	FENOTIPO CLINICO
MODY1	HNF4A	4,6%	Macrosomia e iperinsulinemia neonatali Iperglicemia progressiva Trigliceridi e colesterolo HDL ridotti
MODY2	GCK	67,4%	Basso peso alla nascita Iperglicemia a digiuno stabile
MODY3	HNF1A	14%	Iperglicemia post-prandiale progressiva, glicosuria
MODY5	HNF1B	4,6%	Basso peso alla nascita Iperglicemia progressiva Agenesia/atrofia pancreatica Anomalie genito-urinarie, insuff. renale Alterazioni enzimi epatici e pancreas esocrino, iperuricemia, ipomagnesemia

ning eseguito in gravidanza, con importanti ricadute sulle scelte terapeutiche. I GCK-MODY non diagnosticati, in specie, possono essere scambiati per GDM se si adottano criteri diagnostici stringenti: la soglia di glicemia a digiuno di 92 mg/dl è spesso superata dalle donne MODY2, anche in dietoterapia (18). In tali pazienti, tuttavia, l'incremento glicemico dopo OGTT è di solito più modesto di quanto osservato nel vero GDM (19). È quindi possibile osservare la sovrapposizione di manifestazioni cliniche tra le diverse forme di diabete.

Algoritmi diagnostici: un consensus del 2008 ha fissato i criteri clinici di sospetto per diagnosi di MODY: età <25 anni, almeno 2 generazioni consecutive con DM, assenza di autoimmunità e di terapia insulinica a 3 anni dalla diagnosi (20). In seguito, tali criteri sono stati ridiscussi perché troppo restrittivi. Le attuali linee guida, incluse quelle italiane, offrono una serie di criteri descrittivi fondati perlopiù sulle presentazioni cliniche di GCK- e HNF1A-MODY. La loro applicazione, non sempre facile, consente tuttavia di rilevare solo una parte dei casi di MODY. Infatti, non tutti i dati necessari sono raccolti di routine o con le stesse tempistiche nelle varie realtà locali (21). Di qui l'interesse per la ricerca di biomarcatori diagnostici. Tra questi, il c-peptide potrebbe contribuire a distinguere i MODY dai DM1, benché i primi possano avere valori molto ridotti in caso di alta glucotossicità. Inoltre circa l'8% dei DM1 presenta valori di c-peptide ancora dosabili in età adulta (21). Infine, il profilo lipidico e la proteina C

ultrasensibile hanno valore discriminatorio solo per alcune forme di MODY.

Un lavoro del 2019 conferma che gli autoanticorpi per il DM1 sono ad ora i biomarcatori più affidabili per escludere il MODY. Il test genetico su bambini con DM neodiagnosticato e negativi per 4 autoanticorpi consente di far emergere il 15% dei MODY misconosciuti; il dato giunge al 30% se il test si abbina a familiarità positiva per DM o al 49% in presenza di HbA1c alla diagnosi inferiore al 7,5%. Tuttavia, la positività anticorpale si riscontra anche nell'1% dei soggetti sani e la rilevazione di MODY in assenza di autoimmunità si riduce al 5% se il test genetico è eseguito per ricerca e non indirizzato dal clinico (22).

La selezione dei casi sospetti in base ai criteri clinici è quindi insostituibile: perciò è stato proposto un calcolatore di probabilità del rischio di essere affetti da MODY, combinando in modo ponderato una serie di parametri clinici (età alla diagnosi, necessità di insulina, familiarità, BMI, HbA1c). Il *MODY Probability Calculator* (MPC) è uno strumento di semplice applicazione, accessibile sul web o anche come app per smartphone. È stato validato nel 2012 su pazienti europei minori di 35 anni, con un *cut-off* pari al 25% di valore predittivo positivo (VPP) ed una probabilità pre-test tra 0,7% e 4,6% (23). Il razionale per l'utilizzo di MPC consiste nella rapidità di attuazione che non va a scapito di sensibilità e specificità del test (91% e 94% vs 72% e 91% dei soli criteri: età <25 anni e familiarità per DM) (23).

Percorsi assistenziali: parte della difficoltà diagnostica si deve alla scarsa accessibilità al test genetico (possibile solo presso centri specializzati), ai costi e alla carenza di percorsi condivisi. La maggior parte dei Percorsi Diagnostico-Terapeutici Aziendali (PDTA) locali mutua dalle linee guida nazionali i criteri clinici per il sospetto diagnostico, ma senza offrire *flow-chart* o *timing* precisi per la raccolta dati e la richiesta di esami. Egualmente, non sono previsti pacchetti di prestazioni precostituiti per la ricerca dei biomarcatori. Infine, poiché i MODY non sono un gruppo uniforme, non esiste un follow-up specifico, ma i singoli casi si trattano secondo quanto previsto per il DM2 o per il DM1, in base alle affinità cliniche con uno dei due tipi. D'altro canto, ad oggi, in assenza di sufficienti evidenze *real-world* della gestione del MODY, non è stato possibile fare valutazioni economico-sanitarie (21).

FOCUS 2. BUONI MOTIVI PER FARE DIAGNOSI

Il MODY è caratterizzato dalla disfunzione primitiva della β -cellula e, in particolare, della secrezione di insulina glucosio-indotta (4). Si distingue quindi dalle altre forme di DM in cui *noxe* patogeno determinano distruzione β -cellulare e/o insulino resistenza. Infatti, storicamente è stata osservata nel MODY una normale sensibilità all'insulina e una risposta all'infusione di glucosio in vena in acuto pari a quella di soggetti non diabetici; tuttavia l'infusione prolungata provoca una risposta secretoria simile a quella dei diabetici. Inoltre, il declino della funzione β -cellulare nel tempo può essere minimo o lento e graduale (4).

Studi successivi all'introduzione dei test genetici hanno permesso di rilevare le peculiarità di ogni MODY, legate alla variante genetica causale. Il *management* dei pazienti con MODY richiede quindi una diversa impostazione rispetto a quanto previsto per le altre forme di DM e deve tenere in considerazione la diagnosi genetica e le singolarità dei sottotipi.

Terapia ipoglicemizzante: la terapia varia secondo il tipo di MODY. Il GCK-MODY non richiede farmaci: l'iperglicemia lieve-moderata si controlla con la dieta (1, 3, 14), ma è stato descritto anche l'uso di metformina (4). Nei casi di HNF-MODY, che hanno iperglicemia postprandiale più marcata, la terapia di prima linea prevede sulfaniluree a basse dosi o glinidi, per la loro rapidità d'a-

zione e minor incidenza di ipoglicemie rispetto all'insulina (24). Poiché il MODY è di solito diagnosticato in giovane età e in fase iniziale può essere interpretato come DM1, può rendersi necessario uno switch dall'insulina alle sulfaniluree. Secondo le indicazioni del *National Health Service* inglese, lo switch è indicato per età <40 anni e durata di malattia <20. Il paziente effettua poi un auto-monitoraggio glicemico completo e controlli ravvicinati. Un aumento dell'1% di HbA1c ad un mese fa sospettare il fallimento terapeutico e richiede il ritorno all'insulina (25). In caso di lunga durata di malattia, sovrappeso o scompenso glicemico cronico, le evidenze scientifiche suggeriscono l'aggiunta di sulfaniluree all'insulina (26). Ad oggi, le esperienze con altri farmaci sono limitate e non consentono di avere certezze sull'efficacia e la sicurezza nei MODY delle nuove terapie ipoglicemizzanti, che, quindi, non possono essere utilizzate al di fuori di approcci sperimentali.

Le sulfaniluree restano il caposaldo della cura nella maggior parte dei MODY ove il controllo glicemico non sia garantito dalla dieta, specie per i sottotipi con mutazione di KCNJ11 o ABCC8, determinanti la disfunzione del canale del potassio ATP-dipendente (24).

Il risultato del test genetico orienta i clinici alla terapia appropriata ed è quindi utile richiederlo in tempi brevi. Infatti l'identificazione tardiva del MODY e della sua causa molecolare può provocare un ritardo nella corretta scelta terapeutica che, nel caso di HNF-MODY, rende più probabile l'esaurimento β -cellulare e la necessità di insulina (26).

Complicanze e follow-up: anche l'osservazione clinica dovrebbe essere plasmata sul sottotipo di MODY. Il GCK-MODY, ad esempio, di rado sviluppa complicanze anche se i pazienti mantengono valori glicemici a digiuno non a target, rendendo così superflua la prescrizione di molti controlli clinici (4). Altri MODY, invece, possono sviluppare complicanze microvascolari che vanno monitorate (specie se sono presenti mutazioni di HNF1A, HNF1B, HNF4A, KCNJ11) (1, 14). Inoltre, il follow-up può riguardare anche le manifestazioni extra-pancreatiche, come nel HNF1B-MODY. Infine, il progressivo declino della funzione β -cellulare va seguito poiché la necessità ed il *timing* del trattamento insulinico sono variabili (1), benché le sulfaniluree, almeno nel HNF1A-MODY, paiano ritardarlo e si possano protrarre per decenni (21).

Screening parentale e trasmissione intergenerazionale:

riconoscere il MODY ha benefici anche per i familiari del paziente, grazie a una diagnosi precoce a cascata, pur in assenza di sintomi (1, 14). Ai portatori della stessa variante genica asintomatici si propone la sorveglianza attiva per identificare presto il rialzo glicemico nelle forme progressive ed evitare lo scompenso: l'intervento precoce in pazienti a rischio limita le complicanze micro- e macrovascolari; perciò, di solito, i familiari aderiscono al test genetico (1). Bisogna ricordare, comunque, che mutazioni patogenetiche possono verificarsi de novo: la loro percentuale per ogni MODY non è nota, ma uno studio la stima prossima al 7% per le forme più comuni e fino al 70% per i MODY5.

Il portatore di una variante genica in eterozigosi ha il 50% di probabilità di trasmetterla alla prole che scende, però, all'1% in caso di mosaicismi (mutazione non identificabile nel DNA leucocitario del probando, ma attraverso l'analisi di tessuti).

Gestione del diabete gravidico: le donne con MODY che iniziano una gravidanza possono veder peggiorare il controllo glicemico con necessità di terapia insulinica. Essa si deve però modulare considerando il possibile genotipo del feto che può influenzarne la crescita sia in riduzione sia in senso macrosomico, a seconda che siano portatori di mutazione solo la madre, il feto o entrambi (18, 27). Comunque, per i rischi connessi alla procedura, il test genetico prenatale è indicato solo se la donna deve sottoporsi ad amniocentesi per altri motivi. Le scelte terapeutiche per il controllo glicemico materno sono quindi effettuate, di norma, in base al monitoraggio della crescita fetale (19, 27).

CASO CLINICO: II PARTE

Seconda visita (11/2019). *M.A. mostra un ottimo controllo glicemico post-prandiale e valori bassi occasionali, in assenza di franca ipoglicemia. L'aderenza alla terapia, non ottimale per il timore di ipoglicemie, supera comunque il 70% del tempo in trattamento, che viene confermato.*

La storia di M.A. non permette di affermare con sicurezza l'ereditarietà del DM, in quanto vi sono fattori confondenti (terapia steroidea per la madre, sovrappeso nella zia e nelle cugine, carenza di documentazione per i nonni); tuttavia le generazioni affette sono 3, con possibile trasmissione autosomica dominante. Inoltre, il fenotipo di M.A.

è fortemente indicativo di MODY. La donna ha glicemie a digiuno inferiori a 150 mg/dl e un'iperglicemia in apparenza non progressiva, tratti entrambi compatibili con GCK-MODY. M.A. mostra altresì iperglicemia post-prandiale e sensibilità alle sulfaniluree marcate, il che fa propendere per un HNF1A o un HNF4A-MODY. D'accordo con la paziente, si opta per il sequenziamento di un pannello di geni, anche per l'assenza di indagini sui familiari. Si ottiene il consenso informato e si esegue il prelievo ematico. I campioni e la documentazione sono inviati al laboratorio di Diabetologia ed Endocrinologia dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (FG) dove sono in fase di studio. Si informa la paziente sui possibili esiti del test e sulla prognosi. M.A. si dichiara infine soddisfatta del percorso intrapreso.

FOCUS 3. TEST GENETICO

Metodo: il test di genetica molecolare può consistere nell'analisi di un singolo gene indiziato sulla base delle manifestazioni cliniche. In tal caso si utilizza il sequenziamento diretto con metodo standard (Sanger). Oggi è possibile effettuare anche un sequenziamento massivo parallelo in cui si analizzano in simultanea più geni con la tecnica del *Next-Generation Sequencing* (NGS). Ciò consente di studiare, senza dilatare i tempi, i casi in cui la corrispondenza tra presentazione clinica e possibile difetto genetico non è immediata. Si deve precisare che il pannello NGS non è standard e può variare tra laboratori (21). I geni sono selezionati in base alla letteratura e aggiornati periodicamente alla luce delle nuove conoscenze. Il test, progettato su misura, identifica sostituzioni di basi, piccole inserzioni/delezioni o duplicazioni di piccole regioni geniche all'interno delle regioni codificanti e introniche adiacenti. Attraverso un'avanzata analisi bioinformatica si determina poi la presenza di eventuali varianti nei geni in esame. La mutazione identificata è confermata tramite Sanger su una preparazione indipendente. Limite di entrambi i metodi è che alcune porzioni del genoma umano non sono sequenziabili per ragioni tecniche.

Interpretazione dei risultati: i test genetici, sempre più accessibili ed accurati, consentono di identificare nuove varianti, benché possa essere difficile comprenderne l'effetto biologico.

Se viene rilevata una variante già descritta come patogenetica, le si può attribuire la causa della malattia diabetica: in tali casi si estende ai familiari l'indagine molecolare della variante specifica.

La situazione si complica se viene identificata una variante mai descritta: l'interpretazione dell'eventuale patogenicità della stessa, attribuita seguendo le linee guida (28), necessita di più cautela.

Tra i risultati del test c'è la possibilità che non si identifichi alcuna variante. In tal caso non si può escludere la causa genetica del diabete, ma la si ritiene altamente improbabile in base alle attuali conoscenze.

Purtroppo, la tendenza ad analizzare pazienti altamente selezionati non consente di rilevare la reale distribuzione delle varianti geniche. Si stima però che il 60-65% tra quelle identificate sia di nuovo riscontro, anche per le forme più comuni di MODY (9). Disporre di informazioni cliniche dettagliate, rilevare con il follow-up manifestazioni subcliniche e ripetere l'indagine nei familiari può contribuire a dirimere i dubbi. In conclusione, la diagnosi genetica è necessaria, ma è fondamentale che sia supportata dai dati clinici (28).

TAKE HOME MESSAGE

- Il MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) è una forma di DM causata da un difetto in un singolo gene. Si distingue, in generale, per l'ereditarietà e l'insorgenza giovanile.
- Il MODY ha prevalenza ancora incerta e sottostimata. In Italia riguarda circa il 6% del diabete infantile, ma è stato riscontrato anche in adulti prima classificati come DM2 (2-3%) o GDM (3%).
- Le manifestazioni cliniche variano in base alla mutazione genetica responsabile: le più frequenti sono quella della glucochinasi (GCK), che causa lieve iperglicemia a digiuno, e quella del fattore epatico nucleare (HNF), che provoca iperglicemia più marcata, specie post-prandiale, e progressiva.
- Si può sospettare il MODY nei diabetici <30 anni o <45 anni se normopeso e con familiarità suggestiva per trasmissione autosomica dominante. La persistenza di secrezione insulinica residua, la negatività anticorpale per il DM1, l'assenza di chetoacidosi e la sensibilità alle sulfaniluree sono criteri di sospetto aggiuntivi.
- Il *Mody Probability Calculator* agevola la selezione dei casi a rischio, soprattutto per i medici non esperti in questo settore.

- Il test genetico è fondamentale per confermare la diagnosi. L'inquadramento clinico può guidare al sequenziamento di un singolo gene o di un pannello multiplo. L'interpretazione delle varianti riscontrate richiede comunque cautela ed esperienza specifica e potrà essere implementata in futuro attraverso l'analisi di un maggior numero di probandi.
- La terapia del MODY dipende dalla conoscenza del sottotipo specifico. Per il GCK-MODY può essere sufficiente la dieta, mentre per gli HNF-MODY sono indicate le sulfaniluree e può essere necessario il ricorso all'insulina.
- Diagnosticare correttamente il MODY è importante per impostare terapie e follow-up appropriati e specifici, estendere i test diagnostici ai familiari e considerare eventuali implicazioni per la prole.

BIBLIOGRAFIA

1. Naylor R, Knight Johnson A, et al. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. *GeneReviews*, 2018.
2. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. *Diabetes Care* 42(Suppl 1): S13-S28, 2019.
3. AMD-SID. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2018.
4. Fajjans SS, Graeme IB. MODY. History, Genetics, Pathophysiology, and Clinical Decision Making. *Diabetes Care* 34, 2011.
5. Ludovico O, Carella M, et al. Identification and Clinical Characterization of Adult Patients with Multigenerational Diabetes Mellitus. *Plos One* 10(8): 2015.
6. Shields BM, Hicks S, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): How many cases are we missing? *Diabetologia* 53, 2010.
7. Carmody D, Naylor RN, et al. GCK-MODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: Frequently Misdiagnosed and Unnecessarily Treated. *Acta Diabetologica* 53(5): 703-708, 2016.
8. Delvecchio M, Mozzillo E, et al. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 102(6): 1826-1834, 2017.
9. Althari S, Gloyn AL. When is it MODY? Challenges in the Interpretation of Sequence Variants in MODY Genes. *The Review of Diabetic Studies* 12: 330-348, 2015.
10. Prudente S, Ludovico O, et al. Familial diabetes of adulthood: A bin of ignorance that needs to be addressed. *Nu-*

- trition, *Metabolism & cardiovascular Diseases* 27: 1053-1079, 2017.
11. Pezzilli S, Ludovico O, et al. Insights From Molecular Characterization of Adult Patients of Families With Multigenerational Diabetes. *Diabetes* 67: 137-145, 2018.
12. Chakera AJ, Steele AM, et al. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care* 38: 1383-1392, 2015.
13. Hattersley A, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* 60: 769-777, 2017.
14. Costantini S, Contreas G, et al. Quando l'iperglicemia non è né diabete di tipo 1 né di tipo 2: il MODY nella pratica clinica. *Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo* 36: 155-162, 2016.
15. Delvecchio M, Ludovico O, et al. Low Prevalence of HNF1A Mutations After Molecular Screening of Multiple MODY Genes in 58 Italian Families Recruited in the Pediatric or Adult Diabetes Clinic From a Single Italian Hospital. *Diabetes Care* 37: 258-260, 2014.
16. Patel KA, Oram RA, et al. Type 1 Diabetes Genetic Risk Score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes* 65(Suppl 7): 2094-2099, 2016.
17. Kleinberger J, Kenneth C, et al. Monogenic Diabetes in Overweight and Obese Youth Diagnosed with Type 2 Diabetes: The TODAY Clinical Trial. *Genetics in Medicine* 20(Suppl 6): 583-590, 2018.
18. Misra S, Dornhorst A. Gestational Diabetes Mellitus: Primum non nocere. *Diabetes Care*, Vol 35, Sep 2012.
19. Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust Department of Molecular Genetics. Management of pregnancy in patients with hyperglycaemia due to disease-causing variants in the glucokinase (GCK) gene. Published on-line. Last checked February 2020.
20. Ellard S, Bellané-Chantelot C, et al. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 51: 546-553, 2008.
21. Misra S, Owen KR. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. *Current Diabetes Reports* 18, 2018.
22. Carlsson A, Shepherd M, et al. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care*, 2019.
23. Shields BM, McDonald TJ, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 55: 1265-1272, 2012.
24. Bowman P, Sulen A, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2018.
25. Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust Department of Molecular Genetics. Guidance for transferring HNF1A MODY or HNF4A MODY patients from insulin to sulphonylureas. Published on-line. Last checked February 2020.
26. Shepherd M, Shields B, et al. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. *Diabetologia* 2018.
27. Royal Devon & Exeter NHS Foundation Trust Department of Molecular Genetics. Information on Pregnancy and HNF4A Diabetes. Published on-line. Last checked February 2020
28. ACMG. Standards and Guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 2015.