

il Diabete

Vol. 35, N. 3, ottobre 2023



– RASSEGNE

L'eterogeneità del diabete autoimmune

Epidemiologia e fattori di rischio del diabete di tipo 1

Il diabete monogenico. Una condizione clinica frequentemente trascurata

– EDITORIALI

Ulcere ischemiche del piede diabetico: terapia cellulare autologa come possibile trattamento adiuvante

– AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Efficacia della terapia cellulare in pazienti con ischemia critica ed ulcere del piede diabetico: risultati di uno studio prospettico osservazionale

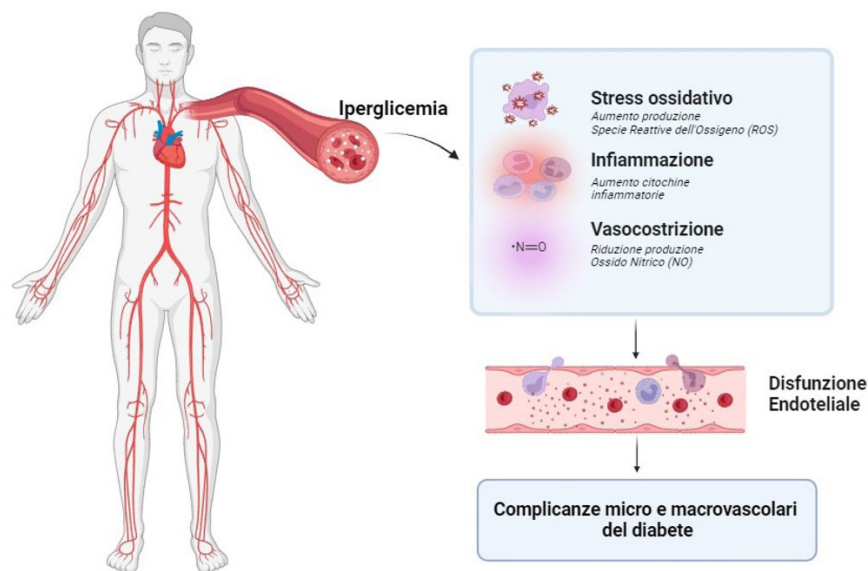
– JOURNAL CLUB

– MEDICINA TRASLAZIONALE

Il ruolo dei progenitori delle cellule endoteliali nel diabete mellito

– AGGIORNAMENTO CLINICO

Diabete mellito dopo trattamento con ocrelizumab per sclerosi multipla primariamente progressiva



il Diabete

Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

Organo ufficiale della
Società Italiana di Diabetologia

CONSIGLIO DIRETTIVO SID

Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

Sommario

Ricordando Simona

di Anna Solini

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

153 **L'eterogeneità del diabete autoimmune**

Ernesto Maddaloni, Raffaella Buzzetti

162 **Epidemiologia e fattori di rischio del diabete di tipo 1**

Niccolò Pellegrini, Giulia Leanza e Paolo Pozzilli

173 **Il diabete monogenico. Una condizione clinica frequentemente trascurata**

Antonella Marucci, Rosa Di Paola, Claudia Menzaghi e Vincenzo Trischitta

184 – **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

Ulcere ischemiche del piede diabetico: terapia cellulare autologa come possibile trattamento adiuvante

Matteo Monami

191 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

Efficacia della terapia cellulare in pazienti con ischemia critica ed ulcere del piede diabetico: risultati di uno studio prospettico osservazionale

193 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

196 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

Il ruolo dei progenitori delle cellule endoteliali nel diabete mellito

Miriam Longo, Antonietta Maio, Graziella Botta, Paola Caruso, Katherine Esposito

213 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI GIUSEPPE DEFEUDIS

Diabete mellito dopo trattamento con ocrelizumab per sclerosi multipla primariamente progressiva

Marco Grasso, Vera Frison, Nino Cristiano Chillelli, Alessio Filippi, Giorgia Costantini, Cristina Vilotti, Natalino Simioni

GOLDEN CIRCLE



il Diabete

Vol. 35, N. 3, ottobre 2023

Direzione Scientifica

Sebastiano Squatrito, Catania

Direttore Responsabile

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-326-0

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2303

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

Fondazione Bologna University Press

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: info@buponline.com

www.buponline.com

Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

Avvertenza ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Il diabete monogenico. Una condizione clinica frequentemente trascurata

Monogenic diabetes. A frequently neglected clinical condition

Antonella Marucci¹, Rosa Di Paola¹, Claudia Menzaghi¹ e Vincenzo Trischitta^{1,2}

¹Unità di Ricerca di Diabetologia ed Endocrinologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; ²Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2303c>

ABSTRACT

Monogenic diabetes (MD) includes several forms of hyperglycemia caused by mutations in genes capable of controlling glucose homeostasis. Although MD explains 0.5-5.0% of non-autoimmune diabetes, it remains mostly overlooked. This is unfortunate, given that most of the genes involved in MD influence the monitoring and/or therapy of carrier patients, thus representing an excellent example of “precision medicine” implemented in real-life clinical practice. This review provides a practical update to help identify patients who merit genetic testing for MD and how to best clinically manage carrier patients.

KEYWORDS

Rare forms of diabetes, genetic counselling, precision medicine, actionable genes, diabetes in pregnancy.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una malattia molto prevalente (ne è affetto quasi mezzo miliardo di pazienti e le proiezioni indicano che nel 2050 saranno più di 1.3 miliardi) e con una elevata morbilità e mortalità (1). Tutto ciò si traduce in costi difficilmente sostenibili dai vari sistemi sanitari nazionali, oltre che in un peso molto gravoso per i pazienti ed i loro familiari. È quindi indispensabile aumentare le conoscenze sull'eziopatogenesi ed il decorso clinico delle varie forme di questa malattia così da poter migliorare la gestione di ogni singolo paziente, sia in termini di monitoraggio che di terapia.

Accanto alle forme più frequenti di diabete mellito, ne esistono altre più rare, tra le quali spicca il diabete monogenico (DM (2)), oggetto di questa rassegna. Il DM è costituito da un gruppo estremamente eterogeneo di vari disordini in cui l'iperglicemia è causata da mutazioni in geni codificanti per proteine che svolgono un ruolo determinante nel mantenimento dell'omeostasi del glucosio (2-3). La maggior parte delle mutazioni che causano il DM esercitano un effetto negativo sul numero o la funzione delle cellule beta pancreatiche (4). Tuttavia, esistono anche forme di DM causate da mutazioni che causano ridotta azione dell'insulina (resistenza insulinica) (5) o processi autoimmunitari che esitano in danno beta cellulare (4, 6).

Classicamente sotto l'ombrello di DM si comprendono il diabete neonatale (2, 4, 7-8), molto raro (circa 1 caso ogni 90 mila nuovi nati) che insorge entro i primi 6-9 mesi di vita, il ben più frequente MODY (maturity-onset diabetes of the young, nomenclatura che si tende a superare come descritto più avanti) con insorgenza molto varia, dai primissimi anni di vita fino alle prime 4-5 decadi e il diabete sindromico in cui l'iperglicemia è solo una delle manifestazioni cliniche e spesso neanche la più importante. In realtà, con l'eccezione del diabete neonatale, questa definizione così categorica non ha resistito alla prova delle migliori conoscenze accumulate nel corso degli ultimi anni che dimostrano come la separazione tra le varie forme di DM sia molto lasca e che spesso ci tro-

viamo davanti ad una patologia la cui età di insorgenza, i livelli di glicemia e la presenza di caratteristiche sindromiche rappresenta uno spettro clinico continuo che non sempre ha uno strettissimo correlato con i geni causativi, essendo mutazioni dello stesso gene in grado di dare manifestazioni cliniche fra loro anche molto diverse (4). Per superare queste rigidità classificatorie e per evitare i condizionamenti di nomenclature superate dalle evidenze scientifiche, si utilizza ormai il termine generico di DM oppure il termine di diabete seguito dal nome del gene che causa l'iperglicemia nello specifico paziente cui ci si riferisce. Quindi, per esempio, il più comune delle forme di DM, quello causato da mutazione del gene GCK (precedentemente descritto come MODY 2), viene indicato come "diabete-GCK".

Questa Rassegna si propone di fornire ai diabetologi una guida aggiornata secondo le più recenti conoscenze, per una corretta diagnosi molecolare del paziente con sospetto DM e la conseguente gestione clinica. L'argomento è di grande rilevanza perché i geni più comunemente coinvolti nel DM condizionano a vario titolo il monitoraggio e/o la terapia del paziente (è possibile, cioè, una gestione diversa a seconda del gene coinvolto nello specifico paziente), permettendo così l'implementazione di una vera e propria medicina di precisione (4, 9). Gli aspetti invece più squisitamente fisiopatologici non verranno qui trattati in dettaglio e sono ben riportati altrove (4).

EPIDEMIOLOGIA

Il cosiddetto MODY da solo costituisce oltre il 90% dei casi di DM e può rappresentare circa lo 0,5-5% dei casi del diabete non autoimmune riscontrato nella popolazione generale. Al contrario, non si ha una stima relativa alle forme più rare di DM. Alcuni studi riportano che in popolazione di origine europea, la prevalenza del DM sia di circa 100 casi per milione di abitanti (4). Tuttavia, studi più recenti condotti in UK suggeriscono una prevalenza minima di circa 250 casi per milione (2). In realtà, la vera prevalenza del DM è sconosciuta ed è verosimilmente molto sottostimata a causa della scarsa conoscenza della malattia che resta spesso non diagnosticata, soprattutto quando si presenta con caratteristiche cliniche sovrapponibili al diabete di tipo 1 in età pediatrica e al diabete di tipo 2 nell'età adulta. Alla sottostima della prevalenza del DM contribuisce pure la ridotta disponibilità, anche

in paesi ricchi come il nostro, di laboratori in grado di effettuare i test genetici necessari alla diagnosi di certezza di DM. Tutto ciò permette di ipotizzare che in Italia ci siano alcune decine di migliaia di pazienti con DM. Il diabetologo clinico deve quindi prendere atto che tra i pazienti del suo ambulatorio vi sono (quasi) certamente casi con DM non diagnosticato che non possono quindi usufruire di monitoraggio e cura ottimali e personalizzati della malattia, possibili in un'alta percentuale di questi pazienti. La tabella 1 riporta i dati di quattro recenti studi europei (10-13) sui geni più frequentemente coinvolti nel determinare DM.

Tabella 1 ♦ Geni più frequentemente coinvolti nel determinare DM

GENE	PRESENTAZIONE CLINICA	% DEI CASI IDENTIFICATI (RANGE)
HNF1A	Non sindromica (frequente)	16-33%
GCK		22-68%
HNF4A		0-14%
ABCC8	Non-sindromica (meno frequente)	0-4%
RFX6		0-3%
INS		0-2%
KCNJ11		0-2%
NEUROD1		0-2%
PDX1		0-2%
m.3243A>G		0-8%
HNF1B	Sindromica	4-6%
WFS1		0-5.9%
INSR		0.6-8%

I dati sono riportati come % e range dei casi identificati in 4 recenti studi europei sul DM (10-13)

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica del DM è caratterizzata da alcuni elementi che, soprattutto se presenti contemporaneamente, devono far sorgere il sospetto che il paziente non sia affetto da diabete di tipo 1 (soprattutto in età pediatrica e giovanile) oppure da diabete di tipo 2 (soprattutto in età adulta).

- Paziente pediatrico

Un livello di glicemia lievemente aumentato con assenza di chetosi e di familiari di primo grado con diabete verosimilmente non autoimmunitario devono far sospettare che il paziente non sia affetto da diabete di tipo 1. In questi casi è utile procedere con lo studio degli anticorpi correlati al diabete di tipo 1 (anti-GAD, anti-Insulina, anti-IA2 e anti-ZnT8) e la misurazione dei livelli sierici di C-peptide. La negatività anticorpale e una buona secrezione insulinica (C-peptide a digiuno >0,6 ng/ml oppure >0.2 nmol/L), rendono estremamente improbabile la diagnosi di diabete di tipo 1 e utile l'analisi molecolare per la diagnosi di DM.

- Paziente adulto

Un normale peso corporeo (o anche un modesto sovrappeso che sia lontano dal limite dell'obesità), l'assenza di dislipidemia aterogena e l'insorgenza dell'iperglicemia prima dei 30 anni di età devono far sospettare che il paziente non sia affetto da diabete di tipo 2. Il sospetto si rafforza in presenza di una forte familiarità, soprattutto

se compatibile con un modello di trasmissione autosomica dominante (circa il 50% di affetti per ogni generazione).

Come nel paziente pediatrico, nei casi in cui si sospetta la presenza di diabete autoimmunitario (sia LADA sia diabete di tipo 1 con insorgenza in età adulta) lo studio degli anticorpi correlati al diabete di tipo 1 sopra descritti e la misurazione dei livelli sierici di C-peptide può aiutare a dirimere il dubbio. In tutti questi casi, è utile procedere con l'analisi molecolare per la diagnosi di DM.

- Quadro sindromico

Sia in pazienti pediatriche che adulti, quadri clinici di cisti renali ed altre alterazioni dell'apparato genitourinario, ipoacusia, disturbi visivi, diabete insipido, lipodistrofia, anemia megaloblastica, acanthosis nigricans che si associano alle altre caratteristiche sopra descritte rendono irrinunciabile l'analisi molecolare per la diagnosi di DM. La tabella 2 descrive i geni più frequentemente coinvolti nel determinare DM sindromico e la loro associazione con le caratteristiche sopra elencate.

Tabella 2 ♦ **Caratteristiche cliniche che in pazienti con sospetto DM possono suggerire la presenza di mutazioni in geni sindromici**

CARATTERISTICHE CLINICHE	GENE DA ANALIZZARE
Cisti renali ed altre alterazioni dell'apparato genitourinario	<i>HNF1B</i> (fattore di trascrizione importante per il mantenimento della funzione β-cellulare e/o sviluppo e la maturazione delle isole pancreatiche)
Ipoacusia a trasmissione materna, eventualmente accompagnato a disturbi psichiatrici, maculopatia retinica, ipertrofia ventricolare sinistra, scompenso cardiaco, filtrato glomerulare ridotto in considerazione dell'età e della durata del diabete	<i>MTTL1</i> (DNA mitocondriale) m.3243A>G che provoca difetti nel trasporto degli elettroni; il fenotipo clinico è caratterizzato da grande varietà di manifestazioni e severità
Ipoacusia in presenza di diabete insipido e/o riduzione del visus per atrofia del nervo ottico	<i>WFS1</i> (forma un complesso con il sensore del calcio e partecipa direttamente al cross-talk tra il reticolo endoplasmatico e i mitocondri, essenziale per metabolismo e sopravvivenza cellulare)
Acanthosis nigricans eventualmente in donne con sindrome dell'ovaio policistico	<i>INSR</i> (recettore dell'insulina)
Lipodistrofia	<i>LMNA</i> (proteina nucleare che appartiene ai componenti della lamina nucleare, importante nel mantenimento e nell'integrità di diversi tipi cellulari qualcosa in più); <i>PPARG</i> (fattore di trascrizione inducibile essenziale per l'adipogenesi e coinvolto nel metabolismo lipidico degli adipociti)
Anemia megaloblastica, ipoacusia	<i>SLC19A2</i> (trasportatore della tiamina che regola l'up-take di tiamina coinvolta a precetti metabolici multipli del citosol, mitocondri e perossisomi)

In generale, soprattutto se l'esperienza del clinico su questa specifica forma di diabete è modesta, può essere utile rivolgersi ad un modello di predizione del rischio di DM (noto come "MODY calculator", (<https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/>), basato su dati anamnestici e clinici comunemente disponibili e messo gratuitamente a disposizione online dall'Università di Exeter, UK. Il modello, utilizzabile solo in pazienti con insorgenza del diabete prima dei 35 anni di età, fornisce la probabilità che si tratti di MODY e quando questa supera il 20% si suggerisce di procedere con l'analisi molecolare (<https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>). La soglia può scendere al 10% nel caso il paziente sia in terapia insulinica (<https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>). Ciò perché in questi pazienti aumenta il vantaggio di una diagnosi molecolare di DM, potendosi in molti casi sostituire la terapia insulinica con terapia con sulfoniluree, meno impattante sulla qualità della vita del paziente (si esprime cioè il concetto che a fronte di un potenziale maggior beneficio per il paziente, si può pagare il costo di eseguire un maggior numero di test ad alta probabilità di risultare negativi).

INFORMAZIONI GENERALI SUI TEST GENETICI

I test genetici vengono effettuati sequenziando le parti codificanti dei geni noti per essere coinvolti in una data malattia. Prima degli anni 2000, lo screening veniva eseguito utilizzando il sequenziamento Sanger, metodo che consente solo l'analisi di piccoli frammenti di DNA (450-1000 paia di basi) e quindi laborioso e molto costoso. Con l'avvento del sequenziamento di nuova generazione (next generation sequencing, NGS) che permette l'analisi simultanea di molteplici geni sul DNA di diversi pazienti, lo screening genetico è diventato sempre più economico e meno impegnativo. La pratica corrente nel NGS prevede il sequenziamento mirato delle parti codificanti di geni noti per essere coinvolti nel determinare la malattia di interesse (pannelli genici). A questa analisi può essere necessario aggiungerne altre che riescono ad identificare variazioni del numero di copie del gene (ad esempio delezioni di uno o più esoni interi, che nel contesto del DM è comune nel diabete-*HNF1B*) e mutazioni del DNA mitocondriale. L'interpretazione delle varianti si basa dal 2015 sulle linee guida dell'American College of Medical Gene-

tics and Genomics (ACMG (14)) che consentono il rigore e l'uniformità dei risultati tra i diversi centri di diagnosi genetica del mondo. I criteri del ACMG si fondano su evidenze scientifiche basate su dati di popolazione (ad esempio, la frequenza delle varianti), computazionali (previsione *in silico* dell'effetto delle varianti), sperimentale (sul ruolo biologico e funzionale delle varianti, deducibile da studi *in vitro* e/o *in vivo*) e di segregazione con la malattia riportata in pedigree precedentemente studiati. Ai criteri ACMG, un selezionato gruppo di esperti del diabete monogenico (ClinGen Monogenic Diabetes Variant Curation Expert Panel (VCEP) <https://clinicalgenome.org/affiliation/50016/>) ha aggiunto ulteriori linee guida per l'interpretazione della patogenicità delle varianti di geni coinvolti nel determinare questa forma di diabete.

STRATEGIA OGGI SUGGERITA PER LA DIAGNOSI MOLECOLARE DEL DM

Come già detto, la tabella 1 riporta i geni che più frequentemente causano DM.

Di norma (e fino allo scorso anno), sulla base della frequenza del coinvolgimento dei singoli geni ed in assenza di segni e sintomi suggestivi di "forme sindromiche" (anche paucisintomatiche) di DM, l'approccio più comune ha previsto l'analisi con sequenza Sanger del gene *GCK* (in soggetti con una diagnosi molto precoce di iperglicemia molto lieve e non progressiva o in donne con storia di GDM con mantenimento di iperglicemia lieve dopo il parto) o dei geni *HNF1A*, ed eventualmente *HNF4A*, nei restanti casi. Quando queste analisi sono negative, si procede con il sequenziamento NGS per tutti gli altri geni finora descritti nel DM. Come anticipato sopra, facevano eccezione in questo contesto, i pazienti che ad un attento esame anamnestico e clinico riportavano alcune delle caratteristiche che, in aggiunta all'iperglicemia, inducono a sospettare e analizzare specifiche forme sindromiche di DM (Tab. 2). Questa strategia è stata messa in discussione (10-13, 15) da studi recentissimi che riportano che circa il 10-20% dei pazienti con DM senza apparenti caratteristiche sindromiche sono di fatto portatori di mutazioni nei geni sindromici (10-13), suggerendo, a meno di un forte sospetto per un particolare gene da analizzare con sequenza Sanger, l'esecuzione diretta del NGS. Un secondo elemento che potrebbe far propendere per l'uso più frequente se non esclusivo del NGS è il miglioramento della sensibilità

nell'identificazione delle varianti che esita nell'aumento della percentuale di individui che una volta avviati alla diagnosi molecolare di diabete monogenico ricevono una risposta positiva (pick-up rate). Per esempio, nella nostra esperienza, il pick-up rate è passato dal 28% con sequenziamento Sanger (del periodo 2011-2017, in cui abbiamo eseguito 245 test diagnostici) al 45% con tecnica NGS (del periodo 2018-2022, per 283 test diagnostici).

In un recente documento redatto per conto della Società Italiana di Diabetologia (<https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari>) viene offerta una lista di alcuni centri pubblici che in Italia effettuano la diagnostica molecolare del DM. L'auspicio da una parte è che il diabetologo italiano sospetti più spesso la diagnosi di DM e richieda perciò l'intervento dei centri di riferimento, ma dall'altra parte è che, quando necessario (e lo è spesso) tali centri siano in grado di fornire oltre all'analisi molecolare anche un supporto nell'orientamento della richiesta (richiedere o meno il test, quale richiedere) e nell'interpretazione dei risultati ottenuti. Ciò è possibile solo quando il centro di riferimento garantisce competenze multidisciplinari ed è organizzato costitutivamente per facilitare scambi binari con i diabetologi clinici ed i pediatri.

IMPLEMENTAZIONE DI UNA VERA MEDICINA DI PRECISIONE IN MOLTI CASI DI DM

La gestione dei pazienti con diagnosi genetica di DM rappresenta un vero e proprio esempio di "medicina di precisione" (9). Infatti, conoscere la causa genetica, ovvero il gene mutato, responsabile del DM permette molto spesso una gestione personalizzata in quello specifico paziente del monitoraggio della glicemia, dello screening sia delle complicanze croniche della malattia sia, nei casi di diabete sindromico, delle alterazioni extra-pancreatiche e infine, della terapia dell'iperglicemia. A seguire vengono elencati i geni che più permettono un vero approccio di medicina di precisione e quali sono le procedure realmente implementabili nella pratica clinica.

Diabete-GCK

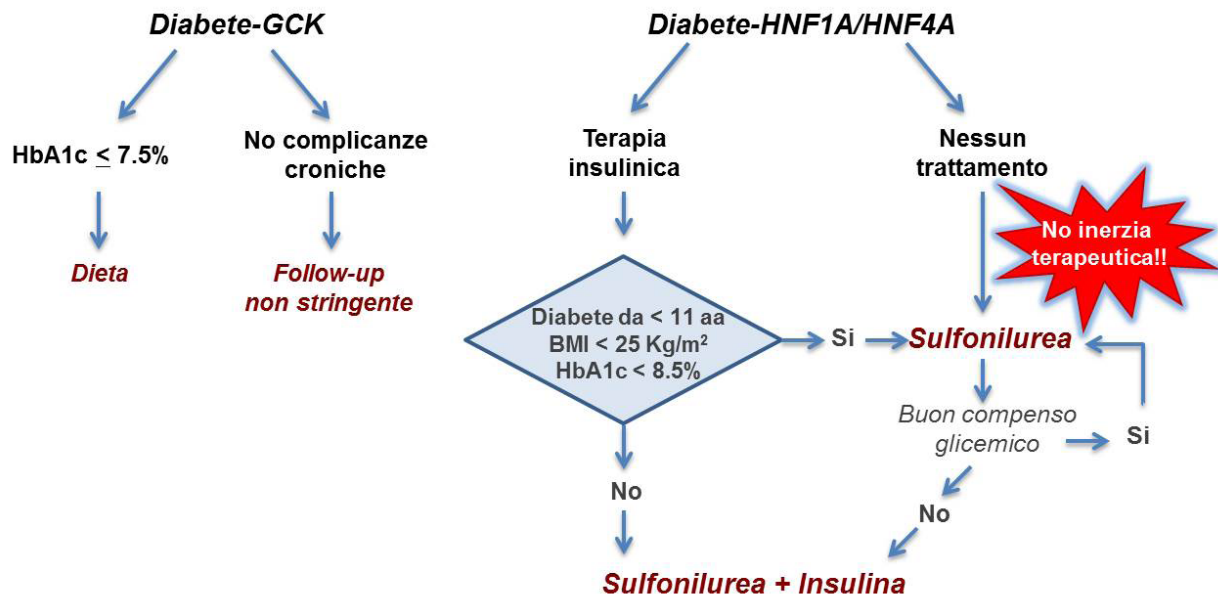
Mutazioni dominanti del gene GCK causano forme di DM (precedentemente denominato MODY 2) caratterizzato da modesta iperglicemia spesso nel range del prediabete (generalmente tra 100 e 140 mg/dl) già dai primi anni di vita che tende lievemente a peggiorare con l'età (16).

Nella maggioranza di questi soggetti, il trattamento non è necessario (17) perché, grazie alla modestia dell'iperglicemia essi non sviluppano le tipiche complicanze del diabete (18). La glicemia va, quindi, solo monitorata per intervenire nei rari casi di valori francamente elevati. D'altra parte, con l'eccezione della terapia insulinica, le altre terapie dell'iperglicemia oggi disponibili sono poco efficaci perché nessuna di esse è in grado di controllare l'attività enzimatica di GCK che è la vera ed unica causa di iperglicemia in questi pazienti. Resta determinante, invece, l'osservanza di un corretto stile di vita (quantità e qualità dell'alimentazione e attività fisica) per evitare che resistenza insulinica e obesità aggravino la già compromessa omeostasi glicemica (18). Per quanto sopra detto, anche lo screening delle complicanze croniche del diabete in pazienti con diabete-GCK può essere meno stringente, ricorrendo a controlli meno frequenti di quanto suggerito per tutte le altre forme di diabete mellito. La figura 1 descrive i punti salienti della gestione clinica di un paziente con diabete-GCK.

Diabete-HNF1A e HNF4A

Mutazioni dominanti dei geni HNF1A e HNF4A causano una forma di diabete (precedentemente MODY 3 e 1, rispettivamente) ampiamente eterogeneo, frequentemente diagnosticato durante la pubertà ma anche in età adulta (4, 19). In genere, il diabete-HNF si presenta con iperglicemia più grave rispetto al diabete-GCK e con rischio di complicanze croniche simile a quanto accade in pazienti con diabete di tipo 1 o 2 con simile durata di malattia e simile compenso glicemico. Di conseguenza, il monitoraggio delle glicemie e lo screening delle complicanze croniche sono identici a quelli delle altre forme più comuni di diabete (20).

Nei soggetti con diagnosi di diabete-HNF1A e HNF4A l'assunzione di sulfoniluree a basso dosaggio è particolarmente efficace e costituisce la terapia di elezione, mentre sono invece spesso abusivamente trattati con insulina (17). La natura del danno causato alle cellule beta da mutazioni di questi geni spiega la particolare efficacia delle sulfoniluree nei soggetti affetti. Le mutazioni di HNF1A e HNF4A, infatti, riducono l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo del glucosio o in quello mitocondriale alterando quindi meccanismi che sono a monte del recettore delle sulfoniluree (SUR1) (21), una componente essenziale del canale del potassio ATP dipendente che svolge un

Figura 1 ♦ Albero decisionale per la gestione dei pazienti con le forme più comuni di DM

- Il diabete-GCK è caratterizzato da lieve iperglicemia (spesso nel range del prediabete; non sensibile ad alcuna delle attuali terapie oggi disponibili eccetto l'insulina) e da un bassissimo rischio di complicanze croniche.

Ne consegue che non necessita di trattamento aggiuntivo ad un attento stile di vita (dieta ed attività fisica) e che lo screening delle complicanze croniche può essere molto meno stringente di quanto consigliato per le forme tradizionali di diabete mellito.

- Il diabete-HNF1A e HNF4A è particolarmente sensibile a basse dosi di sulfoniluree che permettono il raggiungimento di un buon compenso glicemico a circa 1/3 dei pazienti.

Tale trattamento è tanto più efficace quanto più precocemente viene iniziato.

Anche pazienti che si presentano in corso di terapia insulinica possono essere orientati verso la terapia con sulfoniluree, soprattutto se con diabete di durata relativamente breve, normopeso e con HbA1c inferiore a 8,5%. Se la sostituzione della terapia insulinica con sulfoniluree non è possibile si consiglia comunque di aggiungere questi farmaci orali alla precedente terapia con l'obiettivo di migliorare il compenso glicemico e ridurre il dosaggio ed il numero di somministrazioni di insulina.

ruolo centrale nella secrezione insulinica, come vedremo più avanti. Le sulfoniluree, si legano al SUR1 e agendo a valle dei difetti prodotti dalle mutazioni di HNF1A e HNF4A mantengono quindi la loro capacità di stimolare la secrezione d'insulina anche nei pazienti con diabete-HNF (21). Naturalmente l'effetto secretagogo delle sulfoniluree è tanto più efficace quanto più sono preservati sia il numero che la funzione delle cellule beta a loro volta condizionati negativamente dalla durata della malattia (17). Ciò spiega perché in pazienti con diabete-HNF il successo della terapia con sulfoniluree dipende fortemente dalla precocità della diagnosi genetica. Quando le sulfoniluree non sono sufficientemente efficaci, l'aggiunta della terapia insulinica resta la scelta migliore (17). La figura 1 descrive l'algoritmo per decidere la terapia con sulfoniluree o quella con insulina o la combinazione di entrambe in questi pazienti.

Per quanto riguarda il monitoraggio, è importante ricordare che il diabete-HNF1A può essere associato ad adenomatosi epatica (22-23), una malattia rara che può portare a grave emorragia addominale. Pertanto, si raccomanda che questi pazienti siano sottoposti a screening con ecografia del fegato.

Diabete-ABCC8 e KCNJ11

I geni ABCC8 e KCNJ11 codificano rispettivamente per le 4 subunità di SUR1 (recettore delle sulfoniluree 1) e le 4 subunità di Kir6 che tutte insieme formano il canale del potassio ATP dipendente (K_{ATP}), localizzato sulla membrana cellulare delle cellule beta, responsabile della produzione e secrezione di insulina (24). In breve, in assenza di concentrazioni elevate di glucosio, il canale K_{ATP} resta aperto, ciò permette un efflusso del potassio dalla cellula con iperpolarizzazione della membrana. Quando i livelli

di glucosio aumentano, cresce la produzione di ATP che, legando e chiudendo il canale K_{ATP} , depolarizza la membrana e attiva i canali del Ca^{+} voltaggio dipendenti con in-flusso di Ca^{+} nella cellula e successivo rilascio dei granuli di insulina (24). Quindi, mutazioni attivanti nei due geni causano l'apertura permanente del canale, ridotta secrezione di insulina e quindi DM che può presentarsi anche molto precocemente (quando insorge entro i primi 6-9 mesi di vita viene definito diabete neonatale) (2, 4, 25-26). Quando viene diagnosticato un DM dovuto a una mutazione attivante il canale K_{ATP} , le sulfoniluree rappresentano intuitivamente il trattamento di scelta, essendo efficaci come monoterapia nella maggior parte di questi pazienti, con un notevole miglioramento della qualità della vita e della gestione della malattia (27-28).

Infatti, le sulfoniluree come precedentemente accennato si legano specificamente al loro recettore SUR1 e chiudono il canale K_{ATP} tramite un meccanismo indipendente dall'ATP, aggirando così il difetto genetico prodotto da mutazioni in *ABCC8* e/o *KCNJ11* (27, 28). Non è quindi sorprendente che la grande maggioranza degli individui con diabete-*ABCC8* o *KCNJ11*, possono sospendere la terapia insulinica ed essere trattati con sulfoniluree con ottimi risultati (27-28).

Diabete-HNF1B

Pazienti con DM da mutazioni del gene *HNF1B* diversamente da quelli con mutazioni nei geni *HNF1A* e *HNF4A*, non rispondono adeguatamente al trattamento con sulfoniluree (29) e devono essere trattati con insulina (30). Tuttavia, la diagnosi genetica resta molto importante per indicare la necessità di monitorare l'eventuale sviluppo di alterazioni extra pancreatiche principalmente a carico del sistema genitourinario (soprattutto cisti renali) cui i pazienti con diabete-*HNF1B* sono soggetti (2, 4, 31).

Diabete-GATA4 e GATA6

Mutazioni dei geni *GATA4* e *GATA6* causano un ampio spettro di alterazioni extra-pancreatiche tra cui malformazioni congenite del cuore (32-33) oltre ad una forma di diabete ad insorgenza molto precoce (34-35). Per questo una diagnosi genetica tempestiva permette un attento monitoraggio cardiologico. Il trattamento di scelta in questi pazienti è l'insulina e spesso è necessaria la supplementazione di enzimi pancreatici (34).

DNA mitocondriale (diabete mitocondriale)

Alterazioni della funzione mitocondriale nelle cellule beta portano ad un graduale deterioramento della loro funzione e della loro massa e quindi ad una riduzione della produzione e secrezione di insulina (36). La specifica variante *m.3243A>G* del gene che codifica per $tRNA^{Leu}$ del DNA mitocondriale è la principale causa di diabete e sordità ad ereditarietà materna (diabete mitocondriale o MIDD nell'acronimo in Inglese), a volte associato ad altre caratteristiche cliniche (convulsioni, episodi simili a ictus, debolezza muscolare, alterazioni psichiatriche, maculopatia retinica, ipertrofia ventricolare sinistra, scompenso cardiaco, riduzione del filtrato glomerulare) (37).

In questi soggetti il diabete, quando si presenta con blanda iperglicemia, è confuso col diabete di tipo 2 ma in molti casi si può presentare in forma acuta con chetoacidosi ed è confuso col diabete di tipo 1 (38). Spesso l'ereditarietà materna, la sordità e a volte alcune delle altre caratteristiche sopra descritte alimentano il sospetto di diabete mitocondriale che può essere confermato con la diagnosi genetica. In questi casi, anche in assenza di sintomi extra-glicemici, è opportuno lo screening della funzione uditiva e cardiaca così come una consulenza oftalmologica. In genere in fase iniziale i pazienti rispondono bene al trattamento con dieta o ipoglicemizzanti orali, ma con il passare degli anni si è spesso costretti alla terapia insulinica (38).

Diabete-WFS1 (sindrome di Wolfram)

Mutazioni del gene *WFS1*, che codifica per la proteina del reticolo endoplasmatico Wolframina, causano la sindrome di Wolfram, una delle forme di DM sindromico più frequente nei bambini ed adolescenti (39-40).

I soggetti con queste mutazioni hanno una forma di diabete non autoimmune con esordio in giovane età e atrofia del nervo ottico, alcuni pazienti possono sviluppare diabete insipido, sordità neurosensoriale, anomalie del tratto renale e disturbi neuropsichiatrici. Ci sono delle forme definite come Wolfram-like caratterizzate da un quadro fenotipico più lieve che oltre al diabete manifestano solo una o alcune delle altre alterazioni sopra descritte, inclusa l'atrofia del nervo ottico (39-41). Il trattamento dell'iperglicemia prevede quasi inevitabilmente la terapia insulinica.

Nel 2014 sono state redatte delle linee guida (<http://euro-wabb.org/guidelines/guidelines/>) per la gestione di que-

sti pazienti, soprattutto per il follow-up dei danni neurologici, della vista e dell'udito. Si consiglia comunque di avviare questi pazienti presso centri di riferimento che operano con approcci multidisciplinari.

GESTIONE DEL DM IN GRAVIDANZA

Un altro campo che permette la implementazione di decisioni cliniche, specifiche per il tipo di gene coinvolto nel causare il DM è quello della gravidanza. Per le donne in gravidanza con DM valgono, tranne alcune specifiche eccezioni, le stesse regole per le donne in gravidanza con altre forme di diabete. Vi sono tuttavia alcune specificità che dipendono dal gene mutato. Qui riportiamo brevemente gli aspetti salienti per le forme di DM, causate da mutazioni di *GCK*, *HNF1A* e *HNF4A*, *ABCC8* e *KCNJ11*, invitando chi fosse particolarmente interessato a questo aspetto alla lettura di una recente revisione molto dettagliata ed opportunamente interpretata della poca letteratura disponibile (42).

Diabete-GCK

Occorre innanzitutto ricordare che circa il 2% delle donne con diabete gestazionale ha in effetti un diabete-GCK (43). Il sospetto che la gestante sia portatrice di mutazione GCK è forte se durante il primo trimestre di gravidanza si riscontra lieve iperglicemia in presenza di normopeso. Queste pazienti di solito presentano familiarità per diabete non autoimmune con insorgenza in età precoce, una storia di lieve iperglicemia prima del concepimento e di diabete gestazionale in una precedente gravidanza, a volte con macrosomia fetale. In tutti questi casi, val la pena di richiedere l'analisi genetica per diabete-GCK.

Se la madre riceve una diagnosi genetica di diabete-GCK, il feto ha un aumentato rischio di macrosomia e di complicanze ostetriche a causa dell'iperinsulinemia fetale in risposta all'iperglicemia materna (44-45). Ovviamente, questo rischio è limitato ai casi (50%) in cui il feto non è portatore della stessa mutazione della madre e non accade invece nel restante 50% dei casi in cui anche il feto ha la mutazione del GCK e, quindi, non risponde con un eccesso di produzione insulinica alla lieve iperglicemia materna (44-45). Diventa quindi importante un controllo continuo delle glicemie e della crescita fetale così da prendere in considerazione tempestivamente il ricorso alla terapia insulinica quando si osserva una evoluzione

verso la macrosomia (45). Nel caso sia il padre ad avere un diabete-GCK ed il feto ne eredita la mutazione il peso del bambino alla nascita tende ad essere più basso della media a causa della ridotta produzione di insulina fetale che non trova nella normoglicemia materna uno stimolo sufficiente (46).

Diabete-HNF1A

Se la madre riceve una diagnosi genetica di diabete-HNF1A il peso del feto portatore della mutazione sarà tendenzialmente aumentato a causa dell'iperglicemia materna e non diverso rispetto al feto che non porta la mutazione (47-48). Il trattamento di scelta è con insulina da iniziare (o da sostituire alla sulfoniluree utilizzate in epoca pre-gravidica in quanto terapia di scelta in questi pazienti) possibilmente prima della gravidanza (42). Nel caso che la paziente si presenti già gravida ed in ottimo compenso con sulfoniluree, si può decidere di non modificare la terapia fino all'inizio del secondo trimestre. Ciò per evitare il possibile deterioramento glicemico che si può inizialmente osservare alla sospensione delle sulfoniluree proprio nei primi mesi di vita fetale durante i quali si compie l'organogenesi. Se si decide di mantenere la terapia con sulfoniluree, questa andrebbe sempre effettuata con glibenclamide (l'unica molecola per cui si abbiano dati in gravidanza) e va comunque sempre interrotta prima del terzo trimestre per evitare il suo passaggio transplacentare e il rischio di grave ipoglicemia alla nascita. Nel caso sia il padre ad avere un diabete-HNF1A ed il feto ne eredita la mutazione il peso del bambino sarà normale e non si osserva un maggiore rischio di ipoglicemia alla nascita (42).

Diabete-HNF4A

Se la madre riceve una diagnosi genetica di diabete-HNF4A il feto ha un elevato rischio di macrosomia. Tale rischio è ancora maggiore se anche il feto è affetto perché allo stimolo iperglicemico della madre (che comporta un aumento di peso di circa 650-700 gr) si aggiunge un effetto diretto della mutazione che contribuisce ad un ulteriore aumento di circa 800 gr, così che si arriva ad un peso finale medio di circa 4800 gr (42). Al rischio di macrosomia, si aggiunge ovviamente il rischio di ipoglicemia neonatale che può durare molto a lungo (anche molti mesi) oltre le varie complicanze ostetriche (42). Il meccanismo tramite cui mutazioni che in epoca post-natale sono responsabili di iperglicemia per ridotta secrezione

insulinica esercitano un effetto opposto nella vita fetale (un evento riscontrato anche in modelli animali) non è noto. Questo effetto contro-intuitivo non si verifica solo per una specifica mutazione di *HNF4A*, la p.R114V che non pare avere effetti sul peso alla nascita (49). Lo stato glicemico della madre deve essere, quindi, strettamente controllato insieme alla crescita fetale. Relativamente alla terapia con insulina o sulfoniluree ci si rifà a quanto detto sopra per le madri con mutazioni di *HNF4A*. Nel caso sia il padre ad avere un diabete-*HNF4A* ed il feto ne eredita la mutazione si osserva un elevato rischio di macrosomia con un peso finale intorno ai 4100-4200 gr e di ipoglicemia alla nascita (42).

Come per altre condizioni, in presenza di una marcata macrosomia (evenienza, come detto, più probabile quando sia la madre che il feto hanno una mutazione in *HNF4A*) andrebbe considerata l'induzione del parto (o un taglio cesareo) tra la 35a e la 38a settimana di gestazione (42).

Diabete-*ABCC8/KCNJ11*

È importante puntualizzare che le informazioni che si hanno al riguardo non sono state ottenute su donne in gravidanza con diabete-*ABCC8* o *KCNJ11* insorto in età adulta ma sono tutte ricavate da osservazioni effettuate su madri con diabete insorto nei primi mesi di vita (diabete neonatale). In queste donne il peso alla nascita del bambino che porta la mutazione tende ad essere più basso della media (circa 700 gr in meno) a causa della ridotta produzione di insulina fetale (42). Se la madre è in terapia con sulfoniluree il feto portatore trae beneficio da un'esposizione precoce a questo trattamento che previene il basso peso alla nascita cui sopra si faceva riferimento (42). Il trattamento in questo caso va continuato, cercando di utilizzare il dosaggio più basso possibile di sulfoniluree che ottenga il miglior compenso glicemico. Al contrario, se il feto non porta la mutazione la terapia con sulfoniluree può provocare iperinsulinemia con conseguente rischio di macrosomia e ipoglicemia neonatale (42). In questo caso, si suggerisce di sospendere il secretago e passare alla terapia insulinica. Nel caso che il feto erediti la mutazione dal padre, il peso alla nascita risulterà più basso similmente a quanto avviene quando la mutazione viene ereditata dalla madre. In tutte queste condizioni il monitoraggio ecografico della crescita fetale dovrebbe essere eseguito ogni due settimane a partire dalla 26a settimana di gestazione (42).

CONCLUSIONI

La conoscenza del DM da parte dei diabetologi clinici è ancora molto modesta e con la presente rassegna speriamo di aver dato un contributo nel migliorarla. Tale deficit, che si ripercuote in una grave sottostima del numero dei pazienti con DM (se non conosci un'entità clinica non la cerchi), ha risvolti pratici davvero dannosi, visto che per molti pazienti con DM adeguatamente caratterizzati da un punto di vista molecolare si possono implementare veri e propri approcci di medicina personalizzata. Per questo l'auspicio è che il DM rappresenti sempre più un obiettivo didattico sia per le Scuole di Medicina, sia per le Società Scientifiche a vario titolo coinvolte nella formazione ed aggiornamento sulla malattia diabetica. Di pari importanza è l'auspicio che aumentino sul territorio le strutture pubbliche dove effettuare, possibilmente a carico del SSN, l'analisi genetica per il DM e ricevere anche un supporto di conoscenze ed indirizzo sui possibili approcci di medicina personalizzata che possono essere oggi implementati. Questo obiettivo può essere raggiunto solo creando gruppi di lavoro multidisciplinari dedicati al DM.

In conclusione, i pazienti con DM restano in gran parte sconosciuti (anche nel nostro Paese che può vantare una diabetologia di eccellenza), e meritano, quindi, maggiore attenzione di quanto ne ricevano oggi. Nell'attesa che dal mondo della ricerca arrivino buone notizie sulla scoperta di nuovi geni causativi del DM e sui nuovi approcci clinici che ciò permetterà, la diabetologia italiana (con tutte le sue componenti che include il personale clinico, i biologi molecolari, gli esperti di salute pubblica, etc.) ha il preciso dovere di garantire che questi pazienti godano della giusta diagnosi e la conseguente personalizzazione del monitoraggio clinico e della terapia della loro forma di diabete.

Vincenzo Trischitta ha beneficiato dei seguenti finanziamenti specificamente relativi all'oggetto del presente articolo:

- Ministero dell'Università e della Ricerca - PON RI ARS01_00876;

- Ministero della Salute - Ricerca Corrente 2022-2023.

BIBLIOGRAFIA

1. The Lancet. Diabetes: a defining disease of the 21st century. *Lancet* 401(10394): 2087, 2023.
2. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest* 131(3), 2021.

3. Stride A, Hattersley AT. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med* 34(3): 207-216, 2002.
4. Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, Vaxillaire M, Kulkarni RN, Mohan V, et al. Monogenic diabetes. *Nat Rev Dis Primers* 9(1): 12, 2023.
5. Hegele RA. Monogenic forms of insulin resistance: apertures that expose the common metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 14(8): 371-377, 2003.
6. Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(10): 862-872, 2016.
7. Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. *Horm Res Paediatr* 80(3): 137-146, 2013.
8. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 19(Suppl 27): 47-63, 2018.
9. Marucci A, Rutigliano I, Fini I, Pezzilli S, Menzaghi C, Di Paola R, et al. Role of Actionable Genes in Pursuing a True Approach of Precision Medicine in Monogenic Diabetes. *Genes* 13: (1), 2022.
10. Colclough K, Ellard S, Hattersley A, Patel K. Syndromic Monogenic Diabetes Genes Should be Tested in Patients With a Clinical Suspicion of MODY. *Diabetes*, 2021.
11. Saint-Martin C, Bouvet D, Bastide M, Chantelot CB, Diabète. MDSGotSFd. Gene Panel Sequencing of Patients With Monogenic Diabetes Brings to Light Genes Typically Associated With Syndromic Presentations. *Diabetes*, 2021. In Press.
12. Marucci A, Di Paola R, Rutigliano I, Fini G, Pezzilli S, Menzaghi C, et al. MODY patients carrying mutation in syndromic diabetes genes. An Italian single-center experience. *Acta Diabetol* 60(1): 131-135, 2023.
13. Rapini N, Patera PI, Schiaffini R, Ciampalini P, Pampanini V, Cristina MM, et al. Monogenic diabetes clinic (MDC): 3-year experience. *Acta Diabetol* 60(1): 61-70, 2023.
14. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. 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. *Genet Med* 17(5): 405-424, 2015.
15. Di Paola R, Marucci A, Trischitta V. The Need to Increase Clinical Skills and Change the Genetic Testing Strategy for Monogenic Diabetes. *Diabetes* 71(3): 379-380, 2022.
16. Chakera AJ, Steele AM, Gloy AL, Shepherd MH, Shields B, Ellard S, et al. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care* 38(7): 1383-1392, 2015.
17. Shepherd MH, Shields BM, Hudson M, Pearson ER, Hyde C, Ellard S, 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* 61(12): 2520-2527, 2018.
18. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 311(3): 279-286, 2014.
19. Mirshahi UL, Colclough K, Wright CF, Wood AR, Beaumont RN, Tyrrell J, et al. Reduced penetrance of MODY-associated HNF1A/HNF4A variants but not GCK variants in clinically unselected cohorts. *Am J Hum Genet* 109(11): 2018-2028, 2022.
20. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med* 27(2): 157-161, 2010.
21. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 362(9392): 1275-1281, 2003.
22. Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, Marqués JM, Blanc JF, Bui H, et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 32(2): 312-315, 2002.
23. Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)₃ families. *J Clin Endocrinol Metab* 89(3): 1476-1480, 2004.
24. Miki T, Seino S. Roles of KATP channels as metabolic sensors in acute metabolic changes. *J Mol Cell Cardiol* 38(6): 917-925, 2005.
25. Edghill EL, Flanagan SE, Ellard S. Permanent neonatal diabetes due to activating mutations in ABCC8 and KCNJ11. *Rev Endocr Metab Disord* 11(3): 193-198, 2010.

26. De Franco E, Saint-Martin C, Brusgaard K, Knight Johnson AE, Aguilar-Bryan L, Bowman P, et al. Update of variants identified in the pancreatic β -cell K. *Hum Mutat* 41(5): 884-905, 2020.
27. Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 355(5): 467-477, 2006.
28. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 31(2): 204-209, 2008.
29. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 12: 1047-1056, 2019.
30. Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, Radha V, Amutha A, Anjana RM, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) - A review. *J Diabetes Complications* 35(1): 107640, 2021.
31. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF, Dubois-Laforgue D, Clauin S, Beaufile S, et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 140(7): 510-517, 2004.
32. Wat MJ, Shchelochkov OA, Holder AM, Breman AM, Dagli A, Bacino C, et al. Chromosome 8p23.1 deletions as a cause of complex congenital heart defects and diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet A*. 149A(8): 1661-1677, 2009.
33. Lentjes MH, Niessen HE, Akiyama Y, de Bruïne AP, Melotte V, van Engeland M. The emerging role of GATA transcription factors in development and disease. *Expert Rev Mol Med* 18: e3, 2016.
34. Allen HL, Flanagan SE, Shaw-Smith C, De Franco E, Akerman I, Caswell R, et al. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. *Nat Genet* 44(1): 20-22, 2011.
35. Shaw-Smith C, De Franco E, Lango Allen H, Batlle M, Flanagan SE, Borowiec M, et al. GATA4 mutations are a cause of neonatal and childhood-onset diabetes. *Diabetes* 63(8): 2888-2894, 2014.
36. Supale S, Li N, Brun T, Maechler P. Mitochondrial dysfunction in pancreatic β cells. *Trends Endocrinol Metab* 23(9): 477-487, 2012.
37. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, et al. The m.3243A>G mitochondrial DNA mutation and related phenotypes. A matter of gender? *J Neurol* 261(3): 504-510, 2014.
38. Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, Timsit J, Virally M, Gin H, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med* 134(9 Pt 1): 721-728, 2001.
39. van ven Ouweland JM, Cryns K, Pennings RJ, Walraven I, Janssen GM, Maassen JA, et al. Molecular characterization of WFS1 in patients with Wolfram syndrome. *J Mol Diagn* 5(2): 88-95, 2003.
40. Astuti D, Sabir A, Fulton P, Zatyka M, Williams D, Hardy C, et al. Monogenic diabetes syndromes: Locus-specific databases for Alström, Wolfram, and Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *Hum Mutat* 38(7): 764-777, 2017.
41. Urano F. Wolfram Syndrome: Diagnosis, Management, and Treatment. *Curr Diab Rep* 16(1): 6, 2016.
42. Shepherd M, Brook AJ, Chakera AJ, Hattersley AT. Management of sulfonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer. *Diabet Med* 34(10): 1332-1339, 2017.
43. Ellard S, Beards F, Allen LI, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 43(2): 250-253, 2000.
44. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med* 26(1): 14-18, 2009.
45. Dickens LT, Naylor RN. Clinical Management of Women with Monogenic Diabetes During Pregnancy. *Curr Diab Rep* 18(3): 12, 2018.
46. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 185(1): 240-241, 2001.
47. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 4(4): e118, 2007.
48. Dickens LT, Thomas CC. Updates in Gestational Diabetes Prevalence, Treatment, and Health Policy. *Curr Diab Rep* 19(6): 33, 2019.
49. Laver TW, Colclough K, Shepherd M, Patel K, Houghton JA, Dusatkova P, et al. The Common p.R114W HNF4A Mutation Causes a Distinct Clinical Subtype of Monogenic Diabetes. *Diabetes* 65(10): 3212-3217, 2016.