

SIMPOSIO

Medicina di precisione: il diabete monogenico

Precision medicine: monogenic diabetes

Ivana Rabbone^{1,2}, Valentina Mancioffi^{1,2}, Erica Pozzi¹, Silvia Savastio¹

¹Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Maggiore della Carità, Novara.

²Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara.

Corresponding author: ivana.rabbone@uniupo.it

Abstract

Monogenic diabetes refers to diabetes mellitus caused by a mutation in a single gene and/or chromosomal locus resulting in a deficit in the number or function of pancreatic beta cells. Despite all the signs of progress made in the diagnostic-therapeutic field, it is sometimes still difficult to make an early diagnosis of monogenic diabetes. Because of this reason, the idea of precision medicine in diabetes has been developed, defining it as an approach to optimize the diagnosis, prediction, prevention, or treatment of diabetes by integrating multidimensional data, thus improving the quality of life of patients with diabetes. Probabilistic algorithms and calculators that consider family history, clinical and biochemical characteristics, have been developed to identify candidates for Next-Generation Sequencing (NGS) analysis. Precision diagnosis and treatment have an important impact on managing the various forms of monogenic diabetes: for example, some cases of neonatal diabetes (NDM) and Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) are sensitive to sulfonylureas and precision treatment results in cessation of insulin treatment. Genetic diagnosis also makes it possible to predict disease-related outcomes and complications and, therefore, to carry out a targeted follow-up: patients with Wolfram's syndrome must be monitored for associated disease from the kidney, liver and neurological point of view. In conclusion, the application of precision medicine in diagnosis and in treatment of monogenic diabetes is a standard of care, based on the improvement in the quality of life that it can guarantee to these patients. The same treatment approach is not currently applicable to the other forms of diabetes. Future steps will be achieved if, thanks to this diagnostic paradigm, we will be able to prevent the onset of monogenic diabetes.

KEY WORDS precision medicine; diabetes mellitus; neonatal diabetes; MODY; children.

Riassunto

Il diabete monogenico è una forma di diabete su base genetica, determinata da mutazioni a carico di un singolo gene e/o locus cromosomico con conseguente deficit del numero o della funzione della beta



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Rabbone I, Mancioffi V, Pozzi E, Savastio S. Medicina di precisione: il diabete monogenico. Precision medicine: monogenic diabetes. JAMD 26:128-139, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.2.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received May, 2023

Accepted May, 2023

Published September, 2023

Copyright © 2023 I. Rabbone. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

cellula pancreatica. Nonostante gli innumerevoli passi avanti compiuti in ambito diagnostico-terapeutico, risulta talvolta ancora difficile giungere ad una diagnosi precoce di diabete monogenico. Per tale ragione è stata sviluppata l'idea di una medicina di precisione nel diabete, definendola come un approccio utile ad ottimizzare diagnosi, prevenzione, trattamento, prognosi e monitoraggio della malattia integrando dati multidimensionali, migliorando così la qualità di vita dei pazienti con diabete. Algoritmi e calcolatori che considerano storia familiare, caratteristiche cliniche e biochimiche, sono stati sviluppati per identificare i soggetti candidati per le analisi di Next-Generation Sequencing (NGS). La diagnosi di precisione e la precisione terapeutica hanno un impatto importante nella gestione delle varie forme di diabete monogenico, come nel caso di alcune forme di diabete neonatale (NDM) e Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) sensibili alle sulfaniluree, in cui è possibile sospendere la terapia insulinica. La diagnosi genetica permette inoltre di predire outcomes e complicanze correlate alla forma individuata al fine di effettuare un follow-up mirato, come nel caso della sindrome di Wolfram in cui i pazienti devono essere monitorati dal punto di vista epatico, renale e neurologico. La medicina di precisione nelle forme di diabete monogenico ad oggi rientra pertanto negli standard di cure visto il miglioramento nella qualità di vita che può garantire a questi pazienti, a differenza delle altre forme di diabete in cui, attualmente, non possiamo applicare analogo approccio di cure. Uno step successivo sarà raggiunto se, grazie a questo paradigma diagnostico, potremo prevenire l'insorgenza del diabete monogenico e non limitarci a identificare precocemente soggetti mutati ma ancora asintomatici.

PAROLE CHIAVE medicina di precisione; diabete mellito; diabete neonatale; MODY; età pediatrica.

Introduzione

In età pediatrica, il diabete viene comunemente classificato dal punto di vista eziopatogenetico in due categorie fondamentali: diabete mellito di tipo 1 (DM1), causato dalla distruzione della beta cellula pancreatica da parte di autoanticorpi con incapacità di produrre insulina endogena, o diabete mellito di tipo 2 (DM2), caratterizzato da una alterata secrezione insulinica e ridotta sensibilità dei tessuti bersaglio all'azione della stessa a causa di un quadro di insulino-resistenza⁽¹⁻³⁾. Il DM1 rappresenta ad

oggi la forma di diabete più frequente nei bambini e adolescenti, con una incidenza mondiale di nuove diagnosi nel 2021 pari a 108,300 tra bambini e adolescenti di età inferiore ai 15 anni e prevalenza complessiva mondiale di 651,700 soggetti⁽⁴⁻⁷⁾. Nell'ultimo decennio si è contemporaneamente assistito ad un aumento esponenziale dei casi di DM2, soprattutto tra gli adolescenti, nelle popolazioni ad alto rischio e nei soggetti con obesità⁽⁸⁾, con una incidenza mondiale di nuove diagnosi nel 2021 pari a 41,600 tra bambini e adolescenti⁽⁹⁾. Infine, una quota minore di pazienti risulta essere affetta da diabete monogenico, una forma di diabete su base genetica, responsabile del 2-6% dei casi di diabete^(1,10). Tale forma è determinata da mutazioni a carico di un singolo gene e/o locus cromosomico con conseguente deficit del numero o della funzione della beta cellula pancreatica^(11,12). Il diabete monogenico viene ulteriormente classificato in quattro entità, ovvero il diabete neonatale, che si manifesta entro i primi 6 mesi di vita, una forma più comune di iperglicemia familiare conosciuta come MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), una forma di diabete associato a quadri sindromici con coinvolgimento extra-pancreatico ed infine le sindromi da insulino-resistenza⁽¹³⁻²⁰⁾.

Nelle ultime due decadi la prevalenza dei casi di diabete si è triplicata, e nel 2050, si stima che saranno affetti circa 700 milioni di soggetti pediatrici e adulti⁽⁵⁾. Ad oggi nuovi farmaci e tecnologie sono disponibili per migliorare la cura del diabete, modificandone il corso della malattia ed al contempo per ridurre i costi sanitari legati alla gestione delle sue complicanze ma risulta talvolta ancora difficile giungere ad una diagnosi precoce, soprattutto delle forme più rare di diabete o comprendere i meccanismi fisio-patologici che agiscono come trigger per l'insorgenza della malattia⁽²¹⁾.

L'idea di una medicina di precisione è stata sviluppata pertanto come potenziale soluzione per ridurre l'enorme e crescente peso del diabete a livello mondiale. Nel 2018 l'American Diabetes Association (ADA) e l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno rilasciato una consensus congiunta sulla medicina di precisione nel diabete, definendola come un approccio utile ad ottimizzare diagnosi, prevenzione, trattamento, prognosi e monitoraggio della malattia integrando dati multidimensionali⁽²²⁾. La fondamentale differenza rispetto alla medicina tradizionale è legata all'utilizzo di dati complessi, quali corredo genetico individuale, ambiente, molteplici dati ricavati dalla cartella cli-

nica, tecnologia, e analisi di dati omici, che permettono di caratterizzare lo stato di salute del soggetto, predisposizione genetica allo sviluppo di eventuali malattie, risposta terapeutica e prognosi⁽¹²⁾. Nel contempo attraverso la medicina di precisione è possibile identificare soggetti che, nonostante un'eventuale diagnosi di malattia, non necessitano di terapie o per i quali, al contrario, è sufficiente un approccio meno intensivo di quello tradizionale⁽²²⁾. Appare pertanto evidente come si stia andando verso una medicina personalizzata, dove è *sempre più richiesto che* il clinico si focalizzi sulla cura mirata e precisa del singolo paziente, non seguendo necessariamente quelle che sono le indicazioni volte alla popolazione generale⁽³⁾.

Diagnosi di precisione di diabete monogenico

La diagnosi di diabete monogenico è ancora oggi spesso complessa, ma fino a poco tempo fa non si arrivava alla diagnosi o questa avveniva tardivamente, perdendo così i benefici terapeutici ad essa associati⁽²³⁾. Si stima, infatti, che almeno l'80% dei casi non veniva geneticamente diagnosticato^(24,25) primariamente come conseguenza di una mancata diagnosi differenziale tra diabete monogenico e diabete di tipo 1 o di tipo 2⁽²⁶⁻³¹⁾. Ad oggi sono noti più di 50 geni coinvolti nelle diverse forme di diabete monogenico^(10,22) e grazie alle tecniche di Next-Generation Sequencing (NGS) si sono fatti importanti passi avanti in ambito diagnostico. NGS rappresenta attualmente l'approccio migliore per consentire una diagnosi molecolare precoce, dato che consente di analizzare simultaneamente numerosi geni, a differenza dello studio del singolo gene effettuata tramite le precedenti tecniche Sanger o altre metodiche⁽³²⁻³⁴⁾. Questa tecnica, d'altra parte, è molto costosa e deve essere riservata a pazienti attentamente selezionati che rispettino specifici criteri clinici, anche alla luce del fatto che all'interno dei pannelli NGS possono essere presenti geni con evidenza limitata di nesso causale con il diabete monogenico e la cui identificazione in un paziente potrebbe determinare una diagnosi errata e creare confusione nel soggetto affetto da diabete e suoi familiari. Diventa perciò di fondamentale importanza una stretta collaborazione fra clinico e genetista: il clinico deve conoscere e descrivere il fenotipo associato ad una determinata mutazione per selezionare, in collabo-

razione con il genetista, la variante responsabile di patologia fra quelle identificate dal pannello NGS, mentre il genetista deve identificare e/o verificare il ruolo patogenetico di una variante analizzandone l'impatto sulla funzionalità del gene e delle proteine codificate e la sua frequenza sui database internazionali⁽²³⁾. Collegare un determinato fenotipo clinico ad una mutazione specifica è il meccanismo fondamentale alla base di un corretto iter diagnostico e costituisce la premessa per l'attuazione da parte del medico specialista diabetologo di una corretta impostazione terapeutica per i pazienti affetti da diabete monogenico, al fine di ridurre le complicanze a lungo termine⁽³⁵⁾.

Il sospetto di diabete monogenico si deve porre, pertanto, quando è presente almeno una delle seguenti negatività degli autoanticorpi correlati al diabete tipo 1; questo aspetto va tenuto particolarmente in considerazione se l'esordio di diabete avviene tra i 6 – 12 mesi di vita, in cui devo considerare la diagnosi di diabete neonatale solo se il paziente presenta negatività degli autoanticorpi correlati al diabete tipo 1 o se il paziente ha specifiche caratteristiche cliniche quali difetti congeniti, in quanto dai 6 mesi di vita in poi la prima ipotesi diagnostica è sempre DM1; Funzionalità della beta cellula preservata, con ridotto fabbisogno insulinico e livelli dosabili di C-peptide durante un periodo prolungato di condizioni e, più caratteristiche suggestive di tali patologie presenterà il soggetto, maggiore sarà il sospetto diagnostico⁽¹⁰⁾. Sono riportati, di seguito, gli elementi che ci devono indirizzare verso questa forma di diabete e sulla base dei quali il paziente potrà essere candidato all'esecuzione del pannello NGS:

- età di insorgenza nei primi sei mesi di vita (in questo periodo temporale è molto rara la diagnosi di DM1);
 - storia familiare di diabete in uno dei genitori e di altri parenti di primo grado;
 - remissione parziale (almeno 5 anni dalla diagnosi).
- Infine, come ulteriore strumento diagnostico, è stato sviluppato un calcolatore che permette di identificare i soggetti con caratteristiche cliniche suggestive per MODY (www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator/)⁽³⁶⁾. I parametri che vengono richiesti per determinare la probabilità che il paziente sia affetto da diabete monogenico sono i seguenti: età alla diagnosi, sesso, terapia attualmente in uso dal paziente (insulina o altri farmaci antidiabetici), timing di avvio di eventuale terapia con insulina, BMI, attuale valore di emoglobina glicata del paziente (HbA1c), età cor-

rente, eventuali parenti affetti da diabete, etnia, altre caratteristiche (presenza di cisti renali, sordità, lipodistrofia parziale, insulino-resistenza grave in assenza di obesità, obesità grave associata ad altre caratteristiche sindromiche). La tabella 1 descrive nel dettaglio tutti i parametri che vengono presi in considerazione da questo calcolatore. Una volta inseriti tali dati il programma effettua in automatico i relativi calcoli e restituisce al clinico una percentuale di probabilità che il paziente in esame possa essere affetto da diabete monogenico e sia quindi candidato all'esecuzione del test genetico. Nello studio condotto da Shields et al. per sviluppare questo modello predittivo gli autori hanno evidenziato come i soggetti con diabete monogenico, rispetto ai soggetti affetti da DM1, presentino livelli minori di HbA1c, presenza di un genitore affetto da diabete, sesso femminile e età maggiore alla diagnosi, mentre, rispetto ai soggetti con DM2, presentano BMI inferiore, età inferiore alla diagnosi, sesso femminile, livelli minori di HbA1c, presenza di un genitore affetto da diabete e non necessità di effettuate terapia con insulina o antidiabetici orali⁽²³⁾.

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⁽³⁷⁻³⁹⁾. Sfortunatamente,

il TNDM può recidivare al momento della pubertà in circa il 50% dei pazienti⁽⁴⁰⁾. Nei restanti casi, noti come PNDM, i bambini richiederanno un trattamento durante la loro vita per controllare il loro profilo glicemico. La diagnosi di NDM può essere difficile a causa delle diverse cause di iperglicemia nei neonati, specialmente nella popolazione pretermine o nei neonati di basso peso alla nascita, come sepsi, aumento degli ormoni contro-regolatori dovuto allo stress, somministrazione parenterale di glucosio e farmaci come steroidi e agenti beta-adrenergici devono essere considerati come diagnosi differenziale. Inoltre, 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. Più di 30 geni sono stati finora associati a NDM⁽¹³⁾. I meccanismi alla base dello sviluppo del NDM comprendono le malformazione del pancreas o un'alterata funzione della beta cellula responsabile della sintesi o della secrezione di insulina⁽³⁷⁾. Il primo sottogruppo coinvolge geni legati allo sviluppo del pancreas in vari stadi della morfogenesi, causando ipoplasia o aplasia pancreatica; questi casi presentano tipicamente sia un deficit del pancreas esocrino che altre malformazioni congenite, soprattutto a carico dell'apparato digerente e cardiaco⁽¹³⁾. Circa l'80% dei bambini con NDM presenta mutazioni genetiche che interessano le beta cellule pancreatiche, principalmente anomalie della regione cromosomica 6q24 e varianti patogene dei geni ABCC8 o KCNJ11 che codificano per il canale del potassio ATP-dipendente (KATP)⁽¹⁴⁾. Questo canale è

Tabella 1 | Algoritmo di calcolo Mody.

PARAMETRI VALUTATI	
Età alla diagnosi (anni)	
Sesso	Maschio - Femmina
Attualmente in terapia con insulina o altri farmaci per controllo glicemico	Si - no
Avvio della terapia insulinica rispetto alla diagnosi di diabete	Non attualmente in terapia/ nell'arco di 6 mesi dalla diagnosi/ oltre 6 mesi dalla diagnosi
BMI (kg/m ²)	
HbA1c (% o mmol/mol)	
Età corrente (anni)	
Parente affetto da diabete	Si - no
Etnia	Caucasica - non caucasica
Altro	Cisti renali Sordità Lipodistrofia parziale Insulino-resistenza grave in assenza di obesità Obesità grave con altre caratteristiche sindromiche associate

espresso a livello pancreatico, dove regola la secrezione insulinica, ma anche a livello delle cellule del sistema nervoso centrale e muscolari cosicché i pazienti possono presentare un'ampia gamma di sintomatologia, comprendente disturbi del linguaggio, disturbi del sonno e iperattività e, in alcuni casi, i bambini possono essere anche affetti dalla sindrome DEND (ritardo dello sviluppo, epilessia e NDM)⁽⁴¹⁾. La tabella 2 riassume le caratteristiche dei principali geni coinvolti nello sviluppo di diabete neonatale.

Mody

È la forma più frequente di diabete monogenico e si manifesta negli adolescenti o giovani adulti^(16,17). Presenta tipicamente un'eredità autosomica dominante e si caratterizza per mutazioni in eterozigosi coinvolgenti geni importanti per lo sviluppo della beta cellula pancreatico, in primis GCK, HNF1A e HNF4A⁽⁴²⁾. Negli ultimi anni si sono tuttavia osservati casi di soggetti con mutazioni insorte de novo, rendendo più difficile la diagnosi di diabete monogenico, spesso erroneamente inquadrato inizialmente come DM1 o DM2⁽¹¹⁾. Questa forma di diabete monogenico si può ulteriormente classificare in quattordici differenti sottotipi che differiscono per età di insorgenza, pattern di iperglicemia e risposta terapeutica. Nella tabella 3 sono riassunte le varie forme di MODY.

Diabete associato a quadri sindromici

Sono quadri complessi in cui, oltre al diabete, i pazienti presentano coinvolgimento di distretti extra-pancreatici; tra questi ricordiamo la sindrome di Wolfram (WFS), la sindrome da cisti renali e diabete (RCAD), il diabete mitocondriale e CEL-MODY. La sindrome di Wolfram, chiamata anche DIDMO-

AD (acronimo inglese per diabete insipido, diabete mellito, atrofia ottica e sordità), è una malattia genetica rara, causata da mutazioni a carico di WFS1 nel 90% dei casi o CISD2, che determinano diabete mellito, atrofia ottica, sordità e altri disturbi che variano da soggetto a soggetto^(43,44). Può essere talvolta inizialmente inquadrata come DM1 in quanto i disturbi visivi, che si manifestano circa 4 anni dopo l'insorgenza del diabete, possono essere ricondotti alla retinopatia diabetica. La sindrome da cisti renali e diabete, nota anche come MODY 5 o HNF1B-MODY, è causata da mutazioni coinvolgenti il gene HNF1B e si caratterizza per la presenza di diabete da ipoplasia pancreatico e malformazioni renali, quali cisti e displasia, che rappresentano il tratto distintivo di tale quadro sindromico, sviluppandosi prima dell'insorgenza del diabete stesso⁽⁴⁵⁾. Altre alterazioni tipicamente rilevate sono le malformazioni genitali (soprattutto uterine), l'iperuricemia e la gotta, insulino-resistenza e innalzamento degli indici di danno epatico⁽⁴⁶⁾. Il diabete mitocondriale è un'entità estremamente rara causata da mutazioni a carico del DNA mitocondriale, di cui la più frequente è m.3243A>G⁽⁴⁷⁾. Si associa comunemente a sordità neuro-sensoriale a trasmissione materna e oftalmoplegia progressiva, fino a quadri sindromici molto severi quali la sindrome di MELAS (miopatia, encefalopatia, acidosi lattica e infarto)⁽⁴⁸⁾. Maschi affetti non trasmettono la malattia ai figli, mentre femmine affette trasmettono sempre malattia ai figli che possono però non manifestarla. Infine il CEL-MODY, noto anche come MODY 8, è una patologia coinvolgente il pancreas esocrino con deficit di elastasi e sviluppo di lipomatosi pancreatico, che può evolvere poi in diabete dopo circa 10-30 anni dall'insorgenza dell'insufficienza pancreatico stessa⁽⁴⁹⁾. Nella tabella 4 sono riassunte le principali forme di diabete associato a quadri sindromici.

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

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

Tabella 3 | Forme di MODY e relative caratteristiche.

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 AII 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 nefrocalcolosi. 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
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

Tabella 4 | Diabete monogenico associato a quadri sindromici.

GENI	Tipologia di diabete	Clinica	Terapia
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 (miopatia, encefalopatia, acidosi lattica e infarto)	
CEL	MODY 8	Disfunzioni del pancreas esocrino, lipomatosi	Antidiabetici orali o insulina

Sindromi 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⁽²⁰⁾. 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⁽⁵⁰⁾. In questa classe di patologie, l'iperglicemia ed il diabete insorgono più tardivamente rispetto alle restanti forme di diabete monogenico. Le mutazioni del gene INSR sono responsabili di molti dei quadri di insulino-resistenza; a seconda del meccanismo di trasmissione il paziente potrà presentare la sindrome di Donohue, la sindrome di Rabson-Mendenhall o sindrome da insulino-resistenza di tipo A⁽⁵¹⁾. Le manifestazioni cliniche extra-pancreatiche sono molteplici, a seconda del quadro sindromico alla base, e comprendono cardiomiopatia, ipertricosi, iperglicemia post-prandiale e ipoglicemia a digiuno (sindrome di Donohue), difficoltà di crescita, iperplasia gengivale, acanthosis nigricans, iperandrogenismo e insulino-resistenza con necessità di elevate dosi

di insulina (sindrome di Rabson-Mendenhall), sindrome dell'ovaio policistico e acanthosis nigricans (sindrome da insulino-resistenza di tipo A). Sempre all'interno di questa categoria di sindromi troviamo, infine, le lipodistrofie, un gruppo eterogeneo di patologie che si caratterizzano per l'assenza parziale o totale del tessuto adiposo, con conseguente riduzione dei livelli di adipochine circolanti⁽⁵²⁾. A seconda dell'estensione della perdita di tessuto adiposo sottocutaneo si distinguono forme generalizzate o forme parziali, in cui vi è una perdita di tessuto adiposo alle estremità e contemporaneo accumulo di grasso a livello del tronco e volto. I pazienti affetti da lipodistrofia sviluppano diabete nella prima infanzia nelle forme generalizzate, a differenza delle forme parziali ad esordio più in pubertà e si associano a numerose complicanze quali dislipidemia, ipertrigliceridemia, steatosi epatica, iperandrogenismo...⁽⁵³⁾. Nella tabella 5 sono riassunte le principali forme di diabete associato a sindromi da insulino-resistenza.

Precisione terapeutica

Una diagnosi accurata è fondamentale per il proseguo terapeutico, sia in termini di prevenzione che trattamento. A differenza delle altre forme di diabete in cui, soprattutto per il DM2, sono disponibili molte

Tabella 5 | Diabete monogenico associato a sindromi da insulino-resistenza.

GENI	Tipologia di diabete	Clinica	Terapia
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, associano 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

strategie di intervento in termine di prevenzione, in primis l'applicazione di un corretto stile di vita, ad oggi non esistono interventi di prevenzione per il diabete monogenico.

Una diagnosi di precisione consente di intraprendere il trattamento più appropriato e nel più breve tempo possibile. Ad esempio nelle forme di diabete monogenico l'identificazione della mutazione genetica e il corrispettivo difetto eziologico consentono di intraprendere un trattamento mirato e specifico per ciascuna forma, sospendendo terapie non necessarie⁽¹⁾.

Diabete neonatale

- Le forme di PNDM da mutazione a carico dei geni KCNJ11 e ABCC8 presentano una sicura ed efficace risposta, sia a breve che a lungo termine, alla terapia con sulfaniluree (SU), in particolare glibenclamide, ad alte dosi, senza necessitare di terapia insulinica^(54,55). La glibenclamide migliora in modo significativo l'outcome neurologico e neuro-psicologico, in particolare se l'inizio del trattamento è precoce⁽¹¹⁾.
- Le forme di TNDM dovute a anomalie del cromosoma 6q24, indipendentemente dalla gravità all'esordio, presentano una rapida riduzione del fabbisogno insulinico e nella maggior parte dei casi si evidenzia una buona risposta a terapia con SU. Alcuni casi vanno incontro a remissione senza necessità di terapia insulinica, necessitando solo di terapia iniziale con SU⁽¹¹⁾.

MODY

- GCK: gli individui affetti non richiedono in genere nessun trattamento, in quanto questa forma di diabete monogenico si associa raramente a complicanze micro o macrovascolari. Solo durante la gravidanza, in caso di madre affetta e feto sano, può essere necessario intraprendere un trattamento insulinico⁽¹¹⁾.
- HNF1A-MODY e HNF4A-MODY: associandosi a un'aumentata frequenza di malattie cardiovascolari e mortalità richiedono un trattamento inizialmente dietetico, fino a che non si presenta una marcata iperglicemia post-prandiale per pasti ad elevato contenuto di carboidrati. In tal caso, vista l'aumentata frequenza di malattia cardiovascolare e mortalità nei pazienti affetti, viene indicato avvio di terapia SU, che si sono di-

mostrate più efficaci nell'ottenere un buon controllo metabolico, rispetto alla terapia con insulina, in particolare in età pediatrica e nel giovane adulto. Si predilige iniziare con un basso dosaggio di SU (un quarto della dose standard dell'adulto, es 20-40 mg/die di gliclazide), per evitare il rischio di ipoglicemia⁽¹¹⁾.

Diabete associato a quadri sindromici

- WFS: la terapia consiste nel bloccare la progressione della malattia e riparare i danni tissutali. Nel controllo glicometabolico si sono dimostrati promettenti l'attivazione del pathway muscarinico, che potenzia la secrezione insulinica stimolata dai livelli di glucosio; gli agonisti del recettore GLP-1 (GLP-1R), i quali consentono una riduzione della dose di insulina fino al 70% e migliorano il controllo glicemico. Sembra inoltre che tali molecole riducano la distruzione β -cellulare e ne favoriscano la crescita e sopravvivenza. Un'ulteriore opzione terapeutica sembra essere rappresentata dagli inibitori della dipeptil peptidasi-4 (DPP-4), enzima che inattiva GLP-1, che sono attualmente disponibili per l'uso negli adulti, ma non ancora approvati per l'uso nei bambini, e il loro impiego pediatrico a oggi rimane sperimentale. Il futuro terapeutico sembra essere rappresentato dalla terapia genica e rigenerativa, con l'obiettivo di ripristinare i tessuti danneggiati⁽⁵⁶⁾.
- MODY 5 o HNF1B- MODY: necessita di terapia insulinica, in quanto l'atrofia pancreatica e l'associata resistenza insulinica non sono sensibili alla terapia con SU⁽⁵⁷⁾.
- MODY 8 o CELL-MODY: la terapia prevede dieta, antidiabetici orali o insulina⁽⁵⁸⁾.

Sindromi da insulino-resistenza

- Mutazione INSR: il trattamento dell'iperglicemia prevede insulina ad alte dosi, in alcuni casi è possibile inizialmente associare insulino-sensibilizzanti (es. Metformina). Un'ulteriore opzione terapeutica nei bambini è l'utilizzo di IGF-I ricombinante, che favorisce l'uptake del glucosio a livello muscolare e riduce la produzione epatica di glucosio. Inoltre sembra avere un effetto protettivo sulla funzione β -cellulare, tale per cui in alcuni casi può essere considerata come prima linea di trattamento⁽⁵⁹⁾. Recenti studi hanno riportato come si possa avere un miglior controllo dell'iperglicemia con l'uso degli inibitori dei tra-

- sportatori sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2i), come nella sindrome di Rabson-Mendenhall (RMS) caratterizzata da diabete insulino-resistente⁽⁶⁰⁾.
- Lipodistrofie: la terapia principale consiste in una dieta povera di grassi e ipocalorica. Nelle forme parziali possono essere utilizzati i farmaci insulino-sensibilizzanti (es. Metformina, Tiazolidindioni). Altra opzione terapeutica è la somministrazione giornaliera sottocutanea di leptina ricombinante, da considerare in caso di mancata risposta alle terapie convenzionali⁽⁶¹⁾.

Medicina di precisione in gravidanza

Il GCK-MODY è una condizione raramente diagnosticata durante la gravidanza, con una prevalenza stimata molto bassa (0.4-1 %) tra le pazienti con diabete gestazionale (GDM). Il trattamento di tale forma non è sempre necessario e dipende dallo stato di accrescimento fetale, restando riservato nei casi in cui il feto non risulti portatore della mutazione GCK, utilizzando come marker la circonferenza addominale del feto che se aumentata (>75°percentile) suggerisce lo stato di non-portatore e indica la necessità di trattamento insulinico⁽⁶²⁾. In ogni caso, per non ritardare l'inizio della terapia, alcuni autori suggeriscono un trattamento insulinico precoce in tutte le donne affette da GCK-MODY, con eventuale sospensione della terapia in relazione alla presenza di mutazione anche nel feto, appena questo dato è disponibile⁽⁶²⁾. Nel caso in cui il feto abbia ereditato la mutazione GCK dal padre e la madre non sia affetta, si avrà un neonato di basso peso con un rischio aumentato di essere piccolo per età gestazionale (SGA) < 10°percentile⁽⁶³⁾.

Le mutazioni in eterozigosi di HNF4A si possono associare sia a un aumento del peso neonatale e a un importante rischio di macrosomia (> 4000 gr), dovuti a un aumento della secrezione di insulina nel feto, tale a volte da causare iperinsulinismo transitorio nel neonato; sia a un aumentato rischio di ipoglicemia nell'immediato periodo post-natale. Pertanto le gravidanze in cui uno dei genitori risulti affetto da mutazione HNF4A vanno strettamente monitorate per evitare le possibili complicanze correlate, valutando ecograficamente l'accrescimento fetale ogni 2 settimane a partire dalla ventottesima settimana di età gestazionale. In caso di riscontro di macrosomia si pone indicazione all'induzione del parto o al

taglio cesareo elettivo tra la 35 e la 38 settimana di età gestazionale. Dopo il parto, il neonato va monitorato per 48 ore per il rischio di ipoglicemia.

Per quanto concerne il trattamento di scelta durante la gravidanza, in passato la glibenclamide era stata ampiamente utilizzata nel trattamento del diabete gestazionale, ma dati recenti hanno stabilito che la glibenclamide attraversa la placenta e stimola la secrezione di insulina fetale, aumentando il rischio di macrosomia e ipoglicemia neonatale. Per tale ragione in Italia l'uso di tali farmaci in questa categoria di pazienti è controindicato e si suggerisce, pertanto, di passare alla terapia insulinica. Allo stesso tempo, l'uso della glibenclamide è controindicato anche nelle madri nel post-partum e durante l'allattamento e si preferisce proseguire sempre con la terapia insulinica, a differenza di quanto viene effettuato negli Stati Uniti, dove viene effettuato lo switch a SU durante l'allattamento.

Va inoltre considerata l'opportunità di effettuare un test genetico per la ricerca della mutazione a carico di HNF4A in quei neonati che presentano ipoglicemia transitoria o persistente e/o macrosomia con storia familiare positiva per diabete ad insorgenza in età giovanile⁽⁶³⁾.

Le mutazioni HNF1A invece non sembrano associarsi ad aumentato rischio di macrosomia e/o di ipoglicemia neonatale⁽⁶⁴⁾. In letteratura sono però riportati casi di iperinsulinismo neonatale⁽⁶³⁾.

Il trattamento durante la gravidanza è sovrapponibile a quello indicato per le mutazioni HNF4A⁽⁶⁴⁾.

Le pazienti affette da HNF1B-MODY generalmente proseguono la terapia insulinica anche durante la gravidanza. Non ci sono studi attualmente che valutino gli effetti sul feto, se non qualche dato sul peso neonatale, che risulta ridotto nel caso in cui sia presente la mutazione nel feto di una madre non affetta; risulta invece aumentato nel caso in cui entrambi presentino la mutazione e la madre presenti iperglicemie⁽⁶³⁾.

Nelle donne che presentano mutazione del canale del K_{ATP} il trattamento di scelta è l'uso di SU ad alte dosi; anche in questo caso, durante la gravidanza, la scelta terapeutica ad oggi adottata è di sospendere l'assunzione di SU e passare a terapia insulinica, per evitare un eccessivo accrescimento fetale, macrosomia e il rischio di ipoglicemia neonatale⁽⁶³⁾.

Le attuali raccomandazioni consigliano il monitoraggio ecografico dell'accrescimento fetale a partire dalla 28 settimana di età gestazionale. Una riduzione della crescita correla con la presenza di mutazio-

ne del canale del $K_{ATP}^{(64)}$. In tal caso si pone indicazione a proseguire, o ripristinare nel caso in cui fosse stato effettuato passaggio a terapia insulinica, la terapia con SU. Nel caso in cui invece il feto non risulti affetto, si indica passaggio a terapia insulinica, per evitare un eccessivo accrescimento fetale, macrosomia e il rischio di ipoglicemia neonatale⁽⁶⁴⁾.

Si raccomanda un attento monitoraggio se il neonato ha ereditato la mutazione del canale del K_{ATP} o per il rischio di sviluppo di diabete neonatale entro i 6 mesi di vita. La terapia con glibenclamide può essere ripresa dopo il parto e viene considerata sicura durante l'allattamento⁽⁶³⁾.

Bibliografia

- libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwigasor E, Tung JY, Jefferies CA, Oram RA, Dabelea D, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 23:1160-1174, 2022.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Switzerland, 2006.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 1;45(Suppl 1):S17-S38, 2022.
- Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svensson J, Maniam J, Klatman EL, Patterson CC. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 183:109083, 2022.
- International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 10th ed.; 2021 www.diabetesatlas.org (Accessed January 14, 2022)
- Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:226-238. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7, 2020.
- Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect* Mar 30;10:98-115, 2020.
- Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, Chang N, Fu J, Dabadghao P, Pinhas-Hamiel O, Urakami T, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 23:872-902, 2022.
- Wu H, Patterson CC, Zhang X, Ghani RBA, Magliano DJ, Boyko EJ, Ogle GD, Luk AOY. Worldwide estimates of incidence of type 2 diabetes in children and adolescents in 2021. *Diabetes Res Clin Pract* 185:109785, 2022.
- Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, Iafusco D, Frontino G, Patera PI, Rabbone I, Cherubini V, Grasso V, Tinto N, Giglio S, Conteras G, Di Paola R, Salina A, Cauvin V, Tumini S, d'Annunzio G, Iughetti L, Mantovani V, Maltoni G, Toni S, Marigliano M, Barbetti F, (ISPED) DSGotISoPEaD. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *J Clin Endocrinol Metab* 102:1826-1834, 2017.
- Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, Barbetti F, Williams R, Castano L, Raile K, Chi DV, Habeb A, Hattersley AT, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 23:1188-1211, 2022.
- Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, Nolan JJ, Pearson ER, Zeitler PS, Hattersley AT. Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 43:3117-3128, 2020.
- Beltrand J, Busiah K, Vaivre-Douret L, Fauret AL, Berdugo M, Cavé H, Polak M. Neonatal Diabetes Mellitus. *Front Pediatr* 8:540718, 2020.
- Warncke K, Eckert A, Kapellen T, Kummer S, Raile K, Dunstheimer D, Grulich-Henn J, Woelfle J, Wenzel S, Hofer SE, Dost A, Holl RW. Clinical presentation and long-term outcome of patients with KCNJ11/ABCC8 variants: Neonatal diabetes or MODY in the DPV registry from Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 23:999-1008, 2022.
- Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, Diedenhofen G, Bizzarri C, Patera PI, Reinstadler P, Costantino F, Calcaterra V, Iughetti L, Savastio S, Favia A, Cardella F, Lo Presti D, Girtler Y, Rabbiosi S, D'Annunzio G, Zanfardino A, Piscopo A, Casaburo F, Pintomalli L, Russo L, Grasso V, Minuto N, Mucciolo M, Novelli A, Marucci A, Piccini B, Toni S, Silvestri F, Carrera P, Rigamonti A, Frontino G, Trada M, Tinti D, Delvecchio M, Rapini N, Schiaffini R, Mammi C, Barbetti F; Diabetes Study Group of ISPED. Differences between transient neonatal diabetes mellitus subtypes can guide diagnosis and therapy. *Eur J Endocrinol* 184:575-585, 2021.
- Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 34:1878-84, 2011.
- Johnson MB, Hattersley AT, Flanagan SE. Monogenic autoimmune diseases of the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4:862-872, 2016.
- Patel KA, Ozbek MN, Yildiz M, et al. Systematic genetic testing for recessively inherited monogenic diabetes: a cross-sectional study in paediatric diabetes clinics. *Diabetologia* 65:336-342, 2022.
- Bueno GE, Ruiz-Castañeda D, Martínez JR, Muñoz MR, Alascio PC. Natural history and clinical characteristics of 50 patients with Wolfram syndrome. *Endocrine* 61:440-446, 2018.
- Parker VE, Semple RK. Genetics in endocrinology: genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol* 169:R71-R80, 2013.
- Franceschi R. Precision Medicine in Diabetes, Current Research and Future Perspectives. *J Pers Med* 12:1233, 2022.
- Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, Norris JM, Pearson ER, Philipson L, McElvaine AT, Cefalu WT, Rich SS, Franks PW. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 43:1617-1635, 2020.
- Barbetti F, Rapini N, Schiaffini R, Bizzarri C, Cianfarani S. The application of precision medicine in monogenic diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab* 17:111-129, 2022.

24. Pang L, Colclough KC, Shepherd MH, McLean J, Pearson ER, Ellard S, Hattersley AT, Shields BM. Improvements in Awareness and Testing Have Led to a Threefold Increase Over 10 Years in the Identification of Monogenic Diabetes in the U.K. *Diabetes Care* 45:642-649, 2022.
25. Zhang H, Colclough K, Gloyn AL, Pollin TI. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes. *J Clin Invest* 131:e142244, 2021.
26. Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, Oliveira G, Harbaugh R, Villarasa N, Topol EJ, Seufferlein T, Boehm BO. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC Med* 15:213, 2017.
27. Pezzilli S, Mazza T, Scarale MG, Tang Y, Andreozzi F, Baroni MG, Buzzetti R, Cavallo MG, Cossu E, D'Angelo P, De Cosmo S, Lamacchia O, Leonetti F, Morano S, Morviducci L, Penno G, Pozzilli P, Pugliese G, Sesti G, Doria A, Trischitta V, Prudente S. Pathogenic variants of MODY-genes in adult patients with early-onset type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 59:747-750, 2022.
28. Todd JN, Kleinberger JW, Zhang H, Srinivasan S, Tollefsen SE, Levitsky LL, Levitt Katz LE, Tryggestad JB, Bacha F, Imperatore G, Lawrence JM, Pihoker C, Divers J, Flannick J, Dabelea D, Florez JC, Pollin TI. Monogenic Diabetes in Youth With Presumed Type 2 Diabetes: Results From the Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Collaboration. *Diabetes Care* 44:2312-9.W, 2021.
29. Johnson SR, Ellis JJ, Leo PJ, Anderson LK, Ganti U, Harris JE, Curran JA, McInerney-Leo AM, Paramalingam N, Song X, Conwell LS, Harris M, Jones TW, Brown MA, Davis EA, Duncan EL. Comprehensive genetic screening: The prevalence of maturity-onset diabetes of the young gene variants in a population-based childhood diabetes cohort. *Pediatr Diabetes* 20:57-64, 2019.
30. Saint-Martin C, Bouvet D, Bastide M, Bellanne-Chantelot C. Gene Panel Sequencing of Patients With Monogenic Diabetes Brings to Light Genes Typically Associated With Syndromic Presentations. *Diabetes* 71:578-584, 2022.
31. Yu MG, Keenan HA, Shah HS, Frodsham SG, Pober D, He Z, Wolfson EA, D'Eon S, Tinsley LJ, Bonner-Weir S, Pezzolesi MG, King GL. Residual β cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients. *J Clin Invest* 129:3252-3263, 2019.
32. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, Muller J, Saeed S, Arslan M, Martínez R, De Graeve F, Dhennin V, Rabearivelo I, Polak M, Cavé H, Castaño L, Vaxillaire M, Mandel JL, Sand O, Froguel P. Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity through one-step PCR-based enrichment in combination with next-generation sequencing. *Diabetes Care* 37:460-7, 2014.
33. Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan SE, Hysenaj G, Colclough K, Houghton JA, Shepherd M, Hattersley AT, Weedon MN, Caswell R. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia* 56:1958-63, 2013.
34. Marucci A, Rutigliano I, Fini G, Pezzilli S, Menzaghi C, Di Paola R, Trischitta V. Role of Actionable Genes in Pursuing a True Approach of Precision Medicine in Monogenic Diabetes. *Genes (Basel)* 13:117, 2022.
35. Raj GM, Mathaiyan J. Precision medicine in diabetes-Finally some light at the end of the tunnel? *Br J Clin Pharmacol* 87:2625-2628, 2021.
36. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 55:1265-72, 2012.
37. Dahl A, Kumar S. Recent Advances in Neonatal Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13:355-364, 2020.
38. Laimon W, El-Ziny M, El-Hawary A, Elsharkawy A, Salem NA, Aboelenin HM, Awad MH, Flanagan SE, De Franco E. Genetic and clinical heterogeneity of permanent neonatal diabetes mellitus: a single tertiary centre experience. *Acta Diabetol* 58:1689-1700, 2021.
39. Rabbone I, Barbetti F, Marigliano M, Bonfanti R, Piccinno E, Ortolani F, Ignaccolo G, Maffei C, Confetto S, Cerutti F, et al. Successful treatment of young infants presenting neonatal diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion before genetic diagnosis. *Acta Diabetol* 53:559-565, 2016.
40. Bonfanti R, Iafusco D, Rabbone I, Diedenhofen G, Bizzarri C, Patera PI, Reinstadler P, Costantino F, Calcaterra V, Iughetti L, Savastio S, Favia A, Cardella F, Lo Presti D, Girtler Y, Rabbiosi S, D'Annunzio G, Zanfardino A, Piscopo A, Casaburo F, Pintomalli L, Russo L, Grasso V, Minuto N, Mucciolo M, Novelli A, Marucci A, Piccini B, Toni S, Silvestri F, Carrera P, Rigamonti A, Frontino G, Trada M, Tinti D, Delvecchio M, Rapini N, Schiaffini R, Mammi C, Barbetti F; Diabetes Study Group of ISPED. Differences between transient neonatal diabetes mellitus subtypes can guide diagnosis and therapy. *Eur J Endocrinol* 184:575-585, 2021.
41. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, Bellanné-Chantelot C, Nivot S, Coutant R, Ellard S, Hattersley AT, Robert JJ. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* 14:824-830, 2006.
42. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, Valentinova L, Huckova M, Skopkova M, Dusatkova L, Stanikova D, Pura M, Klimes I, Lebl J, Gasperikova D, Pruhova S. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 57:480-4, 2014.
43. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 346:1458-63, 1995.
44. Amr S, Heisey C, Zhang M, Xia XJ, Shows KH, Ajlouni K, Pandya A, Satin LS, El-Shanti H, Shiang R. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2. *Am J Hum Genet* 81:673-83, 2007.
45. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, Neramoen I, Eide SA, Grevle L, Bjørkhaug L, Sagen JV, Aksnes L, Søvik O, Lombardo D, Molven A, Njølstad PR. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 38:54-62, 2006.
46. Bingham C, Hattersley AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Nephrol Dial Transplant* 19:2703-8, 2004.
47. Maassen JA, 'T Hart LM, Van Essen E, Heine RJ, Nijpels G, Jahangir Tafrechi RS, Raap AK, Janssen GM, Lemkes HH. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes* 53 Suppl 1:S103-9, 2004.
48. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348:651-3, 1990.

49. Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, Neramoen I, Eide SA, Grevle L, Bjørkhaug L, Sagen JV, Aksnes L, Søvik O, Lombardo D, Molven A, Njølstad PR. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 38:54-62, 2006.
50. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. Research support, non-U.S. Gov't review. *Endocr Rev* 32:498-514, 2011.
51. Maassen JA, Tobias ES, Kayserilli H, Tükel T, Yuksel-Apak M, D'Haens E, Kleijer WJ, Féry F, van der Zon GC. Identification and functional assessment of novel and known insulin receptor mutations in five patients with syndromes of severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4251-7, 2003.
52. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, Mungai L, Oral EA, Patni N, Rother KI, von Schnurbein J, Sorkina E, Stanley T, Vigouroux C, Wabitsch M, Williams R, Yorifuji T. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101:4500-4511, 2016.
53. Zammouri J, Vatier C, Capel E, Auclair M, Storey-London C, Bismuth E, Mosbah H, Donadille B, Janmaat S, Fève B, Jéru I, Vigouroux C. Molecular and Cellular Bases of Lipodystrophy Syndromes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:803189, 2022.
54. Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, Beltrand J, Svalastoga P, Codner E, Tessmann EH, Juliusson PB, Skrivarhaug T, Pearson ER, Flanagan SE, Babiker T, Thomas NJ, Shepherd MH, Ellard S, Klimes I, Szopa M, Polak M, Iafusco D, Hattersley AT, Njølstad PR; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):637-646. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30106-2. Epub 2018 Jun 4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(9):e17. PMID: 29880308; PMCID: PMC6058077, 2018.
55. Bowman P, Mathews F, Barbetti F, Shepherd MH, Sanchez J, Piccini B, Beltrand J, Letourneau-Freiberg LR, Polak M, Greeley SAW, Rawlins E, Babiker T, Thomas NJ, De Franco E, Ellard S, Flanagan SE, Hattersley AT; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Long-term Follow-up of Glycemic and Neurological Outcomes in an International Series of Patients With Sulfonylurea-Treated ABCC8 Permanent Neonatal Diabetes. *Diabetes Care* 44:35-42. doi: 10.2337/dc20-1520. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33184150; PMCID: PMC7783935, 2021.
56. Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, Orabona C, Mondanelli G, Grohmann U, Esposito S. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: from pathogenesis to future treatment perspectives. *J Transl Med* 17:238. doi: 10.1186/s12967-019-1993-1. PMID: 31337416; PMCID: PMC6651977, 2019.
57. Barbetti F, D'Annunzio G. Genetic causes and treatment of neonatal diabetes and early childhood diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 32(4):575-591. doi: 10.1016/j.beem.2018.06.008. Epub 2018 Jun 25. PMID: 30086875, 2018.
58. Younis H, Ha SE, Jorgensen BG, Verma A, Ro S. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Mutations, Physiological Consequences, and Treatment Options. *J Pers Med* 12:1762. doi: 10.3390/jpm12111762. PMID: 36573710; PMCID: PMC9697644, 2022.
59. Regan FM, Williams RM, McDonald A, Umpleby AM, Acerini CL, O'Rahilly S, Hovorka R, Semple RK, Dunger DB. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor (rhIGF)-I/rhIGF binding protein-3 complex improves metabolic control in subjects with severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2113-22. doi: 10.1210/jc.2009-2088. Epub 2010 Mar 16. PMID: 20233784, 2010.
60. Galderisi A, Tamborlane W, Taylor SI, Attia N, Moretti C, Barbetti F. SGLT2i improves glycemic control in patients with congenital severe insulin resistance. *Pediatrics* 150:e2021055671. doi:10.1542/peds.2021-055671, 2022.
61. Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine* 60:479-489. doi:10.1007/s12020-018-1589-1, 2018.
62. Kirzhner, A.; Barak, O.; Vaisbuch, E.; Zornitzki, T.; Schiller, T. The Challenges of Treating Glucokinase MODY during Pregnancy: A Review of Maternal and Fetal Outcomes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 19, 5980. <https://doi.org/10.3390/ijerph19105980>, 2022.
63. Dickens LT, Naylor RN. Clinical Management of Women with Monogenic Diabetes During Pregnancy. *Curr Diab Rep* 18:12. doi: 10.1007/s11892-018-0982-8. PMID: 29450745; PMCID: PMC5908233, 2018.
64. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, Ellard S, Ferrer J, Hattersley AT. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 4:e118. doi: 10.1371/journal.pmed.0040118. PMID: 17407387; PMCID: PMC1845156, 2007.