

NON SOLO DIABETE IN GRAVIDANZA: *dubbi, sfide ed attualità*

28 NOVEMBRE 2025

MILANO, HILTON MILAN

Olimpia Bitterman
UOSD Diabetologia
Polo Ospedaliero Civitavecchia-Bracciano
Asl Roma 4

**Gli outcomes
materno fetali della
gravidanza di donna con
MODY**



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE

**ASL
ROMA 4**

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il /la dr./sa Olimpia Bitterman dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche.

- Novonordisk
- Abbott
- Sanofi
- Astra Zeneca

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Gene	MODY Subtype	Protein	Relative frequency
HNF4 α	MODY1	Hepatocyte nuclear factor-4 α	~5%
GCK	MODY2	Glucokinase	20-50%
HNF1 α	MODY3	Hepatocyte nuclear factor-1 α	20-50%
IPF1	MODY4	Insulin promoter factor-1	<1%
HNF1 β	MODY5	Hepatocyte nuclear factor-1 β	~5%
NEUROD1	MODY6	Neurogenic differentiation-1	<1%
KLF11	MODY7	Kruppel-like factor 11	<1%
CEL	MODY8	Carboxyl ester lipase	<1%
PAX4	MODY9	Paired box gene 4	<1%
INS	MODY10	Insulin	<1%
BLK	MODY11	B-Lymphocyte Specific Tyrosine Kinase	<1%

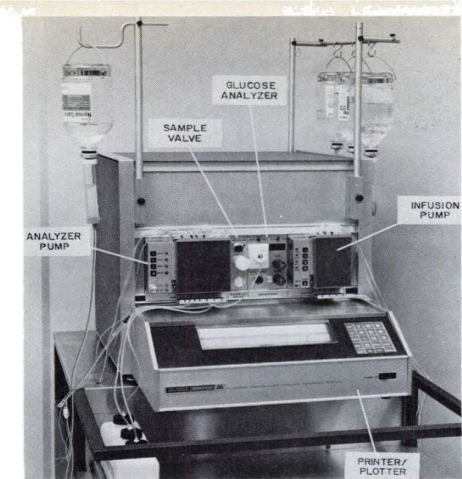
Diapositiva preparata da OLIMPIA BILTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

MODY 2-DEFICIT DI GLUCOCOKINASI



Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

BIOSTATOR



The Biostator system is a computerized, modular system designed to simulate the function of the normal beta cell in the regulation of blood glucose through the use of glucose-controlled insulin infusion. This instrument consists of the following modules:

- an analyzer pump to control the continual withdrawal and mixing of the blood;
- a glucose analyzer for the continual on-line analysis for blood glucose;
- a computer, programmed with a set of algorithms that, depending on the dynamic and (or) static blood-glucose concentrations, calculates the amount of insulin and (or) dextrose to be infused;
- a computer-controlled infusion pump, to deliver the insulin and (or) dextrose to the patient;
- a printer/plotter, which provides a minute-by-minute record of (e.g.) the glucose concentration and the amount of insulin infused.

[Clin Chem.](#) 1978 Aug;24(8):1366-72

Development and evaluation of a glucose analyzer for a glucose controlled insulin infusion system (Biostator).

[Fogt EJ](#), [Dodd LM](#), [Jenning DM](#), [Clemens AH](#).



GLUCOCHINASI = SENSORE

Affinità per il glucosio: max 72-108 mg/dl

Mutazioni in eterozigosi (perdita di funzione parziale) → MODY 2 → soglia più alta

Mutazioni in omozigosi (perdita totale di funzione) → Diabete Neonatale permanente

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

SE IL BIOSTATOR NON FUNZIONA?

- **Iperglicemia a digiuno moderata** dalla nascita
- **HbA1c** 5.6-7.6%
- **Alterata tolleranza ai carboidrati all'OGTT** (delta a 2 ore <83 mg/dl)
- Non segni di sindrome metabolica (BMI, dislipidemia...)
- **Complicazioni** = popolazione generale → no terapia

**OUT OF
ORDER**

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

SE IL BIOSTATOR NON FUNZIONA... IN GRAVIDANZA?

- **Iperplasia ed iperfunzione delle cellule beta-pancreatiche** dovute all'ormone lattogeno placentare e alla PRL
- **Insulinoresistenza gravidica**, dovuta alla produzione placentare di leptina, GH placentare (che regola l'asse GH-IGF) e ormone lattogeno placentare, come anche aumento di produzione materna di progesterone e GH.
- L'obiettivo fisiologico dell'insulinoresistenza gravidica è quello di favorire il passaggio di glucosio verso il feto, con un incremento delle glicemie postprandiali e una riduzione delle glicemie a digiuno.
- **Iperglicemia a digiuno e postprandiale**, probabilmente dovuta all'effetto combinato del deficit della GCK e insulinoresistenza.



Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

GLYCEMIC PROFILES IN MODY 2 PREGNANT WOMEN

OBSTETRICS

The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young

Siobhan Bacon, MD; Jasmin Schmid, MSc; Ailbhe McCarthy, RGN; Jackie Edwards, RGN, RM, Pg Dip Diabetes; Aileen Fleming, RGN; Brendan Kinsley, MD; Richard Firth, MD; Bridgette Byrne, MD; Claire Gavin, MD; Maria M. Byrne, MD

TABLE 2

HBGM in first and third trimester in GCK and HNF

FIGURE 2

First- and third-trimester HBGM

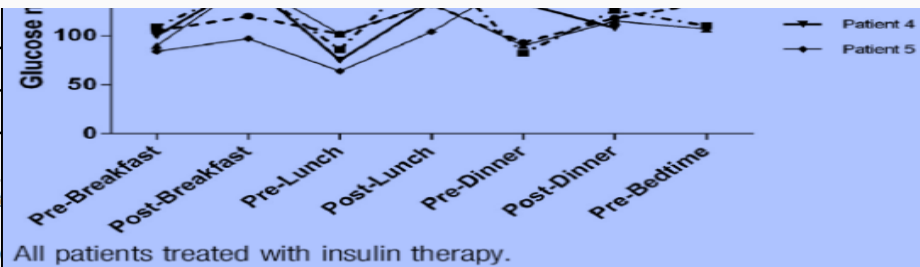
Conclusioni:

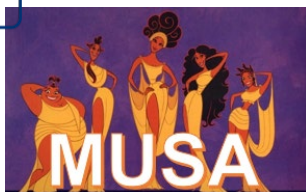
- **Elevata variabilità glicemia**, in particolare nel 1° trimestre, difficile da controllare con la terapia
- Alto tasso di **macrosomia** nella prole non affetta
- Alta prevalenza di **aborti** (33% vs 15% popolazione generale)

Postlunch	133 (117–154)	109
Predinner	96 (86–145)	90
Postdinner	118 (108–138)	126
Prebedtime	122 (108–138)	90

GCK, glucokinase gene; HBGM, home blood glucose monitoring; HNF, hepatocyt MODY, maturity-onset diabetes of young; ns, not significant.

Bacon. The clinical management of diabetes in MODY pregnancies. Am J O





Variable	MODY2		CONTROLS		p-value
	Data availability (N)	% or median (IQR)	Data availability (N)	% or median (IQR)	
Delivery					
Gestational week at delivery (weeks)	13	38.0 [37.0-39.0]	193	38.0 [38.0-39.0]	0.16
Additional days compared to the calculation of the delivery week (days)	10	5.0 [4.0-6.0]	142	2.0 [1.0-4.0]	0.006
Type of delivery	13		187		
<i>Vaginal</i>		61.5		58.3	0.56
<i>Operative vaginal</i>		15.4		9.6	
<i>Planned caesarean</i>		7.7		22.5	
<i>Urgent caesarean</i>		15.4		9.6	
Gender of the newborn (%)	13		178		
<i>Male</i>		66.7		52.2	0.33
<i>Female</i>		33.3		47.8	
Miscarriage (<27 weeks)	13	7.7	188	0	0.0001
Fetal death (>27 weeks)	13	0	188	1.1	0.71

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

LA NOSTRA ESPERIENZA

8 donne gravide affette da MODY 2 per un totale di 12 gravidanze

10 donne affette da GDM con iperglicemia a digiuno (>92 mg/dl) per un totale di 11 gravidanze

Variabile	MODY 2 (10 gravidanze)	GDM (11 gravidanze)	P value
Età (anni)	31.9±5.6	34.3±3.6	NS
BMI pregravidico (kg/m ²)	23.2 (21.6-24.1)	23.6 (21.5-24.3)	NS
Familiarità I grado per diabete (%)	100%	80%	NS
Iperglicemia pregravidica >100 mg/dl (%)	100%	27%	0.002
aborti (%)	37.5%	44%	NS

vs 14% popolazione generale → **meccanismi insulino-indipendenti**, infatti le principali malformazioni congenite si determinano nelle prime 7-8 settimane di gestazione, quando ancora il pancreas fetale non è completamente maturo

Unpublished data

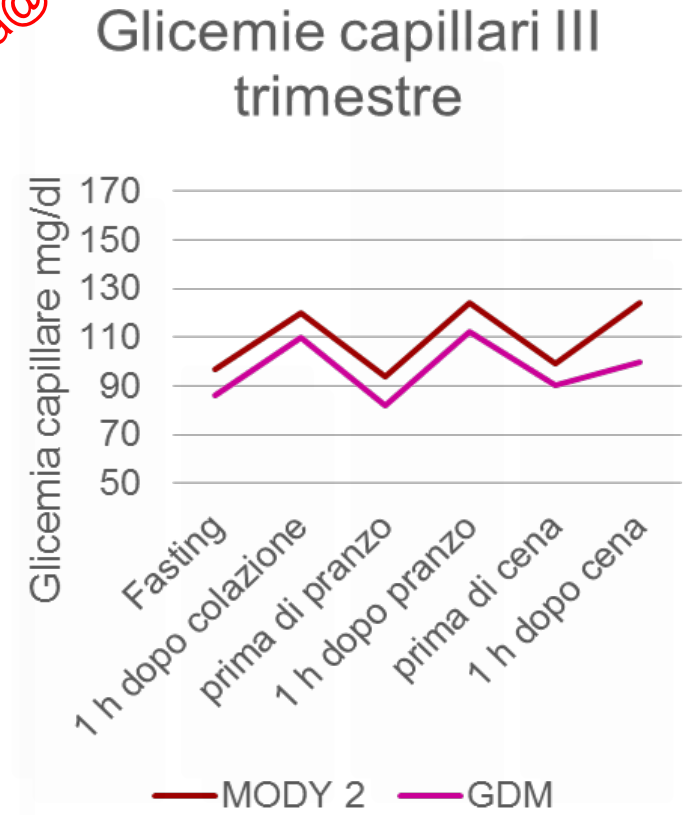
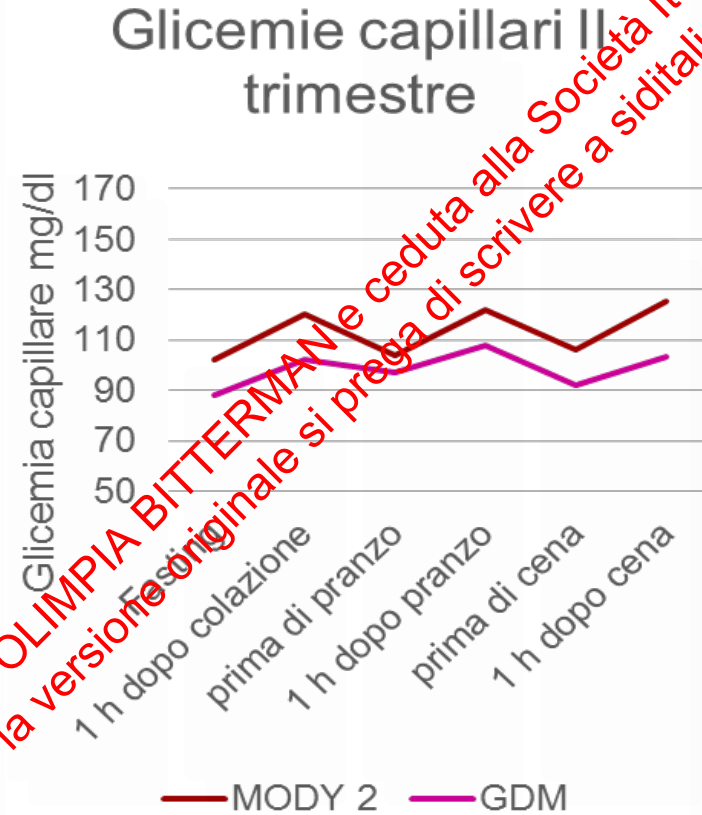
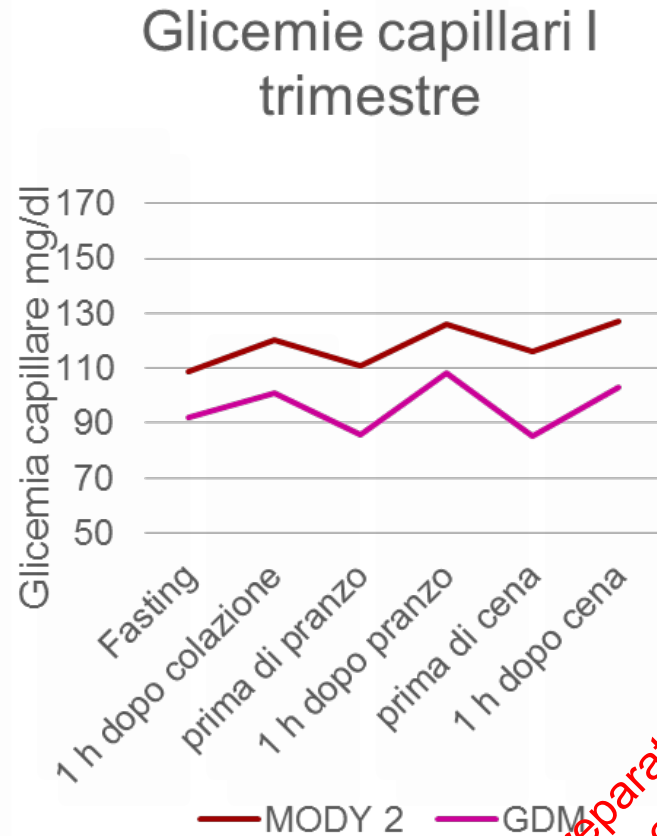
Terapia

	MODY 2	GDM	P value
Terapia insulinica (%)	100%	63%	0.03
Settimana inizio insulina	12.5 ± 7.9	21.8 ± 10	0.048
Dosi insulina (U/kg)			
II trimestre	0.35 (0.24-0.6)	0.19 (0.15-0.22)	0.004
III trimestre	0.56 (0.44-0.6)	0.33 (0.2-0.45)	0.05

Unpublished data

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Glicemie capillari in MODY 2 vs GDM



$P < 0.05$ in tutti i tranne il tr prima di pranzo

Unpublished data

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
 per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

MODY-2

Gestational Diabetes

Se il bambino è sano



L'iperglicemia materna comporta
il rischio di macrosomia fetale ed ipoglicemia neonatale

- 50% della prole eredita la malattia

diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

MODY-2

Gestational Diabetes

Se il bambino è malato

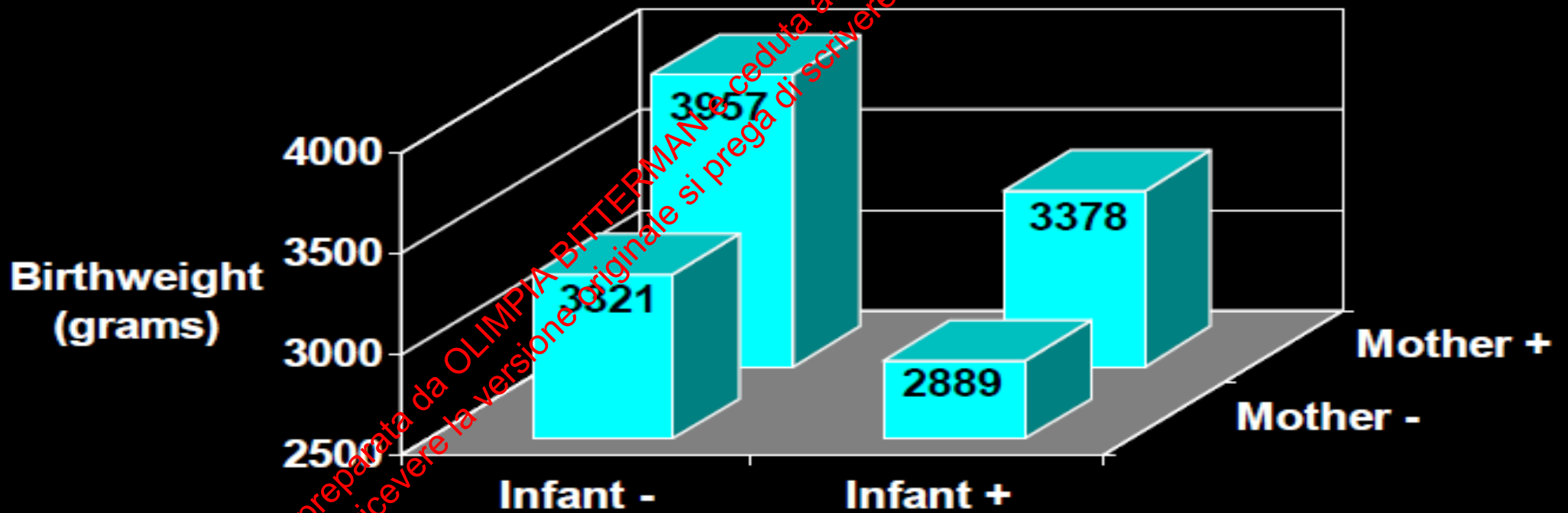
E si tratterà l'iperglicemia materna

Il bambino che, così, produrrà poca insulina ...

... nascerà piccolo
per l'età gestazionale !

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Glucokinase DM and Birthweight (n = 58 pairs)



Terapia in base al **genotipo fetale**: insulina solo se il feto non è affetto

Adapted from Hattersley et al (1998): *Nature Genetics* 19:209-210

Diagnosi prenatale?



Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Antenatal Diagnosis of Fetal Genotype Determines if Maternal Hyperglycemia Due to a Glucokinase Mutation Requires Treatment

ALI J. CHAKERA, MBCHB^{1,2}
VICTORIA L. CARLETON, MBBS^{3,4}
SIÂN ELLARD, PHD^{1,5}
JENCIA WONG, PHD^{3,4}

DENNIS K. YUE, PHD^{3,4}
JASON PINNER, MBBS⁶
ANDREW T. HATTERSLEY, DM^{1,2}
GLYNIS P. ROSS, MBBS³

is recommended with acceleration of fetal abdominal circumference >75th percentile, a prudent surrogate basis for the decision of whether to treat maternal hyperglycemia (5.7).

COMMENTS AND RESPONSES

**Comment on:
Chakera et al.
Antenatal Diagnosis
of Fetal Genotype
Determines if
Maternal
Hyperglycemia due
to a Glucokinase
Mutation Requires
Treatment.
Diabetes Care
2012;35:1832-
1834**

EDOARDO TARTAGLIA, MD, PHD¹
DARIO IAFUSCO, MD²
PIERO GIULIANO, MD¹
BRUNELLA GIUGLIANO, MD³
TERESA SENA, MD¹
ANGELO PERROTTA, MD⁴
PASQUALE MASTRANTONIO, MD¹

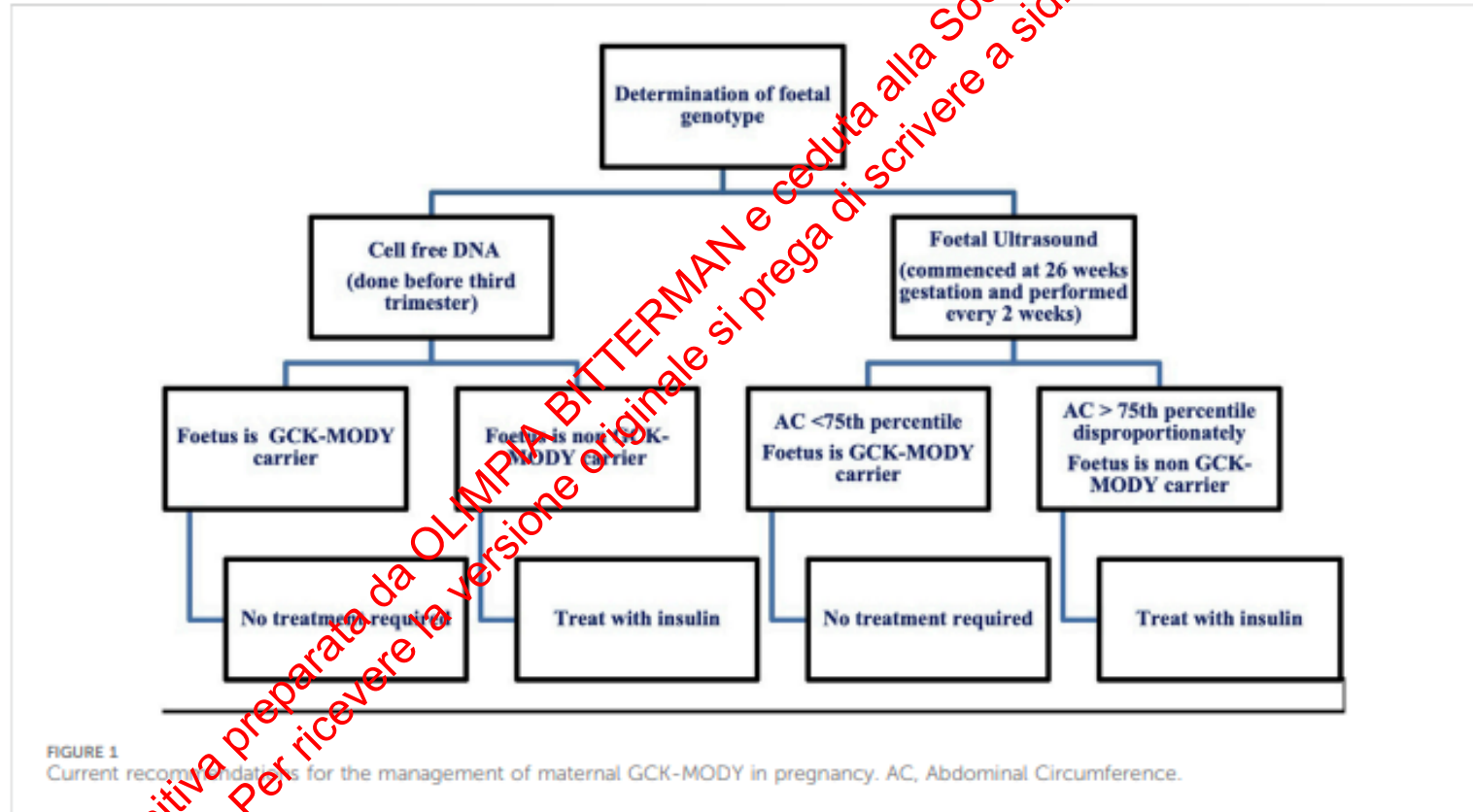


It is indispensable to establish the criteria for a correct exam, to characterize the cutoff for a correct diagnosis, and to evaluate the sensibility and the specificity of methods to detect the unaffected fetuses.

Diapositiva preparata da OLIMPIA BATTENI e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale sopra di scrivere a siditalia@siditalia.it

Management of pregnancy in women with monogenic diabetes due to mutations in *GCK*, *HNF1A* and *HNF4A* genes

M T Crowley ¹, B Paponette ², S Bacon ², M M Byrne ¹



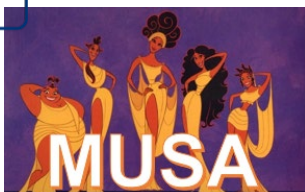
- Il feto è esposto a glicemie elevate per molte settimane di gravidanza
- Effetti non insulino-dipendenti dell'iperglicemia?

Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation

G. Spyer*, K. M. Macleod*, M. Shepherd*†, S. Hild* and A. T. Hattersley*

	Affected mothers	
	Group 1 Unaffected offspring = 38	Group 2 Affected offspring = 44
Gestational age (weeks)	38.1 ± 1.7	38.7 ± 2.6*
Birth weight (kg)	3.9 ± 0.6	3.2 ± 0.8†
Birth weight centile	85.0 ± 21	46.8 ± 31†
Corrected birth weight (kg)	4.1 ± 0.5	3.4 ± 0.5†
% macrosomic	15 (39%)	3 (7%)

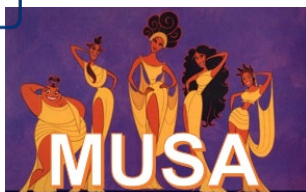
Diapositivo preparato da OLIMPIA BITTERMAN e ceduto alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Non differenze significative nella terapia insulinica
(donne tutte con glicemia a digiuno elevata - criterio di inclusione)

Starting insulin during pregnancy	18	55.6	241	39.4	0.18
<i>Total daily dose (U) in the first trimester</i>	3	15.0 [10.0-20.0]	8	10.0 [5.5-15.0]	0.38
<i>U/kg in the first trimester</i>	3	0.5 [0.2-0.3]	8	0.2 [0.1-0.3]	0.55
<i>Total daily dose (U) in the second trimester</i>	7	17.0 [14.0-25.0]	47	12.0 [8.0-22.0]	0.25
<i>U/kg in the second trimester</i>	7	0.3 [0.2-0.4]	47	0.2 [0.1-0.4]	0.34
<i>Total daily dose (U) in the third trimester</i>	7	23.0 [14.0-49.0]	89	18.0 [10.0-35.0]	0.39
<i>U/kg in the third trimester</i>	7	0.4 [0.2-0.7]	89	0.3 [0.1-0.5]	0.30

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Members					
Weight at birth (gr)	12	3500.0 [2027.0-3705.0]	191	2935.0 [3.6-3330.0]	0.02
Birth weight percentile	7	72.0 [51.0-90.0]	134	50.0 [25.0-75.0]	0.05
Weight classification by gestational age (%)	8		148		
SGA (<10° percentile)		0		5.4	0.67
AGA (between 10° and 90° percentile)		87.5		87.8	
LGA (>90° percentile)		12.5		6.8	
Length at birth (cm)	8	51.0 [49.0-51.5]	170	50.0 [49.0-51.0]	0.38
Apgar 5'	10	9.0 [8.0-9.0]	148	9.0 [9.0-9.0]	0.09
Apgar 10'	4	10.0 [9.0-10.0]	100	10.0 [9.0-10.0]	0.95
Neonatal outcomes* (%)	8	12.5	159	28.3	0.33
Neonatal hypoglycemia (<31 mg/dl in the first 24h/<45 mg/dl in the 24-48 following hours) (%)	8	0	162	8	0.4
Neonatal blood glucose (mg/dl)	-	-	20	57.0 [36.5-66.5]	-
Neonatal hypocalcemia (%)	7	0	164	1.2	0.77
Respiratory distress (%)	7	0	163	4.3	0.58
Shoulder dystocia (%)	7	0	164	0.6	0.84
Jaundice (treated with phototherapy) (%)	7	0	164	12.8	0.6
Malformation (%)	9	11.1	164	7.9	0.73
Neonatal intensive care unit need (%)	7	0	165	6.7	0.48
Days in neonatal intensive care (days)	-	-	11	3.0 [2.0-6.0]	-

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Glucokinase deficit and birthweight: does maternal hyperglycemia always meet fetal needs?

Olimpia Bitterman¹, N Tinto², A Franzese³, F Iafusco², C Festa⁴, E Mozzillo³, A Napoli⁵,
D Iafusco⁶

- Tutti e 3 i bambini LGA nel gruppo A hanno la stessa mutazione della GCK
c.1373_1384del12 p.Lys458-Cys461del in exon 10
- Nessuno degli altri bambini ha la stessa mutazione
- Nel gruppo B solo 1 pz è LGA, con una diversa mutazione (*Gln38Pro in exon 2*), presente in altri 3 bambini del gruppo B, 2 SGA e 1 AGA.

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

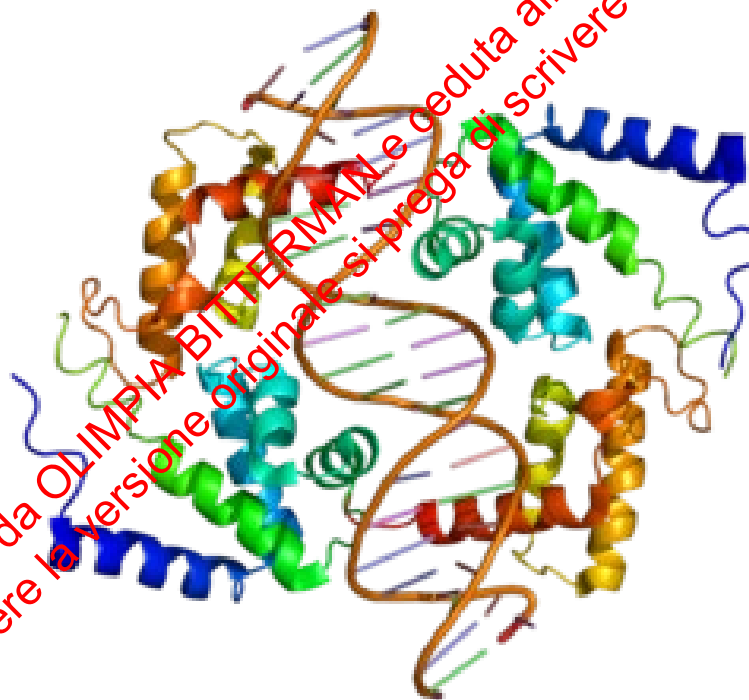
Glucokinase deficit and birthweight: does maternal hyperglycemia always meet fetal needs?

Olimpia Bitterman¹, N Tinto², A Franzese³, F Iafusco², C Festa⁴, E Mozzillo³, A Napoli⁵,
D Iafusco⁶

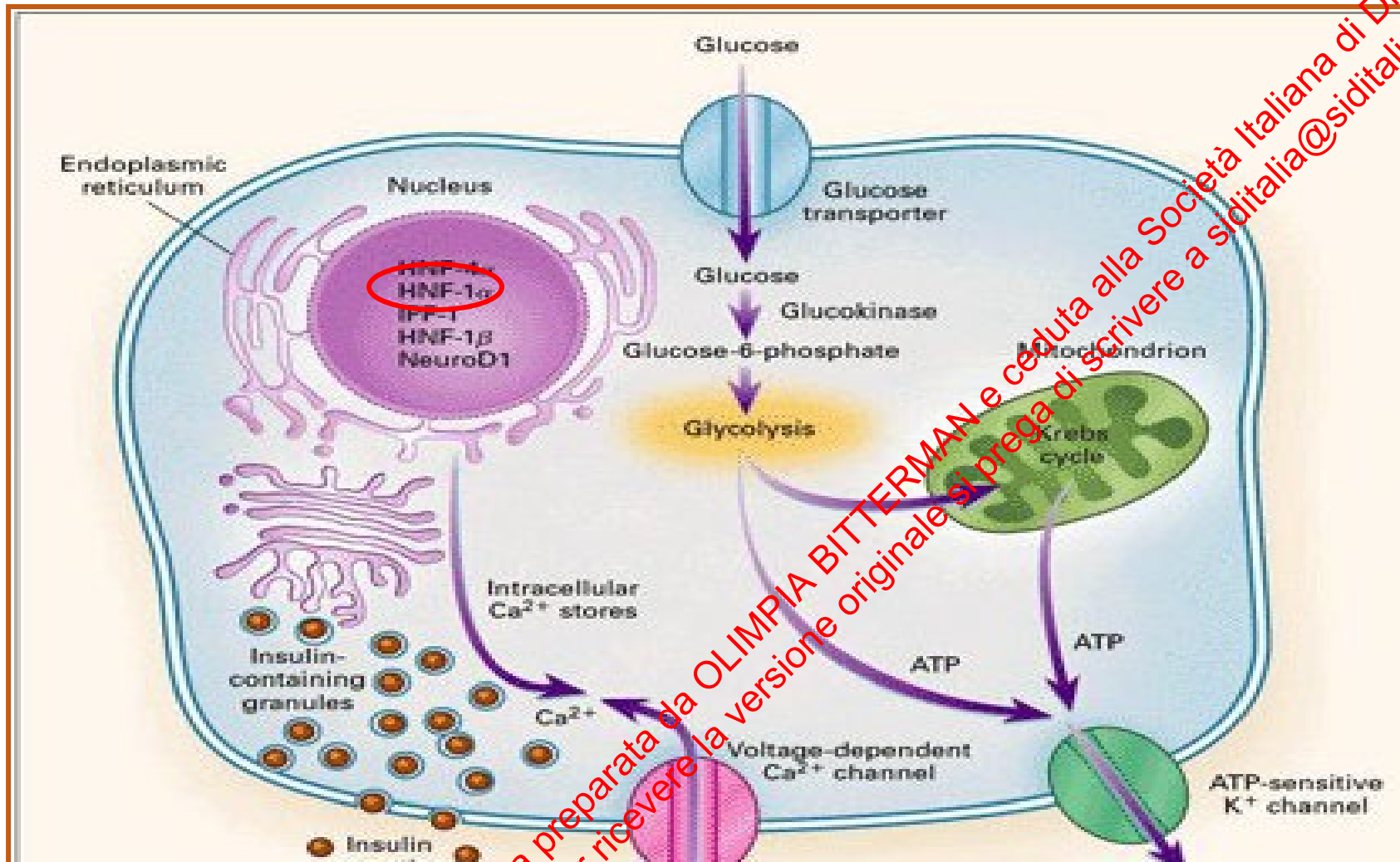
- **Ipotesi 1:** questa mutazione determina iperglicemia talmente severa in gravidanza da indurre iperinsulinismo anche in feti con deficit di GCK.
 - Uno dei bambini ha 2 fratelli non affetti nati macrosomi (5.1 kg e 4.8 Kg).
- **Ipotesi 2:** la disfunzione di GCK è così lieve che la secrezione insulinica fetale è quasi normale e risponde in modo normale all'iperglicemia materna.
 - I 3 bambini LGA (adesso 27-17-16 anni) hanno sempre mantenuto livelli di HbA1c < 42 mmol/mol (6%).

Lo studio bioinformatico di predizione non è possibile per le delezioni e solo uno studio funzionale in vitro potrebbe chiarire l'effetto di questa mutazione.

MODY 3- HNF1A



Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



MODY3

Mutazioni con perdita di funzione che causa precoce e progressiva disfunzione beta cellulare con ridotta secrezione insulinica

Impatto del MODY 3 sul feto

Breve termine

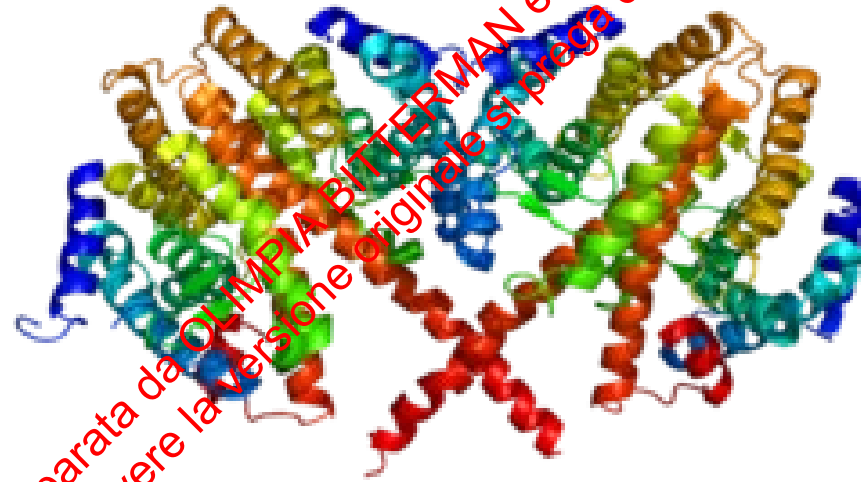
- Non evidenziate differenze nel peso alla nascita
- Non descritta ipoglicemia neonatale

→ necessario mantenere un normale controllo glicemico per evitare gli effetti tipici dell'iperglicemia materna sul feto

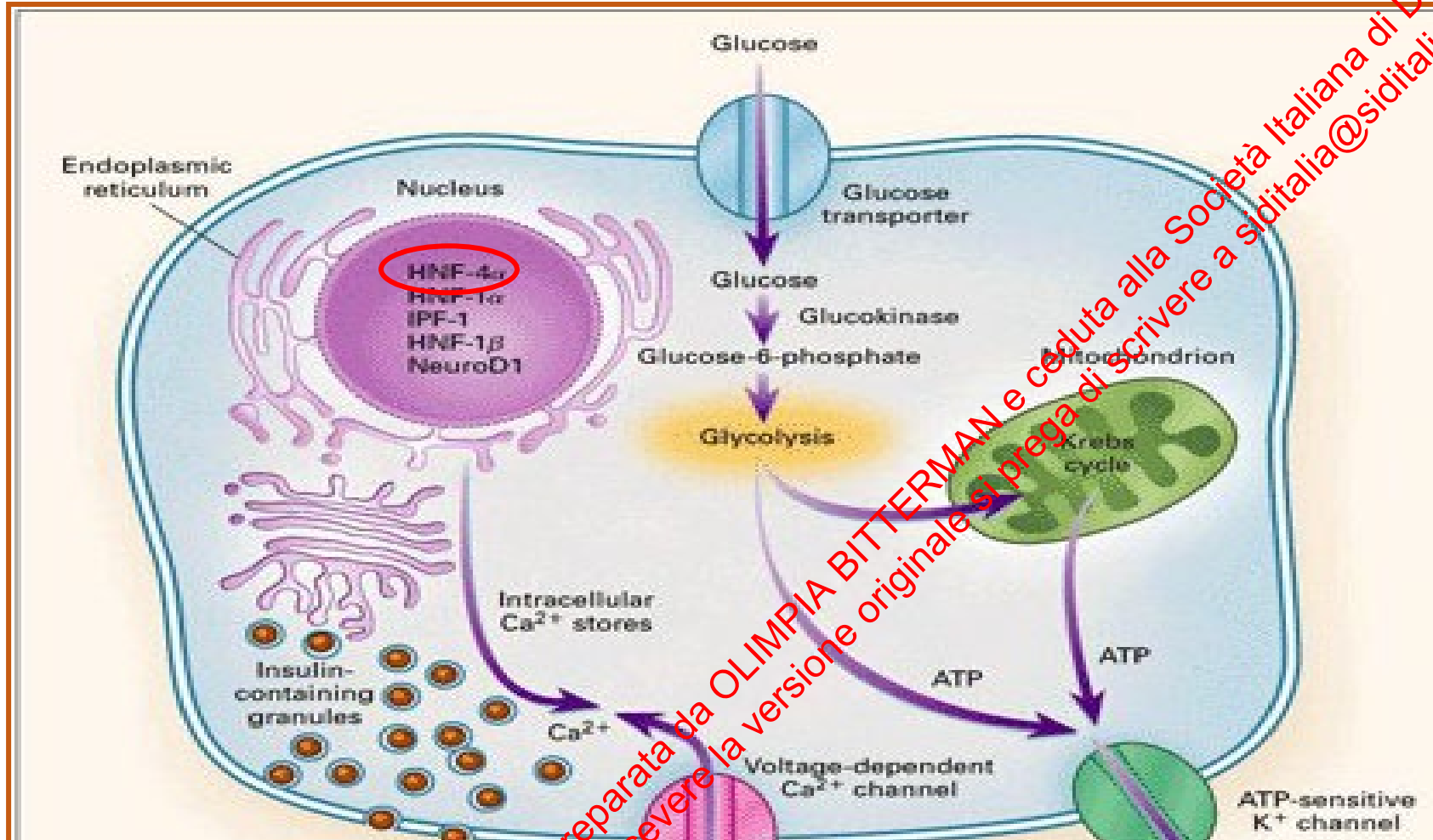
Lungo termine

- L'ambiente intrauterino iperglicemico comporta maggiori anomalie delle beta cellule residue e comparsa precoce del diabete
- L'ORIGINE MATERNA della mutazione implica l'insorgenza del diabete ad una età più precoce ed una gravità maggiore, probabilmente per un'azione tossica dell'iperglicemia intrauterina sulle beta cellule → indispensabile mantenere buon compenso glicemico in gravidanza.

MODY 1- HNF4A



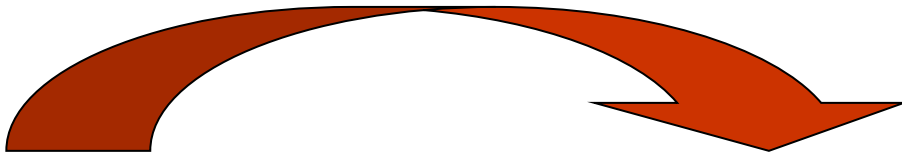
Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



MODY1

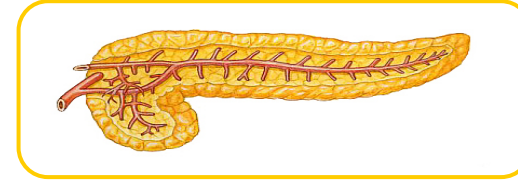
HNF4a regola il metabolismo del glucosio nella beta cellula

Ruolo diverso nelle beta cellule fetali e dell'adulto



Alla nascita il bambino è iperinsulinemico (*macrosoma 56% ipoglicemia neonatale 15%*)

Nesidioblatosi localizzata



Dopo la pubertà diventa insulinopenico e sviluppa il diabete



Diapositiva presentata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

A dizygotic twin pregnancy in a MODY 3-affected woman

O Bitterman ¹, D Iafusco ², F Torcia ³, N Tinto ⁴, A Napoli ⁵



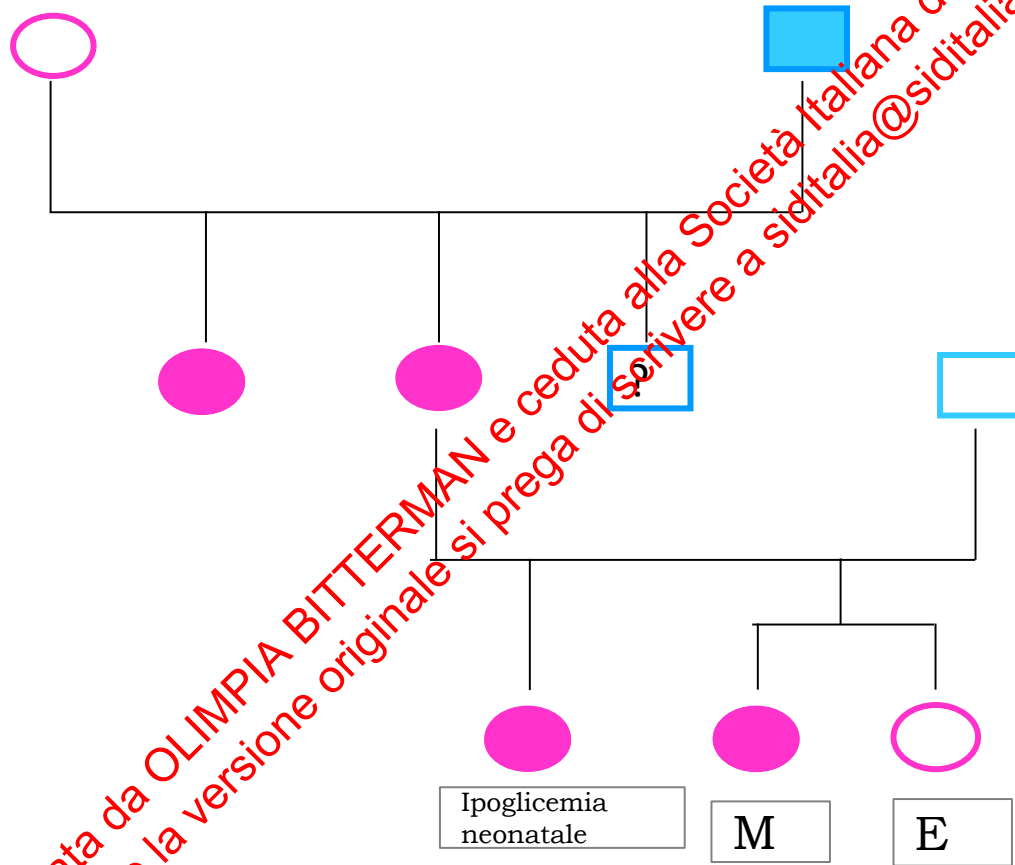
Donna di 36 anni, MODY 3.
Trattata con insulina MDI durante la gravidanza.
A 37 settimane di gravidanza ha partorito tramite taglio cesareo due bambine.

	E.	M.
Peso alla nascita (Kg)	2.600	2.660
Lunghezza (cm)	46	49
Apgar score (5'/10')	8/9	8/9
Glicemia dopo 1 ora (mg/dl)	62	34
Glicemia dopo 2 ore (mg/dl)	65	42

I

II

III



Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

- L'ipoglicemia neonatale non è descritta nel MODY 3 ma nel MODY1 (mutazione del gene HNF-4 α)

- Si ipotizza pertanto che mutazioni gravi dell' HNF-1 α possano portare a disregolazione nell'e macr

[J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24\(5-6\):377-9.](#)

HNF1A mutation presenting with fetal macrosomia and hypoglycemia in childhood prior to onset of overt diabetes.

[Dusátková P¹, Průhová S, Sumník Z, Kolousková S, Obermannová B, Cinek O, Lebl J.](#)

CASE REPORT: Here, we report a 40-year-old male patient with HNF1A mutation p.Arg32His (c.815G>A) with a history of fetal macrosomia (4750 g, 59 cm) and, at least, one attack of symptomatic hypoglycemia in childhood. Diabetes was subsequently diagnosed at 19 years. The proband's daughter who developed diabetes at 16 years carries the same mutation, but her birth weight and length were in the upper normal range, and she never experienced hypoglycemic symptoms.

[J Clin Endocrinol Metab. Oct 2012; 97\(10\): E2026–E2030.](#)

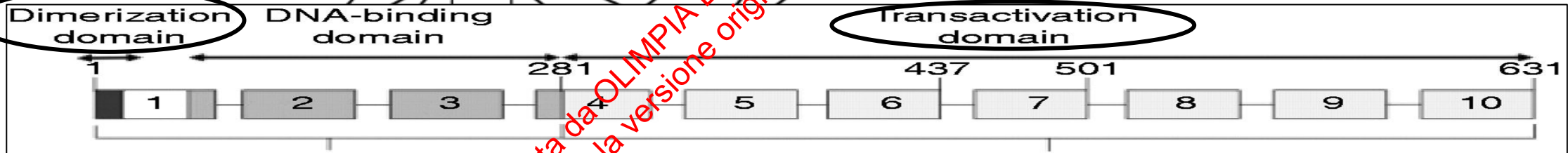
Published online Jul 16, 2012. doi: [10.1210/jc.2012-1356](#)

Brief Report

PMCID: PMC3674296

Novel Presentations of Congenital Hyperinsulinism due to Mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A

[Diana E. Stanescu, Nkecha Hughes, Bernard Kaplan, Charles A. Stanley, and Diva D. De León[✉]](#)



Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

TAKE HOME MESSAGES



- **MODY 2:**

- In gravidanza il deficit del «sensore» + l'insulinoresistenza causano glicemie elevate sia a digiuno che postprandiali
- La terapia andrebbe adattata al genotipo fetale, se non noto stretta sorveglianza della crescita (anche se noto!)

- **MODY 3:**

- Stretto controllo glicemico per evitare le conseguenze dell'iperglicemia sia su feto sano che affetto

Diapositiva preparata da OLIMPIA BITTERMAN e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Diapositiva preparata da **ANTHERMAN** e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it