

***Medicina di laboratorio  
Trombofilia (stati di ipercoagulabilità)***

***Trombofilia = tendenza a sviluppare trombosi***

***Gli stati di ipercoagulabilità possono essere  
classificati in disturbi in cui vi siano:***

- 1. Evidenze di laboratorio che indicano uno stato pretrombotico***
- 2. condizioni cliniche che comportano un rischio più elevato di eventi tromboembolici***

***La trombosi è un fenomeno multifattoriale dalla patologia complessa ed ancora in buona parte sconosciuta***

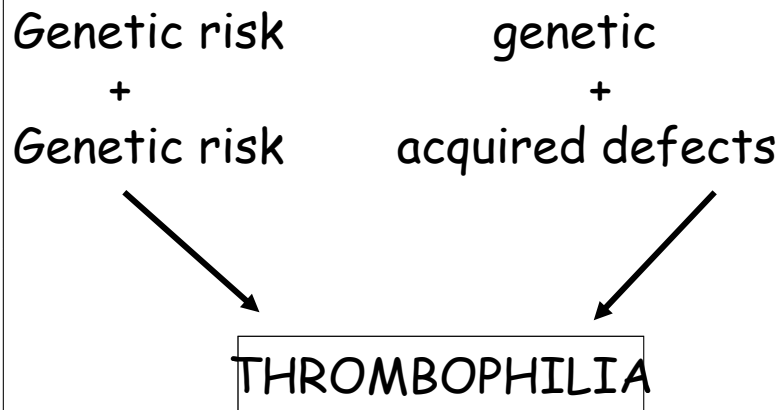
***L'identificazione di test dell'emostasi che possano essere predittivi nella trombosi deve necessariamente partire dallo studio:***

- 1. della coagulazione e dei suoi anticoagulanti naturali***
- 2. dell'interazione piastrine-parete vasale***

***Esami di laboratorio negli stati trombofilici:  
significato e loro utilizzo***

- 1. Per individuare la comparsa delle alterazioni che possono causare trombosi***
- 2. Approfondire sospetti diagnostici***
- 3. Seguire pazienti ad alto rischio***
- 4. Razionalizzare gli interventi terapeutici e monitorare le terapie con anticoagulanti, fibrinolitici o antiaggreganti piastrinici***

## Thrombophilia as a multigenic disease



## HEREDITARY THROMBOPHILIA

- Thrombotic episodes at venous and arterial vessels
- at young age ( $\leq 50$  years)
- familial
- recurrent

### CHI E QUANDO 1

*-Sono da indagare individui che hanno una storia familiare di trombosi.*

*-Altri fattori sono l'età giovanile della comparsa del primo sintomo trombotico, la ricorrenza in sedi inusuali ( come nelle vene cerebrali, mesenteriche e portali)*

*-Manifestazioni trombotiche nel periodo neonatale, sono un'altra indicazione per l'indagine, soprattutto per identificare omozigoti per la carenza di proteina C*

*-Vi sono situazioni cliniche in cui non è opportuno eseguire l'indagine, es. trombosi venosa che compare in età adulta o senile, soprattutto se vi è una causa contingente di trombosi (chirurgia, tumore, immobilizzazione prolungata).*

### CHI E QUANDO 2

*-Le prove diagnostiche di trombofilia non vanno eseguite in individui sani senza storia ma solo quando essi siano esposti a fattori di rischio contingenti come la gravidanza, la chirurgia ortopedica e la prolungata immobilizzazione*

*-Lo studio di laboratorio va fortemente raccomandato nei familiari anche asintomatici dei casi indice già diagnosticati, perché possono beneficiare dell'instaurarsi di profilassi antitrombotica in occasione di esposizione a rischi contingenti*

*-Vanno fortemente consigliate le indagini anche per la donne che assumono i contraccettivi orali, anche per mutazioni frequenti nella popolazione generale come quelle del fattore V e della protrombina*

<b>Tabella 5.10 Trombofilie su base ereditaria</b>			
<b>Mutazioni</b>	<b>Proteina</b>	<b>Effetto clinico</b>	<b>Reperto di laboratorio a significato diagnostico</b>
<b>Mutazioni di fattori della coagulazione</b>			
Fattore V, variante di Leida	1691 A → G (il gene è sul cromosoma 1)	Trombosi venosa	Resistenza alla proteina C attivata
Fattore II	20210 (3') A → G	Trombosi venosa	Livelli elevati di fattore II
Fattore VII	Diversi polimorfismi R353Q	Infarto miocardico o ictus con anamnesi familiare positiva	Di solito livelli elevati di fattore VII Aumento dei trigliceridi
<b>Mutazioni di anticoagulanti naturali</b>			
Antitrombina III	Il gene è sul cromosoma 1	Trombosi venosa	Diminuzione dell'attività e dei livelli di ATIII
Proteina C	Il gene è sul cromosoma 2	Trombosi venosa	Diminuzione dell'attività e dei livelli di proteina C
Proteina S	Il gene è sul cromosoma 3	Trombosi venosa	Diminuzione dei livelli di proteina S libera
<b>Mutazioni di componenti del sistema fibrinolitico</b>			
Inibitore dell'attivatore del plasminogeno	?	Trombosi venosa (e, forse, arteriosa)	Livelli elevati di PAI-1 Diminuzione della fibrinolisi
<b>Altre mutazioni</b>			
Metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR)		Arteriopatia precoce su base aterosclerotica	Aumento di omocisteina/omocistina Diminuzione dei folati

## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### Mutazioni e polimorfismi

<input type="checkbox"/>	Controllo Positivo
<input type="checkbox"/>	FV Leiden (R506Q)
<input type="checkbox"/>	FV (H1299R)
<input type="checkbox"/>	Protrombina (G20210A)
<input type="checkbox"/>	MTHFR (C677T)
<input type="checkbox"/>	MTHFR (A1298C)
<input type="checkbox"/>	CBS (I/D)
<input type="checkbox"/>	PAI-1 (-675 4G/5G)
<input type="checkbox"/>	CEPT I405V (A20206G)
<input type="checkbox"/>	GPIIIa - PI (A1/A2)
<input type="checkbox"/>	CYP7A1 (A278C)
<input type="checkbox"/>	ACE (287 I/D)
<input type="checkbox"/>	APO-E
<input type="checkbox"/>	AGT (M235T)

**Tabella 5-2. STATI DI IPERCOAGULABILITÀ****Primitivi (Genetici)**

Mutazioni del Fattore V  
 Deficienza di Antitrombina III  
 Deficienza di Proteina C o S  
 Difetti della fibrinolisi  
 Omocistinemia  
 Varianti alleliche della protrombina

**Secondari (Acquisiti)**

Ad alto rischio di trombosi  
 Prolungata degenza a letto o immobilità  
 Infarto del miocardio  
 Danno tessutale (interventi chirurgici, fratture, ustioni)  
 Cancro  
 Protesi valvolari cardiache  
 Coagulazione intravascolare disseminata  
 Trombocitopenia indotta da eparina  
 Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (sindrome anticogulante del lupus)  
 A basso rischio di trombosi  
 Fibrillazione atriale  
 Miocardiopatia  
 Sindrome nefrosica  
 Stati di iperestrogenismo  
 Uso di contraccettivi orali  
 Anemia falciforme  
 Fumo

**Table 3 Frequency and Relative Risk of Venous Thrombosis in Selected Hypercoagulable States\***

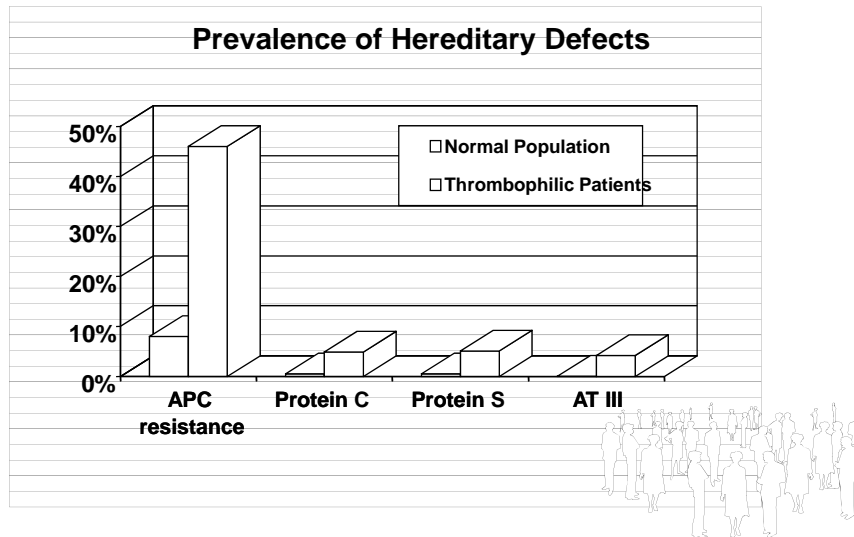
<i>Condition</i>	<i>Relative Risk<sup>†</sup></i>	<i>Frequency<sup>‡</sup></i>
Antithrombin III deficiency	High	1%–2%
Protein C deficiency	High	3%–4%
Protein S deficiency	High	2%–3%
Factor V Leiden	Modest	20%–25%
Prothrombin mutation 21210A	Modest	10%
Hyperhomocysteinemia	Modest	10%
Oral contraceptive use	Modest	NA

\*The incidence of venous thromboembolism in the normal population is estimated to be 0.008% a year (0.03% a year in patients who take oral contraceptives).

<sup>†</sup>Modest risk is defined as an approximate 2.5-fold to fivefold increase in thromboembolism, on the basis of data from the Leiden Thrombophilia Study<sup>15</sup>; high risk is defined as an approximate threefold to fourfold increase over that for factor V Leiden.<sup>1</sup>

<sup>‡</sup>In unselected patients with venous thromboembolism.

## Thrombophilia: Clinical Rilevance

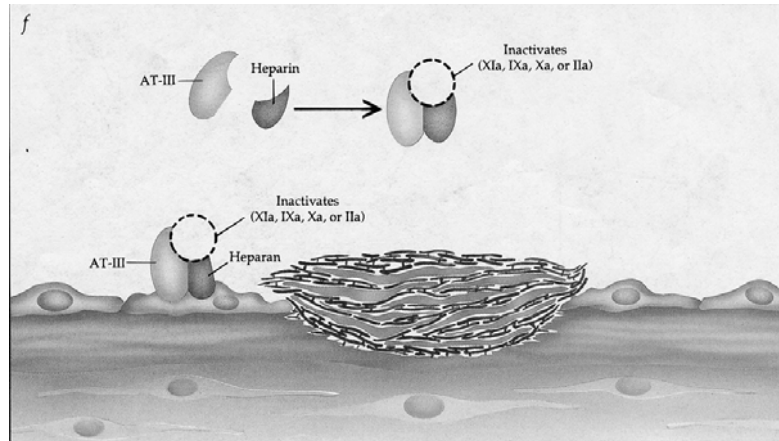


### *Caratteristiche delle trombosi*

*Le trombosi possono essere venose ed arteriose*

*Trombosi venosa: richiede la presenza di uno stato di ipercoagulabilità, di un danno vascolare o di una stasi ematica nella vena*

*Trombosi arteriosa: l'intervento delle piastrine è molto rilevante; può essere innescato dall'interazione tra piastrine o, più frequentemente, dall'adesione delle piastrine alla parete vascolare, favorita dalla trombina*



***AT-III è il più importante inibitore della coagulazione***

### ***Quando va fatta diagnosi di carenza congenita di AT III ?***

- ***Quando i livelli sono ridotti di circa il 50%***
- ***Siano state escluse le cause di carenza acquisita quali, epatopatie, CID, sindrome nefrosica, condizioni nelle quali AT III può essere diminuita per ridotta sintesi, aumentato consumo o perdita renale***
- ***Alla identificazione di un soggetto carente deve sempre seguire lo studio di laboratorio su tutti i familiari disponibili anche se asintomatici***

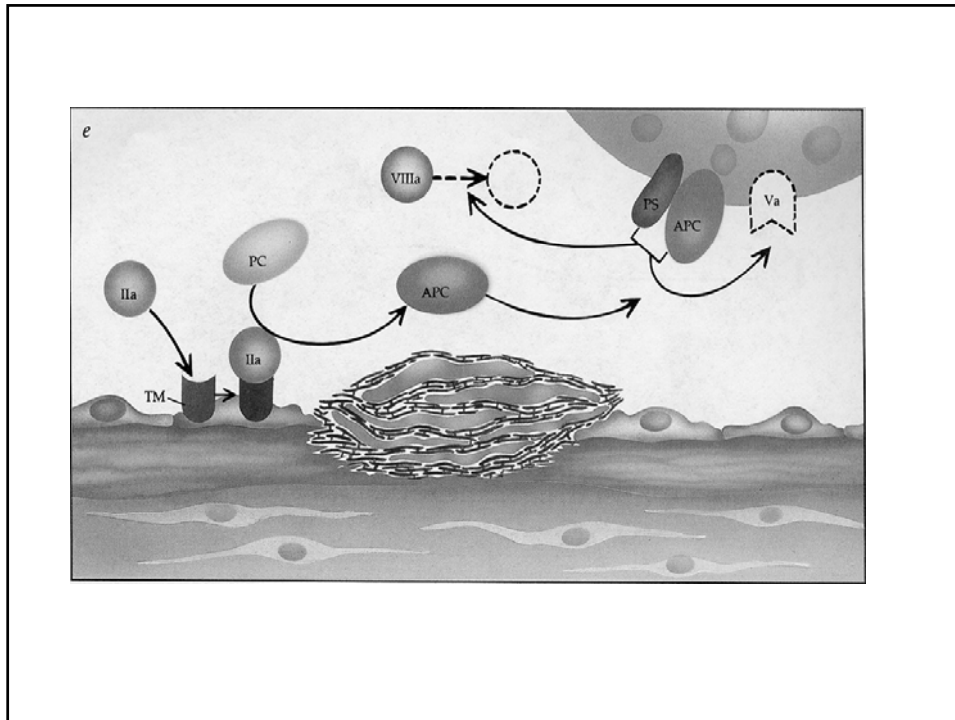


Tabella 2 – **Principali caratteristiche cliniche e di laboratorio delle carenze congenite di proteina C ed S**

Prevalenza nella popolazione generale	1:16.000
Prevalenza nei pazienti con trombosi giovanile idiopatica	6-8%
Ereditarietà	autosomica dominante, o recessiva
Valori attesi nei pazienti carenti	<i>eterozigoti</i> : ca. 50% <i>omozigoti</i> : < 10%
Sintomi trombotici	<i>eterozigoti</i> : trombosi venosa profonda, tromboflebite superficiale, occasionalmente trombosi arteriosa <i>omozigoti</i> : trombosi viscerali nel periodo neonatale
Possibili fattori predisponenti	chirurgia recente, contraccettivi orali, ecc.
Età di comparsa dei primi sintomi	20-40 anni

***Esistono due tipi di carenza: tipo I (ridotti livelli di attività e di concentrazione. Tipo II (ridotti livelli di attività e concentrazione normale)***



**Fig. 16.52** Homozygous protein C deficiency: the patient, a 15-year-old girl, presented with skin necrosis and multiple venous thrombosis at 2 years of age.

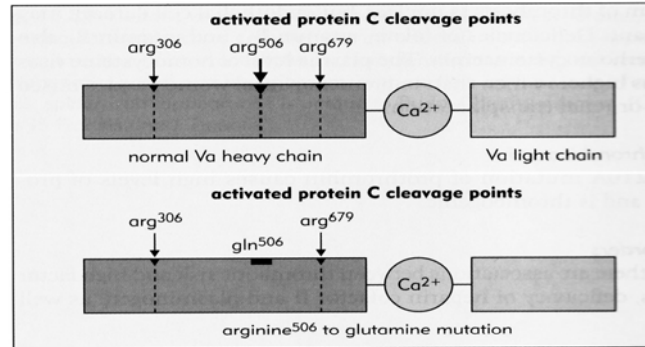
***Manifestazione peculiare della carenza congenita è la necrosi cutanea***

***Resistenza alla proteina C attivata:***

***Il test si basa su questo principio: Se al plasma umano normale si aggiungono concentrazioni crescenti di PC attivata, si assiste ad un prolungamento proporzionale del tempo di coagulazione conseguente alla inattivazione dei fattori V e VIII.***

***Esistono individui in cui non si osserva questo prolungamento. Tale anomalia è dovuta nella maggior parte dei casi ad una mutazione nel gene del fattore V (definito fattore di Leiden)***

## RESISTENZA ALLA PROTEINA C ATTIVATA



**Fig. 16.53** Inactivation of factor Va: activated protein C inactivates membrane-bound factor Va through proteolytic cleavage at three points on the Va heavy chain. In the factor V Leiden mutation, arginine at position 506 is replaced by glutamine, which renders this position resistant to activated protein C cleavage. The mutant factor V molecule can still be inactivated, but more slowly, at the remaining cleavage sites.

## TROMBOSI VENOSE

### FV R506Q (FV Leiden)

**E' un fattore di rischio genetico accertato.**

**La APC (Proteina C attivata) agisce normalmente come anticoagulante naturale inibendo l'azione pro-coagulante del Fattore V.**

**La mutazione causa l'aumento della APC Resistance in almeno il 90% dei casi.**

## TROMBOSI VENOSE

### FV H1299R (allele HR2)

**Se da solo, è un debole fattore di rischio genetico  
(moderato aumento della APC resistance)**

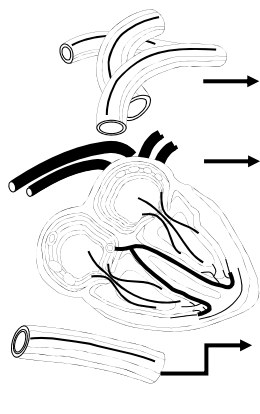
**Se associato con FV Leiden, aumenta ulteriormente il  
rischio di trombosi**

**Rappresenta inoltre un fattore di rischio di infarto  
cerebrale**

*Table 2* Screening Tests for Patients  
with Suspected Hypercoagulable State

<i>Underlying State</i>	<i>Laboratory Evaluation</i>
Venous thrombosis	Resistance to activated protein C Factor V Leiden (genetic test) Clotting assay (unnecessary if the genetic test for factor V Leiden is positive) Prothrombin mutation 20210A (genetic test) Antithrombin III (functional assay) Protein C (functional assay) Protein S Functional assay Antigenic assay for free protein S
Arterial thrombosis	Antibodies associated with heparin-induced thrombocytopenia* Chronic disseminated intravascular coagulation (Trousseau syndrome)* Lipoprotein(a)
Venous thrombosis and/or arterial thrombosis	Plasma homocysteine Fasting level Level after methionine loading (if thrombo- philia is strongly suspected) Antiphospholipid antibody Clotting assays for lupuslike anticoagulant ELISA for anticardiolipin antibodies IgG and IgM Dysfibrinogenemia (if thrombophilia is strongly suspected) Functional assay for fibrinogen level Thrombin time, reptilase time

## HOMOCYSTEINE AND THROMBOGENESIS

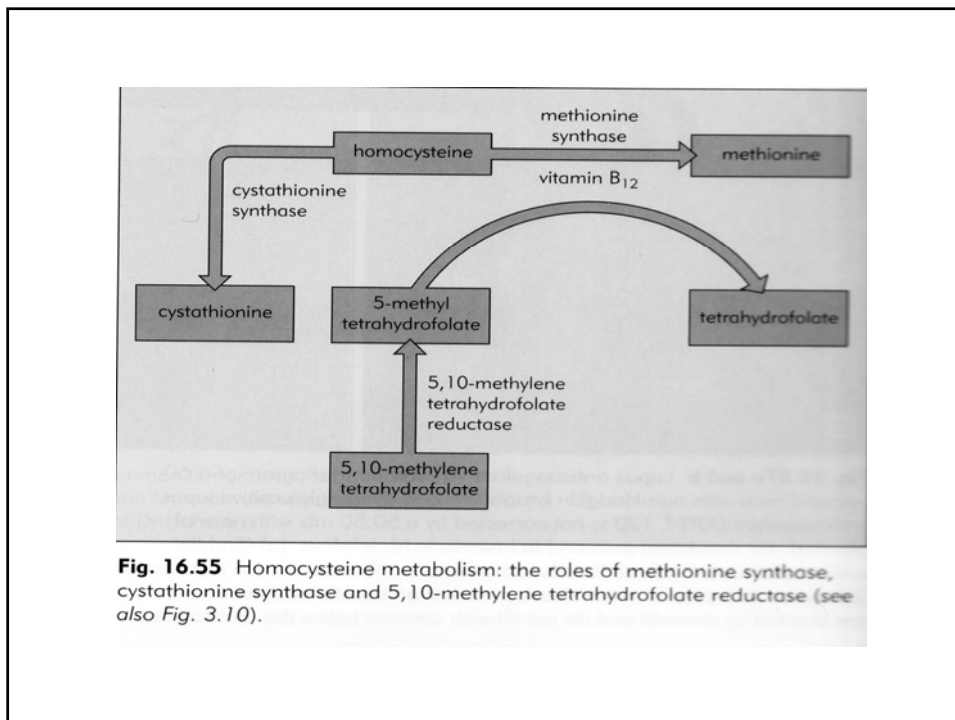
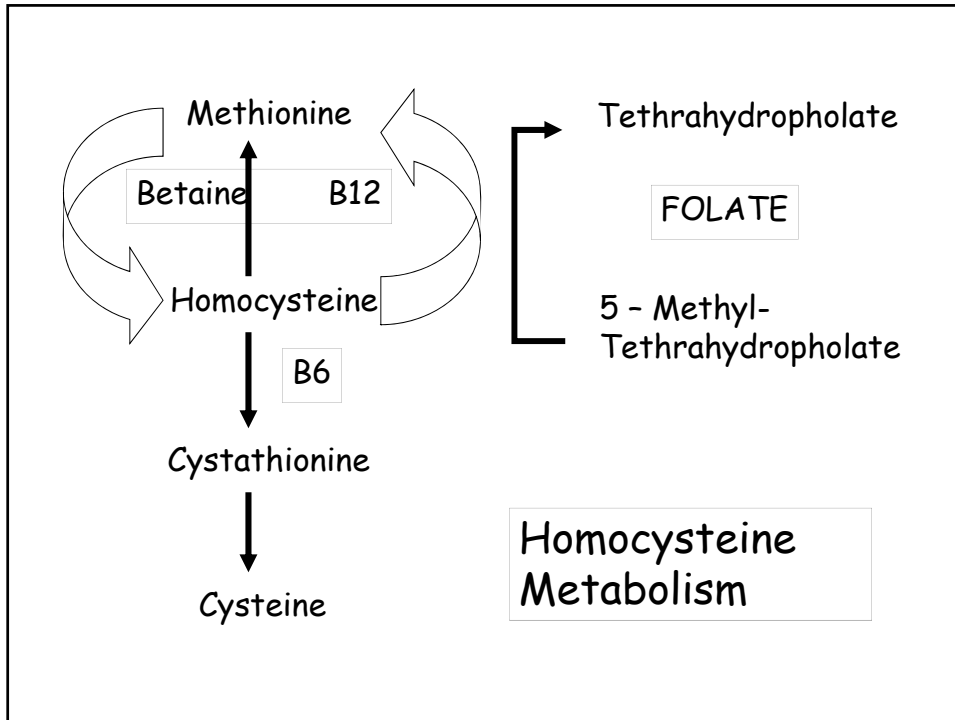


Thrombus  
Formation

*L'unico difetto trombofilico associato con certezza a un aumento del rischio di tromboembolismo arterioso è l'iperomocisteinemia*

**Tabella 5.10** Trombofilie su base ereditaria

Mutazioni	Proteina	Effetto clinico	Reperto di laboratorio a significato diagnostico
<b>Mutazioni di fattori della coagulazione</b>			
Fattore V, variante di Leida	1691 A → G (il gene è sul cromosoma 1)	Trombosi venosa	Resistenza alla proteina C attivata
Fattore II	20210 (3') A → G	Trombosi venosa	Livelli elevati di fattore II
Fattore VII	Diversi polimorfismi R353Q	Infarto miocardico o ictus con anamnesi familiare positiva	Di solito livelli elevati di fattore VII Aumento dei trigliceridi
<b>Mutazioni di anticoagulanti naturali</b>			
Antitrombina III	Il gene è sul cromosoma 1	Trombosi venosa	Diminuzione dell'attività e dei livelli di ATIII
Proteina C	Il gene è sul cromosoma 2	Trombosi venosa	Diminuzione dell'attività e dei livelli di proteina C
Proteina S	Il gene è sul cromosoma 3	Trombosi venosa	Diminuzione dei livelli di proteina S libera
<b>Mutazioni di componenti del sistema fibrinolitico</b>			
Inibitore dell'attivatore del plasminogeno	?	Trombosi venosa (e, forse, arteriosa)	Livelli elevati di PAI-1 Diminuzione della fibrinolisi
<b>Altre mutazioni</b>			
Metilene tetraidrofolato riduttasi (MTHFR)	☆	Arteriopatia precoce su base aterosclerotica	Aumento di omocisteina/omocistina Diminuzione dei folati



**Fig. 16.55** Homocysteine metabolism: the roles of methionine synthase, cystathionine synthase and 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase (see also Fig. 3.10).

**TROMBOSI VENOSE: Mutazioni indagate****MTHFR C677T**

**L'iperomocisteinemia è inclusa tra le cause certe di malattia tromboembolica.**

**L'enzima MTHFR (Metilentetraidrofolato reduttasi) gioca un ruolo molto importante nel metabolismo dell'omocisteina.**

**La mutazione C677T causa ipermocisteinemia conseguente alla riduzione dell'attività enzimatica dell'MTHFR pari al 50% (variante termolabile).**

**TROMBOSI : Mutazioni indagate****MTHFR A1298C**

**A differenza della mutazione MTHFR C677T, non conferisce termolabilità alla proteina e non fa variare (se presente da sola) la concentrazione plasmatica di omocisteina.**

**Esiste una interazione tra le 2 mutazioni: nella doppia eterozigosi si riscontrano livelli di omocisteinemia più elevati rispetto alla singola eterozigosi MTHFR C677T.**

**E' un fattore di rischio per i difetti del tubo neurale e per gli aborti spontanei nel primo trimestre.**

## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### CBS (Cistationina Beta Sintetasi)

Enzima responsabile della trans-sulfurazione dell'omocisteina.

Deficit dell'enzima determina aumento omocisteina nel sangue e omocistinuria.

Mutazione indagata                      844INS68

Inserzione di 68bp tra i nucleotidi 844-845 del gene



## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### CBS (Cistationina Beta Sintetasi)

844INS68 + MTHFR 677TT



Iperomocisteinemia

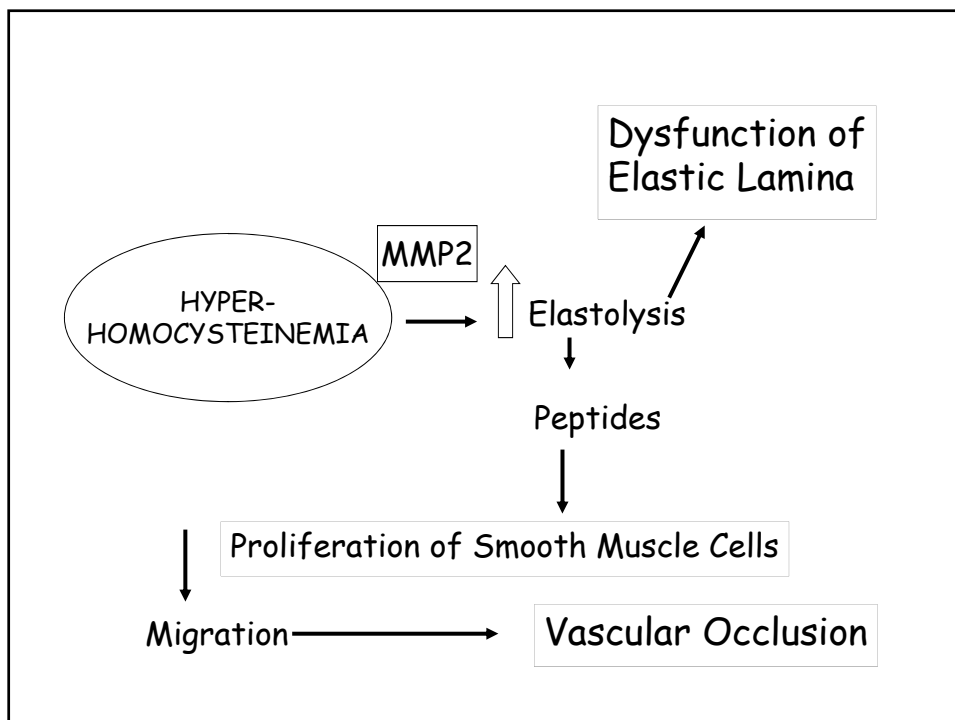


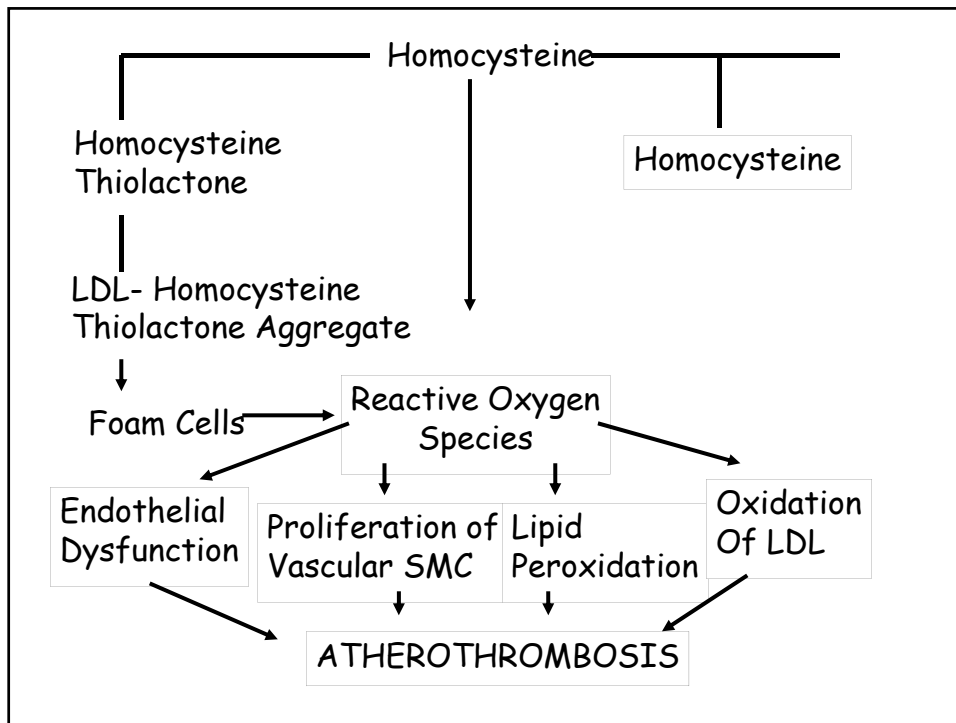
Maggiore rischio occlusione arteriosa e venosa

***L'iperomocisteinemia è un fattore di rischio di patologia cardiovascolare molto alto***

***E' stato stimato che per ogni aumento di omocisteina di 5  $\mu\text{mol/l}$  sopra i livelli normali ( $<10 \mu\text{mol/l}$  a digiuno), il rischio relativo di sviluppare una cardiopatia coronarica aumenta del 40%***

***La determinazione va effettuata nei soggetti che sviluppano precocemente aterosclerosi o con anamnesi familiare fortemente positiva***





## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

<input type="checkbox"/>	Controllo Positivo
<input type="checkbox"/>	FV Leiden (R506Q)
<input type="checkbox"/>	FV (H1299R)
<input type="checkbox"/>	Protrombina (G20210A)
<input type="checkbox"/>	MTHFR (C677T)
<input type="checkbox"/>	MTHFR (A1298C)
<input type="checkbox"/>	CBS (I/D)
<input type="checkbox"/>	PAI-1 (-675 4G/5G)
<input type="checkbox"/>	CEPT I405V (A20206G)
<input type="checkbox"/>	GPIIIa - PI (A1/A2)
<input type="checkbox"/>	CYP7A1 (A278C)
<input type="checkbox"/>	ACE (287 I/D)
<input type="checkbox"/>	APO-E
<input type="checkbox"/>	AGT (M235T)

## **TROMBOSI VENOSE**

### **FII G20210A (protrombina)**

**E' un chiaro fattore di rischio genetico.**

**La mutazione provoca un aumento di circa il 30% dei livelli plasmatici di protrombina con conseguente aumento del rischio di trombosi.**

## **PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI**

### **HPA1: polimorfismo 1a/1b**

**Recettore che determina l'aggregazione piastrinica ed interagisce con le molecole di fibrinogeno nella formazione del coagulo**

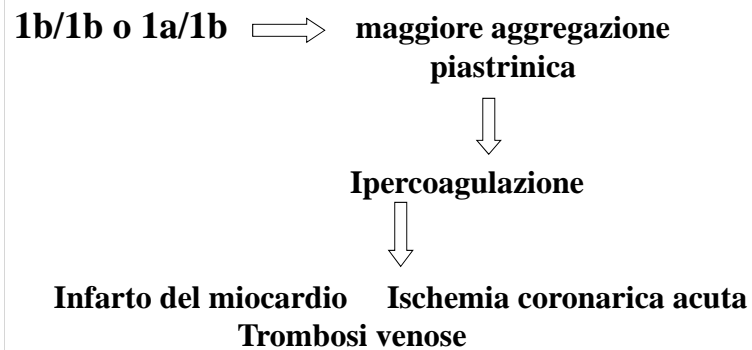
**Formato dalle 2 subunità GPIIb e GPIIIa**

**Il gene che codifica per la subunità GPIIIa è caratterizzato dal polimorfismo 1a/1b**

**1a: condizione normale      1b: condizione patologica**

## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### HPA1: polimorfismo 1a/1b



## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### APO B (Apolipoproteina B-100) R3500Q

Costituente fondamentale delle proteine a bassa (LDL) e molto bassa densità (VLDL) coinvolte nel metabolismo del colesterolo (ne promuove il trasporto a livello epatico)

Mutazione R3500Q: causa ipercolesterolemia e conseguenti patologie cardiovascolari

## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### APO B (Apolipoproteina B-100) R3500Q

APO B (R3500Q)



LDL ↔ recettore LDL (diminuzione del legame)



ridotta rimozione LDL dalla circolazione



ipercolesterolemia → rischio ischemia cardiaca

## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### APO B (Apolipoproteina B-100) R3500Q

**Gli individui portatori (eterozigoti) presentano un rischio di infarto del miocardio 7 volte maggiore rispetto alla popolazione normale.**

**Circa il 6% di pazienti con ipercolesterolemia familiare sono portatori della mutazione.**

**Indagine utile per la valutazione della predisposizione a livello familiare.**

**PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI****PAI-1 (-675 4G/5G)**

**Mutazione del promotore del PAI-1  
(Inibitore dell'attivatore del plasminogeno)**

**Polimorfismo 4G**



**Aumento del PAI-1**



**Inibizione della fibrinolisi**  $\longrightarrow$  **Accumulo di fibrina**

**PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI****PAI-1 (-675 4G/5G)**

**Omozigosi 4G/4G**



**Infarto**



**Malattie arteriose  
e coronariche**

## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### PAI-1 (-675 4G/5G)

Omozigosi 5G/5G



Aumento della fibrinolisi

(Concentrazione di PAI-1 25% inferiore rispetto a soggetto 4G/4G)



Fattore protettivo contro patologie cardiovascolari

## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### Nuovo kit 13 mutazioni

#### CETP I405V (Cholesteryl Ester Transfer Protein)

Proteina coinvolta nel trasferimento degli esteri del colesterolo da HDL ai complessi lipoproteici contenenti APO B.

Gene CETP  $\Rightarrow$  elevato polimorfismo  
(cromosoma 16)

Alcuni polimorfismi hanno un ruolo importante nella variazione dei livelli di lipoproteine e nella loro composizione.

## **PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI**

### **Nuovo kit 13 mutazioni**

#### **CETP I405V (Cholesteryl Ester Transfer Protein)**

##### **Polimorfismo I405V**

##### **Genotipo V/V**



**Minore frequenza di danni al sistema cardiovascolare: colesterolo totale, LDL e APO B meno elevati (< attività CEPT)**

##### **Genotipi I/V e I/I**



**Rischio maggiore di danni cardiovascolari (> attività CEPT)**

## **PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI**

### **Nuovo kit 13 mutazioni**

#### **CYP-7A1 (Cholesterol 7-Alfa Hydroxylase)**

**Gene coinvolto nel catabolismo del colesterolo a livello epatico con conseguente eliminazione dall'organismo.**

**Colesterolo  $\Rightarrow$  Acidi biliari**

##### **Polimorfismo A278C**

- Modulazione della trascrizione del gene CYP-7A1**
- Livelli di LDL maggiori in individui con genotipo C/C a seguito di variazioni della dieta (decremento della sintesi di acidi biliari)**

## **TROMBOSI VENOSE**

### **ACE 287 I/D (introne 16)**

**L'ACE (Angiotensin Converting Enzyme) interviene nella regolazione della pressione arteriosa/venosa attraverso l'azione sul sistema Angiotensina.**

**Il polimorfismo è dovuto alla presenza (I - inserzione) o all'assenza (D - delezione) di una sequenza genica ripetuta.**

## **TROMBOSI VENOSE**

### **ACE 287 I/D (introne 16)**

**Si possono ottenere 3 genotipi differenti:**

- II (inserzione in omozigosi)
- ID (eterozigosi per inserzione/delezione)
- DD (delezione in omozigosi)

**Genotipo II: considerato sano (wild type)**

**Genotipo ID: aumento rischio trombotico fino a 5 volte**

**Genotipo DD: aumento rischio trombotico fino a 10 volte**

## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### AGT (Angiotensinogeno) M235T

Gene AGT: controlla la produzione di Angiotensinogeno

Angiotensinogeno  $\longrightarrow$  Sistema Renina-Angiotensina

Polimorfismo M235T



Genotipo TT

Associato a fenotipo di ipertensione maligna  
nella popolazione caucasica

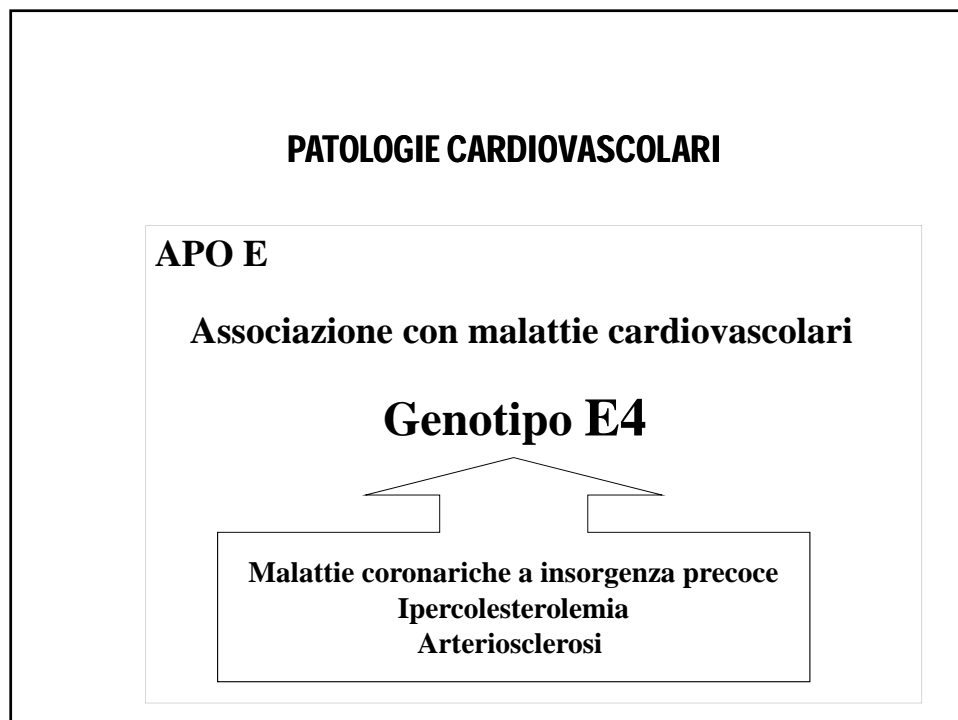
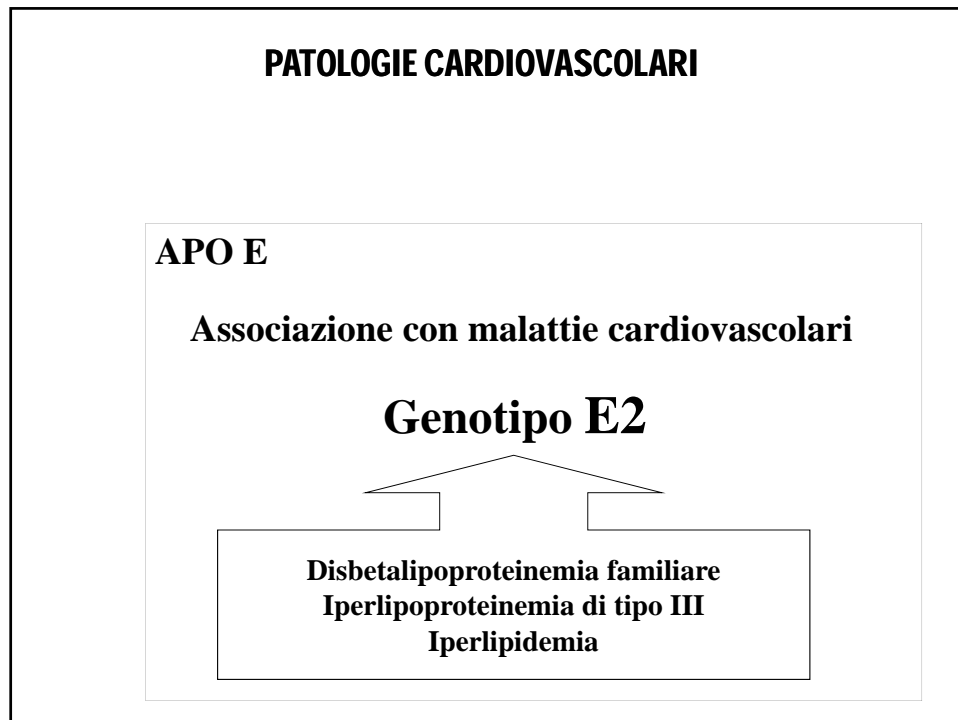
## PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

### APO E

Genotipo E2  $\longrightarrow$  Patologie cardiovascolari

Genotipo E3  $\longrightarrow$  Normale

Genotipo E4  $\longrightarrow$  Morbo di Alzheimer +  
Patologie cardiovascolari



### ***Attività anticoagulante tipo lupus (LAC)***

***Determina la condizione definita "sindrome da anticorpi antifosfolipidi", caratterizzata da trombosi arteriosa o venosa, trombocitopenia, aborti ricorrenti***

***La definizione di "anticoagulante è del tutto impropria, in quanto definisce solo l'attività che la sostanza ha in vitro, cioè quella di prolungare i tempi di coagulazione del sangue in provetta, mentre in realtà la sua presenza in vivo è associata a condizione di trombofilia***

***I due anticorpi meglio caratterizzati sono il LAC e l'anticorpo anticardiolipina (ACA)***

i seguenti fattori di rischio vanno considerati nella storia clinica di un paziente con anticorpi antifosfolipidi:

1. Eventi trombotici nel passato
2. Elevati titoli di anticorpi anticardiolipina (>40-60 U/ml)
3. Persistenza di tali anticorpi nel tempo
4. Isotipo IgG
5. Beta 2 glicoproteina I-dipendenza degli anticorpi

La presenza di uno o più di questi fattori permette di classificare orientativamente il paziente in classe con moderato o elevato rischio trombotico. E' chiaro che la decisione terapeutica varierà a seconda dell'entità del rischio trombotico.

Tabella 3 – **Caratteristiche epidemiologiche del fattore VII e del fibrinogeno**

<i>Fattore VII</i>	<i>Fibrinogeno</i>
<b>Livelli elevati</b>	
Età avanzata	Età avanzata
Obesità	Obesità
Contraccettivi orali	Contraccettivi orali
Menopausa	Menopausa
Diabete	Diabete
Dieta «occidentale»	Fumo di sigaretta Stress
<b>Livelli ridotti</b>	
Moderato consumo di alcool	Moderato consumo di alcool
Portatori di HbsAg	Portatori di HbsAg
Razza nera	
Dieta vegetariana	

Variazioni dei fattori dell'emostasi nella gravidanza

	fisiologica	patologica
Fibrinogeno, vW:Ag	↑	↑↑
Fattori VII, VIII, X, XII	↑	↑
Antitrombina	↓	↓↓
Proteina C	↑	↓
Proteina S	↓↓	↓↓↓
Cofattore epatico II	↑	↓
F 1+2, TAT, D-D	↑	↑↑
PAI 1	↑	↑↑
TPA	↑	↑↑
Piastrine	↓	↓↓
BTG	↑	↑↑

Lo studio delle varianti geniche di questi tre geni è indicata in:

- Soggetti con precedenti episodi di tromboembolismo venoso o trombosi arteriosa;
- Donne che intendono assumere contraccettivi orali;
- Donne con precedenti episodi di trombosi in gravidanza;
- Donne con poliabortività. Donne con precedente figlio con DTN ( difetto tubo neurale);
- Gestanti con IUGR, tromboflebite o trombosi placentare;
- Soggetti diabetici.