

# Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

## Una ischemia miocardica... precoce

Sebastiano Squatrito, Rosario Le Moli

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

**U**na paziente di sesso femminile, di 37 anni, viene alla nostra osservazione perché alcuni mesi prima (luglio 2011), in occasione di esami eseguiti per oligoamenorrea, lo specialista ginecologo, nell'ambito della valutazione di una possibile sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), ha eseguito una curva da carico di glucosio (OGTT) che ha evidenziato i seguenti risultati:

| Tempi              | 0'    | 30'   | 60'   | 90'   | 120'  |
|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Glicemia (mg/dL)   | 199,0 | 237,1 | 330,0 | 330,2 | 347,0 |
| Insulinemia (mU/L) | 6,8   | 11,7  | 12,4  | 14,4  | 15,2  |

Per tale motivo il ginecologo ha iniziato terapia con metformina 1 g/die che la paziente ha sospeso dopo due mesi perché aveva rilevato valori di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) di 9,3% e su consiglio del medico curante ha cominciato terapia con pioglitazone (15 mg/die).

### 1° Controllo ambulatoriale (2/11/2011)

#### Anamnesi personale e sociale

Nata a termine da parto eutocico, peso alla nascita kg 3,200, allattamento materno, sviluppo psico-somatico regolare. Non fuma e non beve alcolici.

#### Anamnesi familiare

Nonno paterno diabetico dall'età di 50 anni, deceduto

per IMA (infarto acuto del miocardio) a 60 anni. Padre diabetico dall'età di 30 anni in trattamento con ipoglicemizzanti orali, dislipidico, fumatore, deceduto per IMA a 46 anni. Madre con ipotiroidismo di origine autoimmune, in terapia sostitutiva con levo-tiroxina. Un fratello in apparente buona salute. Nega familiarità per neoplasie.

#### Anamnesi patologica remota

Bulimia nervosa dall'età di 18 anni fino a 25 anni, mai seguita da specialista del settore. PCOS e oligoamenorrea per la quale ha effettuato terapia con progestinici dall'età di 16 anni fino all'età di 32 anni. Dislipidemia mista in trattamento con statine.

Nel mese di luglio del 2006, all'età di 32 anni, per la presenza di dolore toracico non sempre correlato a stress fisico, della durata di qualche minuto e che si risolve spontaneamente, la paziente esegue:

- ECG: ritmo sinusale a FC media di 60 batt/min. Conduzione AV regolare (PQ 0,15"). Non turbe della conduzione ventricolare né della fase di ripolarizzazione ventricolare;
- test ergometrico: test sottomassimale per FC; non turbe del batmo e dromo-tropismo. Normale pressione arteriosa. All'acme dello sforzo sottoslivellamento del tratto ST da V<sub>3</sub> a V<sub>6</sub> in concomitanza di comparsa di senso di oppressione toracica e sudorazione. Quadro conclusivo per segni e sintomi di ischemia miocardica indotta da sforzo;
- scintigrafia miocardica con <sup>99m</sup>Tc MIBI: a riposo le

dimensioni del ventricolo sinistro (VS) sono invariate, frazione di eiezione (FE) 66%. Dopo test da sforzo sottomassimale al cicloergometro il VS appare nei limiti della norma. Si apprezza deficit evidente di perfusione dei segmenti anteriore, antero-apicale, settale anteriore medio-apicale e laterale alto apicale. FE dopo sforzo del 68%. Il test depone in prima ipotesi per ischemia nel territorio di distribuzione della coronaria interventricolare anteriore (IVA).

La paziente viene quindi sottoposta in data 6/11/2006 a coronarografia durante la quale si esegue una angioplastica coronarica percutanea (PTCA) con applicazione di *stent* su IVA prossimale e PTCA sul primo ramo diagonale (D<sub>1</sub>) a seguito del riscontro di stenosi pari all'80-90%.

#### Anamnesi patologica prossima

La paziente riferisce che nel 1990, in corso di ricovero per irsutismo, oligomenorrea e obesità, era stata rilevata una alterazione della glicemia non meglio specificata che non era stata trattata. Negli anni successivi i valori glicemici si sono mantenuti tra 90 e 120 mg/dL. Questa condizione è durata fino al mese di luglio del 2011 quando è stata eseguita la curva da carico già riportata.

#### Esame obiettivo

Peso: 73,9 kg, altezza: 162 cm, *body mass index* (BMI): 28,2, circonferenza vita (CV): 99 cm, pressione arteriosa (PA) 110/70 mmHg.

#### Esami di laboratorio e strumentali

Glicemia a digiuno: 153 mg/dL, HbA<sub>1c</sub>: 7,9%, colesterolo totale (in terapia): 137 mg/dL, HDL: 42 mg/dL, trigliceridi: 44 mg/dL, LDL: 86,2 mg/dL, GOT/GPT: 23/23 U/L (v.n. 10-40 U/L),  $\gamma$ GT: 28 U/L (v.n. 10-100 U/L).

Creatinina: 0,6 mg/dL (v.n. 0,6-1,2 mg/dL), *clearance* della creatinina: 140 mL/min (v.n. 85-130).

Microalbuminuria: negativa.

Glicemie domiciliari (mg/dL):

|                   |     |     |
|-------------------|-----|-----|
| - Colazione       | 117 | 104 |
| - Dopo colazione  | 115 | 154 |
| - Prima di pranzo | 113 | 118 |
| - Dopo pranzo     | 153 | 174 |
| - Prima di cena   | 156 | 123 |
| - Dopo cena       | 201 | 151 |

Doppler TSA e AAIL nella norma. Assenza di retinopatia e neuropatia.

#### 1° Quesito

Quale tipo di diabete presenta verosimilmente questa paziente?

- Diabete mellito tipo 2
- MODY
- Diabete mellito tipo 1
- LADA

La paziente presenta alcune caratteristiche che potrebbero non rendere semplice l'inquadramento diagnostico.

A favore del *diabete tipo 2* (DMT2) potrebbero stare la familiarità per il diabete (il nonno paterno, il padre), il sovrappeso (BMI 28 kg/m<sup>2</sup>, CV 99 cm), la presenza di altre patologie associate a insulino-resistenza (PCOS) e la comparsa di complicanze macrovascolari. Di contro però, l'età dell'esordio (la prima manifestazione di iperglicemia si è avuta attorno ai 16 anni) e la modalità di insorgenza della malattia non sono tipiche del DMT2. Il termine MODY (*maturity onset diabetes of the young*) descrive un gruppo di malattie del metabolismo dei carboidrati caratterizzate da una iperglicemia familiare con un'eredità autosomica dominante.

Il MODY è quindi una forma di diabete non autoimmune a trasmissione autosomica dominante con elevata penetranza, causato da una mutazione puntiforme o da una delezione di geni importanti nello sviluppo o nella funzione della  $\beta$ -cellula pancreatica, con conseguente alterazione della secrezione insulinica. In considerazione del fatto che il MODY è caratterizzato da un esordio precoce (di solito prima del 25° anno di età), contrariamente al classico DMT2 (dell'adulto) che compare dopo i 50 anni, è possibile in genere costruire con facilità un albero genealogico. Si può parlare di ereditarietà autosomica dominante se si accerta che il diabete si "trasmette" direttamente da una generazione all'altra per tre generazioni di seguito (in questo caso il nonno, il padre e la paziente). Queste caratteristiche differenziano il MODY dagli altri tipi di diabete.

Le tecniche di biologia molecolare attualmente disponibili consentono di diagnosticare queste forme di diabete non autoimmune generate da una mutazione genetica. Le mutazioni sono responsabili dello sviluppo della malattia diabetica e vengono rintracciate preferenzialmente in soggetti in età pediatrica. Tuttavia, nell'ambito della stessa famiglia, è possibile ritrovare la mutazione del gene MODY anche in individui di età più avanzate. Il riscontro di iperglicemia in molti casi è fortuito e può avvenire durante un check-up di routine

(scuola) o durante un esame fatto in seguito a una forte familiarità per diabete.

È quindi possibile che il diabete tipo MODY possa rimanere clinicamente quiescente fino all'età adulta e non essere mai scoperto. Infatti, anche nell'adulto le circostanze della diagnosi possono essere simili a quelle dei bambini: esami di routine (servizio militare, lavoro, gravidanza) o in seguito a un'analisi di laboratorio svolta per un nuovo esordio di diabete in famiglia. Questo andamento tuttavia è tipico di un tipo di MODY, mentre in altri casi l'iperglicemia peggiorerà con l'età ed evolverà in diabete. Può infine capitare che pazienti identificati come DMT2 siano in realtà soggetti con MODY; questo spesso accade per una svista del medico curante che potrebbe non accorgersi di un'eventuale elevata familiarità per diabete, IGT (*impaired glucose tolerance*) o IFG (*impaired fasting glucose*) con un'eredità autosomica dominante. Una più accurata analisi della storia familiare e dell'andamento della malattia da parte del medico così come la conferma attraverso l'esame genetico sono in grado di correggere una erronea classificazione. In alcuni pazienti potrebbe esserci una rapida progressione dei sintomi, necessitando così un trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina. Sono attualmente individuate 6 forme di MODY, causate da mutazioni di geni situati su differenti cromosomi che vengono espressi tutti nelle  $\beta$ -cellule (MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5, MODY 6), anche se in realtà possono essere presenti ancora altre forme di MODY sconosciute e classificate come MODY X. Una settima forma, piuttosto rara, attende conferma. Questi geni sono espressi anche in altri tessuti e in alcune forme di MODY potrebbe essere evidente un'anormalità nella funzione epatica e renale. In particolare, il maggior numero di pazienti descritti (tra il 75 e il 90%) appartiene alle classi MODY 2 e MODY 3 che sono notevolmente differenti tra loro dal punto di vista clinico.

Il MODY 2, associato a un difetto della glucochinasi, è il più comune tra i difetti genetici MODY quando l'individuo oggetto di studio è un bambino o fanciullo. Si riscontra anche in donne con un diabete gestazionale (GDM). Questo tipo di diabete è stato descritto in persone di tutte le razze e gruppi etnici. In generale, i pazienti affetti da MODY 2 non sono obesi e hanno una leggera iperglicemia a digiuno (110–140 mg/dL) e normale o ridotta tolleranza al glucosio al carico orale. L'iperglicemia può essere diagnosticata fin dalla nascita. I soggetti con MODY 2 vengono controllati con la

dieta e solo raramente sono trattati con antidiabetici orali o insulina, probabilmente in modo inappropriato per alcuni di essi. In questa forma di MODY le complicanze sono molto rare, verosimilmente perché il livello delle iperglicemie non è mai così grave da creare danni all'organismo. Il MODY 3 è associato a una progressiva diminuzione della secrezione insulinica dovuta alla deficienza del HNF (*hepatocyte nuclear factor*)-1 $\alpha$ . Le persone con mutazione nel gene HNF-1 $\alpha$  hanno un difetto nella secrezione insulinica in risposta sia al glucosio sia all'arginina e inoltre presentano un danno nella secrezione del glucagone in risposta all'arginina. Da queste affermazioni si può dedurre che un deficit quantitativo o di funzione di HNF-1 $\alpha$  che deriva da mutazioni in questo gene può interessare la funzione sia delle  $\alpha$ -cellule sia delle  $\beta$ -cellule pancreatiche. In generale, queste mutazioni del gene HNF-1 $\alpha$  hanno un'elevata penetranza e i soggetti mostrano sintomi di diabete a partire dalla adolescenza, anche se in buona parte dei pazienti la diagnosi viene posta dai 25 anni in su. Questi casi possono rappresentare sia esordi sia diagnosi tardive o entrambe le cose. Alcuni pazienti in cui sia stata accertata la presenza di una mutazione nel gene HNF-1 $\alpha$  non hanno evidenti alterazioni della glicemia a digiuno e non manifestano diabete. Tra questi, molti sono giovani e probabilmente svilupperanno il diabete in età più inoltrata o magari mai (rari casi realmente non-penetranti). Il fenotipo del MODY 3/HNF-1 $\alpha$  è dunque differente e più grave del fenotipo MODY 2, essendo possibili l'esordio clinico in chetoacidosi, la necessità di trattamento insulinico e la comparsa di complicanze microvascolari. In molte popolazioni caucasiche (Europa e Stati Uniti) e asiatiche (Giappone) la mutazione del gene HNF-1 $\alpha$ , quando si ricercano i casi nella popolazione adulta, è la più comune causa di MODY. Come le persone affette da MODY 2 con un difetto per la glucochinasi, anche chi ha un difetto per il gene HNF-1 $\alpha$  può presentare solo un leggero innalzamento della glicemia a digiuno, ma tuttavia tali persone mostrano una risposta patologica dell'OGTT, con valori glicemici elevati alla 2<sup>a</sup> ora. Questo di solito non avviene negli affetti da MODY 2. Nei pazienti con mutazioni MODY 3 la glicemia tende ad aumentare col tempo e nella maggior parte dei casi si ha spesso la necessità di un trattamento con ipoglicemizzanti orali o con insulina (il 30–40% dei MODY 3 ha bisogno di insulina). I pazienti MODY 3 possono presentare le complicanze del diabete, specialmente quelle microvascolari alla retina e ai reni in relazione alla durata e al

grado di compenso glicemico. Come è stato accennato, la diagnosi clinica per MODY 3 viene fatta in genere durante o subito dopo l'adolescenza (>20 anni) e la maggior parte dei soggetti mostra poliuria e polidipsia. Un'alta frequenza di sintomi osmotici all'esordio potrebbe essere accentuata dal ridotto assorbimento del glucosio a livello renale. Peraltro, pazienti adolescenti o adulti possono avere soltanto un minimo innalzamento della glicemia a digiuno ma presentare valori diabetici a due ore durante l'OGTT. Accade spesso tra i medici curanti che alcuni pazienti con MODY 3 possano essere erroneamente classificati tra i pazienti con diabete tipo 1 (DMT1) perché necessitano di trattamento insulinico e perché vengono diagnosticati durante l'adolescenza. Da questa premessa si può quindi affermare che l'1-2% dei pazienti diabetici non sia formalmente diagnosticato come MODY 3 ma rimanga diagnosticato come DMT1.

Nel nostro caso a favore di un MODY potrebbero stare l'età di insorgenza <25 anni, il controllo metabolico mantenuto senza insulina per oltre due anni, la presenza di tre generazioni di soggetti affetti da diabete nel *pedigree* familiare e l'assenza di autoimmunità.

Nel caso di DMT1/LADA l'età di comparsa è in genere <25 anni, il BMI è <25 kg/m<sup>2</sup>, l'anamnesi familiare è positiva per DMT1 o malattie autoimmuni, il paziente ha spesso una anamnesi positiva per malattie autoimmuni e il compenso glicemico in corso di trattamento con ipoglicemizzanti orali risulta inadeguato a distanza di 6-12 mesi dalla diagnosi.

Per confermare la diagnosi è opportuno eseguire il dosaggio del C-peptide basale e dopo somministrazione di glucagone e la ricerca degli ICA (anticorpi anti-β-cellula), degli anti-GAD (anticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico) e anti-IA-2 (anticorpi anti-insulina).

## 2° Quesito

*Esiste una relazione certa tra diabete e malattia cardiovascolare nella nostra paziente?*

Le malattie cardiache - e in particolare la cardiopatia ischemica - rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti con diabete. Nel DMT2 il rischio relativo di infarto del miocardio è due-tre volte maggiore rispetto ai soggetti non diabetici indipendentemente dagli altri fattori di rischio cardiovascolare. In un certo numero di soggetti andati incontro a infarto

del miocardio era presente un diabete non ancora diagnosticato, tant'è che il diabete viene considerato un "equivalente di rischio cardiovascolare". Nella donna il diabete triplica il rischio per malattia cardiovascolare con la caratteristica, però, che il rischio aumenta progressivamente dopo i 50 anni di età. Altri fattori di rischio che si possono associare sono l'ipertensione, la dislipidemia (in particolare un basso livello di HDL), il fumo e uno scarso controllo glicemico.

Se prendiamo in considerazione la nostra paziente, alcune caratteristiche mettono in dubbio l'esistenza di una correlazione certa tra diabete e malattia cardiovascolare:

- precoce età di insorgenza della patologia coronarica
- familiarità per patologie cardiovascolari in età giovanile
- verosimile breve durata del diabete
- monodistrettualità delle complicanze macrovascolari
- assenza di complicanze microvascolari.

## 3° Quesito

*Quali altre cause possono essere prese in considerazione nella nostra paziente per spiegare l'evento cardiovascolare?*

La comparsa di manifestazioni cliniche in età giovanile (prima di 40-45 anni) senza cause apparenti è spesso legata a una alterazione dei meccanismi della coagulazione definita "trombofilia".

La trombofilia è comunemente definita come qualsiasi disordine associato a una aumentata tendenza a sviluppare fenomeni tromboembolici. Si ha un evento trombotico venoso o arterioso quando il sangue (anche in piccole quantità) si coagula all'interno di un vaso sanguigno, aderisce alla sua parete e lo ostruisce in maniera parziale o completa, impedendo il flusso del sangue. La trombofilia può essere determinata da cause congenite o acquisite. Quando i difetti genetici sono assenti i fenomeni trombotici si instaurano di solito nella popolazione anziana o in presenza di forti fattori di rischio ambientali come il fumo, l'inattività fisica, l'uso di contraccettivi estrogenici, la gravidanza, l'immobilizzazione per malattia o interventi chirurgici, fratture ossee o cancro.

Al contrario, la trombosi ereditaria è associata a una più giovane età di esordio. Ciò è principalmente dovuto alla presenza di uno o più difetti genetici dove interazioni gene-gene e gene-ambiente svolgono un ruolo significativo.

Va sottolineato che l'esistenza di uno stato trombofilico non esprime necessariamente la presenza continua di manifestazioni cliniche trombotiche. Anche se il concetto di trombofilia implica l'alterazione dell'equilibrio del sistema emostatico verso la trombogenesi, vi sono numerosi meccanismi compensatori che rendono episodica la trombosi. Affinché questi meccanismi si alterino e si sviluppino quindi la trombosi, è in genere necessario che più di un fattore trombofilico coesista.

#### Le trombofilie congenite

La predisposizione genetica per la trombofilia significa che alcuni fattori della coagulazione sono modificati per mutazione genetica:

- a. carenza congenita di antitrombina III: descritta nel 1965 in Norvegia è caratterizzata dalla comparsa di trombosi venose ed embolie polmonari che tendevano a recidivare in giovani di ambedue i sessi;
- b. carenza di proteina C e di proteina S: trasmesse con modalità autosomica dominante come la carenza di antitrombina;
- c. resistenza plasmatica all'azione anticoagulante della proteina C attivata: determinata dalla mutazione Arg506Gln del gene del fattore V (o fattore di Leiden), costituisce oltre il 30–50% dei casi di trombofilia congenita. Il fattore V Leiden è il fattore genetico più frequente (5% della popolazione) per la trombosi. Comunque ci sono differenze regionali: nel nord Europa è più frequente che nel sud; nella popolazione cinese e giapponese, così come nei nativi dell'Australia e dell'Africa, non è presente. Il rischio di trombosi aumenta da 5 a 10 volte per gli individui eterozigoti (la mutazione genica è ereditata da un solo genitore), mentre aumenta da 50 a 100 volte negli omozigoti (mutazione ereditata da entrambi i genitori);
- d. mutazione (G20210A) del gene della protrombina: comporta un aumento della sintesi di protrombina ad effetto pro-coagulante. Questa forma spiega il 10–20% dei casi;
- e. iperomocisteinemia: frequente causa congenita e acquisita di tromboembolismo arterioso e venoso giovanile. Nel caso di deficit di MTHFR (metilene-tetraidro-folato-reduttasi), enzima che gioca un ruolo importante nel metabolismo dell'omocisteina, questa si può accumulare nel plasma aumentando il rischio trombotico. La mutazione di MTHFR C677T dà origine a un enzima con ridotta attività e quindi

determina incremento dell'omocisteina. Questa mutazione è molto frequente in Europa (è portatore eterozigote il 40–45% degli individui).

#### 4° Quesito

*Chi deve essere sottoposto alla ricerca di eventuali alterazioni tromboemboliche e quali esami è utile eseguire?*

Non è indispensabile che chiunque abbia presentato un evento trombotico sia studiato da test di laboratorio. Questo va fatto nelle categorie a rischio: trombosi ad un'età <45 anni, trombosi ripetute, storia familiare positiva per trombosi, localizzazione inusuale del trombo, come ad esempio a livello delle vene cerebrali, mesenteriche, della milza, portali, del fegato e del rene. Vi sono situazioni cliniche in cui non è opportuno eseguire l'indagine, come per esempio quando la trombosi venosa compare in età adulta o senile, soprattutto se vi è una causa contingente di trombosi, come la chirurgia, un tumore, l'immobilizzazione prolungata. In questi casi la conoscenza dell'esistenza o meno di una causa congenita di trombofilia non cambia l'approccio terapeutico. Inoltre, le prove diagnostiche di trombofilia non vanno effettuate in individui sani senza storia personale o familiare di trombosi venosa quando essi siano esposti elettivamente a fattori di rischio trombotici contingenti, come per esempio la gravidanza, la chirurgia ortopedica ad alto rischio e la prolungata immobilizzazione. Lo stesso consiglio di non eseguire le indagini di laboratorio indiscriminatamente vale anche per le donne che assumono i contraccettivi orali e anche per mutazioni frequenti nella popolazione generale come quelle del fattore V e della protrombina. La loro ricerca indiscriminata non è infatti giustificata dal rapporto costo-beneficio. Lo studio di laboratorio è invece fortemente raccomandato nei familiari anche asintomatici dei casi già diagnosticati perché possono beneficiare della instaurazione di profilassi antitrombotica in occasione di esposizione a rischi contingenti di trombosi. In presenza di una storia familiare positiva per trombosi i soggetti che si sottopongono al test e risultano portatori della mutazione, pur essendo asintomatici, si potrebbero giovare delle più idonee misure di profilassi antitrombotica in caso di esposizione ad eventi predisponenti la trombosi (interventi chirurgici, inizio di una gravidanza). Le donne portatrici del difetto potrebbero consapevolmente scegliere altri metodi



anticoncezionali, evitando così ulteriori fattori di rischio (assunzione di contraccettivi orali). Per i pazienti già colpiti da episodi trombotici si potrebbe ottimizzare la profilassi secondaria della trombosi venosa, soprattutto per quanto riguarda la durata della terapia anticoagulante. Il giusto apporto di acido folico potrebbe diminuire il rischio di coronaropatie nei pazienti con scarso status di folati e il rischio di difetti del tubo neurale nelle donne in gravidanza.

In questi pazienti le prove di laboratorio scelte per stabilire una diagnosi di trombofilia ereditaria dovrebbero essere specifiche, limitate nel numero e ben correlate al problema clinico. Nei pazienti che non abbiano assunto alcun anticoagulante (eparina o anticoagulanti orali) e l'evento acuto non sia recente (meno di 10 giorni) è opportuno eseguire:

- resistenza alla proteina C attivata (ricercare il fattore V Leiden se il rapporto è sotto il limite)
- lupus anticoagulante
- anticorpi anticardiolipina IgG e IgM
- attività antitrombinica
- omocisteina a digiuno
- attività del fattore VIII
- attività della proteina C
- attività della proteina S
- ricerca della mutazione della protrombina 20210.

Invece, se stanno facendo uso di anticoagulanti o l'evento trombotico è presente o recente è consigliabile effettuare:

- resistenza alla proteina C attivata
- anticorpi anticardiolipina IgG e IgM
- omocisteina a digiuno
- ricerca della mutazione della protrombina G20210A.

Tornando alla nostra paziente, su suggerimento del cardiologo, è stato eseguito uno screening genetico per trombofilia che ha documentato:

- eterozigosi per la mutazione H1299R del gene del fattore V e per le mutazioni C677T e A1298C del gene MHFTR;
- eterozigosi per i polimorfismi G20210A del gene della protrombina, 4G del PAI (inibitore dell'attivatore del plasminogeno)-1, del gene ACE (enzima convertitore dell'angiotensina), variante T del gene AGT (angiotensinogeno) e variante C del gene ATR (recettore dell'angiotensina II)-1;
- si segnala inoltre la presenza dell'isoforma epsilon 4 dell'apolipoproteina E.

Nell'ottica di precisare il tipo di diabete, alla paziente viene effettuato un dosaggio basale di C-peptide che

documenta un valore di 0,6 nmol/L (espressione di una scarsa riserva di insulina). Si esegue la ricerca degli ICA, degli anti-GAD e IA-2 che sono risultati negativi e si avvia l'indagine genetica per individuare eventuali alterazioni tipiche del MODY.

#### Obiettivi di trattamento

1. Terapia insulinica + metformina
2. Stretto controllo dei fattori di rischio cardiovascolare (pressione arteriosa, peso corporeo, lipidi plasmatici)
3. Terapia con statine a dosaggio pieno
4. Terapia emoreologica (clopidogrel)
5. Sospensione e/o divieto all'uso di progestinici
6. Supplementazione con acido folico e vitamine del gruppo B
7. Programma di riabilitazione cardiovascolare

La terapia delle trombofilie congenite comprende la prevenzione primaria delle manifestazioni cliniche in portatori di difetti ma ancora asintomatici, la prevenzione secondaria delle recidive in portatori dei difetti che hanno già avuto un episodio trombotico e naturalmente la terapia degli episodi trombotici acuti.

#### Profilassi secondaria

Come comportarsi nel caso di un paziente che ha già avuto una manifestazione trombotica e a cui è stato riscontrato il difetto trombofilico? Non vi sono studi conclusivi atti a dare risposte specifiche per questi pazienti rispetto a quelli senza difetti. Con queste incertezze sul ruolo della trombofilia nel facilitare la recidiva di trombosi, le raccomandazioni degli esperti sono di eseguire la terapia anticoagulante per 3-6 mesi dopo l'episodio acuto, come del resto si farebbe in pazienti non trombofilici. In gruppi specifici di pazienti considerati a rischio particolarmente elevato viene consigliata la terapia anticoagulante a vita. Appartengono senz'altro a questo gruppo coloro che hanno avuto più di un episodio trombotico.

Un discorso a parte, in termini di prevenzione sia primaria sia secondaria, va fatto quando viene diagnosticata l'iperomocisteinemia. La somministrazione giornaliera di dosi relativamente basse di acido folico, associato o meno alle altre due vitamine coinvolte nel metabolismo della omocisteina (vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>), riduce i livelli plasmatici dell'aminoacido con basso costo e nessun effetto collaterale per il paziente. Le dosi supplementari giornaliere raccomandate di queste vitamine sono 0,5 mg di acido folico, 0,5 mg di vitamina B<sub>12</sub> e 50 mg di piridossina.

È importante che i pazienti con trombofilia siano seguiti costantemente in centri specializzati. Questo permetterà, man mano che nuove mutazioni saranno evidenziate, di screenare opportunamente le famiglie.

### Lecture consigliate

- Janssen AWM, de Leeuw FE, Janssen MCH. Risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in patients under age 50. *J Thromb Thrombolysis* 31: 85-91, 2011.
- Soare AM, Popa C. Deficiencies of proteins C, S and antithrombin and activated protein C resistance - their involvement in the occurrence of arterial thromboses. *J Med Life* 15: 412-415, 2010.
- Blinkenberg EØ, Kristoffersen AH, Sandberg S, et al. Usefulness of factor V Leiden mutation testing in clinical practice. *Eur J Hum Genet* 18: 862-866, 2010.
- Khan S, Dickerman JD. Hereditary thrombophilia. *Thromb J* 4: 15, 2006.
- Lodigiani C, Ferrazzi P, Di Micco P, et al. Is there a relationship between factor V Leiden and type 2 diabetes? *J Transl Med* 7: 52, 2009.
- Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis* 31: 275-281, 2011.

