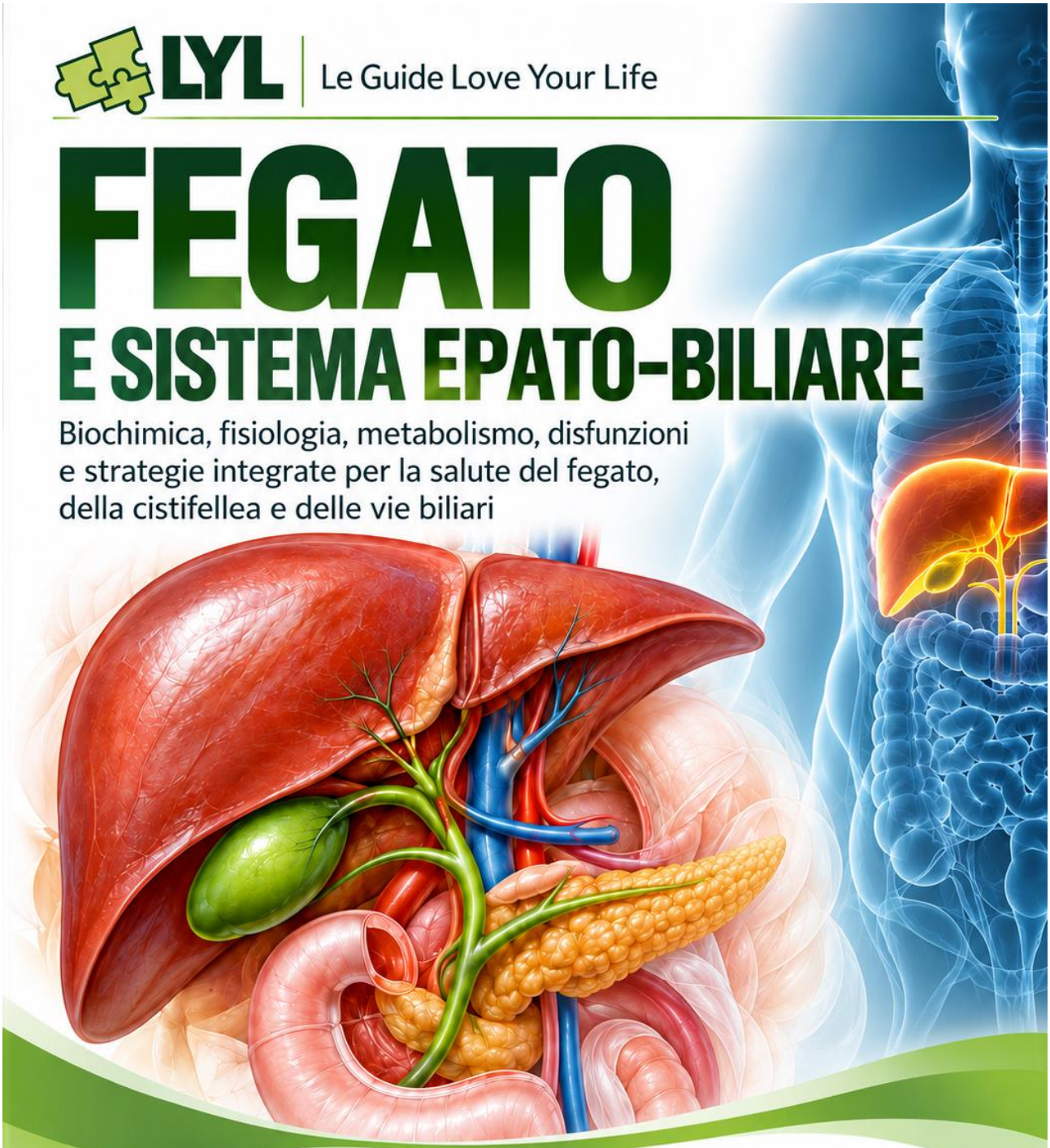
LYL | Le Guide Love Your Life

FEGATO
E SISTEMA EPATO-BILIARE

Biochimica, fisiologia, metabolismo, disfunzioni
e strategie integrate per la salute del fegato,
della cistifellea e delle vie biliari



Giovanni Chetta

BIOCHIMICA E FISIOLOGIA

FISIOPATOLOGIA E PATOLOGIE

ESAMI DIAGNOSTICI

PARAMETRI CLINICI CRITICI

MEDICINA DEL TERRENO E INTEGRATA

COLLEGAMENTI CON ALTRI ORGANI E SISTEMI

FEGATO E SISTEMA EPATO-BILIARE

Biochimica, fisiologia, metabolismo, disfunzioni e strategie integrate
per la salute del fegato, della cistifellea e delle vie biliari

Giovanni Chetta
Le Guide Love Your Life
Versione 1.0 – 2026

Sommario

Guida alla lettura 7
PARTE I – ANATOMIA, BIOCHIMICA E FISIOLOGIA 8
Capitolo 1 – Anatomia funzionale del fegato e dell'albero biliare 8
Il fegato come organo di interfaccia 8
Circolazione epatica e drenaggio venoso 8
Cistifellea e vie biliari 8
Capitolo 2 – Microarchitettura, lobulo, sinusoidi e zonazione metabolica 9
Cellule e microcircolo 9
Zonazione dell'acino epatico 10
Rigenerazione epatica e limiti della rigenerazione 10
Capitolo 3 – Metabolismo di glucidi, lipidi e amminoacidi 11
Glucosio e glicogeno 11
Lipidi, lipoproteine e chetoni 11
Amminoacidi e azoto 11
Capitolo 4 – Sintesi epatica, trasporto, coagulazione e funzione endocrino-metabolica 11
Albumina e proteine plasmatiche 11
Coagulazione: equilibrio e non semplice "deficit" 12
Ormoni, vitamine e micronutrienti 12
Metabolismo della bilirubina e significato dell'ittero 12
Capitolo 5 – Biotrasformazione, stress ossidativo e bioenergetica 13
Fasi della biotrasformazione 13
Mitocondri e specie reattive dell'ossigeno 13
Capitolo 6 – Bile, acidi biliari, cistifellea e circolo enteroepatico 14
Produzione e composizione della bile 14
Circolo enteroepatico e segnali metabolici 14

Acidi biliari come segnali metabolici 15
Contrazione della cistifellea 15
PARTE II – CONNESSIONI METABOLICHE E SISTEMICHE 16
Capitolo 7 – Asse intestino–fegato e microbiota 16
La vena porta come via di comunicazione 16
Metaboliti microbici e infiammazione 16
Capitolo 8 – Fegato, pancreas, tessuto adiposo e muscolo 17
Asse epato-pancreatico 17
Tessuto adiposo e flusso di acidi grassi 17
Muscolo come organo metabolico 17
Capitolo 9 – Fegato, cuore, rene, sistema endocrino e immunità 17
Cuore e rischio cardiometabolico 17
Congestione epatica e asse cuore–fegato 17
Rene ed equilibrio sistemico 18
Endocrino e immunità 18
PARTE III – FISIOPATOLOGIA E PRINCIPALI PATOLOGIE 19
Capitolo 10 – Malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) e steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH) 19
La nuova nomenclatura 19
Meccanismi di progressione 19
Terapie: dal terreno ai farmaci 19
Capitolo 11 – Alcol, farmaci, integratori e danno epatico tossico 20
Alcol e vulnerabilità individuale 20
Danno da farmaci e supplementi 20
Capitolo 12 – Epatiti virali e altre infezioni 21
Epatite B 21
Epatite C 21
Altri agenti 21
Capitolo 13 – Epatite autoimmune, colangite biliare primitiva (PBC), colangite sclerosante primitiva (PSC) e colestasi croniche 21
Epatite autoimmune 21
Colangite biliare primitiva 22
Colangite sclerosante primitiva 22
Capitolo 14 – Emocromatosi, malattia di Wilson e altre cause metabolico-genetiche 22
Sovraccarico di ferro 22
Rame e malattia di Wilson 22

Altre condizioni 22
Capitolo 15 – Cistifellea e vie biliari: calcoli, colecistite, coledocolitiasi e colangite 23
Formazione dei calcoli 23
Fango biliare, microlitiasi e discinesia della colecisti 23
Colecistite e colangite 23
Pancreatite biliare e regione ampollare 23
Dopo colecistectomia 23
Disturbi funzionali delle vie biliari 23
Confronto dei principali quadri biliari 24
Capitolo 16 – Fibrosi, cirrosi, ipertensione portale e insufficienza epatica 24
Fibrosi e cirrosi 24
Ipertensione portale 24
Ascite, varici e peritonite batterica spontanea 25
Sarcopenia, fragilità e riserva metabolica 25
Patologie vascolari epatiche 25
Encefalopatia e sindrome epatorenale 25
Capitolo 17 – Carcinoma epatocellulare e tumori delle vie biliari 26
Carcinoma epatocellulare 26
Colangiocarcinoma e tumori della cistifellea 26
PARTE IV – PARAMETRI CLINICI E DIAGNOSTICA 28
Capitolo 18 – Esami di laboratorio: come leggere il pannello epatico 28
Danno epatocellulare 28
Colestasi 28
Pattern biochimico: epatocellulare, colestatico e misto 28
Funzione sintetica e quadro sistemico 29
Parametri clinico-laboratoristici principali 29
Capitolo 19 – Indici non invasivi e stratificazione della fibrosi 30
Fibrosis-4 index (FIB-4) e Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) 30
Elastografia e test di secondo livello 30
Formule e uso pratico 30
Capitolo 20 – Diagnostica strumentale del sistema epato-biliare 31
Ecografia e Doppler 32
Tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM) e colangio-RM 32
Colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) e biopsia 32
Scintigrafia epatobiliare HIDA e valutazione funzionale della colecisti 33

PARTE V – MEDICINA DEL TERRENO E INTERVENTI INTEGRATI 34
Capitolo 21 – Alimentazione per il sistema epato-biliare 34
Qualità della dieta e bilancio energetico 34
Grassi e bile 34
Caffè, alcol e idratazione 34
Capitolo 22 – Exercise physiology, composizione corporea e fegato 34
Esercizio aerobico e di forza 34
BIA/BIVA e misure antropometriche 35
Sarcopenia e cirrosi 35
Capitolo 23 – Sonno, ritmi circadiani, stress e fegato 35
Orologio epatico 35
Apnee ostruttive del sonno 35
Stress e comportamento 35
Capitolo 24 – Nutraceutica e fitoterapia: ciò che può essere utile e ciò che richiede cautela 36
Principio di fondo 36
Molecole di interesse 36
Quando l'integrazione è davvero integrata 36
Nutraceutici: ruolo e limiti 36
Capitolo 25 – Farmaci, sicurezza epatica e integrazione con la terapia medica 37
Statine e rischio cardiovascolare 37
Farmaci specifici per MASH 37
Interazioni e polifarmacoterapia 37
PARTE VI – PERCORSO PRATICO, MONITORAGGIO E SEGNALI D'ALLARME 38
Capitolo 26 – Dal dato isolato al fenotipo: percorso di valutazione integrata 38
Anamnesi strutturata 38
Primo livello 38
Secondo livello e follow-up 38
Test eziologici di secondo livello 38
Monitoraggio consigliato, da concordare con il medico curante 39
Capitolo 27 – Segnali d'allarme e situazioni che richiedono valutazione rapida 40
Red flags 40
Dolore biliare e pancreatico 40
Capitolo 28 – Una strategia di medicina del terreno realmente integrata 40
Ordine delle priorità 40
Obiettivi misurabili 40

Connessioni con le altre Guide 41
Conclusioni – Il fegato come nodo di sistema 42
Glossario 43
Bibliografia 45
L'Autore 47

Guida alla lettura

La guida affronta fegato, cistifellea e vie biliari come componenti di uno stesso sistema funzionale, inserito in una rete metabolica più ampia. Il percorso parte dall'anatomia e dalla biochimica, passa attraverso fisiologia e fisiopatologia e arriva alla lettura dei dati clinico-laboratoristici, alla diagnostica strumentale e agli interventi sullo stile di vita. Il fegato non viene quindi isolato dal resto dell'organismo: la sua attività viene letta in rapporto con intestino, pancreas, tessuto adiposo, muscolo, cuore, rene, sistema endocrino e sistema immunitario.

L'approccio di medicina del terreno e integrata affianca la medicina clinica basata sulle evidenze. Alimentazione, attività fisica, sonno, composizione corporea, microbiota e nutraceutica possono agire su fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici ma non sostituiscono diagnosi, follow-up o terapie farmacologiche e procedurali quando indicate. Per i nutraceutici vengono distinti il razionale biochimico, le evidenze cliniche, i limiti degli studi e le possibili interferenze.

Sigle e acronimi vengono esplicitati alla prima occorrenza in ciascun capitolo. Il Glossario, posto nella parte finale, raccoglie i principali termini tecnici per una consultazione rapida. Intervalli e soglie sono riportati nelle tabelle solo quando possono essere ragionevolmente generalizzati; valori di riferimento e cut-off diagnostici vanno comunque interpretati alla luce del metodo analitico, dell'età, del sesso, delle comorbilità e del quadro clinico.

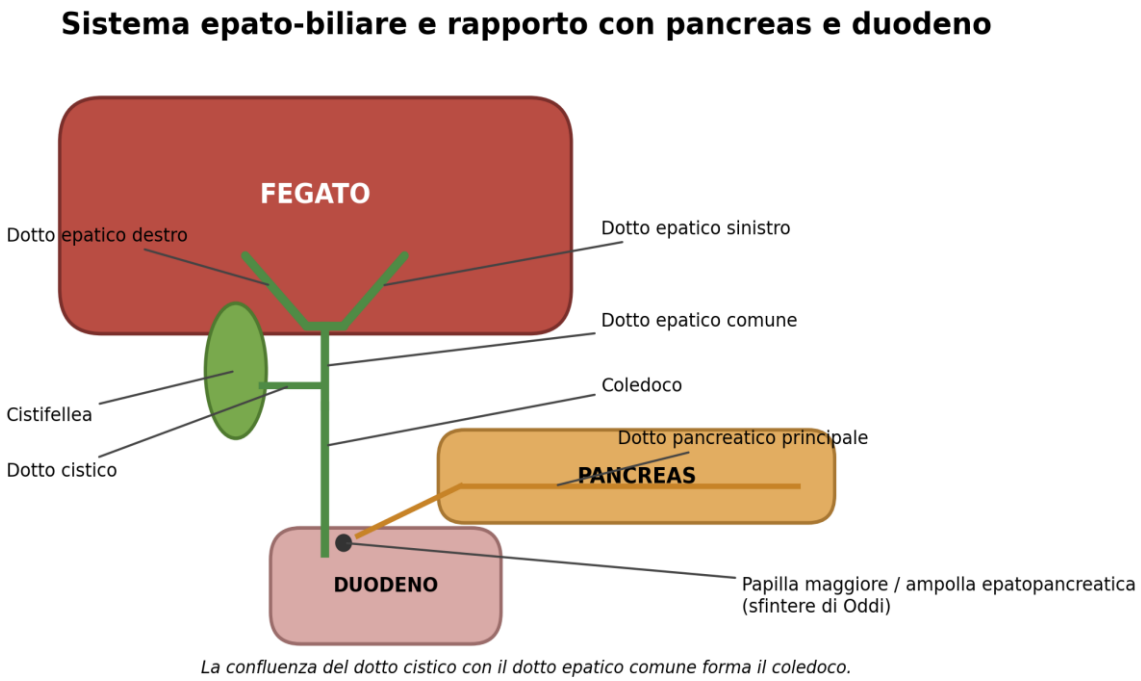
La finalità della guida è divulgativa ed educativa. Segnali di possibile urgenza, condizioni avanzate e decisioni diagnostico-terapeutiche richiedono una valutazione medica. Nei percorsi integrati, il monitoraggio proposto va concordato con il medico curante o con lo specialista di riferimento.

Messaggio chiave

Un valore alterato non identifica da solo una diagnosi. Nel sistema epato-biliare è essenziale distinguere danno epatocellulare, colestasi, capacità sintetica, stato metabolico e grado di fibrosi.

PARTE I – ANATOMIA, BIOCHIMICA E FISIOLOGIA

Capitolo 1 – Anatomia funzionale del fegato e dell'albero biliare



Anatomia funzionale del sistema epato-biliare e rapporto con pancreas e duodeno.

Il fegato come organo di interfaccia

Tra gli organi viscerali, il fegato occupa una posizione metabolica centrale e riceve sangue da due sistemi. La vena porta convoglia nutrienti, ormoni e prodotti di origine intestinale; l'arteria epatica apporta sangue ricco di ossigeno. La doppia perfusione gli consente di integrare trasformazione metabolica, sorveglianza immunitaria e controllo della composizione del sangue destinato alla circolazione sistemica.

Circolazione epatica e drenaggio venoso

La maggior parte del flusso ematico epatico proviene dalla vena porta, che raccoglie il sangue di intestino, milza e pancreas. L'arteria epatica contribuisce meno al flusso totale ma fornisce una quota rilevante dell'ossigeno. I due apporti si mescolano nei sinusoidi; il sangue passa poi alle vene centrolobulari, alle vene epatiche e infine alla vena cava inferiore.

L'assetto vascolare espone il fegato sia alle alterazioni del circolo portale sia alla congestione venosa sistemica. Riduzione del flusso, aumento della pressione portale e ostacolo al drenaggio venoso producono quadri differenti, da distinguere dalle epatopatie metaboliche, infiammatorie e tossiche.

La superficie inferiore del fegato è in rapporto con colecisti, duodeno, colon, rene destro e pancreas. All'ilo epatico, o porta hepatis, transitano vena porta, arteria epatica e dotti biliari. La stretta vicinanza con pancreas e duodeno impone una lettura congiunta di molte patologie biliari, pancreatiche e digestive.

Cistifellea e vie biliari

La cistifellea concentra e immagazzina la bile prodotta dagli epatociti. Il dotto cistico si unisce al dotto epatico comune formando il coledoco, che raggiunge il duodeno e nella maggior parte delle

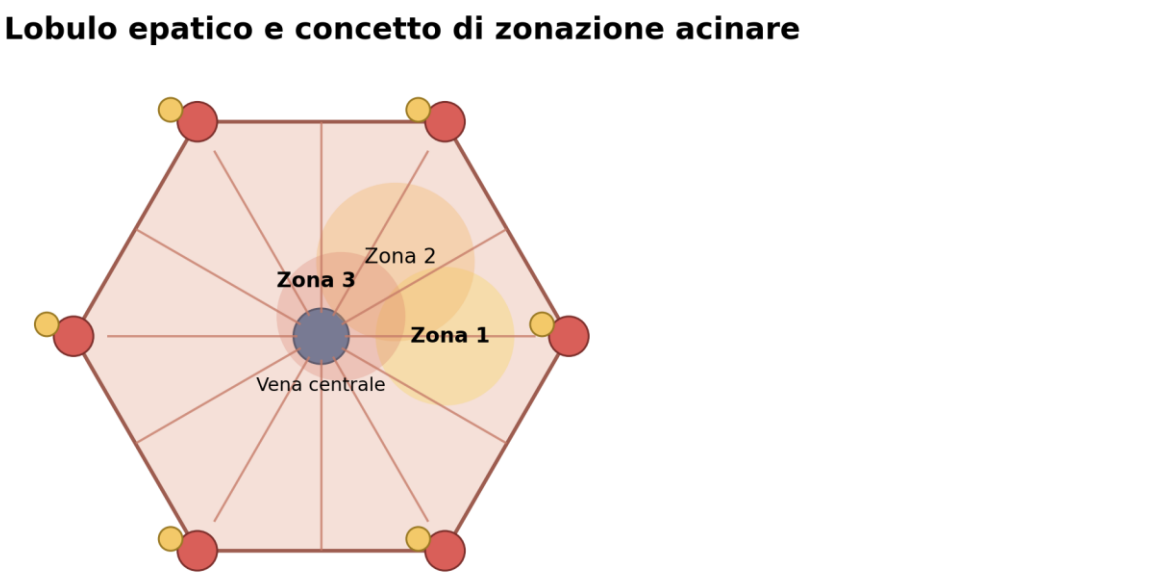
persone entra in stretta relazione con il dotto pancreatico principale. Lo sfintere di Oddi regola il passaggio di bile e secreto pancreatico nel duodeno.

Un'ostruzione del coledoco può causare colestasi e ittero e, se interessa la regione ampollare, favorire una pancreatite acuta. Dolore in ipocondrio destro, bilirubina aumentata con fosfatasi alcalina elevata o dilatazione delle vie biliari richiedono quindi un inquadramento che consideri insieme fegato, albero biliare e pancreas.

In sintesi

• Il sistema epato-biliare comprende fegato, cistifellea e vie biliari. • La doppia perfusione epatica integra segnali provenienti da intestino e circolo sistemico. • La stretta relazione anatomica con pancreas e duodeno spiega molte presentazioni cliniche miste.

Capitolo 2 – Microarchitettura, lobulo, sinusoidi e zonazione metabolica

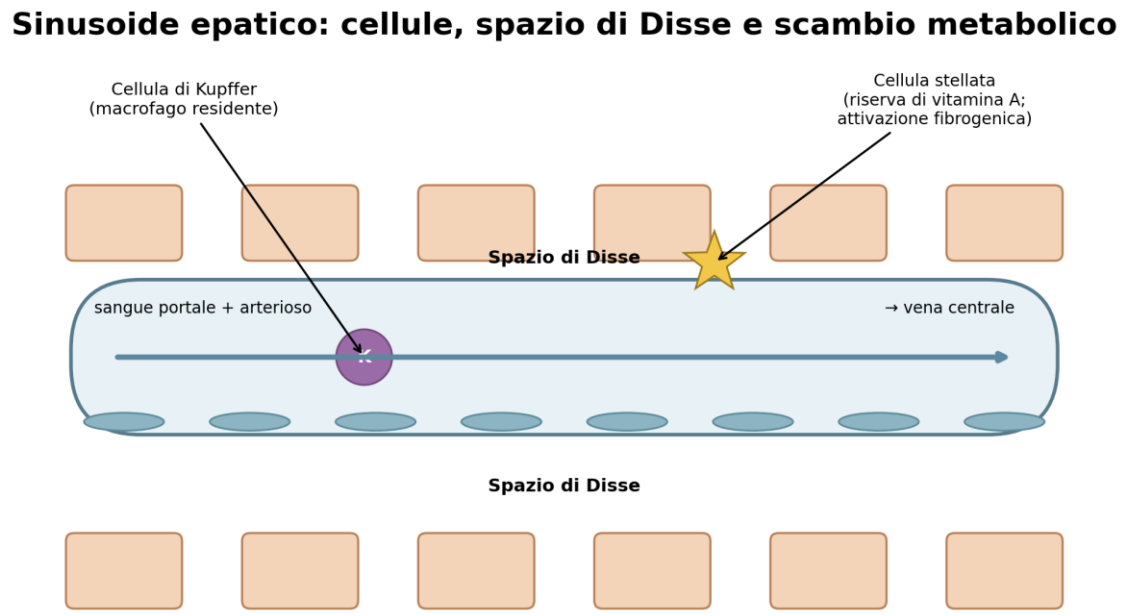


Schema del lobulo epatico e della zonazione metabolica acinare.

Cellule e microcircolo

Gli epatociti rappresentano la componente cellulare funzionale predominante ma l'attività del fegato dipende anche dall'endotelio sinusoidale, dalle cellule di Kupffer e dalle cellule stellate. Le cellule di Kupffer sono macrofagi residenti impegnati nella sorveglianza immunitaria; le cellule stellate immagazzinano vitamina A in condizioni basali e, durante la fibrogenesi, possono acquisire un fenotipo produttore di matrice extracellulare.

Nei sinusoidi avviene uno scambio molto efficiente fra sangue ed epatociti. Lo spazio di Disse separa l'endotelio sinusoidale dalla superficie epatocitaria e costituisce un microambiente nel quale convergono segnali metabolici, immunitari e meccanici. Finché tali segnali restano regolati sostengono l'omeostasi; se diventano persistenti possono favorire infiammazione e fibrosi.



L'endotelio sinusoidale fenestrato facilita gli scambi; la perdita di fenestrazioni e l'attivazione delle cellule stellate partecipano alla fibrosi.

Microambiente sinusoidale: endotelio fenestrato, spazio di Disse, cellule di Kupffer, cellule stellate ed epatociti.

Zonazione dell'acino epatico

L'acino epatico viene descritto in zone funzionali. La zona 1 periportale riceve sangue più ossigenato ed è particolarmente attiva in ossidazione degli acidi grassi, gluconeogenesi e ciclo dell'urea. La zona 3 centrolobulare è relativamente meno ossigenata ed è più coinvolta nella glicolisi, nella lipogenesi e in numerose reazioni mediate dai citocromi P450.

La zonazione chiarisce perché alcuni danni tossici o ischemici interessino soprattutto la regione centrolobulare, mentre altri seguano distribuzioni differenti. I confini funzionali non sono rigidi: nutrienti, ormoni, flusso ematico e stato infiammatorio modulano continuamente l'espressione enzimatica lungo l'asse porto-centrale.

Rigenerazione epatica e limiti della rigenerazione

Il fegato conserva una notevole capacità rigenerativa. Dopo una perdita di massa o un danno reversibile, gli epatociti maturi possono rientrare nel ciclo cellulare e recuperare una quota importante del tessuto funzionale. Il processo dipende da segnali infiammatori, fattori di crescita, disponibilità energetica, perfusione e integrità della matrice extracellulare.

Rigenerazione non significa però capacità illimitata di ricrescita. Nel danno cronico, la progressiva alterazione della microarchitettura, la deposizione di matrice, la capillarizzazione dei sinusoidi e la distorsione vascolare possono limitare il recupero. Da qui l'importanza di intervenire precocemente sulla causa.

In sintesi

• La fisiologia epatica nasce dall'interazione fra epatociti, endotelio, cellule immunitarie e cellule stellate. • La zonazione crea gradienti metabolici che influenzano sia la funzione sia la vulnerabilità al danno. • La fibrosi è un processo attivo di rimodellamento della matrice extracellulare.

Capitolo 3 – Metabolismo di glucidi, lipidi e amminoacidi

Glucosio e glicogeno

Il fegato contribuisce alla stabilità della glicemia alternando captazione, deposito e produzione di glucosio. Dopo il pasto prevalgono glicogenosintesi e glicolisi; durante il digiuno aumentano glicogenolisi e gluconeogenesi. Insulina e glucagone guidano soprattutto questo passaggio, insieme a catecolamine, cortisolo, disponibilità dei substrati e ritmo circadiano.

Nell'insulino-resistenza epatica l'insulina perde parte della capacità di frenare la produzione di glucosio mentre può persistere lo stimolo lipogenetico. Si comprende così la possibile coesistenza di iperglicemia, ipertrigliceridemia e accumulo di grasso nel fegato.

Lipidi, lipoproteine e chetoni

Il fegato sintetizza trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi e lipoproteine a bassissima densità. Gli acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo possono essere ossidati nei mitocondri oppure esterificati. Quando afflusso di acidi grassi e lipogenesi de novo superano ossidazione ed esportazione, il contenuto lipidico epatico aumenta.

Durante digiuno prolungato o forte riduzione della disponibilità di carboidrati, l'acetil-coenzima A derivato dalla beta-ossidazione può essere convogliato verso la chetogenesi. I corpi chetonici vengono esportati e utilizzati da altri tessuti; il fegato li produce ma non li usa in modo significativo come combustibile.

Amminoacidi e azoto

La deaminazione degli amminoacidi libera azoto, che deve essere neutralizzato e smaltito. Il ciclo dell'urea converte l'ammoniaca in urea, successivamente eliminata dal rene. Il legame funzionale fra fegato e rene diventa particolarmente evidente nelle epatopatie avanzate, quando la gestione dell'azoto e dell'ammoniaca può risultare compromessa.

Oltre a sintetizzare numerose proteine plasmatiche, il fegato redistribuisce carbonio e azoto fra glucosio, lipidi e amminoacidi. Una patologia epatica può quindi ripercuotersi su energia, composizione corporea, immunità, coagulazione e metabolismo di farmaci e ormoni.

In sintesi

• Il fegato stabilizza la glicemia e coordina il metabolismo dei substrati. • Insulino-resistenza e adiposità viscerale aumentano il flusso di acidi grassi verso il fegato. • Il metabolismo dell'azoto collega direttamente fegato, muscolo, intestino e rene.

Capitolo 4 – Sintesi epatica, trasporto, coagulazione e funzione endocrino-metabolica

Albumina e proteine plasmatiche

L'albumina contribuisce in misura importante alla pressione oncotica plasmatica e trasporta numerose molecole endogene ed esogene. Una sua riduzione può riflettere minore sintesi epatica, infiammazione, perdite renali o intestinali, malnutrizione oppure diluizione. Non è pertanto un marcatore epatico specifico;

acquista significato quando viene letta insieme a tempo di protrombina, bilirubina, quadro clinico e stato nutrizionale.

Coagulazione: equilibrio e non semplice “deficit”

Il fegato sintetizza numerosi fattori procoagulanti e anticoagulanti. Nella cirrosi l’International Normalized Ratio (INR), indice standardizzato del tempo di protrombina, può aumentare ma non descrive da solo il rischio emorragico, poiché cambia anche la componente anticoagulante e si crea un equilibrio emostatico fragile. L’interpretazione deve rimanere clinica e non può essere ricondotta a un’unica cifra.

Ormoni, vitamine e micronutrienti

Il fegato partecipa alla conversione e inattivazione di ormoni tiroidei, steroidei e peptidici e sintetizza proteine di trasporto come la sex hormone-binding globulin, proteina legante gli ormoni sessuali. Contribuisce inoltre al metabolismo della vitamina D, alla gestione del ferro tramite epcidina e ferritina, al metabolismo del rame e all’immagazzinamento di vitamine liposolubili e vitamina B12.

Metabolismo della bilirubina e significato dell’ittero

Gran parte della bilirubina deriva dalla degradazione dell’eme degli eritrociti senescenti. Inizialmente è liposolubile e non coniugata, circola legata all’albumina e viene captata dagli epatociti. Qui la UDP-glucuronosiltransferasi 1A1 (UGT1A1), enzima di coniugazione, la lega all’acido glucuronico, aumentandone l’idrosolubilità e favorendone l’escrezione nella bile.

Nell’intestino il microbiota trasforma la bilirubina coniugata in urobilinogeno. Una parte viene riassorbita, una quota viene eliminata con le urine come urobilina e la frazione prevalente viene convertita in pigmenti fecali, soprattutto stercobilina. Un aumento della bilirubina può derivare da eccessiva produzione, ridotta captazione o coniugazione, danno epatocellulare oppure ostacolo all’escrezione biliare.



Via metabolica della bilirubina: produzione, trasporto, coniugazione epatica, escrezione biliare e trasformazioni intestinali.

Pattern prevalente	Meccanismo orientativo	Esempi da considerare
Bilirubina non coniugata	Produzione aumentata o coniugazione ridotta	Emolisi, riassorbimento di grandi ematomi, sindrome di Gilbert, difetti più rari della coniugazione
Bilirubina coniugata	Escrezione epatocellulare ridotta o colestasi	Epatiti, danno da farmaci, colestasi intraepatica, ostruzione delle vie biliari
Pattern misto	Coesistenza di più meccanismi	Epatopatie acute o croniche, sepsi, danno misto epatocellulare-colestatico

In sintesi

• Albumina e INR descrivono aspetti della funzione sintetica ma non vanno letti isolatamente. • La coagulazione nella cirrosi è un equilibrio complesso e instabile. • Ferro, rame, vitamine e ormoni mostrano quanto il fegato sia integrato con sistemi endocrini ed ematologici.

Capitolo 5 – Biotrasformazione, stress ossidativo e bioenergetica

Fasi della biotrasformazione

La cosiddetta “detossificazione epatica” corrisponde, sul piano biologico, a una rete di reazioni di biotrasformazione e trasporto. Nella fase I prevalgono ossidazioni, riduzioni e idrolisi, spesso catalizzate da enzimi del citocromo P450. La fase II coniuga i metaboliti con molecole che ne facilitano l’eliminazione, fra cui glucuronato, solfato, glutatione, glicina e gruppi metile. I sistemi di trasporto indirizzano poi i prodotti verso bile, sangue e rene.

La velocità di queste reazioni dipende da genetica, età, stato nutrizionale, farmaci, alcol, fumo, infiammazione e interazioni fra sostanze. Parlare genericamente di “accelerare il detox” è quindi fuorviante. In ambito clinico contano soprattutto la riduzione dell’esposizione nociva, un’adeguata disponibilità di nutrienti essenziali e il riconoscimento delle interazioni farmacologiche reali.

Mitocondri e specie reattive dell’ossigeno

L’elevata densità mitocondriale riflette l’intensa attività ossidativa del fegato. Le specie reattive dell’ossigeno sono prodotti fisiologici del metabolismo e partecipano anche alla segnalazione cellulare; diventano dannose quando la loro produzione supera la capacità dei sistemi di difesa. Glutatione, superossido dismutasi, catalasi e sistemi tioredoxinici contribuiscono al controllo redox.

Nella steatoepatite e in molte altre epatopatie, stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, lipotossicità e infiammazione si rinforzano a vicenda. Un singolo antiossidante non può quindi sostituire la correzione dei determinanti metabolici o tossici.

Fermati un momento

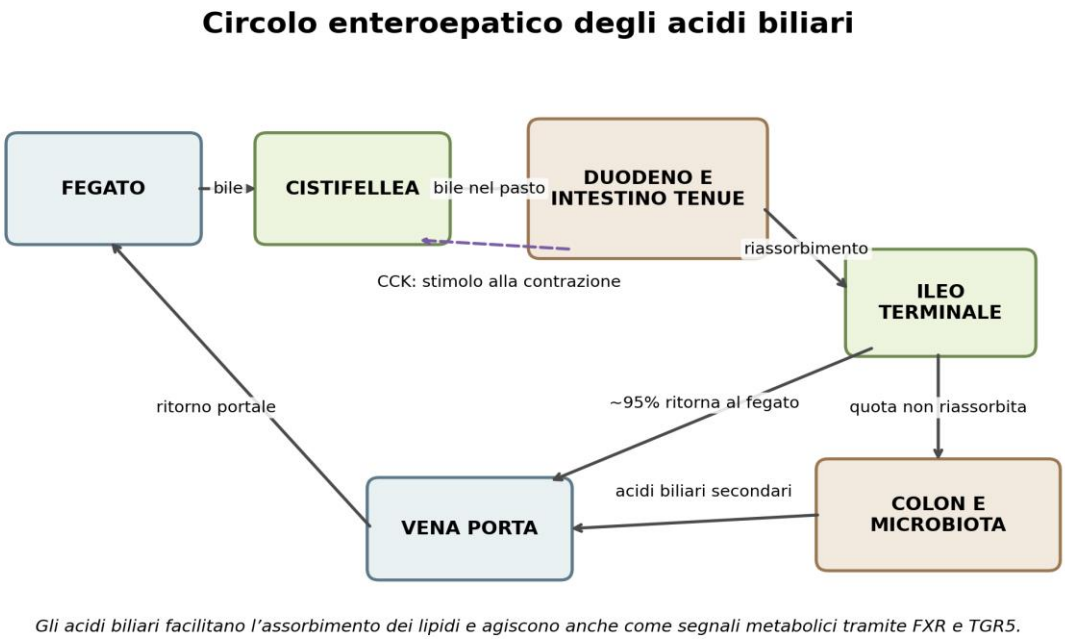
Un integratore può essere metabolizzato dallo stesso sistema enzimatico di un farmaco. “Naturale” non significa privo di interazioni né privo di epatotossicità.

In sintesi

• “Detox” è un termine divulgativo: il processo reale è la biotrasformazione enzimatica seguita da trasporto ed eliminazione. • I citocromi P450 possono generare metaboliti più reattivi prima della coniugazione. • La gestione del carico tossico è più importante della ricerca di un singolo integratore “depurativo”.

Capitolo 6 – Bile, acidi biliari, cistifellea e circolo enteroepatico

Sigle utilizzate nello schema: colecistochinina (CCK), farnesoid X receptor (FXR), recettore nucleare per gli acidi biliari, e Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5), recettore di membrana attivato dagli acidi biliari.



Circolo enteroepatico degli acidi biliari e segnali metabolici.

Produzione e composizione della bile

La bile contiene acqua, elettroliti, acidi biliari, fosfolipidi, colesterolo, bilirubina coniugata e altre sostanze eliminate dal fegato. Gli acidi biliari derivano dal colesterolo e vengono coniugati soprattutto con glicina o taurina. La loro natura anfipatica consente di emulsionare i lipidi e favorire la formazione di micelle, indispensabili per l’assorbimento di grassi e vitamine liposolubili.

Circolo enteroepatico e segnali metabolici

La maggior parte degli acidi biliari viene riassorbita nell’ileo terminale e ritorna al fegato attraverso la vena porta. Il microbiota trasforma una quota degli acidi biliari primari in acidi biliari secondari. Oltre alla funzione digestiva, queste molecole agiscono come segnali attraverso recettori quali il farnesoid X receptor (FXR), recettore nucleare per gli acidi biliari, e il Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5), recettore di membrana coinvolto in metabolismo energetico e segnali intestinali.

Acidi biliari come segnali metabolici

Gli acidi biliari partecipano alla regolazione della trascrizione genica, del metabolismo glucidico e lipidico, della motilità, delle secrezioni intestinali e del rapporto con il microbiota. Il farnesoid X receptor (FXR) contribuisce al controllo della loro sintesi e di diversi circuiti metabolici; il Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5) interviene nella segnalazione energetica, intestinale e immunometabolica. Il rilievo clinico di questi circuiti varia però con il contesto e non giustifica interventi indiscriminati finalizzati ad "aumentare la bile".

Contrazione della cistifellea

La colecistochinina (CCK), ormone intestinale rilasciato soprattutto in risposta a grassi e proteine, stimola la contrazione della cistifellea e favorisce il rilassamento coordinato dello sfintere di Oddi. Digiuni prolungati, dimagrimenti rapidi e ridotta motilità possono favorire stasi biliare nei soggetti predisposti. Non ne consegue che i grassi vadano eliminati: quantità e qualità devono essere adattate alla situazione clinica.

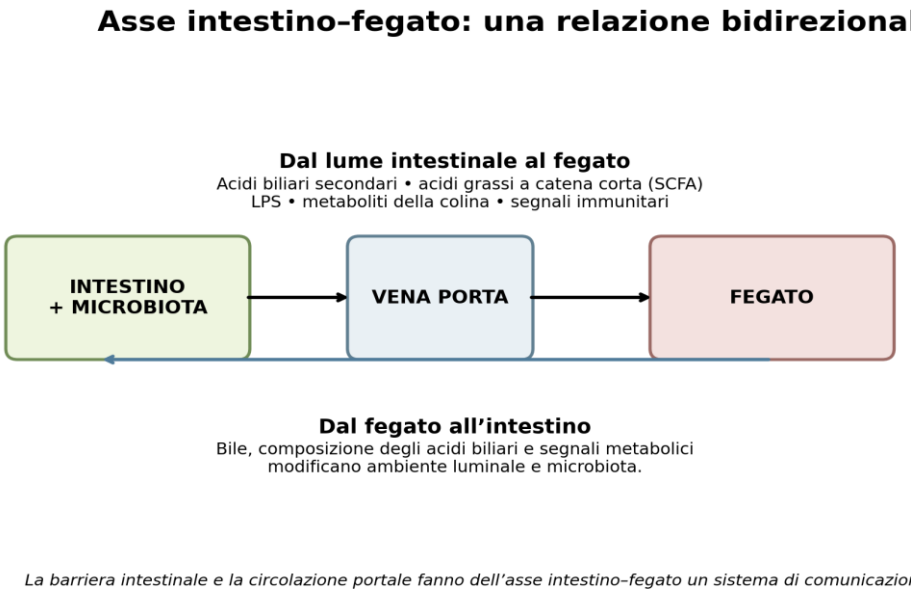
In sintesi

• Gli acidi biliari collegano digestione, microbiota e metabolismo sistemico. • La cistifellea concentra la bile e la rilascia soprattutto durante il pasto. • Stasi, composizione della bile e fattori metabolici contribuiscono alla formazione di calcoli.

PARTE II – CONNESSIONI METABOLICHE E SISTEMICHE

Capitolo 7 – Asse intestino–fegato e microbiota

Sigle utilizzate nello schema: lipopolisaccaride (LPS), componente della membrana esterna dei batteri Gram-negativi, e acidi grassi a catena corta (SCFA), metaboliti prodotti soprattutto dalla fermentazione microbica delle fibre.



Asse intestino–fegato: comunicazione portale, microbica e biliare.

La vena porta come via di comunicazione

Attraverso la vena porta arrivano al fegato nutrienti, ormoni intestinali e prodotti microbici. Una barriera intestinale efficiente limita il passaggio di componenti potenzialmente pro-infiammatorie; il fegato, a sua volta, filtra e modula ciò che raggiunge la circolazione sistemica. Il rapporto è bidirezionale: il microbiota modifica il pool degli acidi biliari e la bile contribuisce a modellare l'ecosistema intestinale.

Metaboliti microbici e infiammazione

Lipopolysaccharide (LPS), componente della membrana dei batteri Gram-negativi, può attivare segnali immunitari quando raggiunge la circolazione portale in quantità aumentata. Acidi grassi a catena corta, indoli e altri metaboliti possono invece esercitare effetti differenti a seconda del contesto. Il termine disbiosi descrive un'alterazione dell'ecosistema ma non identifica da solo una diagnosi né giustifica automaticamente l'uso di probiotici.

Nella malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica, l'asse intestino-fegato rappresenta una componente della fisiopatologia insieme a insulino-resistenza, adiposità viscerale, genetica, dieta, sonno e attività fisica. Agire sul terreno intestinale può avere senso se l'intervento è inserito in questa rete; attribuire all'intestino un ruolo causale unico semplifica eccessivamente il problema.

In sintesi

• Intestino e fegato comunicano attraverso vena porta, bile e segnali immuno-metabolici. • La disbiosi è un contesto biologico e non una diagnosi autosufficiente. • Fibre, qualità alimentare e regolarità intestinale sono basi più solide di protocolli indiscriminati di integrazione.

Capitolo 8 – Fegato, pancreas, tessuto adiposo e muscolo

Asse epato-pancreatico

Insulina e glucagone regolano il passaggio fra deposito e mobilizzazione dei substrati. Il fegato condiziona la glicemia che a sua volta modula la secrezione pancreatica. Nella resistenza insulinica il pancreas aumenta inizialmente la produzione di insulina; con il tempo può emergere una riduzione della funzione beta-cellulare e un quadro di diabete mellito di tipo 2. La presenza contemporanea di diabete e steatosi epatica aumenta il rischio di fibrosi significativa.

Tessuto adiposo e flusso di acidi grassi

Il tessuto adiposo viscerale è metabolicamente attivo e libera acidi grassi e mediatori infiammatori. Se l'insulina non sopprime adeguatamente la lipolisi, aumenta il flusso di acidi grassi diretto al fegato. In alcuni fenotipi, questo contributo pesa più del solo grasso introdotto con la dieta sull'accumulo lipidico epatico.

Muscolo come organo metabolico

Il muscolo scheletrico rappresenta un grande compartimento per l'utilizzo del glucosio e per la gestione degli amminoacidi. Massa muscolare e attività contrattile migliorano la sensibilità insulinica e riducono il carico metabolico sul fegato. Nella cirrosi avanzata la sarcopenia non è un dettaglio estetico: è associata a fragilità, complicanze e prognosi peggiore.

In sintesi

• Fegato, pancreas, adiposo e muscolo formano un unico circuito metabolico. • La riduzione dell'adiposità viscerale e la conservazione della massa muscolare hanno valore epatico. • Diabete di tipo 2 e obesità aumentano la probabilità di fibrosi significativa nella malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD).

Capitolo 9 – Fegato, cuore, rene, sistema endocrino e immunità

Cuore e rischio cardiometabolico

La malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica condivide diversi determinanti con aterosclerosi e malattia cardiovascolare. Il fegato produce e rimodella lipoproteine, influenza trigliceridi e colesterolo e risente dell'insulino-resistenza. La valutazione non può fermarsi alle aminotransferasi: pressione arteriosa, apolipoproteina B, profilo lipidico, glicemia e composizione corporea completano la lettura del rischio.

Congestione epatica e asse cuore–fegato

Nello scompenso cardiaco destro o globale, l'aumento della pressione venosa centrale può trasmettersi alle vene epatiche e ai sinusoidi. La congestione può aumentare bilirubina ed enzimi di colestasi e, nei quadri

più severi, determinare danno centrolobulare e fibrosi. Una rigidità epatica elevata o un profilo colestatico non vanno quindi attribuiti automaticamente a una malattia primaria del fegato quando sono presenti segni di congestione sistemica.

Rene ed equilibrio sistemico

Fegato e rene cooperano nella gestione dell'azoto, del volume e dell'equilibrio acido-base. Nella cirrosi avanzata vasodilatazione splancnica e alterazioni emodinamiche possono ridurre la perfusione renale e favorire la sindrome epatorenale. Anche nelle fasi metaboliche precoci diabete, ipertensione e obesità possono colpire contemporaneamente fegato e rene.

Endocrino e immunità

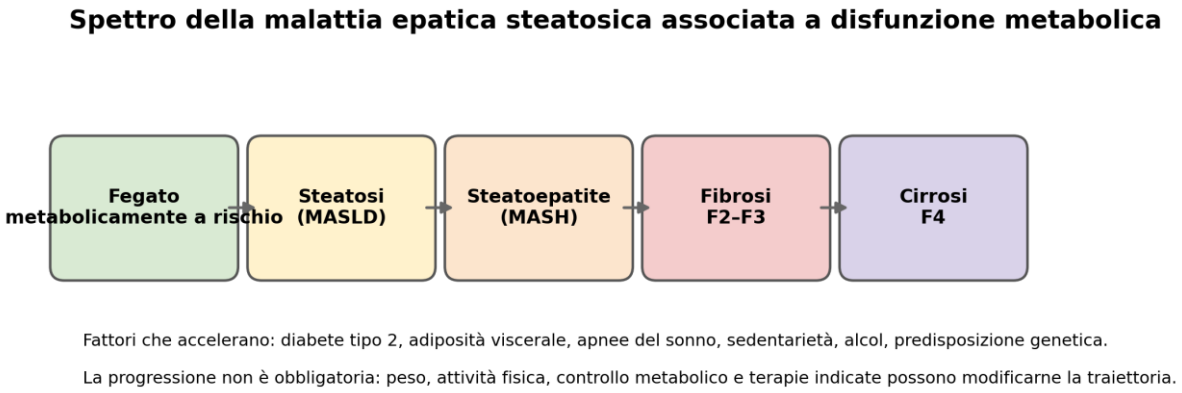
Il fegato modula ormoni tiroidei, steroidi sessuali e insulin-like growth factor 1 (IGF-1), fattore di crescita insulino-simile 1. Le cellule di Kupffer e l'ambiente sinusoidale partecipano alla tolleranza immunitaria verso antigeni provenienti dall'intestino. Quando i circuiti di tolleranza si alterano possono comparire epatite autoimmune o colangiopatie autoimmuni, condizioni che richiedono diagnosi specialistica e terapia mirata.

In sintesi

• Il rischio epatico e quello cardiovascolare spesso condividono gli stessi determinanti. • La funzione renale diventa critica soprattutto nelle epatopatie avanzate. • Il fegato è anche un organo endocrino e immunologico.

PARTE III – FISIOPATOLOGIA E PRINCIPALI PATOLOGIE

Capitolo 10 – Malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) e steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH)



Progressione possibile della MASLD verso MASH, fibrosi e cirrosi.

La nuova nomenclatura

La metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica, sostituisce in gran parte il precedente termine non-alcoholic fatty liver disease. La metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), steatoepatite associata a disfunzione metabolica, descrive la forma con infiammazione e danno epatocitario. La classificazione moderna distingue inoltre forme con consumo alcolico rilevante in presenza di disfunzione metabolica, indicate come MetALD, e altre cause specifiche di steatosi.

Il cambio di terminologia non è puramente lessicale: porta in primo piano il fenotipo cardiometabolico e riduce la dipendenza da una definizione costruita per esclusione. La valutazione del consumo di alcol resta comunque necessaria, poiché quantità e modalità di assunzione modificano il rischio.

Meccanismi di progressione

L'accumulo di trigliceridi è un segnale di eccesso di substrati ma la progressione verso MASH e fibrosi dipende soprattutto da lipotossicità, stress del reticolo endoplasmatico, disfunzione mitocondriale, infiammazione e attivazione delle cellule stellate. Genetica, diabete di tipo 2, obesità viscerale, apnee ostruttive del sonno e sedentarietà possono accelerare il processo.

La fibrosi è il principale determinante istologico della prognosi epatica. Le linee guida moderne privilegiano perciò strategie di case finding nelle persone con fattori cardiometabolici, alterazioni biochimiche o steatosi radiologica e propongono test non invasivi in sequenza per individuare chi necessita di approfondimento specialistico.

Terapie: dal terreno ai farmaci

Quando indicata, la perdita di peso va affiancata a una dieta di qualità, attività fisica e gestione di diabete, pressione arteriosa e dislipidemia. Una riduzione ponderale intorno al 5% può migliorare la

steatosi; riduzioni maggiori, spesso nell'ordine del 7–10% o più, si associano a una maggiore probabilità di miglioramento della steatoepatite e della fibrosi. L'obiettivo deve restare realistico, progressivo e sostenibile.

Nel 2025 l'Unione europea ha autorizzato condizionatamente resmetirom per adulti con MASH non cirrotica e fibrosi F2–F3; nel 2026 è stata autorizzata anche una formulazione di semaglutide con indicazione specifica per MASH non cirrotica con fibrosi F2–F3. Sono farmaci soggetti a prescrizione e selezione specialistica e non sostituiscono dieta ed esercizio. Le indicazioni possono evolvere con l'aggiornamento delle autorizzazioni regolatorie.

Messaggio chiave
Alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) normali non escludono MASLD né fibrosi significativa. Il rischio va definito con contesto metabolico, imaging e strumenti di stratificazione non invasiva.

In sintesi

• MASLD descrive steatosi in presenza di disfunzione metabolica e nel corretto contesto eziologico. • La fibrosi pesa più della sola steatosi sulla prognosi epatica. • Stile di vita e controllo cardiometabolico restano fondamentali anche quando sono disponibili farmaci specifici.

Capitolo 11 – Alcol, farmaci, integratori e danno epatico tossico

Alcol e vulnerabilità individuale

Il danno epatico correlato all'alcol dipende dalla quantità totale, dal pattern di consumo, dalla durata, dal sesso biologico, dalla nutrizione, dalla genetica e dalla presenza di obesità o malattia metabolica. Il concetto di una soglia universalmente "sicura" è inadeguato nelle persone con epatopatia, perché alcol e fattori metabolici possono agire in sinergia.

La gestione richiede una stima realistica dell'assunzione di alcol e, quando necessario, un percorso specifico verso la riduzione o l'astensione. La stigmatizzazione ostacola la cura senza aggiungere precisione clinica.

Danno da farmaci e supplementi

Il drug-induced liver injury (DILI), danno epatico indotto da farmaci, è una diagnosi di esclusione che richiede cronologia accurata, ricerca di cause alternative e valutazione del pattern biochimico. Anche prodotti erboristici e integratori possono causare danno epatico; in questi casi la composizione reale, le miscele e le contaminazioni possono rendere più difficile l'attribuzione causale.

Il rapporto R aiuta a classificare il pattern iniziale: R = [alanina aminotransferasi (ALT)/limite superiore della norma] / (fosfatasi alcalina/limite superiore della norma). Valori ≥5 suggeriscono un pattern epatocellulare, ≤2 un pattern colestatico, mentre valori intermedi suggeriscono un pattern misto. Il calcolo ha significato soltanto nel corretto contesto temporale e clinico.

In sintesi

• Alcol e rischio metabolico possono potenziarsi. • Il DILI è una diagnosi complessa che richiede esclusione di cause alternative. • Integratori e fitoterapici devono comparire nell'anamnesi farmacologica.

Capitolo 12 – Epatiti virali e altre infezioni

Epatite B

L'infezione da virus dell'epatite B (HBV), agente virale della famiglia Hepadnaviridae, può evolvere in cronicità e aumentare il rischio di cirrosi e carcinoma epatocellulare. La valutazione comprende marcatori sierologici, carica virale e stima della fibrosi. Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 2024 hanno ampliato e semplificato diversi criteri di trattamento e rafforzato strategie di diagnosi e prevenzione della trasmissione.

La vaccinazione resta lo strumento preventivo principale. In presenza di infezione cronica il follow-up e la terapia antivirale devono essere gestiti in ambito medico, con particolare attenzione a gravidanza, coinfezioni e rischio oncologico.

Epatite C

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV), virus a RNA della famiglia Flaviviridae, è oggi curabile nella grande maggioranza dei casi con antivirali ad azione diretta. L'eradicazione del virus riduce il rischio di progressione ma le persone che hanno già sviluppato cirrosi possono mantenere un rischio residuo di carcinoma epatocellulare e necessitare di sorveglianza secondo indicazione specialistica.

Altri agenti

Virus dell'epatite A ed E causano soprattutto epatite acuta, con gravità variabile in base all'età e al contesto. Epstein–Barr virus, citomegalovirus e altre infezioni possono alterare gli enzimi epatici. L'approccio corretto evita pannelli indiscriminati e sceglie i test in base a epidemiologia, sintomi e pattern laboratoristico.

In sintesi

• HBV e HCV richiedono percorsi diagnostici specifici. • L'eradicazione dell'HCV non annulla il rischio residuo nei pazienti con cirrosi. • La vaccinazione contro HBV è uno strumento fondamentale di prevenzione.

Capitolo 13 – Epatite autoimmune, colangite biliare primitiva (PBC), colangite sclerosante primitiva (PSC) e colestasi croniche

Epatite autoimmune

L'epatite autoimmune è una malattia infiammatoria mediata dal sistema immunitario. La diagnosi integra aminotransferasi, immunoglobuline, autoanticorpi, esclusione di altre cause e spesso istologia. Non esiste un singolo marcatore diagnostico sufficiente. La terapia immunosoppressiva è di competenza medica specialistica e può prevenire progressione e cirrosi quando appropriata.

Colangite biliare primitiva

La primary biliary cholangitis (PBC), colangite biliare primitiva, interessa soprattutto i piccoli dotti biliari intraepatici ed è associata frequentemente ad anticorpi antimitocondrio. Il profilo biochimico è tipicamente colestatico, con aumento della fosfatasi alcalina. L'acido ursodesossicolico è terapia di riferimento; le opzioni successive dipendono dalla risposta, dal profilo di rischio e dalle autorizzazioni aggiornate.

Colangite sclerosante primitiva

La primary sclerosing cholangitis (PSC), colangite sclerosante primitiva, determina infiammazione e stenosi fibrotiche delle vie biliari intra- ed extraepatiche ed è spesso associata a malattie infiammatorie intestinali. La colangio-risonanza magnetica ha un ruolo centrale nella diagnosi. La PSC aumenta il rischio di colangiocarcinoma e richiede un follow-up specialistico strutturato.

In sintesi

• Il pattern colestatico orienta verso patologie dei dotti ma non definisce da solo la causa. • PBC e PSC sono malattie differenti per sede, associazioni e percorso terapeutico. • Le colangiopatie croniche richiedono follow-up specialistico e sorveglianza delle complicanze.

Capitolo 14 – Emocromatosi, malattia di Wilson e altre cause metabolico-genetiche

Sovraccarico di ferro

L'emocromatosi ereditaria può determinare un accumulo progressivo di ferro nel fegato e in altri organi. Saturazione della transferrina e ferritina sono utili come test iniziali; la ferritina, tuttavia, è anche una proteina di fase acuta e può aumentare per infiammazione, sindrome metabolica e altre condizioni. Un valore elevato non equivale automaticamente a sovraccarico marziale.

Rame e malattia di Wilson

La malattia di Wilson altera l'escrezione biliare del rame e può manifestarsi con epatopatia, disturbi neurologici o entrambi. Ceruloplasmina, rame urinario, esame oftalmologico e test genetici vengono integrati secondo il contesto. La diagnosi precoce è importante perché esistono terapie efficaci che modificano la storia naturale.

Altre condizioni

Deficit di alfa-1 antitripsina, malattie da deposito, difetti metabolici e alcune forme genetiche di colestasi sono meno frequenti ma vanno considerate quando età, familiarità o fenotipo non trovano spiegazione nelle cause comuni. In presenza di segnali atipici, l'identificazione dell'eziologia specifica precede qualsiasi intervento sul terreno.

In sintesi

• Ferritina elevata non significa automaticamente emocromatosi. • La malattia di Wilson è trattabile e va riconosciuta precocemente. • Familiarità e fenotipi atipici devono ampliare la diagnosi differenziale.

Capitolo 15 – Cistifellea e vie biliari: calcoli, colecistite, coledocolitiasi e colangite

Formazione dei calcoli

I calcoli di colesterolo si formano quando la bile diventa sovrasatura e si associano fattori di nucleazione e stasi. Obesità, rapida perdita di peso, gravidanza e alcuni farmaci possono modificare il rischio. I calcoli pigmentari hanno meccanismi differenti e possono associarsi a emolisi o infezioni biliari in contesti specifici.

Fango biliare, microlitiasi e discinesia della colecisti

Il fango biliare è formato da cristalli, mucina e pigmenti e può essere transitorio oppure precedere la formazione di calcoli. La microlitiasi comprende concrezioni molto piccole, non sempre visibili con l'ecografia standard, che possono provocare coliche e, in alcuni casi, pancreatite biliare.

Se il dolore è compatibile con un'origine biliare ma non sono evidenti calcoli, può essere presa in considerazione una disfunzione della motilità della colecisti. La valutazione deve integrare clinica e indagini strumentali, perché una frazione di eiezione ridotta, da sola, non basta a formulare la diagnosi né costituisce un'indicazione automatica alla chirurgia.

La presenza di calcoli asintomatici non implica automaticamente un trattamento. La storia clinica cambia quando compaiono coliche biliari, colecistite, coledocolitiasi o pancreatite biliare.

Colecistite e colangite

La colecistite acuta è un'infiammazione della cistifellea, spesso secondaria all'ostruzione del dotto cistico. La colangite è invece un'infezione delle vie biliari generalmente associata a ostruzione e può evolvere rapidamente verso sepsi. Febbre, ittero e dolore addominale richiedono valutazione urgente quando si sospetta colangite.

Pancreatite biliare e regione ampollare

Un calcolo o una microlitiasi che attraversano il coledoco possono ostruire temporaneamente la regione della papilla maggiore e ostacolare il deflusso pancreatico. La pancreatite biliare costituisce quindi un punto di contatto diretto fra colecisti, vie biliari e pancreas. Dolore epigastrico importante, vomito e aumento degli enzimi pancreatici richiedono un percorso diagnostico specifico e non vanno ricondotti a una generica "cattiva digestione".

Dopo colecistectomia

Dopo colecistectomia la bile non viene più concentrata nella cistifellea e fluisce in modo più continuo verso il duodeno. La maggior parte delle persone si adatta senza conseguenze rilevanti; una quota può presentare diarrea da acidi biliari, dispepsia o sintomi post-prandiali. Se i disturbi persistono, occorre distinguere alterazioni del flusso biliare, patologie gastrointestinali concomitanti, calcoli residui o recidivi e altre possibili cause.

Disturbi funzionali delle vie biliari

I disturbi funzionali dello sfintere biliare sono condizioni selezionate che richiedono criteri diagnostici rigorosi. Dolore aspecifico, gonfiore o digestione lenta non dimostrano da soli un problema dello sfintere di Oddi. Le procedure endoscopiche invasive comportano rischi, in particolare pancreatite, e devono essere riservate a indicazioni specialistiche.

Confronto dei principali quadri biliari

Quadro	Dolore	Laboratorio	Imaging/gestione
Colica biliare	Episodico, spesso post-prandiale	Spesso normale fra gli episodi	Ecografia; valutazione chirurgica se sintomatica
Colecistite acuta	Persistente in ipocondrio destro	Possibile leucocitosi; enzimi variabili	Ecografia; terapia medica/chirurgica
Coledocolitiasi	Variabile, possibile ittero	Pattern colestatico	Ecografia ± colangio-risonanza magnetica (MRCP) / ecoendoscopia (EUS); colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) se indicata
Colangite	Dolore + febbre ± ittero	Colestasi + infiammazione	Urgenza: antibiotici e drenaggio biliare quando indicato

In sintesi

• La litiasi biliare è comune ma non tutti i calcoli richiedono intervento. • Colangite e pancreatite biliare sono complicanze potenzialmente urgenti. • I cosiddetti “lavaggi epatici” con olio e sali non dissolvono in modo affidabile calcoli della colecisti e possono essere rischiosi.

Capitolo 16 – Fibrosi, cirrosi, ipertensione portale e insufficienza epatica

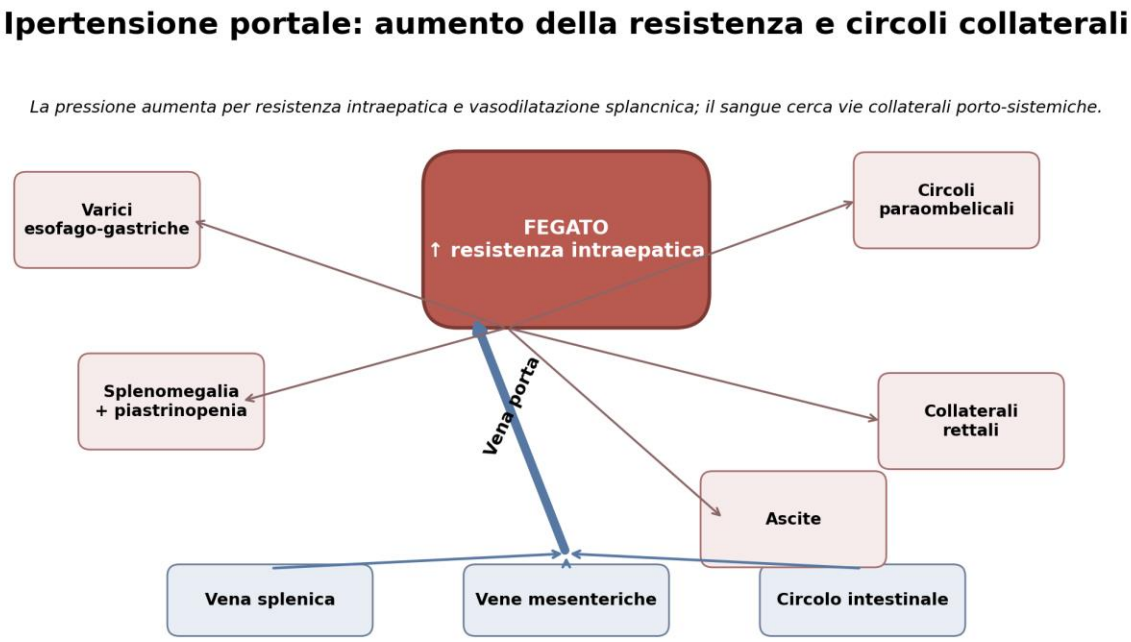
Fibrosi e cirrosi

La fibrosi è l’accumulo e il rimodellamento della matrice extracellulare in risposta a danno persistente. Quando diventa avanzata e altera diffusamente l’architettura si parla di cirrosi. La cirrosi può rimanere compensata per anni oppure scompensarsi con ascite, encefalopatia, emorragia da varici o altre complicanze.

La fibrosi non è necessariamente irreversibile. Il controllo della causa può ridurre l’attivazione fibrogenica e, in alcune condizioni, consentire una regressione parziale. La probabilità dipende dallo stadio, dall’eziologia e dalla durata del danno.

Ipertensione portale

L’ipertensione portale nasce dall’aumento della resistenza intraepatica e dalle modificazioni vascolari che ne conseguono. Splenomegalia, piastrinopenia, varici, ascite e circoli collaterali sono manifestazioni possibili. Gli strumenti non invasivi oggi disponibili aiutano anche a stimare il rischio di ipertensione portale clinicamente significativa.



Ipertensione portale: aumento della resistenza intraepatica, congestione splancnica e sviluppo di circoli collaterali.

Ascite, varici e peritonite batterica spontanea

L'ascite deriva dall'interazione fra ipertensione portale, vasodilatazione splancnica, attivazione neuro-ormonale e ritenzione renale di sodio e acqua. La comparsa di ascite identifica una fase di scompenso e richiede valutazione della causa, della funzione renale, del sodio e della possibile presenza di infezione.

Le varici gastro-esofagee sono collaterali porto-sistemiche che possono sanguinare in modo importante. La prevenzione primaria e secondaria utilizza strategie farmacologiche ed endoscopiche definite dallo specialista. La peritonite batterica spontanea è un'infezione del liquido ascitico che può presentarsi con febbre, dolore, encefalopatia, peggioramento renale oppure segni sfumati e richiede trattamento medico urgente.

Sarcopenia, fragilità e riserva metabolica

Nella cirrosi avanzata la perdita di massa e funzione muscolare è frequente e ha valore prognostico. Il muscolo contribuisce anche al metabolismo dell'ammoniaca e rappresenta una riserva metabolica essenziale. Restrizioni caloriche e proteiche non motivate, digiuni prolungati e immobilità possono aggravare la sarcopenia.

Patologie vascolari epatiche

La trombosi della vena porta può comparire in cirrosi, neoplasie, stati trombofilici o condizioni infiammatorie addominali. La sindrome di Budd–Chiari identifica un'ostruzione del deflusso venoso epatico a livello delle vene epatiche o della vena cava inferiore. Dolore, epatomegalia, ascite e alterazioni di laboratorio possono sovrapporsi ad altri quadri e rendono fondamentale l'imaging vascolare con Doppler, tomografia computerizzata o risonanza magnetica.

Encefalopatia e sindrome epatorenale

L'encefalopatia epatica deriva dall'interazione fra ridotta detossificazione, shunt porto-sistemici, ammoniaca e infiammazione. L'ammoniemia, considerata isolatamente, non consente di diagnosticare né

di graduare l'encefalopatia. La sindrome epatorenale è invece una grave complicanza emodinamica della cirrosi avanzata e richiede valutazione ospedaliera e trattamento specialistico.

Complicanza	Meccanismo/indizio principale	Valutazione prioritaria
Ascite	Ipertensione portale, vasodilatazione splancnica e ritenzione sodio-idrica	Esame clinico, ecografia, funzione renale, sodio; paracentesi diagnostica quando indicata
Varici	Collaterali porto-sistemiche	Valutazione del rischio ed endoscopia secondo indicazione specialistica
Encefalopatia	Shunt porto-sistemici, ammoniaca, infiammazione e fattori precipitanti	Valutazione clinica e ricerca di infezione, sanguinamento, stipsi, farmaci o squilibri
Sindrome epatorenale	Alterazione emodinamica della cirrosi avanzata	Creatinina, diuresi, sodio, esclusione di altre cause di danno renale; trattamento specialistico
Peritonite batterica spontanea	Infezione del liquido ascitico	Paracentesi e conta dei neutrofili quando clinicamente indicata
Sarcopenia	Catabolismo, ridotta riserva energetica e inattività	Forza, massa muscolare, apporto nutrizionale e capacità funzionale

In sintesi

• Fibrosi e cirrosi non sono sinonimi. • La scompensazione è definita da eventi clinici come ascite, encefalopatia o sanguinamento da varici. • Piastrine, elastografia e imaging forniscono segnali indiretti utili sul rischio portale.

Capitolo 17 – Carcinoma epatocellulare e tumori delle vie biliari

Carcinoma epatocellulare

Il carcinoma epatocellulare (HCC) insorge soprattutto su fegato cirrotico ma può comparire anche in assenza di cirrosi in alcune condizioni, per esempio nell'infezione cronica da virus dell'epatite B. La sorveglianza viene indicata nelle popolazioni a rischio definite dalle linee guida e utilizza generalmente ecografia con o senza alfa-fetoproteina a intervalli regolari.

Una lesione focale sospetta deve essere caratterizzata con tecniche di imaging dinamico dedicate. Nelle persone a rischio, alcuni pattern radiologici possono consentire diagnosi non invasiva; in altri contesti è necessaria la biopsia. Il trattamento dipende da stadio tumorale, funzione epatica, ipertensione portale e condizioni generali.

Colangiocarcinoma e tumori della cistifellea

Il colangiocarcinoma può originare da dotti intraepatici o extraepatici. La colangite sclerosante primitiva (PSC) rappresenta un importante fattore di rischio. Ittero progressivo, prurito, perdita di peso e dilatazione

delle vie biliari richiedono approfondimento. I tumori della cistifellea sono più rari e possono essere scoperti incidentalmente dopo colecistectomia.

In sintesi

• La sorveglianza oncologica è riservata ai gruppi a rischio definiti. • La caratterizzazione radiologica epatica richiede protocolli specifici. • La funzione del fegato condiziona le opzioni terapeutiche oncologiche.

PARTE IV – PARAMETRI CLINICI E DIAGNOSTICA

Capitolo 18 – Esami di laboratorio: come leggere il pannello epatico

Danno epatocellulare

Alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) indicano soprattutto danno cellulare e non misurano direttamente la funzione epatica. L'ALT è più concentrata nel fegato; l'AST è presente anche nel muscolo e in altri tessuti. Il significato di un aumento dipende dall'entità, dalla durata, dal contesto e dal rapporto con gli altri parametri.

Aminotransferasi nei limiti non escludono una malattia epatica cronica. Nella malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD), nella fibrosi avanzata e perfino nella cirrosi si possono osservare valori relativamente normali.

Colestasi

Fosfatasi alcalina (ALP) e gamma-glutamil transferasi (GGT) aiutano a riconoscere un pattern colestatico. L'ALP può aumentare anche per cause ossee; la GGT può supportare l'origine epatobiliare ma è poco specifica e può aumentare per alcol, farmaci e sindrome metabolica. Bilirubina diretta e indiretta aiutano a distinguere problemi di coniugazione, escrezione e aumentata produzione.

Pattern biochimico: epatocellulare, colestatico e misto

La prima lettura del pannello deve stabilire quale gruppo di parametri sia relativamente più alterato. Nel pattern epatocellulare predominano le aminotransferasi; nel pattern colestatico prevalgono fosfatasi alcalina e gamma-glutamil transferasi; nel pattern misto coesistono entrambe le componenti. Bilirubina e indici di funzione sintetica aggiungono informazioni su gravità e meccanismo ma non sostituiscono l'inquadramento eziologico.

Pattern	Parametri prevalenti	Principali ipotesi da integrare con clinica e imaging
Epatocellulare	ALT e AST	Epatiti virali o autoimmuni, danno tossico/farmacologico, ischemia, malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) / steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH), altre cause
Colestatico	ALP e GGT ± bilirubina coniugata	Ostruzione biliare, colangiti, farmaci, colestasi intraepatica, infiltrazione
Misto	ALT/AST e ALP/GGT entrambe rilevanti	Danno da farmaci, infezioni, patologie sistemiche o sovrapposizione di meccanismi

Iperbilirubinemia isolata	Bilirubina con altri enzimi relativamente normali	Emolisi, sindrome di Gilbert, difetti di coniugazione o escrezione; interpretare diretta e indiretta

Funzione sintetica e quadro sistemico

Albumina e International Normalized Ratio (INR), indice standardizzato del tempo di protrombina, contribuiscono a valutare la funzione sintetica, soprattutto nelle epatopatie avanzate ma risentono di altre condizioni. Emocromo e piastrine possono fornire indizi su ipertensione portale. Creatinina, sodio e funzione renale diventano cruciali nella cirrosi scompensata. Glicemia, emoglobina glicata, lipidi e apolipoproteina B descrivono il terreno cardiometabolico che spesso accompagna la malattia epatica.

Parametri clinico-laboratoristici principali

Parametro	Cosa riflette	Lettura pratica / principali limiti
ALT	Danno epatocellulare	Più epato-specifica dell'AST; può essere normale anche in malattia cronica
AST	Danno epatocellulare/muscolare	Può aumentare per esercizio intenso o danno muscolare
GGT	Colestasi/induzione enzimatica	Sensibile ma poco specifica; alcol e farmaci possono aumentarla
ALP	Colestasi o turnover osseo	Confermare origine epatica con contesto e GGT quando necessario
Bilirubina totale/diretta	Produzione, coniugazione, escrezione	Distinguere fra quota coniugata e non coniugata
Albumina	Sintesi e stato sistemico	Influenza di infiammazione, perdite e nutrizione
International Normalized Ratio (INR) / tempo di protrombina (PT)	Sintesi di fattori della coagulazione	Non equivale da solo a rischio emorragico nella cirrosi
Piastrine	Ematologia/portale	Riduzione possibile con ipersplenismo e ipertensione portale
Ferritina + saturazione transferrina	Ferro e infiammazione	Ferritina isolata non diagnostica sovraccarico
Creatinina / velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR)	Funzione renale	Essenziale nelle fasi avanzate; creatinina può sottostimare il danno in sarcopenia
Sodio (Na), potassio (K), magnesio (Mg)	Equilibrio idro-elettrolitico	Importanti in diuretici, ascite e malnutrizione
Glicemia, emoglobina glicata (HbA1c), insulina	Terreno metabolico	Interpretare con terapia, anemia e contesto clinico

Parametro	Cosa riflette	Lettura pratica / principali limiti
Trigliceridi, lipoproteine ad alta densità (HDL), lipoproteine a bassa densità (LDL), apolipoproteina B (ApoB)	Rischio cardiometabolico	La terapia del rischio cardiovascolare non va sospesa solo per MASLD

In sintesi

• ALT e AST misurano soprattutto danno, non funzione. • ALP e GGT orientano verso colestasi ma la specificità è limitata. • Albumina, INR, piastrine, creatinina e sodio acquistano valore crescente nelle fasi avanzate.

Capitolo 19 – Indici non invasivi e stratificazione della fibrosi

Fibrosis-4 index (FIB-4) e Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI)

Il Fibrosis-4 index (FIB-4), indice di fibrosi 4, utilizza età, aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e piastrine. È uno strumento di primo livello utile soprattutto per escludere un'elevata probabilità di fibrosi avanzata in popolazioni appropriate. Un valore basso riduce la probabilità, mentre valori intermedi o elevati richiedono un secondo livello, per esempio elastografia o test sierologici dedicati. Nei soggetti oltre 65 anni e nei giovani adulti l'accuratezza e i cut-off vanno interpretati con particolare cautela.

L'Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI), indice AST/piastrine, è un altro score semplice. Né FIB-4 né APRI devono essere usati durante un episodio acuto come se descrivessero stabilmente la fibrosi.

Elastografia e test di secondo livello

La vibration-controlled transient elastography (VCTE), elastografia transiente controllata, comunemente nota anche attraverso il nome commerciale FibroScan®, stima la rigidità epatica; il controlled attenuation parameter (CAP) stima l'attenuazione associata alla steatosi. L'Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test integra biomarcatori di matrice extracellulare. La risonanza magnetica con elastografia offre elevata accuratezza ma è meno accessibile.

Rigidità epatica e fibrosi non coincidono perfettamente. Infiammazione acuta, congestione e colestasi possono aumentare la rigidità; il risultato va quindi interpretato in sequenza con clinica e laboratorio.

Formule e uso pratico

Indice	Formula/elementi	Uso
FIB-4	Età × AST / [piastrine × √ALT]	Primo livello per rischio di fibrosi avanzata; cut-off dipendono da età e contesto

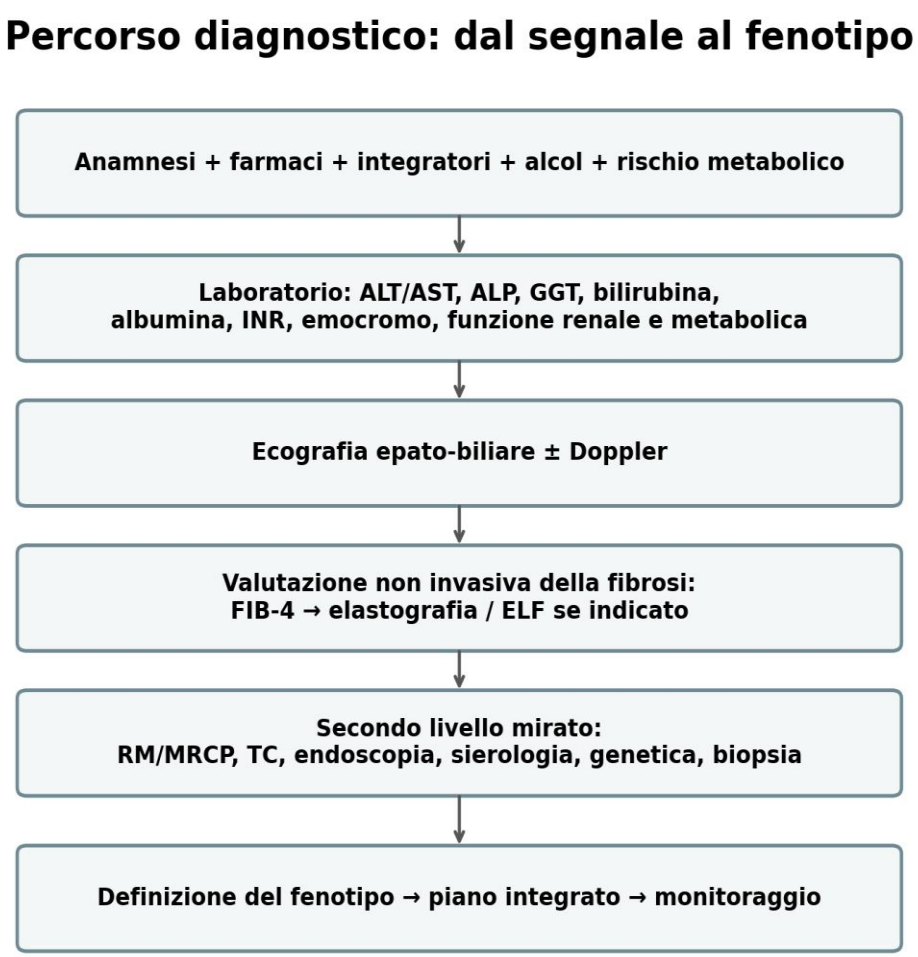
Indice	Formula/elementi	Uso
APRI	[AST / limite superiore della norma (ULN) dell'AST] / piastrine × 100	Stima semplice della fibrosi in alcune epatopatie
R ratio	[ALT / ULN dell'ALT] / [fosfatasi alcalina (ALP) / ULN dell'ALP]	Classifica il pattern del danno da farmaci: epatocellulare, colestatico o misto

In sintesi

• FIB-4 è uno strumento di triage, non una diagnosi definitiva. • I test non invasivi funzionano meglio in sequenza. • Rigidità, steatosi e fibrosi misurano aspetti diversi della malattia.

Capitolo 20 – Diagnostica strumentale del sistema epato-biliare

Sigle utilizzate nello schema: alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina (ALP), gamma-glutamil transferasi (GGT), International Normalized Ratio (INR), Fibrosis-4 index (FIB-4), Enhanced Liver Fibrosis (ELF), tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) e colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP).



Schema orientativo del percorso diagnostico integrato.

Ecografia e Doppler

L'ecografia è spesso il primo esame strumentale per fegato, colecisti e vie biliari. Consente di valutare morfologia, steatosi macroscopica, lesioni focali, calcoli, parete della colecisti e dilatazione dei dotti. Il Doppler aggiunge informazioni sulla vena porta, sulle vene epatiche e sull'arteria epatica. Sensibilità e qualità diagnostica dipendono dall'operatore, dall'habitus e dal quesito clinico.

Tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM) e colangio-RM

Tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) caratterizzano con maggiore dettaglio molte lesioni focali e complicanze. La magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), o colangio-risonanza magnetica, visualizza in modo non invasivo le vie biliari e pancreatiche ed è particolarmente utile nel sospetto di stenosi o calcoli del coledoco.

Colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) e biopsia

L'endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), colangiopancreatografia retrograda endoscopica, viene oggi impiegata soprattutto con finalità terapeutica, a esempio per estrarre calcoli o drenare un'ostruzione, poiché comporta rischi fra cui la pancreatite. La biopsia epatica mantiene un ruolo

quando la diagnosi resta incerta, quando occorre definire attività e stadio in situazioni selezionate oppure quando le informazioni non invasive sono discordanti.

Scintigrafia epatobiliare HIDA e valutazione funzionale della colecisti

La scintigrafia con derivati dell'acido iminodiacetico epatobiliare, comunemente indicata come HIDA, può valutare il transito biliare e, con protocolli specifici, la frazione di eiezione della colecisti. I risultati dipendono dal protocollo e non devono essere interpretati senza correlazione con sintomi e altri esami.

Esame	Punti di forza	Limiti / quesito tipico
Ecografia	Primo livello, calcoli, dilatazione delle vie biliari, steatosi, ascite	Operatore-dipendente; limitata per alcune lesioni e per il coledoco distale
Doppler	Flusso portale, vene epatiche, arteria epatica	Dipende da finestra acustica e competenza tecnica
Elastografia transiente controllata (VCTE/FibroScan®)	Stima non invasiva della rigidità epatica; controlled attenuation parameter (CAP) per la steatosi	Rigidità influenzata anche da infiammazione, congestione e colestasi
TC	Valutazione rapida di complicanze, masse, vascolarizzazione	Radiazioni ionizzanti; contrasto iodato quando necessario
RM	Ottima caratterizzazione tissutale e vascolare	Costo, durata, controindicazioni selezionate
MRCP	Studio non invasivo delle vie biliari e pancreatiche	Diagnostica, non terapeutica
ERCP	Consente drenaggio, sfinterotomia, estrazione di calcoli e stenting	Invasiva; rischio di pancreatite, sanguinamento e infezione
HIDA	Valuta transito biliare e funzione della colecisti in contesti selezionati	Interpretazione dipendente da protocollo e quadro clinico
Biopsia epatica	Istologia, attività e stadio quando necessari	Invasiva, campionamento limitato; non sempre indispensabile

In sintesi

• Ecografia è il primo livello più comune. • MRCP è diagnostica e non invasiva; ERCP è soprattutto terapeutica. • La biopsia resta utile quando i test non invasivi non risolvono il quesito.

PARTE V – MEDICINA DEL TERRENO E INTERVENTI INTEGRATI

Capitolo 21 – Alimentazione per il sistema epato-biliare

Qualità della dieta e bilancio energetico

Nella malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD), quando è presente eccesso adiposo, il primo obiettivo consiste nel ridurre l'eccesso energetico senza compromettere massa muscolare e adeguatezza nutrizionale. Un modello mediterraneo ricco di vegetali, legumi, cereali integrali, pesce, olio extravergine d'oliva e frutta secca è coerente sia con la riduzione del rischio cardiometabolico sia con le principali linee guida epatologiche.

Zuccheri aggiunti e bevande zuccherate, soprattutto se contribuiscono a surplus energetico, favoriscono lipogenesi e aumento dei trigliceridi. Il fruttosio contenuto nella frutta intera non va confuso con grandi quantità di zuccheri liberi introdotti tramite bevande e alimenti ultra-processati.

Grassi e bile

Conta più la qualità dei grassi che la loro demonizzazione indiscriminata. Sostituire una quota di grassi saturi con grassi insaturi è generalmente favorevole al profilo cardiometabolico. Nei soggetti con sintomi biliari, pasti molto abbondanti e ricchi di grassi possono scatenare coliche ma eliminare completamente i lipidi può peggiorare la qualità della dieta e ridurre lo svuotamento fisiologico della colecisti.

Caffè, alcol e idratazione

In numerosi studi osservazionali, il consumo di caffè si associa a un minor rischio di progressione di alcune epatopatie. Si tratta di un'associazione, non di una terapia, e l'assunzione va adattata a tolleranza, sonno, pressione arteriosa e altri fattori. Per l'alcol, in presenza di malattia epatica nota, l'approccio prudente consiste nel ridurre fortemente o evitare il consumo secondo indicazione clinica.

In sintesi

• Il pattern mediterraneo è una base pratica e non un protocollo rigido. • Perdita di peso e composizione corporea contano più di singoli "superfood". • Alcol e bevande zuccherate meritano una valutazione esplicita.

Capitolo 22 – Exercise physiology, composizione corporea e fegato

Esercizio aerobico e di forza

L'attività aerobica aumenta l'ossidazione dei substrati e migliora la sensibilità insulinica. L'allenamento di forza preserva o incrementa la massa muscolare, creando un compartimento metabolico capace di utilizzare glucosio e lipidi. Le due modalità si completano e possono ridurre il grasso epatico anche prima di una marcata variazione del peso corporeo.

Un obiettivo generale frequentemente utilizzato è almeno 150 minuti settimanali di attività aerobica moderata, oppure un volume equivalente di attività più intensa, associato a due o più sedute di forza. Il programma reale va adattato a età, capacità funzionale, comorbilità e livello di partenza.

BIA/BIVA e misure antropometriche

Bioimpedenziometria (BIA) e bioimpedenza vettoriale (BIVA) possono aiutare a seguire composizione corporea e stato di idratazione ma non misurano direttamente il grasso epatico. Circonferenza vita, andamento del peso, forza muscolare e performance fisica completano il quadro. Nella cirrosi con ascite, le stime standard di composizione corporea possono essere alterate dalla distribuzione dei fluidi.

Sarcopenia e cirrosi

Nelle epatopatie avanzate, preservare il muscolo diventa un obiettivo clinico. Digiuni prolungati e restrizioni eccessive possono aumentare il catabolismo. La gestione nutrizionale della cirrosi ha caratteristiche specifiche e non va sovrapposta automaticamente alle strategie adottate nella malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) non avanzata.

In sintesi

• Aerobico e forza agiscono attraverso meccanismi complementari. • La massa muscolare è una componente del “terreno” metabolico. • Nella cirrosi il rischio di sarcopenia modifica priorità nutrizionali e di esercizio.

Capitolo 23 – Sonno, ritmi circadiani, stress e fegato

Orologio epatico

Il metabolismo epatico segue ritmi circadiani che coordinano espressione enzimatica, sensibilità insulinica, sintesi lipidica e produzione di glucosio. Orari irregolari, pasti notturni e turnismo possono disallineare i segnali metabolici, soprattutto se associati a riduzione del sonno e aumento dell’introito energetico.

Apnee ostruttive del sonno

Le obstructive sleep apnea (OSA), apnee ostruttive del sonno, sono frequenti in persone con obesità e possono contribuire alla malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) attraverso ipossia intermittente, stress ossidativo e insulino-resistenza. Russamento importante, sonnolenza diurna e pause respiratorie osservate richiedono valutazione specifica.

Stress e comportamento

Lo stress cronico non “intossica” direttamente il fegato nel significato semplicistico spesso attribuito al termine. Può però modificare sonno, consumo di alcol, scelte alimentari, attività fisica e asse neuroendocrino. La gestione dello stress acquista quindi valore come parte di un programma comportamentale coerente.

In sintesi

• Il fegato è un organo fortemente circadiano. • OSA e privazione di sonno possono peggiorare il terreno metabolico. • La gestione dello stress è utile quando modifica comportamenti e regolazione fisiologica.

Capitolo 24 – Nutraceutica e fitoterapia: ciò che può essere utile e ciò che richiede cautela

Principio di fondo

Nessun nutraceutico sostituisce la rimozione della causa, il controllo metabolico o le terapie specifiche. La scelta deve partire da un bersaglio definito: a esempio una carenza documentata, un'ipertrigliceridemia, uno specifico contesto di stress ossidativo, un'alterazione della dieta oppure un sintomo ben identificato. L'impiego simultaneo di molti prodotti rende più difficile valutarne efficacia e sicurezza.

Molecole di interesse

Gli acidi grassi omega-3 possono ridurre i trigliceridi e trovano indicazione soprattutto quando il problema principale è l'ipertrigliceridemia; non costituiscono un trattamento istologico specifico della steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH). La vitamina D va corretta in caso di carenza, secondo il contesto clinico, senza presentarla come terapia epatica autonoma. Colina, taurina, glicina e N-acetilcisteina hanno ruoli biochimici plausibili ma le evidenze cliniche per un impiego routinario nelle epatopatie croniche restano eterogenee.

Silimarina, curcumina, berberina, probiotici e altri prodotti hanno mostrato segnali di interesse in studi di qualità variabile ma non possiedono un ruolo universalmente definito dalle linee guida come terapia di prima linea della fibrosi o della MASH. Alcuni fitoterapici e alcune miscele dimagranti, al contrario, sono cause documentate di epatotossicità.

Quando l'integrazione è davvero integrata

Una scelta razionale collega ogni nutraceutico a un problema misurabile, ne definisce durata e obiettivo, verifica le possibili interazioni con i farmaci e stabilisce un controllo. In questo modo l'integrazione entra in un piano verificabile e non si riduce a un elenco di sostanze.

Nutraceutici: ruolo e limiti

Sostanza	Possibile razionale	Punto di cautela
Omega-3: acido eicosapentaenoico (EPA) / acido docosaesaenoico (DHA)	Riduzione dei trigliceridi; terreno cardiometabolico	Non terapia specifica della fibrosi; attenzione a dose e qualità
Vitamina D	Correzione di carenza documentata	Evitare megadosi senza monitoraggio
N-acetilcisteina	Precursore del glutatione; uso consolidato nel sovradosaggio da paracetamolo	Evidenza non sufficiente per "detox" cronico indiscriminato
Silimarina	Antiossidante/epatoprotettiva in studi eterogenei	Risultati clinici non uniformi; qualità del prodotto
Berberina	Effetti metabolici e glicolipidici	Interazioni farmacologiche e variabilità dei preparati
Curcumina	Segnali anti-infiammatori in studi preliminari	Biodisponibilità variabile; possibili interazioni
Probiotici/prebiotici	Modulazione dell'asse intestino-fegato	Effetti ceppo-specifici; non sostituiscono dieta e diagnosi

Sostanza	Possibile razionale	Punto di cautela
Colina/taurina/glicina	Ruoli fisiologici in bile, metilazione e coniugazione	Dati clinici specifici limitati; evitare extrapolazioni biochimiche eccessive

In sintesi

• Nutraceutica significa selezione, obiettivo e monitoraggio. • Omega-3: utili soprattutto per trigliceridi, non sostituiscono terapia della MASH. • I prodotti erboristici possono essere causa di danno epatico e vanno sempre dichiarati al medico.

Capitolo 25 – Farmaci, sicurezza epatica e integrazione con la terapia medica

Statine e rischio cardiovascolare

La presenza di malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) non è di per sé una controindicazione alle statine. Il rischio cardiovascolare è spesso elevato e la riduzione dell'apolipoproteina B e del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL) può essere prioritaria. Eventuali aumenti degli enzimi vanno valutati nel contesto e non devono portare automaticamente alla sospensione senza confronto medico.

Farmaci specifici per MASH

Resmetirom è un agonista selettivo del recettore beta dell'ormone tiroideo con azione prevalentemente epatica ed è autorizzato nell'Unione europea per adulti con steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH) non cirrotica e fibrosi F2–F3, in associazione a dieta ed esercizio. Semaglutide, agonista del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1), ha ricevuto nel 2026 un'autorizzazione europea specifica per MASH non cirrotica con fibrosi F2–F3. Indicazione, dose, controindicazioni e monitoraggio devono seguire la scheda tecnica e la valutazione specialistica.

Interazioni e polifarmacoterapia

Il fegato metabolizza numerosi farmaci ma un'epatopatia non modifica nello stesso modo tutte le molecole. Nelle forme avanzate possono cambiare flusso ematico, legame proteico, attività enzimatica e volume di distribuzione. Un piano integrato deve quindi comprendere la riconciliazione di farmaci, integratori, prodotti erboristici e consumo di alcol.

In sintesi

• Statine e MASLD sono compatibili nella maggior parte dei pazienti quando indicate. • Le nuove terapie per MASH sono rivolte a fenotipi definiti e non alla semplice steatosi. • Farmaci e integratori devono essere valutati insieme per evitare interazioni.

PARTE VI – PERCORSO PRATICO, MONITORAGGIO E SEGNALI D'ALLARME

Capitolo 26 – Dal dato isolato al fenotipo: percorso di valutazione integrata

Anamnesi strutturata

La valutazione inizia da sintomi, familiarità, peso e circonferenza vita, consumo di alcol, farmaci, integratori, attività fisica, sonno, comorbilità metaboliche, infezioni e precedenti interventi biliari. La domanda "quanto beve?" va tradotta in una stima concreta del tipo di bevanda, della quantità e della frequenza.

Primo livello

Il primo livello associa pannello epatico, emocromo e valutazione della funzione renale e metabolica, con ecografia quando indicata. In presenza di steatosi o fattori di rischio metabolico, il Fibrosis-4 index (FIB-4) può orientare la necessità di un secondo livello. Se prevale un pattern colestatico, l'attenzione si sposta invece su vie biliari, farmaci, autoimmunità e imaging.

Secondo livello e follow-up

Elastografia, magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), colangio-risonanza magnetica, test sierologici, genetica, endoscopia e biopsia vengono selezionati in base al quesito clinico. Il follow-up non dovrebbe ripetere indiscriminatamente tutti gli esami; dovrebbe concentrarsi sugli indicatori capaci di modificare decisioni e traiettoria del paziente.

Test eziologici di secondo livello

Gli approfondimenti non vanno richiesti come un pannello indiscriminato. La scelta dipende dal pattern, dall'età, dalla storia familiare, dall'esposizione a farmaci o alcol, dalla presenza di colestasi e dai risultati dell'imaging. Lo scopo è trasformare un'anomalia aspecifica in un quesito eziologico verificabile.

Quesito	Esami orientativi	Nota interpretativa
Epatite virale	Marcatori per virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV); altri virus secondo contesto	Sierologia e test molecolari devono seguire algoritmi specifici
Autoimmunità epatica	Immunoglobuline, autoanticorpi e profilo colestatico	Nessun singolo autoanticorpo sostituisce il quadro clinico e istologico
Sovraccarico di ferro	Ferritina, transferrina e saturazione della transferrina; genetica quando indicata	Ferritina elevata è anche proteina di fase acuta
Malattia di Wilson	Ceruloplasmina, rame urinario e altri test selezionati	Interpretazione specialistica, soprattutto nei giovani
Deficit di alfa-1-antitripsina	Dosaggio e fenotipo/genotipo quando indicato	Considerare anche manifestazioni polmonari e familiarità

Colestasi / ostruzione	Ecografia, MRCP o colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) secondo il quesito	La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) è soprattutto terapeutica

Monitoraggio consigliato, da concordare con il medico curante

Area	Parametri/esami	Quando diventano prioritari
Danno epatico	Alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), gamma-glutamil transferasi (GGT), fosfatasi alcalina (ALP), bilirubina	Alterazioni persistenti, farmaci potenzialmente epatotossici, follow-up
Funzione sintetica	Albumina, International Normalized Ratio (INR) / tempo di protrombina (PT)	Epatopatia avanzata, ittero, sospetta insufficienza epatica
Ematologico/portale	Emocromo, piastrine	Sospetta fibrosi avanzata, splenomegalia, cirrosi
Metabolico	Glicemia, emoglobina glicata (HbA1c), lipidi, apolipoproteina B (ApoB), uricemia	malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD), diabete, obesità, rischio cardiovascolare
Rene/elettroliti	Creatinina / velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), sodio, potassio, magnesio	Cirrosi, ascite, diuretici, fragilità
Ferro	Ferritina, sideremia, transferrina, saturazione transferrina	Iperferritinemia o sospetto sovraccarico
Minerale/endocrino	25-OH vitamina D, calcio, fosforo, paratormone (PTH), ormone tireostimolante (TSH) secondo quadro	Carenze, osteopenia, colestasi cronica, comorbilità
Fibrosi	Fibrosis-4 index (FIB-4) ± elastografia / Enhanced Liver Fibrosis (ELF)	MASLD a rischio o epatopatia cronica
Imaging	Ecografia ± Doppler; risonanza magnetica (RM) / MRCP se indicata	Steatosi, lesioni, colestasi, vie biliari, follow-up

In sintesi

• Il fenotipo guida gli esami, non il contrario. • Danno epatocellulare e colestasi richiedono percorsi differenti. • Il monitoraggio deve essere collegato a una decisione clinica.

Capitolo 27 – Segnali d'allarme e situazioni che richiedono valutazione rapida

Red flags

Ittero di nuova comparsa, urine molto scure e feci acoliche, febbre associata a dolore in ipocondrio destro, confusione, sonnolenza insolita, ascite rapidamente crescente, vomito ematico, feci nere, sanguinamento importante e rapido peggioramento delle condizioni generali richiedono una valutazione medica tempestiva. Il quadro complessivo stabilisce se sia necessaria l'urgenza ospedaliera.

Una marcata alterazione delle aminotransferasi, un aumento significativo dell'International Normalized Ratio (INR) non spiegato, ipoglicemia in un quadro di epatite acuta o deterioramento renale in cirrosi sono segnali che non devono essere gestiti con sola integrazione o osservazione domestica.

Dolore biliare e pancreatico

Dolore persistente intenso nel quadrante superiore destro o epigastrico, soprattutto se accompagnato da febbre, ittero o vomito, può indicare colecistite, colangite o pancreatite. La temporizzazione dell'imaging e degli esami deve essere clinica e non rinviata per tentare "detox" o rimedi casalinghi.

Segnale d'allarme

Febbre + ittero + dolore addominale può indicare colangite e richiede valutazione urgente. Confusione o sanguinamento digestivo in una persona con cirrosi richiedono ugualmente assistenza rapida.

In sintesi

• Ittero, confusione, sanguinamento e febbre con dolore biliare sono segnali importanti. • La cirrosi può scompensarsi rapidamente. • In presenza di red flags la priorità è la valutazione medica, non il trattamento integrativo.

Capitolo 28 – Una strategia di medicina del terreno realmente integrata

Ordine delle priorità

La prima priorità consiste nel rimuovere o ridurre la causa, quando possibile: alcol, farmaco responsabile, eccesso energetico, inattività, infezione trattabile, ostruzione biliare o condizione autoimmune. Il passaggio successivo riguarda il terreno biologico: peso e composizione corporea, glicemia, lipidi, sonno, micronutrienti e intestino. Interventi specifici, nutraceutici o farmacologici, trovano posto solo quando esiste un razionale misurabile.

Obiettivi misurabili

Un programma efficace definisce obiettivi verificabili: riduzione della circonferenza vita, miglioramento dei trigliceridi, aumento della forza, riduzione della steatosi o della rigidità epatica, correzione di una

carenza oppure stabilizzazione della funzione sintetica. Senza indicatori di esito, l'intervento rischia di trasformarsi in una successione di prodotti senza verifica.

Connessioni con le altre Guide

La lettura del sistema epato-biliare si collega naturalmente ai volumi dedicati a pancreas, rene, microbiota, stress ossidativo, circolazione, vitamine, omega-3, sonno, alimentazione, esercizio e composizione corporea. La coerenza della collana deriva proprio dalla possibilità di affrontare lo stesso problema da prospettive differenti mantenendo un linguaggio biochimico e fisiologico comune.

In sintesi

• Rimuovere la causa viene prima della supplementazione. • Il terreno comprende metabolismo, composizione corporea, sonno, intestino e stile di vita. • Ogni intervento deve avere un obiettivo e un monitoraggio.

Conclusioni – Il fegato come nodo di sistema

Il fegato non funziona come un organo isolato. La sua attività risente del flusso di nutrienti provenienti dall'intestino, dei segnali ormonali pancreatici, della disponibilità di acidi grassi dal tessuto adiposo, dell'utilizzo di glucosio e amminoacidi da parte del muscolo, della funzione renale, del ritmo circadiano e del contesto immunitario. Cistifellea e vie biliari aggiungono una dimensione digestiva e di segnalazione che rafforza il collegamento fra fegato, microbiota e pancreas.

Una valutazione completa distingue almeno cinque piani: eziologia, danno cellulare, colestasi, funzione sintetica e fibrosi. Separarli evita due errori opposti: considerare rassicuranti transaminasi normali in modo automatico oppure attribuire un significato patologico eccessivo a un singolo valore lievemente alterato.

La medicina del terreno trova nel sistema epato-biliare un campo particolarmente coerente, perché molti determinanti sono modificabili: adiposità viscerale, sedentarietà, qualità della dieta, sonno, alcol, farmaci e interazioni, carenze e microbiota. L'integrazione conserva il proprio significato solo quando resta collegata alla diagnosi e non la sostituisce.

Glossario

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; società scientifica epatologica statunitense.

ALP: Fosfatasi alcalina; enzima utile nel riconoscimento di un pattern colestatico ma presente anche nel tessuto osseo.

ALT: Alanina aminotransferasi; enzima di danno epatocellulare relativamente più specifico per il fegato.

ApoB: Apolipoproteina B; proteina strutturale delle lipoproteine aterogene.

APRI: Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index; indice non invasivo basato su AST e piastrine.

AST: Aspartato aminotransferasi; enzima presente nel fegato ma anche nel muscolo e in altri tessuti.

BIA: Bioimpedenziometria; tecnica indiretta per la stima della composizione corporea.

BIVA: Bioimpedenza vettoriale; interpretazione vettoriale di resistenza e reattanza per lo stato bioelettrico e di idratazione.

CAP: Controlled Attenuation Parameter; parametro elastografico usato per stimare la steatosi.

CCK: Colecistochinina; ormone intestinale che favorisce contrazione della cistifellea e secrezione pancreatica.

DHA: Acido docosaesaenoico; acido grasso omega-3 a lunga catena.

DILI: Drug-Induced Liver Injury; danno epatico indotto da farmaci o, in definizioni estese, da supplementi.

eGFR: Estimated glomerular filtration rate; velocità di filtrazione glomerulare stimata, indice della funzione renale.

ELF: Enhanced Liver Fibrosis; test sierologico basato su biomarcatori di rimodellamento della matrice.

EPA: Acido eicosapentaenoico; acido grasso omega-3 a lunga catena.

ERCP: Colangiopancreatografia retrograda endoscopica; procedura soprattutto terapeutica delle vie biliari e pancreatiche.

EUS: Endoscopic ultrasound; ecoendoscopia, metodica che combina endoscopia ed ecografia ad alta frequenza.

FIB-4: Fibrosis-4 index; score non invasivo che usa età, AST, ALT e piastrine.

FXR: Farnesoid X Receptor; recettore nucleare attivato dagli acidi biliari.

GGT: Gamma-glutamil transferasi; enzima sensibile alle alterazioni epato-biliari ma poco specifico.

GLP-1: Glucagon-like peptide 1; ormone incretinico e bersaglio farmacologico metabolico.

HbA1c: Emoglobina glicata; indicatore dell'esposizione media alla glicemia nelle settimane precedenti.

HBV: Hepatitis B virus; virus dell'epatite B.

HCC: Hepatocellular carcinoma; carcinoma epatocellulare.

HCV: Hepatitis C virus; virus dell'epatite C.

HDL: High-density lipoprotein; lipoproteina ad alta densità coinvolta nel trasporto inverso del colesterolo.

HIDA: Scintigrafia epatobiliare con derivati dell'acido iminodiacetico.

IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1; fattore di crescita prodotto in larga parte dal fegato in risposta all'ormone della crescita.

INR: International Normalized Ratio; indice standardizzato del tempo di protrombina.

LDL: Low-density lipoprotein; lipoproteina a bassa densità che trasporta colesterolo nel plasma.

LPS: Lipopolysaccharide; componente della membrana esterna dei batteri Gram-negativi.

MASH: Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; steatoepatite associata a disfunzione metabolica.

MASLD: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica.

MetALD: Categoria di malattia epatica steatosica con disfunzione metabolica e consumo alcolico rilevante secondo la nomenclatura SLD.

MRCP: Magnetic resonance cholangiopancreatography; colangio-risonanza magnetica.

OSA: Obstructive sleep apnea; apnee ostruttive del sonno.

PBC: Primary biliary cholangitis; colangite biliare primitiva.

PSC: Primary sclerosing cholangitis; colangite sclerosante primitiva.

PT: Prothrombin time; tempo di protrombina.

PTH: Parathyroid hormone; paratormone, ormone che regola il metabolismo calcio-fosforo.

RM: Risonanza magnetica; metodica di imaging senza radiazioni ionizzanti.

SCFA: Short-chain fatty acids; acidi grassi a catena corta prodotti soprattutto dalla fermentazione microbica delle fibre.

SLD: Steatotic liver disease; categoria ombrello della nuova nomenclatura delle malattie epatiche steatosiche.

TC: Tomografia computerizzata; metodica di imaging basata su raggi X.

TGR5: Takeda G protein-coupled receptor 5; recettore di membrana attivato dagli acidi biliari.

TSH: Thyroid-stimulating hormone; ormone tireostimolante ipofisario.

UGT1A1: UDP-glucuronosiltransferasi 1A1; enzima epatico che coniuga la bilirubina con acido glucuronico.

VCTE: Vibration-controlled transient elastography; elastografia transiente controllata per stimare la rigidità epatica, comunemente nota anche attraverso il nome commerciale FibroScan®.

Bibliografia

European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Journal of Hepatology. 2024;81(3):492–542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.

Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2023;77(5):1797–1835. doi:10.1097/HEP.0000000000000323.

American Association for the Study of Liver Diseases. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: practice guidance updates on resmetirom (2024) and semaglutide (2025). AASLD Practice Guidelines portal.

European Medicines Agency. Rezdiffra (resmetirom): European Public Assessment Report and product information. Conditional marketing authorisation, 2025; updated 2026.

European Medicines Agency. Kayshild (semaglutide): European Public Assessment Report and product information. Conditional marketing authorisation, 2026.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. Journal of Hepatology. 2016;65(1):146–181. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.005.

Fontana RJ, Liou I, Reuben A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. Hepatology. 2023;77(3):1036–1065. doi:10.1002/hep.32689.

Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2023;78(6):1922–1965. doi:10.1097/HEP.0000000000000466.

American Association for the Study of Liver Diseases. Practice Guidance on Primary Sclerosing Cholangitis and Cholangiocarcinoma. 2022.

American Association for the Study of Liver Diseases. Primary Biliary Cholangitis: 2021 Practice Guidance Update. Hepatology. 2022.

American Association for the Study of Liver Diseases. Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. AASLD Practice Guidelines portal.

American Association for the Study of Liver Diseases. Practice Guidelines on noninvasive liver disease assessment: blood-based, imaging-based and portal hypertension assessments. AASLD Practice Guidelines portal.

World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2024.

World Health Organization. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics. Geneva: WHO; 2022.

European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. Journal of Hepatology. 2022.

de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. Journal of Hepatology. 2022;76(4):959–974.

Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 15th ed. Elsevier; 2025.

Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 8th ed. W.H. Freeman; 2021.

European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines and guideline app: current hepatology recommendations. Accessed 2026.

American Association for the Study of Liver Diseases. Practice Guidelines by Disease. Accessed 2026.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. Journal of Hepatology. 2018;69(2):406–460.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on vascular diseases of the liver. Journal of Hepatology. 2016;64(1):179–202.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.