LYL LE GUIDE LOVE YOUR LIFE

BIOCHIMICA FUNZIONALE · MEDICINA INTEGRATA

I PARAMETRI DELLA SALUTE

Guida all'interpretazione clinica e biochimico-funzionale degli esami

Valori di riferimento, significato fisiologico, alterazioni, correlazioni metaboliche e prevenzione personalizzata

CON CASI CLINICI, SCHEMI DECISIONALI E TABELLE DI CORRELAZIONE



EMATOLOGIA E METABOLISMO DEL FERRO | METABOLISMO GLUCIDICO E LIPIDICO | FUNZIONE EPATICA E RENALE | SISTEMA ENDOCRINO E VITAMINE | METABOLISMO OSSEO E MINERALI | RISCHIO CARDIOVASCOLARE E INFIAMMAZIONE | COMPOSIZIONE CORPOREA E FUNZIONALITÀ

GIOVANNI CHETTA

I PARAMETRI DELLA SALUTE

Enciclopedia di interpretazione clinica e biochimico-funzionale degli esami

Giovanni Chetta

Edizione unificata dei quattro volumi · Ottobre 2026

Le Guide Love Your Life · Biochimica funzionale e medicina integrata

L’opera è organizzata in quattro parti tematiche, seguite da un glossario generale, un indice analitico aggiornabile e una bibliografia consolidata. La numerazione delle pagine è unica e continua.

Le informazioni hanno finalità scientifico-divulgative. I valori di riferimento sono specifici del metodo e del laboratorio e non sostituiscono diagnosi, prescrizioni o il giudizio del medico curante.

Guida alla lettura

Un intervallo di riferimento descrive la distribuzione dei risultati in una popolazione selezionata; non coincide necessariamente con una soglia diagnostica o con un obiettivo terapeutico. Lo stesso valore può assumere significati differenti secondo età, sesso, gravidanza, sintomi, terapia e metodo di laboratorio.

Ogni capitolo collega quattro livelli: funzione fisiologica, qualità del campione, interpretazione clinica e condizioni che possono modificare realmente o apparentemente il risultato. Le schede di preparazione al prelievo indicano quando un digiuno, un orario, un intervallo farmacologico o l'astensione dall'esercizio sono essenziali oppure soltanto utili alla confrontabilità.

Convenzione comune ai quattro volumi: i termini «valore di riferimento», «soglia decisionale» e «obiettivo terapeutico» non sono intercambiabili. I marcatori meno standardizzati sono trattati per il loro significato fisiologico e per i limiti d'impiego, non come pannelli di screening universale. Glossario generale e indice analitico cumulativo si trovano nel Volume IV.

Il percorso di lettura distingue esami di uso consolidato, approfondimenti specialistici indicati in contesti selezionati e marcatori ancora prevalentemente di ricerca. L'esistenza commerciale di un test non dimostra che la sua prescrizione modifichi le decisioni cliniche o migliori gli esiti di salute.

Il glossario del presente volume contiene definizioni cliniche e biochimiche, non soltanto sigle. Nel volume conclusivo dell'opera sarà predisposto anche un glossario generale alfabetico cumulativo e un indice analitico trasversale. I richiami bibliografici numerici rinviano alle fonti raccolte nella Bibliografia. Il capitolo «L'Autore» è riportato dal Master della collana, senza modifiche al testo, alla foto e all'impaginazione interna.

Le citazioni numeriche riportano la parte di provenienza (per esempio [III-2]) e rinviano alla bibliografia unica alla fine dell'opera. Le figure schematiche non rappresentano misurazioni sperimentali, salvo diversa indicazione.

Sommario generale

Guida alla lettura 2

PARTE I 11

1. Come interpretare correttamente un risultato 11

1.1 Dalla misurazione alla decisione 11

1.2 Valore di riferimento, limite decisionale e obiettivo clinico 11

1.3 Variabilità biologica e confronto nel tempo 11

1.4 Interferenze: alterazioni reali e risultati falsati 12

1.5 Biotina: interferenza da non trascurare 12

1.6 Emolisi, lipemia, ittero e contaminazione 13

1.7 Condizioni generali di prelievo 13

1.8 Quando il laboratorio deve essere ricontattato 14

1.9 La probabilità prima del test 14

1.10 Farmaci, nutrienti e metodiche: tre meccanismi distinti 14

1.10.1 Tre controlli prima di ripetere un esame discordante 15

1.11 Il parametro intracellulare non è automaticamente superiore 15

2. Emocromo: cellule del sangue e loro dinamica 16

2.1 L'emocromo non è un unico parametro 16

2.2 Emoglobina ed ematocrito 16

2.3 Volume corpuscolare medio, MCH, MCHC e RDW 16

2.4 Reticolociti: il midollo risponde? 17

2.5 Leucociti e formula differenziale 18

2.6 Piastrine, MPV e striscio periferico 18

2.7 Preparazione e interferenze dell'emocromo 18

2.8 Interpretazione integrata e segnali d'allarme 19

Caso ragionato – microcitosi non ancora anemica 19

Caso ragionato – anemia con reticolociti bassi 19

2.9 Morfologia eritrocitaria: quando lo striscio cambia la domanda 20

2.10 Emolisi biologica e preanalitica: distinguere i piani 20

2.11 Intervalli orientativi: come usarli correttamente 21

3. Metabolismo del ferro: disponibilità, deposito e regolazione 22

3.1 Il ferro tra utilità e potenziale tossicità 22

3.2 Ferritina: deposito e proteina di fase acuta 22
3.3 Sideremia, transferrina, TIBC e saturazione 23
3.4 Epcidina e ferroportina: il centro regolatorio 23
3.5 sTfR e indici della disponibilità midollare 24
3.6 Pattern interpretativi: tre situazioni differenti 24
3.7 Alimentazione, esercizio e strategie correttive 25
3.8 Preparazione per il pannello marziale 25
Caso ragionato – ferritina alta con ferro poco disponibile 25
Caso ragionato – ferritina bassa senza anemia 26
3.9 Ferritina e sovraccarico: evitare diagnosi affrettate 26
3.10 Ferro, funzione renale e infiammazione cronica 26
3.11 Ferritina e prestazione fisica 27
3.12 Interpretazione sequenziale del pannello marziale 27
3.13 Valori orientativi e trappole delle unità 27
4. Bioenergetica e metabolismo muscolare 29
4.1 Che cosa possiamo misurare davvero 29
4.2 Lattato: origine, trasporto e utilizzo 29
4.3 Piruvato e rapporto lattato/piruvato 29
4.4 CK: danno muscolare, esercizio e farmaci 30
4.5 AST, ALT e LDH dopo esercizio 30
4.6 Carnitina libera, totale ed esterificata 31
4.7 Acilcarnitine: leggere i pattern, non solo i numeri 32
4.8 Acido valproico, carnitina e ammoniemia 32
4.9 Corpi chetonici, aminoacidi e acidi organici 33
4.10 Coenzima Q10 plasmatico: limiti del test 33
4.11 Preparazione dei principali esami energetici 33
Caso ragionato – transaminasi e CK dopo palestra 33
Caso ragionato – sonnolenza in trattamento con valproato 34
4.12 Lattato elevato: differenziale fisiologico e patologico 34
4.13 CK, mioglobina e rischio renale 35
4.14 Carnitina primaria e secondaria: due contesti distinti 35
4.15 Interpretazione e priorità degli esami specialistici 35

4.16 Confrontabilità nel tempo e valori orientativi 35
4.17 Gerarchia delle evidenze nei marcatori energetici 36
5. Casi integrati e metodo operativo....36
5.1 Quando il valore normale non basta....36
5.2 Quando il contesto cambia l'interpretazione 36
5.3 Checklist prima di interpretare un referto....36
5.4 Cosa non possiamo concludere....37
Appendice A – Preparazione rapida ai prelievi 38
Appendice B – Indice rapido dei parametri trattati 39
PARTE II....41
1. Metabolismo glucidico: omeostasi e misurazione 41
1.1 Dal glucosio alle risposte cellulari 41
1.2 Glicemia a digiuno, soglie diagnostiche e conferma....41
1.3 Emoglobina glicata (HbA1c): che cosa misura 42
1.4 Curva orale da carico di glucosio (OGTT) 43
1.5 Insulinemia basale e HOMA-IR....44
1.6 C-peptide, funzione β-cellulare e diagnosi differenziale....44
1.7 Fruttosamina, albumina glicata e monitoraggio continuo....45
1.8 Esercizio fisico, stress, sonno e farmaci 45
2. Metabolismo lipidico, lipoproteine e rischio cardiovascolare 46
2.1 Il colesterolo non è una molecola patologica 46
2.2 Colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi 47
2.3 Colesterolo non-HDL e lipoproteine residue....48
2.4 Apolipoproteina B (ApoB) 48
2.5 Lipoproteina(a): Lp(a)....49
2.6 LDL ossidate (oxLDL)....51
2.7 LDL piccole e dense, numero LDL-P e profili avanzati....52
2.8 Omega-3 eritrocitari e profilo degli acidi grassi 52
2.9 Condizioni di prelievo e principali interferenze lipidiche....53
2.10 Prevenzione e terapia: distinguere esami da interventi 53
3. Infiammazione: proteine di fase acuta e segnali sistemici....55
3.1 Una risposta fisiologica, non un numero 55

3.2 Proteina C-reattiva ultrasensibile (PCR-us, hs-CRP) 55
3.3 Velocità di eritrosedimentazione (VES) 56
3.4 Fibrinogeno: ponte tra infiammazione e coagulazione 56
3.5 Ferritina, albumina, leucociti e rapporto neutrofili/linfociti 56
3.6 Procalcitonina, IL-6 e marcatori specialistici 57
4. Coagulazione, fibrinolisi e rischio trombotico 58
4.1 Dall'emostasi primaria alla fibrina 58
4.2 Tempo di protrombina (PT) e INR 58
4.3 Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) 59
4.4 D-dimero: quando è utile e quando inganna 59
4.5 Antitrombina, proteine C e S, anticorpi antifosfolipidi 60
5. Stress ossidativo e sistemi antiossidanti 61
5.1 Specie reattive: un segnale anche fisiologico 61
5.2 F_2-isoprostani: perossidazione lipidica 62
5.3 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG) 62
5.4 Glutatione ridotto, ossidato e rapporto GSH/GSSG 62
5.5 Carbonili proteici, MDA e attività enzimatiche 64
5.6 d-ROMs, capacità antiossidante totale e limiti dei pannelli commerciali 64
5.7 Interventi sullo stile di vita e interpretazione prudente 64
6. Preparazione agli esami e qualità del risultato 66
6.1 Quando ripetere un valore inatteso 67
6.2 Assunzione di biotina, terapie e nutraceutici 67
7. Casi pratici di interpretazione integrata 68
7.1 Glicemia normale e insulina elevata: che cosa sappiamo? 68
7.2 HbA1c discordante con glicemia 69
7.3 LDL-C apparentemente non elevato e ApoB elevata 69
7.4 Lp(a) molto elevata con LDL-C relativamente bassa 69
7.5 PCR-us aumentata dopo sforzo o infezione 69
7.6 D-dimero positivo: perché non equivale a trombosi 70
7.7 oxLDL, GSH/GSSG o 8-OHdG alterati senza altri dati 70
PARTE III 71
1. Fegato e vie biliari: lettura integrata degli esami 71

1.1 Che cosa significa «esami di funzionalità epatica» 71
1.2 Fosfatasi alcalina (ALP): fisiologia biochimica e origini 71
1.3 ALP ossea e mineralizzazione: pirofosfato, fosfato e vitamina B6 72
1.4 ALP aumentata: ragionare prima sulla provenienza 73
1.5 ALP persistentemente ridotta: non sottovalutare il dato 74
Approfondimento: dalla cinetica enzimatica alla misura di laboratorio 74
Approfondimento: ALP bassa e diagnosi differenziale 75
Approfondimento: ALP, GGT e marcatori di turnover non sono intercambiabili 75
1.6 ALP: interferenze, condizioni di prelievo e monitoraggio 76
1.7 GGT: significato epatobiliare e metabolismo del glutatione 76
1.8 ALT e AST: due transaminasi, diverse sorgenti 76
1.9 Allenamento intenso: il caso delle transaminasi di origine muscolare 77
1.10 Bilirubina, albumina, PT/INR e punteggi di fibrosi 77
2. Rene: filtrazione, albuminuria e omeostasi 79
2.1 Perché creatinina e albuminuria non sono intercambiabili 79
2.2 Creatinina ed eGFR basato sulla creatinina 79
2.3 Cistatina C ed eGFR combinato 80
2.4 Albuminuria: rapporto albumina/creatinina urinaria (ACR) 80
Approfondimento: perché due equazioni possono discordare 81
2.5 Urea, uricemia, esame urine e sedimento 81
2.6 Elettroliti urinari e frazioni di escrezione: indicazioni e limiti 81
3. Minerali, elettroliti e misure intracellulari 83
3.1 Omeostasi minerale: regolazione e compartimenti 83
3.2 Magnesio: biochimica, ATP e interazioni ioniche 83
3.3 Magnesio sierico totale 83
3.4 Magnesio eritrocitario (Mg RBC): approfondimento specialistico 84
Approfondimento: protocollo analitico del Mg eritrocitario 85
Approfondimento: carenza vera, redistribuzione e decisioni di intervento 85
3.5 Magnesio ionizzato e magnesio urinario 86
3.6 Potassio sierico e pseudoiperkaliemia 86
3.7 Sodio, cloro e bicarbonato 86
3.8 Calcio totale, calcio ionizzato e albumina 87

3.9 Fosfato e metabolismo minerale 87
3.10 Zinco, rame, ceruloplasmina, selenio e iodio 87
3.11 Litio: elemento chimico e farmaco 88
4. Vitamine e metabolismo dei gruppi metilici 90
4.1 Vitamina D: distinguere lo stato dal metabolita attivo 90
Approfondimento: rischio da eccesso e supplementazione vitaminica 91
4.2 Vitamina B12, olotranscobalamina e acido metilmalonico 91
4.3 Folati, vitamina B6 e omocisteina: due vie collegate 91
4.4 Vitamine B1, B2, B3 e coenzimi: quando dosarle 92
4.5 Biotina: vera vitamina, falsa alterazione di molti immunodosaggi 92
4.6 Vitamine A, E, K e C: quando il dosaggio è indicato 93
5. Metabolismo osseo e marcatori di rimodellamento 94
5.1 Due processi accoppiati: formazione e riassorbimento 94
5.2 P1NP e β-CTX-I: prelievo e variabilità biologica 94
Approfondimento: variabilità preanalitica di CTX e P1NP 95
5.3 DXA, T-score, Z-score e Trabecular Bone Score 95
5.4 PTH, vitamina D, fosforo e calciuria nel metabolismo osseo 95
6. Preparazione al prelievo: quadro pratico per parametro 97
6.1 Biotina, emolisi, attività fisica e raccolta urinaria: quattro controlli prima di interpretare 97
7. Casi clinico-didattici integrati 99
7.1 ALP elevata con GGT normale e dolore osseo 99
7.2 ALP bassa, PLP alto e fratture da stress 99
7.3 AST/ALT aumentate dopo esercizio 99
7.4 Mg normale e Mg RBC basso 99
7.5 Creatinina elevata in sportivo che assume creatina 99
7.6 Litio: controllo eseguito al momento sbagliato 100
PARTE IV 101
1. Ormoni e medicina di laboratorio: principi interpretativi 101
1.1 Un valore ormonale non è una funzione d'organo 101
1.2 Variabilità biologica, interferenze e intervalli 101
2. Asse tiroideo e indagini endocrine della tiroide 102
2.1 TSH e FT4: la coppia fondamentale 102

2.2 FT3 e T3 totale: quando servono 103
2.3 Anti-TPO, anti-tireoglobulina e TRAb 103
2.4 Tireoglobulina, calcitonina e rT3 103
2.5 Levotiroxina, tempistica dei controlli e biotina 104
3. Surreni, cortisolo, renina e ormoni neuroendocrini 105
3.1 Cortisolo basale e ACTH 105
3.2 Cortisolo salivare notturno, test al desametasone e cortisolo libero urinario 107
3.3 Aldosterone, renina e rapporto ARR 108
3.4 DHEA-S, androgeni surrenalici, 17-OH-progesterone e metanefrine 108
3.5 Prolattina, macroprolattina, IGF-1 e melatonina 108
4. Ormoni sessuali, fertilità e transizioni endocrine 109
4.1 Testosterone totale, SHBG e testosterone libero 109
4.2 Estradiolo, progesterone, FSH e LH 110
4.3 Prolattina, AMH, inibina B e ormoni specialistici 110
4.4 DHT, DHEA-S e ormoni sessuali nella composizione corporea 110
5. Apparato digerente, pancreas, mucosa e microbiota 111
5.1 Il quesito clinico prima del pannello fecale 111
5.2 Calprotectina e lattoferrina fecali 111
5.3 Elastasi pancreatica fecale 112
5.4 Lipasi e amilasi nel sangue 112
5.5 Screening sierologico per celiachia 113
5.6 Helicobacter pylori e breath test 113
5.7 Zonulina, acidi grassi fecali e profili commerciali del microbiota 114
6. Composizione corporea e misure clinico-funzionali 114
6.1 Dai dati biochimici alla capacità funzionale 114
6.2 BIA, BIVA e BIS: differenze reali 115
6.3 Angolo di fase: interpretazione senza scorciatoie 116
6.4 Massa cellulare, acqua intracellulare e comparabilità delle stime 116
6.5 Handgrip, forza, cammino e VO_2max 117
6.6 Pressione, frequenza cardiaca, HRV e sonno 117
7. Marcatori specialistici e uso appropriato dei test 119
7.1 Il valore di un test specialistico dipende dal quesito 119

7.2 PSA e condizioni di campionamento 119
7.3 Gas ematici, lattato e equilibrio acido-base 119
7.4 Autoanticorpi e test immunologici 119
7.5 Test genetici e biomarcatori emergenti 120
8. Monitoraggio farmacologico e interferenze complesse 120
8.1 La concentrazione dipende dal momento del prelievo 120
8.2 Litio sierico e litio eritrocitario (Li RBC): richiamo integrativo 120
8.3 Acido valproico: totale, libero e carnitina 121
8.4 Carbamazepina, digossina e altri farmaci a stretto indice terapeutico 121
8.5 Interferenze da integratori, esercizio e modalità di raccolta 122
9. Condizioni ideali per prelievi e test: prontuario operativo 122
9.1 Quando un risultato deve essere ripetuto 123
10. Casi clinico-didattici di interpretazione integrata 124
10.1 TSH soppresso con FT4 elevata in persona che assume biotina 124
10.2 Cortisolo basso dopo trattamento con prednisone 124
10.3 Testosterone apparentemente basso in soggetto con sonno insufficiente 124
10.4 Calprotectina elevata durante gastroenterite 124
10.5 Angolo di fase diminuito dopo edema 124
10.6 Valproato e sonnolenza anomala 125
10.7 Pressione elevata, potassio basso e ARR 125
Glossario generale alfabetico 126
Bibliografia generale 136
Indice analitico generale 141
L'Autore 145

Il sommario è costruito sui livelli Titolo 1 (parti e sezioni finali), Titolo 2 (capitoli) e Titolo 3 (sottocapitoli).

PARTE I

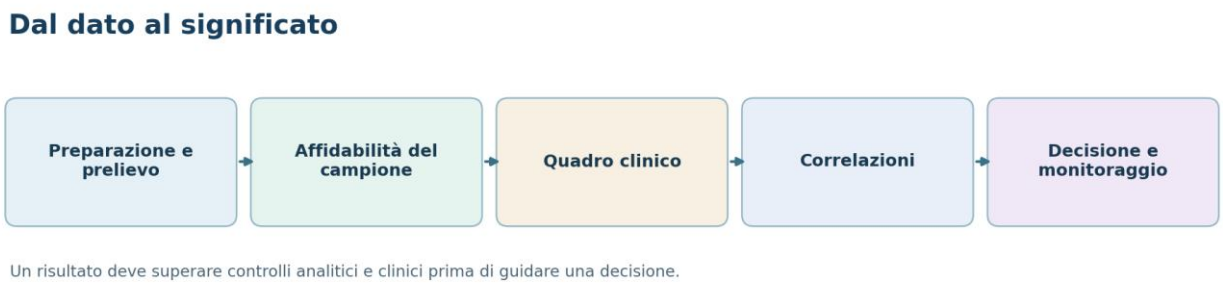
Ematologia, ferro e bioenergetica

1. Come interpretare correttamente un risultato

1.1 Dalla misurazione alla decisione

Un risultato di laboratorio acquista significato soltanto se si conoscono il quesito clinico, la persona esaminata, la qualità del campione e il metodo utilizzato. La concentrazione misurata può variare per ragioni biologiche oppure tecniche; prima di formulare una conclusione, è necessario separare questi due piani. Il confronto con esami precedenti eseguiti in condizioni simili costituisce spesso un'informazione più solida della semplice posizione del valore nell'intervallo di riferimento.

Un risultato esterno all'intervallo non equivale automaticamente a malattia; un risultato interno non la esclude. Nei controlli ripetuti conta anche la differenza rispetto alla storia individuale. Per valutarla occorre considerare variabilità biologica, imprecisione analitica, intervallo tra i prelievi ed eventuali cambiamenti di laboratorio.



Percorso di interpretazione: il controllo delle condizioni del prelievo precede il ragionamento clinico.

1.2 Valore di riferimento, limite decisionale e obiettivo clinico

Concetto	Che cosa significa	Errore da evitare
Intervallo di riferimento	Generalmente comprende il 95% della popolazione di riferimento selezionata.	Identificarlo automaticamente con il confine tra salute e malattia.
Soglia decisionale	Valore associato a una scelta diagnostica o clinica definita da evidenze e linee guida.	Utilizzare una soglia non pertinente alla popolazione o al metodo.
Obiettivo terapeutico	Intervallo o valore proposto per una persona con una specifica condizione clinica.	Applicarlo indistintamente a tutte le persone.
Valore critico	Risultato che richiede comunicazione rapida e valutazione tempestiva.	Attendere un controllo di routine in presenza di pericolo clinico.

1.3 Variabilità biologica e confronto nel tempo

I parametri soggetti a forti oscillazioni circadiane, alimentari, ormonali o legate all'esercizio richiedono protocolli quanto più possibile omogenei. Una differenza tra due risultati può derivare da variabilità biologica o analitica, non necessariamente da un cambiamento clinicamente

importante. Quando disponibile, il laboratorio può utilizzare la differenza critica o Reference Change Value (RCV) per interpretare le serie temporali.

Nell'interpretazione longitudinale si annotano data, ora, digiuno, terapie, integratori, esercizio fisico recente, infezioni intercorrenti e metodo utilizzato. È preferibile confrontare misure ottenute dallo stesso laboratorio, soprattutto per test meno standardizzati.

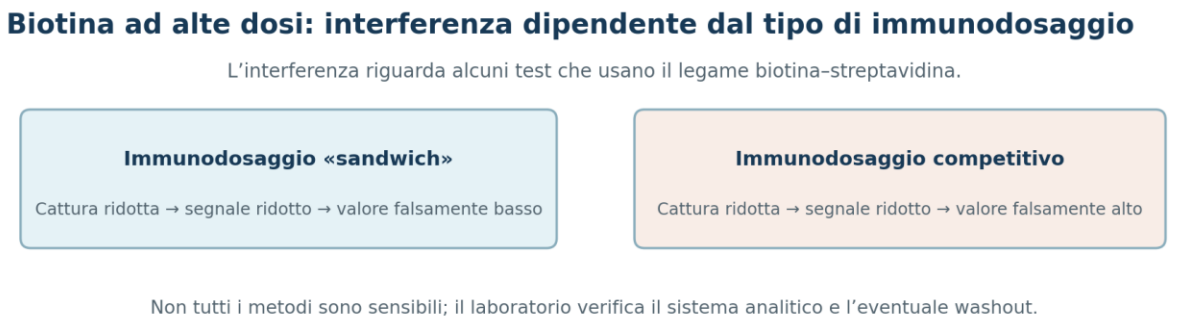
1.4 Interferenze: alterazioni reali e risultati falsati

Situazione	Esempio	Conseguenza pratica
Variazione biologica reale	Allenamento intenso con aumento di creatinchinasi (CK), AST e talvolta ALT.	Il risultato è reale ma la sua origine può essere muscolare.
Interferenza analitica	Biotina ad alte dosi in immunodosaggi basati su biotina-streptavidina.	Il risultato può essere falsamente alto o basso a seconda del test.
Errore preanalitico	Emolisi da prelievo traumatico con aumento spurio di potassio e lattato deidrogenasi (LDH).	Valutare indice di emolisi e opportunità di ripetizione.
Condizione del campione	Lattato analizzato in ritardo o campione non trattato correttamente.	Possibile incremento post-prelievo per metabolismo cellulare.
Farmaco o integrazione	Somministrazione recente di ferro orale prima della sideremia.	Possibile difficoltà nel confronto con controlli precedenti.

1.5 Biotina: interferenza da non trascurare

La biotina è una vitamina idrosolubile coinvolta in diverse reazioni carbossilasiche. Nei soggetti che assumono supplementi ad alte dosi, può interferire con immunodosaggi che usano il sistema biotina-streptavidina. Nei test "sandwich" il segnale può diminuire e produrre risultati falsamente bassi; nei test competitivi l'effetto può essere opposto. Non tutti i metodi sono vulnerabili.

Sono stati descritti risultati fuorvianti per ormoni tiroidei, TSH, PTH, troponina e altri analiti, secondo metodo e produttore. L'indicazione pratica è registrare la dose e l'ora dell'ultima assunzione e consultare il laboratorio quando un risultato non concorda con il quadro clinico. Le raccomandazioni di sospensione dipendono dal test e dalla dose: per 5–10 mg la guida AACC indica almeno 8 ore per alcuni test, ma per altri possono essere necessarie fino a 72 ore o più; per dosi terapeutiche molto elevate la preparazione va concordata con lo specialista. [I-5]



Interferenza da biotina: nei test sandwich il risultato può essere falsamente basso, nei competitivi falsamente alto. Direzione ed entità dipendono dal metodo. [I-5]

Un esempio è un quadro apparentemente ipertiroideo con TSH basso e FT4 elevata in assenza di concordanza clinica. Prima di diagnosticare o modificare la terapia occorre verificare tipo di immunodosaggio, supplementazione recente e possibili interferenze. La troponina falsamente bassa rappresenta un rischio ancora maggiore quando viene utilizzata per valutare un sospetto evento cardiaco acuto. [I-5]

Per dosi di biotina pari a 5–10 mg/die, il documento AACC indica un'attesa minima di otto ore prima dei prelievi potenzialmente interferiti; alcuni metodi richiedono fino a 72 ore e le dosi terapeutiche molto elevate possono richiedere una gestione più lunga. La funzione renale può modificarne l'eliminazione. Questi intervalli non sono una prescrizione di sospensione autonoma: il laboratorio deve verificare quale dosaggio sia effettivamente sensibile e il curante deve essere informato [I-5].

Dose o situazione	Indicazione operativa	Precisazione
Biotina 5–10 mg/die	Il documento ADLM/AACC indica almeno 8 ore dall'ultima assunzione come intervallo minimo per alcuni test.	Diversi dosaggi richiedono un intervallo maggiore, anche fino a 72 ore.
Biotina ≥100 mg/die	Può richiedere almeno 72 ore, salvo controindicazioni alla sospensione.	Valutare funzionalità renale e indicazione terapeutica.
Test urgente, specialmente troponina	Segnalare immediatamente l'assunzione al laboratorio.	Non ritardare la valutazione urgente solo per un washout.

1.6 Emolisi, lipemia, ittero e contaminazione

L'emolisi libera contenuti intracellulari nel plasma o nel siero. Potassio, LDH e AST sono particolarmente suscettibili; anche altri risultati possono risentire dell'interferenza ottica o chimica. La lipemia può alterare tecniche fotometriche o introdurre effetti di volume; un'elevata bilirubina può interferire con metodi specifici. La contaminazione da anticoagulanti, inclusi sali di EDTA, può provocare combinazioni analitiche apparentemente paradossali, come potassio elevato e calcio ridotto.

Quando il referto segnala un indice di emolisi elevato, non si corregge il valore a intuito. Si considera l'entità dell'interferenza e, se il risultato è clinicamente importante, si richiede un nuovo campione secondo la procedura del laboratorio.

1.7 Condizioni generali di prelievo

Fattore	Indicazione orientativa	Nota
Digiuno	Richiesto per alcuni test, non per tutti.	Non imporre 12 ore indistintamente; acqua generalmente consentita.
Orario	Mantenere orari simili nei controlli seriali.	Essenziale per diversi ormoni; meno per l'emocromo.
Esercizio	Evitare sforzi insolitamente intensi prima di CK e altri enzimi.	Gli effetti possono durare giorni; dopo sforzi estremi anche oltre una settimana.
Farmaci	Non sospendere autonomamente.	Registrare nome, dose, ultima assunzione.
Integratori	Annotare biotina, ferro, creatina, carnitina e altri supplementi.	L'interferenza dipende dal parametro e dal metodo.

Fattore	Indicazione orientativa	Nota
Postura e riposo	Seguire il protocollo richiesto.	Rilevante per renina/aldosterone, proteine e alcuni ormoni.
Idratazione	Evitare disidratazione e variazioni marcate dell'assunzione di liquidi.	La correzione forzata può essere controproducente.

1.8 Quando il laboratorio deve essere ricontattato

Un risultato improvvisamente incompatibile con la condizione della persona, una combinazione di analiti biologicamente incongrua, un cambiamento del metodo o un campione segnalato come emolizzato giustificano un confronto con il laboratorio. Valori critici o segni clinici di urgenza richiedono invece valutazione medica immediata: la verifica di una possibile interferenza non deve ritardare l'assistenza.

1.9 La probabilità prima del test

Sensibilità e specificità descrivono il comportamento di un test in popolazioni definite. Il valore predittivo positivo dipende invece anche dalla probabilità pre-test, cioè da quanto la condizione sia plausibile prima dell'esame. Per questo un test poco specifico, richiesto senza indicazione clinica, può produrre più falsi allarmi che diagnosi utili. I marcatori tumorali e gli esami specialistici richiedono particolare prudenza quando vengono proposti come controlli generici.

La decisione di eseguire un test deve rispondere a una domanda: quale ipotesi vogliamo confermare o escludere e in che modo il risultato cambierà la scelta successiva? Se non esiste una risposta credibile, può essere preferibile non misurare il parametro.

1.10 Farmaci, nutrienti e metodiche: tre meccanismi distinti

Esposizione	Meccanismo	Possibile esempio
Biotina ad alte dosi	Interferenza con alcuni immunodosaggi.	TSH e PTH falsamente bassi con talune metodiche; FT4 falsamente alto in altre.
Creatina	Cambia il metabolismo della creatina e, secondo dose/formulazione, può influire sulla creatinina.	Interpretazione della creatinina in soggetti che praticano sport.
Valproato	Effetto farmacologico reale su vie metaboliche e ciclo dell'urea.	Ammoniemia e metabolismo della carnitina.
Ferro orale	Modifica dell'esposizione recente dell'analita, non interferenza chimica obbligatoria.	Sideremia e saturazione non confrontabili in condizioni molto diverse.
Glucocorticoidi	Risposta fisiologica e distribuzione cellulare modificate.	Neutrofilia da demarginazione; effetti sulla glicemia.
Emolisi preanalitica	Rilascio del contenuto delle cellule nel campione.	LDH, potassio e AST spurie rispetto al sangue in vivo.

1.10.1 Tre controlli prima di ripetere un esame discordante

Prima di ordinare un nuovo pannello occorre verificare la corrispondenza fra numero riportato e unità di misura, il campione impiegato e l'eventuale presenza di un'avvertenza del laboratorio. Un

valore discordante può essere un evento biologico transitorio, un errore preanalitico oppure un'interferenza dovuta al metodo. La ripetizione ha senso quando viene definita la condizione da modificare o controllare.

Per gli esami seriati è utile documentare se il cambiamento supera la combinazione della variabilità analitica e biologica individuale. Il Reference Change Value (RCV) formalizza questo confronto ma richiede dati robusti sul metodo e sul parametro; non è una soglia clinica universale. [I-8]

1.11 Il parametro intracellulare non è automaticamente superiore

Il sangue contiene compartimenti differenti. Il plasma rappresenta l'ambiente extracellulare, gli eritrociti quello di una popolazione cellulare specializzata e altri tessuti hanno contenuti intracellulari diversi. Il magnesio eritrocitario e il litio eritrocitario, che saranno affrontati nei volumi dedicati, mostrano perché un dosaggio cellulare non debba essere interpretato come lettura diretta del muscolo, del cervello o dell'intero organismo.

Per un test specialistico occorre chiedere se esistano metodo standardizzato, intervalli di riferimento validati, robusta riproducibilità e soprattutto prove che l'informazione aggiuntiva migliori una decisione clinica. L'interesse fisiologico può essere grande anche quando quest'ultimo requisito manca.

2. Emocromo: cellule del sangue e loro dinamica

2.1 L’emocromo non è un unico parametro

L’emocromo combina misure della linea eritrocitaria, leucocitaria e piastrinica. Ogni compartimento descrive una funzione diversa: trasporto dei gas, difesa immunitaria ed emostasi primaria. L’interpretazione deve collegare concentrazioni assolute, indici cellulari, tendenze nel tempo e sintomi; non è sufficiente individuare le voci contrassegnate con un asterisco.



Schema semplificato dell’eritropoiesi. I reticolociti rappresentano la produzione recente del midollo osseo.

2.2 Emoglobina ed ematocrito

L’emoglobina (Hb) è la proteina dei globuli rossi che lega e trasporta l’ossigeno. La sua concentrazione dipende dalla massa eritrocitaria ma anche dal volume plasmatico. Un’emodiluizione può ridurre l’Hb senza una perdita proporzionale di eritrociti; la disidratazione può produrre l’effetto contrario. L’ematocrito (Hct) esprime la frazione volumetrica occupata dagli eritrociti e non misura direttamente il volume di sangue circolante.

Le soglie diagnostiche dell’anemia variano con età, sesso, gravidanza, altitudine e altre condizioni. Per adulti non gravidi si utilizzano comunemente Hb <13 g/dL negli uomini e <12 g/dL nelle donne; le raccomandazioni OMS 2024 precisano le classificazioni per le diverse popolazioni. Non si devono impiegare i limiti dell’adulto in pediatria o gravidanza. [I-1]

Parametro	Significato	Quando aumenta	Quando diminuisce
Hb	Capacità di trasporto dell’ossigeno espressa come concentrazione.	Emoconcentrazione, eritrocitosi, adattamento all’ipossia.	Anemia, emodiluizione, perdita ematica.
Hct	Quota volumetrica eritrocitaria.	Disidratazione, aumento della massa eritrocitaria.	Anemia, espansione del volume plasmatico.
RBC	Numero di eritrociti per unità di volume.	Alcune emoglobinopatie microcitiche, eritrocitosi.	Ridotta produzione, perdita, emolisi.

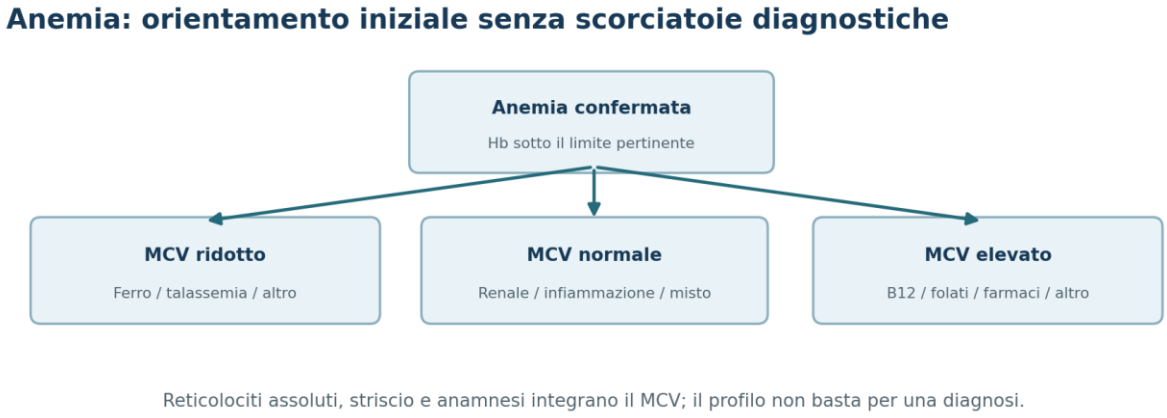
2.3 Volume corpuscolare medio, MCH, MCHC e RDW

Il volume corpuscolare medio (MCV) indica la dimensione media degli eritrociti; permette una prima classificazione in microcitosi, normocitosi e macrocitosi. L’emoglobina corpuscolare media

(MCH) descrive il contenuto medio di Hb per eritrocita, mentre la concentrazione corpuscolare media (MCHC) esprime la sua densità media nella cellula.

L'ampiezza di distribuzione eritrocitaria (RDW) rappresenta la variabilità dimensionale degli eritrociti. Può aumentare quando coesistono popolazioni cellulari differenti, per esempio durante il recupero da una carenza o in una carenza mista di ferro e vitamine B. Un MCV normale non esclude pertanto un disturbo nutrizionale. Le variazioni di RDW non identificano, da sole, una diagnosi.

Pattern	Ipotesi da esaminare	Verifiche utili
MCV basso + RDW alto	Carenza di ferro frequente ma non esclusiva.	Ferritina, saturazione transferrina, PCR; anamnesi.
MCV basso + RBC relativamente alto	Possibile tratto talassemico.	Studi del ferro ed eventuale valutazione emoglobinopatie.
MCV alto	B12/folati, farmaci, epatopatie, ipotiroidismo, reticolocitosi.	Reticolociti, B12, folati, TSH e striscio se indicato.
MCV normale + Hb bassa	Anemia precoce, infiammazione, malattia renale o cause miste.	Reticolociti, ferro, eGFR, contesto clinico.



Orientamento iniziale nell'anemia. Il volume corpuscolare medio restringe le ipotesi ma non sostituisce reticolociti, striscio e anamnesi.

La microcitosi può suggerire carenza di ferro o tratto talassemico; un MCV normale non esclude una carenza iniziale, una combinazione di cause o un disturbo della produzione midollare. La macrocitosi può dipendere da deficit vitaminici ma anche da reticolocitosi, farmaci, alcol ed epatopatie. La forma dell'algoritmo è dunque orientativa e non equivale a un test diagnostico.

2.4 Reticolociti: il midollo risponde?

I reticolociti sono giovani eritrociti ancora dotati di residui di RNA. Il loro numero assoluto è spesso più utile della semplice percentuale. In caso di anemia, una reticolocitosi suggerisce una risposta midollare a perdita o distruzione dei globuli rossi; una risposta inappropriatamente bassa orienta verso una produzione insufficiente. L'indice di produzione reticolocitaria richiede correzioni legate all'ematocrito e non deve essere interpretato senza il contesto.

L'emoglobina reticolocitaria, riportata come RET-He o CHr secondo lo strumento, descrive la disponibilità di ferro per l'eritropoiesi recente. Può essere utile soprattutto quando ferritina e infiammazione rendono meno immediata la diagnosi, ma intervalli e cut-off dipendono dalla piattaforma. [2,3]

2.5 Leucociti e formula differenziale

Il numero totale di leucociti include sottopopolazioni biologicamente diverse. Neutrofili e monociti contribuiscono soprattutto alla risposta innata; linfociti T, B e cellule natural killer partecipano alla risposta adattativa e alla sorveglianza immunitaria; eosinofili e basofili intervengono anche nelle risposte allergiche e parassitarie. I valori assoluti sono generalmente più informativi delle sole percentuali.

Parametro	Possibili associazioni	Cosa chiedersi
Neutrofili	Infezione batterica, stress acuto, glucocorticoidi; neutropenia da farmaci o altre cause.	Febbre, terapie, andamento, conta assoluta.
Linfociti	Risposte virali, condizioni immunologiche, effetti farmacologici.	Persistenza, età, clinica e sottopopolazioni se necessarie.
Monociti	Infiammazione e convalescenza, fra numerose altre condizioni.	Persistenza e alterazioni concomitanti.
Eosinofili	Allergie, parassitosi, reazioni a farmaci, altri quadri.	Sintomi, anamnesi ed entità dell'aumento.
Basofili	Reazioni immunologiche e rare condizioni ematologiche.	Entità, persistenza e alterazioni dell'emocromo.

Il rapporto neutrofili/linfociti (NLR) è stato studiato come marcatore aspecifico di infiammazione e prognosi in diverse condizioni. Le sue variazioni risentono però di infezioni, farmaci, stress e altri fattori: non va trasformato in un indice diagnostico universale.

2.6 Piastrine, MPV e striscio periferico

Le piastrine partecipano all'emostasi primaria e alla comunicazione con l'endotelio e le cellule immunitarie. La conta può diminuire per ridotta produzione, aumentata distruzione, consumo o sequestro splenico. La trombocitosi può essere reattiva, anche in presenza di carenza di ferro o infiammazione, oppure derivare da patologie ematologiche.

Il volume piastrinico medio (MPV) può suggerire aspetti del turnover piastrinico ma risente del tempo dal prelievo, dell'anticoagulante e dello strumento. Lo striscio periferico conserva valore quando i dati automatizzati non sono coerenti, quando compaiono cellule atipiche o quando occorre escludere aggregati piastrinici che simulano una piastrinopenia.

2.7 Preparazione e interferenze dell'emocromo

Condizione	Indicazione
Digiuno	Generalmente non necessario se si esegue soltanto l'emocromo; verificare eventuali esami associati.

Condizione	Indicazione
Orario	Non esiste un orario unico obbligatorio; nei controlli seriati è utile mantenere condizioni simili.
Posizione e idratazione	Variazioni di plasma possono modificare Hb e Hct; evitare condizioni di marcata disidratazione.
Attività fisica	Sforzi intensi possono modificare temporaneamente leucociti e concentrazioni per emoconcentrazione.
Anticoagulante	In genere sangue intero con EDTA; rispettare riempimento e miscelazione della provetta.
Conservazione	Tempi di analisi e conservazione influenzano soprattutto alcuni indici cellulari: seguire il laboratorio.
Farmaci	Glucocorticoidi e altri trattamenti possono modificare formula e conte cellulari; documentare le terapie.

2.8 Interpretazione integrata e segnali d'allarme

L'emocromo è un punto di partenza. Anemia associata a dispnea importante, dolore toracico, sincope o sanguinamento richiede valutazione tempestiva. Lo stesso vale per febbre in presenza di neutropenia significativa, piastrinopenia accompagnata da sanguinamenti o rilevazione di cellule anomale. La semplice ripetizione dopo settimane non è una risposta sufficiente a queste situazioni.

Caso ragionato – microcitosi non ancora anemica

Donna adulta con stanchezza e mestruazioni abbondanti. Emoglobina al limite inferiore, MCV in lieve riduzione e RDW aumentato.

Riscontro	Interpretazione o verifica
MCV ridotto	Valutare carenza di ferro, tratto talassemico e altre cause di microcitosi.
RDW aumentato	Suggerisce eterogeneità dimensionale, senza valore diagnostico isolato.
Hb quasi normale	Non esclude carenza di ferro prima dell'anemia manifesta.

Ragionamento: Il comportamento combinato degli indici può anticipare la manifestazione di una franca anemia. La storia mestruale orienta ma non sostituisce la valutazione diagnostica.

Accertamenti da concordare con il medico curante: Concordare emocromo, ferritina, TSAT ed eventuale PCR; indagare la causa delle perdite secondo il contesto clinico.

Caso ragionato – anemia con reticolociti bassi

Uomo di età avanzata con anemia normocitica persistente e assenza di segni di sanguinamento manifesto.

Riscontro	Interpretazione o verifica
Hb ridotta	Anemia da caratterizzare e non attribuire automaticamente all'età.

Riscontro	Interpretazione o verifica
Reticolociti assoluti bassi	Risposta produttiva midollare insufficiente rispetto al grado di anemia.
MCV normale	Non esclude carenza di ferro, disfunzione renale o cause miste.

Ragionamento: Una risposta reticolocitaria inadeguata fa considerare difetti produttivi, infiammazione cronica, malattia renale, carenze e patologie del midollo.

Accertamenti da concordare con il medico curante: Valutazione medica con studi del ferro, funzione renale, B12/folati, striscio e approfondimenti mirati.

2.9 Morfologia eritrocitaria: quando lo striscio cambia la domanda

La morfologia dei globuli rossi può rivelare anisocitosi, poichilocitosi, policromasia, cellule bersaglio, schistociti e altre anomalie. Queste osservazioni non sono intercambiabili con gli indici medi dell'analizzatore. A esempio, la comparsa di schistociti in un quadro clinico compatibile può orientare verso un processo microangiopatico che richiede valutazione rapida, mentre le cellule bersaglio possono comparire in diverse emoglobinopatie e malattie epatiche.

Il significato dipende dalla qualità dello striscio, dall'esperienza del lettore e dalla contemporanea valutazione di piastrine, Hb, LDH, bilirubina e funzione renale. Una morfologia anomala isolata non dovrebbe essere trasformata in una diagnosi senza confronto con il laboratorio.

2.10 Emolisi biologica e preanalitica: distinguere i piani

L'emolisi biologica comporta distruzione dei globuli rossi nell'organismo e può associarsi a reticolocitosi, aumento della bilirubina indiretta e della LDH, riduzione dell'aptoglobina e altri reperti. L'emolisi della provetta avviene invece dopo il prelievo e può falsare numerosi risultati senza implicare una reale anemia emolitica. La sola presenza di plasma rosato o di un indice di emolisi elevato non dimostra dunque una patologia emolitica.

Nel sospetto clinico di emolisi è opportuno integrare storia farmacologica, eventuale ittero, urine scure, reticolociti, bilirubina frazionata, LDH, aptoglobina e striscio. Gli esami immunoematologici dipendono dall'ipotesi specifica.



Emolisi biologica e preanalitica: alcuni marcatori possono cambiare in entrambe, ma il meccanismo e il significato clinico sono diversi.

L’aptoglobina diminuita può sostenere un’emolisi intravascolare nel contesto adatto, ma è influenzabile anche da epatopatie e stati infiammatori. Per contro, una provetta emolizzata può risultare non interpretabile per potassio, LDH e alcuni enzimi anche quando il paziente non presenta emolisi patologica. Il giudizio deve fondarsi sull’indice di emolisi e sulle procedure adottate dal laboratorio.

2.11 Intervalli orientativi: come usarli correttamente

Nella tabella seguente sono riportati esempi frequenti di intervalli per adulti, non soglie universali. Gli intervalli del laboratorio sono prioritari, soprattutto per età, gravidanza, tecnica di misura e popolazione. Il numero di eritrociti e il contenuto di Hb variano anche con caratteristiche individuali e condizioni emodinamiche.

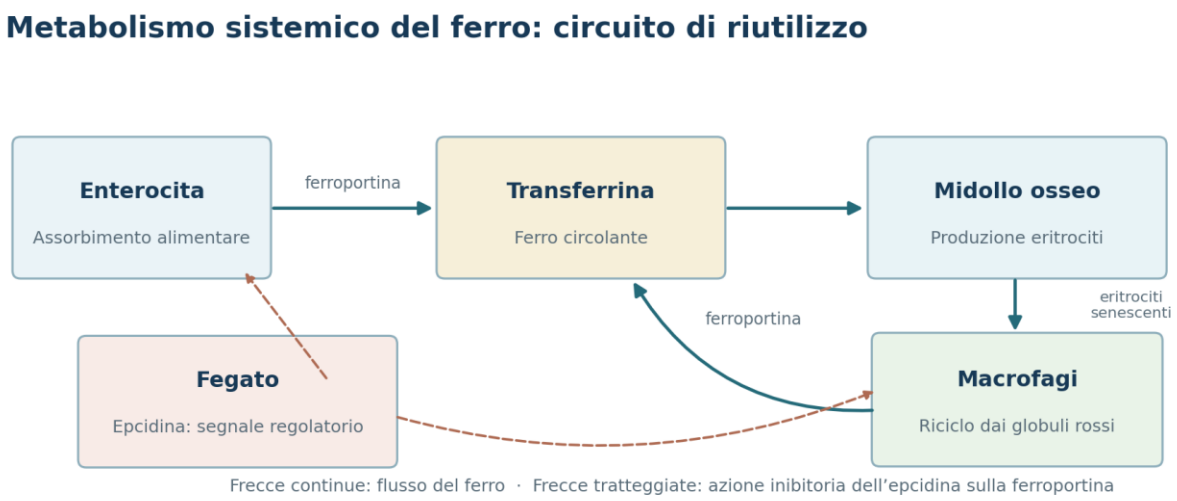
Parametro	Intervallo orientativo adulto	Nota
MCV	Circa 80–100 fL	Limiti lievemente diversi secondo laboratorio.
MCH	Circa 27–33 pg	Da correlare a MCV e Hb.
MCHC	Circa 32–36 g/dL	Differisce tra metodi e apparecchi.
Leucociti	Circa 4–10 × 10^9/L	Lettura delle sottopopolazioni assolute.
Piastrine	Circa 150–450 × 10^9/L	Possibili varianti negli intervalli locali.
RDW	Intervallo metodo-dipendente	Valutare se RDW-CV o RDW-SD.
Reticolociti	Intervallo metodo/età-dipendente	Preferire la conta assoluta nell’anemia.

3. Metabolismo del ferro: disponibilità, deposito e regolazione

3.1 Il ferro tra utilità e potenziale tossicità

Il ferro è indispensabile per l'emoglobina, la mioglobina, le proteine ferro-zolfo e numerosi enzimi della respirazione cellulare. La sua capacità di partecipare a reazioni di ossidoriduzione rende necessaria una regolazione rigorosa. La quantità di ferro libero deve rimanere minima: nell'organismo, trasporto, deposito e riciclo dipendono soprattutto da transferrina, ferritina, macrofagi ed epcidina.

La maggior parte del ferro impiegato quotidianamente per produrre eritrociti deriva dal riciclo di cellule senescenti, non dall'assorbimento intestinale giornaliero. La perdita cronica di sangue, l'assorbimento insufficiente, l'aumento del fabbisogno e l'infiammazione possono alterare il bilancio con meccanismi differenti. [I-13]



Il ferro viene assorbito, trasportato, impiegato nel midollo e riciclato; l'epcidina regola la disponibilità sistemica.

3.2 Ferritina: deposito e proteina di fase acuta

La ferritina è un complesso proteico che immagazzina ferro in forma relativamente sicura. La concentrazione sierica riflette spesso le riserve corporee, ma aumenta anche come proteina di fase acuta. Una ferritina bassa è molto suggestiva di esaurimento dei depositi; una ferritina normale o elevata non garantisce invece un bilancio del ferro adeguato quando coesistono infiammazione, malattia epatica o altre condizioni.

Nella pratica clinica, una ferritina inferiore a 15 µg/L è altamente specifica per depositi esauriti e valori inferiori a circa 30 µg/L suggeriscono frequentemente riduzione delle riserve; la scelta delle soglie varia però secondo età, gravidanza e contesto infiammatorio. Le linee guida BSG osservano che una soglia di circa 45 µg/L può migliorare la sensibilità in determinati percorsi diagnostici. I valori non vanno usati come regole universali. [2,4]

La ferritina molto elevata richiede un ragionamento distinto: può dipendere da infiammazione, sofferenza epatica, sindromi metaboliche, infezioni, patologie ematologiche oppure sovraccarico

di ferro. Per quest'ultimo, la saturazione della transferrina e l'anamnesi sono spesso più informative di una singola misura della ferritina.

3.3 Sideremia, transferrina, TIBC e saturazione

La sideremia misura la concentrazione di ferro circolante legato prevalentemente alla transferrina. Varia con fattori biologici e preanalitici; per questo non basta a definire una carenza. La transferrina è la principale proteina plasmatica di trasporto del ferro, mentre la capacità totale legante del ferro (TIBC) esprime la capacità potenziale di legame. La saturazione della transferrina (TSAT) stima la frazione dei siti occupati, combinando sideremia e capacità legante.

La TSAT si calcola comunemente come 100 × sideremia/TIBC, purché le unità siano compatibili. Valori bassi suggeriscono una disponibilità limitata di ferro circolante ma vanno letti insieme a ferritina, quadro infiammatorio e malattie croniche. Una TSAT persistentemente elevata può richiedere accertamenti sul sovraccarico marziale, secondo il contesto clinico.

Parametro	Interpretazione essenziale	Limite principale
Ferritina	Stima dei depositi; molto utile se bassa.	Aumenta con infiammazione e danno epatico.
Sideremia	Ferro circolante al momento del prelievo.	Variabilità biologica e con assunzione recente di ferro.
Transferrina	Proteina di trasporto, spesso aumentata nella carenza assoluta.	Può diminuire con infiammazione, malnutrizione ed epatopatie.
TIBC	Capacità potenziale di legare ferro.	Dipende dalla transferrina e dal metodo.
TSAT	Quota percentuale di transferrina occupata.	Richiede valori coerenti e interpretazione nel contesto.

3.4 Epcidina e ferroportina: il centro regolatorio

L'epcidina è un ormone peptidico prodotto prevalentemente dal fegato. Legandosi alla ferroportina, ne favorisce l'internalizzazione e la degradazione; così riduce il rilascio di ferro dagli enterociti e dai macrofagi. La sua produzione cresce in presenza di ferro elevato e di diversi segnali infiammatori, mentre tende a ridursi quando aumentano il fabbisogno eritropoietico o la carenza di ferro.

In alcune anemie associate a infiammazione, il ferro è presente nei depositi ma diventa poco accessibile al midollo: è la cosiddetta restrizione funzionale. Il dosaggio dell'epcidina può chiarire meccanismi fisiopatologici in contesti specialistici ma non è ancora un esame di primo livello standardizzato per ogni paziente. [2,3]

Quando l'epcidina aumenta, la ferroportina viene internalizzata e degradata: diminuisce così il passaggio del ferro dagli enterociti e dai macrofagi al plasma. In presenza di infiammazione, il ferro può risultare scarsamente disponibile per l'eritropoiesi anche con riserve non esaurite. Una ferritina elevata con TSAT bassa richiede quindi una lettura diversa da quella di una ferritina bassa con TSAT ridotta.

3.5 sTfR e indici della disponibilità midollare

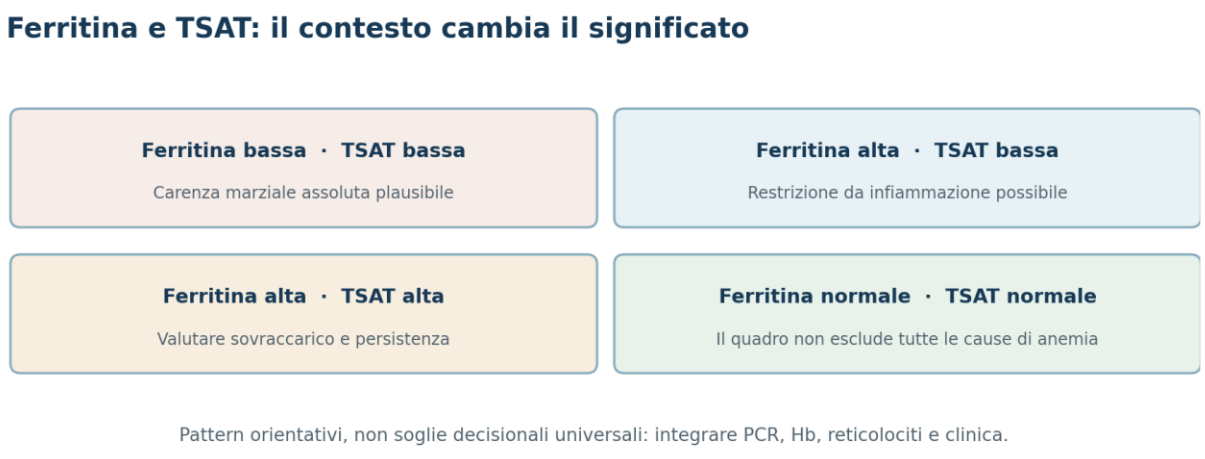
Il recettore solubile della transferrina (sTfR) deriva dal recettore cellulare espresso soprattutto dalle cellule eritroidi. La sua concentrazione tende ad aumentare quando cresce la richiesta cellulare di ferro, ma risente anche dell'intensità dell'eritropoiesi. Il rapporto sTfR/log ferritina può aiutare in casi selezionati, con intervalli dipendenti dal metodo.

Il contenuto di emoglobina reticolocitaria rappresenta invece una finestra sulle ultime giornate di produzione dei globuli rossi. Nei pazienti con malattia renale cronica o infiammazione, può contribuire alla valutazione della disponibilità di ferro per l'eritropoiesi. Non sostituisce l'anamnesi o l'identificazione della causa della carenza. [2,3]

3.6 Pattern interpretativi: tre situazioni differenti

Profilo	Ferritina	TSAT	CRP/PCR	Ipotesi principale
Carenza marziale assoluta	Bassa	Spesso bassa	Variabile	Depositi impoveriti, ricercare causa delle perdite o malassorbimento.
Restrizione da infiammazione	Normale o alta	Spesso bassa	Spesso elevata	Ferro sequestrato e meno disponibile per l'eritropoiesi.
Possibile sovraccarico	Spesso elevata	Può essere elevata	Variabile	Valutare persistenza, fegato, familiarità ed eventuali cause genetiche.

La tabella descrive tendenze e non algoritmi diagnostici esaustivi. Quando ferritina e TSAT risultano discordanti, la prima operazione è verificare infiammazione, funzioni d'organo, farmaci, trasfusioni e qualità del campione.



Combinazioni orientative di ferritina e saturazione della transferrina (TSAT). Nessun riquadro costituisce una diagnosi autonoma.

La ferritina può aumentare come reagente di fase acuta anche quando la disponibilità marziale è insufficiente. Per questo una TSAT bassa in presenza di ferritina normale-alta non deve essere

trattata come il semplice contrario della carenza assoluta. Il confronto richiede esame clinico, PCR, indici eritrocitari, funzione renale e valutazione delle possibili perdite. [2,3]

3.7 Alimentazione, esercizio e strategie correttive

Il ferro alimentare comprende forme eme e non eme con biodisponibilità diversa. La vitamina C alimentare favorisce l'assorbimento del ferro non eme in determinati pasti, mentre fitati e alcune sostanze possono ridurlo; i reali effetti dipendono dall'alimentazione complessiva. Una terapia marziale non dovrebbe essere proposta automaticamente a fronte di stanchezza o ferritina normale senza definire la causa.

L'attività fisica abituale influenza fabbisogno, volume plasmatico e metabolismo marziale; negli sport di resistenza possono contribuire microperdite e altre componenti. Dopo esercizi particolarmente intensi alcuni marcatori infiammatori possono cambiare temporaneamente. Prima di attribuire un'anomalia a una patologia cronica, occorre conoscere il carico di allenamento recente.

L'obiettivo dell'intervento è correggere la causa: perdita ematica, malassorbimento, infiammazione o apporto insufficiente. Negli uomini e nelle donne in postmenopausa con nuova anemia sideropenica non spiegata, la valutazione delle possibili perdite gastrointestinali assume particolare importanza. [I-2]

3.8 Preparazione per il pannello marziale

Esame	Condizione pratica	Attenzione
Ferritina	Il digiuno non è generalmente indispensabile.	Interpretare con PCR, malattie intercorrenti e funzione epatica.
Sideremia / TSAT	Spesso preferibile prelievo mattutino e condizioni standardizzate; seguire le istruzioni locali.	Registrare l'ultima dose di ferro e non modificare la terapia senza accordo.
Transferrina / TIBC	Non richiedono di norma un protocollo speciale isolato.	Considerare stato infiammatorio ed epatico.
sTfR / RET-He	Protocollo dipendente dal metodo; per RET-He è richiesto campione emocromocitometrico idoneo.	Interpretazione con cut-off del laboratorio.
Epcidina	Esame specialistico, protocolli variabili.	Orario, digiuno, infiammazione e metodo influenzano la lettura.

Caso ragionato – ferritina alta con ferro poco disponibile

Persona con malattia infiammatoria cronica, anemia lieve e sideremia ridotta; la ferritina non è diminuita.

Riscontro	Interpretazione o verifica
Ferritina normale-alta	Non prova che il ferro sia accessibile al midollo.
TSAT ridotta	Suggerisce limitata disponibilità circolante.
PCR elevata	Rende plausibile una componente infiammatoria.

Ragionamento: La combinazione può indicare restrizione funzionale del ferro; una carenza assoluta concomitante resta possibile.

Accertamenti da concordare con il medico curante: Confrontare indici eritrocitari, reticolociti, trend e contesto; concordare eventuali accertamenti e terapia con il curante.

Caso ragionato – ferritina bassa senza anemia

Persona asintomatica con Hb normale ma ferritina marcatamente ridotta in misure ripetute.

Riscontro	Interpretazione o verifica
Hb normale	La concentrazione emoglobinica può essere conservata inizialmente.
Ferritina bassa	Suggerisce riduzione dei depositi.
MCV e RDW	Possono essere ancora normali oppure mostrare cambiamenti iniziali.

Ragionamento: La perdita delle riserve precede spesso lo sviluppo di anemia sideropenica conclamata.

Accertamenti da concordare con il medico curante: Ricercare la causa della carenza, valutare dieta e perdite; l'eventuale supplementazione va inserita in un percorso clinico.

3.9 Ferritina e sovraccarico: evitare diagnosi affrettate

Un aumento della ferritina non coincide con un aumento del ferro circolante né con una condizione genetica di accumulo. Obesità viscerale, infiammazione cronica, consumo di alcol, epatopatie e altri processi possono elevare la ferritina. La TSAT persistentemente elevata, la familiarità, gli enzimi epatici e la storia delle trasfusioni aiutano a selezionare gli approfondimenti, tra cui eventuali indagini genetiche o strumentali ordinate dal medico.

L'emocromatosi ereditaria è una possibilità clinica distinta dall'iperferritinemia aspecifica. Il percorso diagnostico richiede criteri definiti e non può derivare dalla sola presenza di un valore fuori intervallo. Anche i protocolli terapeutici, come il salasso, non dovrebbero essere desunti da una tabella divulgativa.

3.10 Ferro, funzione renale e infiammazione cronica

Nella malattia renale cronica possono coesistere ridotta produzione di eritropoietina, infiammazione e disponibilità marziale insufficiente. In alcuni soggetti i depositi non sono esauriti ma il ferro non raggiunge adeguatamente il midollo, anche per effetti dell'epcidina. Si crea un quadro in cui ferritina e TSAT devono essere lette con obiettivi e protocolli propri del contesto nefrologico.

I cut-off impiegati nei pazienti con malattia renale cronica o in terapia con agenti stimolanti l'eritropoiesi non sono sovrapponibili senza cautela a quelli degli adulti sani. La relazione tra RET-He, TSAT, ferritina ed eGFR può orientare la valutazione ma non prescrive da sola il trattamento.

3.11 Ferritina e prestazione fisica

Durante le attività di resistenza, la disponibilità di ferro può assumere particolare importanza per eritropoiesi e metabolismo ossidativo. Tuttavia, affaticamento e riduzione della prestazione restano sintomi aspecifici. Anche l'espansione del volume plasmatico dell'atleta può determinare concentrazioni di Hb inferiori rispetto a quelle precedenti senza riduzione proporzionale della massa eritrocitaria.

L'allenamento intenso può modificare temporaneamente il metabolismo del ferro tramite segnali infiammatori ed epcidina. Per i controlli seriati è utile registrare carico di lavoro, eventuali gare, alimentazione recente e integrazione. La correzione di una vera carenza è ragionevole; l'assunzione indiscriminata di ferro in assenza di indicazione espone invece a rischi evitabili.

L'esercizio acuto può modificare anche l'epcidina: nelle ricerche su sportivi è frequente un aumento dopo circa 3–6 ore, con variabilità legata al carico di lavoro e alle riserve di ferro. Questo non giustifica un orario universale di assunzione del ferro valido per tutti né consente di dedurre l'efficienza di assorbimento da una singola misura dell'epcidina. [I-11]

Nel monitoraggio di atleti con risultati discordanti è utile annotare almeno le ultime 48–72 ore di allenamento intenso, eventuali competizioni e integrazioni. Per le prove specialistiche, soprattutto l'epcidina, devono prevalere le istruzioni del laboratorio e la coerenza con i prelievi precedenti.

3.12 Interpretazione sequenziale del pannello marziale

- Confermare se esista anemia e caratterizzarla mediante Hb, MCV, RDW e reticolociti.
- Analizzare la ferritina: un valore basso sostiene la riduzione dei depositi; un valore normale o alto richiede contestualizzazione.
- Valutare TSAT e sideremia insieme alla transferrina; non isolare una misura fortemente variabile.
- Ricercare i possibili fattori infiammatori mediante clinica, PCR e altri elementi disponibili.
- Considerare epatopatie, funzione renale, perdite ematiche, malassorbimento e terapie.
- Riservare sTfR, RET-He, epcidina e altri marcatori ai casi in cui aggiungano realmente informazione.
- Definire con il curante causa, eventuale terapia e modalità del successivo controllo.

3.13 Valori orientativi e trappole delle unità

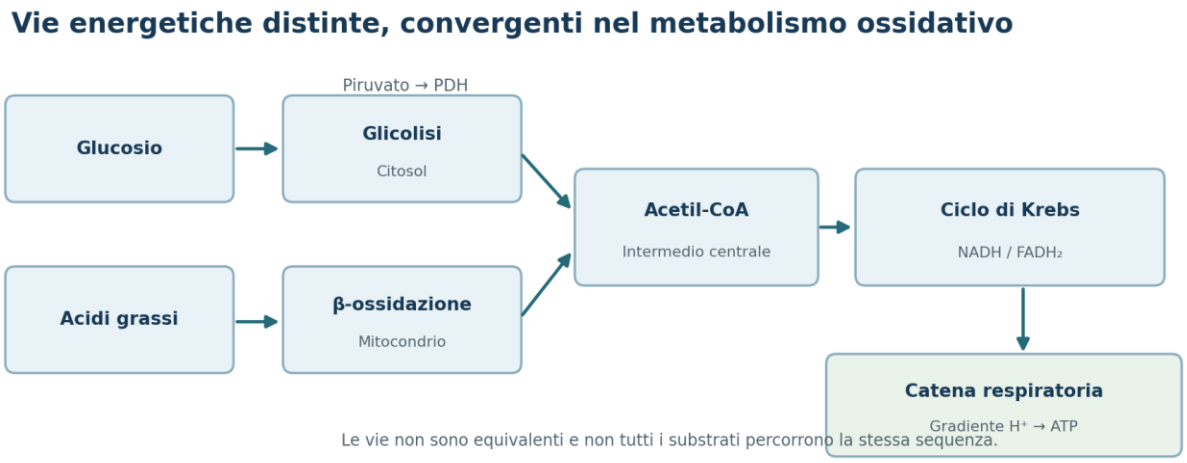
Parametro	Indicazione di massima	Precisazione
Ferritina	<15 µg/L: depositi verosimilmente esauriti nell'adulto sano.	Il quadro infiammatorio modifica la sensibilità del cut-off.
Ferritina	<30 µg/L: spesso compatibile con riserve ridotte.	Valutare età, gravidanza e contesto.
TSAT	<20%: spesso indica disponibilità ridotta.	Valori soglia e significato variano per patologia.
Sideremia	µg/dL o µmol/L	Non confrontare numeri senza conversione corretta.

Parametro	Indicazione di massima	Precisazione
Ferritina	ng/mL e µg/L numericamente equivalenti	Non confondere la ferritina con la sideremia.
Transferrina	g/L, mg/dL o TIBC indiretta	Formule e fattori conversione dipendono dalle unità.

4. Bioenergetica e metabolismo muscolare

4.1 Che cosa possiamo misurare davvero

Il metabolismo energetico comprende glicolisi, ossidazione degli acidi grassi, ciclo degli acidi tricarbossilici e fosforilazione ossidativa. Le misure ematiche e urinarie ne mostrano soltanto frammenti. È scorretto interpretare un singolo valore di lattato, CK o carnitina come una misura diretta della funzione mitocondriale generale. Gli esami vanno scelti in funzione di una precisa domanda clinica, non per costruire un generico “punteggio energetico”.



Principali vie energetiche: i marcatori di laboratorio riflettono passaggi o conseguenze differenti dei processi cellulari.

4.2 Lattato: origine, trasporto e utilizzo

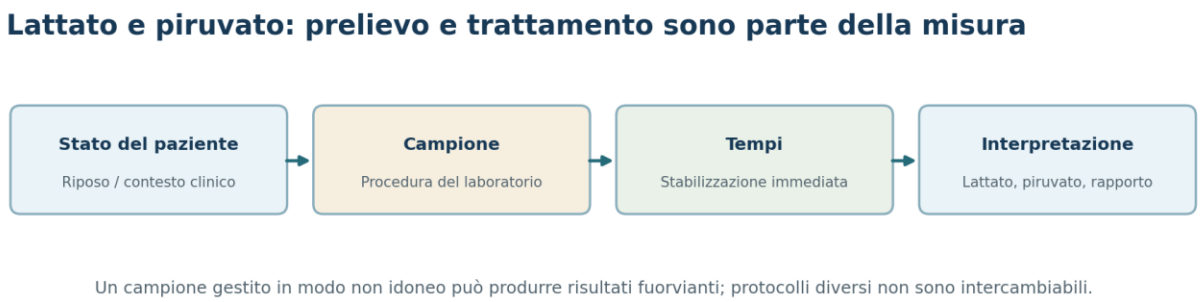
Il lattato si forma dal piruvato mediante la lattato deidrogenasi (LDH), con rigenerazione di NAD+ necessaria alla glicolisi. Non è semplicemente un prodotto di scarto: può essere utilizzato come substrato energetico da muscoli, cuore e altri tessuti e trasportato tra compartimenti cellulari. L’aumento ematico deriva da un equilibrio modificato fra produzione e smaltimento.

Il lattato può elevarsi durante esercizio intenso, convulsioni, ipoperfusione, alcune condizioni farmacologiche e metaboliche o in presenza di campione gestito impropriamente. Una misura elevata non diagnostica da sola un difetto mitocondriale. In presenza di acidosi, ipotensione o deterioramento clinico la valutazione deve essere urgente.

4.3 Piruvato e rapporto lattato/piruvato

Il piruvato rappresenta uno snodo fra glicolisi, gluconeogenesi, reazioni anaplerotiche e metabolismo ossidativo. Il rapporto lattato/piruvato può offrire elementi sullo stato redox citosolico in contesti specialistici; è però sensibile a condizioni di raccolta, tempi di trattamento del campione, perfusione e metabolismo in corso. L’interpretazione è appropriata soprattutto in percorsi metabolici dedicati.

Per questi esami il laboratorio deve indicare provetta, raffreddamento o deproteinizzazione quando richiesti e tempi massimi di consegna. La prolungata permanenza delle cellule nel campione può produrre modificazioni rilevanti e compromettere l’interpretazione.



Il protocollo di campionamento è decisivo per lattato e piruvato, in particolare nei test specialistici del rapporto L/P. [I-12]

Il piruvato può risultare inattendibile se la stabilizzazione non è eseguita con precisione. I protocolli non sono equivalenti: per alcuni metodi vengono richiesti tubi speciali preraffreddati e immediata deproteinizzazione; altri pannelli validati utilizzano plasma e una procedura diversa. Il prelievo deve quindi essere organizzato preventivamente con il laboratorio esecutore. [I-12]

4.4 CK: danno muscolare, esercizio e farmaci

La creatinchinasi (CK) catalizza il trasferimento reversibile di un gruppo fosfato tra fosfocreatina e ADP, contribuendo ai sistemi di tamponamento energetico del muscolo. Nel sangue, un aumento della CK segnala soprattutto rilascio cellulare da tessuto muscolare danneggiato o sottoposto a stress, senza identificare automaticamente la causa.

La CK può crescere in modo marcato dopo esercizio eccentrico o insolito, traumatismi, convulsioni, miopatie e farmaci, comprese alcune terapie ipolipemizzanti. Interpretarla richiede anamnesi di allenamento, sintomi, creatinina, urine e andamento temporale. In caso di dolori muscolari intensi, debolezza importante o urine scure, occorre escludere tempestivamente una rabdomiolisi.

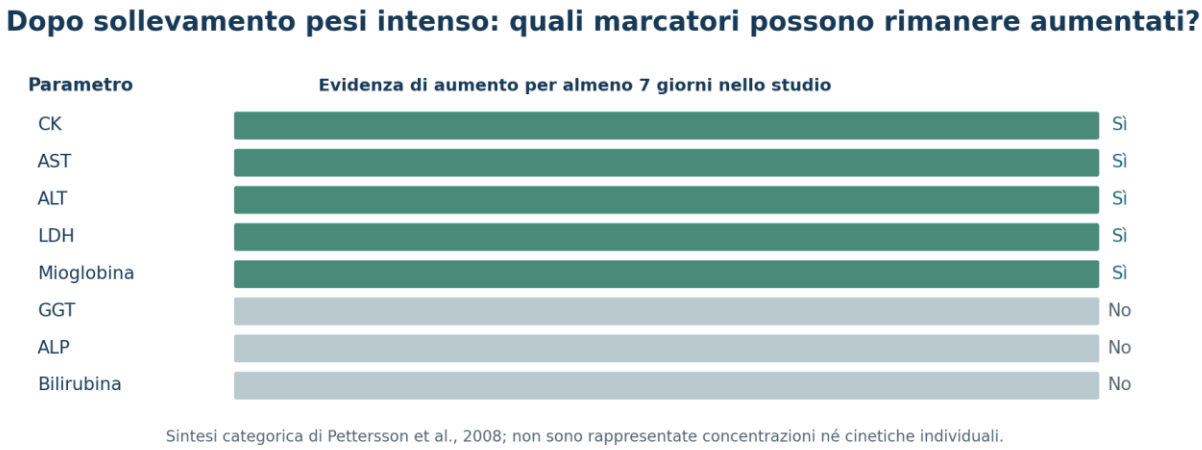
4.5 AST, ALT e LDH dopo esercizio

Aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT) vengono spesso considerate “enzimi epatici”, ma sono presenti anche in altri tessuti e l’AST è particolarmente rappresentata nel muscolo. Dopo esercizio intenso, CK, LDH, AST e ALT possono aumentare insieme. Uno studio su uomini sani ha documentato aumenti protratti per almeno sette giorni dopo sollevamento pesi intenso, mentre gamma-glutamiltransferasi (GGT), fosfatasi alcalina (ALP) e bilirubina sono rimaste in genere nei limiti. [I-6]

L’assenza di aumento della GGT può sostenere, ma non dimostrare, l’origine muscolare. In presenza di transaminasi persistentemente elevate, sintomi, colestasi o altri reperti, deve essere valutata anche una possibile patologia epatica. Non attribuire automaticamente al muscolo un rialzo marcato delle transaminasi.

Riscontro	Possibile lettura	Verifica
CK alta dopo allenamento insolito	Possibile rilascio muscolare.	Sintomi, creatinina, urine, trend, distanza dall’esercizio.
AST/ALT alte + CK alta	Possibile contributo muscolare.	GGT, bilirubina, anamnesi, ripetizione se appropriata.

Riscontro	Possibile lettura	Verifica
LDH alta isolata	Parametro molto aspecifico.	Emolisi del campione, emocromo, tessuti coinvolti.
CK alta + urine scure	Possibile grave danno muscolare.	Valutazione medica tempestiva, non semplice controllo differito.



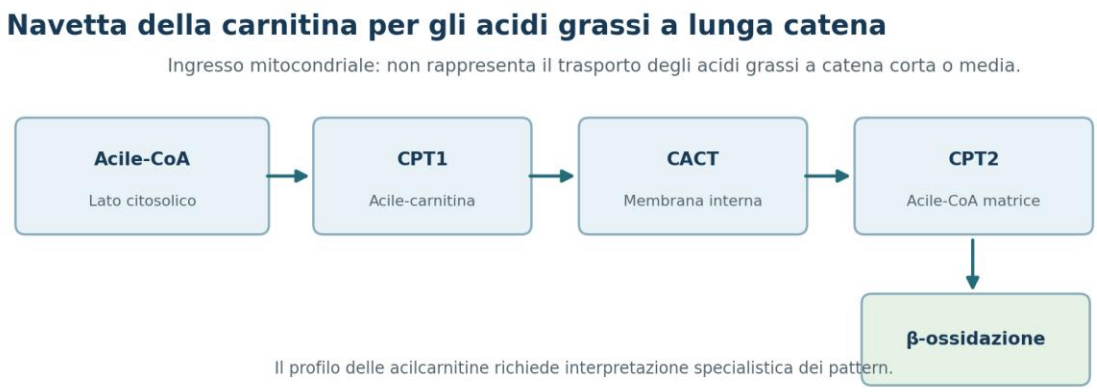
Risultati categoriali dello studio di Pettersson e colleghi su sollevamento pesi intenso: CK, AST, ALT, LDH e mioglobina aumentate significativamente per almeno sette giorni; non bilirubina, GGT e ALP. Non è una curva quantitativa né un intervallo universale di recupero. [I-6]

Dopo uno sforzo eccentrico o insolito, AST e ALT possono aumentare anche per rilascio muscolare, soprattutto se la creatinchinasi è elevata e GGT e bilirubina restano inalterate. Questa combinazione orienta l'interpretazione ma non esclude una concomitante malattia del fegato: occorrono anamnesi, andamento nel tempo e valutazione clinica.

4.6 Carnitina libera, totale ed esterificata

La carnitina facilita il trasferimento degli acili a lunga catena attraverso la membrana mitocondriale interna mediante il sistema delle carnitina aciltransferasi. La carnitina libera è spesso indicata come C0; quella esterificata comprende le acilcarnitine. La carnitina totale somma le frazioni libera ed esterificata secondo il metodo utilizzato.

Una concentrazione plasmatica ridotta di carnitina può derivare da apporto insufficiente, aumentate perdite renali, malattie metaboliche o farmaci. Il valore plasmatico non rappresenta automaticamente le riserve tissutali. L'indicazione a integrare richiede pertanto una valutazione della causa, dei sintomi, della funzione renale e, quando pertinente, del profilo delle acilcarnitine.



Navetta carnitina: CPT1, CACT e CPT2 facilitano il trasferimento mitocondriale degli acili a lunga catena, permettendone la successiva β-ossidazione.

La navetta della carnitina non è necessaria per tutti gli acidi grassi: le catene corte e medie seguono modalità di ingresso differenti. Un'alterazione del profilo plasmatico può riflettere difetti metabolici ereditari, stato catabolico, farmaci, nutrizione o funzione renale. Le concentrazioni delle singole specie devono essere interpretate come pattern e rapporti specifici, con conferme mirate. [7,10]

4.7 Acilcarnitine: leggere i pattern, non solo i numeri

Il profilo delle acilcarnitine viene utilizzato nella diagnostica di difetti della β-ossidazione degli acidi grassi e di alcune acidemie organiche. La spettrometria di massa tandem consente di misurare specie a diversa lunghezza di catena. Il significato emerge spesso dall'insieme delle specie alterate e dai loro rapporti, più che da una singola concentrazione.

Il campione, l'età, il digiuno, una dieta chetogenica, supplementi di carnitina, nutrizione parenterale e stato clinico possono influenzare il profilo. Gli standard ACMG sottolineano il ruolo della matrice e della corretta gestione del campione. L'interpretazione compete a laboratori e specialisti esperti di metabolismo, specialmente quando si sospetta una malattia ereditaria. [I-7]

4.8 Acido valproico, carnitina e ammoniemia

Il valproato può modificare il metabolismo degli acidi grassi e della carnitina ed è associato, in alcuni casi, a iperammoniemia. Un peggioramento cognitivo, sonnolenza significativa, vomito o cambiamenti dello stato di coscienza in una persona trattata con valproato richiedono valutazione clinica, anche quando gli enzimi epatici non siano marcatamente alterati. L'ammoniemia va raccolta e processata secondo precisi protocolli del laboratorio.

La valutazione di carnitina libera/totale può essere utile in contesti selezionati ma non è un pannello di routine da applicare a ogni soggetto che assume il farmaco. La decisione di supplementare carnitina deve considerare quadro clinico, trattamento, eventuale tossicità e parere dello specialista.

Sonnolenza nuova o ingravescente durante terapia con valproato impone di considerare anche condizioni indipendenti dal farmaco. In presenza di compromissione dello stato di coscienza o di

altri segni compatibili il medico può valutare ammoniemia, funzionalità epatica, dosaggio plasmatico del farmaco e ulteriori accertamenti. Un livello terapeutico di valproato non esclude l'iperammoniemia; il dosaggio della carnitina è indicato soltanto in circostanze selezionate.

4.9 Corpi chetonici, aminoacidi e acidi organici

Il beta-idrossibutirrato è un importante corpo chetonico, la cui concentrazione aumenta durante digiuno, esercizio prolungato e ridotta disponibilità di carboidrati, ma anche in condizioni patologiche. L'interpretazione deve distinguere chetosi fisiologica e chetoacidosi, valutando glucosio, acidità e quadro clinico.

I profili di aminoacidi plasmatici e acidi organici urinari sono strumenti utili per alcune malattie metaboliche e possono aiutare quando l'anamnesi orienta verso difetti specifici. Non sostituiscono un'analisi della composizione corporea né dimostrano, isolatamente, uno stato di "disbiosi" o una generica insufficienza energetica.

4.10 Coenzima Q10 plasmatico: limiti del test

Il coenzima Q10 partecipa al trasporto di elettroni nella catena respiratoria mitocondriale. La sua concentrazione plasmatica dipende in parte dalle lipoproteine e dall'esposizione alimentare o supplementare. Un valore plasmatico non è un indice diretto della concentrazione nei muscoli o della funzione dei mitocondri. I dosaggi tissutali e i percorsi diagnostici per sospette malattie mitocondriali sono materia specialistica.

4.11 Preparazione dei principali esami energetici

Parametro	Quando e come effettuare il prelievo	Fattore da annotare
CK e LDH	Nessun digiuno universale; evitare sforzi insoliti intensi prima del controllo concordato.	Allenamento precedente, sintomi, farmaci, traumi, emolisi.
Lattato	Riposo prima della raccolta; evitare stasi prolungata e contrazione ripetuta del pugno.	Ora, condizioni emodinamiche, tempi di gestione del campione.
Piruvato	Solo con protocollo specialistico per raccolta e trattamento rapido.	Digiuno richiesto dal centro, conservazione, trasporto.
Carnitina libera/totale	Seguire istruzioni del laboratorio; evitare cambiamenti non concordati nei supplementi.	Dose e ora di carnitina, terapia con valproato, dieta.
Acilcarnitine	Campione e condizioni definiti dal laboratorio metabolico.	Stato catabolico, digiuno, dieta chetogenica, supplementi.
Ammoniemia	Prelievo e trasporto con protocollo rigoroso; analisi tempestiva.	Farmaci, funzione epatica, esercizio e tempistica del campione.
Beta-idrossibutirrato	Condizioni secondo quesito clinico, non un digiuno imposto indiscriminatamente.	Pasto, glicemia, farmaci, sintomi e stato acido-base.

Caso ragionato – transaminasi e CK dopo palestra

Uomo senza sintomi epatici riferisce un allenamento eccentrico molto intenso tre giorni prima delle analisi.

Riscontro	Interpretazione o verifica
CK molto elevata	Compatibile con marcato stress muscolare, ma valutare entità e sintomi.
AST e ALT aumentate	Possibile contributo muscolare; non esclude causa epatica concomitante.
GGT e bilirubina normali	Non indicano un quadro colestatico, ma non bastano per la diagnosi.

Ragionamento: La coincidenza temporale con l'esercizio è importante. Anche persone sane possono mostrare rialzi prolungati. [I-6]

Accertamenti da concordare con il medico curante: Valutare segni d'allarme e funzione renale; se stabile, il curante può definire un controllo dopo riposo adeguato, senza attribuire automaticamente tutto all'esercizio.

Caso ragionato – sonnolenza in trattamento con valproato

Persona in terapia cronica con acido valproico presenta nuova sonnolenza marcata e rallentamento cognitivo.

Riscontro	Interpretazione o verifica
Valproatemia	Va interpretata rispetto a formulazione, ultima dose e intervallo terapeutico.
Ammoniemia	Può essere indicata nel sospetto di encefalopatia correlata al valproato.
Carnitina libera e totale	Considerabili in valutazione specialistica, senza presumerne una carenza.

Ragionamento: Il sintomo nuovo ha priorità sul desiderio di costruire un pannello nutraceutico. L'iperammoniemia da valproato può comparire anche senza grandi anomalie di altri test.

Accertamenti da concordare con il medico curante: Contatto medico tempestivo per valutare cause farmacologiche, neurologiche e metaboliche. Non modificare la terapia autonomamente.

4.12 Lattato elevato: differenziale fisiologico e patologico

Il lattato aumenta quando la produzione supera l'utilizzazione, ma tale squilibrio ha cause diverse. Nell'esercizio intenso riflette una forte richiesta glicolitica; nello shock può indicare ipoperfusione e altre alterazioni metaboliche; alcuni farmaci e tossici possono intervenire sui processi ossidativi. L'ipossia non è quindi l'unico meccanismo e la parola "anaerobico" non esaurisce la fisiologia del lattato.

Per inquadrare un risultato elevato occorre verificare stabilità emodinamica, sintomi, stato acido-base, funzione epatica, farmaci e affidabilità del campione. Il lattato a riposo non fornisce la soglia anaerobica individuale dell'atleta: quella richiede protocolli incrementali specifici con misure seriali e analisi della prestazione.

4.13 CK, mioglobina e rischio renale

La mioglobina, proteina muscolare capace di legare ossigeno, può essere rilasciata precocemente dopo danno muscolare. La CK ha una cinetica diversa e può raggiungere valori elevati a distanza di ore o giorni. Durante una rabdomiolisi grave possono comparire alterazioni elettrolitiche e danno renale acuto: creatinina, potassio, urine e quadro clinico assumono allora rilievo urgente.

Un aumento numerico di CK, senza sintomi né dati contestuali, non autorizza a stabilire la gravità a distanza. Per contro, un risultato non estremamente alto non sostituisce la valutazione in presenza di debolezza progressiva, oliguria o urine scure. L'approccio deve integrare il laboratorio con la condizione della persona.

4.14 Carnitina primaria e secondaria: due contesti distinti

Il deficit primario sistemico di carnitina è una malattia ereditaria legata al trasporto cellulare. Le riduzioni secondarie possono invece comparire per perdite renali, nutrizione, malattie metaboliche o trattamenti farmacologici. Pur condividendo talvolta valori plasmatici bassi, presentano meccanismi e conseguenze diversi. Il sospetto di deficit primario richiede valutazione specialistica e talvolta genetica.

Una determinazione isolata di carnitina deve quindi essere correlata alla funzione renale, al profilo delle acilcarnitine, all'anamnesi e alla condizione catabolica. Non è corretto proporre dosaggi integrativi standard per il solo fatto che la carnitina libera si trovi vicino al limite inferiore.

4.15 Interpretazione e priorità degli esami specialistici

Quesito clinico	Esami potenzialmente informativi	Perché non basta il singolo test
Sospetta miopatia dopo farmaco	CK, creatinina, urine, anamnesi e altri esami mirati.	CK non identifica eziologia o urgenza da sola.
Sospetto disturbo della β-ossidazione	Acilcarnitine, carnitina, metaboliti e approfondimenti genetici.	È necessaria lettura dei pattern e del contesto catabolico.
Sonnolenza nuova con valproato	Ammoniemia, livelli del farmaco, quadro neurologico.	I livelli farmacologici non escludono effetti avversi.
Lattato alto a riposo	Valutazione clinica, gas ematici se indicati, ripetizione corretta.	Il campione può essere alterato e le cause sono numerose.
Sospetto difetto mitocondriale	Percorso specialistico multidisciplinare, eventuali test molecolari.	Q10, lattato e piruvato isolati hanno limiti importanti.

4.16 Confrontabilità nel tempo e valori orientativi

L'intervallo di riferimento per CK cambia considerevolmente con sesso, massa muscolare, strumento e popolazione. Per lattato a riposo si osservano spesso intervalli indicativi nell'ordine di circa 0,5–2,2 mmol/L, ma tipo di campione e protocollo modificano il limite applicabile. Per carnitina e acilcarnitine sono particolarmente importanti intervalli specifici del laboratorio, età e stato metabolico. Non trasformeremo intervalli "medi" in soglie per tutti.

4.17 Gerarchia delle evidenze nei marcatori energetici

Esame	Quando aggiunge informazione	Limite da dichiarare
CK	Sospetto danno muscolare; monitoraggio selezionato.	Variabilità individuale ed effetto dell'esercizio.
Lattato	Perfusione/metabolismo nei contesti clinici indicati.	Preanalitica e cause non specifiche.
Piruvato e rapporto L/P	Percorsi specialistici di malattia metabolica.	Fortemente metodo- e campione-dipendenti.
Carnitina libera/totale	Sospetto deficit specifico o situazioni cliniche selezionate.	Non è un indice generale di energia.
Acilcarnitine	Screening/metabolomica mirata in genetica biochimica.	Pattern non interpretabili come singoli valori isolati.
Coenzima Q10 plasmatico	Applicazioni particolari sotto supervisione specialistica.	Influenzato da lipoproteine e supplementazione.

5. Casi integrati e metodo operativo

5.1 Quando il valore normale non basta

Una persona può presentare concentrazioni di Hb ancora nella norma con ferritina molto bassa; al contrario può avere ferritina elevata e scarsa disponibilità di ferro circolante durante infiammazione. In entrambi i casi il ragionamento clinico nasce dalla relazione tra parametri, non dall'etichetta di normalità di una singola riga.

5.2 Quando il contesto cambia l'interpretazione

La stessa CK assume significati diversi in un atleta reduce da esercizio intenso, in un soggetto con dolori diffusi dopo un nuovo farmaco o in una persona con debolezza e urine scure. La direzione della modifica può essere simile, ma urgenza e decisioni sono profondamente differenti.

5.3 Checklist prima di interpretare un referto

- Identificare soggetto, età, sesso biologico rilevante per il test, data e ora di raccolta.
- Controllare materiale biologico, metodo, unità e intervallo specifico del laboratorio.
- Valutare digiuno, attività fisica, assunzione di farmaci e integratori, inclusa biotina.
- Considerare idratazione, postura, circadianità, gravidanza o fase del ciclo quando pertinente.
- Esaminare avvisi del laboratorio: emolisi, lipemia, ittero, campione non idoneo.
- Confrontare i risultati con esami precedenti eseguiti in condizioni comparabili.
- Integrare parametri correlati, sintomi, anamnesi ed esame obiettivo.
- Individuare subito eventuali risultati critici o segni clinici di urgenza.
- Concordare con il medico eventuali esami successivi e il timing dei controlli.

5.4 Cosa non possiamo concludere

Non è corretto inferire una "sofferenza mitocondriale" da un singolo lattato alterato, diagnosticare una carenza di ferro sulla sola sideremia o definire un "livello ideale" generale di un

marcatore senza considerare indicazione e metodi. Lo stesso vale per le correzioni nutraceutiche: l’indicazione clinica viene prima della disponibilità commerciale del prodotto.

Appendice A – Preparazione rapida ai prelievi

La tabella sintetizza i principali parametri di questo volume. Quando gli esami sono richiesti in pannelli combinati, prevalgono le istruzioni più restrittive realmente necessarie per gli analiti inclusi. In caso di terapia cronica non sospendere farmaci autonomamente.

Esame	Digiuno	Orario / rapporto con dosi	Interferenze pratiche
Emocromo	Non obbligatorio da solo	Costante nei follow-up	Idratazione, postura, esercizio, campione EDTA.
Reticolociti / RET-He	Non obbligatorio da solo	Campione tempestivo	Conservazione e analizzatore.
Ferritina	Generalmente non obbligatorio	Non critico, coerenza utile	Infiammazione, malattie epatiche.
Sideremia / TSAT	Seguire laboratorio	Mattino e condizioni uniformi utili	Supplementi recenti, variabilità biologica.
Epcidina	Protocollo del centro	Preferire standardizzazione	Ora, infiammazione, metodo.
CK	Non universalmente richiesto	Dopo riposo dagli sforzi secondo clinica	Allenamento intenso, farmaci, traumi.
LDH	Non universalmente richiesto	Coerenza utile	Emolisi soprattutto.
Lattato	Secondo indicazione	Prelievo dopo riposo ove appropriato	Stasi, pugno, ritardo analisi.
Piruvato	Secondo laboratorio	Raccolta coordinata	Trattamento immediato.
Carnitina / acilcarnitine	Protocollo del centro	Annotare ultima integrazione	Digiuno, dieta, farmaci, matrice.
Ammoniemia	Secondo quesito	Raccolta e trasporto tempestivi	Preanalitica rigorosa.
Corpi chetonici	Secondo quesito	Documentare pasti e farmaci	Digiuno, diabete, esercizio.

Appendice B – Indice rapido dei parametri trattati

Parametro	Capitolo	Principale correlazione
Emoglobina / ematocrito	2	MCV, RDW, reticolociti, ferro.
MCV, MCH, MCHC	2	Ferro, B12, folati, reticolociti.
RDW	2	MCV, stato marziale, maturazione eritrocitaria.
Formula leucocitaria	2	Contesto infiammatorio, terapie, infezioni.
Piastrine / MPV	2	Striscio, ferro, infiammazione.
Ferritina	3	TSAT, PCR, enzimi epatici.
Sideremia / transferrina	3	TIBC, TSAT, ferritina.
Epcidina / sTfR	3	Ferro disponibile, infiammazione, eritropoiesi.
CK / LDH	4	AST, ALT, funzione renale, esercizio.
Lattato / piruvato	4	Acido-base, perfusione, tempi del prelievo.
Carnitina / acilcarnitine	4	Dieta, β-ossidazione, valproato.
Ammoniemia / beta-idrossibutirrato	4	Farmaci, fegato, metabolismo energetico.

Il glossario del singolo volume comprende definizioni e sigle dei temi trattati. Le voci saranno confluite nel glossario generale alfabetico conclusivo dell'intera opera; il lettore troverà qui le definizioni necessarie per comprendere autonomamente il Volume I.

PARTE II

Metabolismo e rischio cardiovascolare

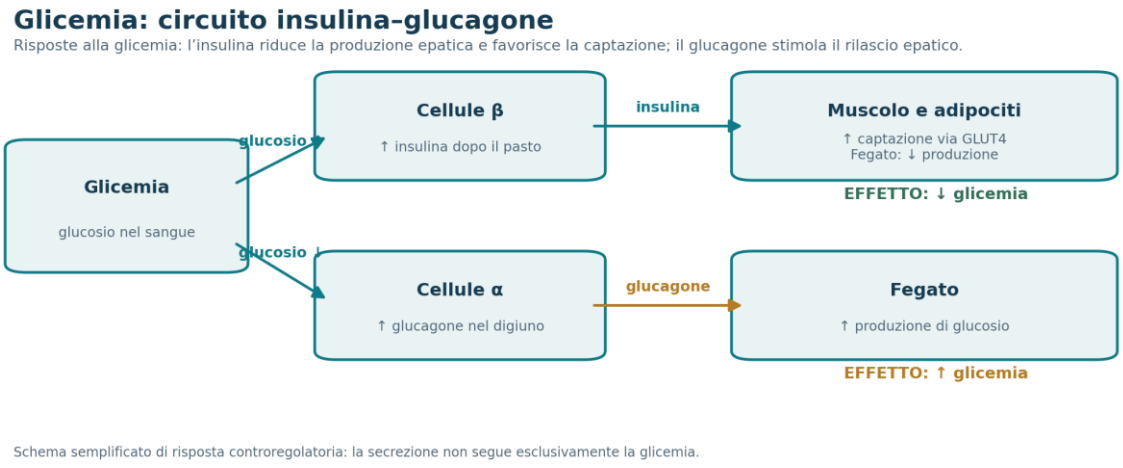
1. Metabolismo glucidico: omeostasi e misurazione

1.1 Dal glucosio alle risposte cellulari

La glicemia riflette il bilancio dinamico tra assorbimento intestinale, produzione epatica e captazione da parte dei tessuti. L'insulina, secreta dalle cellule β pancreatiche, favorisce la captazione nel muscolo e nel tessuto adiposo e limita la produzione epatica di glucosio. Il glucagone, i catecolaminergici, il cortisolo e altri ormoni intervengono soprattutto nel digiuno e nelle condizioni di stress. Questa regolazione risponde anche all'attività fisica e alla disponibilità energetica.

Il tessuto muscolare rappresenta un importante sito di utilizzazione del glucosio. Durante la contrazione, la traslocazione dei trasportatori GLUT4 può aumentare anche tramite vie in parte indipendenti dalla segnalazione insulinica. Per questo motivo esercizio, sonno, composizione corporea e funzione epatica influenzano il metabolismo glucidico, ma nessuno di questi fattori può essere ridotto a un singolo numero di laboratorio.

L'insulino-resistenza descrive una risposta biologica ridotta all'insulina in uno o più tessuti; non coincide necessariamente con una glicemia a digiuno elevata. Il pancreas può mantenere per un periodo una glicemia normale aumentando la secrezione, mentre un deficit secretorio modifica ulteriormente il quadro. La funzione delle cellule β e la sensibilità insulinica sono quindi dimensioni differenti.



Regolazione del glucosio: la secrezione insulinica favorisce la captazione periferica e frena la produzione epatica, mentre il glucagone interviene nella controregolazione. Schema qualitativo, non in scala.

1.2 Glicemia a digiuno, soglie diagnostiche e conferma

La glicemia plasmatica venosa a digiuno misura una concentrazione in un dato momento. Secondo gli Standards of Care ADA 2026, nei soggetti non gravidi si considera prediabete una glicemia a digiuno di 100–125 mg/dL e diabete una glicemia pari o superiore a 126 mg/dL. In assenza di iperglicemia inequivocabile, la diagnosi richiede conferma con un secondo risultato alterato [II-1].

La glicemia capillare con glucometro è utile per l'automonitoraggio ma non è intercambiabile con i metodi di laboratorio richiesti per la diagnosi. Una glicemia normale a digiuno non esclude un'alterazione postprandiale; viceversa un valore transitoriamente elevato durante malattia acuta o terapia steroidea non dimostra da solo una condizione cronica.

Dal punto di vista preanalitico la glicolisi continua dopo il prelievo se il campione resta a contatto con le cellule: una separazione o stabilizzazione inadeguata può produrre una falsa riduzione. Per i controlli seriali è utile annotare digiuno reale, ultimo allenamento, malattia recente e farmaci.

Categoria ADA 2026	Glicemia plasmatica a digiuno
Normale	<100 mg/dL: interpretazione nel contesto di rischio.
Prediabete ADA	100–125 mg/dL: alterata glicemia a digiuno.
Diabete ADA	≥126 mg/dL, da confermare se non vi è iperglicemia inequivocabile.

Condizioni di esecuzione. Digiuno di almeno 8 ore senza apporto calorico; acqua generalmente consentita. Attendere un periodo clinicamente stabile quando possibile. Seguire la provetta e la gestione del campione indicate dal laboratorio.

1.3 Emoglobina glicata (HbA1c): che cosa misura

L'emoglobina glicata A1c deriva dalla glicazione non enzimatica dell'emoglobina circolante. La sua concentrazione dipende dall'esposizione glucidica e dalla sopravvivenza degli eritrociti. Non fotografa la glicemia del giorno del prelievo: restituisce un'informazione cumulativa, con peso relativamente maggiore delle settimane più recenti.

Sul piano clinico, la soglia diagnostica ADA è ≥6,5% (48 mmol/mol); 5,7–6,4% individua una condizione di prediabete. L'esame richiede metodiche standardizzate. Un risultato discordante rispetto a glicemie ripetute o dati clinici richiede di ricercare errori o condizioni interferenti [1,2].

Una ferritina bassa o un'eritropoiesi alterata possono modificare l'attendibilità dell'HbA1c. In presenza di discordanza, i criteri glicemici e altri indicatori di monitoraggio possono risultare preferibili, secondo il caso clinico.

Preparazione / campione	Interferenze e limiti
Digiuno non richiesto. Per confronti longitudinali preferire il medesimo metodo e considerare tempi appropriati dall'intervento terapeutico.	Emolisi, perdita ematica, trasfusione, anemia, eritropoietina, insufficienza renale, gravidanza ed emoglobinopatie possono alterare il significato della HbA1c; l'effetto delle varianti può essere anche metodo-dipendente.

Attenzione. Non interpretare la HbA1c come misura autonoma dell'insulino-resistenza o della funzione β-cellulare.

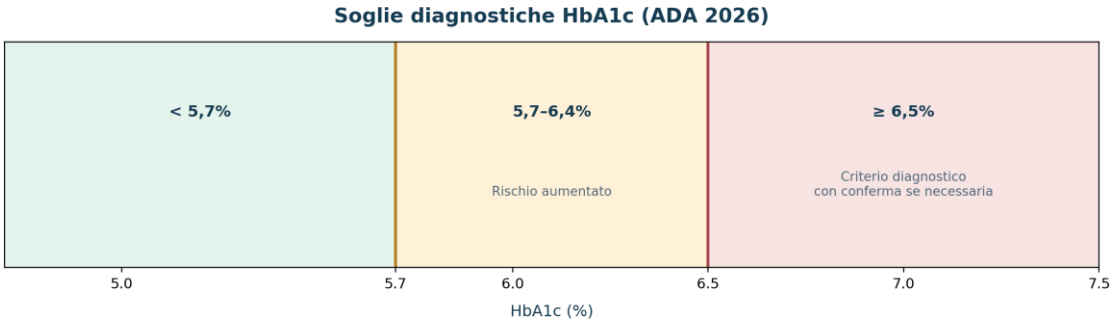


Durata di vita eritrocitaria alterata → possibile discordanza tra HbA1c e glicemia

La HbA1c dipende sia dall'esposizione glucidica sia dalla storia degli eritrociti; lo schema evidenzia il motivo per cui anemia e modifiche del turnover possono generare discordanza.

Lettura delle soglie. Le categorie di HbA1c utilizzate dall'American Diabetes Association distinguono rischio aumentato (5,7–6,4%) e criterio diagnostico per diabete (≥6,5%) negli adulti non gravidi; una diagnosi generalmente richiede conferma in assenza di iperglicemia inequivocabile [II-1]. La soglia diagnostica non coincide con l'obiettivo terapeutico del singolo individuo.

La discordanza persistente tra HbA1c e glicemia non va interpretata automaticamente come errore del paziente: alterazioni della vita eritrocitaria, anemie, emoglobinopatie e alcune condizioni renali possono modificare il rapporto fra glicazione dell'emoglobina ed esposizione al glucosio. In questi casi può essere più appropriato affidarsi ai criteri basati sulla glicemia plasmatica [II-1].



Soglie ADA 2026 per HbA1c in adulti non gravidi. I colori identificano categorie diagnostiche, non intervalli fisiologici individuali o obiettivi di terapia [II-1].

1.4 Curva orale da carico di glucosio (OGTT)

La prova orale da carico di glucosio con 75 g, denominata OGTT (Oral Glucose Tolerance Test), esplora la capacità dell'organismo di gestire uno stimolo standardizzato. Nel soggetto non gravido, il valore plasmatico a 2 ore pari a 140–199 mg/dL definisce alterata tolleranza glucidica, mentre ≥200 mg/dL soddisfa il criterio laboratoristico di diabete, con le necessarie conferme [II-1].

Il test richiede una preparazione attenta: per almeno tre giorni prima è preferibile un'alimentazione abituale non povera di carboidrati, orientativamente almeno 150 g/die, e

un'attività fisica ordinaria. Una restrizione marcata di carboidrati prima dell'esame può produrre una risposta falsamente alterata. Dopo 8–14 ore di digiuno si assume la soluzione prescritta, restando a riposo durante la prova.

La gravidanza impiega protocolli e soglie differenti: le soglie non devono essere trasferite da un contesto all'altro. In caso di malattia acuta, terapia con glucocorticoidi o altri fattori rilevanti occorre discutere l'opportunità e il momento dell'esecuzione.

1.5 Insulinemia basale e HOMA-IR

L'insulinemia a digiuno indica la concentrazione di insulina al momento del prelievo; non misura direttamente la sensibilità dei diversi tessuti all'ormone. Un valore elevato può accompagnare una compensazione dell'insulino-resistenza, ma dipende anche dalla secrezione β-cellulare e dalla clearance epatica. Nelle persone con ridotta capacità secretoria può essere relativamente bassa nonostante alterazioni glicemiche.

L'HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) combina glicemia e insulinemia a digiuno. Nella versione HOMA1, con insulina in µU/mL e glucosio in mg/dL, il calcolo è: HOMA1-IR = insulina × glicemia / 405. Se il glucosio è espresso in mmol/L, il denominatore è 22,5. HOMA2 utilizza invece un modello computerizzato differente: i risultati delle due versioni non devono essere confrontati come se fossero identici.

L'HOMA-IR risente della variabilità degli immunodosaggi dell'insulina, delle condizioni del digiuno e della popolazione esaminata. Non esiste una soglia diagnostica universale per l'insulino-resistenza. Il valore può contribuire a studi fisiopatologici e valutazioni selezionate, mentre la diagnosi di diabete si fonda su glicemia, OGTT e HbA1c secondo criteri validati.

Voce	Indicazione
HOMA1-IR, glicemia in mg/dL	Insulina (µU/mL) × glicemia (mg/dL) / 405.
HOMA1-IR, glicemia in mmol/L	Insulina (µU/mL) × glicemia (mmol/L) / 22,5.
Condizioni	Prelievo contestuale, preferibilmente mattutino dopo digiuno 8–12 ore.
Limite	Non impiegare un unico cut-off diagnostico indipendente dal metodo.

1.6 C-peptide, funzione β-cellulare e diagnosi differenziale

Il C-peptide viene liberato in quantità equimolare all'insulina endogena durante la trasformazione della proinsulina. A differenza dell'insulina, risente meno dell'estrazione epatica e permette, quando indicato, di stimare la produzione insulinica residua. È particolarmente utile nella classificazione di alcune forme di diabete, nelle ipoglicemie e nei soggetti già trattati con insulina.

Il risultato deve essere interpretato insieme alla glicemia contemporanea: un C-peptide "normale" durante iperglicemia può rappresentare una risposta insufficiente; un valore basso durante ipoglicemia può essere fisiologicamente appropriato. La riduzione della funzione renale può aumentare la concentrazione misurata. Il prelievo può essere basale o stimolato, secondo la domanda clinica.

1.7 Fruttosamina, albumina glicata e monitoraggio continuo

Fruttosamina e albumina glicata riflettono la glicazione delle proteine sieriche e integrano informazioni su un periodo più breve della HbA1c, in genere dell'ordine di alcune settimane. Possono risultare utili quando la vita media eritrocitaria modifica l'affidabilità della HbA1c; le concentrazioni proteiche, la funzionalità tiroidea e quella renale possono tuttavia interferire con l'interpretazione.

Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM, Continuous Glucose Monitoring) descrive variazioni nel liquido interstiziale, tempi nell'intervallo bersaglio e variabilità giornaliera. È molto utile nella gestione di numerose persone con diabete, ma gli Standards ADA 2026 non lo considerano un metodo validato per lo screening o la diagnosi del prediabete o del diabete [II-1].

QUICKI e altri indici ricavati da insulina e glicemia possono avere applicazioni di ricerca. Non devono trasformarsi in diagnosi basate su soglie arbitrarie.

1.8 Esercizio fisico, stress, sonno e farmaci

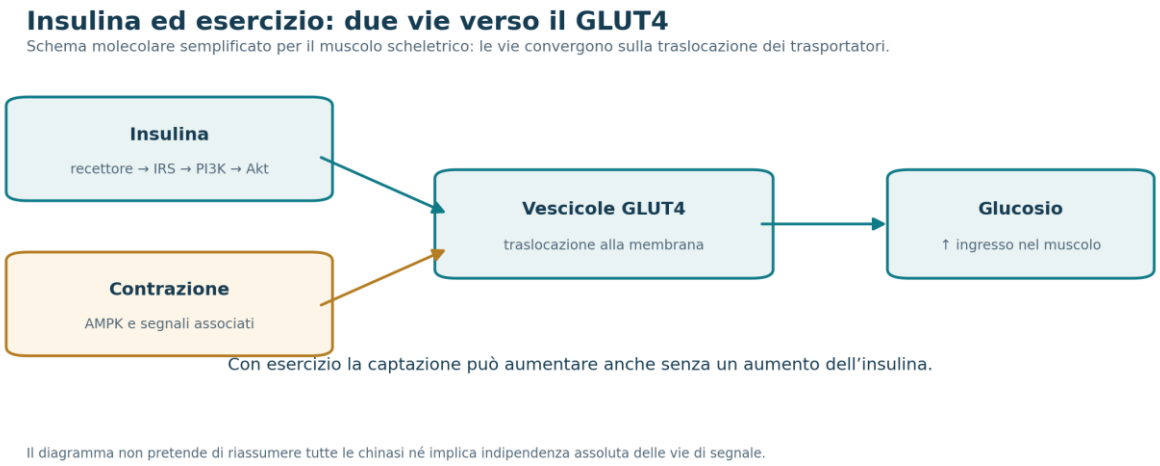
L'attività fisica modifica l'utilizzazione del glucosio in tempi diversi. Un allenamento di resistenza o aerobico può aumentare la captazione muscolare, mentre uno sforzo molto intenso e acuto può accompagnarsi temporaneamente a una risposta catecolaminergica iperglicemizzante. Non è quindi corretto classificare una glicemia isolata senza sapere se il soggetto ha appena svolto esercizio insolito.

Glucocorticoidi, farmaci antipsicotici, alcuni diuretici e altre terapie possono peggiorare la glicemia; l'uso di insulina o altri ipoglicemizzanti può determinare valori ridotti. Il sonno insufficiente e lo stress sistemico influenzano la regolazione metabolica ma non giustificano attribuzioni causali automatiche per qualsiasi alterazione.

Nel follow-up si dovrebbero documentare sia l'aderenza terapeutica sia cambiamenti di peso, massa muscolare, alimentazione e attività fisica. Una riduzione dell'insulinemia non equivale necessariamente a miglioramento se è accompagnata da peggioramento glicemico e perdita di secrezione endogena.

Exercise physiology e GLUT4. La contrazione muscolare promuove il trasporto di GLUT4 verso la membrana attraverso segnali che convergono solo parzialmente con quelli insulinici. Gli adattamenti all'allenamento comprendono anche modificazioni della capacità ossidativa, del flusso ematico e della sensibilità dei tessuti all'insulina. Non è corretto dedurre l'efficienza di tali processi da una singola insulinemia [II-14].

Nell'interpretazione longitudinale di glicemia e insulina è utile registrare la vicinanza dell'ultima seduta intensa, eventuali modifiche della massa muscolare, del sonno e delle terapie. Lo sforzo non autorizza a rinviare un esame clinicamente urgente né a interrompere i farmaci.



Vie complementari di traslocazione di GLUT4 nel muscolo scheletrico: segnale insulinico e contrazione; schema di fisiologia, non test diagnostico [II-14].

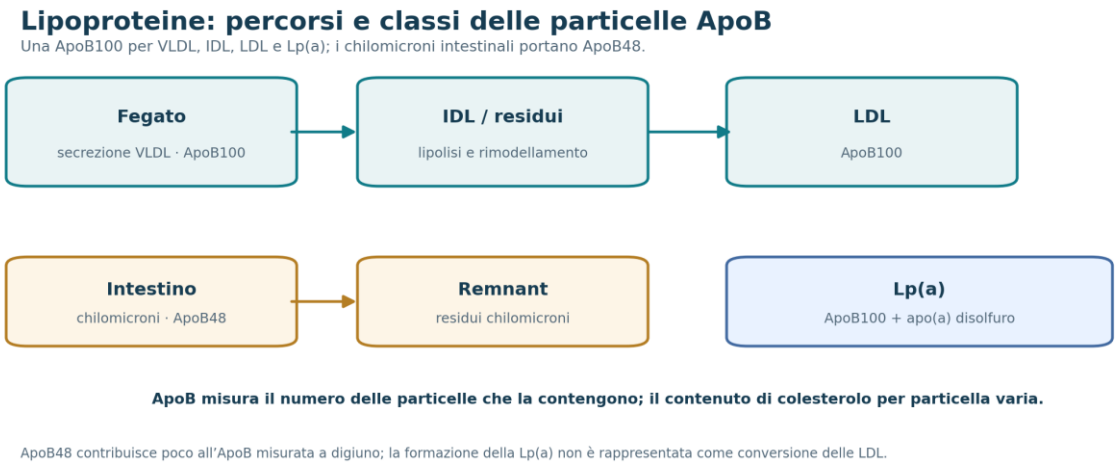
2. Metabolismo lipidico, lipoproteine e rischio cardiovascolare

2.1 Il colesterolo non è una molecola patologica

Il colesterolo è un componente strutturale delle membrane cellulari, partecipa alla formazione delle zattere lipidiche, costituisce il precursore degli ormoni steroidei, degli acidi biliari e della vitamina D. L'organismo lo sintetizza, lo introduce con la dieta, lo distribuisce e ne regola il riciclo attraverso vie coordinate. La sua funzione fisiologica è indispensabile; il rischio aterosclerotico dipende però anche dall'esposizione protratta della parete arteriosa a lipoproteine contenenti apolipoproteina B (ApoB).

Il colesterolo libero e i suoi esteri sono trasportati nel plasma grazie a particelle lipoproteiche. Le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) esportano prevalentemente trigliceridi epatici; le loro trasformazioni producono particelle residue e lipoproteine a bassa densità (LDL). Le lipoproteine ad alta densità (HDL) partecipano al trasporto e allo scambio lipidico, ma la sola concentrazione HDL-colesterolo non misura adeguatamente la funzionalità delle HDL.

Occorre distinguere contenuto lipidico di una particella, concentrazione plasmatica di quel contenuto, numero di particelle e suscettibilità a modificazioni chimiche. Questi aspetti sono correlati ma non equivalenti; l'interpretazione integrata evita che un unico dato, favorevole o sfavorevole, domini il giudizio sul rischio.



Principali classi di lipoproteine contenenti ApoB: differenze tra ApoB100 epatica e ApoB48 intestinale e tra numero di particelle e contenuto lipidico.

2.2 Colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi

Il colesterolo totale è la somma del colesterolo trasportato da diverse classi di lipoproteine. È un parametro utile ma poco informativo se isolato: lo stesso valore può derivare da combinazioni molto diverse di HDL, LDL e lipoproteine residue. Il colesterolo LDL (LDL-C) rimane il bersaglio principale delle strategie di riduzione del rischio nelle linee guida ESC/EAS; gli obiettivi dipendono dal livello di rischio e dalla storia cardiovascolare [II-3].

Il colesterolo HDL (HDL-C) è associato statisticamente al rischio in studi osservazionali, ma aumentarne farmacologicamente la concentrazione non garantisce una riduzione di eventi. I trigliceridi sono trasportati soprattutto da chilomicroni, VLDL e loro residui; aumenti marcati possono inoltre accrescere il rischio di pancreatite. La loro concentrazione è influenzata da pasti, alcol, resistenza insulinica, farmaci, genetica e metabolismo epatico.

La stima LDL-C mediante formule dipende da trigliceridi e da ipotesi sulla composizione lipoproteica. La formula di Friedewald perde affidabilità con trigliceridi elevati e LDL-C molto basse; esistono formule alternative e dosaggi diretti, che non sono sempre concordanti. Un cambio di metodo può simulare una variazione clinica: nei confronti seriali il laboratorio dovrebbe idealmente rimanere lo stesso [II-4].

Parametro	Significato essenziale
Colesterolo totale	Misura aggregata: non definisce da solo il rischio.
LDL-C	Concentrazione di colesterolo nella frazione LDL; principale bersaglio terapeutico.
HDL-C	Indicatore epidemiologico, non misura diretta della funzione HDL.
Trigliceridi	Indicatori del metabolismo delle lipoproteine ricche di TG; molto elevati: valutare anche pancreatite.

2.3 Colesterolo non-HDL e lipoproteine residue

Il colesterolo non-HDL deriva da colesterolo totale meno HDL-colesterolo. Comprende quello presente nelle lipoproteine contenenti ApoB: LDL, VLDL, residui e Lp(a). Si ottiene senza esami aggiuntivi e risulta particolarmente informativo quando i trigliceridi sono elevati o il metabolismo glucidico è alterato [II-4].

Il colesterolo residuo può essere stimato come colesterolo totale meno HDL-C meno LDL-C, ma la sua accuratezza dipende dalla modalità di determinazione dell'LDL. Un valore calcolato non deve essere presentato come la misura isolata di una classe unica di particelle. I residui aterogeni sono eterogenei per composizione e dimensione.

Nei soggetti con dislipidemia mista, obesità viscerale o diabete di tipo 2 è utile verificare la concordanza tra LDL-C, non-HDL e ApoB. Il valore del pannello emerge soprattutto quando le informazioni risultano discordanti.

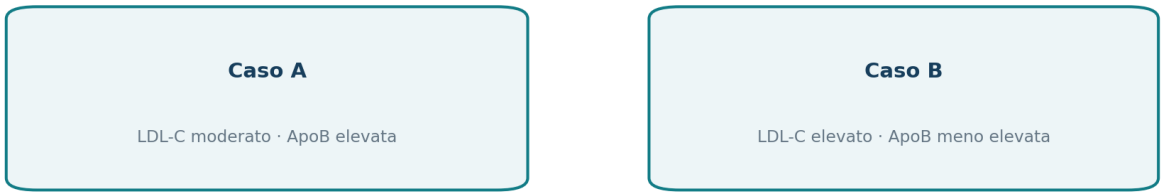
2.4 Apolipoproteina B (ApoB)

L'apolipoproteina B è essenziale per l'assemblaggio delle lipoproteine aterogene. Ogni particella VLDL, IDL, LDL e Lp(a) contiene una molecola di ApoB100; chilomicroni e relativi residui contengono ApoB48. Il dosaggio plasmatico di ApoB riflette soprattutto il numero delle particelle aterogene contenenti ApoB100, non il loro contenuto di colesterolo e neppure la loro ossidazione.

Sul piano clinico, a parità di LDL-C, una ApoB più elevata suggerisce un maggior numero di particelle meno ricche di colesterolo, situazione osservabile nella dislipidemia associata a ipertrigliceridemia e insulino-resistenza. Al contrario, valori di LDL-C e ApoB possono essere sostanzialmente concordanti. La valutazione del rischio e gli obiettivi terapeutici restano clinicamente contestualizzati [3,4].

Il confronto tra ApoB, LDL-C, non-HDL-C, trigliceridi e Lp(a) permette di valutare la concordanza dei marcatori. Glicemia e storia cardiovascolare completano il quadro; ApoB non misura l'ossidazione delle LDL.

Preparazione / campione	Interferenze e limiti
Digiuno generalmente non richiesto. Per confronti seriali preferire lo stesso laboratorio/metodo.	Le metodiche sono relativamente consolidate ma possono differire in calibrazione. Cambiamenti di massa corporea, terapie ipolipemizzanti e stato metabolico modificano la concentrazione.



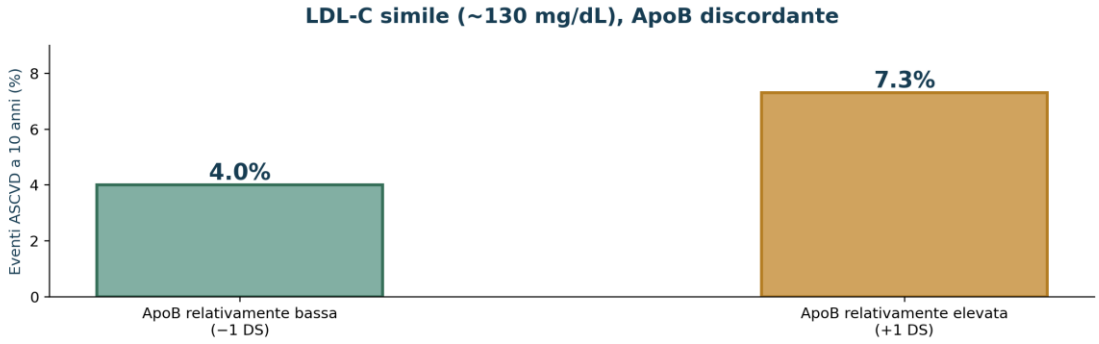
Il contenuto lipidico medio per particella può differire.

Esempio qualitativo, non dati sperimentali; interpretare sempre il rischio complessivo.

Due situazioni qualitative possibili: il colesterolo trasportato e il numero di particelle non sempre cambiano in modo parallelo. Esempio concettuale senza valori misurati.

Riscontro epidemiologico della discordanza. In una coorte UK Biobank, a valori di LDL-C simili intorno a 130 mg/dL, i soggetti con ApoB relativamente più alta presentavano una maggiore incidenza di eventi aterosclerotici a 10 anni rispetto a quelli con ApoB relativamente più bassa (7,3% contro 4,0% nei sottogruppi confrontati). Le percentuali descrivono popolazioni osservate e non costituiscono una previsione per un paziente specifico [II-15].

L'interpretazione deve riconoscere una distinzione pratica: LDL-C informa sul carico di colesterolo nella frazione LDL; ApoB informa approssimativamente sul numero delle particelle aterogene che contengono ApoB. Quando risultano discordanti, è particolarmente importante considerare ipertrigliceridemia, diabete, obesità viscerale, terapia e rischio clinico complessivo.



ApoB discordante a LDL-C simile: incidenza di ASCVD in sottogruppi osservazionali UK Biobank, non valori soglia né prognosi individuali [II-15].

2.5 Lipoproteina(a): Lp(a)

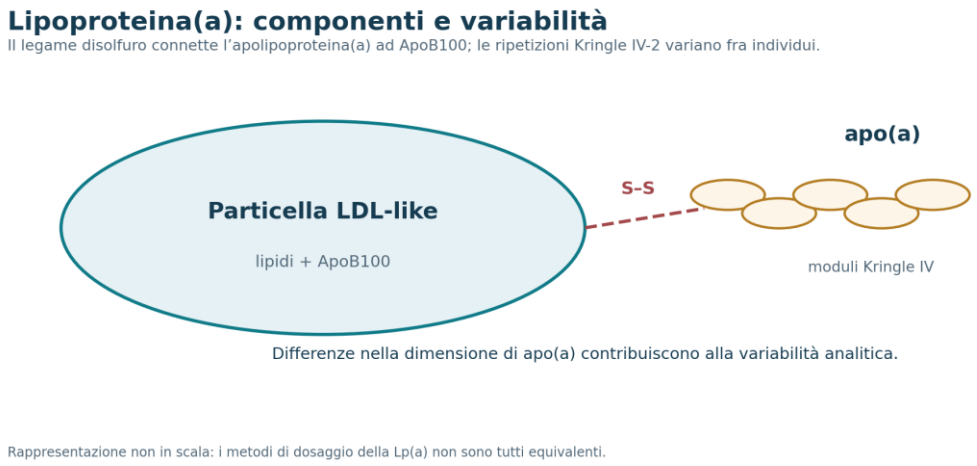
La lipoproteina(a), indicata come Lp(a), è una particella lipoproteica che contiene ApoB100 legata all'apolipoproteina(a) mediante un ponte disolfuro. La sua concentrazione dipende prevalentemente da caratteristiche genetiche. Studi epidemiologici e genetici ne sostengono il ruolo causale nella malattia cardiovascolare aterosclerotica e nella stenosi aortica calcifica.

Sul piano clinico, la raccomandazione EAS è misurarla almeno una volta in età adulta; valori sopra 50 mg/dL sono considerati modificatori di rischio, con incremento progressivo all'aumentare del livello. La soglia approssimativamente corrispondente in nmol/L cambia secondo metodica e non autorizza conversioni universali. Una Lp(a) elevata orienta a una gestione più rigorosa del rischio complessivo; non costituisce di per sé prova di malattia coronarica [3,5].

Il risultato della Lp(a) va integrato con ApoB, LDL-C, rischio SCORE2/SCORE2-OP quando applicabile, anamnesi familiare e aterosclerosi documentata. Il contributo della Lp(a) all'LDL-C misurato è variabile.

Preparazione / campione	Interferenze e limiti
Digiuno generalmente non necessario. Preferire analisi calibrate e relativamente indipendenti dalla dimensione dell'isoforma apo(a); riportare sempre unità e metodo.	mg/dL esprime massa e nmol/L concentrazione molare: NON utilizzare un fattore fisso per convertire il referto. Malattie infiammatorie e alcune condizioni renali possono modificare il risultato.

Attenzione. Una Lp(a) alta non autorizza a interrompere statine: la priorità resta ridurre il rischio cardiovascolare con strategie dimostrate appropriate al caso.



Struttura concettuale della Lp(a): l'apolipoproteina(a) è collegata ad ApoB100 da un legame disolfuro; la variabilità delle ripetizioni Kringle IV può influenzare la misura.

Il colesterolo trasportato dalla Lp(a) può contribuire al risultato di LDL-C, con entità diversa secondo la metodica e la composizione delle particelle. Le correzioni aritmetiche che sottraggono una frazione fissa della Lp(a) introducono incertezza e non devono essere applicate automaticamente al singolo referto.

Nei dati osservazionali UK Biobank l'associazione tra Lp(a) e rischio di ASCVD incidente aumenta con la concentrazione: è stato riportato un hazard ratio pari a 1,11 (IC 95% 1,10–1,12) per incremento di 50 nmol/L. Questo dato medio non è un rischio assoluto individuale. Le linee guida ESC/EAS 2025 considerano Lp(a) >50 mg/dL (circa 105 nmol/L, equivalenza approssimativa di popolazione, NON conversione del risultato individuale) un fattore che rafforza il rischio [3,16].



L'aggiornamento ESC/EAS 2025 considera concentrazioni di Lp(a) superiori a 50 mg/dL, approssimativamente 105 nmol/L, un elemento che aumenta il rischio cardiovascolare [II-3]. Il rapporto tra massa e numero di particelle non è costante tra individui: la cifra in nmol/L non deve essere ricavata convertendo automaticamente un valore in mg/dL. Il rischio resta continuo e va integrato con gli altri fattori clinici.

Associazione statistica tra concentrazione di Lp(a) e ASCVD nella UK Biobank: incremento medio di rischio relativo per 50 nmol/L, con intervallo di confidenza [II-16].

2.6 LDL ossidate (oxLDL)

Le lipoproteine a bassa densità possono subire modificazioni ossidative a carico dei lipidi e delle proteine. Questi processi sono coinvolti in diversi meccanismi di aterogenesi, tra cui il riconoscimento da parte di recettori scavenger, l'attivazione di cellule immunitarie e la formazione di cellule schiumose. Il termine oxLDL non designa una singola entità chimica perfettamente omogenea.

Sul piano clinico, la misurazione di oxLDL circolanti viene studiata in contesti metabolici e cardiovascolari, ma i test possono riconoscere epitopi e popolazioni di particelle differenti. Non esistono soglie universalmente validate per prescrivere trattamenti o giudicare isolatamente il rischio. Il risultato può rappresentare un indizio biologico, non un sostituto di ApoB, LDL-C o della stima del rischio cardiovascolare.

Il dosaggio di oxLDL va valutato insieme a ApoB, stato infiammatorio, diabete, fumo, pressione, funzionalità renale e dati clinici sull'aterosclerosi. Il solo LDL-C non permette di stimare quanto le particelle siano ossidate.

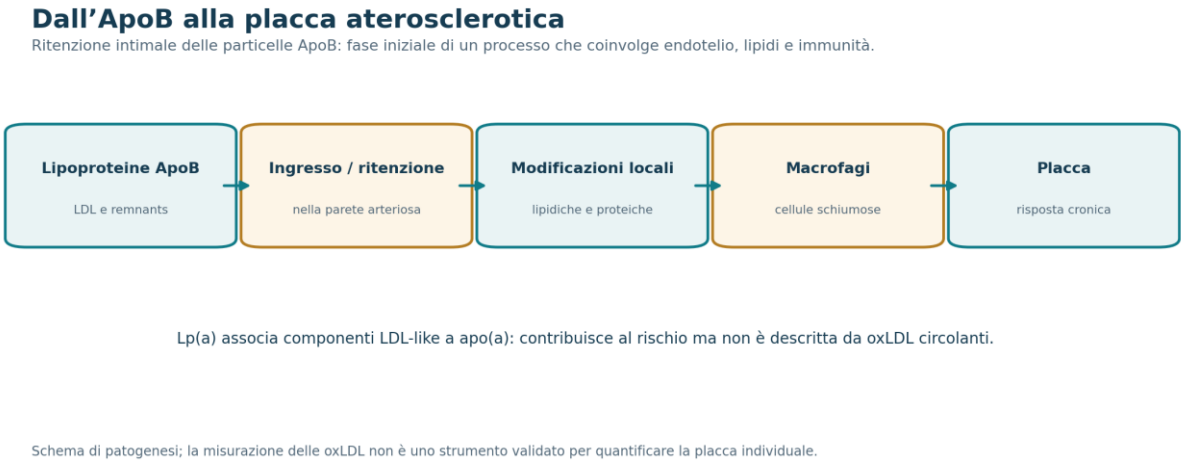
Preparazione / campione	Interferenze e limiti
Le condizioni dipendono dal kit e dal laboratorio. Concordare digiuno, provetta, separazione e conservazione con il laboratorio specializzato; mantenere metodo e condizioni costanti nel follow-up.	Sensibilità a conservazione, ossidazione ex vivo, matrice, anticorpi specifici e differenze tra kit. Non confrontare numeri di laboratori diversi senza equivalenza metrologica.

Attenzione. Non considerare una diminuzione di oxLDL dopo integrazione come prova sufficiente di riduzione degli eventi cardiovascolari.

Aterosclerosi e biomarcatori. Nella parete arteriosa la ritenzione di particelle ApoB precede una cascata che comprende modificazioni lipidiche e proteiche, attivazione immunitaria, cellule

schiumose e rimodellamento della placca. Questa sequenza biologica non rende le oxLDL circolanti un test diagnostico diretto dell'aterosclerosi, perché i dosaggi disponibili misurano specie e epitopi differenti e non hanno soglie cliniche universalmente validate [3,4].

In prevenzione si devono pertanto distinguere marcatori di esposizione causale e rischio già utilizzabili nelle decisioni (LDL-C, non-HDL-C, ApoB, Lp(a) secondo il contesto) da marcatori interessanti in ricerca ma ancora non standardizzati per guidare la terapia (diversi saggi oxLDL e stress ossidativo).



Sequenza schematica di aterogenesi mediata da particelle ApoB. La misurazione di oxLDL nel sangue non quantifica direttamente il carico di placca.

2.7 LDL piccole e dense, numero LDL-P e profili avanzati

Le LDL piccole e dense sono frequentemente associate a ipertrigliceridemia, riduzione del colesterolo HDL e resistenza insulinica. Questa associazione è biologicamente plausibile per i meccanismi di rimodellamento delle lipoproteine, ma il numero totale delle particelle aterogene può già essere approssimato mediante ApoB. La misura di LDL-P tramite risonanza magnetica nucleare o altre tecniche non deve essere automaticamente preferita a un pannello standard ben interpretato.

Un profilo avanzato può essere appropriato in situazioni selezionate di discordanza, ma test complessi non sono necessariamente più utili nel modificare una decisione. Occorre valutare costo, riproducibilità, soglie decisionali e dati sugli esiti.

2.8 Omega-3 eritrocitari e profilo degli acidi grassi

L'indice omega-3 esprime in genere la percentuale di acido eicosapentaenoico (EPA) più acido docosaesaenoico (DHA) rispetto agli acidi grassi totali delle membrane eritrocitarie, secondo la definizione del metodo. Descrive una caratteristica dell'esposizione e dell'incorporazione degli acidi grassi e cambia in settimane o mesi. Non costituisce una diagnosi di infiammazione, né un indicatore autonomo validato per decidere trattamenti cardiovascolari.

Le informazioni sono influenzate da dieta abituale, integrazione, durata del trattamento, composizione degli eritrociti e metodica analitica. Rapporti come omega-6/omega-3 possono descrivere composizioni lipidiche, ma un rapporto basso non garantisce in ogni contesto una

condizione clinica migliore. È necessario separare le evidenze relative all'apporto nutrizionale da quelle per trattamenti farmacologici specifici.

Per un prelievo destinato a misurare un cambiamento in seguito a un intervento alimentare, mantenere comparabili modalità di raccolta e tempo trascorso dall'avvio del nuovo regime. I protocolli sono specifici del laboratorio.

2.9 Condizioni di prelievo e principali interferenze lipidiche

Per la valutazione routinaria del rischio cardiovascolare il profilo lipidico può essere eseguito senza digiuno. Quando i trigliceridi risultano molto elevati, o quando la domanda clinica riguarda ipertrigliceridemia severa, può essere opportuno ripetere il prelievo a digiuno secondo laboratorio e linee guida [II-7]. Il digiuno non è richiesto normalmente per ApoB e Lp(a).

L'esercizio intenso, una modifica alimentare immediatamente precedente, l'alcol e una malattia acuta possono produrre variazioni transitorie, soprattutto dei trigliceridi. I lipidi misurati nel corso di un evento coronarico acuto possono essere utili ma il loro valore può cambiare durante la fase infiammatoria. Anche alcuni farmaci, patologie tiroidee e nefropatie modificano il profilo.

Nei controlli seriali è preferibile utilizzare lo stesso metodo LDL-C, riportare terapie e cambiamenti dello stile di vita, ed evitare di interpretare come biologiche differenze legate esclusivamente a una formula o a un laboratorio differente.

Parametro	Digiuno	Interferenze / note
Colesterolo totale / HDL-C	Non necessario di routine	Confronto seriale preferibilmente stesso metodo.
LDL-C	Non necessario di routine	Formula e TG influenzano LDL calcolato.
Trigliceridi	Non necessario per lo screening; considerare digiuno se molto elevati	Alcol, pasto recente, diabete, farmaci, malattia acuta.
ApoB	Non necessario	Concordanza con LDL-C e non-HDL.
Lp(a)	Non necessario	Metodica e unità; evitare conversione fissa.
oxLDL	Secondo laboratorio	Assay non standardizzati; rischio ossidazione ex vivo.
Omega-3 eritrocitari	Secondo laboratorio	Stato nutrizionale su settimane/mesi; metodo specifico.

2.10 Prevenzione e terapia: distinguere esami da interventi

Alimentazione, attività fisica e modifiche del peso influenzano lipidi, pressione e metabolismo glucidico. Il risultato laboratoristico è più utile quando entra in un piano complessivo: riduzione del fumo, controllo pressorio, qualità del sonno, attività fisica regolare e gestione del diabete. Per i soggetti a rischio elevato o molto elevato la riduzione farmacologica dell'LDL-C ha una base di evidenze robusta e gli obiettivi vanno personalizzati [II-3].

Le statine riducono gli eventi cardiovascolari in popolazioni appropriate, ma possono avere effetti indesiderati muscolari, metabolici e farmacologici da valutare individualmente. Disturbi muscolari, interazioni e variazioni della creatinchinasi richiedono una valutazione della relazione temporale e delle cause alternative, senza sospensioni automatiche. Anche l'uso di nutraceutici va esaminato

per composizione, dose, sicurezza e qualità degli studi: non è sufficiente osservare la riduzione di un biomarcatore sperimentale.

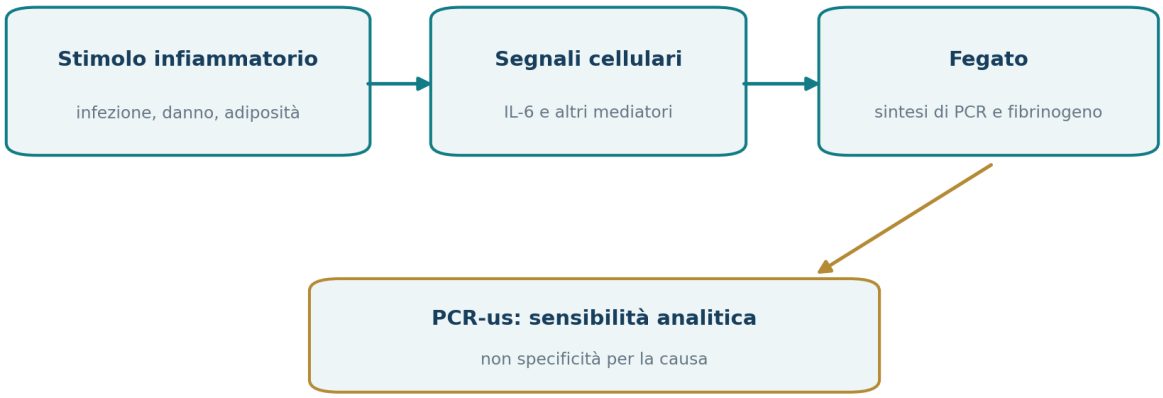
Le raccomandazioni ESC/EAS 2025 distinguono gli interventi con esiti clinici documentati da interventi che modificano un numero senza prove comparabili sugli eventi [II-3].

3. Infiammazione: proteine di fase acuta e segnali sistemici

3.1 Una risposta fisiologica, non un numero

L'infiammazione è un insieme di risposte locali e sistemiche che consente di contenere agenti dannosi, rimuovere tessuti lesionati e favorire la riparazione. Le risposte immunitarie modificano la sintesi di proteine epatiche, la distribuzione dei leucociti, il metabolismo del ferro, l'assetto della coagulazione e l'utilizzo dei substrati energetici. La presenza di un marcatore aumentato indica un processo, non la sua causa.

La produzione di interleuchina-6 (IL-6) e altri mediatori stimola nel fegato la sintesi di proteina C-reattiva (PCR, o CRP) e fibrinogeno. L'intensità del segnale dipende dal tipo di stimolo, dal tempo trascorso e dal contesto metabolico. Una risposta infiammatoria fisiologica dopo esercizio può condividere alcuni biomarcatori con un'infezione, pur avendo implicazioni completamente differenti.



Schema semplificato della risposta di fase acuta: la PCR-us aumenta la sensibilità della misurazione a basse concentrazioni, non identifica la causa dell'infiammazione.

3.2 Proteina C-reattiva ultrasensibile (PCR-us, hs-CRP)

La PCR è una proteina di fase acuta sintetizzata soprattutto dal fegato in risposta a stimoli infiammatori. Le metodiche ultrasensibili (hs-CRP) misurano con maggiore precisione concentrazioni basse, risultando utili in valutazioni del rischio cardiovascolare quando integrate con altri dati. Non sono un diverso marcatore biologico rispetto alla PCR standard.

Nella pratica clinica, una PCR-us persistentemente superiore a 2 mg/L è riconosciuta come possibile modificatore del rischio cardiovascolare nelle linee guida ESC/EAS 2025 [II-3]. Infezioni, traumi, riacutizzazioni autoimmuni e altre condizioni possono produrre aumenti assai maggiori. Un singolo valore aumentato durante una fase acuta non è utilizzabile come indicatore stabile del rischio cardiovascolare.

Il risultato della PCR acquisisce maggiore significato se confrontato con sintomi, emocromo, fibrinogeno, albumina e altri marcatori pertinenti. Una PCR normale non esclude tutti i processi infiammatori.

Preparazione / campione	Interferenze e limiti
Digiuno non generalmente richiesto. Se l'obiettivo è stratificare il rischio in persona stabile, evitare prelievo durante infezione, trauma o esercizio particolarmente intenso e valutare conferma di persistenza.	Infezioni anche lievi, trauma, fumo, obesità, gravidanza, farmaci, condizioni infiammatorie e recente attività fisica intensa modificano il livello.

Attenzione. Non prescrivere antibiotici, antinfiammatori o integratori sulla base della sola PCR-us.

3.3 Velocità di eritrosedimentazione (VES)

La VES misura la distanza percorsa dagli eritrociti in un tempo definito in condizioni analitiche standardizzate. È influenzata dall'aggregazione eritrocitaria, dalle immunoglobuline, dal fibrinogeno e dalle caratteristiche dei globuli rossi; non identifica una causa specifica. La sua cinetica spesso differisce da quella della PCR: può modificarsi più lentamente e rimanere elevata dopo la risoluzione di un evento acuto.

Anemia, età, gravidanza, alterazioni delle proteine plasmatiche e caratteristiche eritrocitarie cambiano il risultato indipendentemente dall'intensità di una infiammazione. Nei controlli seriati la VES va interpretata con la metodologia utilizzata e con i dati clinici. Un aumento lieve e isolato non giustifica automaticamente ampi pannelli di esami.

3.4 Fibrinogeno: ponte tra infiammazione e coagulazione

Il fibrinogeno è una proteina plasmatica sintetizzata nel fegato, precursore della fibrina nella fase finale della coagulazione e al tempo stesso proteina di fase acuta. La sua concentrazione può aumentare nelle condizioni infiammatorie e diminuire in alcune coagulopatie da consumo, patologie epatiche avanzate o condizioni ereditarie.

Confrontare il valore quantitativo con PT, aPTT, piastrine e contesto clinico quando si sospetta una coagulopatia. I metodi funzionali, come il metodo di Clauss, misurano una proprietà diversa dai metodi antigenici; la differenza è importante nelle disfibrinogenemie. La sola concentrazione elevata non costituisce una diagnosi di trombosi.

3.5 Ferritina, albumina, leucociti e rapporto neutrofili/linfociti

La ferritina può aumentare in risposta all'infiammazione e in patologie epatiche, oltre che per sovraccarico marziale. Nel volume I è stato approfondito il rapporto tra ferritina, saturazione della transferrina ed epcidina. Una ferritina elevata con saturazione normale o ridotta non prova un eccesso di ferro utilizzabile; richiede la valutazione delle cause possibili.

L'albumina tende a ridursi in stati infiammatori sostenuti, ma anche per alterazioni della sintesi epatica, perdite renali o intestinali e variazioni del volume plasmatico. Neutrofilia e linfopenia possono accompagnare stress acuto e corticosteroidi. Il rapporto neutrofili/linfociti (NLR) possiede un interesse epidemiologico e prognostico in vari contesti, ma non è un test diagnostico specifico dell'infiammazione cronica.

Attività fisica e marcatori infiammatori. Dopo esercizio prolungato o inconsueto, alcune miochine, tra cui IL-6, possono aumentare transitoriamente senza indicare automaticamente un'infezione o una patologia infiammatoria. La proteina C-reattiva, prodotta prevalentemente dal fegato, può aumentare più tardivamente, in misura dipendente da durata, intensità, danno muscolare e stato

individuale. Una PCR-us isolata, raccolta immediatamente dopo una gara o in presenza di un'infezione, è poco adatta a caratterizzare l'infiammazione di fondo.

Per confronti nel tempo: registrare l'esercizio dei giorni precedenti, sintomi intercorrenti e terapie; in assenza di urgenza, considerare una ripetizione quando la condizione acuta si è risolta. Non esiste una finestra universale, valida per ogni tipo di attività o per ogni marcatore.

3.6 Procalcitonina, IL-6 e marcatori specialistici

La procalcitonina può essere utile, in condizioni cliniche selezionate, come elemento aggiuntivo nel sospetto di infezione batterica sistemica e nella gestione guidata di alcune terapie antibiotiche; non distingue da sola infezione batterica e virale in ogni circostanza. Trauma, chirurgia, shock e disfunzione renale possono interferire con l'interpretazione.

Il dosaggio plasmatico di citochine come IL-6 e TNF-α (Tumor Necrosis Factor alfa) riflette sistemi dinamici e parzialmente compartimentalizzati. Le concentrazioni possono variare molto con orario, stimolo, trattamento del campione e piattaforma analitica. Nell'ambito preventivo routinario non esistono soglie generali di "infiammazione funzionale" validate per questi pannelli.

Il complemento C3 e C4 e le immunoglobuline devono essere interpretati nell'ambito del quesito immunologico specifico. Non è corretto prescrivere automaticamente marcatori immunitari avanzati per una PCR lievemente aumentata.

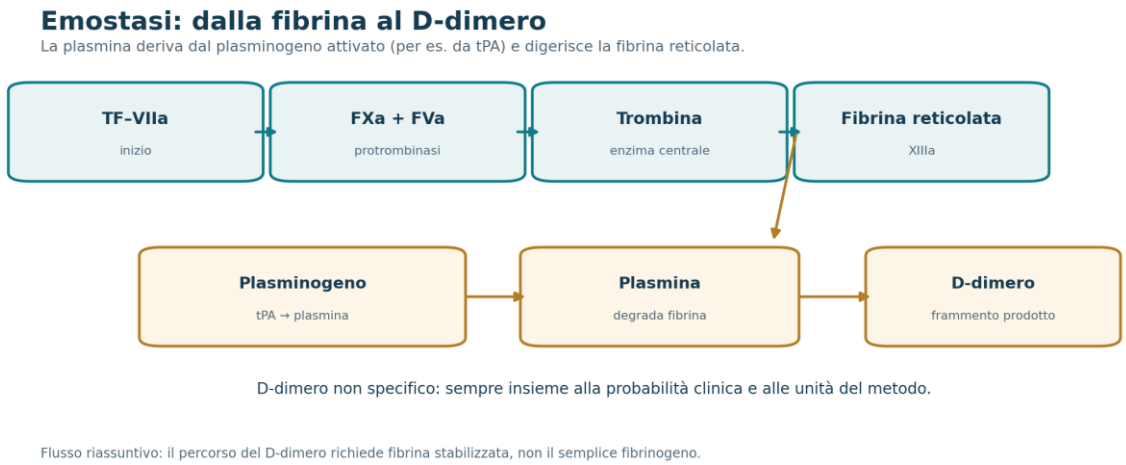
Marcatore	Che cosa misura	Principale limite
PCR-us	Proteina di fase acuta anche a basse concentrazioni	Aspecifica; ripetere in fase clinicamente stabile se rilevante.
VES	Sedimentazione degli eritrociti	Molto influenzata da anemia ed età.
Fibrinogeno	Substrato della fibrina e proteina di fase acuta	Non è test autonomo di rischio trombotico.
Procalcitonina	Marcatore di risposta sistemica utile in contesti selezionati	Può aumentare senza infezione batterica.
IL-6 e TNF-α	Citochine di segnalazione	Variabilità biologica e analitica; uso routinario limitato.
Ferritina	Depositi di ferro + risposta infiammatoria	Richiede integrazione con TSAT e altri dati.

4. Coagulazione, fibrinolisi e rischio trombotico

4.1 Dall’emostasi primaria alla fibrina

L’emostasi fisiologica consente di limitare le perdite ematiche dopo una lesione vascolare e, allo stesso tempo, di mantenere il sangue fluido all’interno dei vasi integri. Le piastrine interagiscono con matrice ed endotelio, mentre fattori plasmatici attivano la produzione di trombina e la conversione del fibrinogeno in fibrina. Antitrombina, proteine C e S e fibrinolisi limitano la propagazione incontrollata del coagulo.

I comuni test PT e aPTT descrivono parti del sistema in condizioni di laboratorio: non ricostruiscono fedelmente tutte le interazioni tra cellule, endotelio, flusso e proteine nella persona. Un test normale non garantisce assenza di rischio trombotico, e una lieve anomalia non dimostra necessariamente una tendenza al sanguinamento.



Coagulazione e fibrinolisi: la trombina forma fibrina dal fibrinogeno; la plasmina ne degrada la forma reticolata producendo, fra altri frammenti, D-dimero. Schema fisiologico semplificato.

4.2 Tempo di protrombina (PT) e INR

Il tempo di protrombina (PT) esplora la funzionalità dei fattori della cosiddetta via estrinseca e della via comune, secondo la metodica di laboratorio. L’International Normalized Ratio (INR) standardizza il risultato del PT principalmente per il monitoraggio degli antagonisti della vitamina K, come warfarin.

Nella pratica clinica, un INR elevato può derivare da terapia antagonista della vitamina K, deficit dei fattori, patologie epatiche, carenza vitaminica o interferenze. L’INR non è adatto a quantificare sistematicamente l’effetto dei nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC). Il range terapeutico dipende dall’indicazione e non coincide con il normale intervallo di riferimento.

In presenza di PT/INR alterato, l’interpretazione può richiedere aPTT, fibrinogeno, piastrine e parametri epatici, scelti in base alla domanda clinica.

Preparazione / campione	Interferenze e limiti
Digiuno generalmente non necessario. In terapia con warfarin registrare dose, orario e modifiche di farmaci/dieta; seguire calendario del centro anticoagulazione.	Campione citratato con corretto rapporto sangue/anticoagulante; provetta sotto-riempita, ematocrito molto elevato, eparina o DOAC possono alterare i risultati.

Attenzione. Non modificare la dose di anticoagulante autonomamente dopo un valore isolato inatteso.

4.3 Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)

L'aPTT valuta un insieme di fattori associati alla via intrinseca e alla via comune, nell'ambito del modello didattico di laboratorio. Si utilizza per indagare alcune alterazioni della coagulazione e in specifiche modalità di monitoraggio dell'eparina non frazionata, secondo protocollo.

Nella pratica clinica, un prolungamento può accompagnare carenze di fattori, presenza di anticoagulante lupico, eparina, specifici anticoagulanti o artefatti preanalitici. La presenza di un anticoagulante lupico può associarsi paradossalmente a rischio trombotico anziché emorragico; il risultato deve essere interpretato con test di conferma e contesto clinico.

Un aPTT prolungato può rendere appropriati, su indicazione specialistica, uno studio di miscela, la determinazione dei fattori della coagulazione o la ricerca di inibitori.

Preparazione / campione	Interferenze e limiti
Digiuno non richiesto. Richiede plasma citratato e corretta lavorazione; segnalare ogni terapia anticoagulante.	Molto sensibile al tempo di trasporto e alla contaminazione con eparina da catetere; sensibilità ai diversi DOAC variabile per metodo.

4.4 D-dimero: quando è utile e quando inganna

Il D-dimero è un frammento derivato dalla degradazione plasminica della fibrina stabilizzata. Indica che sono avvenuti formazione e degradazione della fibrina, ma non specifica sede o causa del fenomeno. Valori elevati sono frequenti in infezioni, gravidanza, età avanzata, tumori, traumi e dopo interventi chirurgici.

Il valore più importante del test è l'utilizzo in percorsi diagnostici validati per escludere tromboembolia venosa quando la probabilità clinica prima del test è bassa o intermedia e si impiega un dosaggio altamente sensibile. Un D-dimero positivo non dimostra trombosi, mentre la valutazione urgente di un sospetto elevato non deve essere affidata a un singolo risultato negativo [II-8].

In determinati percorsi per persone oltre 50 anni si utilizzano soglie aggiustate per età, ma l'applicazione dipende da unità e metodo: con test in µg/L FEU e soglia standard 500, un protocollo validato usa età × 10 oltre 50 anni. La formula non si trasferisce automaticamente a risultati espressi in DDU o con diverse unità [II-8].

Unità e algoritmi decisionali. La concentrazione di D-dimero può essere espressa come FEU (fibrinogen equivalent units) o DDU (D-dimer units): i numeri non sono direttamente sovrapponibili e i referti devono essere letti rispetto al valore decisionale del metodo. Una conversione approssimativa FEU/DDU non sostituisce mai la documentazione del laboratorio.

Nella sospetta embolia polmonare, per adulti di età superiore a 50 anni con probabilità clinica bassa o intermedia, algoritmi validati possono utilizzare il limite aggiustato per età: età × 10 µg/L FEU, se il test e l'algoritmo scelti lo consentono [II-12]. Questa regola non va applicata automaticamente a DDU, gravidanza, età pediatrica o elevata probabilità clinica. Con alta

probabilità clinica un D-dimero negativo non basta a escludere un evento e occorre valutazione medica urgente.

L'eventuale uso di soglie aggiustate per età richiede un algoritmo diagnostico convalidato, unità di misura corrette (FEU oppure DDU) e una probabilità clinica pre-test appropriata. Il D-dimero non deve essere interpretato come prova di trombosi quando è positivo né come esame di esclusione quando la probabilità clinica è elevata [8, 12].

Aspetto	Indicazione interpretativa	Errore da evitare
FEU vs DDU		
	Leggere le unità del referto e il cut-off del saggio.	
		Applicare automaticamente una soglia FEU a un risultato in DDU.
Probabilità pre-test		
	Integrare sintomi, anamnesi e percorso clinico validato.	
		Usare il D-dimero come screening indiscriminato.
Soglia corretta per età		
	In specifici algoritmi per >50 anni: età × 10 µg/L FEU [II-12].	
		Applicarla senza verificare metodo, contesto e controindicazioni.
Risultato positivo		
	Può comparire in molte condizioni non trombotiche.	
		Attribuirlo direttamente a trombosi.

4.5 Antitrombina, proteine C e S, anticorpi antifosfolipidi

Antitrombina e sistema della proteina C attivata costituiscono meccanismi fisiologici di controllo della trombina e dei fattori attivati. I dosaggi possono essere utili nella valutazione specialistica di trombosi non provocate, ricorrenti o in circostanze familiari selezionate. La loro interpretazione è particolarmente delicata durante eventi acuti, gravidanza, infiammazione o terapia anticoagulante.

Gli anticorpi antifosfolipidi, tra cui anticoagulante lupico, anticardiolipina e anti-β2-glicoproteina I, richiedono criteri laboratoristici e clinici definiti. La positività isolata o transitoria, specie durante infezioni, non equivale a sindrome da anticorpi antifosfolipidi. La ripetizione dopo il periodo previsto dalle classificazioni cliniche è parte dell'accertamento quando indicato.

Il fattore V Leiden e la mutazione protrombinica G20210A sono test genetici selettivi. La ricerca di varianti MTHFR comuni non è raccomandata come indagine routinaria per trombofilia: i risultati non sostituiscono l'anamnesi e i fattori di rischio accertati.

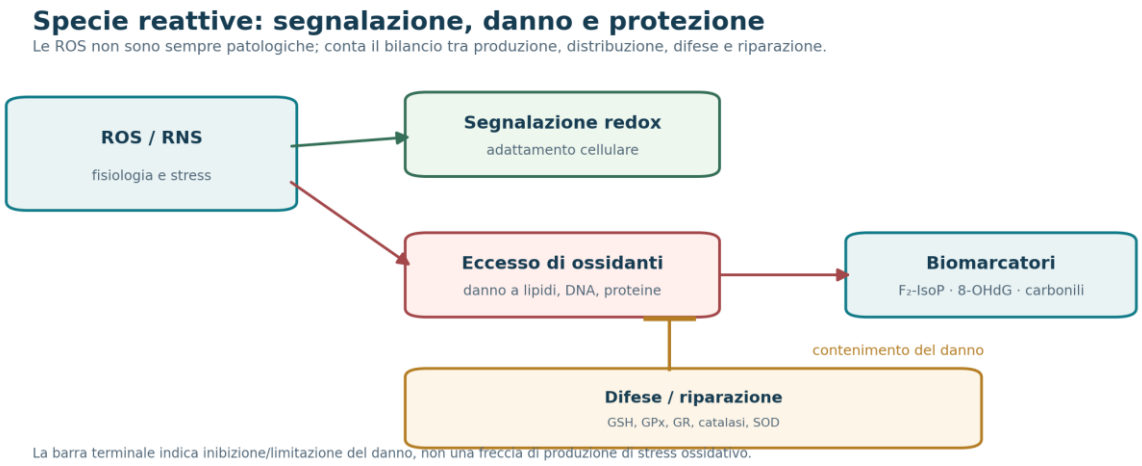
Esame	Preparazione	Nota critica
PT/INR	Plasma citratato; registrare anticoagulanti	Standardizzato per terapia antagonista vitamina K.
aPTT	Plasma citratato, provetta corretta	Sensibile a eparina e vari inibitori.
Fibrinogeno	Plasma citratato; metodologia indicata	Distinguere attività funzionale e antigene.
D-dimero	Nessun digiuno specifico	Rilevante solo con probabilità clinica e metodo.
Proteine C/S, antitrombina	Definire timing con specialista	Risultati distorti da evento acuto e anticoagulanti.
Anticoagulante lupico	Programmare con laboratorio	DOAC e altri anticoagulanti possono interferire.

5. Stress ossidativo e sistemi antiossidanti

5.1 Specie reattive: un segnale anche fisiologico

Le specie reattive dell'ossigeno (ROS, Reactive Oxygen Species) vengono generate fisiologicamente nel metabolismo e in numerose vie enzimatiche. A concentrazioni e tempi appropriati partecipano alla segnalazione cellulare, alle difese immunitarie e all'adattamento all'esercizio. Si parla di stress ossidativo quando processi ossidanti e capacità di prevenzione, riparazione o rimozione dei danni risultano sbilanciati in modo biologicamente rilevante.

La definizione non implica che un organismo possa essere classificato come "ossidato" o "non ossidato" in base a un solo prelievo. I danni riguardano molecole e compartimenti differenti: lipidi di membrana, lipoproteine, acidi nucleici, proteine ed enzimi. Ogni test misura soltanto una parte del fenomeno e talvolta anche ciò che accade dopo il prelievo.



ROS e sistemi redox: la segnalazione fisiologica è distinta dal danno ossidativo; i sistemi di difesa limitano il danno e non rappresentano un ulteriore fattore causale.

5.2 F_2-isoprostani: perossidazione lipidica

Gli F_2-isoprostani derivano dall'ossidazione non enzimatica dell'acido arachidonico e sono tra i marcatori più solidamente studiati della perossidazione lipidica. Possono essere quantificati in

urine, plasma o altri campioni; le metodiche basate su cromatografia associata a spettrometria di massa offrono maggiore specificità analitica rispetto a diversi immunodosaggi [9,10].

Nella pratica clinica, un valore elevato suggerisce un maggiore carico di prodotti della perossidazione lipidica ma non identifica una malattia specifica né determina da solo una terapia. Urine spot, urine 24 ore e plasma non rappresentano necessariamente fenomeni equivalenti; concentrazioni e valori di riferimento sono metodo-dipendenti.

I marcatori di perossidazione lipidica vanno letti alla luce dei fattori di rischio già validati e della storia clinica. Un loro aumento non quantifica direttamente il rischio cardiovascolare individuale.

Preparazione / campione	Interferenze e limiti
Il campione, l'eventuale normalizzazione urinaria e le condizioni di conservazione devono seguire la scheda del laboratorio. È utile evitare cambiamenti insoliti di dieta, attività o integrazioni prima di confronti seriati.	Metodiche immunologiche meno selettive, ossidazione ex vivo, tempi di trasporto e diversa normalizzazione urinaria possono produrre risultati non comparabili.

5.3 8-idrossi-2'-deossiguanosina (8-OHdG)

La 8-OHdG è un prodotto di modificazione ossidativa della deossiguanosina. Il suo dosaggio urinario o in altri campioni viene impiegato nella ricerca del danno ossidativo agli acidi nucleici, ma il segnale può derivare da processi di danno, riparazione e turnover.

Sul piano clinico, la concentrazione è influenzata da esposizioni, metabolismo, funzione renale e metodica analitica. Non dimostra, da sola, un danno irreversibile al DNA né può essere utilizzata come test oncologico di screening.

La valutazione delle alterazioni dei marcatori di danno ossidativo al DNA deve tenere conto di esposizioni, funzione renale e indicatori clinici indipendenti.

Preparazione / campione	Interferenze e limiti
Secondo la matrice e il laboratorio: urine spot o 24 ore, eventuale rapporto con creatinina e condizioni di conservazione.	Metodiche immunologiche e cromatografiche possono essere poco concordanti; non utilizzare soglie di laboratori differenti come se fossero universali.

5.4 Glutatione ridotto, ossidato e rapporto GSH/GSSG

Il glutatione ridotto (GSH) è un tripeptide che partecipa alla detossificazione dei perossidi, al mantenimento di gruppi tiolici e alla regolazione redox. Una parte viene ossidata a GSSG durante i processi di difesa, mentre la glutatione reduttasi, utilizzando NADPH, contribuisce a rigenerare GSH. La concentrazione varia tra plasma, eritrociti e compartimenti subcellulari.

Sul piano clinico, il rapporto GSH/GSSG è interessante per ricerca e valutazioni specialistiche; tuttavia non rappresenta un indice clinico universale della funzione mitocondriale o dell'efficacia di supplementi. Il risultato dipende fortemente dalla fase preanalitica e dalla rapidità di stabilizzazione.

La valutazione del glutatione richiede attenzione allo stato nutrizionale, alle terapie e all'infiammazione, ma soprattutto ai protocolli di raccolta e conservazione: differenze tecniche possono superare quelle biologiche.

Preparazione / campione	Interferenze e limiti
Usare rigorosamente le provette, gli stabilizzanti e la conservazione indicati dal laboratorio; la lavorazione deve prevenire l'ossidazione dopo il prelievo.	Il GSH si ossida ex vivo. Emolisi, ritardo nel congelamento o metodo non comparabile possono alterare pesantemente il rapporto.

Meccanismo biochimico. La glutatione perossidasi (GPx) utilizza due molecole di glutatione ridotto (GSH) per ridurre perossidi, con formazione di glutatione ossidato (GSSG); la glutatione reduttasi (GR) rigenera GSH consumando NADPH. Il rapporto GSH/GSSG riflette soltanto in parte l'ambiente redox del compartimento analizzato, poiché il sistema dialoga con tioredossina, perossiredossine e altre reti di segnalazione.

Limiti analitici. La concentrazione di GSSG è vulnerabile all'ossidazione artificiale del GSH durante raccolta, manipolazione e conservazione. La scelta della matrice, la stabilizzazione immediata dei gruppi tiolici, i tempi di centrifugazione e la temperatura sono determinanti per la credibilità del rapporto. Il dato non deve essere confrontato tra laboratori privi di metodi equiparabili né impiegato da solo per scegliere un integratore [II-17].

Ciclo del glutatione: detossificazione dei perossidi e rigenerazione

GPx usa GSH per ridurre perossidi; GR rigenera GSH usando NADPH.



Il rapporto GSH/GSSG dipende dal compartimento e dalla lavorazione del campione.

La rapida ossidazione ex vivo può falsare il risultato: campione e stabilizzazione richiedono protocolli specifici [17].

L'ossidazione del GSH può proseguire artificialmente dopo il prelievo: temperatura, tempi di lavorazione, stabilizzazione dei gruppi tiolici e separazione dei compartimenti influenzano fortemente il rapporto GSH/GSSG. Per questo non è corretto confrontare risultati ottenuti con protocolli differenti o interpretare un rapporto isolato come misura definitiva dello stress ossidativo cellulare [II-17].

Ciclo GPx–GR: il glutatione si ossida riducendo perossidi e viene rigenerato grazie al NADPH. La fase preanalitica è cruciale per evitare falsi aumenti del GSSG [II-17].

5.5 Carbonili proteici, MDA e attività enzimatiche

I carbonili proteici possono formarsi durante il danno ossidativo a proteine; la malondialdeide (MDA) rappresenta uno dei prodotti reattivi associati alla degradazione dei lipidi polinsaturi. I

metodi per la MDA differiscono per specificità: alcuni dosaggi colorimetrici risentono di sostanze interferenti e non misurano esclusivamente la stessa entità chimica.

L'attività di superossido dismutasi (SOD), catalasi e glutatione perossidasi è misurabile in matrici selezionate. Un'attività maggiore non rappresenta automaticamente una condizione migliore: può indicare induzione adattativa, differenze cellulari o variazioni metodologiche. È necessario valutare l'indicazione clinica e l'utilità delle decisioni che deriverebbero dal test.

5.6 d-ROMs, capacità antiossidante totale e limiti dei pannelli commerciali

I test d-ROMs e altri saggi di capacità antiossidante totale esprimono proprietà chimiche definite dal metodo. Non misurano tutte le specie ossidanti o l'insieme dei sistemi di difesa in vivo; inoltre possono essere influenzati da proteine, urati e altre sostanze plasmatiche. La facilità di esecuzione non equivale a validazione clinica per diagnosi e prevenzione.

L'uso routinario di pannelli di "stress ossidativo" come screening generalizzato non è supportato da soglie diagnostiche comparabili a quelle di glicemia o LDL-C. Se si impiegano tali test in progetti di ricerca o per esigenze specialistiche, bisogna descrivere metodo, riproducibilità, variabilità biologica, indicazioni e limitazioni.

Marcatore	Processo/comparto	Stato di utilizzo
F_2-isoprostani	Perossidazione lipidica	Robusta base metodologica in ricerca; non specifici per malattia.
8-OHdG	Prodotti di ossidazione nucleotidica	Ricerca/specialistico; attenzione a metodo e matrice.
GSH, GSSG	Sistema glutatione/redox	Preanalitica complessa; uso clinico limitato.
Carbonili proteici	Modificazioni ossidative delle proteine	Ricerca/specialistico.
MDA	Prodotti di ossidazione lipidica	Specificità molto dipendente dal metodo.
SOD, catalasi, GPx	Attività di sistemi enzimatici	Non equivalgono a capacità antiossidante totale.
d-ROMs e test simili	Risposta chimica a reagenti di saggio	Utilità clinica generale non stabilita.

5.7 Interventi sullo stile di vita e interpretazione prudente

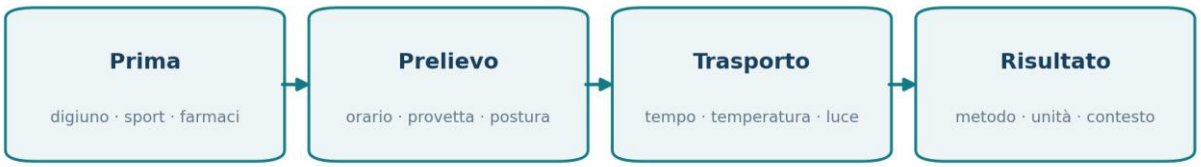
Fumo, inattività, alterazioni metaboliche e diverse esposizioni ambientali possono promuovere condizioni correlate a stress ossidativo. Un'alimentazione equilibrata, l'esercizio regolare e il controllo dei fattori di rischio agiscono su molteplici meccanismi e possiedono benefici documentati indipendentemente dai valori di un singolo biomarcatore redox.

La supplementazione indiscriminata di antiossidanti non costituisce una strategia universale di prevenzione. Alcuni composti possono interferire con adattamenti all'allenamento o interagire con terapie; dose, formulazione e indicazione sono determinanti. Una variazione favorevole di 8-OHdG, MDA o oxLDL non dimostra automaticamente una riduzione di morbilità o mortalità.

L'obiettivo clinico prioritario consiste nel trattare condizioni e fattori di rischio riconosciuti, utilizzando i marcatori ossidativi quando aggiungono una informazione realmente interpretabile.

6. Preparazione agli esami e qualità del risultato

Gli esami del metabolismo e del rischio non richiedono una preparazione uniforme. L'obiettivo è riprodurre condizioni comparabili e rispettare le istruzioni specifiche del metodo. La tabella riassume indicazioni orientative per gli adulti; prevalgono la richiesta clinica e il protocollo del laboratorio.



Un errore preanalitico può alterare il numero senza modificare la fisiologia della persona.

Le quattro tappe della qualità del dato laboratoristico. Prima di attribuire significato a un valore inatteso è utile verificare la sequenza completa.

Esame	Condizioni pratiche	Quando la procedura può cambiare
Glicemia plasmatica a digiuno	≥8 ore senza calorie; prelievo venoso; stabilizzazione rapida.	Se prova random con sintomi tipici, non serve digiuno.
HbA1c	Non richiede digiuno.	Emoglobinopatie, gravidanza e turnover eritrocitario alterato.
Insulina/HOMA-IR	Glicemia e insulina insieme; digiuno 8–12 ore; condizioni mattutine costanti.	Interpretazione non diagnostica universale.
OGTT 75 g	Alimentazione non povera di carboidrati nei 3 giorni prima; digiuno 8–14 ore; riposo durante test.	Protocolli diversi in gravidanza.
C-peptide	Glicemia contestuale; specificare basale o stimolato.	Ipoglicemie, valutazioni specialistiche, disfunzione renale.
Profilo lipidico	Di routine senza digiuno; registrare ultima alimentazione.	Ripetizione a digiuno se TG molto elevati o su indicazione.
ApoB / Lp(a)	Digiuno generalmente non necessario.	Metodi e unità cruciali per Lp(a).
oxLDL	Chiedere istruzioni al laboratorio specializzato.	Kit e conservazione cambiano comparabilità.
PCR-us	Non richiede digiuno; preferire fase clinicamente stabile per rischio.	Infezioni, sforzo intenso e trauma aumentano risultato.
VES	Digiuno non necessario di routine.	Anemia, età, gravidanza e condizioni tecniche.
PT/INR / aPTT	Plasma citratato; dichiarare farmaci anticoagulanti.	Anticoagulanti e prelievo da catetere possono falsare.
D-dimero	Non richiede digiuno specifico.	Da interpretare con probabilità clinica, metodo e unità.
F_2-isoprostani / 8-OHdG	Matrice e conservazione secondo metodo.	Urine spot vs 24 ore, immunodosaggio vs spettrometria.

Esame	Condizioni pratiche	Quando la procedura può cambiare
GSH/GSSG	Campione con stabilizzazione rapida specifica.	Ossidazione ex vivo e ritardi di lavorazione.

6.1 Quando ripetere un valore inatteso

Un esame inatteso può richiedere conferma con un nuovo campione e, quando possibile, con un metodo differente. Prima si verifica la correttezza delle unità, poi si confrontano referti precedenti, si controlla la matrice utilizzata e si ricostruiscono farmaci, integratori, esercizio, sonno e condizioni acute. Il laboratorio può segnalare emolisi, lipemia o problemi di qualità che non sono visibili al lettore del referto.

La ripetizione non deve ritardare una valutazione urgente quando il quadro clinico o il valore impongono intervento tempestivo. Al contrario, pannelli estesi richiesti senza una domanda clinica chiara aumentano il numero di risultati marginalmente fuori intervallo e il rischio di interpretazioni improprie.

6.2 Assunzione di biotina, terapie e nutraceutici

Alcuni immunodosaggi ormonali e cardiaci possono essere falsati dalla biotina ad alte dosi, in modo dipendente dalla metodologia. Nel Volume I sono riportati esempi e precauzioni. Questo principio si applica quando il monitoraggio di lipidi, ormoni o altre grandezze avviene all'interno di un pannello misto: una singola istruzione di digiuno non affronta tutte le interferenze.

Glucocorticoidi, statine, ipoglicemizzanti, terapia ormonale, anticoagulanti e alcuni integratori possono modificare realmente una concentrazione oppure interferire con il metodo. Per ogni controllo il paziente dovrebbe annotare principio attivo, dose, ultimo orario e motivo dell'assunzione. La sospensione di farmaci prescritti va sempre concordata.

Livello delle evidenze e decisioni. La complessità biochimica di un marcatore non è proporzionale alla sua utilità clinica. Una tecnologia può misurare in modo accurato una specie chimica ma non possedere soglie di rischio, intervalli decisionali o studi che dimostrino un miglioramento degli esiti quando viene usata per guidare gli interventi.

La tabella seguente indica un orientamento generale: la reale indicazione può cambiare con diagnosi, specialità clinica, disponibilità e metodo. Non sostituisce linee guida e giudizio del curante.

Impiego	Esempi	Criterio di utilizzo
Consolidato in contesti appropriati		
	Glicemia, HbA1c, lipidogramma, LDL-C, non-HDL-C; D-dimero in algoritmi dedicati.	
		Soglie o percorsi diagnostici riconosciuti; verificare il quesito clinico.
Specialistico con ruolo clinico		
	ApoB, Lp(a), C-peptide, procalcitonina, anticorpi antifosfolipidi.	
		Informazioni aggiuntive in popolazioni o circostanze selezionate.
Specialistico / limiti di standardizzazione		
	LDL-P, indici omega-3 eritrocitari, alcuni dosaggi di LDL ossidate.	
		Usare soltanto quando il risultato aggiunge realmente una decisione.
Prevalentemente ricerca		
	Molti pannelli di ROS, rapporto GSH/GSSG senza preanalitica documentata, d-ROMs come predittori generici.	
		Mancanza di soglie condivise o di utilità dimostrata per scegliere trattamenti.

7. Casi pratici di interpretazione integrata

I casi che seguono sono simulazioni didattiche. Valori, persone e circostanze non derivano da referti individuali. Gli esempi mostrano la logica dell'interpretazione e non costituiscono prescrizioni.

7.1 Glicemia normale e insulina elevata: che cosa sappiamo?

Una persona di 48 anni presenta glicemia a digiuno di 92 mg/dL, HbA1c 5,5% e insulina 18 µU/mL. L'indice HOMA1-IR calcolato è 4,1. Il quadro suggerisce di interrogarsi sul metabolismo insulinico, ma non consente di diagnosticare da solo diabete, né di stabilire un target terapeutico universale di insulinemia.

Sarebbe necessario verificare il metodo di dosaggio, la reale durata del digiuno, la stabilità ponderale, gli eventuali farmaci e la presenza di fattori di rischio come circonferenza vita, pressione arteriosa, dislipidemia o familiarità. La valutazione clinica può orientare il follow-up, evitando di attribuire un significato patologico definitivo a HOMA-IR isolatamente.

7.2 HbA1c discordante con glicemia

Una persona presenta HbA1c 6,7% ma glicemie plasmatiche ripetutamente non diagnostiche. L'emocromo mostra microcitosi e la ferritina è bassa. Una carenza marziale può contribuire ad alterare il significato della HbA1c, e la discordanza richiede una verifica del quadro ematologico e della metodologia.

Se il sospetto diagnostico persiste, secondo il quesito clinico si utilizzano glicemia a digiuno, OGTT o altri strumenti appropriati, anziché considerare l'HbA1c un verdetto indipendente dalla biologia eritrocitaria [1,2].

7.3 LDL-C apparentemente non elevato e ApoB elevata

Una persona con trigliceridi 230 mg/dL, LDL-C 110 mg/dL e ApoB 125 mg/dL presenta una discordanza tra massa di colesterolo LDL e concentrazione di particelle aterogene. La combinazione merita valutazione di diabete, insulino-resistenza, obesità viscerale, pressione e rischio cardiovascolare complessivo.

La lettura integrata è più informativa di un giudizio fondato solo sulla soglia LDL-C. Non bisogna però utilizzare un singolo caso per stabilire un obiettivo ApoB uguale per tutti: il trattamento dipende da rischio e indicazioni cliniche [3,4].

7.4 Lp(a) molto elevata con LDL-C relativamente bassa

Una persona con familiarità per eventi cardiovascolari precoci presenta LDL-C di 88 mg/dL e Lp(a) di 160 nmol/L, misurata con metodo calibrato. Non è lecito ricavare un valore in mg/dL mediante un fattore fisso: la concentrazione è già espressa in unità molari del metodo e va interpretata in quel contesto.

La presenza di Lp(a) elevata costituisce un modificatore di rischio e può rendere opportuno un controllo più rigoroso dei fattori modificabili, secondo valutazione medica. Non esiste un supplemento con efficacia clinica dimostrata per annullare il rischio attribuibile alla Lp(a) [3,5].

7.5 PCR-us aumentata dopo sforzo o infezione

Una persona che svolge allenamenti intensi presenta PCR-us 5,0 mg/L tre giorni dopo un'infezione respiratoria. Questo risultato non può essere usato per stimare stabilmente il rischio cardiovascolare. Prima si chiarisce la risoluzione dell'evento acuto e soltanto quando indicato si valuta un nuovo controllo in condizioni stabili.

È utile collegare l'anamnesi a sintomi, temperatura, farmaci ed eventuali altri esami. Definire il soggetto "infiammato cronico" per un singolo valore transitorio sarebbe scorretto.

7.6 D-dimero positivo: perché non equivale a trombosi

Una persona di 73 anni dopo un recente intervento chirurgico presenta D-dimero 950 µg/L FEU. Il dato può riflettere attivazione della formazione e degradazione della fibrina in seguito all'intervento; da solo non diagnostica trombosi venosa profonda né embolia polmonare.

In presenza di sintomi suggestivi serve una valutazione clinica tempestiva, con probabilità pretest e indagini appropriate secondo protocolli. Non si applica automaticamente l'aggiustamento per età quando il contesto clinico non lo consente [II-8].

7.7 oxLDL, GSH/GSSG o 8-OHdG alterati senza altri dati

Un esame specialistico mostra valori diversi dalla fascia proposta dal produttore. Non è corretto dedurre una diagnosi di "tossicità ossidativa", introdurre più integratori contemporaneamente o concludere che il rischio cardiovascolare sia alto in assenza di dati clinici appropriati.

Il primo passo è verificare unità, specificità del test, intervallo di riferimento e gestione del campione. Il secondo consiste nel chiarire quale decisione clinica potrebbe modificarsi. L'assenza di soglie validate può rendere più utile concentrare gli interventi su fumo, pressione, lipidi, attività fisica e condizioni cliniche documentate.

PARTE III

Fegato, reni, minerali, vitamine e metabolismo osseo

1. Fegato e vie biliari: lettura integrata degli esami

1.1 Che cosa significa «esami di funzionalità epatica»

Le prove comunemente dette «di funzionalità epatica» descrivono in realtà processi diversi. ALT e AST segnalano soprattutto lesione cellulare; ALP e GGT orientano verso possibili alterazioni colestatiche. Albumina e PT/INR possono dare informazioni sulla sintesi proteica epatica, ma risentono anche di altre condizioni. La distinzione tra danno epatocellulare, colestasi e capacità di sintesi è essenziale per interpretare correttamente il referto.

Una ALT normale non esclude fibrosi avanzata e una ALT aumentata non quantifica la funzione residua. L'interpretazione deve considerare sintomi, farmaci e nutraceutici, alcol, peso, condizioni muscolari, bilancio metabolico e andamento dei risultati [III-1].

Sono particolarmente utili le letture per pattern: predominanza epatocellulare, colestatica oppure mista. Per orientare il pattern si può utilizzare il rapporto R = (ALT/limite alto ALT)/(ALP/limite alto ALP), spesso nel contesto della valutazione del danno epatico da farmaci; non si tratta di un test eziologico autonomo.

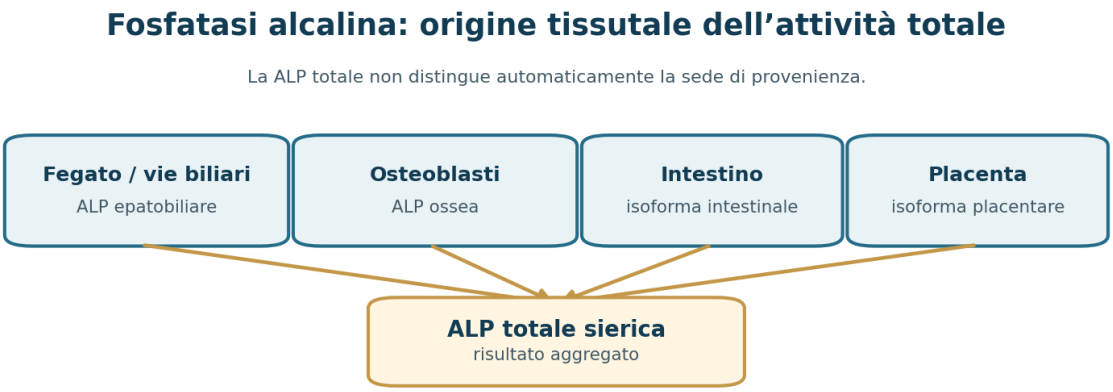
Pattern	Combinazione orientativa	Passo successivo
Epatocellulare	ALT/AST prevalenti rispetto a ALP	Anamnesi, farmaci, virus, metabolismo, ecografia secondo indicazione.
Colestatico	ALP elevata con GGT elevata	Verifica vie biliari, farmaci, imaging e autoimmunità selezionata.
Muscolare	AST/ALT elevate, CK elevata, GGT normale	Indagare esercizio, sintomi, CK e andamento temporale.
Sintesi compromessa	Albumina bassa e/o PT alterato	Verificare nutrizione, perdita renale, terapia anticoagulante e malattia epatica.

1.2 Fosfatasi alcalina (ALP): fisiologia biochimica e origini

Con il termine fosfatasi alcalina (ALP) si indicano isoenzimi capaci di idrolizzare monoesteri fosforici nelle condizioni alcaline del dosaggio. Nell'adulto la quota sierica proviene soprattutto da fegato e osso; età, crescita, gravidanza e metodo di laboratorio ne modificano il risultato. La determinazione dell'attività totale, da sola, non localizza il tessuto di provenienza.

Gli isoenzimi tessuto-non-specifici (TNSALP, gene ALPL) sono espressi in osteoblasti, fegato e rene; isoforme intestinali e placentari hanno diversa regolazione genetica. TNSALP è una proteina metallo-dipendente: lo zinco partecipa alla catalisi e il magnesio alla stabilità o alla funzione enzimatica. Questo non significa che una ALP bassa dimostri una carenza di zinco o magnesio.

L'ALP intestinale ha funzioni sperimentali legate alla detossificazione di gruppi fosfato su molecole microbiche e al microambiente mucosale; la sua attività sierica non è un test clinico validato della permeabilità intestinale. Tale distinzione è fondamentale per evitare conclusioni indebite.



Origine tissutale della ALP totale; figure e frecce rappresentano contributi qualitativi, non percentuali misurate.

Origine / isoforma	Funzione principale	Come approfondire un’anomalia
Fegato / canalicoli biliari	Attività di membrana associata alle vie biliari	GGT, bilirubina, eventuale 5’-nucleotidasi e indagini mirate.
Osteoblasti / TNSALP	Idrolisi di pirofosfato e mineralizzazione	Calcio, fosforo, PTH, vitamina D, ALP ossea, P1NP/CTX.
Intestino	Funzioni di barriera/mucosa descritte soprattutto in ricerca	Isoenzimi in casi selezionati; interpretazione prudente.
Placenta	Espressione placentare fisiologica	Età gestazionale e contesto ostetrico.

1.3 ALP ossea e mineralizzazione: pirofosfato, fosfato e vitamina B6

Nel compartimento osteoblastico la TNSALP contribuisce a idrolizzare il pirofosfato inorganico (PPi), potente inibitore della mineralizzazione, producendo fosfato inorganico (Pi). In presenza di calcio, Pi e appropriata matrice organica, si favorisce la formazione di cristalli di idrossiapatite. La relazione non è riducibile alla quantità totale di calcio nel sangue.

La TNSALP partecipa anche alla defosforilazione del piridossal-5-fosfato (PLP, forma coenzimatica della vitamina B6) nell’ambiente extracellulare. Nell’ipofosfatasia la ridotta attività della ALP può accompagnarsi ad aumento del PLP circolante, pur senza suggerire automaticamente eccesso di assunzione vitaminica [III-4].

Una ALP ossea elevata può accompagnare crescita, riparazione di fratture e malattie caratterizzate da turnover aumentato. La concentrazione non equivale alla densità minerale ossea e deve essere integrata con anamnesi, DXA, P1NP e β-CTX quando indicati.



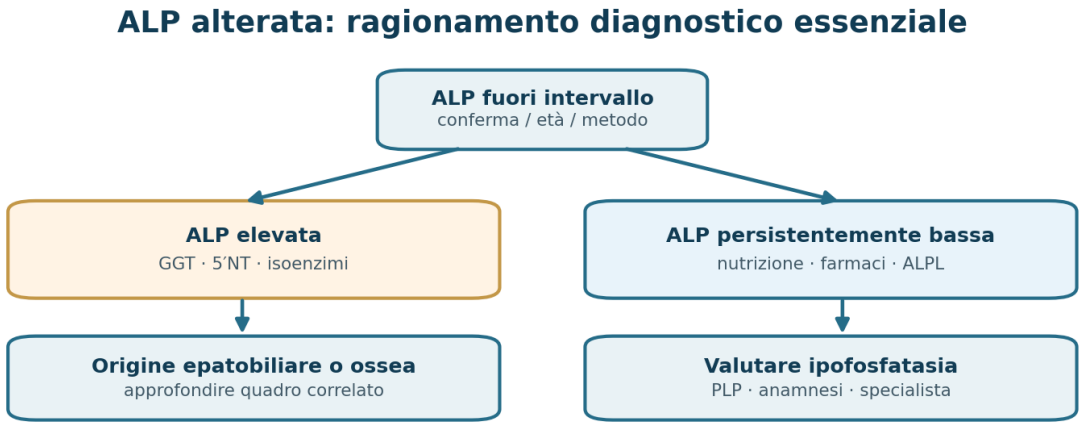
TNSALP, pirofosfato e fosfato nella mineralizzazione. Relazione schematica qualitativa.

1.4 ALP aumentata: ragionare prima sulla provenienza

Una ALP elevata richiede verifica dell'entità, dell'intervallo locale, della persistenza e del contesto fisiologico. Nel sospetto epatobiliare la presenza di GGT elevata rafforza l'origine epatica; una GGT normale orienta verso altre fonti ma non esclude tutte le patologie epatiche. Quando il dubbio persiste, isoenzimi o 5'-nucleotidasi possono essere utili [III-1].

Fra le cause epatobiliari rientrano colestasi intra- o extraepatica, ostruzione biliare, alcune epatiti e malattie infiltrative. Fra le cause ossee figurano malattia di Paget, guarigione di fratture, osteomalacia e stati di turnover elevato. La gravidanza e la crescita hanno significato fisiologico differente.

Il laboratorio misura attività enzimatica e non direttamente la quantità di proteina. Metodi, temperatura di reazione e intervalli di riferimento possono differire. Per controlli seriali è opportuno limitare variazioni di piattaforma e registrare il profilo delle altre analisi.



Percorso orientativo nell'ALP elevata o persistentemente ridotta. Non sostituisce gli algoritmi diagnostici specialistici.

ALP	GGT	Ipotesi da valutare
Alta	Alta	Origine epatobiliare verosimile; valutare sintomi e vie biliari.

ALP	GGT	Ipotesi da valutare
Alta	Normale	Origine ossea o altra sede possibile; contestualizzare.
Bassa	Qualsiasi	Confermare, considerare farmaci, carenze, ipofosfatasia.
Normale	Alta	GGT aspecifica: possibili farmaci, alcol, steatosi e altre cause.

1.5 ALP persistentemente ridotta: non sottovalutare il dato

La diminuzione della ALP riceve talvolta meno attenzione dell'aumento. Un valore basso isolato può dipendere da variabilità biologica, metodo, assunzione di farmaci o condizioni transitorie; un valore ripetutamente al di sotto del limite, soprattutto con dolori ossei, fratture da stress, perdita precoce di denti o difficoltà di consolidamento, merita valutazione specifica.

Le possibili cause comprendono malnutrizione, alcune carenze di oligoelementi, ipotiroidismo, condizioni ematologiche, uso di farmaci antiriassorbitivi e ipofosfatasia. Nell'ipofosfatasia, malattia legata al gene ALPL, la bassa attività di TNSALP determina accumulo di substrati come PLP e PPi e difetti variabili della mineralizzazione [III-4].

La conferma richiede intervalli corretti per età e sesso, ripetizione, anamnesi familiare, ricerca dei segni compatibili e, quando indicato, dosaggio dei substrati e consulenza specialistica. Non è appropriato diagnosticare ipofosfatasia sulla sola ALP bassa.

Nell'ipofosfatasia accertata il trattamento dell'osteoporosi va valutato con particolare attenzione, perché taluni farmaci antiriassorbitivi possono essere inappropriati. Questa decisione compete allo specialista.

Nel sospetto di ipofosfatasia, è utile distinguere un'attività ALP realmente e ripetutamente bassa da una riduzione apparente causata da contaminazione con chelanti come EDTA. La valutazione specialistica può includere il piridossal-5-fosfato (PLP), l'anamnesi odontoiatrica e scheletrica e, quando opportuno, l'analisi del gene ALPL. Il PLP può essere influenzato dall'integrazione di vitamina B6: questa informazione va registrata prima del dosaggio.

Approfondimento: dalla cinetica enzimatica alla misura di laboratorio

Nel referto l'attività di ALP è generalmente espressa in U/L: un'unità rappresenta la trasformazione di una quantità definita di substrato per unità di tempo nelle condizioni del metodo. La concentrazione della proteina e la sua attività non sono sinonimi. Variazioni dei cofattori, pH e temperatura di reazione modificano la misura, che va sempre interpretata utilizzando l'intervallo specifico del laboratorio.

La TNSALP è ancorata alle membrane tramite un gruppo glicosilfosfatidilinositolo. La sua liberazione nel circolo e la sua attività dipendono anche dal tessuto di origine e dalla fisiologia locale. Il comportamento clinico non riflette quindi soltanto "quanto enzima viene prodotto".

Il dosaggio degli isoenzimi può essere ottenuto con approcci differenti, per esempio separazioni elettroforetiche o metodi selettivi. Le interferenze tra frazioni possono essere rilevanti: per questo è importante che il laboratorio specifichi metodologia e interpretabilità del profilo. Quando il dato

totale è coerente con una chiara causa epatobiliare, la separazione degli isoenzimi non è necessariamente utile.

Durante l'accrescimento scheletrico la ALP totale può superare i riferimenti dell'adulto per ragioni fisiologiche. In gravidanza aumenta la componente placentare. La presenza di un intervallo unico stampato su referti di età diverse può generare errori; occorrono range pertinenti per età e stato fisiologico.

Approfondimento: ALP bassa e diagnosi differenziale

L'ipofosfatasia dell'adulto può presentarsi con quadri sfumati: dolore osseo cronico, fratture metatarsali ricorrenti, pseudofratture femorali, condrocalcinosi e perdita precoce di elementi dentari. La presentazione è eterogenea e può essere confusa con altre patologie metaboliche dello scheletro. La ALP persistentemente bassa costituisce un segnale di orientamento, non una conferma di malattia.

Per una possibile ipofosfatasia è opportuno ricostruire le determinazioni precedenti, confrontare il valore con il limite inferiore del metodo e verificare le cause secondarie: ipotiroidismo, carenze nutrizionali, alcune anemie, ridotto apporto proteico e trattamenti farmacologici. L'assunzione di vitamina B6 è rilevante perché può innalzare il PLP; anche per questo la sua misurazione richiede un'accurata anamnesi.

I substrati TNSALP, come PLP e fosfoetanolamina, hanno sensibilità e specificità non assolute. La consulenza specialistica può valutare l'opportunità di indagini genetiche ALPL quando sintomi, profilo biochimico e familiarità sostengono il sospetto. Il mancato riconoscimento del problema può avere conseguenze sulla scelta dei farmaci per la fragilità ossea.

Una ALP inferiore al range deve anche richiamare la qualità del campione: la contaminazione da anticoagulanti chelanti può ridurre l'attività misurata e falsare in parallelo calcio e magnesio. È quindi errato trasformare automaticamente ogni basso valore in una prescrizione di zinco o vitamina B6.

Approfondimento: ALP, GGT e marcatori di turnover non sono intercambiabili

La combinazione ALP-GGT orienta la provenienza, ma non distingue tutte le cause di colestasi. Per esempio, una patologia delle vie biliari e una malattia ossea possono coesistere. La bilirubina normale non esclude una colestasi in fase iniziale; analogamente una GGT aumentata può riflettere una induzione enzimatica non necessariamente legata a un danno duttale.

La ALP ossea contribuisce alla valutazione del turnover di formazione; P1NP informa su una diversa fase della sintesi del collagene e β-CTX sul riassorbimento. I tre risultati non devono essere convertiti l'uno nell'altro. Nelle persone con malattia renale cronica, inoltre, l'accumulo o la clearance di alcuni marcatori modifica la confrontabilità.

Per comprendere un aumento persistente, procedere per domande progressive: il dato è confermato? È spiegabile per età o gravidanza? La GGT sostiene un'origine epatobiliare? Sono presenti dolore osseo, fratture o alterazioni Ca/P/PTH? Esiste una storia farmacologica compatibile? Quale test aggiuntivo cambierebbe davvero la decisione?

1.6 ALP: interferenze, condizioni di prelievo e monitoraggio

Il digiuno non è sempre obbligatorio per la ALP totale, ma il pasto può aumentare in alcuni soggetti il contributo dell'isoenzima intestinale, specialmente in rapporto a gruppo sanguigno e composizione del pasto. Se si chiarisce una lieve anomalia isolata, ripetere al mattino a digiuno può migliorare la comparabilità, secondo protocollo locale.

Una contaminazione con EDTA o altri chelanti può ridurre artificialmente l'attività di enzimi metallo-dipendenti; la provetta e la lavorazione devono essere quelle validate dal laboratorio. L'emolisi, quando presente, va letta insieme agli indici di qualità specifici. Le variazioni fisiologiche per età, gravidanza e riparazione ossea incidono sull'interpretazione.

L'attività fisica muscolare intensa non è una causa tipica di elevazione acuta della ALP totale: in uno studio di sollevamento pesi la ALP rimase nel range mentre AST, ALT e CK aumentarono [III-2]. Ciò non esclude che l'attività fisica cronica possa modificare il turnover osseo in situazioni selezionate.

ALP: domanda	Condizioni consigliate	Che cosa annotare
Controllo di aumento isolato	Mattino; digiuno se il laboratorio lo richiede o per standardizzare.	Età, gravidanza, pasto, esercizio, farmaci, eventuale frattura.
ALP ossea / isoenzimi	Protocollo specifico della metodica.	Terapie per l'osso e data di fratture/interventi.
ALP bassa persistente	Ripetere con intervalli pertinenti.	Vitamine, antiresorbitivi, sintomi ossei e dentari.

1.7 GGT: significato epatobiliare e metabolismo del glutatione

La gamma-glutamiltransferasi (GGT) partecipa al metabolismo extracellulare del glutatione trasferendo gruppi gamma-glutammile. La sua attività sierica è utile insieme alla ALP per orientare il sospetto di origine epatobiliare: non è invece un dosaggio diretto del glutatione intracellulare.

La GGT può aumentare in colestasi, consumo cronico di alcol, condizioni metaboliche e per induzione enzimatica da farmaci. La sua specificità isolata è limitata: un risultato anomalo non stabilisce automaticamente la quantità di alcol assunta né la presenza di una lesione epatica.

Il prelievo non richiede normalmente digiuno specifico; per controlli comparativi è utile un contesto stabile. Informare sui farmaci, sull'alcol e su condizioni epatobiliari note. La GGT di norma non aumenta soltanto per danno del muscolo scheletrico [1,2].

1.8 ALT e AST: due transaminasi, diverse sorgenti

Le aminotransferasi catalizzano trasferimenti di gruppi amminici in reazioni che coinvolgono piridossal-5-fosfato. ALT è maggiormente associata al fegato; AST è presente in fegato, muscolo e numerosi altri tessuti.

Sul piano clinico, l'aumento orienta verso danno cellulare ma non descrive direttamente la gravità della disfunzione epatica. Il rapporto AST/ALT non consente da solo diagnosi di alcolismo o epatopatia.

Dopo un esercizio intenso, AST e ALT vanno interpretate insieme a CK e, se indicato, LDH e mioglobina; GGT e bilirubina aiutano a valutare l'eventuale origine epatobiliare.

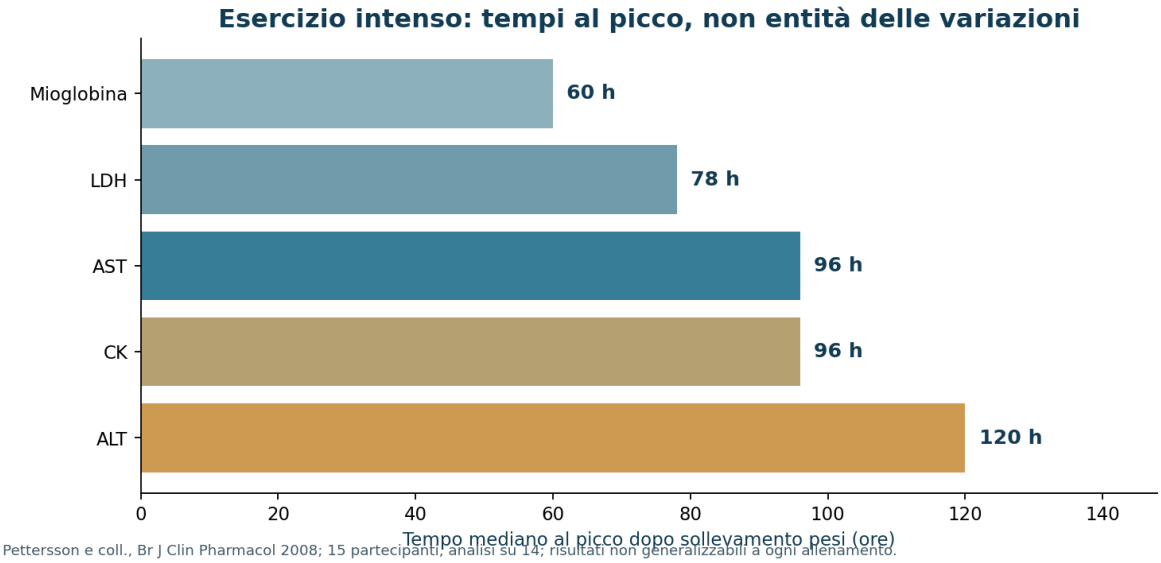
Prelievo e condizioni	Fattori interferenti / limiti
Digiuno in genere non obbligatorio; prima del prelievo dichiarare allenamento intenso recente, farmaci e alcol.	Emolisi, danno muscolare, lesioni epatiche, sovrapposizione di cause e variabilità metodologica.

1.9 Allenamento intenso: il caso delle transaminasi di origine muscolare

In uno studio di 15 uomini sottoposti a una seduta di sollevamento pesi (14 analizzati), la mediana del tempo al massimo aumento è stata circa 96 ore per AST e CK e 120 ore per ALT. AST, ALT, CK, LDH e mioglobina rimasero significativamente elevate per almeno sette giorni; GGT, ALP e bilirubina rimasero nel range. I risultati descrivono quello specifico protocollo e non tutti gli allenamenti [III-2].

Quando l'obiettivo è valutare transaminasi lievemente alterate in un soggetto fisicamente attivo, può essere opportuno concordare una ripetizione dopo circa una settimana senza esercizio intenso, più a lungo se CK resta elevata. La scelta non deve ritardare la valutazione di sintomi, ittero, dolore importante o marcate alterazioni.

Le attività eccentriche non abituali, lo sforzo prolungato e la lesione muscolare contribuiscono alle differenze interindividuali. Il semplice allenamento ordinario non giustifica automaticamente ogni ALT elevata. Una CK normale non esclude ogni epatopatia; le due possibilità possono anche coesistere.



Tempi mediani del picco di alcuni marcatori dopo sollevamento pesi nello studio Pettersson et al. [III-2]; non sono curve di concentrazione né consigli universali di sospensione.

1.10 Bilirubina, albumina, PT/INR e punteggi di fibrosi

La bilirubina deriva prevalentemente dal catabolismo dell'eme. La frazione non coniugata può aumentare in condizioni di emolisi o sindrome di Gilbert; la quota coniugata aumenta in differenti alterazioni epatobiliari. Digiuno prolungato e stress fisiologico possono accentuare l'iperbilirubinemia nella sindrome di Gilbert.

L'albumina è sintetizzata dal fegato, ma bassa albuminemia può anche derivare da infiammazione, perdite renali o intestinali, malnutrizione e diluizione. Il PT/INR riflette fattori della coagulazione,

ma dipende anche da vitamina K e farmaci anticoagulanti; non è un esame di “funzione epatica” universale.

Il punteggio FIB-4 utilizza età, AST, ALT e piastrine per orientare il rischio di fibrosi in popolazioni appropriate. La performance e le soglie dipendono da età e contesto: non si applica meccanicamente in caso di alterazioni da esercizio intenso o in persone senza indicazione clinica.

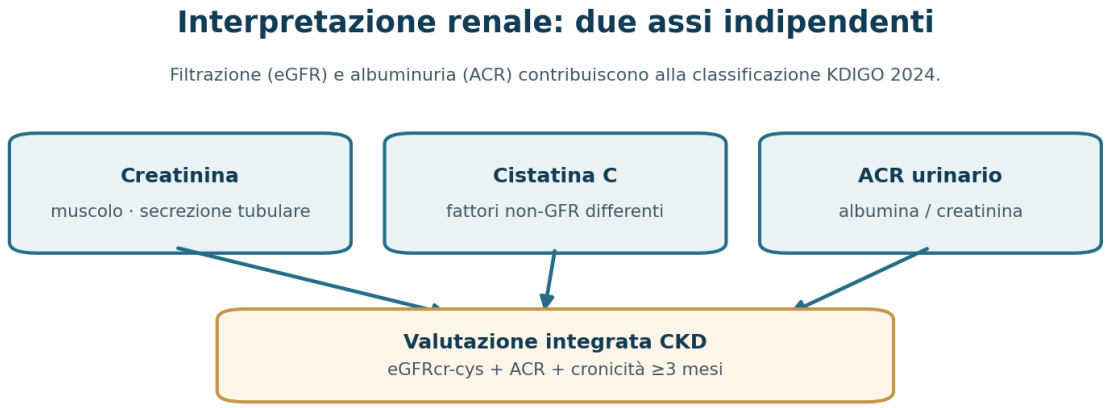
Test	Prima domanda	Interferenze essenziali
Bilirubina totale e frazionata	Quale frazione aumenta?	Emolisi, digiuno, Gilbert, fotodegradazione del campione.
Albumina	Sintesi, perdite o diluizione?	Infiammazione, nefropatia, idratazione.
PT/INR	Quale contesto coagulativo?	Anticoagulanti, vitamina K, epatopatia avanzata.
FIB-4	È applicabile alla persona?	Età, piastrine, AST/ALT muscolari e cut-off appropriati.

2. Rene: filtrazione, albuminuria e omeostasi

2.1 Perché creatinina e albuminuria non sono intercambiabili

La funzione renale comprende filtrazione glomerulare, riassorbimento e secrezione tubulare, regolazione di acqua e elettroliti, equilibrio acido-base e attività endocrina. Nessun singolo analita sintetizza tutte queste funzioni. La classificazione KDIGO della malattia renale cronica si fonda su causa, categoria di filtrazione e albuminuria, con dimostrazione della cronicità per almeno tre mesi [III-3].

La velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) basata su creatinina è un modello statistico, non una misura diretta. L'albuminuria, espressa come rapporto albumina/creatinina urinaria (ACR), aggiunge una dimensione prognostica distinta. Cistatina C può migliorare la precisione quando la creatinina è influenzata da fattori non renali.



La funzione renale si interpreta integrando più misure: eGFR combinato quando disponibile, ACR e durata dell'alterazione [III-3].

2.2 Creatinina ed eGFR basato sulla creatinina

La creatinina proviene dal metabolismo di creatina/fosfocreatina, soprattutto nel muscolo. La sua concentrazione varia con produzione, filtrazione, secrezione e distribuzione.

Nella pratica clinica, un aumento può riflettere riduzione della filtrazione ma anche massa muscolare, esercizio, dieta ricca di carne e supplementazione con creatina. L'eGFR non va interpretato come misurazione assoluta in ogni condizione.

Per la creatinina e l'eGFR è opportuno considerare ACR, pressione arteriosa, sedimento urinario, farmaci e, quando indicato, cistatina C.

Prelievo e condizioni	Fattori interferenti / limiti
Digiuno non di norma richiesto; per comparabilità evitare sforzi eccezionali e registrare creatina, pasto di carne e idratazione.	Lesione renale acuta, massa muscolare estrema, rapidi cambiamenti della funzione renale, interferenze specifiche di metodo.

2.3 Cistatina C ed eGFR combinato

La cistatina C è prodotta da cellule nucleate e filtrata dal glomerulo; si utilizza in equazioni validate. È meno dipendente dalla massa muscolare rispetto alla creatinina, ma non completamente libera da determinanti extrarenali.

Quando l'eGFR basato soltanto sulla creatinina è poco accurato e il valore della filtrazione modifica una decisione clinica, KDIGO 2024 raccomanda l'eGFR combinato creatinina–cistatina C, se disponibile [III-3]. Nei casi in cui anche la stima combinata non sia affidabile può essere necessaria una misura diretta con marcatori esogeni.

Quando eGFR da creatinina ed eGFR da cistatina C non coincidono, il confronto deve considerare composizione corporea, terapie, infiammazione e altri determinanti non renali.

Prelievo e condizioni	Fattori interferenti / limiti
Digiuno generalmente non necessario; riportare condizioni acute e terapie.	Corticosteroidi, alterazioni tiroidee, infiammazione, adiposità e metodo possono influenzare il dato.

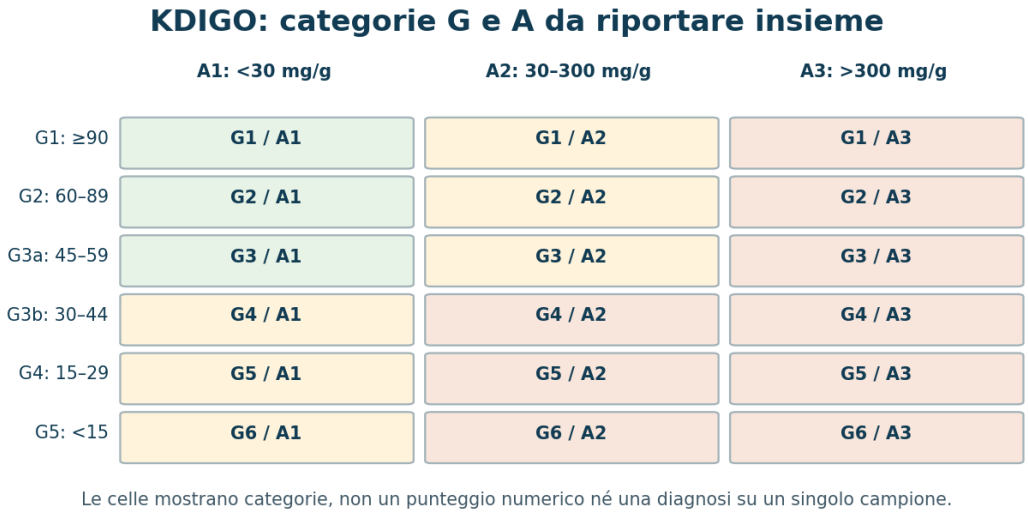
2.4 Albuminuria: rapporto albumina/creatinina urinaria (ACR)

L'ACR è una misura quantitativa del rapporto fra albumina e creatinina in un campione urinario, frequentemente al primo mattino.

Le categorie di albuminuria KDIGO sono A1 (ACR inferiore a 30 mg/g), A2 (30–300 mg/g) e A3 (superiore a 300 mg/g). L'interpretazione deve considerare situazioni transitorie, conferma del dato e durata dell'alterazione.

Il rapporto ACR e l'eGFR forniscono informazioni complementari; la valutazione include inoltre sedimento urinario, pressione e rischio cardiovascolare.

Prelievo e condizioni	Fattori interferenti / limiti
Preferibile urina del primo mattino, mitto intermedio secondo laboratorio.	Infezione urinaria, febbre, mestruazione/contaminazione, attività fisica intensa, iperglicemia temporanea e variabilità della creatininuria.



Categorie KDIGO G1–G5 e A1–A3. La diagnosi richiede conferma della cronicità e valutazione clinica [III-3].

Approfondimento: perché due equazioni possono discordare

L'eGFR da creatinina e quello da cistatina C possono differire in modo importante. Una discordanza deve far considerare composizione corporea, ridotta o elevata produzione di creatinina, terapia steroidea, funzione tiroidea, infiammazione e caratteristiche del metodo. Il valore combinato è spesso preferibile quando serve accuratezza, ma non sostituisce il giudizio nefrologico.

L'uso di formule pediatriche nell'adulto o di equazioni adulte nel bambino non è corretto. Anche l'eGFR indicizzato per 1,73 m^2 e la filtrazione in mL/min non sono grandezze intercambiabili in ogni decisione farmacologica; in contesti di peso corporeo estremo occorre comprendere l'unità applicata.

La presenza di ACR elevato in più prelievi e l'andamento dell'eGFR sono più informativi di un singolo risultato. A differenza della proteinuria totale, l'albuminuria è specifica per albumina; in alcune patologie con proteine monoclonali o tubulopatie servono test diversi.

2.5 Urea, uricemia, esame urine e sedimento

L'urea dipende dal catabolismo azotato epatico e dalla sua eliminazione renale; varia con apporto proteico, stato catabolico, idratazione e sanguinamento digestivo. Per questo l'azotemia non misura isolatamente la filtrazione. Il rapporto urea/creatinina può orientare ma non identifica da solo una causa di insufficienza renale.

L'acido urico deriva dal metabolismo delle purine ed è regolato da escrezione e riassorbimento renale. Iperuricemia può accompagnare gotta, nefropatia e sindrome metabolica, ma non equivale a diagnosi di gotta. Un approccio preventivo deve distinguere aumento del marcatore e dimostrazione di un beneficio clinico da trattamento.

L'esame urine comprende densità, pH, glucosio, chetoni, proteine, emoglobina, leucociti e sedimento. Eritrociti dismorfici, cilindri, cristalli e leucocituria richiedono lettura in relazione al metodo e ai sintomi. Urine molto concentrate o diluite modificano l'interpretazione di diversi risultati.

2.6 Elettroliti urinari e frazioni di escrezione: indicazioni e limiti

Sodio, potassio, cloro, calcio, magnesio e fosfato urinari aiutano a distinguere alcune perdite renali dalle perdite extrarenali. Le frazioni di escrezione utilizzano concentrazioni urinarie e plasmatiche concomitanti ma diventano poco affidabili in vari scenari, compresi alcuni trattamenti diuretici e il rapido mutamento del bilancio idrico.

La frazione di escrezione del magnesio può essere utile in presenza di ipomagnesiemia per interrogare il contributo delle perdite renali. Non si può interpretare senza funzione renale, concentrazione sierica, farmaci e corretto campionamento; non sostituisce una valutazione nefrologica.

La raccolta delle urine nelle 24 ore è utile per calciuria e specifici profili metabolici, ma dipende dalla completezza della raccolta. Quando è clinicamente indicata, istruzioni sulla prima minzione, raccolta integrale e conservazione sono parte del test stesso.

Parametro urinario	Campione tipico	Punti di attenzione
ACR	Prima urina del mattino preferibile	Esercizio, infezioni e contaminazione.
Calciuria 24 ore	Raccolta completa 24 h	Apporto calcio/sodio e farmaci; verifica completezza.
Mg urinario / FEMg	Urina e sangue contemporanei	Diuretici, funzione renale, stato del Mg.
Sodio/potassio urinari	Spot o 24 h secondo domanda	Dieta, diuretici, raccolta e idratazione.
Sedimento	Urina fresca, raccolta appropriata	Trasporto ritardato e contaminazione.

3. Minerali, elettroliti e misure intracellulari

3.1 Omeostasi minerale: regolazione e compartimenti

Le concentrazioni plasmatiche degli elettroliti derivano da un equilibrio dinamico tra intestino, rene, osso e distribuzione intra- ed extracellulare. Un valore normale in circolo non dimostra automaticamente depositi corporei adeguati; viceversa un valore eritrocitario non rappresenta direttamente i tessuti muscolare, nervoso o osseo.

La fase preanalitica è particolarmente importante: emolisi, contaminazione con EDTA, prolungato laccio emostatico, sierazione e ritardo della centrifugazione possono generare valori clinicamente fuorvianti, soprattutto per potassio, fosfato, LDH e alcuni oligoelementi.

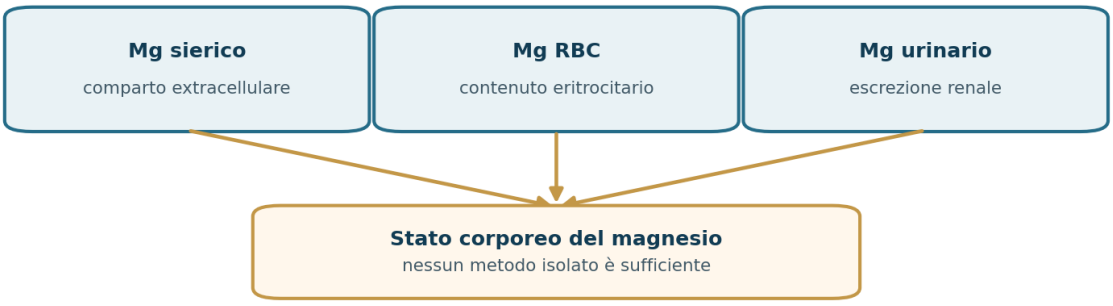
3.2 Magnesio: biochimica, ATP e interazioni ioniche

Il magnesio è un cofattore coinvolto in centinaia di reazioni enzimatiche e nella stabilizzazione dei complessi Mg-ATP. Contribuisce alla funzione neuromuscolare, alla sintesi proteica, alla gestione energetica e all'omeostasi di altri ioni. Il rene regola l'escrezione e aumenta la conservazione del magnesio quando l'apporto è insufficiente [III-5].

Meno dell'1% del magnesio corporeo si trova nel sangue. La magnesiemia sierica, pur diffusa e clinicamente importante, non quantifica le riserve totali. L'interpretazione deve integrare esposizioni farmacologiche, assunzione, sintomi, potassio, calcio, funzione renale e, quando necessario, perdite urinarie. Nessun esame è considerato un indicatore universale dello stato corporeo [III-5].

Una ipomagnesiemia può contribuire a ipokaliemia difficile da correggere e a ipocalcemia attraverso meccanismi ormonali e cellulari. Non occorre però dedurre una carenza di Mg da crampi aspecifici, stanchezza o palpitazioni senza il contesto clinico.

Magnesio: ciò che i diversi campioni possono misurare



Il Mg sierico, quello eritrocitario e l'escrezione urinaria misurano compartimenti differenti; nessun valore, da solo, descrive tutte le riserve [III-5].

3.3 Magnesio sierico totale

La misura di riferimento più accessibile della concentrazione circolante del magnesio comprende frazioni ionizzate, complessate e legate a proteine.

Sul piano clinico, il valore è utile soprattutto per identificare ipo- o ipermagnesiemia clinicamente rilevante. Una concentrazione normale non esclude carenza tissutale; una bassa va interpretata con funzione renale e possibili perdite.

Nel sospetto di alterazione del metabolismo del magnesio è utile verificare potassio, calcio, PTH e creatinina; la magnesiuria può chiarire le perdite renali quando il deficit persiste.

Prelievo e condizioni	Fattori interferenti / limiti
Digiuno non sempre necessario; registrare eventuali supplementi, diuretici, inibitori di pompa protonica e condizioni di infusione.	Emolisi, contaminazione con EDTA, albumina, tecnica, terapia endovenosa e gestione del campione.

3.4 Magnesio eritrocitario (Mg RBC): approfondimento specialistico

Il magnesio eritrocitario (Mg RBC, *Red Blood Cell Magnesium*) misura il magnesio contenuto negli eritrociti, o in preparati da essi ottenuti. È quindi una misura intracellulare ma non corrisponde alla concentrazione nel muscolo, nel miocardio o nel sistema nervoso. I laboratori utilizzano protocolli e unità di normalizzazione differenti: senza questa informazione la confrontabilità dei risultati è limitata.

Per esprimere il risultato il laboratorio può utilizzare concentrazione per volume di globuli rossi, per grammo di emoglobina oppure altre normalizzazioni. Metodiche e limiti di riferimento non sono necessariamente intercambiabili. Occorre verificare come siano stati separati plasma e cellule, quanto sia rimasto del compartimento extracellulare, il grado di lavaggio e l'eventuale tempo tra raccolta e separazione.

Le metodiche disponibili includono spettrometria di assorbimento atomico o tecniche elementari di laboratorio, secondo centro e disponibilità. Un risultato diverso dalla magnesiemia non dimostra di per sé che uno dei due sia "falso": descrivono compartimenti differenti. Tuttavia il valore aggiunto del Mg RBC nel monitoraggio clinico routinario non è universalmente validato [5,6].

Il turnover eritrocitario, l'ematocrito, l'anemia, la conservazione e la presenza di residui plasmatici possono condizionare il confronto tra laboratori. Un risultato "basso" secondo un intervallo interno non è automaticamente sinonimo di deficit intracellulare generalizzato. A maggior ragione, non esistono obiettivi universali di Mg RBC per prevenzione di osteoporosi, alterazioni cardiache o disfunzione mitocondriale.

In persone con ipomagnesiemia persistente, patologie gastrointestinali o trattamenti che ne favoriscono la perdita, può essere ragionevole discutere un esame specialistico con il laboratorio, ma la decisione primaria si basa ancora su anamnesi, Mg sierico, funzione renale, potassio, calcio e perdite urinarie. Non è opportuno ripetere dosaggi intracellulari senza una decisione clinica che possa cambiare.

Per interpretare un valore di Mg RBC occorre conoscere preparazione degli eritrociti, numero di lavaggi, presenza di emolisi, unità di misura e intervallo del laboratorio. Non esistono cut-off internazionali sufficientemente consolidati per diagnosticare una carenza muscolare da un risultato eritrocitario lievemente basso. Se magnesiemia, funzione renale e clinica sono discordanti, il dato può generare un quesito ma non lo risolve da solo.

Dimensione	Mg RBC	Mg sierico
Compartimento	Globuli rossi	Circolo extracellulare
Utilità routinaria	Limitata, specialistica	Consolidata per dismagnesiemia
Standardizzazione	Variabile per matrice e metodo	Più sviluppata
Equivalenza con muscolo/mitocondrio	Non dimostrata	Non rappresenta depositi totali
Condizioni di raccolta	Protocollo locale essenziale	Evitare emolisi e contaminazione
Interpretazione seriale	Stesso laboratorio e normalizzazione	Valutare terapia e funzione renale

Conclusione metodologica. Mg RBC può ampliare la descrizione biochimica, ma non deve essere presentato come “il vero magnesio intracellulare dell’organismo”.

Approfondimento: protocollo analitico del Mg eritrocitario

Per valutare la confrontabilità del Mg RBC occorre prima verificare che tipo di campione richieda il centro: sangue intero, globuli rossi separati o emolisato. I protocolli possono prevedere separazione e lavaggio cellulare per ridurre i residui plasmatici. La normalizzazione per numero di eritrociti, volume eritrocitario o emoglobina produce risultati espressi in unità differenti. Nessuna conversione semplificata risolve automaticamente le differenze di metodo.

La provetta non deve introdurre contaminazioni o chelazioni incompatibili con il dosaggio. Intervallo fra prelievo e lavorazione, temperatura di trasporto, eritrociti danneggiati e correzione dei volumi sono punti che vanno concordati con il laboratorio. Non attribuire differenze di 5–10% tra analisi eseguite con piattaforme distinte a una variazione biologica prima di conoscere le caratteristiche di precisione.

Il Mg RBC riflette un pool cellulare caratterizzato da durata media di vita di circa 120 giorni degli eritrociti, ma non equivale a una integrazione media di 120 giorni dell’assunzione di Mg: scambi cellulari, età degli eritrociti e altri processi possono variare. Non è fondato equiparare direttamente Mg RBC e magnesio mitocondriale.

Quando il risultato RBC è richiesto per quesiti clinici specifici, raccogliere sempre contestualmente valori sierici, funzione renale e informazioni su diuretici, inibitori di pompa protonica, malassorbimento e terapia integrativa. L’assenza di questi dati rende una discordanza eritrociti/siero difficile da interpretare.

Approfondimento: carenza vera, redistribuzione e decisioni di intervento

La diagnosi di ipomagnesiemia richiede di distinguere ridotto apporto, malassorbimento, perdita gastrointestinale e perdita renale. Vomito, diarrea cronica e condizioni di malassorbimento riducono la disponibilità; diuretici e alcune nefropatie aumentano l’escrezione. Alcuni farmaci possono condizionare il metabolismo del Mg senza determinare ogni volta un sintomo specifico.

La formulazione di magnesio utilizzata nell’integrazione influenza la quantità di Mg elementare, la tollerabilità intestinale e l’assorbimento. In persone con funzione renale compromessa dosi elevate possono provocare ipermagnesiemia. Per questo la guida non propone il raggiungimento di un valore eritrocitario arbitrario quale indicazione a supplementazioni non personalizzate.

Le relazioni con potassio, calcio, PTH e ATP sono biochimicamente importanti ma richiedono attenzione alla causalità. Per esempio, correggere una vera ipomagnesiemia può aiutare una

ipokaliemia refrattaria; non significa che qualunque potassio lievemente basso debba essere trattato mediante Mg in assenza di valutazione.

Se i crampi persistono con analisi regolari, occorre valutare anche carico muscolare, patologie neurologiche, idratazione, farmaci e disturbi del sonno. Il Mg RBC non fornisce una diagnosi specifica di queste condizioni.

3.5 Magnesio ionizzato e magnesio urinario

Il magnesio ionizzato rappresenta la frazione libera in soluzione ma la sua misurazione è condizionata da pH, condizioni del campione e disponibilità strumentale. Non esiste una prova sufficiente che sia il test universale di scelta in luogo della magnesiemia totale.

La magnesiuria nelle 24 ore e la frazione di escrezione del magnesio possono aiutare a comprendere la conservazione renale in presenza di ipomagnesiemia. L'interpretazione dei valori soglia dipende dalla gravità del deficit, dalla funzione renale e dai diuretici; non va adottata una singola percentuale uguale per tutti.

3.6 Potassio sierico e pseudoiperkaliemia

Il potassio è il principale catione intracellulare e contribuisce al potenziale di membrana. La concentrazione plasmatica è mantenuta in un intervallo ristretto nonostante le grandi riserve cellulari.

Sul piano clinico, iper- o ipokaliemia possono determinare disturbi della conduzione cardiaca. Alterazioni importanti, soprattutto con sintomi o ECG anomalo, richiedono gestione tempestiva.

Per interpretare un'alterazione del potassio è necessario valutare magnesio, funzione renale, equilibrio acido-base, terapie e pressione arteriosa.

Prelievo e condizioni	Fattori interferenti / limiti
Non stringere ripetutamente il pugno, evitare laccio prolungato, processare rapidamente il campione.	Emolisi, ritardo centrifugazione, trombocitosi/leucocitosi estreme, contaminazione da EDTA, acidosi, insulina e farmaci.

3.7 Sodio, cloro e bicarbonato

Il sodio sierico descrive principalmente il rapporto fra sodio/potassio corporei scambiabili e acqua totale; cloro e bicarbonato contribuiscono al bilancio acido-base.

Sul piano clinico, l'iponatriemia riflette spesso un problema relativo dell'acqua più che una semplice mancanza alimentare di sale. La valutazione segue osmolalità, volume clinico e urine, non la sola natriemia.

Le alterazioni della natriemia richiedono una valutazione integrata di osmolalità, glicemia, composizione delle urine, funzione renale e farmaci assunti.

Prelievo e condizioni	Fattori interferenti / limiti
Orario non critico di routine; registrare idratazione, infusioni e diuretici.	Prelievo da linea infusionale, iperglicemia, pseudoiponatriemia con metodi indiretti in marcata lipemia/proteinemia.

3.8 Calcio totale, calcio ionizzato e albumina

Il calcio totale comprende frazione ionizzata, complessata e proteino-legata; il calcio ionizzato è la quota libera biologicamente attiva.

Sul piano clinico, il calcio totale varia con l'albumina. Le formule di correzione dell'albumina sono approssimazioni talvolta fuorvianti: in situazioni selezionate è preferibile misurare il calcio ionizzato.

L'interpretazione della calcemia deve comprendere PTH, fosforo, magnesio, 25(OH)D, eGFR e, in condizioni selezionate, calciuria.

Prelievo e condizioni	Fattori interferenti / limiti
Per calcio ionizzato seguire protocollo rigoroso: campione, pH e tempo di lavorazione.	Variazioni del pH, proteine, trasporto, anticoagulante, infusioni di calcio.

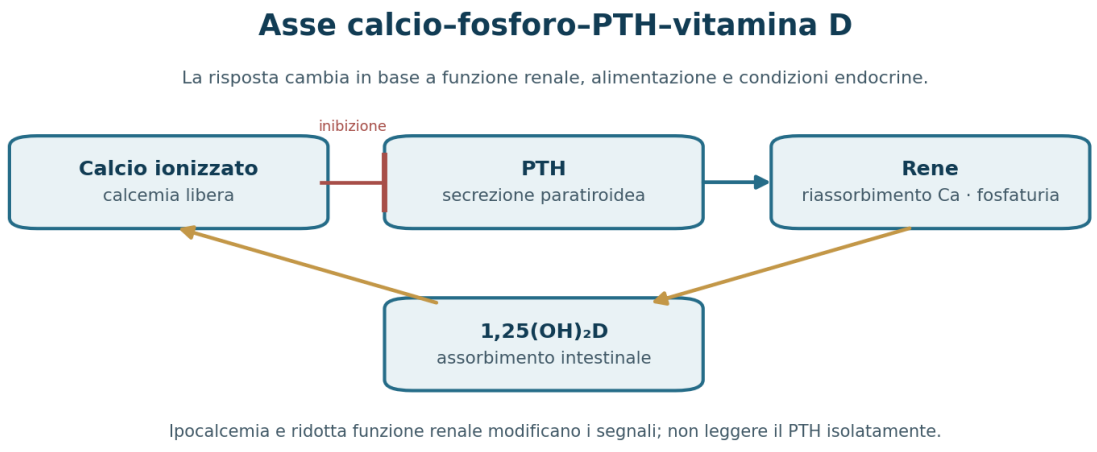
3.9 Fosfato e metabolismo minerale

Il fosfato è parte di ATP, membrane, nucleotidi e matrice ossea; la concentrazione è regolata da PTH, FGF23, vitamina D e rene.

Nella pratica clinica, una ipofosfatemia non coincide con deficit osseo: il contesto include redistribuzione cellulare, nutrizione, perdite renali e sindromi di rialimentazione.

Nel metabolismo del fosfato si valutano PTH, calcemia, ALP ed eGFR. Fosfaturia e FGF23 richiedono indicazioni specialistiche.

Prelievo e condizioni	Fattori interferenti / limiti
Preferibile standardizzare orario e digiuno quando si confrontano valori; associare prelievi di calcio e PTH se indicati.	Emolisi, spostamenti dopo pasti o insulina, ritmi biologici, funzione renale.



Asse calcio-fosforo-PTH-vitamina D. Le frecce rappresentano relazioni funzionali semplificate e non una sequenza unica.

3.10 Zinco, rame, ceruloplasmina, selenio e iodio

Lo zinco plasmatico è sensibile a infiammazione, digiuno, ora del giorno e albumina; un basso valore può accompagnare lo stato infiammatorio senza identificare da solo una carenza. La misurazione eritrocitaria è specialistica e risente della preparazione cellulare. Lo zinco è richiesto

da numerosi enzimi ma non si può attribuire una specifica alterazione del sistema immunitario a un test isolato.

Il rame sierico e la ceruloplasmina devono essere interpretati insieme nelle condizioni selezionate; la ceruloplasmina è una proteina di fase acuta ed è influenzata da estrogeni e gravidanza. Per il morbo di Wilson servono algoritmi specialistici, non una semplice soglia di rame.

La selenemia dipende dal metodo e dall'apporto; ioduria spot descrive soprattutto apporto recente ed è più solida per valutare popolazioni rispetto alla diagnosi individuale. Le misure di manganese, molibdeno e altri oligoelementi vanno riservate a indicazioni cliniche definite.

Esame	Preparazione	Cautele interpretative
Zinco sierico	Preferibile mattino, digiuno se richiesto; tubo trace-element	Contaminazioni; infiammazione e albumina.
Rame e ceruloplasmina	Nessun digiuno universale	Estrogeni, gravidanza e fase acuta.
Selenio	Protocollo trace-element	Supplementazione recente e matrice.
Iodio urinario	Raccolta secondo programma	Alta variabilità individuale giornaliera.

3.11 Litio: elemento chimico e farmaco

Il litio non è riconosciuto come micronutriente essenziale per l'essere umano. In psichiatria viene utilizzato come farmaco a indice terapeutico ristretto: il dosaggio ematico ha lo scopo di monitorare efficacia e sicurezza, non lo "stato minerale" nutrizionale. Il litio è eliminato prevalentemente per via renale e la sua cinetica risente di apporto di sodio, idratazione, funzione renale e terapie concomitanti.

La concentrazione sierica o plasmatica del litio è il riferimento per il monitoraggio farmacologico. Per gli schemi terapeutici ai quali si applica il campione standard a valle della dose, NICE indica generalmente un prelievo a 12 ore dall'ultima assunzione e un primo controllo circa una settimana dopo l'avvio o la variazione della terapia [III-7]. Il prescrittore deve però indicare esplicitamente lo schema posologico e il momento corretto del prelievo; intervalli diversi non vanno confrontati con lo stesso target.

Il litio eritrocitario (Li RBC) è stato indagato come possibile indicatore della distribuzione intracellulare e della tossicità. Gli studi disponibili non dimostrano un vantaggio clinico sufficiente per sostituire o integrare sistematicamente il monitoraggio plasmatico: il rapporto eritrociti/plasma resta un dato specialistico e non dispone di soglie decisionali universalmente validate [III-8].



Sequenza di riferimento per litiemia a 12 ore. L’orario della dose successiva è solo esemplificativo e dipende dal regime prescritto.

Aspetto	Litio sierico/plasmatico	Li eritrocitario (RBC)
Scopo	Monitoraggio terapeutico consolidato	Approfondimento prevalentemente specialistico/di ricerca
Timing	Circa 12 ore dopo l’ultima dose	Se confrontato, stesso prelievo della litiemia
Intervalli	Dipendono da indicazione e caratteristiche della persona	Nessuna soglia universale clinicamente validata
Variabilità	Rene, acqua, sodio, interazioni farmacologiche	Ulteriori variabili di separazione e trasporto cellulare
Sicurezza	Valutare sintomi e funzionalità renale insieme al valore	Non sostituisce la misura sierica né l’osservazione clinica

Farmaci antinfiammatori non steroidei, diuretici e medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina possono aumentare le concentrazioni di litio. Vomito, diarrea, febbre e disidratazione richiedono tempestivo contatto medico secondo le indicazioni ricevute. Tremori importanti, confusione, incoordinazione o peggioramento neurologico impongono valutazione urgente anche se l’ultimo livello apparentemente rientrava nel range.

Nel referto è essenziale annotare quattro elementi: formulazione e dose del litio, ora dell’ultima assunzione, ora del prelievo e modifiche recenti di funzione renale o terapie concomitanti. Se è richiesto anche Li RBC, il prelievo va eseguito contestualmente alla litiemia e il risultato deve essere letto secondo il metodo del laboratorio. Non si deve ritardare una valutazione urgente di possibili segni di tossicità nell’attesa di ottenere un campione a 12 ore.

4. Vitamine e metabolismo dei gruppi metilici

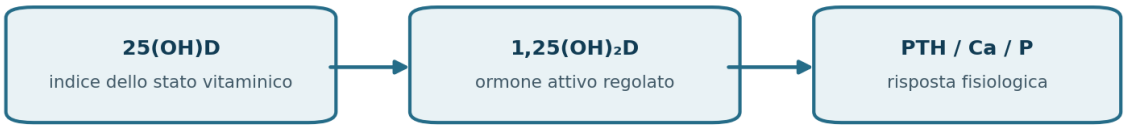
4.1 Vitamina D: distinguere lo stato dal metabolita attivo

La 25-idrossivitamina D [25(OH)D] è il principale indicatore utilizzato quando esiste un'indicazione clinica a valutare lo stato vitaminico; la 1,25-diidrossivitamina D [1,25$(OH)_2$D] è il metabolita attivo fortemente regolato da PTH, calcio, fosforo e funzione renale. Una 1,25$(OH)_2$D normale o aumentata non esclude una bassa 25(OH)D.

Nel 2024 la Endocrine Society ha suggerito di non eseguire screening routinario della 25(OH)D in adulti generalmente sani senza indicazioni specifiche, poiché non esistono soglie ematiche ben definite per gli esiti preventivi valutati [III-9]. Questo non si applica automaticamente a osteomalacia, ipocalcemia o condizioni con indicazione clinica al test.

Per la 25-idrossivitamina D non esiste un obiettivo di 60–80 ng/mL valido per tutta la popolazione. Le raccomandazioni Endocrine Society 2024 scoraggiano lo screening routinario nei soggetti sani senza specifiche indicazioni e non identificano una soglia unica associata a benefici extrascheletrici [III-9]. Nei pazienti con malattia ossea o altre condizioni definite, monitoraggio e supplementazione vanno personalizzati, considerando anche calcemia, funzione renale e rischio da eccesso.

Vitamina D: misurazioni differenti per domande differenti



1,25$(OH)_2$D può essere normale o elevata anche quando la 25(OH)D è ridotta.

Lo screening universale di 25(OH)D in adulti sani non è raccomandato dalla guida Endocrine Society 2024.

25(OH)D e 1,25$(OH)_2$D rispondono a domande differenti; lo schema non implica che il dosaggio del secondo metabolita sia routinario.

Esame	Uso principale	Prelievo / limiti
25(OH)D	Valutazione dello stato in condizioni indicate	Digiuno normalmente non richiesto; variazioni stagionali e metodi.
1,25$(OH)_2$D	Condizioni selezionate di metabolismo Ca/P e rene	Non test generale di insufficienza vitaminica.
PTH con Ca/P	Valutazione integrata endocrino-minerale	Ora e metodo ripetuti, maneggiamento del campione.
Calciuria	Bilancio eccesso/escrezione in casi selezionati	Raccolta 24 h completa; apporto calcio/sodio.

Approfondimento: rischio da eccesso e supplementazione vitaminica

I risultati elevati di 25(OH)D vanno letti insieme a dose e durata degli integratori, calcemia, eventuale calciuria e funzione renale. Un valore elevato non corrisponde sempre a intossicazione, ma il rischio clinico da eccesso è legato soprattutto a ipercalcemia e possibili conseguenze renali. Non sono disponibili prove adeguate per raccomandare obiettivi sierici molto elevati a tutti gli adulti.

In soggetti con malassorbimento, osteomalacia, malattie granulomatose o insufficienza renale il percorso può differire dalle raccomandazioni per popolazione sana. La valutazione di PTH, Ca, P e metodi di dosaggio permette di capire se la misura vitaminica modifica concretamente un trattamento.

4.2 Vitamina B12, olotranscobalamina e acido metilmalonico

La cobalamina è necessaria alla metionina sintasi e alla metilmalonil-CoA mutasi. Il dosaggio della B12 totale quantifica forme legate a proteine diverse; l'olotranscobalamina rappresenta la frazione legata alla transcobalamina disponibile al trasporto. Nessuna misurazione interpreta da sola tutti i contesti clinici.

L'acido metilmalonico (MMA) tende ad aumentare quando è compromessa una via B12-dipendente. Tuttavia può crescere anche con una funzione renale ridotta. L'omocisteina è sensibile non soltanto a B12 ma anche a folati, B6, funzione renale e altri fattori, dunque risulta meno specifica.

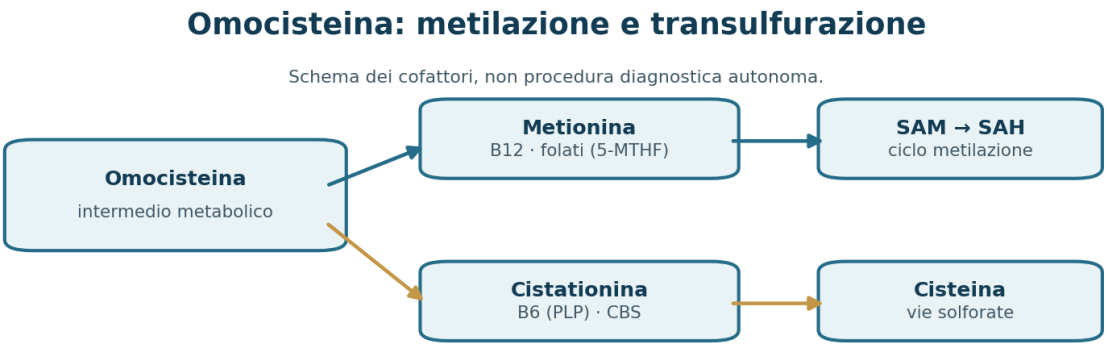
Le raccomandazioni NICE 2024 distinguono B12 totale e attiva come test iniziali secondo il contesto e suggeriscono MMA quando la misurazione iniziale è indeterminata in presenza di sintomi compatibili [III-10]. I campioni diagnostici vanno idealmente raccolti prima di iniziare la sostituzione quando questo non ritarda cure urgenti.

4.3 Folati, vitamina B6 e omocisteina: due vie collegate

La metionina sintasi rimette un gruppo metile sulla omocisteina per formare metionina utilizzando metilcobalamina e 5-metiltetraidrofolato. Le reazioni del ciclo metionina–S-adenosilmetionina (SAM)–S-adenosilomocisteina (SAH) sostengono numerosi processi di metilazione. La via della transulfurazione coinvolge cistationina beta-sintasi e vitamina B6 come PLP.

L'omocisteina non equivale a una misura diretta del tasso di metilazione globale. L'aumento può derivare da B12 o folati insufficienti, funzione renale ridotta, ipotiroidismo, varianti genetiche, farmaci e altre condizioni. La riduzione numerica con vitamine non dimostra automaticamente la prevenzione di eventi vascolari in ogni popolazione.

Il dosaggio del PLP plasmatico è influenzato da assunzione recente di supplementi, infiammazione e variabili di lavorazione. Il PLP elevato, soprattutto con ALP molto bassa, può orientare verso ipofosfatasia, ma non è diagnostico senza ulteriori dati. L'eccessiva assunzione prolungata di vitamina B6 può causare neuropatia periferica.



Vie principali del metabolismo dell'omocisteina. I cofattori sono riportati per funzione e non costituiscono un'indicazione automatica all'integrazione.

Parametro	Domanda clinica	Interferenze / condizioni
B12 totale	Sospetta carenza	Assunzione recente di B12, metodo, malattie associate.
Olotranscobalamina	Disponibilità di B12 trasportata	Soglie specifiche del laboratorio; funzione renale.
MMA	Deficit funzionale B12 in casi selezionati	eGFR ridotto e altri fattori metabolici.
Folati sierici	Apporto/stato recente	Alimentazione e integrazione recenti.
Folati eritrocitari	Stato durante vita eritrocitaria	Ematocrito, metodo, transfusioni e turnover.
B6/PLP	Carenza o eccesso in casi selezionati	Integratori, infiammazione, ALP, campione.
Omocisteina	Integrazione di quadro selezionato	Renalità, B12, folati, B6, tempi di separazione.

4.4 Vitamine B1, B2, B3 e coenzimi: quando dosarle

La tiamina (vitamina B1) può essere valutata tramite tiamina difosfato in sangue intero con metodiche specialistiche; il sangue intero è più informativo di una semplice concentrazione plasmatica in alcune indicazioni. B2 può essere valutata con marcatori specifici, anche funzionali, ma questi non sono esami di screening per stanchezza aspecifica.

La vitamina B3 include nicotinammide e nicotinato e partecipa alla produzione di NAD^+/$NADP^+$; i metaboliti urinari possono contribuire alla valutazione nutrizionale specialistica. Non è appropriato assimilare la semplice concentrazione di un metabolita al "livello di energia mitocondriale".

4.5 Biotina: vera vitamina, falsa alterazione di molti immunodosaggi

La biotina ad alte dosi può interferire con immunodosaggi basati sul sistema biotina–streptavidina. Negli immunodosaggi a sandwich l'interferenza tende a produrre risultati falsamente bassi; nei metodi competitivi può produrre risultati falsamente elevati. La direzione dipende sempre dall'architettura analitica specifica [III-11].

Un TSH falsamente basso con FT4 falsamente alta può simulare ipertiroidismo; alcuni metodi per PTH e troponina possono produrre risultati erronei di rilievo clinico. Non tutti i sistemi sono sensibili, e le dosi e i tempi di eliminazione variano.

Invece di prescrivere un'interruzione universale di 48–72 ore, la guida richiede di registrare dose e ultima assunzione e concordare con laboratorio e prescrittore il tempo appropriato. Se la biotina è parte di una terapia prescritta, non sospenderla di propria iniziativa. In urgenza, dichiararne subito l'uso [11,12].

4.6 Vitamine A, E, K e C: quando il dosaggio è indicato

Il retinolo sierico varia con stato infiammatorio e proteine di trasporto; in carenze severe o sospetta tossicità può essere utile con specifiche precauzioni. La vitamina E richiede spesso interpretazione in relazione ai lipidi perché il suo trasporto dipende dalle lipoproteine.

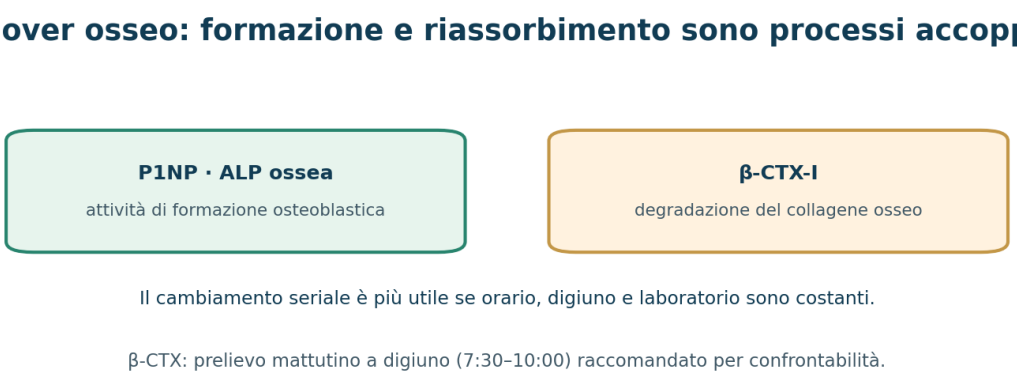
La vitamina K è difficile da valutare tramite un solo livello plasmatico. Parametri funzionali come PIVKA-II o proteine non carbossilate sono utilizzati in contesti specifici; il PT/INR da solo non misura in modo specifico la riserva di vitamina K. La vitamina C plasmatica richiede raccolta e stabilizzazione appropriate poiché può ossidarsi ex vivo.

5. Metabolismo osseo e marcatori di rimodellamento

5.1 Due processi accoppiati: formazione e riassorbimento

Lo scheletro è un organo dinamico nel quale osteoclasti, osteoblasti e osteociti partecipano al rimodellamento. Il tessuto osseo mineralizzato dipende dalla matrice collagena e dalla disponibilità regolata di calcio e fosfato, dalla segnalazione endocrina e dalla sollecitazione meccanica.

La densitometria DXA misura densità minerale areale; i biomarcatori di turnover stimano attività di formazione o riassorbimento, non la qualità dell'osso in senso completo. Possono essere utili per seguire il trattamento dell'osteoporosi in contesti selezionati, ma non sostituiscono la diagnosi o la valutazione del rischio di frattura.



I marcatori di formazione (P1NP, ALP ossea) e riassorbimento (β-CTX) descrivono processi connessi ma non equivalenti [III-13].

5.2 P1NP e β-CTX-I: prelievo e variabilità biologica

Il propeptide N-terminale del procollagene di tipo I (P1NP) è rilasciato durante la formazione del collagene osseo ed è utilizzato come marcatore della formazione ossea. Il telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (β-CTX-I) riflette la degradazione del collagene e quindi il riassorbimento.

Il β-CTX-I varia considerevolmente con ritmo circadiano e pasti. Il consenso IOF/IFCC/ESCEO raccomanda, per i marcatori di riassorbimento, prelievo tra le 7:30 e le 10:00 dopo digiuno notturno [III-13]. Le condizioni di campionamento e il metodo devono essere ripetibili durante il follow-up.

P1NP risente meno del pasto rispetto a CTX, ma resta importante standardizzare condizioni e piattaforma. Insufficienza renale, fratture recenti, farmaci antiosteoporotici e procedure chirurgiche possono modificarne il livello. La variazione individuale clinicamente rilevante deve essere letta con l'errore analitico e la variabilità biologica, non con un numero fisso universale.

Per il monitoraggio del β-CTX-I è preferibile un prelievo mattutino a digiuno, mantenendo costanti laboratorio e orario; il pasto e il ritmo circadiano possono modificarne il valore in misura clinicamente rilevante. Per P1NP il vincolo del digiuno è meno stringente ma occorre conoscere tipo di saggio e funzione renale. I marcatori di turnover non sostituiscono la densitometria né la valutazione del rischio di frattura [III-13].

Marcatore	Prelievo consigliato	Ruolo e principali limiti
β-CTX-I	07:30–10:00 a digiuno	Forte effetto dei pasti, ritmo circadiano, alterazioni renali.
P1NP	Preferibilmente mattino e metodo costante	Cambia con trattamento e fratture; metodi total/intact differiscono.
ALP ossea	Protocollo laboratorio	Isoenzimi e crescita/fratture; non sostituisce DXA.
25(OH)D / PTH	Condizioni comparabili	Bilancio minerale e terapia da interpretare nel contesto.

Approfondimento: variabilità preanalitica di CTX e P1NP

Il β-CTX tende a raggiungere valori elevati nelle prime ore della mattina e a diminuire dopo il pasto. Confrontare un valore mattutino a digiuno con uno pomeridiano post-prandiale può far apparire una riduzione del turnover osseo che dipende soltanto dal tempo di raccolta. Le raccomandazioni recenti suggeriscono quindi una finestra comune 07:30–10:00 per i test di riassorbimento [III-13].

Per il follow-up farmacologico occorre conoscere il tipo di preparato, il momento dell'avvio e la risposta attesa del marcatore: terapie antiriassorbitive e anaboliche producono profili differenti. L'utilità del test dipende dalla disponibilità di un valore basale e dalla definizione di una variazione superiore alla variabilità analitica e biologica. Il confronto deve restare sullo stesso sistema di misura.

Durante consolidamento di frattura, immobilizzazione prolungata, ipertiroidismo o uso di glucocorticoidi il turnover può variare indipendentemente da una terapia antiosteoporotica. Prima di definire "fallimento terapeutico" da P1NP o CTX occorre considerare queste variabili e la situazione clinica.

5.3 DXA, T-score, Z-score e Trabecular Bone Score

La densitometria a raggi X a doppia energia (DXA) quantifica la densità minerale areale. Il T-score confronta con un riferimento giovane adulto ed è utilizzato per la classificazione densitometrica nelle popolazioni appropriate; lo Z-score confronta con individui simili per età e sesso. Per uomini giovani, donne prima della menopausa e bambini la scelta degli indici cambia.

Il Trabecular Bone Score (TBS) è derivato dall'analisi della tessitura dell'immagine DXA lombare e fornisce informazioni aggiuntive in selezionati algoritmi di rischio, ma non rappresenta una misura anatomica diretta della microarchitettura trabecolare. Fratture pregresse, farmaci, rischio di caduta e contesto clinico restano essenziali.

Le misurazioni DXA ripetute devono preferibilmente utilizzare lo stesso strumento o un processo di cross-calibrazione, rispettando il cambiamento minimo significativo definito dal centro. Variazioni inferiori all'errore di precisione non dimostrano un reale miglioramento osseo.

5.4 PTH, vitamina D, fosforo e calciuria nel metabolismo osseo

Una PTH elevata può associarsi a ipocalcemia, carenza vitaminica, riduzione della funzione renale o iperparatiroidismo primario e secondario. Il calcio sierico deve essere valutato con albumina o

calcio ionizzato; fosforo, magnesio, 25(OH)D ed eGFR completano il ragionamento quando indicato.

La calciuria delle 24 ore è utile in condizioni selezionate di litiasi, ipercalcemia e metabolismo osseo. La raccolta deve essere completa; dieta, sodio, calcio assunto, diuretici e funzione renale ne modificano il risultato. L'interpretazione non deve essere svolta con una soglia isolata e indipendente dal contesto.

In malattia renale cronica, le alterazioni di calcio, fosforo, PTH e metabolismo vitaminico appartengono alla valutazione CKD-MBD (disturbo minerale e osseo della malattia renale). Gli obiettivi non coincidono necessariamente con quelli utilizzati in persone con funzione renale conservata.

6. Preparazione al prelievo: quadro pratico per parametro

Questa sintesi indica condizioni orientative per adulti; prevalgono sempre protocolli del laboratorio e domanda clinica. Non modificare terapia o supplementazione prescritta senza indicazione. Segnalare in ogni caso ora e dose di integratori, eventuale allenamento intenso e malattia acuta.

Parametro	Digiuno / orario	Precauzione principale
ALP totale	Non sempre richiesto; standardizzare se isolata	Pasto e isoenzima intestinale; età e gravidanza.
ALP ossea / isoenzimi	Secondo metodo	Fratture, terapia ossea, raccolta specializzata.
AST / ALT	Non sempre richiesto	Sforzi molto intensi nei giorni precedenti, CK.
GGT	Generalmente no	Farmaci, alcol e condizioni metaboliche.
Bilirubina	Secondo laboratorio	Digiuno prolungato, fotodegradazione, Gilbert.
Creatinina / eGFR	Generalmente no	Creatina, carne e allenamento; massa muscolare.
Cistatina C	Generalmente no	Corticosteroidi, tiroide e infiammazione.
ACR urine	Preferibile prima urina mattutina	Esercizio, UTI, mestruazioni; confermare anomalie.
Mg sierico	Non obbligatorio di routine	Emolisi, EDTA, farmaci e infusioni.
Mg RBC	Solo protocollo del centro	Separazione eritrocitaria e normalizzazione.
Potassio	Non richiesto	Evitare laccio lungo e pugno ripetuto; emolisi.
Calcio ionizzato	Secondo centro	pH, aria, anticoagulante e lavorazione.
Zinco	Mattina, spesso a digiuno	Tubo per elementi-traccia; fase acuta.
Litio sierico	12 h dopo dose di riferimento	Annotare dose e orario, no autogestione della terapia.
Litio RBC	Contestuale a litiemia se indicato	Metodica specialistica non sostitutiva.
25(OH)D	Non richiede digiuno routinario	Integrazione, stagionalità, metodo.
B12 / folati	Secondo laboratorio	Assunzione recente integratori e terapia iniziata.
Omocisteina	Spesso digiuno secondo laboratorio	Separazione tempestiva del plasma, rene e vitamine B.
B6 (PLP)	Protocollo specialistico	Integratori; trattare e proteggere campione.
PTH	Mattino, condizioni ripetibili	Campione e tempo di lavorazione; calcio contestuale.
β-CTX-I	07:30–10:00 a digiuno	Cibo e variabilità circadiana marcati.
P1NP	Preferibilmente orario fisso	Fratture, terapia, differenze metodo.

6.1 Biotina, emolisi, attività fisica e raccolta urinaria: quattro controlli prima di interpretare

Biotina: chiedere sempre la dose, soprattutto in presenza di integratori da 5–10 mg/die o dosi terapeutiche superiori. Gli immunodosaggi suscettibili possono risultare falsamente alterati. Il laboratorio stabilisce l'eventuale intervallo necessario in relazione a farmaco, dose e piattaforma [11,12].

Emolisi: potassio, AST, LDH e alcuni altri analiti possono aumentare per rilascio intracellulare; calcio e magnesio possono risultare falsamente ridotti per contaminazione da EDTA. Queste condizioni non equivalgono a iper- o ipokaliemia reale e richiedono controllo del campione.

Sforzo: nel danno muscolare CK e AST possono aumentare molto e ALT può seguire; la GGT non documenta il danno muscolare. Nell'interpretazione longitudinale usare preparazione comparabile e considerare che dopo uno sforzo non abituale le alterazioni possono persistere diversi giorni [III-2].

Urine: documentare tipo di campione, orario, tempi di raccolta, perdite di urine, antibiotici, ciclo mestruale e stato di idratazione. Un rapporto su campione spot non è intercambiabile con la raccolta 24 ore.

7. Casi clinico-didattici integrati

I sei casi sono ipotetici e servono a mostrare collegamenti tra parametri: non sono diagnosi né programmi terapeutici personalizzati.

7.1 ALP elevata con GGT normale e dolore osseo

Una persona presenta ALP 180 U/L (limite locale 120), GGT e bilirubina normali e recente frattura. Il dato orienta verso una fonte ossea, ma non consente di concludere che la frattura ne sia l'unica causa. Si valutano ALP ossea, calcio, fosforo, PTH, 25(OH)D e andamento nel tempo secondo necessità.

Resta essenziale verificare gli intervalli per età e metodo. Il controllo differito consente di distinguere un fenomeno transitorio da un'alterazione persistente.

7.2 ALP bassa, PLP alto e fratture da stress

Una persona con ALP ripetutamente al di sotto del limite, precedenti fratture metatarsali e PLP elevato merita approfondimento per possibile ipofosfatasia. Si ricostruiscono supplementi B6, farmaci, sintomi dentari e anamnesi familiare.

Nessun singolo risultato basta per la diagnosi. La scelta di eventuali terapie per l'osso deve essere discussa con uno specialista.

7.3 AST/ALT aumentate dopo esercizio

Dopo allenamento eccentrico non abituale un soggetto mostra AST 96 U/L, ALT 78 U/L, CK 2.100 U/L, GGT e bilirubina normali. L'origine muscolare è plausibile, ma occorre valutare sintomi, urine, funzione renale e intensità delle alterazioni.

È possibile concordare un nuovo controllo dopo adeguato riposo, purché non vi siano segnali di allarme per rabdomiolisi o epatopatia.

7.4 Mg normale e Mg RBC basso

Una persona con magnesiemia normale e Mg RBC lievemente al di sotto del limite del laboratorio riferisce crampi. La discordanza non dimostra carenza muscolare: si esaminano dieta, farmaci, funzione renale, potassio, calcio, attività fisica e riproducibilità del metodo RBC.

La decisione di integrare non può fondarsi soltanto sul Mg RBC; il test non dispone di un target clinico universale.

7.5 Creatinina elevata in sportivo che assume creatina

Una persona molto muscolosa che assume creatina presenta creatinina lievemente elevata ma ACR normale. È opportuno evitare di diagnosticare malattia renale cronica da un singolo risultato. Si considerano eGFR, cistatina C, eventuale misura combinata, anamnesi e trend.

In presenza di una riduzione reale della funzione renale anche lo sportivo può ammalarsi: la spiegazione muscolare resta una possibilità da verificare.

7.6 Litio: controllo eseguito al momento sbagliato

Una persona assume la dose di litio la sera ma esegue il prelievo cinque ore dopo. Il valore non è confrontabile con un target definito per il campione a 12 ore, anche se il numero sembra nel range. Si annota il tempo reale e si concorda con il curante la ripetizione corretta.

Il Li RBC non rimedia a un prelievo sierico non standardizzato; i sintomi neurologici e la funzione renale prevalgono sulla tentazione di interpretare un singolo numero.

PARTE IV

Sistema endocrino, apparato digerente e parametri specialistici

1. Ormoni e medicina di laboratorio: principi interpretativi

1.1 Un valore ormonale non è una funzione d'organo

Gli ormoni sono segnali biologici che agiscono attraverso recettori, proteine leganti, trasportatori e feedback. La loro concentrazione nel sangue è soltanto un punto del circuito: non misura direttamente il numero dei recettori, la risposta dei tessuti bersaglio o l'attività di una singola via intracellulare.

Il valore ottenuto dipende dalla secrezione pulsatile, dal ritmo circadiano, dal metabolismo epatico e renale, dall'affinità per le proteine leganti e dalla metodica analitica. Una concentrazione entro i limiti non rende automaticamente improbabile qualsiasi disturbo endocrino e, allo stesso modo, una lieve deviazione isolata non identifica una malattia.

È fondamentale distinguere la patologia primaria della ghiandola periferica dalla patologia centrale dell'ipofisi o dell'ipotalamo. Il rapporto tra ormone trofico e ormone periferico guida molte decisioni ma deve essere interpretato con gli altri dati clinici.

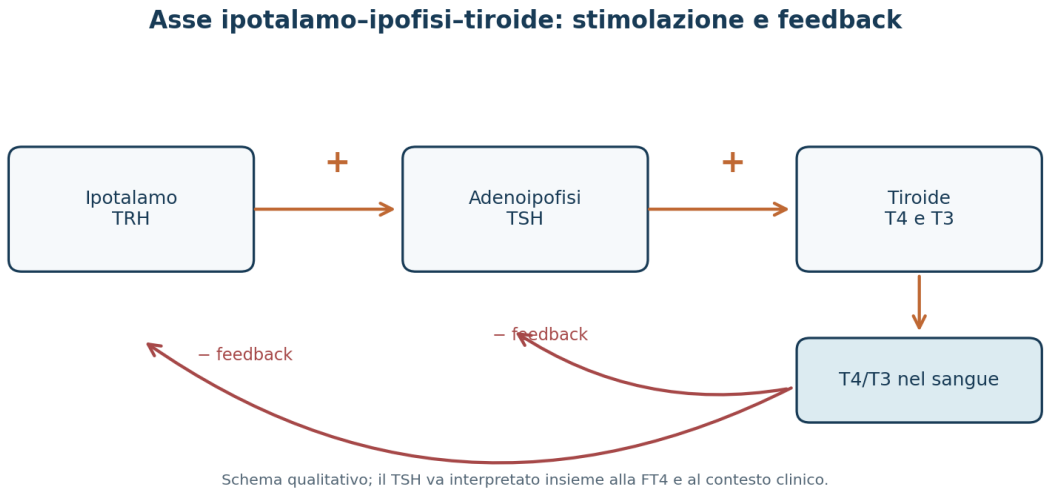
Sistema	Ormone di controllo	Ormone/parametro periferico	Fattore critico
Tiroideo	TSH	FT4 ± FT3	Biotina, levotiroxina, malattia acuta
Surrenalico	ACTH	Cortisolo	Ora, glucocorticoidi, proteine leganti
Mineralcorticoide	Renina / angiotensina	Aldosterone	Postura, potassio, sodio e farmaci
Gonadico	LH, FSH	Estradiolo, testosterone	Età, fase ciclo, SHBG, orario
Somatotropo	GH	IGF-1	Età, nutrizione, fegato, metodo

1.2 Variabilità biologica, interferenze e intervalli

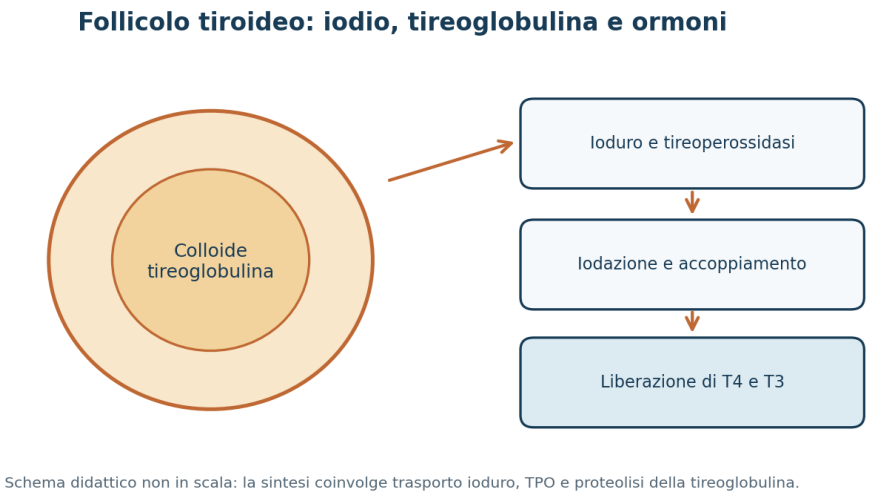
Gli immunodosaggi sono particolarmente esposti a interferenze da biotina, anticorpi eterofili, anticorpi anti-reagente e macroforme. Gli esami basati su cromatografia e spettrometria di massa hanno altri punti di forza e limiti; non sono automaticamente intercambiabili con gli immunodosaggi.

Il prelievo va eseguito nelle condizioni richieste per quello specifico quesito diagnostico. Digiuno, posizione seduta, fase del ciclo mestruale e intervallo dall'ultima compressa non sono regole universali da applicare indifferentemente a tutti gli ormoni.

2. Asse tiroideo e indagini endocrine della tiroide



Asse ipotalamo–ipofisi–tiroide: stimolazione tramite TRH e TSH e retroazione negativa degli ormoni tiroidei. Schema qualitativo.



Follicolo tiroideo: il ruolo del colloide, dello iodio e della tireoperossidasi nella sintesi degli ormoni. Schema didattico.

2.1 TSH e FT4: la coppia fondamentale

Il TSH (ormone tireostimolante) è secreto dall'adenoipofisi e risponde, tramite feedback, alle concentrazioni degli ormoni tiroidei. FT4 indica la frazione libera della tiroxina circolante. Il TSH può essere un test iniziale efficace nell'adulto quando non vi sia sospetto di malattia ipofisaria.

Nell'ipotiroidismo primario il TSH tende ad aumentare, mentre la FT4 può diminuire. Nelle forme centrali il TSH può essere basso, normale o perfino lievemente aumentato nonostante FT4 ridotta; il solo TSH non è quindi sufficiente per escluderle [IV-1].

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Prelievo generalmente mattutino se si desiderano confronti seriali; non è obbligatorio il digiuno per il solo TSH. In terapia con levotiroxina standardizzare il rapporto con la dose; spesso è pratico prelevare prima della dose del mattino.	Biotina ad alte dosi e anticorpi interferenti possono produrre risultati discordanti; gravidanza, età, patologia acuta, terapia e metodo influenzano il riferimento.

Per orientarsi tra le possibili cause di alterazione tiroidea occorre confrontare il TSH con la FT4, valutare eventuali farmaci o interferenze analitiche e considerare l'andamento dei risultati. La FT3 risponde a quesiti più circoscritti; in presenza di sospetta patologia ipofisaria, un TSH normale non esclude disfunzione centrale.

2.2 FT3 e T3 totale: quando servono

La triiodotironina (T3) è prodotta dalla tiroide e soprattutto dalla conversione periferica della T4. FT3 è la quota libera calcolata o misurata mediante metodi con caratteristiche diverse.

La sintesi degli ormoni tiroidei richiede captazione dello ioduro, ossidazione e incorporazione nella tireoglobulina; la tireoperossidasi partecipa a questi passaggi. Una carenza o un eccesso di iodio possono modificarne la fisiologia, ma il dosaggio indiscriminato della ioduria nel singolo paziente non equivale a una diagnosi di disfunzione tiroidea.

Può essere utile quando il TSH è soppresso e il quadro suggerisce tireotossicosi, inclusa la T3-tossicosi. Una FT3 bassa durante malattia sistemica non equivale automaticamente a ipotiroidismo da trattare.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Orario da standardizzare per confronti, indicando terapia ormonale e orario di assunzione.	Malattia acuta, legame proteico, anticorpi e sensibilità analitica della FT3.

La FT3 acquisisce valore se interpretata insieme al TSH, alla FT4 e ai sintomi. Durante malattia sistemica o restrizione calorica possono comparire variazioni degli ormoni tiroidei senza una patologia primaria della ghiandola.

2.3 Anti-TPO, anti-tireoglobulina e TRAb

Gli anticorpi anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-Tg) indicano un contesto autoimmune possibile; gli anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb) possono avere attività stimolante o bloccante.

La positività anti-TPO non equivale, da sola, a indicazione farmacologica. I TRAb sono particolarmente utili nell'inquadramento del morbo di Graves e in situazioni specifiche di gravidanza e follow-up.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Generalmente nessun digiuno né orario obbligatori.	Biotina in alcune piattaforme, limiti e unità metodo-specifiche; titoli anticorpali non devono sostituire TSH/FT4.

Gli autoanticorpi contribuiscono a chiarire l'eziologia di alcune disfunzioni tiroidee, ma la loro ripetizione sistematica non è necessaria a ogni controllo del TSH. L'ecografia va richiesta quando il sospetto clinico lo giustifica.

2.4 Tireoglobulina, calcitonina e rT3

La tireoglobulina è principalmente un marcatore specialistico nel follow-up del carcinoma differenziato della tiroide dopo particolari trattamenti; l'interpretazione dipende dall'eventuale presenza di anticorpi anti-tireoglobulina. Non è un indice generale di "salute della tiroide".

La calcitonina ha indicazioni selettive, in particolare nel sospetto di carcinoma midollare; risultano possibili falsi positivi e differenze tra metodi. L'esame non è adatto a una ricerca non mirata su persone asintomatiche.

La T3 inversa (rT3) può variare nel corso di patologie acute e cambiamenti metabolici. Non è raccomandata come esame routinario per diagnosticare l'ipotiroidismo o calibrare l'uso di T3 nei soggetti con TSH e FT4 interpretati correttamente.

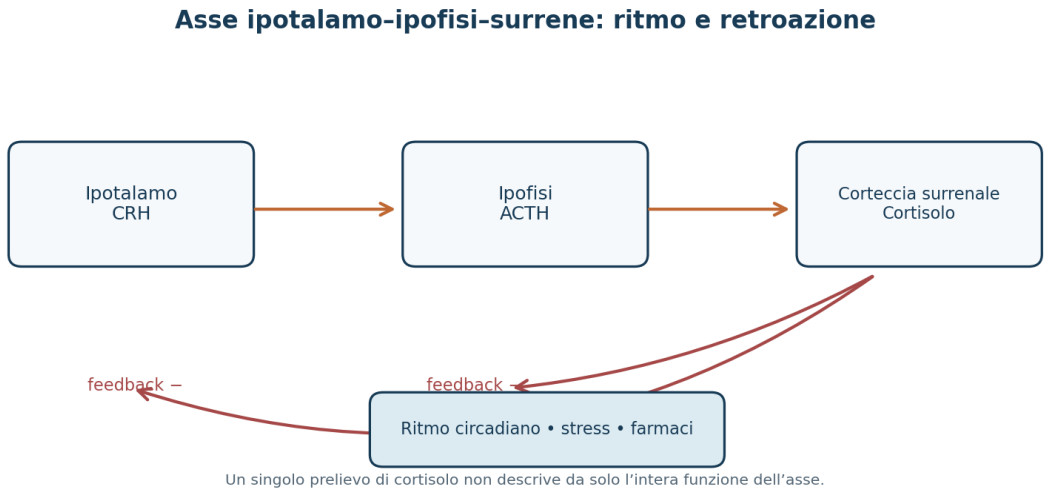
2.5 Levotiroxina, tempistica dei controlli e biotina

La modifica della dose di levotiroxina richiede tempo prima che il TSH raggiunga un nuovo equilibrio; nella maggior parte delle situazioni si ricontrolla dopo circa 6–8 settimane, tenendo conto di gravidanza, comorbilità e trattamento precedente. Il prelievo effettuato poco dopo la dose può aumentare temporaneamente FT4, perciò la standardizzazione è preziosa.

L'assunzione di integratori contenenti biotina deve essere comunicata al laboratorio. Il tipo di immunodosaggio determina se l'interferenza sia presente, la direzione del falso risultato e l'intervallo necessario prima di ripetere l'esame. Non esiste un unico periodo di sospensione valido per ogni dose e piattaforma [1,12].

Risultato	Ipotesi da verificare	Cautela
TSH alto, FT4 bassa	Ipotiroidismo primario	Verificare terapia, assorbimento e autoimmunità
TSH basso, FT4 e/o FT3 alta	Ipertiroidismo / terapia eccessiva	Considerare biotina e altri interferenti
FT4 bassa, TSH non elevato	Ipotiroidismo centrale possibile	Valutazione endocrinologica ipofisaria
TSH discordante con clinica	Interferenza o variabilità	Ripetere / metodo alternativo concordato

3. Surreni, cortisolo, renina e ormoni neuroendocrini



Asse ipotalamo–ipofisi–surrene: CRH, ACTH, cortisolo e principali retroazioni negative. Il ritmo di secrezione modifica il significato del prelievo.

3.1 Cortisolo basale e ACTH

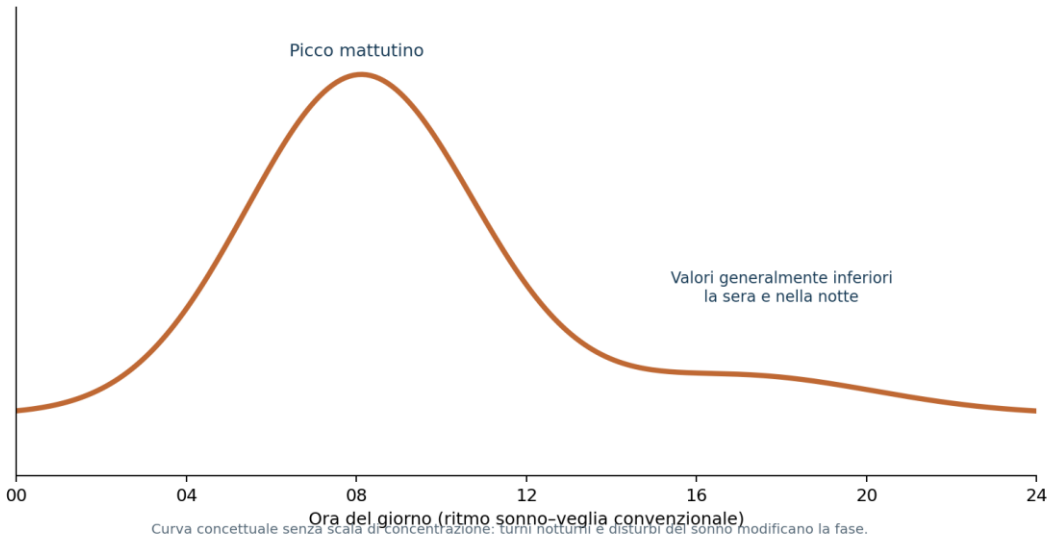
Il cortisolo è uno steroide prodotto dalla corteccia surrenale sotto il controllo della corticotropina (ACTH). La secrezione mostra un ritmo circadiano; la concentrazione totale dipende anche dalla globulina legante il cortisolo e dall'albumina.

Il cortisolo casuale isolato è inappropriato per diagnosticare insufficienza surrenalica. Nel sospetto clinico si utilizza la concentrazione mattutina, contestualizzandola con ACTH e, secondo il risultato, con test dinamici con cosintropina [2,3].

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Quando indicato per insufficienza surrenalica, prelievo circa 8–9. ACTH richiede raccolta e trattamento dedicati secondo laboratorio. La terapia steroidea modifica significativamente il risultato.	Glucocorticoidi esogeni, estrogeni, gravidanza, proteine leganti, patologia acuta e immunodosaggi possono falsare o modificare il cortisolo totale.

Sodio, potassio, pressione arteriosa e sintomi aiutano a interpretare i risultati dell'asse surrenalico. Nel sospetto di crisi surrenalica, la necessità di assistenza urgente precede qualsiasi approfondimento programmabile.

Cortisolo: andamento circadiano illustrativo



Curva qualitativa del ritmo del cortisolo in un soggetto con sonno notturno regolare. Non rappresenta valori di riferimento numerici.

3.2 Cortisolo salivare notturno, test al desametasone e cortisolo libero urinario

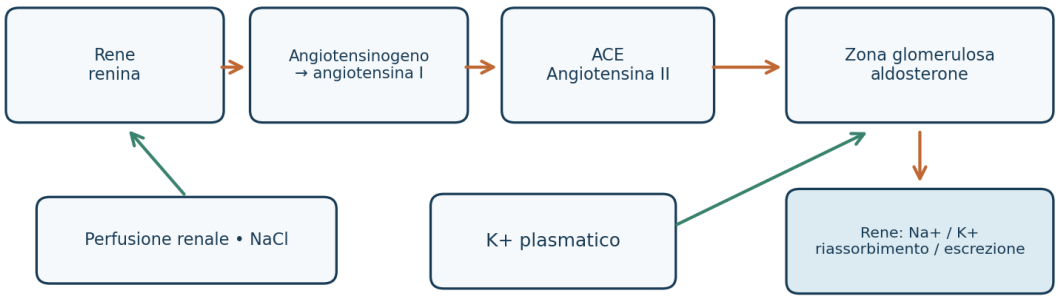
I tre strumenti rispondono al sospetto di ipercortisolismo, con indicazioni, controindicazioni e caratteristiche analitiche differenti. La saliva di tarda sera indaga la perdita del nadir circadiano; il test con desametasone verifica la soppressione; l'urina delle 24 ore stima l'escrezione libera.

Non sono esami da richiedere congiuntamente a ogni soggetto con stress percepito. Il risultato deve seguire uno specifico protocollo diagnostico; gravidanza, lavoro notturno, farmaci e funzione renale possono limitarne l'interpretazione.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Seguire istruzioni precise di ora e raccolta; il desametasone non va assunto o sospeso senza prescrizione.	Contaminazione della saliva da steroidi topici, ritmo sonno-veglia alterato, incompletezza urine, farmaci che modificano il metabolismo del desametasone.

La scelta fra cortisolo salivare notturno, test di soppressione e cortisolo urinario dipende dal sospetto clinico; un risultato dubbio può richiedere un secondo accertamento con metodica e condizioni differenti.

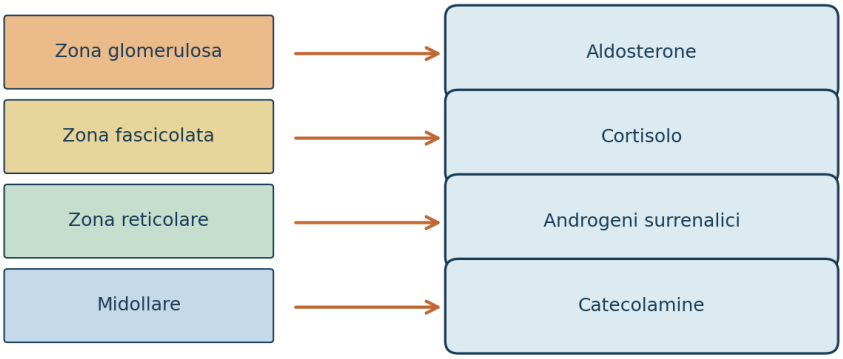
Sistema renina-angiotensina-aldosterone: principali regolatori



Il rapporto aldosterone/renina dipende da postura, potassio, apporto di sodio e farmaci.

Sistema renina–angiotensina–aldosterone: interazione tra perfusione renale, angiotensina II e potassio. Schema non in scala.

Corteccia surrenale: zone e principali ormoni



Rappresentazione per strati, non in scala anatomica. La midollare è distinta dalla corteccia.

Organizzazione funzionale della ghiandola surrenale: corticale e midollare producono ormoni differenti. Schema anatomico semplificato.

3.3 Aldosterone, renina e rapporto ARR

L'aldosterone stimola il riassorbimento renale di sodio e l'escrezione di potassio; la renina regola l'attivazione del sistema renina–angiotensina. L'ARR, rapporto aldosterone/renina, è uno strumento di screening per iperaldosteronismo primario. Le linee guida Endocrine Society 2025 suggeriscono, con raccomandazione condizionale e valutazione delle risorse disponibili, lo screening in tutte le persone con ipertensione; altre raccomandazioni possono privilegiare categorie a maggiore probabilità pre-test.

Il risultato va interpretato considerando l'unità, il dosaggio diretto della renina o l'attività reninica plasmatica, la concentrazione assoluta di aldosterone e le terapie. La raccomandazione Endocrine Society 2025 prevede prelievo mattutino in posizione seduta e attenzione al potassio [IV-4].

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Prelievo mattutino, paziente seduto secondo protocollo, evitare restrizione di sodio non prescritta, documentare potassio e farmaci. Le modifiche terapeutiche spettano al medico.	Diuretici, antagonisti recettore mineralcorticoidi, ACE-inibitori, sartani, β-bloccanti, ipokaliemia e funzione renale possono produrre risultati ingannevoli.

Le linee guida Endocrine Society 2025 raccomandano, quando si ricerca un iperaldosteronismo primario, una misura mattutina di aldosterone e renina con il soggetto seduto, senza restrizione del sodio nei giorni precedenti e con controllo simultaneo del potassio [IV-4]. L'ipokaliemia può ridurre artificialmente l'aldosterone e favorire falsi negativi. Le modifiche ai farmaci potenzialmente interferenti, compresi diuretici e antagonisti mineralcorticoidi, devono essere decise dal curante secondo rischio e fattibilità: la sospensione generalizzata non è necessaria né sempre sicura.
Il rapporto aldosterone/renina va interpretato con i valori assoluti dei due analiti, la pressione arteriosa, il potassio, la funzione renale e i farmaci assunti. Un risultato apparentemente negativo non è sempre conclusivo se il potassio è basso.

3.4 DHEA-S, androgeni surrenalici, 17-OH-progesterone e metanefrine

Il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) deriva in larga parte dal surrene e varia con l'età. Può contribuire all'inquadramento di iperandrogenismo ma non è un misuratore autonomo dello "stress surrenalico". La 17-idrossiprogesterone può essere utile in situazioni selezionate di sospetta iperplasia surrenalica congenita.

Le metanefrine libere plasmatiche o frazionate urinarie vengono impiegate nel sospetto di feocromocitoma e paraganglioma; condizioni di raccolta, posizione del paziente, caffeina, nicotina e farmaci possono modificare sensibilità e specificità. Si richiedono e si interpretano secondo un protocollo specialistico.

3.5 Prolattina, macroprolattina, IGF-1 e melatonina

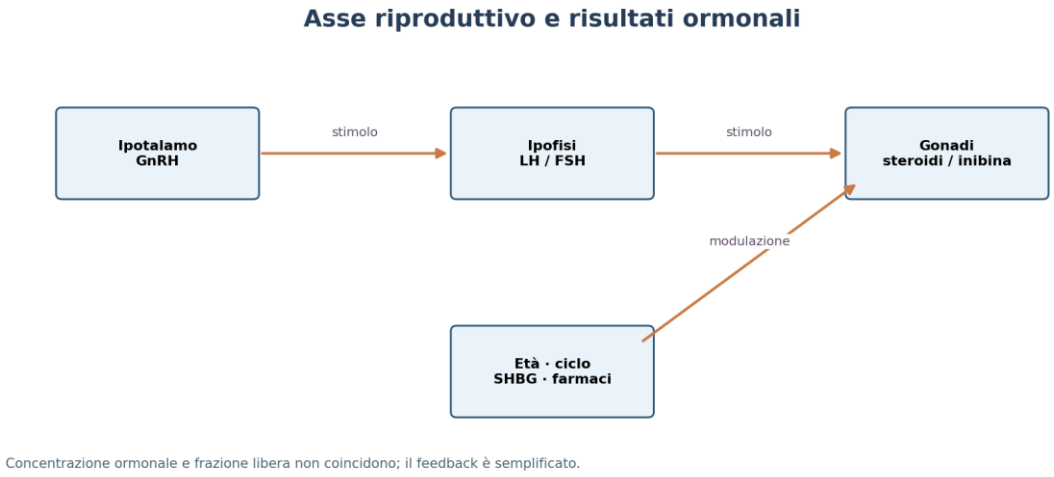
La prolattina è un ormone ipofisario influenzato da sonno, stress, gravidanza e farmaci dopamino-antagonisti. In caso di aumento modesto e discordante va considerata la macroprolattina: un complesso immunoreattivo che può determinare risultati elevati con ridotta bioattività.

L'IGF-1 (fattore di crescita insulino-simile 1) è impiegato nell'inquadramento del sistema GH/IGF-1 ma varia con età, stato nutrizionale e funzione epatica. Un singolo IGF-1 normale non esclude tutte le alterazioni della secrezione pulsatile del GH.

I disturbi del ritmo sonno–veglia e il lavoro notturno possono modificare la fase delle oscillazioni endocrine. Per il cortisolo, oltre al valore, è necessario documentare l'ora del prelievo e l'orario abituale del sonno; curve standardizzate non sono automaticamente applicabili a chi dorme di giorno.

La melatonina e il suo metabolita urinario 6-sulfatossimelatonina sono di interesse circadiano, soprattutto in ricerca o in setting selezionati. Il dosaggio non è un esame routinario dell'insonnia; la valutazione di orari, luce, disturbi respiratori del sonno e farmaci spesso ha priorità.

4. Ormoni sessuali, fertilità e transizioni endocrine



Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e interferenze: il profilo dipende da età, ciclo, SHBG e trattamenti.

4.1 Testosterone totale, SHBG e testosterone libero

Il testosterone circola in forma libera, legata debolmente all'albumina e legata con maggiore affinità alla sex hormone-binding globulin (SHBG). La quota totale può essere influenzata da modificazioni della SHBG indipendenti dalla produzione testicolare.

Nel sospetto di ipogonadismo maschile la diagnosi richiede sintomi compatibili e valori ripetutamente bassi, non un singolo dato. Le linee guida Endocrine Society raccomandano testosterone totale mattutino a digiuno in due giornate e, quando necessario, un testosterone libero misurato con dialisi o calcolato con formula accurata [IV-5].

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Due mattine distinte, preferibilmente a digiuno, prima di decisioni diagnostiche; riferire anabolizzanti e terapia androgenica.	Malattia acuta, restrizione calorica, sonno ridotto, obesità, SHBG alterata e differenze fra metodi; i comuni dosaggi diretti analogici del testosterone libero possono essere inaffidabili.

Nel sospetto di ipogonadismo, LH e FSH aiutano a distinguere un problema testicolare da un'alterazione centrale; SHBG e albumina possono spiegare la discordanza fra testosterone totale e quota disponibile. La prolattina e la terapia in corso completano l'inquadramento quando indicato.

4.2 Estradiolo, progesterone, FSH e LH

Estradiolo e progesterone fluttuano fisiologicamente nel ciclo ovarico; l'ormone follicolostimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) riflettono il feedback gonadico. I numeri

non hanno lo stesso significato in fase follicolare, ovulatoria, luteale, menopausa o terapia estrogenica.

Per valutare la funzione ovulatoria, un progesterone apparentemente basso deve essere rapportato al momento reale dell'ovulazione e non a un «giorno 21» presunto in ogni ciclo. La presenza di contraccettivi o terapia ormonale modifica profondamente l'interpretazione degli ormoni gonadotropi e periferici.

Un progesterone prelevato in un giorno fisso del calendario può essere poco informativo in cicli di durata variabile. L'interpretazione della menopausa è spesso clinica, soprattutto oltre una determinata età e in assenza di terapie che mascherino il ciclo.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Annotare data di inizio ultima mestruazione, durata media del ciclo, fase stimata e orario; il progesterone va sincronizzato con l'ovulazione presunta quando serve verificare l'attività luteale.	Contraccettivi ormonali, gravidanza, menopausa, obesità, farmaci, variabilità pulsatile di LH, sensibilità metodo in concentrazioni basse.

Estradiolo, progesterone, FSH e LH devono essere interpretati conoscendo il momento del ciclo, l'eventuale contraccezione e l'obiettivo della richiesta. Una singola misura può essere fisiologicamente diversa a distanza di pochi giorni.

4.3 Prolattina, AMH, inibina B e ormoni specialistici

L'ormone antimülleriano (AMH) può fornire informazioni sulla riserva follicolare e sulla risposta attesa a stimolazione ovarica, ma non è un test autonomo della possibilità di concepimento spontaneo per una singola donna.

Inibina B e altri ormoni possono contribuire a valutazioni specialistiche di fertilità. L'interpretazione deve considerare età, ecografia, anamnesi, farmaci e indicazione effettiva.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Prolattina preferibilmente dopo riposo se vi sono incrementi modesti; AMH può essere dosato secondo il metodo e l'indicazione senza un unico vincolo di digiuno.	Farmaci, anticorpi, macroprolattina, biotina secondo piattaforma; alcuni dosaggi AMH differiscono significativamente tra metodi.

La scelta di ripetere AMH, inibina B o altri ormoni specialistici dipende dal quesito riproduttivo. Un valore isolato, senza età, ecografia e storia clinica, non consente una previsione affidabile della fertilità individuale.

4.4 DHT, DHEA-S e ormoni sessuali nella composizione corporea

Il diidrotestosterone (DHT) è prodotto dalla conversione del testosterone mediata da 5α-reduttasi. La sua concentrazione non costituisce un indicatore generale della salute prostatica né un test routinario per la calvizie. I sintomi e il contesto clinico hanno un ruolo centrale nella richiesta.

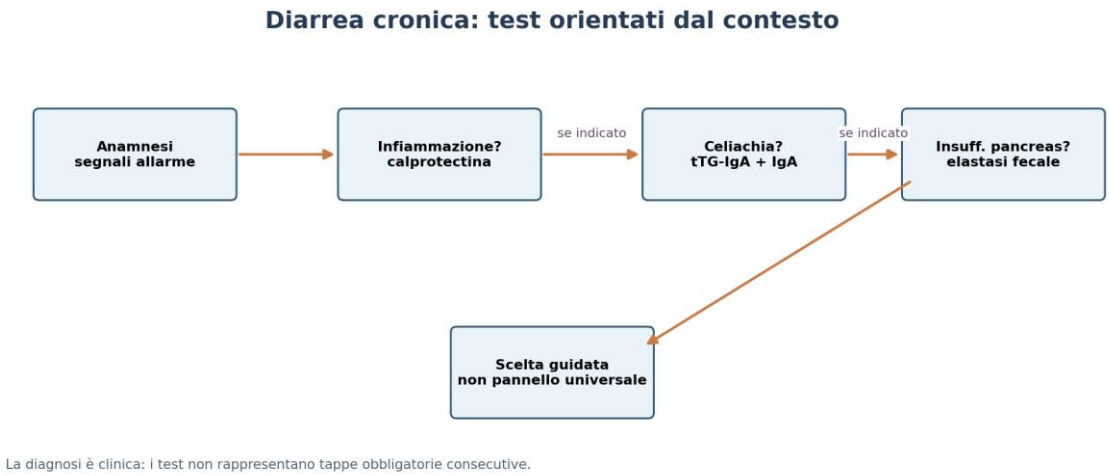
Lo stato ormonale influenza distribuzione della massa grassa, metabolismo osseo e muscolare. Ciò non permette tuttavia di dedurre un "assetto ormonale ideale" dal solo angolo di fase o dal peso corporeo. L'attività fisica di resistenza, la nutrizione e il sonno possono modificare gli esiti funzionali anche senza grandi variazioni dei livelli plasmatici.

5. Apparato digerente, pancreas, mucosa e microbiota

5.1 Il quesito clinico prima del pannello fecale

Diarrea, stipsi, gonfiore, dimagrimento e dolore addominale hanno cause differenti. Un pannello di laboratorio indiscriminato rischia di moltiplicare reperti incidentali e falsi positivi. La scelta degli esami deve seguire età, durata dei sintomi, eventuale sangue nelle feci, calo ponderale, familiarità, farmaci e precedenti interventi.

Per diarrea cronica acquosa in un adulto immunocompetente, le raccomandazioni AGA indicano un ruolo per calprotectina fecale o lattoferrina nell'esclusione di malattia infiammatoria intestinale, test per Giardia e screening sierologico per celiachia in contesti pertinenti [IV-6]. Il quadro clinico può imporre indagini diverse e più urgenti.



Esempi di domande diagnostiche che guidano la selezione dei test nella diarrea cronica: non è un algoritmo prescrittivo sequenziale.

5.2 Calprotectina e lattoferrina fecali

La calprotectina è una proteina associata ai neutrofili: aumenta nelle feci quando è presente infiammazione intestinale neutrofilica. La lattoferrina fecale offre un'informazione parzialmente affine.

Una calprotectina elevata non identifica da sola una malattia infiammatoria cronica intestinale: infezioni, farmaci antinfiammatori non steroidei e altre condizioni possono modificarla. Un valore basso può rendere meno probabile un'infiammazione intestinale significativa ma non sostituisce gli accertamenti appropriati quando persistono segnali d'allarme.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Campione fecale secondo istruzioni del laboratorio, evitando contaminazione con urine e annotando l'uso di FANS.	Metodica, temperatura e tempi di conservazione, presenza di sangue o infezione, uso di FANS e valori vicino alle soglie.

Nella valutazione dell'infiammazione intestinale, calprotectina e lattoferrina devono essere lette con storia dei sintomi, emocromo, terapia ed eventuali segnali di allarme. Il risultato orienta l'iter ma non decide da solo la necessità di endoscopia.

5.3 Elastasi pancreatica fecale

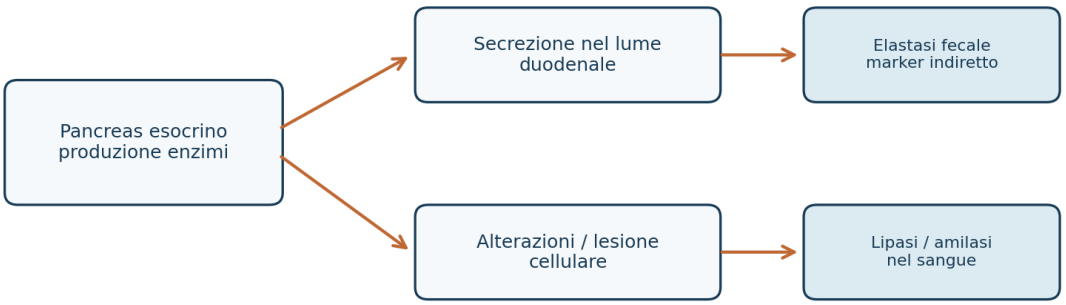
L'elastasi pancreatica umana nelle feci è un indicatore indiretto della secrezione esocrina. Il test è utile quando si sospetta insufficienza pancreatica esocrina, in particolare in presenza di steatorrea, perdita di peso o patologie pancreatiche note.

L'elastasi pancreatica fecale è un test indiretto della funzione esocrina, da eseguire preferibilmente su feci solide o semisolide. Secondo il documento AGA, un risultato inferiore a 100 µg/g sostiene la presenza di insufficienza pancreatica esocrina, mentre 100–200 µg/g rappresenta una zona indeterminata [IV-10]. Il dato deve essere interpretato con sintomi, rischio clinico e metodo utilizzato; una diarrea acquosa può diluire l'enzima e produrre valori falsamente bassi.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Preferire un campione fecale formato quando possibile e seguire le istruzioni del laboratorio.	Feci acquose e diluizione, variazioni di metodo e preanalitica; valori borderline da confermare nel contesto.

Un'elastasi fecale ridotta richiede di verificare consistenza del campione, storia pancreatica, peso e segni di malassorbimento. Il risultato è particolarmente fragile quando il campione è acquoso.

Pancreas: funzione esocrina e test differenti



Una lipasi ematica elevata non misura la capacità digestiva; l'elastasi richiede feci semisolide o solide.

L'elastasi fecale descrive indirettamente la secrezione pancreatica esocrina; gli enzimi plasmatici esplorano invece altri processi.

5.4 Lipasi e amilasi nel sangue

Lipasi e amilasi sono enzimi digestivi; gli incrementi ematici sono impiegati soprattutto nell'inquadramento di pancreatite acuta, associandoli alla sintomatologia e all'imaging quando appropriato.

Un valore elevato non quantifica la funzione digestiva del pancreas. La lipasi può aumentare anche in altre malattie addominali o sistemiche; una riduzione non costituisce un test affidabile di insufficienza pancreatica cronica.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Il digiuno non è universalmente obbligatorio per il solo dosaggio; attenersi alla procedura di laboratorio e al contesto di urgenza.	Funzione renale, farmaci, condizioni addominali non pancreatiche e variabilità metodologica.

Nel sospetto di pancreatite, il significato di lipasi e amilasi dipende soprattutto da dolore, decorso e altri accertamenti. Non vanno utilizzate come misura quantitativa dell'attività digestiva del pancreas.

5.5 Screening sierologico per celiachia

Il test di prima scelta in molte situazioni è l'anticorpo anti-transglutaminasi tissutale di classe IgA (tTG-IgA), insieme alla determinazione delle IgA totali, che permette di riconoscere eventuale deficit selettivo. In caso di deficit IgA si utilizzano test IgG appropriati.

L'avvio di una dieta senza glutine prima dell'iter diagnostico può ridurre la sensibilità dei test e complicare l'interpretazione. La positività degli anticorpi richiede l'applicazione dell'algoritmo diagnostico specifico e, in molti adulti, la conferma istologica.

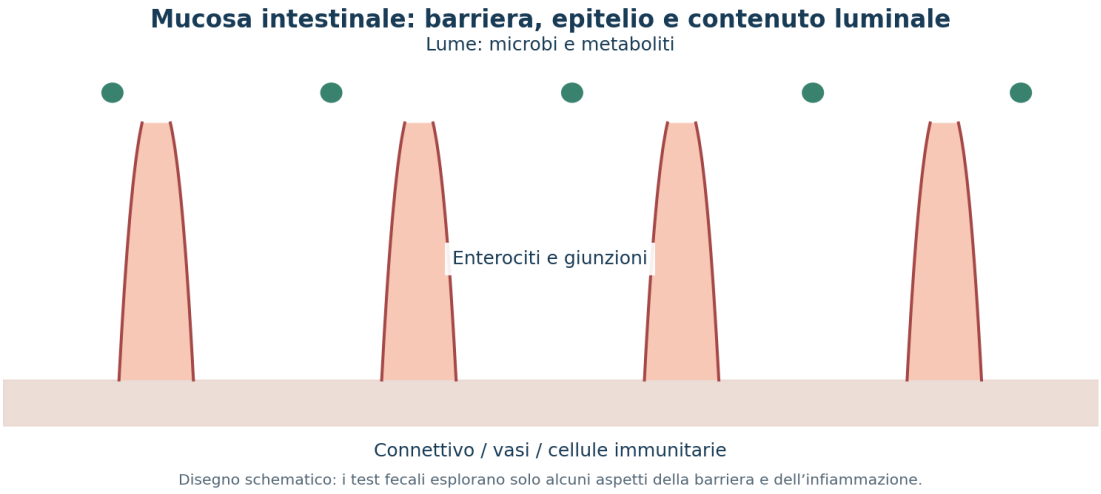
Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Eseguire mentre si consuma glutine in quantità sufficiente, secondo indicazione medica; il digiuno non è requisito universale.	Dieta priva di glutine prima della valutazione, deficit IgA, età, livelli bassi di autoanticorpi, metodo.

Emocromo, ferritina, folati e vitamina B12 possono rivelare conseguenze nutrizionali di un malassorbimento; la celiachia, tuttavia, richiede test specifici eseguiti mentre il soggetto assume glutine.

5.6 Helicobacter pylori e breath test

Antigene fecale e urea breath test identificano l'infezione attiva da Helicobacter pylori e possono documentare l'eradicazione. Per il controllo dopo terapia si attendono generalmente almeno quattro settimane dalla conclusione di antibiotici o bismuto e almeno due settimane dall'interruzione degli inibitori della pompa protonica, quando tale sospensione sia clinicamente appropriata [IV-11]. Per breath test al lattosio o idrogeno/metano servono protocolli diversi: la preparazione non può essere dedotta da quella per H. pylori.

I breath test al lattosio o per eccesso di produzione di idrogeno/metano richiedono preparazioni differenti, comprese limitazioni alimentari e alcuni farmaci, ma non hanno una specificità assoluta per ogni causa di gonfiore. La diagnosi di intolleranza al lattosio e di sovracrescita microbica deve integrare sintomi, probabilità clinica e limiti dei test.



Organizzazione della mucosa intestinale: enterociti, contenuto luminale e compartimento immune. Rappresentazione non in scala.

5.7 Zonulina, acidi grassi fecali e profili commerciali del microbiota

Il ruolo biologico della barriera intestinale e dei metaboliti microbici è reale, ma la diffusione di un test commerciale non ne dimostra la validità diagnostica. Diversi immunodosaggi commerciali della cosiddetta zonulina presentano criticità di specificità analitica; non esiste una soglia universale che identifichi in pratica clinica una “permeabilità intestinale patologica”.

Il profilo delle specie batteriche fecali dipende da dieta, transito, farmaci, metodo e stabilità del campione; la presenza di un microrganismo non dimostra necessariamente la sua attività in vivo. Non esistono criteri clinici universalmente validati per assegnare un probiotico personalizzato sulla base di un singolo pannello tassonomico in persone altrimenti sane.

Gli acidi grassi a catena corta nelle feci riflettono una combinazione di produzione microbica, assorbimento e transito. Una concentrazione fecale non equivale alla quantità prodotta nel colon e non permette da sola di diagnosticare deficit di butirrato o patologie metaboliche.

Esame	Impiego clinico	Limite / rischio
Calprotectina fecale	Orientamento infiammazione intestinale	Non è specifica di una diagnosi.
Elastasi fecale	Sospetta insufficienza pancreatica	Feci liquide possono dare falsi bassi.
tTG-IgA + IgA totali	Screening mirato celiachia	L’assenza di glutine nella dieta può falsare.
Antigene Hp / urea breath test	Infezione attiva e controllo erad.	PPI, antibiotici e bismuto interferiscono.
Zonulina commerciale	Valutazione sperimentale	Problemi di specificità e validazione.
Profilo microbiota commerciale	Ricerca / contesti selezionati	Non è diagnosi universale di disbiosi.
SCFA fecali	Interesse di ricerca	Produzione e concentrazione fecale sono diverse.

6. Composizione corporea e misure clinico-funzionali

6.1 Dai dati biochimici alla capacità funzionale

Un risultato di laboratorio può essere più utile se confrontato con forza muscolare, capacità aerobica, pressione arteriosa, antropometria e condizioni di sonno. Ciò non autorizza a presentare le misure strumentali come sostituti degli esami ematochimici: descrivono aspetti differenti dell’organismo.

La massa muscolare stimata, la forza e la capacità cardiorespiratoria sono grandezze non equivalenti. La forza può migliorare prima che aumenti la massa e un soggetto muscoloso può presentare rischio metabolico elevato. Per una valutazione ragionata sono necessari indicatori complementari.

6.2 BIA, BIVA e BIS: differenze reali

La bioimpedenziometria (BIA) registra la risposta del corpo a una corrente elettrica alternata: resistenza (R) e reattanza (Xc) sono componenti della stessa misura, non fasi successive. L’angolo di fase deriva da queste due grandezze; invece, le stime di massa grassa, acqua e altri compartimenti dipendono da equazioni. Nella BIVA i valori R/H e Xc/H sono considerati congiuntamente su un piano vettoriale; la BIS misura l’impedenza a più frequenze per modelli dei compartimenti idrici [13,14].

La bioimpedance vector analysis (BIVA) usa generalmente componenti grezze normalizzate per statura e collocate su un piano R–Xc, con confronto a ellissi o popolazioni di riferimento. La bioimpedance spectroscopy (BIS) impiega misure a più frequenze e modelli elettrici per stimare compartimenti idrici. Non ogni apparecchio produce variabili direttamente comparabili.

Valori ripetuti possono variare per idratazione, pasti, esercizio, temperatura cutanea, ciclo mestruale, posizione e posizionamento degli elettrodi. L'affidabilità dell'andamento seriale richiede un protocollo costante e, preferibilmente, lo stesso strumento.

BIA, BIVA e BIS: misure dirette e risultati derivati



BIVA: vettore (R/H, Xc/H) • BIS: spettro su più frequenze

R e Xc non sono passaggi consecutivi; le stime dei compartimenti dipendono dai modelli.

La BIA misura R e Xc come componenti della risposta elettrica; angolo di fase e stime dei compartimenti sono risultati derivati con presupposti differenti.

Tecnica	Elemento caratteristico	Utilità / limite
BIA monofrequenza	R e Xc a frequenza prefissata	Stime con equazioni e ipotesi di idratazione.
BIA multifrequenza	Misure a frequenze multiple	Possibili stime aggiuntive, sensibili al modello.
BIVA	Vettore R/H e Xc/H	Confronto su ellissi di popolazione; non diagnosi autonoma.
BIS	Spettro di impedenza	Stima acqua extra- e intracellulare metodo-dipendente.
DXA	Assorbimetria a raggi X	Composizione e osso, non intercambiabile con BIA.

6.3 Angolo di fase: interpretazione senza scorciatoie

L'angolo di fase (PhA) deriva direttamente dal rapporto fra reattanza e resistenza: $\phi = \arctan(Xc/R) \times 180/\pi$. È una grandezza elettrica associata a proprietà di tessuti, membrane e distribuzione dei fluidi; alcuni studi mostrano associazioni con nutrizione e prognosi in specifiche popolazioni [IV-7].

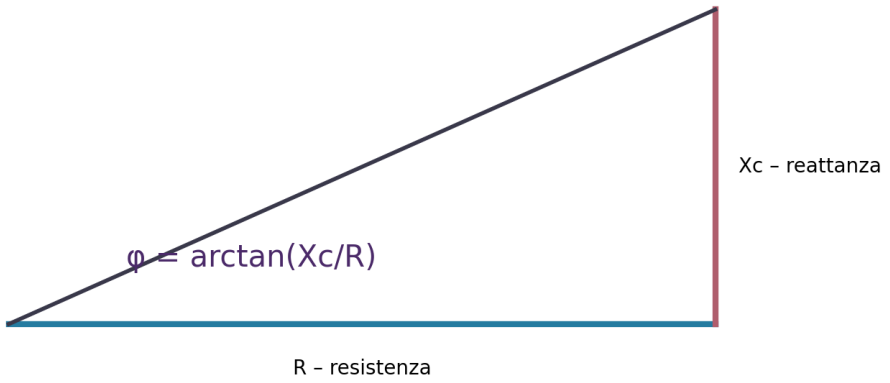
Un esempio puramente matematico chiarisce il calcolo: con R = 500 Ω e Xc = 50 Ω si ottiene $\phi \approx 5{,}7°$. Questo risultato non è un intervallo di normalità né una soglia clinica. Per giudicare la misura sono necessari frequenza, apparecchio, protocollo e riferimenti adeguati per la popolazione.

Il PhA non quantifica direttamente ATP, attività mitocondriale, "età cellulare" o integrità di ogni singola membrana. Il suo valore dipende da età, sesso, frequenza della misura, idratazione, apparecchio, stato clinico e popolazione di riferimento.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Misure in condizioni standardizzate: riposo, posizione, elettrodi, orario, idratazione e rapporto con i pasti e l'allenamento.	Edema, disidratazione, febbre, esercizio recente, apparecchi diversi, contatti degli elettrodi e diverse frequenze.

Un angolo di fase inferiore rispetto a un controllo precedente va confrontato con idratazione, condizioni di misura, stato nutrizionale, forza e quadro clinico. Non esiste una soglia unica utilizzabile per diagnosticare una disfunzione mitocondriale.

Angolo di fase: grandezze elettriche misurate



Definizione geometrica dell'angolo di fase in funzione di R e Xc. Non è una misura diretta del funzionamento mitocondriale.

6.4 Massa cellulare, acqua intracellulare e comparabilità delle stime

La body cell mass (BCM) è una stima della massa metabolicamente attiva a livello di modelli di composizione corporea, non la misura diretta di numero o dimensione delle cellule. La extracellular water (ECW) e la intracellular water (ICW) sono compartimenti modellizzati a partire da misure di impedenza.

L'aumento del rapporto ECW/TBW può riflettere cambiamenti dello stato idrico ma non identifica da solo infiammazione cronica o insufficienza cardiaca. La lettura va contestualizzata in funzione di clinica, farmaci, condizioni di prelievo e metodica.

Valutazione della sarcopenia: misure complementari



Consenso EWGSOP2: la forza ridotta orienta, la quantità/qualità muscolare conferma, la performance gradua.

Valutazione clinica della sarcopenia secondo il modello EWGSOP2: forza, quantità/qualità muscolare e performance fisica svolgono ruoli distinti.

6.5 Handgrip, forza, cammino e VO_2max

La forza di presa (handgrip) valuta un aspetto della funzione muscolare e richiede un protocollo riproducibile. Nel consenso EWGSOP2 la riduzione della forza rappresenta il primo segnale di possibile sarcopenia; una ridotta quantità o qualità muscolare ne sostiene la conferma e una bassa performance fisica indica maggiore gravità [IV-21]. Forza, massa e velocità del cammino non sono sinonimi: ciascuna misura risponde a un quesito differente.

Il consumo massimo di ossigeno (VO_2max) si misura idealmente con test cardiopolmonare da sforzo e indica la massima capacità di utilizzo dell'ossigeno durante un esercizio progressivo. Le stime da fitness tracker o test submassimali non sono equivalenti al dato diretto.

La velocità del cammino, il sit-to-stand e i test di equilibrio descrivono aspetti diversi della funzionalità e, insieme alla forza, possono essere più utili di una variazione minima di massa stimata dalla BIA.

6.6 Pressione, frequenza cardiaca, HRV e sonno

La misurazione pressoria richiede bracciale della misura appropriata, posizione seduta, riposo, più letture e considerazione della media. Il monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore (ABPM) distingue anche andamento notturno e possibili anomalie mascherate.

La heart rate variability (HRV), variabilità degli intervalli fra battiti cardiaci, dipende da respirazione, sonno, temperatura, farmaci, aritmie, movimento e durata della finestra di analisi. Non costituisce da sola un misuratore quantitativo di cortisolo, "vagotonia" o stress cronico.

I dati del sonno provenienti da dispositivi indossabili possono aiutare a individuare abitudini ma non sostituiscono una polisonnografia quando vi è sospetto di disturbo respiratorio del sonno o patologia neurologica. La scelta degli strumenti segue i sintomi e la probabilità clinica [IV-8].

Parametro	Condizione standard	Interpretazione errata da evitare
BIA/BIVA	Stessa tecnica, riposo, condizioni idriche simili	Angolo di fase = ATP o mitocondri
Handgrip	Stessa postura e dinamometro	Forza = massa muscolare

Parametro	Condizione standard	Interpretazione errata da evitare
VO_2max	Test cardiopolmonare controllato quando indicato	Stima smartwatch = valore misurato
Pressione	Riposo, bracciale adatto, più misure	Un solo valore = diagnosi certa
HRV	Stessa durata e condizioni di acquisizione	HRV = misura diretta del cortisolo
Sonno	Diario, storia clinica, test validati quando necessari	Wearable = polisonnografia

7. Marcatori specialistici e uso appropriato dei test

7.1 Il valore di un test specialistico dipende dal quesito

Un marcatore può essere utile per seguire una malattia già diagnosticata e poco utile per cercarla indiscriminatamente in persone asintomatiche. La probabilità pre-test, la prevalenza della patologia e le caratteristiche di sensibilità e specificità modificano il significato di un risultato positivo.

Per esempio, i marcatori tumorali sierici sono frequentemente impiegati per monitoraggio o valutazioni specialistiche. L'utilizzo come pannello di screening generale produce falsi positivi, accertamenti non necessari e talvolta falsa rassicurazione.

Parametro	Indicazione selezionata	Perché non usare come screening universale
PSA	Decisione condivisa nel contesto di età e rischio; follow-up	Aumenta anche per cause benigne.
CEA	Follow-up in specifiche neoplasie	Bassa specificità in persone non selezionate.
CA 19-9	Monitoraggio in contesti oncologici definiti	Possibile aumento in patologie biliari benigne.
CA 125	Percorsi mirati ginecologici e oncologici	Aumenta con cause ginecologiche non neoplastiche.
AFP	Percorsi mirati epatici/oncoematologici	Interpretazione dipendente dal contesto.
β-hCG	Gravidanza e indicazioni oncologiche specifiche	Significati molto diversi in differenti scenari.
β2-microglobulina	Valutazioni specialistiche ematologiche	Varia anche con funzione renale.

7.2 PSA e condizioni di campionamento

Il PSA (antigene prostatico specifico) è prodotto dal tessuto prostatico; non è un marcatore esclusivo di tumore. Età, volume prostatico, infiammazione, ritenzione urinaria e procedure urologiche possono cambiarne il risultato.

Nei confronti seriati è prudente usare, quando possibile, lo stesso laboratorio e registrare infezioni urinarie o recenti procedure. Il rapporto PSA libero/totale può contribuire a valutazioni mirate ma non sostituisce il giudizio urologico né la discussione sui rischi e benefici del controllo.

7.3 Gas ematici, lattato e equilibrio acido-base

Il pH ematico, la pressione parziale di anidride carbonica (pCO_2), il bicarbonato e il base excess concorrono alla valutazione dei disturbi acido-base. La causa non può essere dedotta dal solo pH, perché disturbi misti possono produrre compensazioni apparenti.

Il lattato è stato approfondito nel Volume I: qui si sottolinea che esercizio intenso, ipoperfusione, farmaci, tecnica di prelievo e ritardo nella separazione plasmatica possono alterarne il risultato. L'anion gap deve essere letto tenendo conto dell'albumina e del quadro clinico.

7.4 Autoanticorpi e test immunologici

ANA, anti-dsDNA, anticorpi ENA, anticorpi anti-CCP e complemento sono utili in specifici percorsi clinici. Un titolo ANA basso senza sintomi compatibili può essere un reperto non specifico: pannelli automatici indiscriminati producono risultati difficili da interpretare.

La diagnosi delle malattie autoimmuni integra anamnesi, esame clinico, criteri di classificazione, caratteristiche analitiche e, talvolta, imaging o biopsia. Un risultato anticorpale positivo non equivale a diagnosi autonoma.

7.5 Test genetici e biomarcatori emergenti

Alcune varianti genetiche condizionano l'attività di enzimi o trasportatori, ma il genotipo non permette sempre di prevedere il fenotipo. Per esempio, le varianti comuni di MTHFR non sono un motivo sufficiente per prescrivere un pannello genetico in assenza di appropriata indicazione clinica.

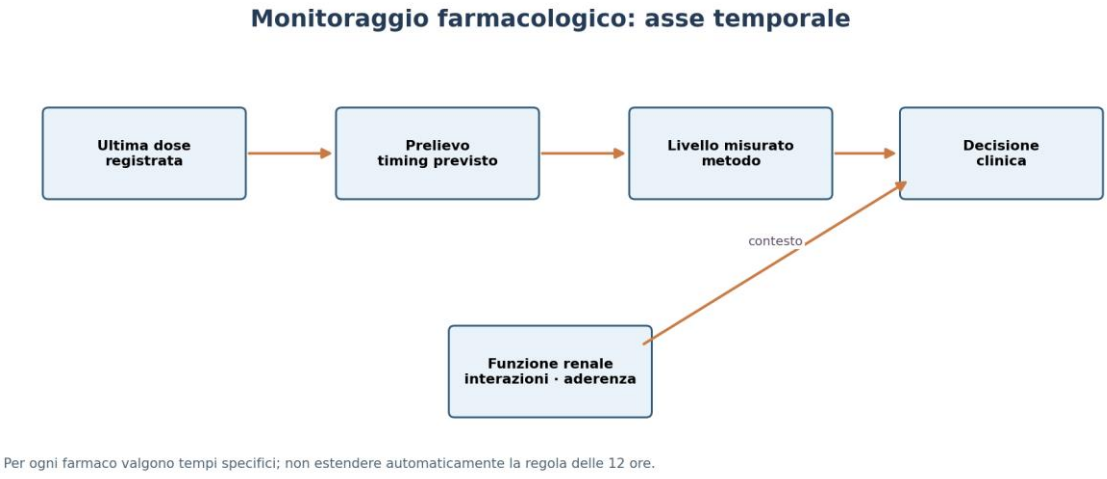
Marcatori di stress ossidativo, metabolomica, proteomica, profili cellulari intracitoplasmatici e cosiddetti test di "età biologica" devono essere valutati secondo riproducibilità, validità clinica e prova che modificare la decisione sulla loro base migliori davvero un esito rilevante.

8. Monitoraggio farmacologico e interferenze complesse

8.1 La concentrazione dipende dal momento del prelievo

Nel monitoraggio terapeutico dei farmaci non basta conoscere il numero: occorre documentare molecola, formulazione, dose, frequenza, ora dell'ultima assunzione e ora del prelievo. Un valore prelevato a concentrazione minima non è confrontabile automaticamente con uno misurato vicino al picco.

Il laboratorio può dosare il farmaco totale o la frazione libera; le due misure non sempre sono equivalenti, soprattutto in presenza di ipoalbuminemia, nefropatia o interazioni farmacologiche. La valutazione terapeutica spetta al prescrittore.



Schema temporale generale del monitoraggio farmacologico: il tempo corretto cambia in base al principio attivo e alla formulazione.

8.2 Litio sierico e litio eritrocitario (Li RBC): richiamo integrativo

La litiemia è la misura validata per il monitoraggio terapeutico del litio. Il risultato va associato all'orario dell'ultima dose, alla formulazione, alla funzione renale e alle condizioni cliniche. Il litio eritrocitario (Li RBC) non ha intervalli terapeutici universalmente stabiliti e non sostituisce la litiemia; i due campioni, quando richiesti per valutazioni specialistiche, vanno prelevati in modo coerente e simultaneo.

Per la maggior parte dei protocolli clinici la litiemia viene misurata circa 12 ore dopo l'ultima dose, secondo specifiche prescrizioni e formulazioni. Non è appropriato adattare da soli l'orario della terapia per ottenere un prelievo "ideale"; il litio eritrocitario richiede protocolli e intervalli del laboratorio specialistico.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Annotare ultima dose e prelievo con orari esatti; segnalare eventuali cambi posologici. Per Li RBC concordare raccolta simultanea e gestione del campione.	Disidratazione, variazioni di sodio, funzione renale, FANS, diuretici, ACE-inibitori e altre terapie; Li RBC non ha target terapeutico universale.

Per le concentrazioni di litio il tempo trascorso dall'ultima dose e la funzionalità renale sono informazioni indispensabili. Il confronto fra litio sierico e litio eritrocitario è trattato nel Volume III; sintomi compatibili con tossicità impongono valutazione clinica tempestiva.

8.3 Acido valproico: totale, libero e carnitina

L'acido valproico è un farmaco impiegato in varie condizioni neurologiche e psichiatriche. Il dosaggio totale può non rappresentare adeguatamente la quota libera quando sono presenti importanti cambiamenti dell'albumina, interazioni farmacologiche o condizioni critiche.

La misurazione terapeutica viene generalmente programmata al livello minimo (trough), prima della dose successiva, ma formulazione e contesto determinano l'intervallo. L'acido valproico è associato in alcuni casi a iperammoniemia e modificazioni del metabolismo della carnitina; i dosaggi si considerano sulla base dei sintomi e della valutazione clinica, non universalmente per tutti.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Documentare formulazione, ora della dose, ora del prelievo e indicazione clinica; quando richiesto indicare se si misura la frazione libera.	Ipoalbuminemia, disfunzione epatica o renale, gravidanza, interazioni; ammoniemia richiede particolare cura preanalitica.

Sonnolenza insolita, rallentamento cognitivo o peggioramento neurologico in terapia con valproato richiedono una valutazione clinica delle possibili cause, comprese interazioni, funzionalità epatica e ammoniemia quando indicata. La sola concentrazione totale nel range non esclude complicazioni.

8.4 Carbamazepina, digossina e altri farmaci a stretto indice terapeutico

Carbamazepina e digossina richiedono interpretazione rispettosa di tempi di distribuzione e protocollo del singolo farmaco. Per la digossina il prelievo troppo vicino alla dose può restituire concentrazioni non interpretabili come valore post-distribuzione.

Non è corretto applicare a tutte le molecole il timing a 12 ore previsto spesso per il litio. Anche la presenza di metaboliti attivi, variazioni della funzione renale, elettroliti e interazioni modifica il significato del risultato.

Condizioni di esecuzione	Interferenze e limiti
Seguire la scheda terapeutica e le istruzioni del laboratorio; annotare esattamente dose, orario e formulazione.	Funzione renale, ipokaliemia, ipoalbuminemia, interazioni, biotina o immunodosaggi quando pertinenti.

La digossinemia richiede il confronto con elettrocardiogramma, potassio e funzione renale. Nel monitoraggio degli antiepilettici contano inoltre la risposta clinica, gli effetti avversi e il momento del prelievo.

8.5 Interferenze da integratori, esercizio e modalità di raccolta

L'uso di biotina ad alte dosi può interferire con alcuni immunodosaggi competitivi e sandwich in direzioni opposte; non tutti i test sono coinvolti. La Food and Drug Administration ha documentato il rischio di alcuni dosaggi della troponina falsamente bassi [IV-12].

La creatina può influenzare il dosaggio della creatinina e la sua interpretazione; l'esercizio intenso può aumentare CK e transaminasi, come trattato nel Volume I e nel Volume III. Emolisi del campione, laccio prolungato, provetta errata e contaminazione da infusione possono alterare potassio, LDH, AST e altri analiti.

Quando il laboratorio comunica un risultato incompatibile con lo stato clinico, occorre verificare anzitutto identificazione del campione, emolisi, lipemia, farmaci e integratori, orario e metodo. Un secondo prelievo effettuato nelle medesime condizioni di errore non corregge necessariamente l'interferenza.

Il metodo più sicuro per interpretare esami longitudinali è documentare farmaci, integratori, allenamento nelle 48–72 ore precedenti, sonno, condizioni acute e orario. L'astensione da farmaci prescritti non va decisa sulla base di questa guida.

9. Condizioni ideali per prelievi e test: prontuario operativo

La tabella indica condizioni spesso utili; non sostituisce le istruzioni del laboratorio, che prevalgono in caso di differenze di metodo o matrice. La colonna «digiuno» si riferisce soltanto all'esame indicato e non agli altri esami eventualmente eseguiti nello stesso prelievo.

Esame	Digiuno	Timing / condizioni	Interferenze
TSH / FT4	Non obbligatorio	Confronti preferibilmente alla stessa ora; terapia tiroidea standardizzata	Biotina, levotiroxina, anticorpi
FT3	Non obbligatorio	Documentare dosi tiroidee e ora	Interferenze immunodosaggio
Anti-TPO / TRAb	Non obbligatorio	Nessun orario universale	Metodica e biotina secondo piattaforma
Cortisolo mattino	Secondo protocollo	Circa 8–9 in sospetta insufficienza	Glucocorticoidi, CBG, ritmo sonno
ACTH	Secondo protocollo	Prelievo contestuale al cortisolo; gestione laboratorio	Stabilità analita e temperatura
Cortisolo salivare tardo-serale	Non pertinente	Ora definita dal protocollo, igiene raccolta	Lavoro notturno, steroidi topici
ARR aldosterone/renina	Secondo centro	Mattino, seduti; sodio e potassio verificati	Farmaci antipertensivi e postura
Metanefrine plasmatiche	Secondo centro	Riposo e postura conformi al protocollo	Stress, nicotina, caffeina, farmaci
Testosterone totale	Preferibile	Mattino a digiuno; due giornate se sospetto deficit	Malattia acuta, sonno, SHBG
Estradiolo / progesterone	Di solito no	Registrare giorno ciclo, terapia e indicazione	Fase del ciclo e metodica
FSH / LH	Di solito no	Fase del ciclo o contesto menopausale	Pulsatilità, terapia

Esame	Digiuno	Timing / condizioni	Interferenze
Prolattina	Di solito no	Riposo prima del prelievo in caso di modesto aumento	Stress, macroprolattina e farmaci
AMH	Di solito no	Interpretazione per età e laboratorio	Variazione fra metodi
Calprotectina fecale	Non pertinente	Campione pulito secondo protocollo	FANS, infezione, conservazione
Elastasi fecale	Non pertinente	Preferire campione non acquoso	Diluizione in diarrea
tTG-IgA / IgA totali	Di solito no	Non escludere glutine prima dell'iter	Dieta gluten-free, deficit IgA
Antigene fecale H. pylori	Non pertinente	Concordare tempi da PPI, antibiotici e bismuto	Farmaci e reinfezione
Urea breath test	Da protocollo	Preparazione specifica e sospensione farmaci solo su indicazione	PPI, antibiotici e bismuto
BIA / BIVA	Non pertinente	Riposo, posizionamento, pasti e idratazione standardizzati	Edema, esercizio, ciclo
Handgrip	Non pertinente	Stessa postura, strumento e numero prove	Dolore, familiarità alla prova
HRV	Non pertinente	Stessa finestra, postura, respirazione	Aritmie, farmaci, movimento
Pressione arteriosa	Non pertinente	5 minuti di riposo, bracciale corretto e ripetizioni	Caffeina, attività e postura
PSA	Generalmente no	Documentare infezione/procedure urologiche	Prostatite e ritenzione urinaria
Litio sierico	Non di per sé	Circa 12 h dall'ultima dose secondo curante	Dose, rene, farmaci e idratazione
Litio eritrocitario	Centro-specifico	Campione simultaneo al litio sierico se richiesto	Metodo e matrice non standardizzati
Acido valproico	Non di per sé	Trough prima della dose seguente, secondo formulazione	Albumina, interazioni, tempo
Digossina	Non di per sé	Rispettare fase post-distribuzione secondo centro	Funzione renale, K e farmaci
Lattato	In base al quesito	Evitare attività muscolare prima del prelievo	Stasi, ritardo di processamento
Glicemia / insulina	Sì quando a digiuno	Almeno 8 ore se prelievo a digiuno	Pasti, glucocorticoidi e stress
Trigliceridi	Talora richiesto	Digiuno secondo indicazione e livello di TG	Alcol, pasto e periodo recente

9.1 Quando un risultato deve essere ripetuto

La ripetizione è utile se il risultato è inatteso, discordante con la clinica, ottenuto in condizioni preanalitiche non controllate o prossimo a una soglia decisionale. Una ripetizione non deve ritardare valutazioni urgenti per valori critici o sintomi importanti.

Quando si sospetta un'interferenza analitica, il laboratorio può adottare diluizioni, reagenti di blocco, precipitazione di macroforme, metodi alternativi o controlli di qualità. È più appropriato discutere il sospetto con il laboratorio che ordinare numerosi altri esami non mirati.

10. Casi clinico-didattici di interpretazione integrata

10.1 TSH soppresso con FT4 elevata in persona che assume biotina

Una persona assume un integratore per capelli contenente biotina ad alte dosi. Il TSH risulta molto basso e la FT4 elevata, ma non sono presenti sintomi di tireotossicosi. Il risultato potrebbe riflettere ipertiroidismo, terapia eccessiva oppure interferenza immunometrica.

Prima di attribuire il quadro a un ipertiroidismo, è essenziale conoscere dose e orario dell'ultima assunzione di biotina e verificare il metodo del laboratorio. Il medico può richiedere una ripetizione con una metodica non suscettibile all'interferenza: la terapia tiroidea non va cambiata sulla base di un risultato isolato discordante.

10.2 Cortisolo basso dopo trattamento con prednisone

Dopo terapia prolungata con glucocorticoide una persona presenta astenia e un cortisolo mattutino ridotto. La possibilità di soppressione dell'asse HPA è plausibile, ma quantità e tempistica della dose modificano l'interpretazione.

L'uso cronico di glucocorticoidi può sopprimere l'asse ipotalamo–ipofisi–surrene. La sospensione improvvisa è potenzialmente pericolosa; un eventuale programma di riduzione e i test di recupero dell'asse devono essere stabiliti dal medico [IV-3].

10.3 Testosterone apparentemente basso in soggetto con sonno insufficiente

Una misura pomeridiana di testosterone totale è lievemente ridotta in una persona con obesità, scarso sonno e pochi sintomi specifici. L'orario e la SHBG possono rendere il dato poco informativo.

Un testosterone leggermente basso misurato nel pomeriggio non basta per diagnosticare ipogonadismo. In presenza di sintomi compatibili, si programmano misure mattutine ripetute e, quando utile, la valutazione di SHBG e degli ormoni gonadotropi.

10.4 Calprotectina elevata durante gastroenterite

Durante diarrea acuta una calprotectina fecale risulta aumentata. Si teme immediatamente una colite infiammatoria cronica, ma è noto che anche le infezioni intestinali possono causare aumenti.

Durante una gastroenterite, la calprotectina può aumentare anche senza una malattia infiammatoria intestinale cronica. Persistenza, intensità dei sintomi e segnali di allarme determinano la necessità di ulteriori accertamenti.

10.5 Angolo di fase diminuito dopo edema

La BIA ripetuta dopo una fase di ritenzione idrica evidenzia un angolo di fase inferiore rispetto alla visita precedente. Non è corretto attribuire automaticamente il cambiamento a un danno mitocondriale.

Prima di interpretare la diminuzione dell'angolo di fase come peggioramento clinico, occorre confrontare lo stato idrico, i farmaci, il posizionamento degli elettrodi e lo strumento. La misura acquista significato se collegata alla forza e all'evoluzione delle condizioni generali.

10.6 Valproato e sonnolenza anomala

Una persona trattata cronicamente con valproato presenta sonnolenza e rallentamento cognitivo. Anche con una concentrazione totale nel range può essere necessario valutare altri problemi, interazioni e, se clinicamente indicato, ammoniemia o frazione libera.

Sonnolenza e rallentamento cognitivo durante terapia con valproato richiedono un accertamento medico, soprattutto se nuovi o progressivi. Variare autonomamente il dosaggio o introdurre carnitina senza diagnosi non è una risposta appropriata.

10.7 Pressione elevata, potassio basso e ARR

In presenza di ipertensione e ipokaliemia la richiesta di aldosterone e renina ha una ragione clinica specifica. Una misurazione eseguita dopo variazioni non annotate dei farmaci può produrre un rapporto difficile da interpretare.

Il prelievo per aldosterone e renina deve seguire un protocollo definito e documentare potassio, farmaci, apporto di sodio e postura. Il rapporto si interpreta insieme alle concentrazioni assolute e alla probabilità clinica, non come numero isolato.

Glossario generale alfabetico

Il glossario riunisce le voci tecniche e le sigle dei quattro volumi. Le definizioni non sostituiscono la contestualizzazione clinica sviluppata nei capitoli.

5

5’-nucleotidasi — Enzima che può aiutare a individuare l’origine epatobiliare della ALP elevata.

8

8-OHdG — 8-idrossi-2’-deossiguanosina, prodotto studiato come indicatore di processi ossidativi che coinvolgono gli acidi nucleici.

A

ACE — Enzima di conversione dell’angiotensina: favorisce la formazione di angiotensina II.

Acido valproico — IV §8; I bioenergetica e carnitina

Acilcarnitine — I metabolismo energetico

ACR — Rapporto albumina/creatinina urinaria, utilizzato per quantificare albuminuria.

ACTH — Corticotropina: ormone ipofisario che stimola la corteccia surrenale.

ADLM / AACC — Association for Diagnostics & Laboratory Medicine, già American Association for Clinical Chemistry. Organizzazione professionale di medicina di laboratorio.

Albumina — III §1

Albuminuria — Escrezione urinaria di albumina, utile per la valutazione del danno renale.

Aldosterone e renina — IV §3

Aldosterone/renina — IV §3

ALP — Fosfatasi alcalina: famiglia enzimatica, soprattutto di origine ossea ed epatobiliare nell'adulto.

ALPL — Gene della fosfatasi alcalina tessuto-non-specifica.

ALT — Alanina aminotransferasi: enzima maggiormente associato al fegato ma anche presente nel muscolo.

ALT / AST — III §1; I attività fisica

AMH — Ormone antimülleriano; marcatore selettivo della riserva follicolare.

Ammoniemia — Concentrazione di ammoniaca/ammonio nel sangue, misurata con requisiti preanalitici specifici.

ANA — Anticorpi antinucleo, la cui specificità clinica dipende da titolo, pattern e quadro clinico.

Anemia — Riduzione dell’emoglobina rispetto a soglie dipendenti da età, sesso e circostanze.

Angiotensina II — Peptide del sistema renina–angiotensina, coinvolto nella regolazione vascolare e dell’aldosterone.

Angolo di fase — IV §6

Angolo di fase (PhA) — Arctangente del rapporto Xc/R nell’impedenziometria; grandezza elettrica, non misura di ATP.

Anion gap — Differenza calcolata tra principali cationi e anioni misurati, utile nei disturbi acido-base.

Anisocitosi — Presenza di eritrociti con dimensioni eterogenee, spesso associata a RDW aumentato.

Anti-TPO — IV §2

Anticorpi ANA — II infiammazione; IV §7

Antitrombina — Proteina plasmatica che inibisce fattori della coagulazione, in particolare trombina e fattore Xa.

ApoA1 — Apolipoproteina strutturale principale delle HDL.

ApoB — Apolipoproteina presente in ciascuna particella aterogena contenente ApoB100, con distinzioni per ApoB48 intestinale.

ApoB100 — Forma epatica dell'apolipoproteina B in VLDL, IDL, LDL e Lp(a).

ApoB48 — Isoforma intestinale dell'apolipoproteina B, presente in chilomicroni e loro residui.

aPTT — Tempo di tromboplastina parziale attivata, esame in vitro di gruppi di fattori della coagulazione.

ARR — Rapporto aldosterone/renina, usato per screening mirato dell'iperaldosteronismo primario.

ASCVD — Atherosclerotic Cardiovascular Disease: malattia cardiovascolare aterosclerotica; categoria di esiti clinici utilizzata negli studi.

AST — Aspartato aminotransferasi: enzima anche muscolare, non esclusivamente epatico.

AST e ALT — Aminotransferasi: enzimi non esclusivamente epatici, influenzati anche da danno muscolare.

Astaxantina — II stress ossidativo

ATP — Adenosina trifosfato, molecola essenziale nei trasferimenti energetici cellulari.

B

B-ALP — Fosfatasi alcalina ossea, marcatore di attività osteoblastica.

B12 — III vitamine

BIA — Bioimpedenziometria, misurazione dell'impedenza elettrica e stima modello-dipendente della composizione corporea.

BIA / BIVA / BIS — IV §6

Bioimpedenza — IV §6

Biomarcatori — Misure biologiche impiegate per descrivere uno stato, un processo o una risposta; utilità dipendente dalla domanda clinica.

Biotina — Vitamina B7; ad alte dosi può interferire con alcuni immunodosaggi.

Biotina: interferenze — I qualità del referto; IV §2 e §8

Biotina–streptavidina — Sistema di legame utilizzato in alcuni immunodosaggi, potenzialmente vulnerabile alla biotina esogena.

BIS — Spettroscopia di bioimpedenza, analisi dell'impedenza a diverse frequenze.

BIVA — Analisi vettoriale della bioimpedenza, basata su R/H e Xc/H.

BNP — Peptide natriuretico di tipo B, usato nella valutazione di condizioni cardiache selezionate.

C

C-peptide — Peptide rilasciato insieme all'insulina endogena, usato in condizioni selezionate per stimare la secrezione β-cellulare.

CACT — Traslocasi carnitina/acilcarnitina della membrana mitocondriale interna.

Calcemia ionizzata — Concentrazione di calcio libero, influenzata dal pH del campione.

Calcio / PTH — III minerali e osso

Calprotectina — Proteina fecale associata all'infiammazione intestinale neutrofilica.

Carnitina — Trasportatore essenziale per l'ingresso di diversi acidi grassi a catena lunga nella matrice mitocondriale.

Carnitina libera — Quota di carnitina non esterificata, detta C0 in alcuni profili di acilcarnitine.

CGM — Continuous Glucose Monitoring, monitoraggio continuo del glucosio interstiziale.

CHr / RET-He — Stima del contenuto di emoglobina dei reticolociti. Dipende dall'analizzatore utilizzato.

Cistatina C — Proteina sierica utilizzata per stimare la filtrazione glomerulare.

CK — Creatinchinasi, enzima frequentemente aumentato dopo danno muscolare.

CK / esercizio — I bioenergetica; III fegato

CKD-MBD — Disturbo minerale e osseo associato a malattia renale cronica.

Coagulazione — II coagulazione

Coenzima Q10 — Trasportatore elettronico mitocondriale della catena respiratoria.

Colloide tiroideo — Materiale follicolare ricco di tireoglobulina, sede di passaggi della sintesi ormonale.

Corticosteroidi esogeni — Farmaci che possono sopprimere l'asse ipotalamo–ipofisi–surrene e interferire con alcuni dosaggi.

Cortisolo — Glucocorticoide surrenalico a secrezione circadiana.

Cortisolo circadiano — IV §3

CPT1 / CPT2 — Carnitina palmitoiltransferasi 1 e 2, enzimi coinvolti nella navetta mitocondriale degli acili a lunga catena.

Creatinina / eGFR — III funzione renale

CRH — Ormone ipotalamico di rilascio della corticotropina.

CRP / PCR — Proteina C-reattiva, marcatore plasmatico di risposta infiammatoria.

CTX — Telopeptide C-terminale del collagene di tipo I, marcatore di riassorbimento osseo.

CTX / P1NP — III metabolismo osseo

CTX / β-CTX-I — Frammento di degradazione del collagene I, indice di riassorbimento osseo.

D

D-dimero — Frammento di degradazione della fibrina stabilizzata, non specifico per trombosi.

DDU — D-dimer units: unità di massa del D-dimero diverse dalle fibrinogen equivalent units (FEU).

DHEA-S — Deidroepiandrosterone solfato, androgeno prevalentemente surrenalico.

Digestione — IV §5

Digiuno e prelievi — I condizioni generali; IV §9

Digossinemia — Concentrazione plasmatica o sierica di digossina, da rapportare al tempo dalla dose.

DOAC — Anticoagulanti orali diretti, farmaci che agiscono su trombina o fattore Xa.

DXA — Assorbimetria a raggi X a doppia energia per valutare densità minerale ossea o composizione corporea.

E

ECW — Acqua extracellulare stimata nei modelli di composizione corporea.

EDTA — Acido etilendiamminotetraacetico, anticoagulante che chela gli ioni calcio.

eGFR — Velocità di filtrazione glomerulare stimata da creatinina, cistatina C o combinazioni.

Elastasi fecale — IV §5

Ematocrito — I ematologia

Emocromo — I ematologia

Emolisi in vitro — Rottura di eritrociti nel campione dopo il prelievo, con possibile interferenza analitica.

Emolisi in vivo — Distruzione degli eritrociti nell'organismo, intravascolare o extravascolare.

Epatocita — Cellula funzionale del fegato, coinvolta in produzione glucidica, metabolismo lipidico e sintesi delle proteine plasmatiche.

Epcidina — Ormone epatico che regola ferroportina e distribuzione del ferro.

EPO — Eritropoietina, ormone prevalentemente renale che sostiene l'eritropoiesi.

Eritropoiesi — Processo di formazione e maturazione dei globuli rossi nel midollo osseo.

Eritropoietina — Ormone principalmente renale che stimola l'eritropoiesi.

ESR/VES — Velocità di eritrosedimentazione, marcatore aspecifico di infiammazione.

Estradiolo — IV §4

EWGSOP2 — Consenso europeo che distingue forza, quantità o qualità muscolare e prestazione fisica nella sarcopenia.

F

F_2-isoprostani — Prodotti della perossidazione non enzimatica dell'acido arachidonico; biomarcatori di ossidazione lipidica.

FEMg — Frazione di escrezione del magnesio: stima della quota filtrata eliminata nelle urine.

Ferritina — Proteina di deposito del ferro, influenzata anche da infiammazione.

Ferroportina — Trasportatore coinvolto nell'esportazione cellulare del ferro.

FEU — Fibrinogen equivalent units: modalità di espressione del D-dimero legata alla massa equivalente di fibrinogeno.

FGF23 — Fattore di crescita dei fibroblasti 23, regolatore di fosfato e vitamina D.

FIB-4 — Indice non invasivo basato su età, AST, ALT e piastrine, impiegato in contesti selezionati.

Fibrina — Rete proteica che stabilizza il coagulo, derivata dal fibrinogeno per azione della trombina.

Fibrinogeno — Proteina plasmatica precursore della fibrina e reattante della fase acuta.

Folati — Vitameri della vitamina B9 coinvolti nel metabolismo dei gruppi monocarboniosi.

Fosfatasi alcalina — III §1

Fosfatasi alcalina ossea — Isoforma ossea dell'ALP associata all'attività osteoblastica.

Fosfato (Pi) — Fosfato inorganico coinvolto in metabolismo e mineralizzazione.

Fosfato pirofosfato (PPi) — Pirofosfato extracellulare, inibitore della mineralizzazione.

Fosfaturia — Escrezione urinaria di fosfato.

Fosforilazione ossidativa — Produzione di ATP accoppiata al trasferimento di elettroni lungo la catena respiratoria mitocondriale.

Fruttosamina — Misura dell'insieme delle proteine sieriche glicate, influenzata da glicemia e turnover proteico.

FSH — Ormone follicolostimolante ipofisario che regola la funzione gonadica.

FSH / LH — IV §4

FT3 — Triiodotironina libera misurata o stimata con metodo di laboratorio.

FT3 / FT4 — IV §2

FT4 — Tiroxina libera, usata con TSH per l'inquadramento della funzione tiroidea.

G

GGT — Gamma-glutamiltransferasi, enzima spesso utile nell'interpretazione di alterazioni colestatiche.

Glicazione — Reazione non enzimatica di zuccheri con gruppi di proteine o altre molecole.

Glicemia — Concentrazione di glucosio nel sangue, interpretata in relazione alle condizioni di raccolta.

Glicemia / HbA1c — II glucidi

Glucagone — Ormone pancreatico che favorisce mobilizzazione energetica e produzione epatica di glucosio.

GLUT4 — Trasportatore del glucosio responsivo all'insulina principalmente in muscolo e tessuto adiposo.

Glutatione — Tripeptide presente in forma ridotta e ossidata con ruoli redox.

GPx — Glutatione perossidasi: famiglia enzimatica che riduce perossidi usando donatori di elettroni, fra cui il glutatione.

GR — Glutatione reduttasi: enzima che rigenera GSH da GSSG impiegando NADPH.

GSH — Glutatione ridotto.

GSH/GSSG — Glutatione ridotto / ossidato, coppia chimica coinvolta in difese e regolazione redox.

GSSG — Glutatione ossidato.

H

Handgrip — IV §6

Hb — Emoglobina, proteina eritrocitaria che trasporta ossigeno.

HbA1c — Emoglobina glicata, indicatore dell'esposizione media al glucosio nei mesi precedenti con limiti in alcune anemie.

Hct — Ematocrito, quota volumetrica occupata dagli eritrociti nel sangue.

HDL — Lipoproteine ad alta densità, complesso gruppo di particelle coinvolte negli scambi lipidici.

HDL-C — Colesterolo trasportato nelle lipoproteine ad alta densità.

Helicobacter pylori — IV §5

Hepcidin / Epcidina — Nome inglese e italiano del regolatore epatico del trasporto di ferro.

HoloTC — Olotranscobalamina, quota di vitamina B12 legata alla transcobalamina.

HOMA-IR — Indice modellistico basato su glicemia e insulina a digiuno, non test diagnostico universale.

HRV — Variabilità della frequenza cardiaca, derivata dai cambiamenti tra intervalli cardiaci.

I

ICW — Acqua intracellulare stimata nei modelli di composizione corporea.

IGF-1 — Fattore di crescita insulino-simile 1, mediatore parziale dell'asse somatotropo.

Immunodosaggio — Metodo che usa interazioni antigene-anticorpo per quantificare analiti.

Immunodosaggio competitivo — Metodo in cui alcune interferenze producono risultati falsamente elevati, secondo la piattaforma.

Immunodosaggio sandwich — Metodo in cui alcune interferenze possono produrre risultati falsamente ridotti, secondo la piattaforma.

Indice omega-3 — II metabolismo lipidico

INR — International Normalized Ratio, valore standardizzato del PT soprattutto per terapie antagoniste vitamina K.

Insulina — II glucidi

Insulinemia — Concentrazione di insulina nel sangue, molto sensibile alla situazione metabolica e al metodo.

Insulino-resistenza — Ridotta risposta biologica di uno o più tessuti a una data concentrazione di insulina.

Interferenza da biotina — I metodologia; III vitamine; IV §2

Intestino e microbiota — IV §5

Intestino tenue, villo — Estroflessione della mucosa che aumenta la superficie assorbente.

Iperaldosteronismo primario — Eccesso di produzione di aldosterone relativamente autonomo dalla regolazione reninica.

Ipercalcemia — Aumento della concentrazione ematica di calcio, da confermare e contestualizzare.

Ipofosfatasia — Malattia genetica associata ad attività ALP tessuto-non-specifica ridotta e disturbi di mineralizzazione.

L

Lattato — Metabolita del metabolismo del glucosio, associato a vie redox e flussi energetici.

Lattato / piruvato — I metabolismo energetico; IV §7

LDH — Lattato deidrogenasi, enzima distribuito in numerosi tessuti.

LDL — Lipoproteine a bassa densità, vettori plasmatici di colesterolo appartenenti alla famiglia delle particelle ApoB.

LDL ossidate — II metabolismo lipidico

LDL-C — Colesterolo contenuto nelle lipoproteine a bassa densità.

LDL-P — Numero/concentrazione numerica delle particelle LDL stimato con metodiche specialistiche.

Li RBC — Litio eritrocitario, test specialistico non sostitutivo della litiemia.

Lipasi — IV §5

Lipidi / ApoB / Lp(a) — II metabolismo lipidico

Lipoproteina(a) — Particella simile a LDL con ApoB100 e apolipoproteina(a), fattore causale geneticamente influenzato del rischio aterosclerotico.

Litiemia — Concentrazione sierica o plasmatica di litio per monitoraggio farmacologico.

Litio eritrocitario — III minerali e litio; IV §8

Litio sierico — III minerali e litio; IV §8

Lp(a) — Lipoproteina(a), particella contenente ApoB100 legata ad apolipoproteina(a).

M

Macroprolattina — Forma immunoreattiva complessata della prolattina con differente bioattività.

Magnesio eritrocitario — Quantità di magnesio misurata nei globuli rossi con metodi e unità non uniformi.

Magnesio RBC — III minerali

MCH — Contenuto corpuscolare medio di emoglobina.

MCHC — Concentrazione corpuscolare media di emoglobina.

MCV — Volume corpuscolare medio degli eritrociti.

MDA — Malondialdeide, molecola di interesse nello studio della perossidazione lipidica.

Metanefrine — Metaboliti delle catecolamine dosati in percorsi per feocromocitoma/paraganglioma.

Methylmalonic acid (MMA) — Acido metilmalonico, marcatore utile in selezionati approfondimenti di deficit B12.

Metilazione — III omocisteina e vitamine

Mg RBC — Magnesio eritrocitario; misura intracellulare limitata ai globuli rossi.

MMA — Acido metilmalonico, metabolita utile in quadri selezionati di sospetta carenza B12.

MPV — Volume medio piastrinico, parametro dipendente anche da condizioni preanalitiche.

N

NADH / NAD^+ — Forme ridotta e ossidata della nicotinammide adenina dinucleotide.

NADPH — Nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ridotto, cofattore delle vie di difesa redox.

Non-HDL-C — Colesterolo totale meno HDL-C; stima il colesterolo delle lipoproteine contenenti ApoB.

NT-proBNP — Frammento inattivo derivato dal propeptide natriuretico, utile in contesti cardiologici.

O

OGTT — Test orale di tolleranza al glucosio, con dose e protocolli standardizzati.

Omega-3 index — Percentuale di EPA+DHA nelle membrane eritrocitarie, metodo-dipendente.

Omocisteina — Composto intermedio del metabolismo della metionina, influenzato da funzione renale e vitamine B.

Osmolalità — Concentrazione totale di particelle osmoticamente attive per massa di solvente.

Ossidazione LDL — Modificazioni ossidative delle particelle LDL, non misurate da un test universalmente standardizzato.

OxLDL — LDL che presentano modificazioni ossidative; categoria eterogenea e test di quantificazione metodo-dipendenti.

P

P1NP — Propeptide N-terminale del procollagene di tipo I, marcatore di formazione ossea.

Pancreas — IV §5

Pancreas esocrino — IV §5

Paratormone — III minerali/osso

PCR — Proteina C-reattiva, proteina della risposta infiammatoria di fase acuta.

PCR-us — Proteina C-reattiva misurata con metodica ad alta sensibilità.

PhA — Angolo di fase derivato da resistenza e reattanza alla BIA.

Piruvato — Metabolita centrale in glicolisi, vie ossidative e bilancio redox.

Plasmina — Proteasi deputata alla degradazione della fibrina durante la fibrinolisi.

PLP — Piridossal-5-fosfato, forma attiva della vitamina B6.

Prelievo farmacologico — IV §8–9

PRL — Sigla della prolattina, ormone ipofisario che richiede interpretazione contestuale.

Procalcitonina — Marcatore proteico impiegato in specifici contesti infettivi.

Prolattina — Ormone ipofisario regolato in larga parte dal tono dopaminergico.

PSA — Antigene prostatico specifico, non esclusivo di malignità.

Pseudoiperkaliemia — Aumento artefattuale del potassio misurato per alterazioni preanalitiche.

PT — Tempo di protrombina, prova in vitro di fattori della coagulazione.

PTH — Paratormone, essenziale nella regolazione di calcio e fosfato.

Q

QUICKI — Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, indice surrogato da insulina e glucosio basali.

R

R — Resistenza elettrica misurata dalla bioimpedenza.

RBC — Red Blood Cells, eritrociti o globuli rossi.

RCV — Reference Change Value, soglia statistica di variazione significativa fra controlli.

RDW — Ampiezza della distribuzione dei volumi eritrocitari.

Renina — Enzima renale che avvia il sistema renina–angiotensina.

RET-He — Contenuto di emoglobina dei reticolociti in alcune piattaforme.

Reticolociti — Eritrociti immaturi recentemente immessi in circolo.

ROS — Reactive Oxygen Species, specie reattive dell'ossigeno coinvolte in segnalazione e ossidazione biologica.

S

SAM/SAH — Rapporto fra S-adenosilmetionina e S-adenosilomocisteina, di ricerca in specifici contesti.

Sarcopenia — IV §6

SCFA — Acidi grassi a catena corta prodotti e utilizzati nel metabolismo intestinale.

SCORE2 — Modello europeo di stima del rischio cardiovascolare a 10 anni in gruppi di popolazione definiti.

SHBG — Globulina legante gli ormoni sessuali che influenza la frazione libera circolante.

Sideremia — Concentrazione di ferro circolante nel siero, perlopiù legato a transferrina.

sTfR — Recettore solubile della transferrina, parametro specialistico del metabolismo del ferro.

Stress ossidativo — II stress ossidativo

T

T-score — Indice densitometrico riferito alla densità di giovani adulti.

T3 inversa (rT3) — Metabolita inattivo della T4, non test routinario per diagnosi di ipotiroidismo.

Termine / sigla — Definizione e significato

Testosterone — IV §4

Testosterone libero — Frazione di testosterone non legata alle proteine plasmatiche.

TIBC — Capacità totale legante il ferro, spesso derivata dalla transferrina.

Tireoperossidasi — IV §2

Tireoperossidasi (TPO) — Enzima coinvolto nella iodazione della tireoglobulina e nella produzione degli ormoni tiroidei.

Tiroide — IV §2

Tiroperossidasi — Enzima tiroideo coinvolto nell'organificazione dello iodio e sintesi ormonale.

TNSALP — Isoenzima tessuto-non-specifico della fosfatasi alcalina.

Transferrina / TSAT — I ferro

Trigliceridi — II lipidi

Trough — Concentrazione minima di un farmaco prima della successiva somministrazione, quando previsto dal protocollo.

TSAT — Saturazione della transferrina, indicatore della disponibilità di ferro circolante.

TSH — Ormone tireostimolante ipofisario, influenzato da feedback tiroideo.

tTG-IgA — Autoanticorpi IgA anti-transglutaminasi tissutale usati nello screening della celiachia.

Turnover osseo — Processo dinamico di formazione e riassorbimento della matrice ossea.

U

Urea breath test — Test respiratorio per identificare attività ureasi di H. pylori mediante urea marcata.

V

Valore critico — Risultato di laboratorio che richiede pronta comunicazione e valutazione clinica.

Valproatemia — Concentrazione ematica del farmaco valproato, da interpretare rispetto a dose e tempistica.

Valproato — IV §8

Variabilità analitica — Oscillazione del risultato attribuibile al processo di misurazione.

Variabilità biologica — Oscillazione intra- o interindividuale di un analita oltre alla variabilità analitica.

VES — Velocità di eritrosedimentazione, indice infiammatorio aspecifico.

Vitamina D — III vitamine/osso

Vitamina D 25(OH) — 25-idrossivitamina D, principale marcatore dello stato vitaminico D.

VLDL — Lipoproteine a densità molto bassa, particelle epatiche ricche di trigliceridi.

VO_2max — Massimo consumo di ossigeno raggiunto durante esercizio progressivo, idealmente misurato direttamente.

Voce — Rimando all’opera

X

Xc — Reattanza elettrica in bioimpedenza, collegata a proprietà capacitive del sistema.

Z

Z-score — Indice densitometrico riferito a popolazioni simili per età e sesso.

Zinco — III minerali

Zonulina — Proteina associata a processi di regolazione della barriera intestinale; molti test commerciali hanno specificità problematica.

B

β-ossidazione — Sequenza di reazioni che degrada gli acidi grassi in unità acetil-CoA, con produzione di equivalenti riducenti.

Bibliografia generale

Le fonti sono ordinate alfabeticamente per autore o ente. Il codice tra parentesi quadre identifica la parte e il numero di riferimento utilizzati nel testo: [I-n], [II-n], [III-n], [IV-n].

[IV-9] ACG. Guidelines for diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36602836/

[IV-18] ADA. Standards of Care in Diabetes: classification, diagnosis and glycemic goals. 2026. https://diabetesjournals.org/care/issue/49/Supplement_1

[IV-8] American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for diagnostic testing of adult obstructive sleep apnea. https://aasm.org/aasm-publishes-new-guideline-for-diagnostic-testing-for-adult-sleep-apnea/

[IV-11] American College of Gastroenterology. Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. 2024. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39626064/

[II-1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1). doi:10.2337/dc26-S002. https://diabetesjournals.org/care/article/49/Supplement_1/S27/163926/

[II-2] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals, Hypoglycemia, and Hyperglycemic Crises: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care. 2026;49(Suppl 1). https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12690178/

[IV-10] American Gastroenterological Association. Clinical Practice Update: evaluation of exocrine pancreatic insufficiency. 2023. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37737818/

[IV-6] American Gastroenterological Association. Laboratory evaluation of functional diarrhea and IBS-D, 2019. https://gastro.org/clinical-guidance/laboratory-evaluation-of-functional-diarrhea-and-diarrhea-predominant-irritable-bowel-syndrome-in-adults-ibs-d/

[II-12] American Heart Association et al. 2026 AHA/ACC Multisociety Guideline for Evaluation and Management of Acute Pulmonary Embolism in Adults. J Am Coll Cardiol. 2026. doi:10.1016/j.jacc.2025.11.005.

[IV-3] Beuschlein F et al. Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. ESE/Endocrine Society 2024. https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/glucocorticoid-induced-adrenal-insufficiency

[IV-5] Bhasin S et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism. Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM 2018. https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229

[IV-2] Bornstein SR et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM 2016. https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/primary-adrenal-insufficiency

[IV-21] Cruz-Jentoft AJ et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis (EWGSOP2). Age Ageing. 2019;48(1):16–31. doi:10.1093/ageing/afy169. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30312372/

[III-9] Demay MB et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM. 2024. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38828931/

[III-4] Diagnosis and treatment of adult hypophosphatasia: still a big challenge? Osteoporos Sarcopenia. 2024. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11056387/

[II-11] EAS/EFLM Joint Consensus Panel. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies. Atherosclerosis. 2020. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928713/

[IV-19] EAS/ESC. 2025 Focused Update of the 2019 Guidelines for the management of dyslipidaemias. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/dyslipidaemias

[I-10] El-Hattab AW, Almannai M. Primary Carnitine Deficiency. GeneReviews®. Aggiornato 5 dicembre 2024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84551/

[III-14] Elin RJ. Assessment of magnesium status. Clin Chem. 1987;33:1965–1970. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3315301/

[III-6] Elin RJ. Laboratory tests for the assessment of magnesium status in humans. Magnes Trace Elem. 1991–1992;10:172–181. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1844550/

[IV-4] Endocrine Society. Primary Aldosteronism Clinical Practice Guideline, 2025. https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/primary-aldosteronism-2

[III-13] ESCEO/IOF/IFCC. Update on the role of bone turnover markers in osteoporosis: consensus paper. 2025. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12064614/

[II-6] European Atherosclerosis Society. 2025 Focused Update — Lp(a). Documentazione clinica e raccomandazioni. https://eas-society.org/publications/guidelines/lpa/

[III-12] FDA. Biotin Interference with Troponin Lab Tests; safety communication. https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/biotin-interference-troponin-lab-tests-assays-subject-biotin-interference

[I-14] Fensham NC, Govus AD, Peeling P, Burke LM, McKay AKA. Factors Influencing the Hepcidin Response to Exercise: An Individual Participant Data Meta-analysis. Sports Med. 2023. doi:10.1007/s40279-023-01874-5.

[I-3] Fletcher A, Forbes A, Svenson N, Thomas DW. Guideline for the laboratory diagnosis of iron deficiency in adults (excluding pregnancy) and children. Br J Haematol. 2022;196:523–529. doi:10.1111/bjh.17900.

[I-13] Ganz T. Macrophages and Systemic Iron Homeostasis. J Innate Immun. 2012;4:446–453. doi:10.1159/000336423. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6741611/

[II-17] Giustarini D, Tsikas D, Colombo G, et al. Pitfalls in the analysis of the physiological antioxidant glutathione (GSH) and its disulfide (GSSG) in biological samples: An elephant in the room. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016;1019:21–28. doi:10.1016/j.jchromb.2016.02.015b.2016.02.015.

[II-9] Halliwell B, Lee CYJ. Using isoprostanes as biomarkers of oxidative stress: some rarely considered issues. Antioxid Redox Signal. 2010;13:145–156. doi:10.1089/ars.2009.2934. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20001743/

[III-3] KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024. https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/

[IV-15] KDIGO. Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2024. https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/

[II-5] Kronenberg F, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43:3925–3946. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9639807/

[IV-13] Kyle UG et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. Clinical Nutrition. 2004;23(5):1226–1243. doi:10.1016/j.clnu.2004.06.004. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380917/

[II-4] Langlois MR, et al. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges. Clin Chem. 2018;64:1006–1033. doi:10.1373/clinchem.2018.287037. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29760220/

[I-5; III-11; IV-20] Li D, Ferguson A, Cervinski MA, Lynch KL, Kyle PB. AACC Guidance Document on Biotin Interference in Laboratory Tests. J Appl Lab Med. 2020;5:575–587. doi:10.1093/jalm/jfz010.

[II-8] Lim W, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis. Blood Adv. 2018;2:3226–3256. https://ashpublications.org/bloodadvances/article-abstract/2/22/3226/16134/

[III-8] Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? Clin Toxicol. 2008. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18821095/

[II-3] Mach F, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025;46:4359–4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190. https://academic.oup.com/eurheartj/article/46/42/4359/8234482

[II-10] Mayo Clinic Laboratories. F_2-Isoprostanes, Random, Urine. Informazioni su metodo e campione. https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Overview/607698

[I-12] Mayo Clinic Laboratories. Lactate Pyruvate Panel, Plasma; Pyruvic Acid, Blood. Schede metodologiche e preparazione del campione. https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/overview/616609

[I-7] Miller MJ, Cusmano-Ozog K, Oglesbee D, Young S, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory analysis of acylcarnitines, 2020 update: a technical standard. Genet Med. 2021;23:249–258. doi:10.1038/s41436-020-00990-1.

[II-13] Milne GL, et al. Measurement of F_2-isoprostanes and isofurans using gas chromatography–mass spectrometry. Free Radic Biol Med. 2013. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4306329/

[III-1] Newsome PN et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018;67:6–19. doi:10.1136/gutjnl-2017-314924. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5754852/

[III-7] NICE. Bipolar disorder: assessment and management. CG185, recommendations for lithium monitoring. https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/chapter/Recommendations

[IV-16] NICE. Hypertension in adults: diagnosis and management. NG136. https://www.nice.org.uk/guidance/ng136

[IV-1] NICE. Thyroid disease: assessment and management. NG145, aggiornamenti fino al 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ng145/chapter/recommendations

[III-10] NICE. Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. NG239, 2024. https://www.nice.org.uk/guidance/ng239/chapter/recommendations

[III-5] NIH Office of Dietary Supplements. Magnesium: Fact Sheet for Health Professionals. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/

[II-7] Nordestgaard BG, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile. Eur Heart J. 2016;37:1944–1958. doi:10.1093/eurheartj/ehw152. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27235445/

[IV-14] Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis: clinical relevance and applicability. Clinical Nutrition. 2012;31(6):854–861. doi:10.1016/j.clnu.2012.05.008. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698802/

[II-16] Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41:465–474. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315291.

[I-11] Peeling P, McKay A. Iron regulation and absorption in athletes: contemporary thinking and recommendations. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2023;26:551–556. doi:10.1097/MCO.0000000000000966.

[IV-7] Pereira JPC et al. Phase angle as a marker of muscle quality: systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2024. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.11.008

[I-6; III-2] Pettersson J, Hindorf U, Persson P, et al. Muscular exercise can cause highly pathological liver function tests in healthy men. Br J Clin Pharmacol. 2008;65:253–259. doi:10.1111/j.1365-2125.2007.03001.x.

[II-14] Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. Physiol Rev. 2013;93:993–1017. doi:10.1152/physrev.00038.2012.

[I-8] Sandberg S, Carobene A, Bartlett B, et al. Biological variation: recent development and future challenges. Clin Chem Lab Med. 2023;61:741–750. doi:10.1515/cclm-2022-1255.

[I-9] Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, et al. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling. Clin Chem Lab Med. 2018;56:2015–2038. doi:10.1515/cclm-2018-0602.

[II-15] Sniderman AD, Dufresne L, Pencina KM, et al. Discordance among apoB, non–HDL cholesterol, and triglycerides: implications for cardiovascular prevention. Eur Heart J. 2024;45:2410–2418. doi:10.1093/eurheartj/ehae258.

[I-2] Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut. 2021;70:2030–2051. doi:10.1136/gutjnl-2021-325210.

[IV-12] US Food and Drug Administration. Biotin Interference with Troponin Lab Tests. https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/biotin-interference-troponin-lab-tests-assays-subject-biotin-interference

[IV-17] WHO. Guidelines on haemoglobin cutoffs to define anaemia. 2024. https://www.who.int/publications/i/item/9789240088542

[I-1] World Health Organization. Guideline on haemoglobin cutoffs to define anaemia in individuals and populations. Ginevra: WHO; 2024. https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240088542

[I-4] World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. WHO; 2020. https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124

Indice analitico generale

L’indice contiene collegamenti di pagina automatici mediante campi PAGEREF di Word. Per aggiornare i numeri dopo modifiche: Ctrl+A, F9.

A

Acido valproico 121 *(IV)*
Acilcarnitine 32 *(I)*
ACTH 105 *(IV)*
Albumina 77 *(III)*
Albuminuria 80 *(III)*
Aldosterone e renina **Errore. Il segnalibro non è definito.** *(IV)*
Aldosterone/renina **Errore. Il segnalibro non è definito.** *(IV)*
ALP 71 *(III)*
ALT / AST 76 *(III)*
AMH 110 *(IV)*
Anemia 16 *(I)*
Angiotensina II **Errore. Il segnalibro non è definito.** *(IV)*
Angolo di fase 115 *(IV)*
Anti-TPO 103 *(IV)*
Anticorpi ANA 119 *(II)*
ApoB 48 *(II)*
Astaxantina 127 *(Glossario)*

B

B12 91 *(III)*
BIA / BIVA / BIS 114 *(IV)*
Bioimpedenza 114 *(IV)*
Biotina: interferenze 12 *(I)*
BNP 127 *(Glossario)*

C

Calcio / PTH 87 *(III)*
Calprotectina 111 *(IV)*
Carnitina 31 *(I)*
Cistatina C 80 *(III)*
CK / esercizio 30 *(I)*
Coagulazione 58 *(II)*
Cortisolo 105 *(IV)*
Cortisolo circadiano 105 *(IV)*

Creatinina / eGFR 79 *(III)*
CTX / P1NP **Errore. Il segnalibro non è definito.** *(III)*

D

D-dimero 59 *(II)*
DHEA-S 108 *(IV)*
Digestione 111 *(IV)*
Digiuno e prelievi 38 *(I)*

E

Elastasi fecale 112 *(IV)*
Ematocrito 16 *(I)*
Emocromo 16 *(I)*
Epcidina 23 *(I)*
Estradiolo 109 *(IV)*
EWGSOP2 117 *(IV)*

F

Ferritina 22 *(I)*
Fibrinogeno 56 *(II)*
Fosfatasi alcalina 71 *(III)*
FSH / LH 109 *(IV)*
FT3 / FT4 102 *(IV)*

G

GGT 76 *(III)*
Glicemia / HbA1c 41 *(II)*
Glutatione 62 *(II)*

H

Handgrip 117 *(IV)*
Helicobacter pylori 113 *(IV)*
HOMA-IR 44 *(II)*
HRV 117 *(IV)*

I

Immunodosaggio 12 *(I)*
Indice omega-3 52 *(II)*
Insulina 44 *(II)*
Interferenza da biotina 12 *(I)*
Intestino e microbiota 111 *(IV)*

L

Lattato / piruvato 29 *(I)*
LDL ossidate 51 *(II)*
Lipasi 112 *(IV)*
Lipidi / ApoB / Lp(a) 46 *(II)*
Litio eritrocitario 88 *(III)*
Litio sierico 88 *(III)*

M

Magnesio RBC 84 *(III)*
Metanefrine 108 *(IV)*
Metilazione 91 *(III)*

O

Omocisteina 91 *(III)*

P

Pancreas 111 *(IV)*
Pancreas esocrino 112 *(IV)*
Paratormone 95 *(III)*
PCR-us 55 *(II)*
PhA 115 *(IV)*
Prelievo farmacologico 120 *(IV)*
Prolattina 108 *(IV)*
PSA 119 *(IV)*

R

Renina Errore. Il segnalibro non è definito. *(IV)*

S

Sarcopenia 117 *(IV)*
SHBG 109 *(IV)*
Stress ossidativo 61 *(II)*

T

Testosterone 109 *(IV)*
Tireoperossidasi 103 *(IV)*
Tiroide 102 *(IV)*
Transferrina / TSAT 23 *(I)*
Trigliceridi 47 *(II)*
TSH 102 *(IV)*

V

Valproato 125 *(IV)*
VES 56 *(II)*
Vitamina D 90 *(III)*
VO_2max 117 *(IV)*

Z

Zinco 87 *(III)*
Zonulina 114 *(IV)*

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.