

LE GUIDE DEL METODO BMS, Volume 4

SINDROME DI GILBERT

Il ritmo silenzioso del fegato

...

Perché il tuo fegato ha un ritmo diverso
e cosa dicono i tuoi geni

Emiliano Bruni

Biologo Molecolare e Nutrizionista

Ideatore del Metodo BMS, Sistema Metabolico Bruni

SINDROME DI GILBERT, Il ritmo silenzioso del fegato

© 2026 Emiliano Bruni. Tutti i diritti riservati.

Nessuna parte di questo libro può essere riprodotta senza il consenso scritto dell'autore.

Le informazioni contenute in questo libro hanno carattere informativo e divulgativo. Non sostituiscono il parere del medico o del nutrizionista. Prima di apportare modifiche alla propria alimentazione o di assumere integratori, è sempre consigliabile consultare un professionista qualificato.

In particolare, le indicazioni relative a dosaggi di nutrienti, integratori o molecole si riferiscono ai valori studiati e valutati nella letteratura scientifica di riferimento: non costituiscono una prescrizione personalizzata, che richiede sempre la valutazione individuale di un professionista.

Edizioni BMS · Prima edizione: 2026

*A chi si è sentito dire che non ha niente,
e sapeva di avere qualcosa.*

Prefazione

Te l'hanno detto durante esami di routine, con un sorriso rassicurante: la bilirubina è un po' alta, ma è la sindrome di Gilbert, è benigna, non si cura, non serve fare nulla. E te ne sei andato con un nome, ma senza il filo che lega quel nome alla stanchezza che senti da sempre, al malessere quando salti un pasto, alla sensibilità ai farmaci che ti porti dietro.

Questo libro parte da un'idea che ribalta il modo in cui guardiamo la sindrome di Gilbert. La bilirubina, che per decenni abbiamo considerato solo uno scarto da smaltire, a livelli moderati è uno degli antiossidanti più potenti che il corpo produca. Nelle popolazioni osservate, chi ha la bilirubina un po' più alta compare meno spesso fra chi si ammala di cuore. Che sia lei a proteggere, però, non è dimostrato, e nel capitolo dedicato ti spiego perché lo dico con questa prudenza. Resta che quello che ti hanno presentato come un difetto, guardato sull'arco di una vita, non pende dalla parte del danno.

Dietro ogni ragionamento di queste pagine c'è il rispetto per una condizione liquidata troppo in fretta. Capire come funziona la tua glucuronidazione significa capire perché certi farmaci ti pesano, perché il digiuno ti cambia, perché in certe giornate ti senti annebbiato. E significa imparare a sostenere il tuo fegato invece di spremere.

Non è niente, ti hanno detto. Ma tu lo senti. Questo libro è la spiegazione che meritavi, e una lettura nuova, più giusta, di ciò che porti scritto nei geni.

Indice

Prefazione	1
Introduzione	4
CAPIRE LA GILBERT	9
Non è niente, dicono	11
Cos'è la sindrome di Gilbert	16
Bilirubina: nemico o alleato?	23
La bilirubina, un veleno che è diventato medicina	29
I TUOI GENI	39
UGT1A1 e la glucuronidazione	41
Gilbert e gli altri geni: le connessioni invisibili	46
Gli ormoni e la Gilbert	55
Le molecole della glucuronoconiugazione	58
Quando il farmaco non si scarica più	65
Gilbert e farmaci, una mappa di precauzione	73
AGIRE	77
Il tuo intestino e la tua Gilbert	79
Alimentazione: nutrire il tuo fegato	85
I polifenoli per il fegato	91
Integrazione: supportare la glucuronidazione	99
Il fegato grasso che non si vede	103
Quando il Gilbert si combina con la steatosi	108
Gilbert in gravidanza e allattamento	114
Gilbert e digiuno, perché un periodo di restrizione cambia la bilirubina	117
Gilbert come vantaggio metabolico, la lettura nuova	122
Una settimana tipo, e la logica che la tiene insieme	127
10 cose che puoi fare da oggi	132
Le domande che mi fate sempre	134
La storia di Roberto	140
La storia di Riccardo	146

Gilbert non è un difetto	152
--------------------------	-----

APPENDICI	161
------------------	------------

Appendice A, Tabella dei geni nella sindrome di Gilbert	163
Appendice B, Tabella delle combinazioni alimentari nella Gilbert	166
Appendice C, Diario dei sintomi e dei trigger	168
Appendice D, Glossario	170
Appendice E, Per approfondire	172
Bibliografia	173

Introduzione

Le otto di sera, e non hai mangiato

Sono le otto di sera e hai saltato il pranzo. Non per una di quelle diete alla moda, non per scelta: la giornata ti ha semplicemente travolto. Adesso sei a tavola, finalmente, e dopo i primi bocconi arriva quello che arriva sempre. Una stanchezza improvvisa, come se qualcuno avesse staccato la spina. Gli occhi pesano. Lo stomaco si chiude. E quando ti guardi allo specchio, prima di andare a letto, eccolo lì: quel giallo nelle sclere che conosci da anni, quel colore ambrato che va e viene senza chiederti il permesso.

Il medico te l'ha detto anni fa, probabilmente durante degli esami di routine: "Bilirubina un po' alta, ma niente di preoccupante. È la sindrome di Gilbert. È benigna, non si cura, non serve fare nulla."

Non si cura. Non serve fare nulla.

Eppure la stanchezza c'è. La nebbia mentale c'è. Quella sensibilità allo stomaco dopo il caffè c'è. E ogni volta che dormi poco, o sei sotto stress, o salti un pasto, i sintomi peggiorano: quello c'è, eccome. Poi provi a spiegarlo, e ti guardano come se stessi esagerando.

Se ti riconosci in queste righe, questo libro è per te.

Non troverai l'ennesimo articolo che ti ripete che la Gilbert è benigna e che non devi preoccuparti. Troverai qualcosa di diverso: il perché. Perché il tuo fegato funziona con un ritmo suo. Perché il digiuno, che oggi va tanto di moda, per te è il peggiore dei nemici. E soprattutto: cosa puoi fare, da domani mattina, per stare meglio davvero.

Perché la sindrome di Gilbert non è una malattia. Ma non è nemmeno "niente."

Cosa troverai in questo libro

Questo non è un manuale di epatologia, e non ti chiederà di diventare esperto di biochimica. È un libro che ti accompagna dentro il funzionamento del tuo fegato, l'operaio più instancabile e meno ringraziato che hai. Un organo che lavora in silenzio, senza mai lamentarsi, ventiquattr'ore su ventiquattro. E ti spiega perché il tuo fegato ha un ritmo leggermente diverso dagli altri. Non più lento in senso assoluto: diverso. Quando conosci quella differenza, smette di essere un peso e diventa una bussola.

Scoprirai che il gene UGT1A1, il protagonista della sindrome di Gilbert, non si occupa solo della bilirubina. Si occupa di smaltire estrogeni, tossine ambientali, e molte altre sostanze. Quando questo gene lavora a regime ridotto, tutto il sistema di detossificazione del fegato cambia passo. E se a questo aggiungi altre varianti genetiche, un CYP1A2 lento che rallenta il metabolismo della caffeina, un GSTM1 nullo che toglie una delle corsie con cui il fegato coniuga le sostanze estranee, un DAO meno efficiente che fatica a gestire l'istamina, il quadro si complica. Non in modo drammatico, ma in modo sottile, quotidiano, reale.

Ecco perché in questo libro non troverai solo la Gilbert. Troverai la Gilbert nel contesto del tuo metabolismo complessivo: come interagisce con il nichel che assorbi dal cibo, con il lattosio che il tuo intestino può o non può digerire, con il glutine che modula la permeabilità intestinale, con la caffeina che il tuo fegato smaltisce più o meno rapidamente, con l'istamina che si accumula quando l'enzima DAO non tiene il passo. Perché il fegato non lavora da solo: lavora in concerto con l'intestino, con il sistema immunitario, con i tuoi ritmi biologici.

E a proposito di ritmi: la cronobiologia sarà il filo conduttore costante di queste pagine. Nel corpo umano non esiste un orologio da polso, ma un orologio biologico, silenzioso e preciso, che riceve ogni giorno il suo impulso principale dalla luce del mattino. Quando gli occhi percepiscono la luce naturale all'alba, una cascata di segnali neuroormonali viene attivata: il cervello rilascia ormoni che risvegliano il metabolismo, mentre il fegato, attento sentinella, prepara gli enzimi necessari per affrontare la giornata. Se quel segnale non arriva nel momento giusto, il fegato perde la sua partitura temporale. È come un direttore d'orchestra senza spartito: può iniziare a suonare fuori tempo. È un'immagine, non una curva oraria misurata: quella, nell'uomo, non ce l'abbiamo.

Ma c'è un'altra cosa che scoprirai in queste pagine, e che probabilmente non ti aspetti di leggere. La tua Gilbert non è solo una fragilità. È anche una risorsa. La bilirubina che il tuo fegato trattiene un po' più del dovuto è uno degli antiossidanti endogeni più potenti che il corpo umano produce. Il corpo che fabbrica da solo il proprio scudo. Nelle popolazioni osservate, le persone con sindrome di Gilbert compaiono meno spesso fra chi sviluppa malattie cardiovascolari e diabete, e mostrano un profilo infiammatorio mediamente più favorevole rispetto alla popolazione generale. Il tuo compito non è eliminare la bilirubina. È tenerla in equilibrio. E questo libro ti insegna come farlo. Ed è un viaggio più interessante di quanto lasci pensare la parola che ti hanno scritto sul referto.

Come leggere questo libro

Il libro segue un doppio binario. Il testo principale è scritto per te: frasi chiare, esempi concreti, metafore che rendono la biochimica comprensibile senza banalizzarla. Accanto al testo troverai dei box colorati, ciascuno con una funzione precisa:

Box di approfondimento. Per chi vuole andare più a fondo: meccanismi molecolari, riferimenti PubMed, dettagli genetici. Puoi saltarli senza perdere il filo, oppure leggerli se vuoi capire il come oltre al perché.

NOTA CLINICA BMS

L'esperienza dello studio: cosa osservo in chi ha la Gilbert, come interpreto i dati, quali connessioni emergono nella pratica quotidiana.

PIANO D'AZIONE

Cosa fare concretamente. Indicazioni pratiche che puoi applicare da subito.

LA PARTE CHE NON SI MISURA

Quello che nessun libro di nutrizione ti dice: cosa significa vivere con una condizione che si tende a liquidare in fretta, come gestire l'ansia, come ritrovare fiducia nel proprio corpo.

Non devi leggere tutto in ordine. Se hai fretta di sapere cosa fare, vai direttamente alla Parte III. Se vuoi capire la scienza, immergiti nella Parte II. Ma ti consiglio di partire dall'inizio: perché capire *perché* il tuo corpo funziona così è il primo passo per smettere di considerarlo un avversario e cominciare ad ascoltarlo.

Emiliano Bruni

PARTE I

CAPIRE LA GILBERT

CAPITOLO 1

Non è niente, dicono

Ma il tuo corpo la pensa diversamente

Hai diciotto anni e il medico ti chiama per le analisi del sangue di routine. Quelle che fai perché tua madre insiste, perché a quell'età è meglio controllare. Ti aspetti che vada tutto bene: ti senti forte, fai sport, mangi come tutti i tuoi coetanei. E invece c'è un asterisco accanto a una voce che non hai mai sentito nominare. Bilirubina totale.

Il valore è alto. Non altissimo, non allarmante, ma fuori range. Il medico di base ti guarda con quell'espressione rassicurante che i medici usano quando vogliono dirti che non è niente, e pronuncia tre parole che ti accompagneranno per anni: *sindrome di Gilbert*.

“È una cosa benigna,” dice. “Ce l'ha il 5-10% della popolazione. Non è una malattia. Non si cura. Non devi fare niente di particolare.”

E tu esci dallo studio sollevato, perché nessuno vuole sentirsi dire che ha qualcosa che non va. Ma con il tempo, mesi, anni, inizi a notare delle cose. Cose che non sai collegare a quella frase pronunciata con tanta leggerezza.

La stanchezza, per esempio. Non quella del venerdì sera dopo una settimana impegnativa. Quella che arriva alle undici del mattino, dopo aver dormito otto ore, e che non passa con il caffè. Anzi: il caffè a volte peggiora le cose, ti dà un'agitazione strana senza darti energia vera.

Il gonfiore dopo i pasti, soprattutto quelli abbondanti. La sensazione di digerire tutto più lentamente degli altri. La nausea sottile quando salti la colazione. Quel colore giallastro nelle sclere, il bianco degli occhi, che compare nei momenti peggiori: dopo una notte insonne, durante un periodo di stress, nelle giornate afose d'estate quando il tuo fegato sembra rallentare ancora di più.

E poi c'è il momento in cui scopri il digiuno intermittente. Ne parlano tutti, sembra la soluzione a tutto, energia, lucidità, controllo del peso. Provi a saltare la colazione, ad allungare la finestra di digiuno. E poi stai peggio di prima: stanchezza

profonda, nausea, occhi gialli, nebbia mentale. Il digiuno, che per molti è un reset, per te è un cortocircuito.

Ma quando provi a raccontarlo, al medico, agli amici, in famiglia, la risposta è sempre la stessa: “Ma dai, è solo la Gilbert, non è niente.”

Non è niente.

È la frase che unisce milioni di persone con la sindrome di Gilbert in tutto il mondo. Nasce con le migliori intenzioni, rassicurare, e nel tempo produce l'effetto opposto: delegittimare. Perché se quello che senti non è spiegabile con quello che hai, allora forse il problema sei tu. Forse esageri. Forse è stress. Forse è tutto nella tua testa.

Nel mio studio vedo questo schema ripetersi con una regolarità che non è più una coincidenza. Il ragazzo che a vent'anni scopre la Gilbert e per dieci anni non ci pensa, finché la stanchezza diventa così persistente da portarlo a cercare risposte. La donna che dopo il parto nota un peggioramento dei sintomi e si sente dire che è “normale stanchezza da neomamma.” L'uomo di quarant'anni che reagisce in modo anomalo a sostanze banali, e non ha ancora messo in relazione quella reazione con la sua Gilbert, con la sua glucuronidazione rallentata.

Il punto è questo: la sindrome di Gilbert è benigna. Non è una malattia epatica. Non evolve in cirrosi, non causa danni strutturali al fegato, non richiede trapianti né interventi chirurgici. Su questo la medicina ha ragione, e questo libro non metterà mai in discussione un dato scientifico consolidato.

Ma benigna non significa irrilevante.

Benigna significa che non ti ucciderà. Non significa che non tocca la tua energia, la tua digestione, il tuo modo di reggere lo stress, la qualità del tuo sonno, la tua capacità di tollerare il digiuno. E soprattutto, non significa che la Gilbert se ne sta isolata in un angolo, senza parlare con il resto del tuo metabolismo.

Per capire da dove nasce tutto questo serve una sola immagine, e te la tengo semplice. Ogni giorno il tuo corpo demolisce milioni di globuli rossi arrivati a fine vita, e dal loro cuore di ferro ricava un pigmento giallo: la bilirubina. È un materiale grezzo, che non si scioglie in acqua e quindi non può uscire così com'è. Il fegato lo prende in carico e gli attacca una sorta di etichetta chimica, l'acido glucuronico, che lo rende solubile e pronto a partire con la bile. L'operaio che applica quell'etichetta è l'enzima UGT1A1. Nella Gilbert quell'operaio non è assente. È solo più lento: il gene che lo produce ne fabbrica meno del normale. Risultato, la bilirubina grezza resta in circolo un po' più a lungo, e ogni tanto si fa vedere.

Tienilo a mente, perché è il cuore di tutto il libro. La Gilbert non è un fegato malato che funziona male. È un fegato sano che lavora a un ritmo suo. La differenza non è una sottigliezza di parole: cambia completamente cosa devi fare. Da una malattia ti difendi, la combatti, cerchi di guarirla. Da un ritmo, invece, impari ad assecondarlo. Non è una questione di volontà, è una questione di paradigma. E quando smetti di trattare la tua Gilbert come un nemico e cominci a trattarla come un modo di funzionare, gran parte della fatica che ti porti dietro da anni inizia a sciogliersi.

Ecco il concetto che cambierà il modo in cui leggi la tua Gilbert: il gene *UGT1A1* non lavora da solo. Non esiste in un vuoto biochimico. Lavora all'interno di un sistema, il sistema di detossificazione epatica, che coinvolge decine di altri geni, altri enzimi, altre vie metaboliche. E quando *UGT1A1* rallenta, tutto il sistema ne risente.

Pensa al tuo fegato come a un'autostrada a più corsie. La glucuronidazione, il processo gestito da *UGT1A1*, è una delle corsie principali: quella che smaltisce la bilirubina, ma anche gli estrogeni, le tossine ambientali. Se questa corsia rallenta, il traffico non si sposta: ogni via lavora il suo. La via del glutathione, gestita dai geni *GSTM1* e *GSTT1*. La via della metilazione, influenzata da *MTHFR*. La via di ossidazione della Fase I, dove lavora *CYP1A2*. E se anche una di queste altre corsie è compromessa, se hai un *GSTM1* nullo, o un *CYP1A2* lento, o un *MTHFR* con variante sfavorevole, il traffico si congestiona. È il tuo fegato all'ora di punta: una corsia chiusa da sola non ferma la città, tre corsie chiuse insieme sì.

Questa congestione non produce un incidente stradale. Produce un rallentamento cronico, sottile, persistente. La caffeina che, se il tuo *CYP1A2* è lento, resta in circolo più a lungo del previsto. L'istamina che si accumula perché il tuo DAO non riesce a gestire il carico extra. Il nichel alimentare, che pur seguendo un'altra strada trova un terreno antiossidante già impegnato. Il lattosio che fermenta perché il tuo intestino, già sotto pressione, non riesce a compensare.

APPROFONDIMENTO SCIENTIFICO

La glucuronidazione è una reazione di Fase II della detossificazione epatica, catalizzata dalla famiglia enzimatica UDP-glucuronosiltransferasi (UGT). Il gene UGT1A1 codifica per l'isoforma responsabile della coniugazione della bilirubina con l'acido glucuronico, rendendola idrosolubile e quindi eliminabile con la bile. Nella sindrome di Gilbert, il polimorfismo rs8175347 introduce una ripetizione TA aggiuntiva nella regione promotore del gene (7 ripetizioni, genotipo *28/*28, invece delle normali 6), riducendo l'attività trascrizionale in modo variabile: di circa il 30% nell'eterozigote, fino al 70% nell'omozigote, l'assetto della Gilbert classica. Questo stesso enzima partecipa alla glucuronidazione di substrati endogeni (estrogeni, acidi biliari) ed esogeni, con implicazioni metaboliche ampie.

Ma c'è un altro elemento che rende la Gilbert diversa da qualsiasi altra variante genetica, e che sarà il filo conduttore di tutto questo libro: il tempo.

Il tuo fegato non lavora sempre allo stesso ritmo. Ha un orologio interno, regolato dal gene CLOCK, che nel tuo referto c'è, e da BMAL1, che il pannello non legge ma che in letteratura gli lavora accanto, dai cicli luce-buio, dai pasti, dal sonno, che determina quando ogni enzima è più attivo e quando rallenta. La glucuronidazione non è un processo costante: ha picchi e valli, momenti di massima efficienza e momenti di minima capacità.

Per la maggior parte delle persone, queste oscillazioni sono irrilevanti. Il loro *UGT1A1* lavora abbastanza velocemente da gestire anche i momenti di rallentamento circadiano senza conseguenze visibili. Ma per chi ha la Gilbert, queste oscillazioni diventano il confine tra una giornata normale e una giornata di nebbia.

Di notte, mentre dormi, il fegato lavora senza le interruzioni della giornata: non arriva cibo nuovo, e il corpo può dedicarsi a rimettere in ordine. Su questo però va detta una cosa con precisione, perché la trovi scritta in giro con molta più sicurezza di quanta ne meriti: la curva oraria di questi enzimi è stata misurata nel topo, che è un animale notturno, e nell'uomo non ce l'abbiamo. Quello che si osserva davvero, con grande costanza, è più semplice: una cena pesante e tardiva si paga il mattino dopo, una cena leggera e presto no. Se dormi bene, questo turno di pulizia funziona, anche con un UGT1A1 più lento. Se dormi male, o poco, o in modo frammentato, il fegato non riesce a completare il lavoro. È la mattina dopo, la bilirubina è più alta, la stanchezza è più pesante, la nebbia è più fitta.

Se cominci la giornata in penombra, svegliandoti tardi, restando in casa con le tapparelle abbassate, immerso nella luce artificiale del telefono, ti privi del primo e più importante segnale sincronizzante della giornata: la luce naturale del mattino. Un'esposizione precoce alla luce naturale, anche solo dieci-quindici minuti appena svegli, può aiutare il fegato a ritrovare il suo ritmo di lavoro nell'arco della giornata. Se la colazione viene saltata e il primo impulso arriva da uno schermo, il messaggio metabolico che raggiunge il fegato è confuso, debole, ritardato. È come se un pianista tentasse di suonare un concerto senza aver mai sollevato il sipario né acceso le luci del teatro: le note ci sono, ma non arrivano al pubblico.

LA PARTE CHE NON SI MISURA

L'invisibilità

C'è una forma di solitudine che non dipende da quante persone hai intorno. È la solitudine di chi si sente dire che non ha niente, quando il suo corpo dice il contrario. Di chi impara a minimizzare la stanchezza perché tanto "è solo la Gilbert." Di chi smette di parlarne perché è stanco di sentirsi rispondere che esagera. Se ti sei riconosciuto in queste righe, sappi questo: non stai esagerando. Il tuo corpo sta parlando un linguaggio che non entra nei referti, perché i referti misurano altro. Non è una questione di ascolto: è che quel linguaggio non ha ancora una casella dove stare. Ma quel linguaggio esiste, ha una base biochimica precisa, e questo libro è scritto per aiutarti a comprenderlo.

La sindrome di Gilbert è il punto di partenza, non il punto di arrivo. È la porta d'ingresso per comprendere come funziona il tuo fegato, come interagisce con il resto del tuo metabolismo, e come puoi, attraverso l'alimentazione, i tempi dei pasti, il sonno, la gestione dello stress, e un supporto mirato, trasformare una condizione trascurata in una consapevolezza che ti cambia la vita.

Perché il tuo fegato ha un ritmo. E quando impari a rispettarlo, scopri che quel ritmo non è un limite, è la tua chiave di lettura.

CAPITOLO 2**Cos'è la sindrome di Gilbert*****UGT1A1* e la glucuronidazione**

Per capire la sindrome di Gilbert, devi capire un processo. Non una malattia, non un'infezione, non un danno: un processo. Si chiama glucuronidazione, e il tuo fegato lo esegue migliaia di volte al giorno senza che tu te ne accorga.

Immagina la bilirubina come un grasso da lavare via. Se provi a lavare una pentola unta solo con acqua, il grasso rimane. Serve il sapone, che emulsionando i grassi li rende eliminabili. Nel nostro corpo, questo “sapone biologico” è la glucuronidazione: un processo sofisticato con cui il fegato attacca un gruppo chimico, l'acido glucuronico, alle sostanze da eliminare, trasformandole in pacchetti idrosolubili pronti per l'uscita attraverso la bile o l'urina.

L'operaio specializzato che esegue questo lavoro è un enzima: la UDP-glucuronosiltransferasi, codificata dal gene *UGT1A1*. Ed è qui che entra in gioco la Gilbert.

Nella maggior parte delle persone, il gene *UGT1A1* ha una regione promotore con 6 ripetizioni di una sequenza specifica (TA). Nella sindrome di Gilbert, quella regione promotore ha 7 ripetizioni invece di 6. Sembra una differenza minima, una sola ripetizione in più, ma è sufficiente a ridurre la produzione dell'enzima: di circa il 30% se la ripetizione lunga è su una sola copia del gene, fino al 70% quando è su entrambe, l'assetto della Gilbert classica. Ma come accade anche in cucina, non basta avere il sapone: serve la giusta consistenza. Se la bilirubina è troppo alta e non viene emulsionata nel tempo giusto, può accumularsi e alterare molti microequilibri.

Il tuo centro di smistamento dei rifiuti funziona. Non è rotto, non è fermo. Ha solo qualche operaio in meno al banco. E quando il carico aumenta, per un digiuno, uno stress, un'infezione, una giornata afosa, la coda si allunga. Il primo a restare in attesa è sempre lui: la bilirubina, il viaggiatore che aspetta il suo turno alla stazione che smista tutto.

Il viaggio della bilirubina: una danza biochimica quotidiana

La bilirubina è una molecola color ambra, prodotta naturalmente nel nostro organismo quando i globuli rossi invecchiano e vengono smaltiti. Questo avviene

principalmente nella milza, nel fegato e nel midollo osseo, grazie a una rete di cellule specializzate, i macrofagi tissutali, che funzionano come operatori ecologici molecolari: intercettano i globuli rossi invecchiati e li disassemblano pezzo per pezzo. È una vera e propria raccolta differenziata biologica. E come in ogni raccolta differenziata che si rispetti, il problema non è mai il rifiuto in sé: è quando il camion passa più di rado.

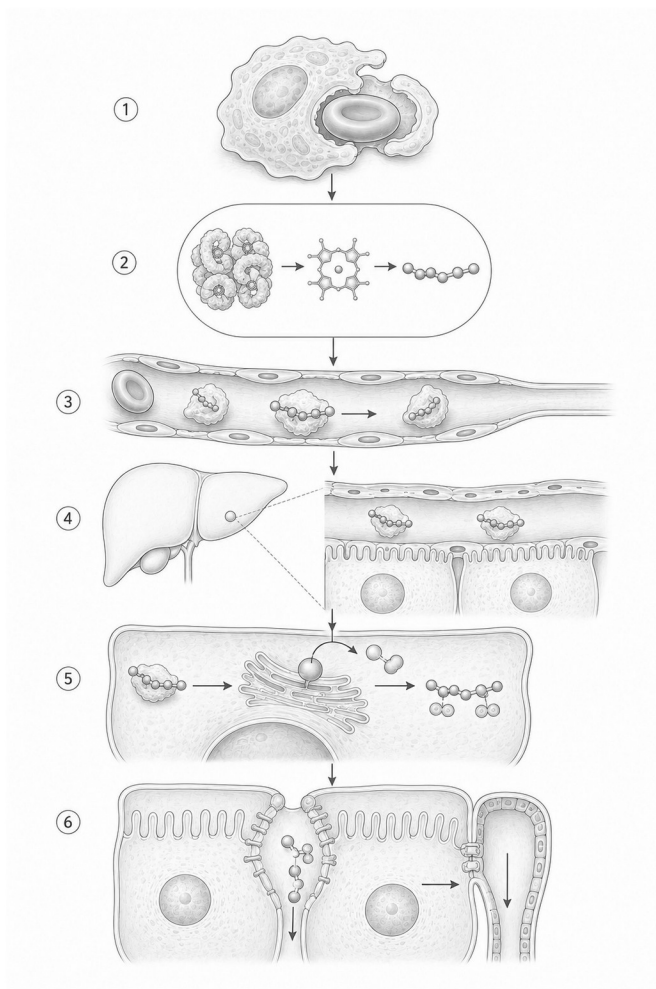


Figura 2.1 · Il viaggio della bilirubina, dal globulo rosso alla bile

- | | |
|--|---|
| <p>① Il globulo rosso senescente viene fagocitato e l'emoglobina viene liberata.</p> <p>③ La bilirubina non coniugata viaggia nel sangue legata all'albumina.</p> <p>⑤ UGT1A1 la coniuga con acido glucuronico, rendendola idrosolubile.</p> | <p>② L'eme è trasformato in biliverdina e poi in bilirubina non coniugata.</p> <p>④ Il complesso raggiunge il fegato e la bilirubina entra nell'epatocita.</p> <p>⑥ La bilirubina coniugata passa nel canalicolo biliare e quindi nella bile.</p> |
|--|---|

L'eme dell'emoglobina viene trasformato prima in biliverdina, un pigmento intermedio verde-bluastrò, e poi nella bilirubina non coniugata: la protagonista del nostro racconto. Questa bilirubina, ancora grezza e non solubile in acqua, si lega a un taxi molecolare, l'albumina, che la trasporta nel sangue fino al fegato. Una volta lì, l'enzima UGT1A1 la "coniuga" con l'acido glucuronico, trasformandola in bilirubina "diretta" o "coniugata": idrosolubile, innocua, pronta per essere escreta con la bile.

In chi ha la Gilbert, questo passaggio è più lento. Non bloccato. Più lento. La bilirubina non coniugata resta in circolo più a lungo, e i suoi livelli nel sangue oscillano: normali nei momenti di calma metabolica, elevati nei momenti di stress.

NOTA CLINICA BMS

Leggere la bilirubina nel contesto. Nella pratica BMS, non guardo solo il valore assoluto della bilirubina. Guardo il rapporto tra bilirubina indiretta e diretta, lo confronto con il momento del prelievo (a digiuno? dopo una notte insonne? in un periodo di stress? in piena estate?), e lo incrocio con gli altri marker epatici, GGT, fosfatasi alcalina, transaminasi. Nella Gilbert classica, il fegato è strutturalmente sano: transaminasi normali, ecografia normale. È solo la bilirubina indiretta a essere elevata, e il suo andamento fluttuante è il segno caratteristico. Se vedo transaminasi mosse o una GGT alta, è il momento in cui la parola passa al medico, perché non è più solo Gilbert.

Quanto è comune?

Molto più di quanto pensi. La sindrome di Gilbert colpisce il 5-10% della popolazione mondiale, in Italia significa tra i 3 e i 6 milioni di persone. Si manifesta più spesso negli uomini che nelle donne, non perché la variante genetica sia più comune, ma probabilmente perché gli uomini demoliscono ogni giorno più globuli rossi, e quindi producono più bilirubina a parità di enzima.

Vale la pena fermarsi un attimo su questo numero, perché racconta qualcosa che va oltre la statistica. Se una caratteristica genetica è presente in una persona su dieci e attraversa tutti i continenti, non si comporta come una malattia rara, che colpisce pochi e li penalizza. Si comporta come una variante che la specie umana ha scelto di conservare. Beutler e colleghi, in un lavoro del 1998, hanno avanzato proprio questa ipotesi: il polimorfismo del promotore di UGT1A1 sarebbe un polimorfismo bilanciato, mantenuto cioè perché offre, in media, qualche piccolo vantaggio che ne compensa i costi. Una variante che resta così diffusa in tutte le popolazioni umane, quasi sempre, ha un motivo biologico dietro.

C'è poi una sfumatura che in studio vedo confondere spesso. Avere la bilirubina un po' alta in un singolo esame non significa avere la sindrome di Gilbert. Il riconoscimento nasce da un quadro: bilirubina indiretta che fluttua nel tempo e tende a salire nei momenti di stress o di digiuno, transaminasi normali, emocromo che esclude un'emolisi, ecografia del fegato pulita. Quando questo quadro c'è, e quando esiste, la conferma genetica del genotipo del promotore di UGT1A1 chiude il cerchio. Wagner e colleghi, in una revisione del 2018, hanno messo ordine proprio in questi criteri, distinguendo la Gilbert vera dalle iperbilirubinemie di altra origine. Non è un dettaglio da specialisti: è la differenza tra dare un nome corretto a quello che senti e restare nel limbo del non è niente.

La maggior parte delle persone con Gilbert non lo sa. Scopre la bilirubina alta per caso, durante esami di routine, e la archivia con la stessa frase: “Non è niente.” Molti non ci pensano più. Ma una quota significativa, quelli che hanno anche altre varianti genetiche sfavorevoli, o che vivono in condizioni di stress cronico, sviluppa sintomi che non trovano spiegazione in nessun altro esame.

La sindrome di Gilbert è autosomica recessiva per il polimorfismo UGT1A1*28 (rs8175347): servono due copie della variante (genotipo 7/7, ovvero *28/*28) per la presentazione classica. Gli eterozigoti (6/7) possono avere livelli di bilirubina intermedi. Nelle popolazioni asiatiche, la variante G71R (rs4148323) svolge un ruolo analogo. La penetranza è influenzata da fattori ambientali: digiuno, infezioni, stress e sostanze modulano l'espressione fenotipica. Quando alla Gilbert si sommano varianti sfavorevoli ereditate in altri geni della stessa via, per esempio nel trasportatore epatico SLCO1B1 (OATP1B1), il fenotipo può essere più marcato.

Non è una malattia: è una variante con conseguenze

Il fegato è strutturalmente integro. Non c'è infiammazione, non c'è fibrosi, non c'è necrosi cellulare. Quello che c'è è una *variante enzimatica*: il tuo fegato produce meno enzima UGT1A1, e questo rallenta uno dei suoi processi di smaltimento. È come avere un'auto con un motore leggermente meno potente: funziona benissimo in piano, ma in salita fa più fatica. E la vita quotidiana è piena di “salite metaboliche”, il digiuno, lo stress, un'alimentazione sbilanciata, il sonno insufficiente, il caldo estivo, le fluttuazioni ormonali.

Il problema non è la variante in sé. Il problema è non sapere dove sono le salite, e non avere una mappa per affrontarle.

LA PARTE CHE NON SI MISURA

La normalità che non c'è

Una delle esperienze più frustranti per chi ha la Gilbert è sentirsi dire che è tutto normale. Le analisi sono normali (a parte la bilirubina). L'ecografia è normale. La visita è normale. Ma tu non ti senti normale. Nel Metodo BMS, il concetto di "asintomatico" viene ripensato: l'assenza di un sintomo rilevante non equivale alla presenza di benessere. Il termine "asintomatico" lascia fuori chi non viene ascoltato, e non descrive di per sé una persona in salute. I valori possono rientrare nelle tabelle, ma la persona può trovarsi in uno stato di equilibrio instabile, continuamente modulato da variabili sottili: il digiuno, la qualità del sonno, lo stress emotivo, la temperatura esterna, la composizione del pasto. Ogni "asintomatico" è una storia da decifrare.

LE GUIDE DEL METODO BMS

SINDROME DI GILBERT

Non e' una malattia, e' un modo di funzionare

L'estratto finisce qui.

Da qui in avanti il libro entra nella parte pratica: i geni che cambiano il modo in cui reagisci, che cosa dicono davvero gli esami, il piano delle quattro settimane, le tabelle e le storie di chi ci è passato prima di te.

Il volume completo è su Amazon, in edizione cartacea.

www.bmsnutrizione.it

Emiliano Bruni è biologo molecolare e nutrizionista.

Questo estratto è tratto dall'edizione a stampa e può essere condiviso liberamente, purché integro e senza modifiche.