

Le Guide Love Your Life



FENOTIPI UMANI

Dalla costituzione biologica alla medicina di precisione

Biochimica, fisiologia e biofisica della variabilità individuale



Giovanni Chetta

FENOTIPI UMANI

Dalla costituzione biologica alla medicina di precisione

Biochimica, fisiologia e biofisica della variabilità individuale

Giovanni Chetta

Versione 1.0 – 2026

Sommario

Guida alla lettura.....	6
Introduzione.....	7
PARTE I – Che cosa significa davvero fenotipo	8
1. Dal genotipo al fenotipo	8
2. Fenotipo, endotipo, biotipo, tratto e biomarcatore	9
3. Il fenotipo è dinamico	10
4. Fenoma, fenomica e deep phenotyping	11
PARTE II – Come si costruisce un fenotipo	12
5. Genetica, epigenetica e sviluppo	12
6. Metabolismo, mitocondri e bioenergetica	12
7. Matrice extracellulare, meccano-trasduzione e biofisica	13
8. Ambiente, esposoma e microbiota	14
9. Sistema nervoso autonomo, stress e ritmi circadiani	14
PARTE III – I principali assi fenotipici	16
10. Fenotipo morfologico e composizione corporea	16
11. Fenotipo adiposo e cardiometabolico	17
12. Fenotipo muscolare e risposta all'esercizio	18
13. Fenotipo glucidico-insulinico e fenotipo lipidico	18
14. Fenotipo mitocondriale, redox e infiammatorio	19
15. Fenotipo endocrino e neuroendocrino	20
16. Fenotipo autonomico, circadiano e del sonno	20
17. Fenotipo intestinale e microbiotico	20
18. Fenotipo cardiovascolare	20
19. Fenotipo osseo, connettivale e biomeccanico	21
20. Fenotipo cognitivo, comportamentale e dell'invecchiamento	21
PARTE IV – Diagnosi: dal fenotipo apparente al fenotipo profondo	21
21. La domanda clinica viene prima del test	21
22. Antropometria, composizione corporea e bioimpedenza	22
23. Laboratorio: dal valore isolato al profilo	23
24. Imaging, funzione e provocazione fisiologica	23

25. Omiche, sensori e fenotipo digitale	24
26. Integrare senza confondere	24
PARTE V – Fenotipo, malattia e rischio	26
27. La stessa diagnosi non descrive la stessa persona.....	26
28. Obesità: un modello di eterogeneità fenotipica	26
29. Prediabete e diabete: oltre la glicemia	27
30. Menopausa, invecchiamento e fenotipi di transizione	27
31. Infiammazione cronica e fragilità sistemica.....	27
PARTE VI – Fenotipo e medicina integrata	28
32. Dalla classificazione alla decisione.....	28
33. Nutrizione e crononutrizione	29
34. Exercise physiology e dose individuale	29
35. Nutraceutica, fitoterapia e farmacologia.....	30
36. Monitoraggio e rifenotipizzazione	31
PARTE VII – Errori, miti e classificazioni da rivedere.....	31
37. Ectomorfo, mesomorfo ed endomorfo.....	31
38. Fenotipo androide, ginoide e distribuzione adiposa	32
39. “Metabolic types”, diete per fenotipo e test commerciali	32
40. Il singolo biomarcatore non è la persona	33
41. Intelligenza artificiale, clustering e nuovi fenotipi.....	33
42. Dalla diagnosi della malattia alla diagnosi della persona	33
Casi clinici ragionati.....	35
Caso 1 – Stesso indice di massa corporea (BMI), rischio differente	35
Caso 2 – Glicemia normale, fisiologia diversa.....	35
Caso 3 – Osteoporosi con fenotipi funzionali differenti	35
Caso 4 – Stessa diagnosi, endotipi plausibilmente diversi.....	35
Scheda pratica di fenotipizzazione multidimensionale	36
Conclusioni	37
Glossario.....	37
Bibliografia	41
L'Autore.....	44

Guida alla lettura

In questo volume il termine fenotipo mantiene il suo significato biologico e clinico più ampio, senza diventare una nuova etichetta. Il lettore incontrerà dati morfologici, biochimici, fisiologici, biofisici, funzionali e comportamentali. Ciascun dato assume significato quando viene collocato nella storia della persona e nel momento in cui è stato misurato.

Le prime due parti chiariscono il linguaggio e i meccanismi che concorrono alla costruzione del fenotipo. La terza affronta i principali assi fenotipici come dimensioni che interagiscono fra loro, non come categorie assolute. Le parti successive seguono il passaggio dall'osservazione alla diagnosi, mostrano come integrare strumenti differenti e collegano le informazioni raccolte alla scelta e al monitoraggio degli interventi. L'ultima parte riconsidera alcune classificazioni diffuse, distinguendo ciò che conserva valore descrittivo da ciò che non è adeguatamente sostenuto dai dati.

Le tabelle hanno soprattutto una funzione comparativa e pratica; le figure sintetizzano relazioni che il testo sviluppa con maggiore precisione. I riquadri "Fermati un attimo", "Messaggi chiave" e "Take home message" compaiono soltanto quando una sintesi migliora davvero la comprensione. Il Glossario finale raccoglie sigle, acronimi e termini tecnici essenziali; le sigle vengono comunque esplicitate anche alla prima occorrenza nel relativo capitolo.

Fermati un attimo — Un fenotipo non è una diagnosi e non è un destino. È una configurazione di caratteristiche osservabili o misurabili, prodotta da interazioni biologiche che possono essere stabili, adattative, transitorie oppure modificabili.

Introduzione

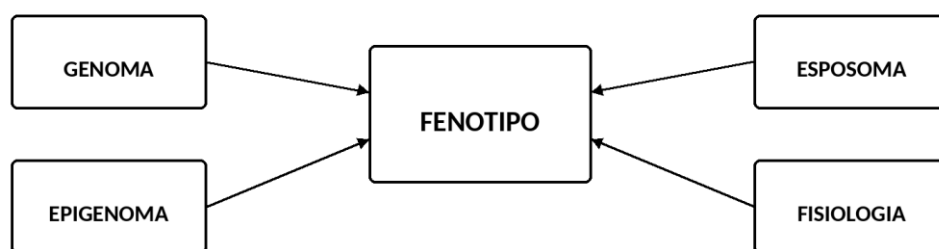
Le differenze tra individui appartengono da sempre all'osservazione medica. Costituzione corporea, pigmentazione, pressione arteriosa, risposta ai farmaci, tolleranza allo sforzo, distribuzione del tessuto adiposo e risposta a un carico di glucosio sono tutte manifestazioni fenotipiche osservabili o misurabili. La confusione comincia quando dati collocati su livelli biologici differenti vengono compressi in una sola etichetta e quella etichetta finisce per essere scambiata per il meccanismo che dovrebbe spiegare.

Nato nel linguaggio della genetica, il termine fenotipo attraversa oggi quasi tutta la medicina. Nella medicina di precisione descrive la variabilità clinica, permette di integrare dati genetici e molecolari, contribuisce a definire sottogruppi e può orientare la stima del rischio e gli interventi. Il deep phenotyping porta questa logica più in profondità: non cerca una caratteristica dominante bensì una descrizione accurata e multidimensionale della persona o della malattia.

Le possibilità di misura sono aumentate enormemente e proprio per questo richiedono prudenza. Migliaia di variabili non producono, da sole, una diagnosi migliore. Un pannello omico, un sensore indossabile o un algoritmo acquistano valore quando aggiungono un'informazione interpretabile e capace di modificare una decisione. In assenza di questo criterio, vecchie classificazioni semplicistiche rischiano soltanto di essere sostituite da classificazioni altrettanto rigide costruite con tecnologie più sofisticate.

Il percorso del volume parte da biochimica, fisiologia e biofisica. Il fenotipo viene considerato come l'esito provvisorio di una storia biologica nella quale patrimonio genetico, regolazione epigenetica, sviluppo, alimentazione, attività fisica, sonno, stress, ambiente, farmaci, malattie, microbiota e invecchiamento interagiscono nel tempo. Questa lettura aiuta a comprendere la persona senza sostituire la diagnosi nosologica e senza trasformare un'associazione in una causa.

Il fenotipo emerge da interazioni, non da una singola causa



Nutrizione • attività fisica • sonno • stress • farmaci • microbiota • ambiente • età

Figura 1. Il fenotipo emerge dall'interazione tra informazione genetica, regolazione, ambiente e funzione. Lo schema è concettuale e non rappresenta una sequenza lineare obbligata.

PARTE I – Che cosa significa davvero fenotipo

1. Dal genotipo al fenotipo

Nel significato classico il genotipo indica l'insieme dell'informazione genetica, mentre il fenotipo comprende i caratteri osservabili che emergono dall'espressione di tale informazione in un determinato ambiente. La definizione rimane valida ma la pratica clinica contemporanea ne amplia la portata. Molte caratteristiche non vengono semplicemente "lette" dall'acido desossiribonucleico (DNA): prendono forma attraverso reti di regolazione, stato cellulare, età, esposizioni e storia dell'organismo.

Una stessa variante genetica può produrre effetti differenti in persone diverse; allo stesso tempo, fenotipi simili possono derivare da configurazioni genetiche e fisiopatologiche differenti. Penetranza incompleta, espressività variabile, epistasi, imprinting, mosaicismo, regolazione epigenetica e contesto ambientale rendono raramente lineare la relazione tra gene e carattere. La genetica definisce possibilità e vincoli; il risultato biologico prende forma nel tempo.

Concetti genetici che modulano il fenotipo

La presenza di una variante genetica e la forma concreta con cui un carattere si manifesta non coincidono necessariamente. Penetranza, espressività, pleiotropia, epistasi, mosaicismo e fenocopia descrivono aspetti diversi di questa relazione. La norma di reazione aggiunge un elemento essenziale: uno stesso genotipo può esprimere configurazioni fenotipiche differenti in ambienti diversi.

Termine	Significato	Implicazione fenotipica	Errore da evitare
Penetranza	Quota dei soggetti con un determinato genotipo che manifesta il carattere associato.	Una variante può essere presente senza produrre il fenotipo atteso.	Evitare di considerare automatica la sequenza genotipo → fenotipo.
Espressività variabile	Grado o intensità con cui lo stesso carattere si manifesta tra soggetti che lo esprimono.	La stessa base genetica può produrre quadri di diversa intensità.	Non scambiare la diversa intensità per meccanismi necessariamente differenti.
Pleiotropia	Capacità di un gene o di una variante di influenzare più caratteri.	Una stessa alterazione può avere effetti su sistemi diversi.	Evitare relazioni semplicistiche uno-a-uno tra gene e carattere.
Epistasi	Interazione per cui l'effetto di un gene dipende da altri loci genetici.	Il contesto genetico modifica l'espressione di una variante.	Non interpretare una variante come se agisse isolatamente.
Mosaicismo	Coesistenza nello stesso individuo di popolazioni cellulari geneticamente differenti.	Distribuzione e quota delle cellule coinvolte possono modificare il fenotipo.	Non assumere che tutte le cellule condividano necessariamente lo stesso assetto genetico.

Termine	Significato	Implicazione fenotipica	Errore da evitare
Fenocopia	Fenotipo simile a uno geneticamente determinato ma prodotto soprattutto da fattori non genetici.	Manifestazioni simili possono avere origine differente.	Non dedurre il genotipo dall'aspetto fenotipico.
Norma di reazione	Intervallo di fenotipi che un genotipo può esprimere in condizioni ambientali differenti.	Rende esplicita l'interazione genotipo $\times$ ambiente.	Non considerare il fenotipo una conseguenza fissa e immutabile del genotipo.

Carattere osservabile non significa necessariamente visibile

Nel linguaggio comune, osservabile richiama una caratteristica evidente a occhio nudo. In medicina il concetto è più ampio. Una concentrazione plasmatica, la sensibilità insulinica, il consumo di ossigeno, la variabilità della frequenza cardiaca o la risposta trascrizionale a un esercizio possono essere considerate caratteristiche fenotipiche quando vengono misurate con metodi appropriati. Il fenotipo comprende quindi livelli morfologici, molecolari, fisiologici, funzionali e comportamentali.

Livello	Esempio	Osservazione clinica
Morfologico	Distribuzione adiposa, statura, geometria scheletrica	Descrive forma e struttura ma non identifica da sola il meccanismo.
Biochimico	Glicemia, lipoproteine, ormoni, metaboliti	Il valore dipende da condizioni preanalitiche, ritmo biologico e contesto.
Fisiologico	Massimo consumo di ossigeno ($VO_2\max$), risposta pressoria, sensibilità insulinica	Descrive funzione e adattamento.
Biofisico	Impedenza, fase, proprietà meccaniche, flussi	Richiede modelli e assunzioni esplicite.
Comportamentale	Sonno, attività, tempi dei pasti	È parte del fenotipo e contemporaneamente ne modifica altre componenti.

2. Fenotipo, endotipo, biotipo, tratto e biomarcatore

Gran parte della confusione nasce dalla sovrapposizione di termini che rispondono a domande diverse. Il fenotipo descrive una manifestazione o un insieme di manifestazioni; l'endotipo identifica un sottotipo definito da un meccanismo biologico o fisiopatologico. Il biomarcatore è una misura che informa su un processo biologico, patologico o farmacologico e può contribuire a definire un fenotipo o un endotipo senza coincidere con nessuno dei due.

Il termine biotipo viene usato in discipline diverse e non possiede sempre lo stesso significato. In alcuni contesti indica un gruppo biologicamente caratterizzato; in altri funziona come sinonimo generico di costituzione. Per evitare ambiguità conviene dichiarare quali variabili sono state

misurate e con quali criteri un soggetto viene assegnato a una classe. Il termine tratto, infine, indica una caratteristica descrivibile lungo un continuum oppure attraverso categorie definite.

Una stessa manifestazione può nascere da meccanismi differenti

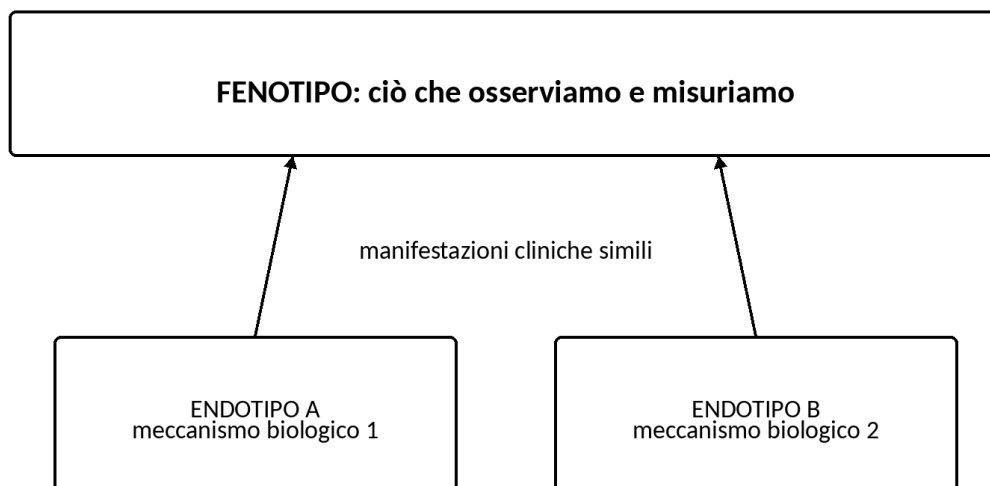


Figura 2. Fenotipo ed endotipo rispondono a domande differenti: il primo descrive ciò che appare o si misura, il secondo cerca il meccanismo che lo genera.

Termine	Domanda principale	Errore frequente
Fenotipo	Che cosa osserviamo o misuriamo?	Trattarlo come una causa.
Endotipo	Quale meccanismo biologico sostiene il quadro?	Presumerlo senza dimostrazione.
Biomarcatore	Quale misura informa sul processo?	Trasformare un singolo valore in diagnosi globale.
Tratto	Come varia una caratteristica?	Forzare un continuum in categorie rigide.
Biotipo	Quale raggruppamento biologico viene proposto?	Usare il termine senza criteri espliciti.

Messaggi chiave — Due pazienti possono condividere lo stesso fenotipo clinico e avere endotipi differenti. La scelta terapeutica diventa più precisa quando il fenotipo è collegato, per quanto possibile, ai meccanismi che lo sostengono.

3. Il fenotipo è dinamico

Le caratteristiche fenotipiche non condividono la stessa scala temporale. Il gruppo sanguigno rimane stabile; la glicemia post-prandiale cambia nell'arco di ore; la composizione corporea evolve con crescita, attività fisica, dieta, malattia e invecchiamento; la funzione autonoma può modificarsi



già durante un singolo episodio di stress. Parlare del “fenotipo di una persona” senza precisare il tempo significa quindi perdere una dimensione essenziale dell’osservazione.

La variabilità temporale non rende il fenotipo indefinito. Al contrario, aiuta a separare i tratti persistenti dalle oscillazioni fisiologiche e dalle risposte transitorie. Le misure ripetute permettono di capire se un dato rappresenta una caratteristica stabile, una risposta al contesto oppure un cambiamento che merita approfondimento. In molti casi la traiettoria racconta più del valore isolato.

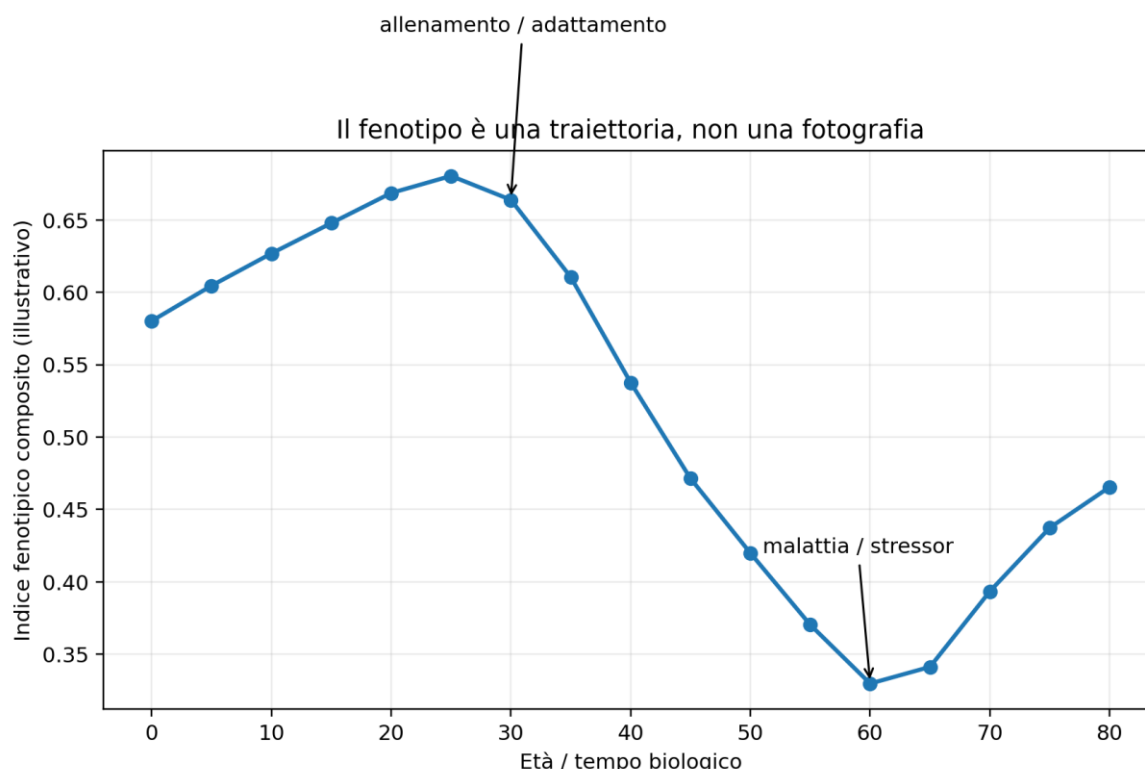


Figura 3. Una caratteristica fenotipica può cambiare lungo la vita e può deviare temporaneamente in risposta ad allenamento, malattia, farmaci o altri stressor. Il grafico è illustrativo.

Fermati un attimo — Definire un soggetto “infiammatorio”, “insulino-resistente” o “simpaticotonico” sulla base di una singola misurazione può essere fuorviante. La stabilità del tratto, le condizioni della misura e la coerenza con altri dati devono essere verificate.

4. Fenoma, fenomica e deep phenotyping

Il fenoma comprende l’insieme delle caratteristiche fenotipiche di un organismo. La fenomica le studia in modo sistematico e le mette sempre più spesso in relazione con genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica e dati ambientali. Il valore dell’integrazione non dipende dal numero di variabili raccolte bensì dalla capacità di ricondurle a una domanda biologica o clinica precisa.



Deep phenotyping non equivale ad accumulare esami. Significa descrivere con precisione qualità, intensità, distribuzione e andamento dei caratteri che contano davvero nel problema in esame. In alcuni contesti servono tecnologie avanzate; in altri bastano una buona anamnesi, misure ripetute e test funzionali scelti con criterio. La profondità riguarda la qualità della descrizione, non la quantità indiscriminata dei dati.

PARTE II – Come si costruisce un fenotipo

5. Genetica, epigenetica e sviluppo

L'acido desossiribonucleico (DNA) non opera in isolamento. Accessibilità della cromatina, metilazione del DNA, modificazioni istoniche, acidi ribonucleici (RNA) non codificanti e altri sistemi di regolazione modulano i programmi genetici utilizzati da una cellula. Questi processi partecipano sia alla differenziazione sia alla risposta all'ambiente. Sul piano clinico vanno evitati due estremi: il determinismo genetico e l'idea opposta che l'epigenetica renda qualunque carattere liberamente modificabile.

La plasticità fenotipica descrive la capacità dell'organismo di produrre risposte differenti in ambienti differenti. Durante lo sviluppo assume particolare rilievo perché alcune finestre sensibili possono lasciare effetti persistenti. Le ipotesi delle developmental origins of health and disease hanno contribuito a mettere a fuoco questo problema; le associazioni epidemiologiche vanno però interpretate con cautela quando confondimento, selezione e misure indirette limitano l'inferenza causale.

Sesso biologico, età e stato ormonale

Sesso biologico, pubertà, gravidanza, menopausa, andropausa e invecchiamento modificano numerosi assi fenotipici. Nel tempo cambiano distribuzione adiposa, massa e forza muscolare, metabolismo osseo, emodinamica, risposta immunitaria e farmacocinetica. Queste variabili non rappresentano semplici "correzioni" statistiche: fanno parte del contesto biologico nel quale il fenotipo viene espresso.

Le grandi fasi della vita richiedono perciò una lettura specifica. Il fenotipo dell'età evolutiva non può essere interpretato con gli stessi criteri dell'adulto; la pubertà ridefinisce i rapporti tra massa grassa e massa magra, sensibilità insulinica e assetto neuroendocrino; la gravidanza introduce adattamenti fisiologici propri; menopausa e andropausa modificano composizione corporea, osso, sonno e regolazione cardiometabolica; la senescenza riduce spesso la riserva funzionale. Tenere conto di queste transizioni aiuta a evitare errori sia diagnostici sia terapeutici.

6. Metabolismo, mitocondri e bioenergetica

Ogni fenotipo clinico poggia su flussi di materia ed energia. L'adenosina trifosfato (ATP), il potenziale redox, la disponibilità di substrati, il traffico lipidico, la sintesi proteica, l'autofagia e il turnover degli organelli partecipano alla capacità di adattamento. I mitocondri occupano una posizione centrale

perché integrano produzione di energia, segnali redox, metabolismo intermedio, apoptosi e comunicazione con il nucleo.

L'espressione "fenotipo mitocondriale" richiede precisione. Affaticamento, intolleranza allo sforzo o ridotta flessibilità metabolica non dimostrano, da soli, una disfunzione mitocondriale primaria. La funzione può essere valutata a livelli diversi, dalla capacità ossidativa sistemica alla respirazione cellulare ex vivo. Quanto più la misura è indiretta, tanto maggiore è la distanza tra il sintomo osservato e il meccanismo che si vuole attribuire.

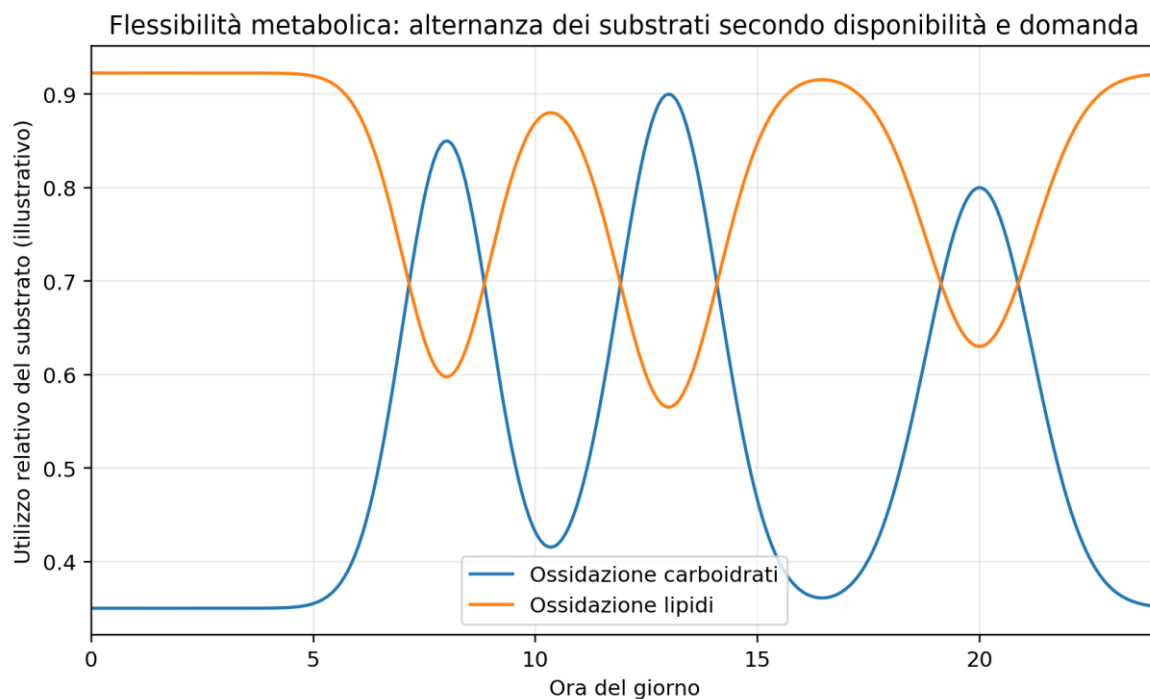


Figura 4. La flessibilità metabolica descrive la capacità di adeguare l'uso dei substrati alla disponibilità di nutrienti e alla richiesta energetica. Le curve sono schematiche e non rappresentano valori clinici reali.

Flessibilità metabolica

La flessibilità metabolica non funziona come un interruttore acceso o spento. Descrive la capacità di modulare l'uso dei substrati in relazione a digiuno, pasto, esercizio e stress, passando in modo appropriato dall'ossidazione lipidica a quella glucidica e viceversa. Una ridotta flessibilità è stata associata a obesità, insulino-resistenza e diabete di tipo 2 ma la sua valutazione dipende dal protocollo utilizzato.

7. Matrice extracellulare, meccano-trasduzione e biofisica

Le cellule vivono in un ambiente fisico oltre che chimico. Rigidità della matrice extracellulare, tensione, compressione, shear stress, geometria, osmolarità, gradienti ionici e potenziale di membrana influenzano la funzione. Integrine, citoscheletro, complessi di adesione e vie meccanosensibili traducono le forze fisiche in segnali biochimici; anche le proprietà del microambiente partecipano quindi alla costruzione del fenotipo tissutale.

Questa prospettiva diventa particolarmente rilevante in muscolo, osso, tessuto connettivo, endotelio e apparato cardiovascolare. L'osso risponde al carico meccanico; il muscolo modifica architettura e capacità metabolica con l'allenamento; l'endotelio percepisce il flusso ematico; la matrice può irrigidirsi durante fibrosi e invecchiamento. Biochimica e biofisica descrivono aspetti diversi dello stesso sistema.

Take home message — Il fenotipo non nasce soltanto da “molecole”. Concentrazioni, flussi, forze, proprietà elettriche e geometria dei tessuti partecipano alla regolazione della funzione biologica.

8. Ambiente, esposoma e microbiota

L'esposoma comprende le esposizioni che accompagnano la vita, dall'ambiente fisico e chimico allo stile di vita e ai fattori sociali. Alimentazione, attività, luce, temperatura, inquinanti, farmaci e infezioni possono modificare la fisiologia direttamente oppure attraverso mediatori metabolici, endocrini e immunitari. L'esposoma interno comprende anche metaboliti e segnali prodotti dall'organismo in risposta alle esposizioni.

Il microbiota si colloca in questa interfaccia. Le comunità microbiche intestinali influenzano disponibilità di metaboliti, integrità della barriera, immunità e parte del metabolismo degli xenobiotici. La variabilità interindividuale è elevata e il concetto di enterotipo rigido è stato progressivamente ridimensionato: in molti dataset emergono gradienti continui più che gruppi nettamente separati. Una classificazione del microbiota, da sola, non giustifica quindi una prescrizione nutrizionale.

9. Sistema nervoso autonomo, stress e ritmi circadiani

Il sistema nervoso autonomo coordina risposte rapide a postura, temperatura, attività, digestione e minacce reali o percepite. Il fenotipo autonomo non si riduce a una semplice opposizione simpatico-parasimpatico: i due rami possono essere modulati in modo indipendente e con differenze tra organi e contesti. Frequenza cardiaca, pressione, variabilità della frequenza cardiaca, risposta ortostatica e sintomi forniscono informazioni complementari.

I ritmi circadiani introducono un'ulteriore dimensione temporale. L'orologio centrale e gli orologi periferici organizzano sonno-veglia, secrezioni ormonali, metabolismo, temperatura e risposta ai pasti. Il cronotipo descrive una preferenza temporale ma non esaurisce il fenotipo circadiano. Lavoro notturno, luce serale, jet lag sociale e distribuzione dei pasti possono creare disallineamento anche in una persona con cronotipo apparentemente definito.

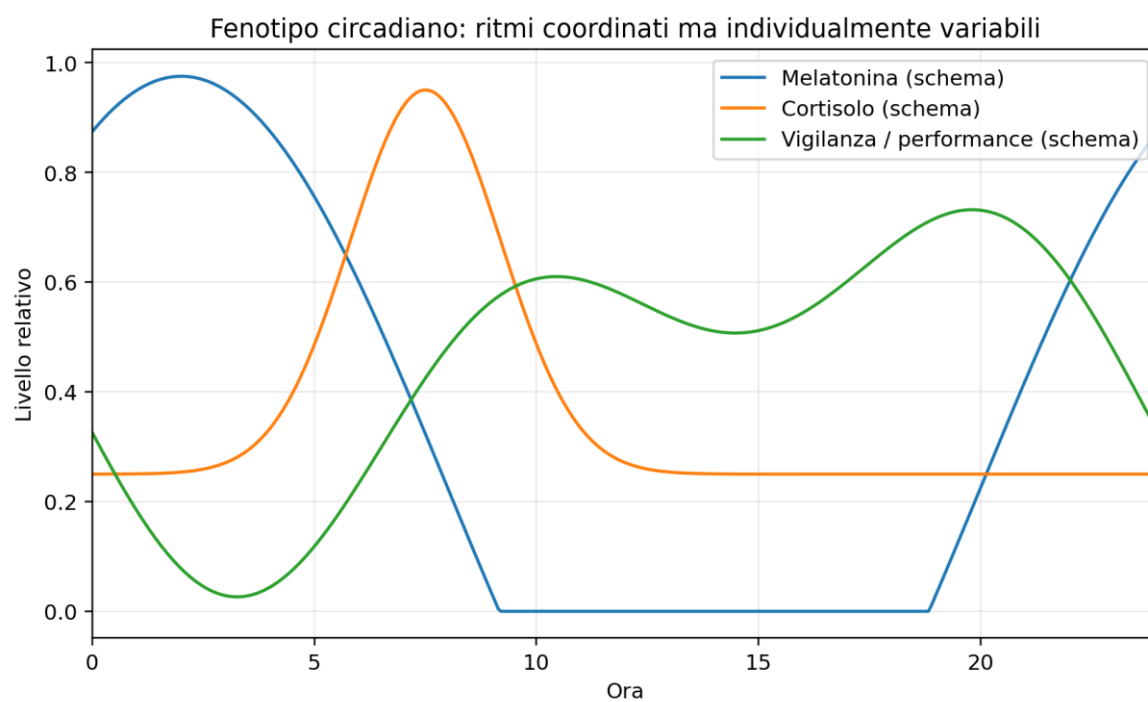


Figura 5. I ritmi biologici sono coordinati ma non identici tra individui. Le curve hanno funzione esclusivamente didattica.

PARTE III – I principali assi fenotipici

Gli assi descritti in questa parte servono a ordinare l'osservazione, non a separare l'organismo in compartimenti indipendenti. Nella persona reale metabolismo, composizione corporea, funzione muscolare, ritmi, sistema nervoso autonomo, immunità e altri domini si influenzano reciprocamente. Il profilo complessivo risulta per questo più informativo di una singola etichetta.

Esempio di profilo fenotipico multidimensionale
(dati puramente illustrativi)

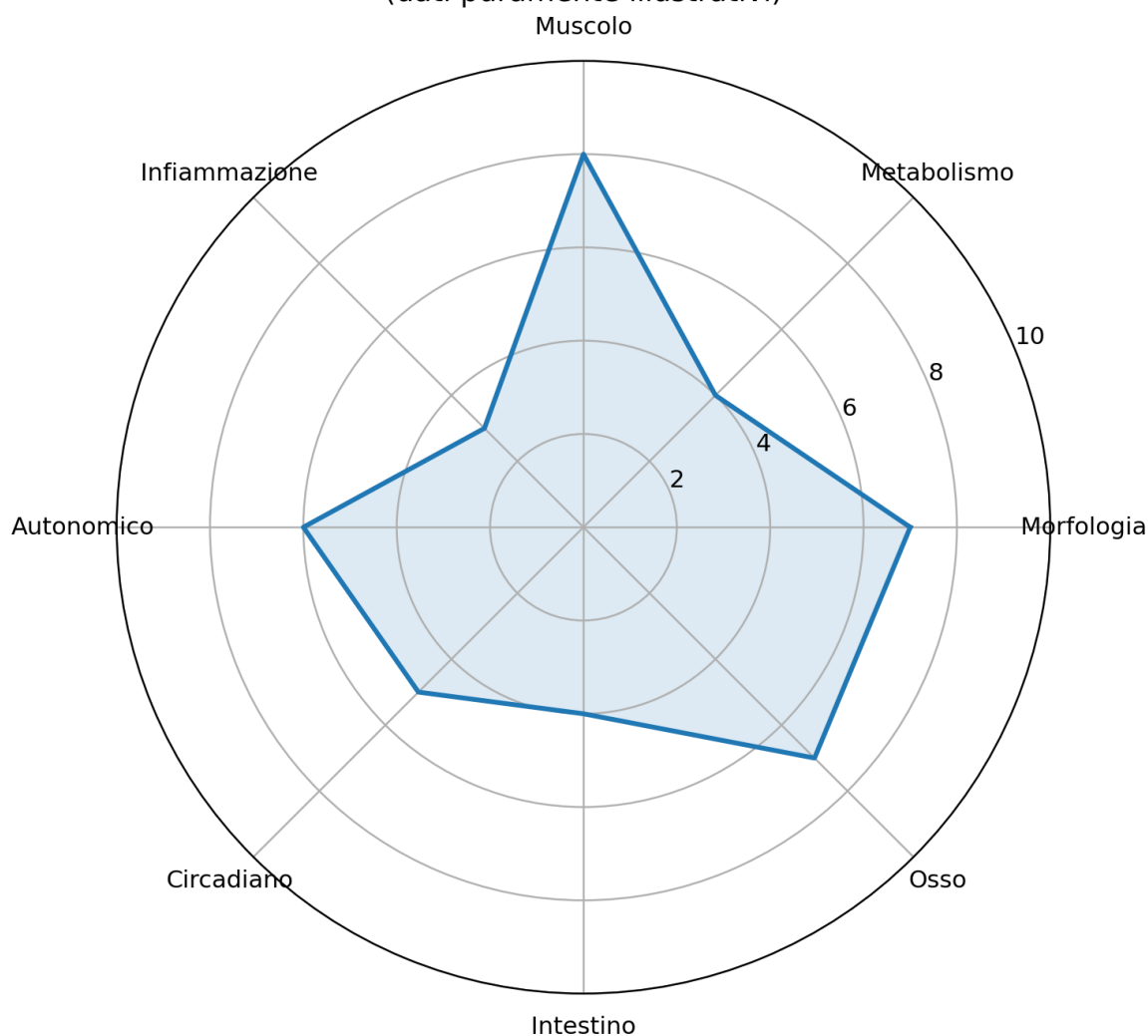


Figura 6. Rappresentazione illustrativa di un profilo multidimensionale. Un grafico radar aiuta a visualizzare differenze relative ma non sostituisce l'interpretazione clinica né rende confrontabili misure con unità differenti.

10. Fenotipo morfologico e composizione corporea

Peso e indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) sono misure utili a livello di popolazione ma descrivono solo in parte il singolo individuo. Due persone con identico BMI possono differire per massa muscolare, adiposità viscerale, tessuto adiposo ectopico, acqua extracellulare, densità ossea

e distribuzione regionale. Quando la domanda clinica lo richiede, il fenotipo corporeo va quindi completato con antropometria, distribuzione dei tessuti e valutazione funzionale.

Circonferenza vita e rapporto vita-altezza aggiungono informazioni sulla distribuzione centrale. L'assorbimetria a raggi X a doppia energia (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA), l'imaging e le altre metodiche di composizione corporea possono approfondire il quadro; la scelta dipende dal problema clinico, dall'accuratezza richiesta e dalla disponibilità. La composizione corporea va comunque letta insieme alla funzione, perché quantità di massa magra e qualità muscolare non sono equivalenti.

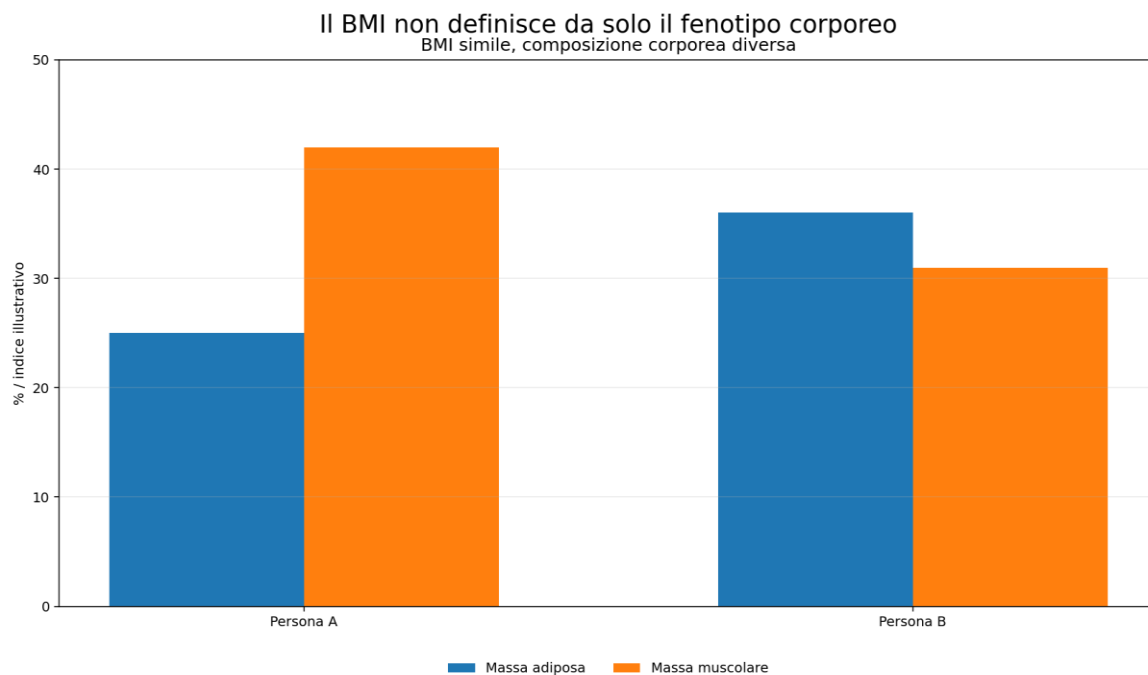


Figura 7. Lo stesso BMI può corrispondere a composizioni corporee differenti. I valori sono puramente illustrativi.

11. Fenotipo adiposo e cardiometabolico

Il tessuto adiposo è un organo endocrino e immunometabolico. Quantità, distribuzione, capacità di espansione, vascolarizzazione, fibrosi e infiltrazione immunitaria concorrono a determinarne l'impatto metabolico. L'adiposità viscerale e quella ectopica, a esempio epatica o intramuscolare, hanno implicazioni differenti rispetto al solo grasso sottocutaneo.

Il concetto di metabolically healthy obesity ha mostrato che il rischio non è distribuito in modo uniforme tra le persone con obesità. "Metabolicamente sano" non equivale però ad assenza di rischio e lo stato può modificarsi nel tempo. La classificazione può essere utile per comprendere eterogeneità e priorità cliniche; diventa fuorviante quando viene usata per negare il rischio associato all'eccesso di adiposità. Nel confronto seguente, BMI indica l'indice di massa corporea (Body Mass Index).

Profilo	Caratteristiche possibili	Interpretazione
Adiposità prevalentemente sottocutanea	Maggiore grasso periferico, marker metabolici relativamente conservati	Rischio non nullo; il contesto e la durata dell'obesità restano importanti.
Adiposità viscerale	Vita elevata, steatosi possibile, trigliceridi e insulino-resistenza più frequenti	Richiede attenzione cardiometabolica anche con BMI moderato.
Obesità sarcopenica	Eccesso adiposo associato a ridotta massa e funzione muscolare	Il consenso della European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) e della European Association for the Study of Obesity (EASO) richiede valutazione della funzione e della composizione corporea.
Normopeso metabolicamente alterato	BMI normale con adiposità centrale o alterazioni metaboliche	Mostra i limiti di classificazioni basate solo sul peso.

12. Fenotipo muscolare e risposta all'esercizio

Il muscolo scheletrico contribuisce alla locomozione, al metabolismo glucidico, all'ossidazione dei substrati, alla termogenesi e alla comunicazione endocrina attraverso le miochine. Massa, forza, potenza, resistenza, qualità contrattile, composizione delle fibre e capacità ossidativa descrivono aspetti diversi. Una persona può conservare una massa relativamente buona e avere forza ridotta oppure mostrare buona forza con scarsa capacità aerobica.

La risposta all'allenamento varia tra individui e, nello stesso individuo, tra outcome differenti. La precision exercise medicine studia le componenti genetiche, ormonali, circadiane, nutrizionali e comportamentali di questa variabilità. Le etichette "responder" e "non-responder" vanno tuttavia usate con cautela, perché errore di misura, aderenza, dose reale e variabilità intraindividuale possono creare differenze soltanto apparenti.

Fermati un attimo — Una mancata variazione di massimo consumo di ossigeno (VO₂max) non dimostra che l'esercizio "non funziona". Pressione, sensibilità insulinica, forza, composizione corporea, benessere e capacità funzionale possono rispondere in modo indipendente.

13. Fenotipo glucidico-insulinico e fenotipo lipidico

La glicemia a digiuno fotografa una sola condizione fisiologica. Insulina, risposta post-prandiale, produzione epatica di glucosio, captazione muscolare e secrezione beta-cellulare possono divergere molto prima che compaia un'iperglicemia persistente. Il fenotipo glucidico-insulinico va quindi

descritto con misure proporzionate al rischio e alla domanda clinica, evitando sia il sottoutilizzo sia l'eccesso diagnostico.

Anche il profilo lipidico è multidimensionale. Il colesterolo trasportato dalle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) e ad alta densità (HDL-C), insieme ai trigliceridi, fornisce informazioni fondamentali. Numero e composizione delle lipoproteine, apolipoproteina B (ApoB), lipoproteina(a) [Lp(a)], distribuzione dei trigliceridi e contesto infiammatorio possono però modificare la stima del rischio. Il fenotipo non sostituisce i target terapeutici validati: aiuta piuttosto a comprendere perché persone con valori simili possano seguire traiettorie differenti.

Nel prospetto seguente, HbA1c indica l'emoglobina glicata; OGTT il test orale di tolleranza al glucosio; CGM il monitoraggio continuo del glucosio; ALT l'alanina aminotransferasi; AST l'aspartato aminotransferasi; GGT la gamma-glutamyl transferasi. La sigla non-HDL-C indica il colesterolo non-HDL.

Asse	Misure di base	Approfondimenti selettivi
Glucidico	Glicemia, HbA1c	OGTT, insulina, CGM in indicazioni appropriate, indici dinamici.
Lipidico	LDL-C, HDL-C, trigliceridi	ApoB, non-HDL-C, Lp(a), imaging del rischio quando indicato.
Epatico	ALT, AST, GGT	Imaging e marker di fibrosi nel sospetto di steatosi/metabolic dysfunction.
Post-prandiale	Sintomi e contesto del pasto	Curve glicemiche/lipidiche in protocolli specifici, non come routine universale.

14. Fenotipo mitocondriale, redox e infiammatorio

Metabolismo ossidativo e risposta redox sono strettamente collegati. Le specie reattive dell'ossigeno non sono soltanto prodotti dannosi: partecipano anche alla segnalazione e all'adattamento. Il problema emerge quando produzione, compartimentalizzazione e sistemi antiossidanti perdono equilibrio. Un principio analogo vale per l'infiammazione: la risposta acuta è essenziale, mentre un'attivazione persistente di basso grado può accompagnare obesità viscerale, invecchiamento e numerose patologie croniche.

Un "fenotipo infiammatorio" non può essere definito da un singolo valore di proteina C-reattiva (PCR). Quando necessario, la misura va ripetuta e letta insieme a quadro clinico, infezioni recenti, composizione corporea, farmaci e comorbidità. Biomarcatori più sofisticati possono essere utili in ricerca o in contesti selezionati ma la loro disponibilità, da sola, non aumenta necessariamente la qualità della decisione.



15. Fenotipo endocrino e neuroendocrino

Gli ormoni agiscono all'interno di reti e assi di feedback. Una concentrazione isolata può essere poco informativa se non si considerano orario, proteine leganti, pulsatività, fase del ciclo, stato nutrizionale, farmaci e funzione degli organi bersaglio. Il fenotipo endocrino riguarda quindi la relazione tra secrezione, trasporto, conversione periferica, recettori e risposta tissutale.

Il principio è particolarmente rilevante per tiroide, gonadi, asse ipotalamo-ipofisi-surrene e metabolismo minerale. La stessa concentrazione di un ormone può associarsi a manifestazioni differenti perché cambiano sensibilità recettoriale, disponibilità dei cofattori, metabolismo locale e stato dei tessuti. La clinica deve restare ancorata a intervalli validati e linee guida; la fisiologia aiuta a leggere l'eterogeneità che rimane all'interno di quei riferimenti.

16. Fenotipo autonomico, circadiano e del sonno

Pressione, frequenza cardiaca, risposta ortostatica, termoregolazione, motilità gastrointestinale e qualità del sonno mostrano quanto sistema autonomo, sistema endocrino e ritmi circadiani siano interdipendenti. Un quadro con tachicardia mattutina, sonno frammentato e iperreattività allo stress può apparire "simpaticotonico" ma l'etichetta non deve sostituire la ricerca delle cause: apnea del sonno, farmaci, alterazioni tiroidee, anemia, disidratazione e altre condizioni possono produrre manifestazioni sovrapponibili.

Il cronotipo è utile per descrivere le preferenze temporali ma non basta a definire il trattamento. Orari di luce, attività, pasti, sonno e lavoro devono essere valutati insieme. La crononutrizione acquista significato quando migliora l'allineamento tra comportamento e fisiologia, non quando impone orari uguali a tutti.

17. Fenotipo intestinale e microbiotico

Frequenza dell'alvo, consistenza delle feci, dolore, gonfiore, tolleranza alimentare, transito e risposta ai pasti compongono il fenotipo intestinale clinico. Il microbiota aggiunge una dimensione biologica ma la relazione è bidirezionale: dieta, farmaci, transito, età e malattia modificano la comunità microbica e la comunità, a sua volta, modifica metaboliti e segnali per l'ospite.

La tentazione di classificare una persona sulla base di un singolo test del microbiota è forte. Molte applicazioni commerciali tuttavia superano ancora la capacità interpretativa disponibile. Diversità, composizione e funzione possono offrire indizi; il significato clinico richiede standardizzazione, popolazioni di riferimento appropriate e una domanda precisa. Il microbioma appartiene al fenotipo esteso, non costituisce una nuova astrologia biologica.

18. Fenotipo cardiovascolare

Il sistema cardiovascolare offre un esempio chiaro di fenotipo multidimensionale. Pressione arteriosa, rigidità vascolare, funzione endoteliale, frequenza cardiaca, capacità aerobica, rimodellamento cardiaco, aterosclerosi subclinica e risposta all'esercizio possono seguire traiettorie

differenti. Una pressione normale non esclude il rischio; allo stesso modo, un singolo valore elevato non definisce da solo un fenotipo ipertensivo stabile.

La stratificazione del rischio rimane fondata su strumenti validati e linee guida. Il fenotipo aggiunge contesto: obesità viscerale, diabete, funzione renale, fumo, lipoproteina(a) [Lp(a)], storia familiare, fitness cardiorespiratorio e sonno possono modificare sensibilmente la prognosi. Non occorre costruire un nuovo punteggio universale; occorre capire quali determinanti pesano maggiormente nella singola persona.

19. Fenotipo osseo, connettivale e biomeccanico

Densità minerale ossea, microarchitettura, turnover, massa muscolare, equilibrio, geometria del segmento e qualità del tessuto connettivo contribuiscono insieme alla resistenza meccanica e al rischio di frattura. La densitometria è fondamentale ma non esaurisce il fenotipo osseo. Età, ormoni, vitamina D, disponibilità energetica, proteine, attività fisica e farmaci partecipano alla traiettoria.

Sul piano biomeccanico, struttura e funzione vanno considerate in relazione. Postura e movimento emergono dall'interazione tra sistema nervoso, tessuti connettivi, muscoli, vincoli articolari, gravità e ambiente. Le classificazioni morfologiche possono descrivere pattern utili ma non permettono di dedurre automaticamente dolore, causa o trattamento. Il fenotipo biomeccanico va verificato con misure funzionali e con la risposta all'intervento.

20. Fenotipo cognitivo, comportamentale e dell'invecchiamento

Prestazioni cognitive, memoria, velocità di elaborazione, tono dell'umore, motivazione e comportamento risentono di sonno, stato metabolico, farmaci, attività, contesto sociale e patologie. Il confine tra fenotipo biologico e comportamento non è netto: il comportamento modifica la biologia e la biologia, a sua volta, modifica la probabilità di determinati comportamenti.

L'invecchiamento rende particolarmente evidente il carattere integrato del fenotipo. Due persone della stessa età anagrafica possono differire molto per forza, riserva cardiorespiratoria, composizione corporea, metabolismo, funzione cognitiva e vulnerabilità. I biomarcatori di età biologica sono promettenti ma nessun singolo "clock" rappresenta l'intero organismo. Una lettura clinicamente utile della longevità deve quindi rimanere multidimensionale e ripetuta nel tempo.

PARTE IV – Diagnosi: dal fenotipo apparente al fenotipo profondo

21. La domanda clinica viene prima del test

Il percorso diagnostico dovrebbe partire da una domanda, non da una tecnologia. Quale problema occorre spiegare? Quale rischio va stimato? Quale decisione cambierebbe in presenza di un certo risultato? Le risposte definiscono la profondità necessaria della fenotipizzazione ed evitano che l'esame più sofisticato diventi un fine in sé.

L'anamnesi rimane uno degli strumenti più ricchi del deep phenotyping. Cronologia dei sintomi, variazioni di peso, risposta ai pasti, orari di sonno, lavoro, farmaci, familiarità, attività fisica e storia riproduttiva ricostruiscono una traiettoria biologica che nessun valore isolato può restituire. Gli esami servono poi a verificare, correggere o approfondire le ipotesi emerse.

Dal fenotipo apparente al fenotipo profondo

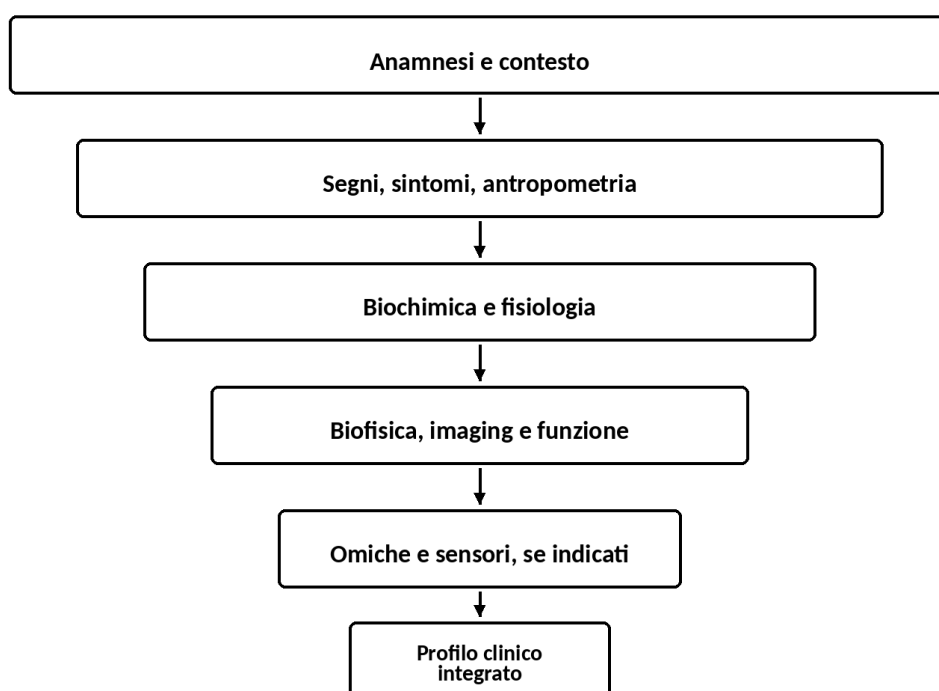


Figura 8. Il deep phenotyping efficace procede dalla domanda clinica verso livelli di misura progressivamente più specifici. Le omiche rappresentano un possibile livello di approfondimento, non un passaggio obbligatorio.

22. Antropometria, composizione corporea e bioimpedenza

L'antropometria è economica, ripetibile e clinicamente utile quando viene eseguita in modo standardizzato. Peso, altezza, circonferenze e variazioni longitudinali precedono spesso interpretazioni più sofisticate. L'assorbimetria a raggi X a doppia energia (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) aggiunge informazioni su massa ossea e composizione; tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica (RM) possono quantificare compartimenti regionali con elevata precisione ma costo e, per la TC, esposizione alle radiazioni ne limitano l'uso di routine.

L'analisi dell'impedenza bioelettrica (BIA) e la spettroscopia di impedenza bioelettrica (BIS) stimano proprietà elettriche e compartimenti corporei attraverso modelli. Resistenza e reattanza sono grandezze misurate; massa magra, massa grassa e acqua intracellulare derivano da equazioni e assunzioni. L'angolo di fase sintetizza la relazione tra resistenza e reattanza ma non va trasformato in un generico "indice di salute cellulare" privo di contesto. Idratazione, frequenza di misura, strumento e popolazione di riferimento condizionano l'interpretazione.

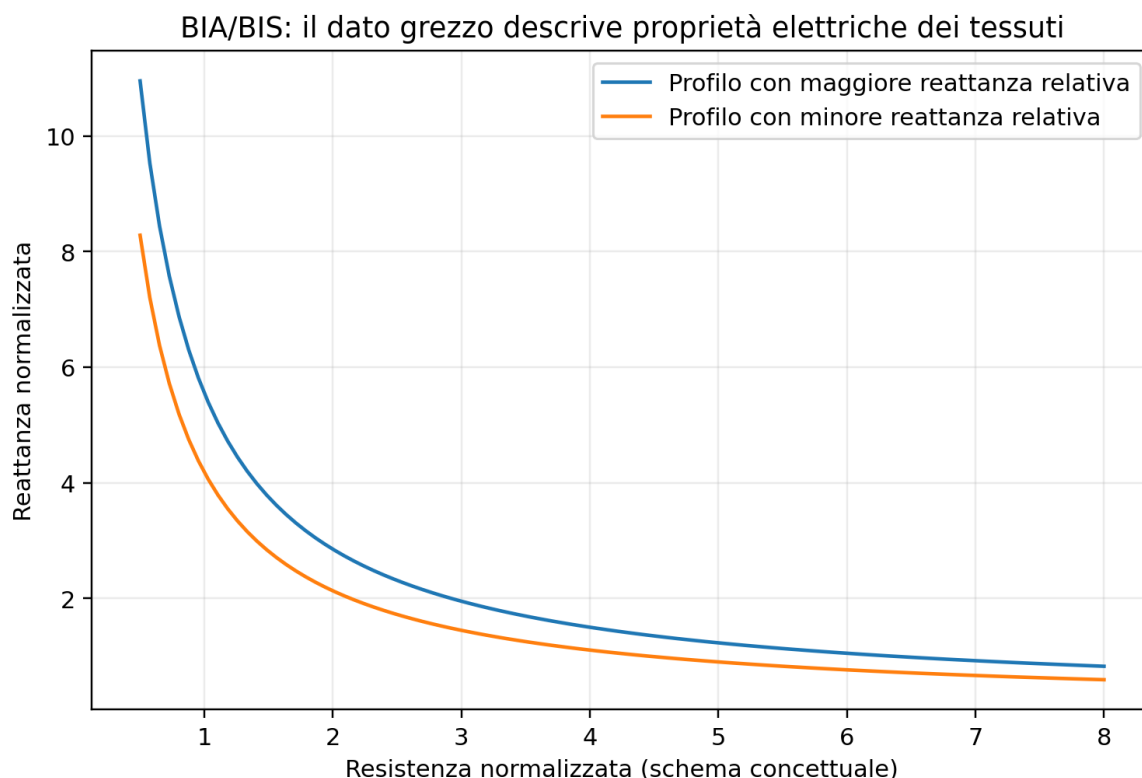


Figura 9. Schema concettuale della relazione tra resistenza e reattanza. La bioimpedenza è informativa quando vengono rispettati modello fisico, standardizzazione e limiti della tecnica.

23. Laboratorio: dal valore isolato al profilo

Il laboratorio traduce processi biologici in numeri ma ogni numero nasce all'interno di una procedura. Prelievo, digiuno, postura, orario, attività precedente, farmaci, fase ormonale, idratazione e metodo analitico possono modificare il risultato prima ancora dell'interpretazione. La qualità della misura fa quindi parte della fenotipizzazione.

I valori acquistano significato quando formano un profilo fisiologicamente coerente. Un valore borderline di emoglobina glicata (HbA1c), a esempio, va letto diversamente in presenza di anemia, alterazioni dell'eritrocita o recente variazione glicemica. Una ferritina elevata può riflettere sovraccarico di ferro oppure infiammazione. Ormone tireostimolante (TSH), tiroxina libera (FT4) e quadro clinico richiedono una lettura congiunta. L'interpretazione fenotipica costruisce ipotesi da verificare; non assegna una causa a ogni numero.

24. Imaging, funzione e provocazione fisiologica

Molte differenze fenotipiche emergono soltanto quando il sistema viene sollecitato. Test da sforzo, test orale di tolleranza al glucosio (OGTT), ortostatismo, dinamometria, spirometria con broncodilatazione e altre prove funzionali mostrano riserva e capacità di adattamento. Un valore basale normale può coesistere con una risposta anomala allo stress fisiologico; viceversa, un valore basale borderline può cambiare quando la condizione di misura viene controllata.

L'imaging aggiunge informazioni strutturali. Ecografia, assorbimetria a raggi X a doppia energia (DEXA), risonanza magnetica (RM), tomografia computerizzata (TC) e tecniche vascolari vanno integrate con la funzione. Aterosclerosi subclinica, steatosi epatica, distribuzione adiposa e qualità muscolare possono modificare la stratificazione del rischio anche in presenza di marker ematici relativamente rassicuranti.

25. Omiche, sensori e fenotipo digitale

Genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica permettono di osservare livelli della biologia un tempo inaccessibili. La loro forza cresce quando i dati vengono integrati e collegati a fenotipi clinicamente ben definiti. La debolezza emerge quando un'associazione statistica viene trattata come un meccanismo oppure quando la popolazione di riferimento non rappresenta il paziente osservato.

Sensori indossabili e dispositivi domestici permettono di seguire il fenotipo nel tempo: attività, frequenza cardiaca, sonno, temperatura, pressione e glucosio possono essere campionati ripetutamente. La grande quantità di dati rende però ancora più importanti qualità del segnale, validazione del dispositivo e definizione degli endpoint. Un tracciato continuo non è, per questo solo motivo, più affidabile di una misura clinica standardizzata.

Messaggi chiave — La profondità della fenotipizzazione deve essere proporzionata alla domanda. L'esame più sofisticato non è necessariamente quello che aggiunge più informazione utile.

26. Integrare senza confondere

Integrare dati eterogenei richiede alcune distinzioni nette: misura diretta e stima, associazione e causalità, dato validato e dato esplorativo. Se questa gerarchia viene persa, la medicina integrata rischia di diventare un contenitore nel quale ogni informazione riceve lo stesso peso. Quanto maggiore è la complessità, tanto più deve essere chiaro il livello delle evidenze.

Grafici radar, heatmap e altre rappresentazioni multidimensionali possono facilitare il monitoraggio ma non devono generare punteggi compositi arbitrari. Ogni asse deve dichiarare unità, intervalli e significato. La visualizzazione sostiene il ragionamento; non crea una nuova misura biologica.

Molti caratteri fenotipici sono continui: le soglie sono strumenti clinici, non confini naturali

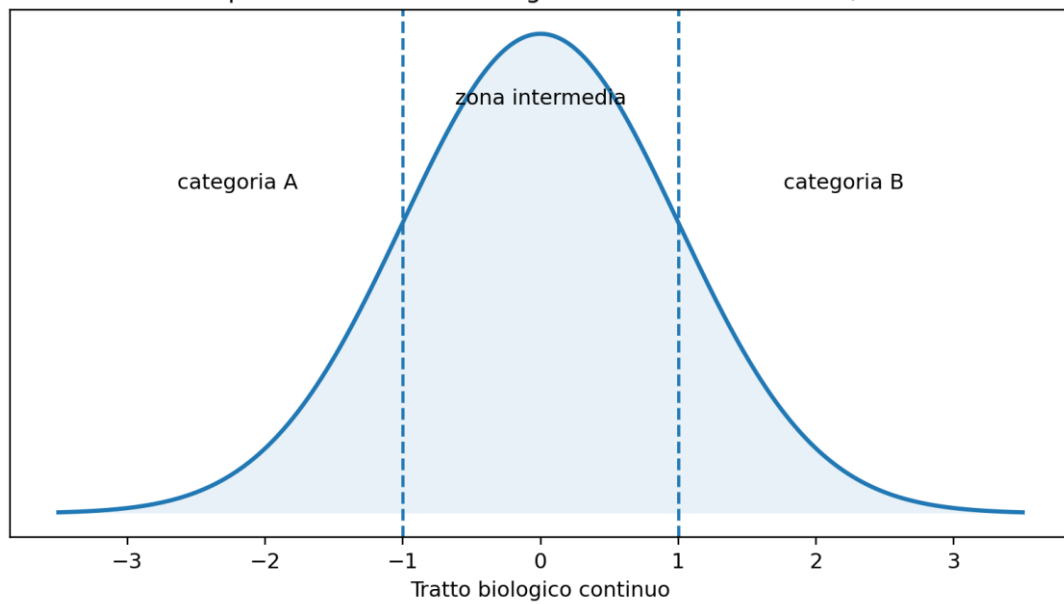


Figura 10. Molti tratti biologici sono continui. Le soglie diagnostiche hanno valore operativo ma non sempre corrispondono a discontinuità naturali della biologia.

PARTE V – Fenotipo, malattia e rischio

27. La stessa diagnosi non descrive la stessa persona

La diagnosi nosologica rimane indispensabile perché definisce quadri clinici, prognosi e terapie validate. La lettura fenotipica non la sostituisce: aggiunge l'eterogeneità che una categoria diagnostica, per sua natura, non può contenere interamente. Età, durata della malattia, composizione corporea, comorbidità, risposta ai farmaci, stile di vita, funzione renale e capacità fisica possono modificare rischio e risposta all'intervento anche all'interno della stessa diagnosi.

In alcune aree la ricerca sugli endotipi prova a distinguere meccanismi differenti dietro manifestazioni cliniche simili. Asma, artriti, diabete e tumori mostrano quanto questa eterogeneità possa essere rilevante. La traduzione clinica è già consolidata in alcuni contesti e rimane sperimentale in altri; l'utilità va valutata malattia per malattia.

Nella figura seguente la sigla SNA indica il sistema nervoso autonomo.

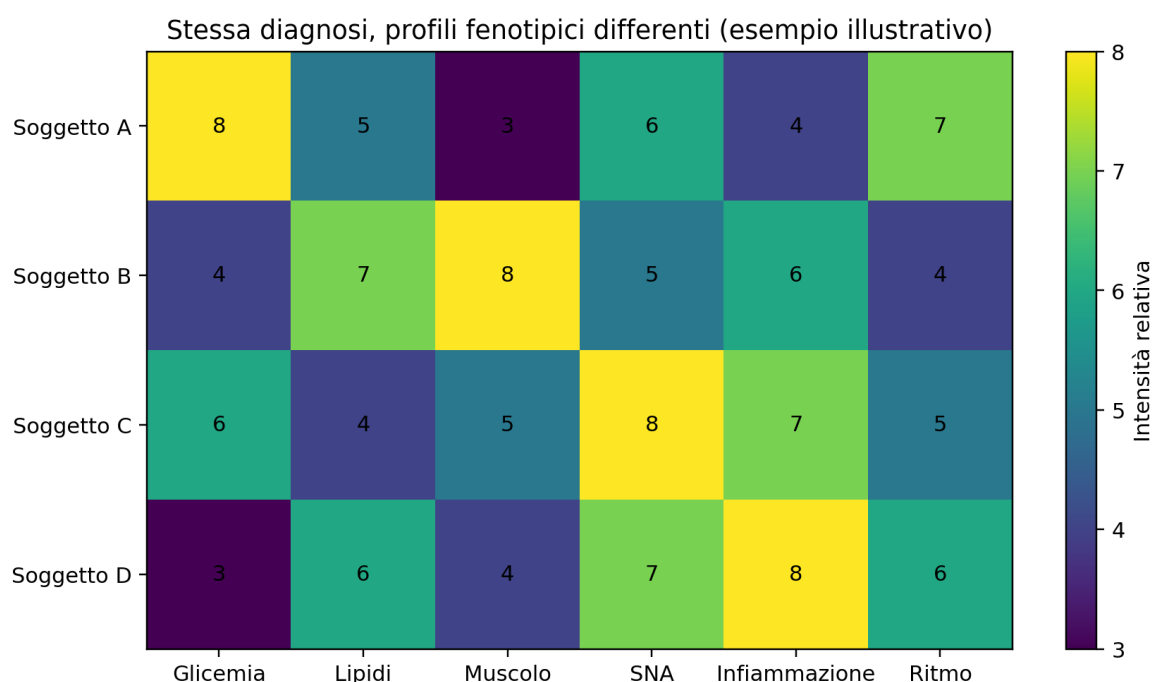


Figura 11. Quattro persone con la stessa diagnosi possono presentare configurazioni diverse dei principali assi fenotipici. I numeri sono illustrativi e non costituiscono uno score clinico.

28. Obesità: un modello di eterogeneità fenotipica

L'obesità mostra con particolare chiarezza i limiti delle classificazioni semplici. L'indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) descrive la relazione peso-altezza ma non informa direttamente sulla distribuzione del grasso, sulla funzione muscolare, sulla steatosi o sul rischio individuale. Il fenotipo cardiometabolico dipende anche dalla capacità del tessuto adiposo di immagazzinare lipidi senza eccessiva ectopia, dall'infiammazione, dalla sensibilità insulinica e dalla fitness.



L'obesità sarcopenica modifica ulteriormente il quadro. Il consenso della European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) e della European Association for the Study of Obesity (EASO) richiede, per diagnosi e stadiazione, la presenza sia di eccesso adiposo sia di ridotta massa e funzione muscolare. Questa condizione mostra bene perché due persone con lo stesso BMI possano avere prognosi e bisogni di esercizio profondamente differenti.

Take home message — Nel paziente con obesità la domanda non è soltanto “quanto pesa?” ma dove si trova il tessuto adiposo, quale funzione mantiene il muscolo, quale rischio metabolico è presente e come il profilo cambia nel tempo.

29. Prediabete e diabete: oltre la glicemia

Prediabete e diabete di tipo 2 comprendono combinazioni differenti di alterazioni della secrezione insulinica, sensibilità epatica e muscolare, funzione del tessuto adiposo e risposta post-prandiale. Il valore glicemico definisce la diagnosi secondo criteri standardizzati; il fenotipo aiuta invece a leggere il percorso fisiopatologico e a scegliere priorità complementari, come riduzione del grasso viscerale, aumento della massa e della funzione muscolare, distribuzione dei carboidrati, timing dei pasti e attività dopo il pasto.

La medicina di precisione metabolica non giustifica l'abbandono delle linee guida né la sostituzione di farmaci efficaci con strategie non validate. Può invece migliorare la scelta degli interventi aggiuntivi e l'aderenza, rendendo espliciti il parametro da modificare e il tempo previsto per la rivalutazione.

30. Menopausa, invecchiamento e fenotipi di transizione

Menopausa e invecchiamento non sono malattie ma transizioni che coinvolgono numerosi sistemi. La riduzione estrogenica può influenzare termoregolazione, metabolismo osseo, distribuzione adiposa, sonno e rischio cardiometabolico. Nello stesso periodo cambiano spesso attività fisica, massa muscolare, stress e terapie. Attribuire ogni variazione a un singolo ormone riduce eccessivamente la complessità di un processo sistemico.

La valutazione fenotipica permette di distinguere sintomi vasomotori, rischio osseo, adiposità centrale, perdita di forza, alterazioni del sonno e rischio cardiovascolare. Le terapie ormonali, quando indicate, vanno inserite in una valutazione clinica individuale di benefici e rischi. Nutrizione, esercizio, sonno e altri interventi non sono alternative automatiche alla terapia medica: fanno parte, quando appropriato, di una strategia integrata.

31. Infiammazione cronica e fragilità sistemica

L'infiammazione cronica di basso grado attraversa numerosi fenotipi ma non costituisce una spiegazione universale. Adiposità viscerale, infezioni, malattie autoimmuni, periodontite, fumo, sonno insufficiente e sedentarietà possono contribuire con pesi differenti. La ricerca delle cause



deve precedere qualunque tentativo di “spegnere l’infiammazione” attraverso un elenco di integratori.

Con l’età può emergere un fenotipo di fragilità nel quale ridotta riserva muscolare, disfunzione immunitaria, anemia e malattie croniche si potenziano a vicenda. La lettura fenotipica aiuta a riconoscere i nodi modificabili senza attribuire l’intero quadro a un solo meccanismo.

PARTE VI – Fenotipo e medicina integrata

32. Dalla classificazione alla decisione

Una classificazione acquista valore clinico quando modifica una decisione. Dopo aver descritto il fenotipo occorre distinguere componenti modificabili, rischi immediati, aspetti che richiedono terapia medica e fattori sui quali può intervenire lo stile di vita. Una gerarchia esplicita evita che la personalizzazione diventi una somma di interventi simultanei impossibili da valutare.

La medicina integrata rimane coerente quando combina strumenti con livelli di evidenza differenti dichiarandone il peso. Terapia farmacologica, nutrizione, exercise physiology, riabilitazione, sonno e nutraceutica possono coesistere nello stesso programma. Integrazione non significa equivalenza: un trattamento efficace su endpoint clinici validati non va posto sullo stesso piano di un intervento biologicamente plausibile ma ancora non validato.

La medicina personalizzata è un processo iterativo

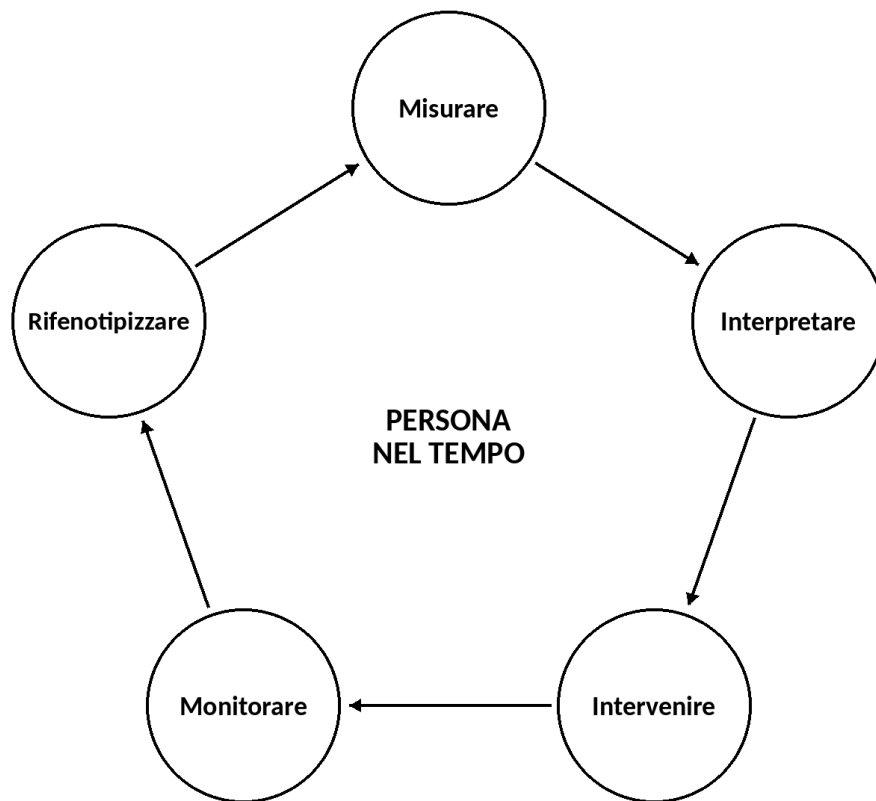


Figura 12. La personalizzazione è un ciclo: misurare, interpretare, intervenire, monitorare e rifenotipizzare.

33. Nutrizione e crononutrizione

La risposta a una dieta dipende da fabbisogno energetico, composizione corporea, sensibilità insulinica, preferenze, microbiota, sonno, farmaci, attività fisica e aderenza. La precision nutrition studia in che misura queste differenze possano guidare prescrizioni più efficaci. Alcune applicazioni sono promettenti, soprattutto quando la personalizzazione si basa su fenotipi cardiometabolici e risposte post-prandiali; molte altre richiedono ancora validazione prospettica.

Il timing dei pasti introduce la dimensione circadiana. In generale la fisiologia metabolica tende a gestire meglio l'energia nella fase attiva ma lavoro, cronotipo, terapia e attività fisica modificano il contesto. La crononutrizione deve rispettare sia i ritmi biologici sia la sostenibilità. Un piano perfetto sulla carta che non può essere mantenuto non è realmente personalizzato.

34. Exercise physiology e dose individuale

L'esercizio è uno degli strumenti più efficaci per modificare il fenotipo. Resistenza, forza, potenza, equilibrio e mobilità producono adattamenti differenti. La prescrizione dovrebbe specificare



frequenza, intensità, durata, volume, recupero e progressione; dovrebbe inoltre considerare età, patologie, farmaci, dolore, capacità iniziale e obiettivi.

Il fenotipo muscolare e cardiometabolico suggerisce le priorità ma l'allenamento resta un processo da verificare sul campo: si definisce una dose, si osserva la risposta e si modifica il programma. Spesso la personalizzazione nasce meglio da questo ciclo che dalla previsione genetica della risposta. Aderenza e progressione del carico hanno un peso clinico decisivo.

35. Nutraceutica, fitoterapia e farmacologia

L'uso di nutraceutici può essere razionale quando esistono un obiettivo definito, una dose plausibile, una valutazione di sicurezza e un parametro di monitoraggio. Il fenotipo non deve diventare la giustificazione per combinazioni estese di prodotti. Interazioni con farmaci, funzione epatica o renale, allergie, gravidanza e qualità del preparato rimangono aspetti essenziali.

La farmacologia rappresenta spesso il livello di intervento con le evidenze più solide per la riduzione del rischio o la cura di una malattia. Fenotipo ed endotipo possono contribuire alla scelta del farmaco, della dose e del monitoraggio. La medicina integrata non ha come obiettivo astratto quello di "ridurre i farmaci": deve utilizzare ogni strumento nella misura in cui migliora il rapporto beneficio-rischio della persona.

Fermati un attimo — La personalizzazione non rende automaticamente corretto un intervento. Un trattamento deve rimanere biologicamente plausibile, clinicamente indicato, sicuro e monitorabile.

Fenotipi di risposta terapeutica

Soggetti apparentemente simili possono rispondere in modo diverso allo stesso intervento. Una dieta ipocalorica, un protocollo di forza, un farmaco ipolipemizzante o un nutraceutico possono produrre effetti differenti in relazione a sensibilità insulinica, funzione tiroidea, stato infiammatorio, massa muscolare, distribuzione adiposa, cronotipo, microbiota, farmacocinetica, aderenza e terapie concomitanti. Il fenotipo di risposta terapeutica descrive quindi probabilità e qualità della risposta; non promette una previsione assoluta. Questa impostazione evita sia il trattamento identico per tutti sia l'illusione della terapia "perfetta" dedotta da un solo test.

Farmacogenetica, farmacogenomica e fenocconversione

Farmacogenetica e farmacogenomica studiano il contributo della variabilità genetica alla risposta ai farmaci. Il genotipo non esaurisce però il fenotipo metabolizzatore reale. La fenocconversione descrive la situazione nella quale fattori acquisiti, a esempio farmaci concomitanti che inibiscono o inducono enzimi metabolizzanti, infiammazione, età o condizioni d'organo, modificano l'attività metabolica attesa dal genotipo. Può quindi comparire una discordanza tra fenotipo previsto e

fenotipo osservato; la personalizzazione farmacologica richiede per questo di integrare genetica, terapie concomitanti e stato clinico.

36. Monitoraggio e rifenotipizzazione

Ogni intervento modifica il sistema e può spostare le priorità. La perdita di grasso viscerale associata a un aumento della forza cambia il profilo di partenza; la correzione di un ipotiroidismo può modificare frequenza cardiaca, transito intestinale e fabbisogno energetico; il miglioramento del sonno può riflettersi su appetito, pressione e recupero. Il programma va quindi ricalibrato sul fenotipo che emerge.

Il monitoraggio dovrebbe concentrarsi su pochi endpoint coerenti con l'obiettivo. Peso, circonferenza vita, forza, pressione, laboratorio e sintomi sono sufficienti in molti contesti. Le misure avanzate hanno senso quando riducono l'incertezza o cambiano una decisione. Un protocollo che produce decine di numeri senza stabilire in anticipo come interpretarli genera dati, non medicina di precisione.

Resilienza fenotipica

La resilienza fenotipica esprime la capacità dell'organismo di mantenere o recuperare l'omeostasi dopo uno stress metabolico, infiammatorio, emotivo, meccanico o infettivo. In pratica clinica si osserva nella rapidità di recupero, nella stabilità dei parametri, nella tolleranza allo sforzo, nella qualità del sonno e nella variabilità dei sintomi dopo una perturbazione. Due individui possono presentare valori simili a riposo e differire profondamente nella capacità di recupero. Il monitoraggio dovrebbe quindi considerare non soltanto i livelli basali ma anche il modo in cui il sistema reagisce e si riassetta nel tempo.

PARTE VII – Errori, miti e classificazioni da rivedere

37. Ectomorfo, mesomorfo ed endomorfo

I somatotipi storici hanno avuto valore descrittivo e hanno contribuito allo studio della forma corporea ma vengono spesso utilizzati oltre i loro limiti. La forma non determina in modo rigido metabolismo, personalità, dieta ideale o capacità di allenamento. Una persona può presentare caratteristiche morfologiche intermedie e modificare in modo rilevante composizione e funzione con crescita, allenamento, malattia o variazioni ormonali.

Ectomorfo, mesomorfo ed endomorfo possono sopravvivere come descrittori sintetici quando il loro significato viene dichiarato con chiarezza. Non dovrebbero però diventare categorie biologiche totali. Oggi la valutazione dispone di misure più informative: distribuzione adiposa, massa e funzione muscolare, fitness, metabolismo e parametri clinici.

38. Fenotipo androide, ginoide e distribuzione adiposa

La distinzione tra distribuzione centrale e periferica del grasso conserva utilità perché la sede dell'adiposità si associa a differenze metaboliche. Il limite emerge quando la geometria esterna viene considerata sufficiente per dedurre il rischio individuale. Circonferenza vita, rapporto vita-altezza, composizione corporea e marker metabolici vanno quindi integrati.

Sesso biologico ed età modificano a loro volta la distribuzione del tessuto adiposo. La menopausa può favorire uno spostamento verso l'adiposità centrale; l'invecchiamento può aumentare il grasso ectopico e ridurre la massa muscolare. La classificazione descrittiva acquista valore quando viene collegata a misure capaci di orientare prevenzione e trattamento.

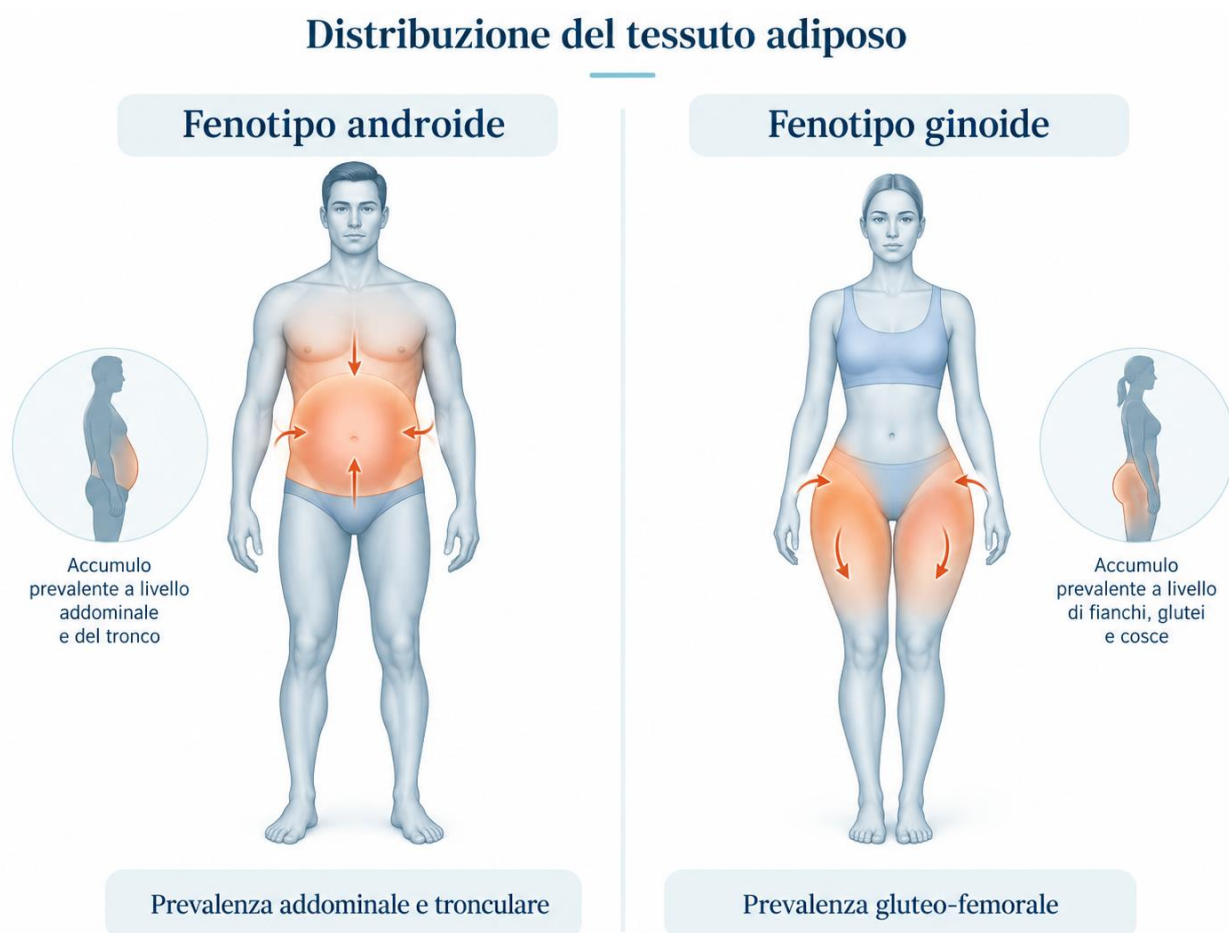


Figura 13. Fenotipi androide e ginoide.

39. “Metabolic types”, diete per fenotipo e test commerciali

Molti programmi commerciali promettono di identificare un “tipo metabolico” e di associarlo a una dieta specifica. Il punto di partenza è reale, perché le risposte individuali variano; il problema nasce



quando questa variabilità viene trasformata in categorie non validate. Una risposta soggettiva a carboidrati o grassi, un questionario oppure poche varianti genetiche non bastano a definire il metabolismo dell'intero organismo.

Una nutrizione personalizzata scientificamente fondata richiede fenotipi misurabili e outcome verificabili. Se una strategia viene scelta perché un soggetto presenta insulino-resistenza muscolare, ipertrigliceridemia o ridotta sazietà, il razionale deve essere esplicito e il risultato deve poter essere monitorato. La categoria è utile soltanto se risulta riproducibile e migliora la decisione rispetto a criteri più semplici.

40. Il singolo biomarcatore non è la persona

La disponibilità di nuovi biomarcatori favorisce un errore ricorrente: attribuire a un numero un significato più ampio di quello validato. Proteina C-reattiva (PCR), omocisteina, ferritina, cortisolo, fase bioimpedenziometrica, variabilità cardiaca e molti altri parametri sono utili in contesti specifici ma nessuno definisce da solo “infiammazione sistemica”, “stress biologico” o “salute cellulare”.

Un biomarcatore va interpretato considerando precisione analitica, variabilità biologica, distribuzione di riferimento, confondenti e capacità di predire un outcome. La combinazione di più marker può migliorare la stima soltanto se il modello è validato. Sommare arbitrariamente valori in uno score produce una sensazione di precisione che non corrisponde necessariamente a maggiore accuratezza.

41. Intelligenza artificiale, clustering e nuovi fenotipi

Machine learning e intelligenza artificiale possono riconoscere pattern in dataset complessi e proporre nuovi cluster fenotipici. Le applicazioni sono promettenti in imaging, cartelle cliniche, multi-omica e monitoraggio digitale. La qualità dei cluster dipende però dai dati di partenza, dalla popolazione, dalle variabili selezionate e dal metodo. Un algoritmo può individuare strutture anche quando il loro significato clinico è debole.

Un nuovo fenotipo computazionale acquista valore quando è riproducibile, interpretabile e associato a un outcome oppure a una decisione clinica. La validazione esterna è essenziale. Se un cluster cambia radicalmente modificando algoritmo o popolazione, è probabile che descriva più una proprietà del dataset che una categoria biologica stabile.

42. Dalla diagnosi della malattia alla diagnosi della persona

La medicina non deve scegliere tra diagnosi della malattia e conoscenza della persona. La prima definisce il quadro nosologico e permette di applicare evidenze costruite su popolazioni; la seconda chiarisce come quel quadro si manifesta nell'individuo concreto. Il fenotipo collega questi due livelli.

La domanda “a quale tipo appartiene?” è troppo povera per descrivere la complessità biologica. Sono più utili altre domande: quali tratti sono presenti? Quali rimangono stabili? Quali possono cambiare? Quali meccanismi sono plausibili? Quali misure li sostengono? Quale intervento può



essere monitorato? Questo modo di procedere riduce il fascino dell'etichetta e migliora la qualità del ragionamento clinico.

Take home message — La persona non “è” un fenotipo. La persona esprime una configurazione fenotipica che cambia nel tempo. Il compito clinico consiste nel descriverla abbastanza bene da prendere decisioni migliori, senza trasformare la complessità in una nuova etichetta.



Casi clinici ragionati

Caso 1 – Stesso indice di massa corporea (BMI), rischio differente

Due uomini di 52 anni presentano un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) di 28 kg/m². Il primo pratica esercizio di forza e attività aerobica, ha circonferenza vita contenuta, buona forza, trigliceridi bassi e normale regolazione glicemica. Il secondo presenta circonferenza vita elevata, steatosi, ipertrigliceridemia, ridotta forza relativa e sonno frammentato. L'etichetta "sovrappeso" descrive entrambi ma non orienta allo stesso modo la priorità clinica.

Nel secondo soggetto emerge un asse adiposo-viscerale e cardiometabolico dominante associato a ridotta funzione muscolare. La strategia deve quindi puntare alla riduzione dell'adiposità centrale, all'aumento della capacità muscolare e al miglioramento del sonno, mentre il rischio cardiovascolare viene gestito secondo linee guida. Il primo soggetto richiede comunque prevenzione ma non lo stesso livello di intervento.

Caso 2 – Glicemia normale, fisiologia diversa

Due donne di 45 anni presentano glicemia a digiuno ed emoglobina glicata (HbA1c) nei limiti. La prima mostra una risposta insulinica contenuta e un ritorno rapido ai valori basali dopo i pasti. La seconda presenta marcata iperinsulinemia post-prandiale, adiposità viscerale crescente e trigliceridi elevati. La glicemia basale, da sola, non distingue le due traiettorie.

Il caso mostra il valore del fenotipo dinamico. Non implica che ogni persona debba misurare l'insulina o utilizzare un sensore continuo; indica piuttosto che, quando il rischio clinico lo giustifica, una provocazione fisiologica può rivelare meccanismi non evidenti a riposo.

Caso 3 – Osteoporosi con fenotipi funzionali differenti

Due donne in post-menopausa hanno T-score simili. La prima conserva buona forza, equilibrio e massa muscolare; la seconda presenta sarcopenia, scarso equilibrio, ridotta attività e deficit nutrizionali. La densità ossea identifica un elemento fondamentale del rischio ma la probabilità di caduta e la capacità di proteggere lo scheletro rimangono differenti.

La terapia dell'osteoporosi deve seguire indicazioni mediche specifiche. Il fenotipo funzionale permette però di aggiungere interventi mirati su forza, equilibrio, apporto proteico e fattori di rischio di caduta. La personalizzazione completa il trattamento, non lo sostituisce.

Caso 4 – Stessa diagnosi, endotipi plausibilmente diversi

Due pazienti presentano lo stesso sintomo principale: uno mostra un pattern prevalentemente infiammatorio, l'altro una disfunzione meccanico-funzionale. Se il sintomo viene considerato un fenotipo sufficiente, entrambi ricevono lo stesso percorso; se l'indagine identifica meccanismi differenti, la strategia può divergere. Il ragionamento endofenotipico è utile quando conduce a ipotesi verificabili, non quando attribuisce meccanismi che non possono essere dimostrati.

Scheda pratica di fenotipizzazione multidimensionale

La scheda seguente non costituisce un protocollo diagnostico universale. È una mappa pensata per evitare che un singolo dominio occupi tutta la valutazione. Le voci vanno selezionate in relazione a età, sesso, storia, sintomi, patologie e obiettivo clinico.

Nella scheda, BMI indica l'indice di massa corporea; BIA l'analisi dell'impedenza bioelettrica; BIS la spettroscopia di impedenza bioelettrica; DEXA l'assorbimetria a raggi X a doppia energia; HbA1c l'emoglobina glicata; OGTT il test orale di tolleranza al glucosio; ECG l'elettrocardiogramma; PCR la proteina C-reattiva; HRV la variabilità della frequenza cardiaca (heart rate variability); VO₂ il consumo di ossigeno.

Dominio	Domande essenziali	Misure possibili
Storia e contesto	Qual è la traiettoria? Quali eventi l'hanno modificata?	Anamnesi, farmaci, familiarità, lavoro, stress, storia ponderale.
Morfologia/composizione	Dove sono massa adiposa e massa muscolare?	BMI, vita, vita/altezza, BIA/BIS, DEXA, imaging selettivo.
Metabolismo	Come vengono gestiti glucosio, lipidi ed energia?	Glicemia, HbA1c, lipidi, insulina/OGTT se indicati, marker epatici.
Muscolo/fitness	Qual è la riserva funzionale?	Forza, sit-to-stand, handgrip, VO ₂ o test submassimale, cammino.
Cardiovascolare	Qual è il rischio e quale la risposta emodinamica?	Pressione, ECG quando indicato, fitness, imaging secondo rischio.
Endocrino	Esistono assi ormonali rilevanti per il quadro?	Test mirati con timing e condizioni appropriate.
Inflammatorio/immunitario	Esiste evidenza persistente e contestualizzata?	PCR e test specifici quando clinicamente indicati.
Ciradiano/sonno	Il comportamento è allineato ai ritmi?	Orari, qualità del sonno, actigrafia o studio del sonno se indicato.
Autonomico	Esistono alterazioni della regolazione?	Pressione/frequenza, ortostatismo, HRV con interpretazione prudente.
Intestinale	Quale pattern di sintomi e transito è presente?	Diario, Bristol, indagini cliniche mirate; microbiota solo con domanda specifica.
Osseo/connettivale	Qual è la riserva meccanica?	DEXA, forza, equilibrio, storia fratture, parametri metabolici ossei.
Cognitivo/comportamentale	Quali fattori influenzano aderenza e funzione?	Screening validati, anamnesi, valutazione specialistica quando necessaria.

Dopo la raccolta dei dati, la sintesi dovrebbe rendere espliciti sei elementi: tratti dominanti; fattori ad alto rischio; meccanismi plausibili ma non ancora dimostrati; fattori modificabili; interventi prioritari; parametri e tempi di monitoraggio. Questa struttura mantiene distinti i dati, la loro interpretazione e le decisioni che ne derivano.

Conclusioni

Il concetto di fenotipo è utile perché mette in relazione livelli diversi della biologia. Diventa fonte di confusione quando una caratteristica osservabile viene trasformata in una categoria totale, un biomarcatore viene scambiato per una diagnosi oppure un cluster statistico viene trattato come un tipo umano stabile.

La medicina personalizzata parte dalla relazione tra misure, storia e meccanismi, non dall'etichetta. Il fenotipo deve essere multidimensionale, temporale e proporzionato alla domanda clinica. La diagnosi nosologica rimane indispensabile; l'endotipo, quando è identificabile, approfondisce il meccanismo; il fenotipo mostra come quel sistema biologico si manifesta in quella persona e in quel momento.

Biochimica, fisiologia e biofisica osservano lo stesso organismo da prospettive complementari. La biochimica descrive molecole e reazioni; la fisiologia descrive funzione e regolazione; la biofisica descrive forze, flussi e proprietà materiali. Nessuna prospettiva è sufficiente da sola. La loro integrazione aiuta a comprendere perché la stessa malattia possa assumere forme differenti e perché lo stesso intervento non produca lo stesso risultato in tutti.

La traduzione pratica consiste nel misurare ciò che serve, interpretare correttamente ciò che si misura, intervenire sui determinanti modificabili e rivalutare nel tempo. In questa prospettiva il fenotipo diventa un linguaggio per rendere la medicina più precisa, non un nuovo sistema di etichette.

La traiettoria temporale completa il quadro clinico. Una fenotipizzazione utile non descrive soltanto come il soggetto appare in un determinato momento: cerca anche di capire in quale direzione si stia muovendo. Un aumento progressivo della circonferenza vita, una lenta riduzione della forza, un peggioramento della qualità del sonno o una maggiore variabilità pressoria possono segnalare una transizione biologica prima della comparsa di una malattia conclamata. La medicina personalizzata non dovrebbe quindi limitarsi a fotografare il fenotipo; dovrebbe seguirne l'evoluzione e riconoscere precocemente gli scostamenti dalla traiettoria più favorevole.

Glossario

Il glossario raccoglie le principali sigle, gli acronimi e i termini tecnici utilizzati nel volume. Le definizioni sono volutamente sintetiche e funzionano come riferimento rapido; il significato clinico completo rimane quello sviluppato nei rispettivi capitoli.

Sigle e acronimi

Sigla	Significato
ALT	Alanina aminotransferasi; enzima utilizzato tra i marker biochimici di danno epatocellulare.
ApoB	Apolipoproteina B; principale proteina strutturale delle lipoproteine aterogene contenenti ApoB.
AST	Aspartato aminotransferasi; enzima presente in più tessuti e utilizzato anche nella valutazione epatica.
ATP	Adenosina trifosfato; principale vettore immediato di energia chimica cellulare.
BIA	Bioelectrical Impedance Analysis, analisi dell'impedenza bioelettrica; tecnica biofisica per misurare resistenza e reattanza e stimare compartimenti corporei mediante modelli.
BIS	Bioelectrical Impedance Spectroscopy, spettroscopia di impedenza bioelettrica; tecnica multifrequenza per caratterizzare l'impedenza e stimare i compartimenti idrici.
BMI	Body Mass Index, indice di massa corporea; rapporto tra peso in chilogrammi e quadrato dell'altezza in metri.
CGM	Continuous Glucose Monitoring, monitoraggio continuo del glucosio mediante sensore.
DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometry, assorbimetria a raggi X a doppia energia; metodica per densità minerale ossea e composizione corporea.
DNA	Acido desossiribonucleico; molecola che contiene l'informazione genetica.
EASO	European Association for the Study of Obesity; società scientifica europea dedicata allo studio dell'obesità.
ECG	Elettrocardiogramma; registrazione dell'attività elettrica cardiaca.
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; società scientifica europea di nutrizione clinica e metabolismo.
FT4	Free thyroxine, tiroxina libera; frazione libera della tiroxina circolante.
GGT	Gamma-glutamyl transferasi; enzima utilizzato nella valutazione epatobiliare.
HbA1c	Emoglobina glicata; biomarcatore che riflette l'esposizione glicemica media delle settimane precedenti, con limiti legati al turnover eritrocitario.
HDL / HDL-C	High-density lipoproteins e colesterolo trasportato nelle HDL.
HRV	Heart Rate Variability, variabilità della frequenza cardiaca; misura della variabilità degli intervalli tra battiti consecutivi.
LDL / LDL-C	Low-density lipoproteins e colesterolo trasportato nelle LDL.
Lp(a)	Lipoproteina(a); particella lipoproteica contenente ApoB legata ad apolipoproteina(a).

Sigla	Significato
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test, test orale di tolleranza al glucosio.
PCR	Proteina C-reattiva; proteina di fase acuta utilizzata come biomcatore infiammatorio. Nel volume non indica la reazione a catena della polimerasi.
RM	Risonanza magnetica; tecnica di imaging priva di radiazioni ionizzanti.
RNA	Acido ribonucleico; famiglia di molecole coinvolte nell'espressione e nella regolazione dell'informazione genetica.
SNA	Sistema nervoso autonomo; componente del sistema nervoso che regola numerose funzioni viscerali e adattative.
TC	Tomografia computerizzata; tecnica di imaging che utilizza radiazioni ionizzanti.
TSH	Thyroid-stimulating hormone, ormone tireostimolante; ormone ipofisario che regola la funzione tiroidea.
VO ₂ max	Massimo consumo di ossigeno; indice della massima capacità aerobica misurata o stimata con protocolli appropriati.

Termini chiave

Termine	Definizione sintetica
Biotipo	Raggruppamento biologico definito mediante criteri espliciti; il termine non ha un significato uniforme in tutte le discipline.
Deep phenotyping	Descrizione fenotipica approfondita e multidimensionale, orientata a caratterizzare con precisione i tratti rilevanti.
Endotipo	Sottotipo definito da un meccanismo biologico o fisiopatologico.
Epistasi	Interazione tra loci genetici nella quale l'effetto di una variante dipende dal contesto genetico.
Espressività variabile	Differente intensità con cui lo stesso carattere si manifesta tra individui che lo esprimono.
Esposoma	Insieme delle esposizioni esterne e interne che accompagnano la vita e interagiscono con la biologia dell'individuo.
Fenocopia	Fenotipo che imita un carattere geneticamente determinato ma deriva prevalentemente da fattori non genetici.
Fenoconversione	Discordanza tra fenotipo farmacometabolico previsto dal genotipo e fenotipo osservato a causa di fattori acquisiti o ambientali.
Fenoma	Insieme delle caratteristiche fenotipiche di un organismo.
Fenomica	Studio sistematico e integrato del fenoma.
Fenotipo	Insieme delle caratteristiche osservabili o misurabili che emergono dall'interazione tra genotipo, regolazione, ambiente, storia biologica e tempo.
Genotipo	Assetto genetico dell'individuo o configurazione genetica considerata rispetto a un determinato locus o insieme di loci.

Termine	Definizione sintetica
Mosaicismo	Coesistenza nello stesso individuo di popolazioni cellulari geneticamente differenti.
Norma di reazione	Intervallo di fenotipi che un genotipo può esprimere in condizioni ambientali differenti.
Penetranza	Proporzione di soggetti portatori di un genotipo che manifesta il carattere associato.
Pleiotropia	Capacità di un gene o di una variante di influenzare più caratteristiche fenotipiche.
Plasticità fenotipica	Capacità dell'organismo di modificare caratteristiche fenotipiche in risposta al contesto e alle esposizioni.
Resilienza fenotipica	Capacità di mantenere o recuperare l'omeostasi dopo una perturbazione.
Tratto	Caratteristica misurabile o descrivibile lungo un continuum o mediante categorie definite.

Bibliografia

- Alberts B, Heald R, Johnson A, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. 7th ed. W.W. Norton & Company; 2022.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174–180. doi:10.1038/nature09944.
- Berry SE, Valdes AM, Drew DA, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nature Medicine*. 2020;26:964–973. doi:10.1038/s41591-020-0934-0.
- Bouchard C, Rankinen T. Individual differences in response to regular physical activity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2001;33:S446–S451.
- Campa F, Coratella G, et al. New bioelectrical impedance vector references and phase angle centile curves in 4,367 adults. *Clinical Nutrition*. 2023;42:1749–1758. doi:10.1016/j.clnu.2023.07.025.
- Chacko BK, Kramer PA, Ravi S, et al. The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. *Clinical Science*. 2014;127:367–373. doi:10.1042/CS20140101.
- Choi Y, et al. Precision Medicine: Disease Subtyping and Tailored Treatment. *Cancers*. 2023;15:3837. doi:10.3390/cancers15153837.
- Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Clinical Nutrition*. 2022;41:990–1000. doi:10.1016/j.clnu.2021.11.014.
- Franks PW, McCarthy MI. Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. *Science*. 2016;354:69–73. doi:10.1126/science.aaf5094.
- Gaetano C, et al. How epigenetics impacts on human diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 2023;114:15–22. doi:10.1016/j.ejim.2023.05.036.
- Gargano MA, Matentzoglou N, Coleman B, et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Research*. 2024;52:D1333–D1346. doi:10.1093/nar/gkad1005.
- Goodpaster BH, Sparks LM. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metabolism*. 2017;25:1027–1036. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.015.
- Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 15th ed. Elsevier; 2026.
- He T, Belouali A, Patricoski J, et al. Trends and opportunities in computable clinical phenotyping: a scoping review. *Journal of Biomedical Informatics*. 2023;140:104335. doi:10.1016/j.jbi.2023.104335.
- Hopkins WG. Individual responses made easy. *Journal of Applied Physiology*. 2015;118:1444–1446. doi:10.1152/jappphysiol.00098.2015.

- Kedia S, et al. Human gut microbiome: a primer for the clinician. *JGH Open*. 2023. doi:10.1002/jgh3.12902.
- Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21:609–624. doi:10.1016/j.jamda.2020.02.027.
- Koren O, Knights D, Gonzalez A, et al. A guide to enterotypes across the human body. *PLoS Computational Biology*. 2013;9:e1002863. doi:10.1371/journal.pcbi.1002863.
- Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*. 2023;186:243–278. doi:10.1016/j.cell.2022.11.001.
- Lukaski HC, Garcia-Almeida JM. Phase angle in applications of bioimpedance in health and disease. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023;24:367–370. doi:10.1007/s11154-023-09799-0.
- McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*. 1998;338:171–179. doi:10.1056/NEJM199801153380307.
- McHill AW, Butler MP. Eating around the clock: circadian rhythms of eating and metabolism. *Annual Review of Nutrition*. 2024;44:25–50. doi:10.1146/annurev-nutr-062122-014528.
- Nelson DL, Cox MM, Hoskins AA. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 8th ed. Macmillan Learning; 2021.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross JM, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336:1262–1267. doi:10.1126/science.1223813.
- Noone J, Mucinski JM, DeLany JP, Sparks LM, Goodpaster BH. Understanding the variation in exercise responses to guide personalized physical activity prescriptions. *Cell Metabolism*. 2024;36:702–724. doi:10.1016/j.cmet.2023.12.025.
- Praget-Bracamontes S, Gonzalez-Arellanes R, Aguilar-Salinas CA, Martagon AJ. Phase angle as a potential screening tool in adults with metabolic diseases in clinical practice: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20:1608. doi:10.3390/ijerph20021608.
- Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*. 2023;19:542–554. doi:10.1038/s41574-023-00853-0.
- Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Human Mutation*. 2012;33:777–780. doi:10.1002/humu.22080.
- Ross R, Goodpaster BH, Koch LG, et al. Precision exercise medicine: understanding exercise response variability. *British Journal of Sports Medicine*. 2019;53:1141–1153. doi:10.1136/bjsports-2018-100328.

- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Sardinha LB, Rosa GB. Phase angle, muscle tissue, and resistance training. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023;24:393–414. doi:10.1007/s11154-023-09791-8.
- Schrader H, et al. Circadian disruption, clock genes, and metabolic health. *Journal of Clinical Investigation*. 2024;134:e170998. doi:10.1172/JCI170998.
- Schulze MB, Stefan N. Metabolically healthy obesity: from epidemiology and mechanisms to clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2024;20:633–646. doi:10.1038/s41574-024-01008-5.
- Shah RR, Smith RL. Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;79(2):222–240. doi:10.1111/bcp.12441.
- Shannon CE, Ni Chathail MB, Mullin SM, et al. Precision nutrition for targeting pathophysiology of cardiometabolic phenotypes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023;24:921–936. doi:10.1007/s11154-023-09821-5.
- Stefan N, Schick F, Haring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metabolism*. 2017;26:292–300. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.008.
- Topolski TD, LoGerfo J, Patrick DL, et al. The Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Preventing Chronic Disease*. 2006;3:A118.
- Wallace DC. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123:1405–1412. doi:10.1172/JCI61398.
- Ward LC, Brantlov S. Bioimpedance basics and phase angle fundamentals. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2023;24:381–391. doi:10.1007/s11154-022-09780-3.
- Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005;14:1847–1850. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0456.
- Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*. 2015;163:1079–1094. doi:10.1016/j.cell.2015.11.001.

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.