



EBOOKECM JOURNAL
N. 4 - GIU 2022

LONGEVITÀ

ARTICOLI SELEZIONATI E TRADOTTI DA

Ageing Research Reviews // Journal Of Internal Medicine //
Frontiers In Aging Neuroscience // Nutrients // Immunity &
Ageing // Frontiers In Medicine // Oncotarget // Frontiers
In Psychology // Aging Clinical And Experimental Research
// Behavioral Sciences ...

La presente pubblicazione è accreditata come **corso ECM FAD** solo attraverso apposita registrazione su www.ebookecm.it

EBOOKECM JOURNAL

Titolo: LONGEVITÀ

Curatela: Sara Fadda, Alessandra Pontis

Traduzioni: Giuditta Spassini

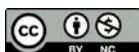
Editing e copertina: Attilio Scullari

Concept copertina: Licia Casula

Direzione editoriale: Alessandra Pontis, Mario Marcello Verona

Supervisione scientifica: Carlo Duò, Alessandra Pontis

Data Pubblicazione: Giugno 2022



Licenza Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Questa pubblicazione è liberamente scaricabile, copiabile e ridistribuibile su ogni media o in ogni formato, previa citazione completa delle fonti e indicazione delle eventuali modifiche effettuate. Non è possibile invece distribuire la pubblicazione per fini commerciali diretti o indiretti.

[Leggi il testo della licenza integrale.](#)



COLLANA EBOOKECM

EBOOK PER L'EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA © 2022

ISBN: 9788831253581

ISSN: 2785-2911

BOOKIA SRL. Servizi di editoria accreditata, Piazza Deffenu 12, 09125 Cagliari.

INDICE

INTRODUZIONE	5
PARTE I. STILE DI VITA O GENETICA?	
1 - Longevità umana: genetica o stile di vita? Bisogna essere in due per ballare il tango	9
2 - “Biologia positiva”: la lezione dei centenari	18
3 - La resilienza negli anziani della Zona Blu sarda: uno studio esplorativo	27
PARTE II. LA RICETTA SEGRETA DEI CENTENARI	
4 - Impatto della dieta mediterranea su sindrome metabolica, cancro e longevità	41
5 - L'assunzione di cereali integrali nella dieta mediterranea e un basso rapporto tra proteine e carboidrati possono contribuire a ridurre la mortalità per malattie cardiovascolari, a rallentare la progressione dell'invecchiamento e a migliorare la durata della vita: Una revisione	75
6 - Fattori di rischio cardiovascolare e comportamenti di vita in relazione alla longevità: uno studio di randomizzazione mendeliana	128
7 - La longevità umana è associata a modelli di sonno regolari, al mantenimento del sonno a onde lente e a un profilo lipidico favorevole	147
8 - I fattori psico-comportamentali sono responsabili della longevità?	167
9 - La Zona Blu sarda è la nuova Shangri-La per la salute mentale? Evidenze sui sintomi depressivi e i loro correlati nel corso della vita tardo-adulta	196
PARTE III. LA LONGEVITÀ PUÒ DIVENTARE IL NOSTRO FUTURO?	
10 - Evoluzione dei modelli dietetici attraverso la transizione nutrizionale nella zona blu della Sardegna e l'associazione con gli indicatori di salute negli anziani	208
11 - Nutrigerontologia: una chiave per ottenere un invecchiamento e una longevità di successo	225
12 - Intelligenza artificiale per la ricerca sull'invecchiamento e la longevità: recenti progressi e prospettive	235

13 - Sviluppo di un kit di strumenti per la valutazione di uno stile di vita sano per il pubblico in generale	286
Bibliografia	306
Le fonti di questo numero	415

INTRODUZIONE

A partire dalla metà del XIX secolo, la Scienza ha dovuto fare i conti con un mondo in rapido cambiamento: il grande aumento dell'aspettativa di vita ed il calo dei tassi di natalità in tutti i Paesi sviluppati hanno portato ad una vera e propria rivoluzione demografica senza precedenti, caratterizzata in primo luogo da una considerevole crescita della percentuale di persone anziane.

Negli ultimi decenni il panorama scientifico è stato dunque impegnato in una sfida a due facce: da una parte l'onere medico e sociale ha messo a dura prova la resistenza di un sistema sanitario gravato dalle incombenze delle malattie e dai disturbi tipici della popolazione anziana, dall'altra la necessità di trovare una risposta in tempi rapidi al quesito che porta a chiedersi quale sia la ricetta ideale per la longevità e la cosiddetta *buona vita* con lo scopo di incentivare la prevenzione ed implementare i programmi di intervento.

Non è infatti semplice allinearsi ad un quadro di riferimento in costante evoluzione poiché la maggior parte della letteratura si focalizza principalmente su determinati fasi della vita, tralasciando l'opportunità di considerare l'intero ciclo esistenziale come un continuum nel quale seminare, coltivare e poi raccogliere i vantaggi di un sano stile di vita volto al miglioramento delle condizioni in tarda età e la possibilità di *allungare* l'età media di un individuo.

Con l'Ebook Journal dedicato alla longevità, si è voluto quindi cercare di dare un volto a queste domande partendo dagli studi che puntano i riflettori su quegli ingredienti tutelati, ormai da secoli, in specifiche zone del mondo (le cosiddette Longevity Blue Zones) e renderli in primis patrimonio della scienza (oltre che dell'umanità), allo scopo di monitorare, sin

dai primi anni di età, i fattori di rischio e di protezione nell'incidenza delle malattie.

Il testo si snoda secondo un percorso che accompagna il professionista alla scoperta di luoghi e tempi dai quali provengono le conoscenze odierne sul tema della longevità, secondo l'approccio della *biologia positiva* la quale cerca di comprendere le cause ed i meccanismi intrinseci della salute e del benessere.

La prima parte delinea infatti la cornice entro la quale gli studiosi hanno cercato di approfondire la correlazione tra patrimonio genetico e stile di vita, con un particolare focus a quelle aree geografiche (come alcuni paesi della Sardegna, nei quali è numerosa la presenza di centenari e ultracentenari) nelle quali diverse generazioni sembrano detenere il segreto per ritardare l'invecchiamento e aumentare la durata della vita in condizioni ottimali. Da queste singolari popolazioni il professionista sarà in grado di cogliere quale fortunata combinazione di polimorfismi consenta loro di avere un metabolismo efficiente e una risposta efficace (e resiliente) ai vari tipi di stress.

Nella seconda parte viene dunque ampliato tale concetto identificando i fattori chiave per un invecchiamento di successo, con uno sguardo attento alla prevenzione di cancro, malattie cardiovascolari e sindromi metaboliche. La longevità infatti è il risultato di un fenomeno multifattoriale che coinvolge, in prima battuta, l'alimentazione: l'adozione della dieta mediterranea (e l'apporto di specifici nutrienti) si è rivelata cruciale per mantenere a lungo lo stato di salute grazie alle sue proprietà antitumorali, antinfiammatorie e anti obesità. Viene inoltre sottolineato come nei centenari sia stata riportata una correlazione positiva tra l'architettura del sonno (la durata e la qualità) e la sopravvivenza, a dimostrazione che le buone abitudini possano preservare l'individuo dalle patologie e dallo sviluppo di disturbi depressivi. È fondamentale aggiungere come tale successo sia il risultato di un felice connubio tra componenti biomediche o intrinseche e fattori ambientali o estrinseci: in qualità di entità bio-psico-culturale, l'essere umano è un agente attivo in grado di interagire con il mondo attraverso un processo continuo e dinamico e proprio

tale peculiarità permette agli individui di poter determinare, con un adeguato stile di vita, la qualità del proprio invecchiamento.

La terza parte punta al futuro: una volta raccolte le informazioni necessarie e delineato un quadro nel quale muoversi, è infatti necessario comprendere come tali risorse possano essere utilizzate nella pratica quotidiana. Dalla nutri gerontologia, disciplina che studia l'impatto di nutrienti e diete sulla durata della vita, è possibile tradurre un modello *nutra funzionale*, strategico e terapeutico, applicabile a livello mondiale. A ciò si aggiunge il contributo delle ultime evidenze scientifiche sull'intelligenza artificiale che, al di là di una comprensione meccanicistica dei processi biologici, è in grado di sviluppare nuovi modelli rilevanti per il supporto ottimale alla ricerca e ai programmi di intervento.

Lo scopo del testo è quello di fornire ai professionisti la letteratura utile all'identificazione precoce di abitudini a rischio e comportamenti legati allo stile di vita che potrebbero avere un impatto sulla morbilità e sulla mortalità, oltre a differenti spunti operativi per l'elaborazione di strategie incentrate sulla modulazione dei meccanismi di base dell'invecchiamento per migliorare la quotidianità. La necessità di un'ottica multidisciplinare che si snoda lungo tutte le fasi della vita dell'individuo è il *must* per coltivare una cultura del benessere e accogliere la richiesta di una popolazione che conserva, nella sua vulnerabilità, uno dei segreti più preziosi per la *buona vita*.

Alessandra Pontis

PARTE I

STILE DI VITA O GENETICA?

1 - LONGEVITÀ UMANA: GENETICA O STILE DI VITA? BISOGNA ESSERE IN DUE PER BALLARE IL TANGO

Tratto e tradotto da

Passarino, G., De Rango, F. & Montesanto, A. *Human*

longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. Immun Ageing 13, 12 (2016).



<https://doi.org/10.1186/s12979-016-0066-z>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

[...]

1. PREMESSE

La ricerca sull'invecchiamento, e in particolare la ricerca sui fattori che determinano il buon invecchiamento e la longevità, è in continua crescita negli ultimi decenni anche a causa dell'onere sociale e medico correlato al continuo aumento della durata della vita nei Paesi occidentali e alla conseguente crescita della popolazione anziana. Una delle domande principali in questo campo è la correlazione tra il patrimonio genetico e lo stile di vita nel determinare la possibilità del singolo di ritardare l'invecchiamento (possibilmente senza malattie e disabilità legate all'età) e aumentare la longevità. I risultati ottenuti dai biogerontologi in questi anni, che hanno evidenziato la maggior parte dei meccanismi biologici e biochimici coinvolti nel processo di invecchiamento, hanno permesso di comprendere meglio tale correlazione. Ciò ha portato all'elaborazione di strategie incentrate su possibili interventi per migliorare lo stile di vita, al fine di

aumentare la possibilità di raggiungere la longevità modulando i meccanismi molecolari di base dell'invecchiamento.

2. LA GENETICA DELL'INVECCHIAMENTO

Prima degli anni '90 era largamente diffusa l'idea che l'invecchiamento fosse ineluttabile e che la genetica non lo controllasse. Era importante, in questa visione, l'idea che l'invecchiamento avesse luogo dopo la riproduzione, e quindi non c'era bisogno, ma nemmeno possibilità, che la selezione agisse su geni che sono espressi più avanti nel corso della vita [1].

Il ricercatore che ha aperto la strada alla genetica dell'invecchiamento e della longevità è stato Tom Johnson, che ha studiato gruppi di *C. elegans* in cui è stato in grado di separare gli individui a lunga vita dai soggetti a vita breve. L'analisi degli ibridi ottenuti da diversi ceppi di *C. elegans* ha permesso di stimare che la durata della vita era ereditabile per una percentuale compresa tra il 20 e il 50% [2, 3]. Successivamente, Johnson ha iniziato l'analisi di diversi mutanti e, con M. Klass, ha trovato una serie di mutanti con una durata di vita più lunga. Successivamente, Tom Johnson ha scoperto che la maggior parte dei mutanti con una lunga durata di vita presentava mutazioni nel gene *age1* [4]. Questo gene risultava essere la subunità catalitica della fosfatidilinositolo 3-chinasi di classe I (PI3K).

Gli studi di Johnson hanno dimostrato con chiarezza che la variabilità genetica può effettivamente influenzare la durata della vita. Ciò ha dato il via a numerosi studi su organismi modello, per poter capire le vie biochimiche che influenzano la durata della vita e per evidenziare i geni che codificano per le proteine coinvolte in tali vie. In particolare, sono stati studiati il lievito, la *C. elegans*, la drosophila e i topi, e sono stati evidenziati numerosi geni che, se mutati, potrebbero influenzare la durata della vita (per un elenco aggiornato di questi geni si veda <http://genomics.senescence.info/genes/models.html>). La maggior parte di questi geni è legata al mantenimento dell'integrità della cellula (in par-

ticolare all'integrità del DNA). In *C. elegans* invece si sono trovati alcuni dei principali geni che dovrebbero modulare la durata della vita (*daf2*, *daf16*), legati alla capacità di entrare nello stato di *dauer* [5, 6], cioè uno stato di quiescenza (che di solito inizia con la privazione di nutrienti) con un dispendio energetico minimo, il che provoca un arresto del processo di riproduzione e consente all'organismo di vivere più a lungo nell'attesa della disponibilità di nutrienti. Questo suggerisce che la longevità può essere raggiunta attraverso un efficiente mantenimento della cellula, ma anche deviando le risorse dalla riproduzione all'auto-mantenimento, in linea con le precedenti scoperte secondo cui la restrizione nella dieta può prolungare la durata della vita. Dopo la caratterizzazione di questi geni in *C. elegans*, si è scoperto che nei topi l'ortologo di *daf16* (FOXO) può influenzare la durata della vita. Nei mammiferi, FOXO è correlato all'asse Insulina/IGF1 che è stimolato dalla disponibilità di nutrienti e, attraverso FOXO, promuove la sintesi proteica [7-11].

Alcuni autori hanno suggerito che questi meccanismi molecolari che modulano la durata della vita potrebbero essere dovuti a un effetto pleiotropico di geni che si sono evoluti per scopi diversi (come i geni della via dell'IGF-1 che si sono evoluti per far fronte alla presenza/assenza di nutrienti) ma che, in ultima analisi, possono influenzare la durata della vita; altri hanno proposto che alcuni geni potrebbero essersi evoluti per programmare l'invecchiamento ed evitare l'"immortalità", in quanto ciò ostacolerebbe la sostituzione di soggetti anziani con nuovi soggetti più giovani [12, 13].

Era ovviamente inevitabile che la ricerca sulle basi genetiche della longevità si rivolgesse agli esseri umani e indagasse se la normale variabilità genetica delle popolazioni umane potesse influenzare le differenze interindividuali nella durata della vita, ma anche se i geni che si sono rivelati in grado di prolungare la durata della vita negli organismi modello fossero a loro volta correlati alla durata della vita umana.

La prima questione, ovvero se la variabilità genetica comune influisca sulla durata della vita, e in particolare sulla longevità, è

stata studiata con due approcci. Il primo è stato la ricostruzione delle parentele dei soggetti longevi [14, 15] e il confronto delle loro curve di sopravvivenza con quelle delle coorti di nascita nella stessa area geografica. Questo approccio ha dimostrato che i fratelli e le sorelle dei soggetti longevi avevano un chiaro vantaggio quanto a sopravvivenza rispetto alla popolazione generale (a qualsiasi età). Il secondo approccio, con controlli intrafamiliari, è stato avviato per distinguere l'effetto genetico da quello "familiare". Montesanto et al. [15] hanno confrontato la sopravvivenza dei fratelli di centenari con quella stimata per i loro cognati, cioè con gli uomini che hanno sposato le loro sorelle; si suppone che questi uomini condividano con i fratelli dei soggetti longevi l'ambiente familiare. Utilizzando questo secondo approccio, si è scoperto che il vantaggio di sopravvivenza dei fratelli di soggetti longevi non era completamente condiviso dai loro cognati, nonostante avessero condiviso lo stesso ambiente per la maggior parte della loro vita. Ciò ha suggerito che, al di là dell'ambiente familiare, esistono fattori genetici che influenzano la sopravvivenza e, di conseguenza, la durata della vita. È interessante notare che in questo studio la curva di sopravvivenza delle sorelle dei soggetti longevi non differiva da quella delle cognate, suggerendo che la componente genetica spiega la durata della vita negli uomini più che nelle donne. La componente genetica della durata della vita negli esseri umani è stata analizzata anche confrontando l'età di morte di gemelli monozigoti e dizigoti. Ciò ha permesso di stimare che circa il 25% della variabilità della longevità umana può essere dovuta a fattori genetici e questa componente è maggiore alle età più avanzate, oltre che più importante nei maschi che nelle femmine [16-18].

Parallelamente a questi studi, sono state condotte molte ricerche per cercare le varianti genetiche responsabili della modulazione della longevità umana. La maggior parte di esse è stata condotta con un approccio caso/controllo, confrontando la frequenza di specifici polimorfismi in soggetti longevi e in controlli più giovani geograficamente appaiati. Secondo questo disegno di studio, con l'invecchiamento della popolazione gli alleli favore-

voli alla sopravvivenza saranno presenti con una frequenza maggiore tra le persone longeve, mentre gli alleli sfavorevoli saranno eliminati [19-21]. I geni analizzati con questo approccio erano coinvolti in malattie legate all'età (come l'APOE, coinvolto nella predisposizione alla malattia di Alzheimer e ad altri disturbi cognitivi legati all'età), oppure geni coinvolti in percorsi legati alla longevità in studi su organismi modello (IGF-1, FOXO, Sirtuine) [22-25]. Questo disegno di studio ha effettivamente portato a trovare numerosi geni polimorfici la cui variabilità influenza la longevità. Tuttavia, ognuno di questi polimorfismi si è rivelato in grado di spiegare solo una minima parte della variabilità nella longevità. In effetti, le analisi *high-throughput Genome-wide* condotte di recente hanno identificato molti geni associati positivamente alla longevità, ma solo pochissimi sono riusciti a mantenere la significatività di test multipli e a essere replicati con successo in diversi studi e in diverse popolazioni [26-29]. Tra le spiegazioni più plausibili abbiamo la stratificazione della popolazione e le dimensioni inadeguate dei campioni [30]. L'adozione di un disegno di studio innovativo e lo sviluppo di nuovi strumenti statistici e computazionali per l'elaborazione efficace dei dati genetici ottenuti dalle tecnologie del DNA ad alta produttività contribuiranno a comprendere meglio la complessa architettura genetica alla base della longevità umana [31, 32].

Un nuovo modo di guardare ai dati genetici è stato proposto da Raule et al. [33] che hanno analizzato le sequenze complete del DNA mitocondriale di soggetti longevi provenienti da diverse zone d'Europa. La disponibilità di sequenze complete ha permesso di valutare per la prima volta gli effetti cumulativi di mutazioni specifiche e concomitanti del DNA mitocondriale (mtDNA), comprese quelle che *di per sé* hanno un impatto basso o molto basso. L'analisi ha indicato che la presenza di singole mutazioni sul complesso I del mtDNA può essere benefica per la longevità, mentre la co-occorrenza di mutazioni sui complessi I e III o sui complessi I e V potrebbe ridurre la longevità dell'individuo. Precedenti analisi su singole mutazioni che ricadono sul complesso I (mutazioni specifiche o mutazioni che definiscono

gruppi di aplotipi) avevano dato risultati contrastanti, mostrando un'associazione con la longevità in alcuni casi ma non in altri. È probabile che i risultati positivi siano stati ottenuti in popolazioni in cui le mutazioni del complesso I non erano associate a mutazioni del complesso III o V, mentre i risultati negativi sono stati ottenuti in popolazioni con un'alta prevalenza di aplotipi del mtDNA portatori di mutazioni del complesso I in associazione a mutazioni del complesso III e V. Questo approccio ha confermato che la maggior parte delle varianti genetiche ha un effetto molto limitato sulla longevità, e che solo il loro effetto cumulativo può dare un effetto consistente, oltre al fatto che un limite delle analisi precedenti è stato cercare singole mutazioni invece di effetti cumulativi. D'altra parte, è molto difficile pensare di utilizzare questo approccio, che ha avuto successo per il DNA mitocondriale, sul DNA genomico, a meno che non ne vengano analizzate piccole frazioni (o regioni specifiche contenenti geni coinvolti in percorsi rilevanti).

Nel complesso, gli studi di associazione genetica hanno suggerito che, anche nell'uomo, le mutazioni nei geni correlati al mantenimento della cellula e del suo metabolismo di base sono essenziali per modulare la durata della vita. Infatti, i geni coinvolti nella riparazione del DNA [34], nella conservazione dei telomeri [35-37], nella risposta allo shock termico [38, 39] e nella gestione dei livelli di radicali liberi [33, 40] sono risultati contribuire alla longevità o, in caso di funzionalità ridotta, all'accelerazione della senescenza (invecchiamento cellulare) e al conseguente invecchiamento dell'organismo. [...]

3. LONGEVITÀ UMANA E STILE DI VITA

L'aspettativa di vita alla nascita, nelle società occidentali, ha continuato ad aumentare per la maggior parte del secolo scorso grazie al continuo miglioramento dell'assistenza medica, a fattori ambientali (in particolare acqua e cibo più affidabili e sicuri) e al

miglioramento dei nutrienti. Ad esempio, in Italia l'aspettativa di vita è passata dai 29 anni del 1861 agli 82 del 2011.

Allo stesso modo, è cresciuta in questi anni la longevità estrema. Infatti, il numero di centenari (sempre in Italia) è aumentato notevolmente da 165 nel 1951 a più di 15.000 nel 2011. Questi risultati sono stati raggiunti innanzitutto grazie a una drastica riduzione delle malattie infettive che, a sua volta, ha ridotto drasticamente la mortalità infantile, ma anche quella in età adulta. Infatti nel 2011 meno del 10% dei decessi si è verificato in soggetti di età inferiore ai 60 anni, mentre si parlava del 74% nel 1872, del 56% nel 1901 e del 25% nel 1951. Però negli ultimi decenni il continuo allungamento della durata della vita si è dovuto principalmente al miglioramento dell'assistenza medica per le malattie legate all'età, in particolare le malattie cardiovascolari e il cancro, che ha permesso di aumentare la durata della vita di 5 anni negli ultimi due decenni e di 2 anni negli ultimi 10 anni.

Questi dati dimostrano chiaramente che i fattori ambientali hanno un impatto molto forte sulla durata della vita e sulla longevità negli esseri umani. Tuttavia, il prolungamento della durata della vita che si è verificato negli ultimi decenni non è stato accompagnato da un analogo prolungamento della salute. Nella maggior parte dei casi, infatti, questo prolungamento della durata della vita è dovuto alla cronicizzazione delle malattie legate all'età. Questo ha portato la comunità dei biogerontologi a studiare interventi modulati sugli studi che indagano le basi genetiche e biomolecolari della longevità, per estendere non solo la durata della vita ma anche la durata della vita sana o, per usare un termine nuovo, "*healthspan*".

Infatti, gli organismi modello con mutazioni che prolungano la durata della vita hanno una vita sana anche in età avanzata. Ciò ha suggerito che si potrebbe ottenere l'estensione della durata della vita in salute prendendo di mira (stimolando o silenziando) i geni apparentemente coinvolti nell'estensione della vita sia negli organismi modello che nell'uomo [47]. A sostegno di questa ipotesi, è stato riportato che i topi a dieta ferrea, che vivono molto più a lungo e mostrano un fenotipo di invecchiamento

molto ritardato rispetto ai topi alimentati *ad libitum*, in età avanzata hanno un modello di espressione molto diverso da quello dei topi della stessa età per una serie di geni correlati al prolungamento della vita, come quelli relativi alla riparazione del DNA, alla risposta allo stress, alla risposta immunitaria e altri [48, 49].

Pertanto, la restrizione dietetica può innescare una risposta molecolare-genetica che posticipa l'invecchiamento e i fenotipi basati sull'età. Ciò ha portato alla ricerca di farmaci o interventi che possano agire su questi meccanismi senza gli effetti collaterali della restrizione calorica. Tra gli interventi più importanti che sono stati presi in considerazione in questo contesto, possiamo citare la restrizione proteica, l'uso di farmaci che hanno come bersaglio diversi geni dell'asse IGF-1 o della via FOXO/TOR [47]. Inoltre, questi studi hanno permesso di riconsiderare dei dati precedenti su alcune zone caratterizzate da eccezionale longevità (come Okinawa, Sardegna e Calabria) accomunate da diete ipoproteiche tradizionali, come la "dieta mediterranea" [50-53]. In questi casi l'ambiente, cioè la dieta tradizionale, ha permesso di stimolare i meccanismi molecolari in grado di aumentare la durata della vita.

Nell'ultimo decennio l'epigenomica ha attirato l'interesse di molti ricercatori, onde interpretare i vari cambiamenti che si verificano con il processo di invecchiamento. Ciò è dovuto principalmente al fatto che le modifiche epigenetiche, che riassumono in parte l'interazione tra il background genetico individuale e lo stile di vita, dovrebbero essere in grado di spiegare parte della suscettibilità inspiegabile osservata oggi per le malattie complesse (il cosiddetto problema dell'ereditabilità mancante).

Partendo dalle osservazioni pionieristiche secondo cui le modifiche epigenetiche influenzano non solo il processo di invecchiamento ma anche la sua qualità (invecchiamento di successo) [54], gli studi di associazione *EpiGenome-Wide* hanno identificato centinaia di siti distribuiti lungo l'intero genoma in cui i livelli di metilazione sono differenti in soggetti anziani e giovani.

[...] Tuttavia, anche se il rapporto causa-effetto tra il processo di metilazione e l'invecchiamento non è ancora chiaro, le poten-

ziali applicazioni di questa scoperta sono molto ampie, e partono dal monitoraggio dettagliato – a scopo forense - dei cambiamenti che si verificano con l'età all'interno di singoli sistemi o organi (muscoli, cervello, ecc.). Per questa e molte altre ragioni, i futuri progressi in questo campo potrebbero aiutare la comprensione della complessa fisiologia dell'invecchiamento, della durata della vita e delle malattie associate all'età.

4. CONCLUSIONI

Nel complesso, anche se la variabilità comune influisce solo al 25% sulla variabilità della durata della vita umana, la conoscenza delle basi genetiche che modulano la longevità può fornire indicazioni significative sullo stile di vita necessario per raggiungere la longevità e prolungare la salute. In altre parole, alcuni soggetti possono raggiungere la longevità grazie a una fortunata combinazione di polimorfismi che consente loro di avere un metabolismo efficiente o una risposta efficace a vari tipi di stress. La maggior parte degli altri soggetti può ottenere un risultato simile con uno stile di vita o con degli interventi appropriati. In questo contesto, l'importanza dei fattori epigenetici come biomarcatori dell'invecchiamento o come oggetto di intervento, è destinata a crescere nel prossimo futuro.

5. ABBREVIAZIONI

- APOE: *apolipoprotein E*
- FOXO: *forkhead box O*
- IGF-1: *insulin-like growth factor 1*
- mtDNA: DNA mitocondriale
- PI3K: *phosphatidylinositol-3-kinase*
- TOR: *target of rapamycin*

2 - “BIOLOGIA POSITIVA”: LA LEZIONE DEI CENTENARI

Tratto e tradotto da

Caruso, C., Passarino, G., Puca, A. et al. “Positive biology”: the centenarian lesson. *Immun Ageing* 9, 5 (2012).

<https://doi.org/10.1186/17424933-9-5>



Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Nel corso dell'ultimo secolo, l'aspettativa di vita alla nascita è aumentata di ben 30 anni nei Paesi occidentali e in Giappone, inizialmente a causa della riduzione della mortalità infantile, infantile/materna e successivamente grazie al calo della mortalità nella mezza età e nella vecchiaia. Nell'ultimo secolo, quindi, gli esseri umani hanno guadagnato più anni di aspettativa di vita media che negli ultimi 10.000 anni: ora viviamo in un mondo che invecchia rapidamente. Il grande aumento dell'aspettativa di vita, unito al costante calo dei tassi di natalità in tutti i Paesi sviluppati, ha portato a una rivoluzione demografica senza precedenti, caratterizzata da una crescita fortissima del numero e della percentuale di persone anziane. Nel 1900, si prevedeva che circa il 40% dei bambini nati nei Paesi occidentali sarebbe vissuto oltre i 65 anni. Oggi, in questi stessi Paesi, oltre l'88% di tutti i neonati vivrà oltre i 65 anni e almeno il 44% vivrà oltre gli 85 anni. Il numero di persone di 60 anni o più ha superato i 635 milioni nel 2002 e si prevede che crescerà fino a quasi 2 miliardi entro il 2050.

Gli over 60 sono 1 su 4 in molti Paesi occidentali e in Giappone. Se la tendenza attuale dovesse continuare, si prevede che questo rapporto raggiungerà l'1 su 3 entro il 2050. Molti Paesi hanno un invecchiamento crescente della popolazione e si trovano ad affrontare una maggiore prevalenza di malattie legate all'età e un aumento dei costi sanitari, dato che il rapido aumento degli anziani si accompagna a un aumento del numero di persone con malattie croniche legate all'età. Tuttavia, il miglioramento della sanità pubblica ha ridotto le principali cause di mortalità negli anziani, consentendo a un numero crescente di individui di raggiungere l'età massima di vita. Infatti, intorno agli anni '50, in tutti i Paesi industrializzati, si è assistito a un progressivo declino della mortalità dei più anziani, tanto che il numero di centenari è aumentato di circa 20 volte [1-6]. Oggi è ragionevole ritenere che il numero di centenari sia superiore a trecentomila persone in tutto il mondo [7].

L'accresciuta possibilità di compiere 100 anni nei Paesi industrializzati negli ultimi 150 anni significa molto probabilmente che l'aspettativa di vita aumenta a seguito di miglioramenti nella dieta e di una minore esposizione a infezioni e infiammazioni [1]. In merito alla dieta come modulatore della longevità, l'*Elderly Prospective Cohort Study* ha identificato una ridotta mortalità complessiva tra gli anziani che consumavano una dieta mediterranea modificata in cui gli acidi grassi saturi erano sostituiti da quelli monoinsaturi [8]; le zone della Sardegna e della Sicilia con un'alta longevità maschile sono caratterizzate da una stretta aderenza alla dieta mediterranea [9]. La dieta mediterranea tradizionale fornisce circa il 40% delle calorie da grassi, soprattutto monoinsaturi e polinsaturi [8]. Per quanto riguarda i centenari giapponesi, la dieta tradizionale di Okinawa fornisce circa il 90% delle calorie da carboidrati vegetali, quindi è povera di calorie ma ricca dal punto di vista nutrizionale, in particolare per quanto riguarda vitamine, minerali e fitonutrienti [10]. Per quanto riguarda l'infiammazione, si è ipotizzato che la riduzione dell'esposizione alle malattie infettive e ad altre fonti di infiammazione nel corso della vita contribuisca come meccanismo di coorte

al declino storico della mortalità in età avanzata; ciò suggerisce che il carico patogeno di lunga durata è il fattore più importante per l'infiammazione legata all'età. Di conseguenza, alcuni studi hanno collegato l'esposizione individuale a un'infezione passata ai livelli di infiammazione cronica e all'aumento del rischio di infarto, ictus e cancro [11-14].

Lo straordinario aumento degli anziani nei Paesi sviluppati rimarca l'importanza degli studi sull'invecchiamento e sulla longevità e la necessità di una pronta diffusione delle conoscenze sull'invecchiamento per diminuire in modo soddisfacente i problemi medici, economici e sociali associati all'avanzare dell'età, onde contrastare l'aumento dei soggetti non autonomi e affetti da patologie invalidanti [15].

Recentemente è stato sottolineato che la maggior parte della ricerca biomedica dovrebbe essere definita "biologia negativa", perché in essa è centrale lo studio della malattia, cosa che riflette la prevalenza della biologia negativa orientata alla patologia, quindi concentrata sulle sue cause.

L'Autore invita invece a concentrarsi su un approccio diverso, denominato "biologia positiva". Anziché porre le malattie al centro della ricerca, la biologia positiva cerca di comprendere le cause dei fenotipi positivi, cercando di spiegare i meccanismi biologici della salute e del benessere [16].

[...]I meccanismi biologici alla base della longevità dei centenari, quindi, lanciano alla biologia positiva una sfida interessante. Le conoscenze che derivano da questo approccio potrebbero consentire di modulare il tasso di invecchiamento, fornendo informazioni preziose sullo stile di vita da adottare per ottenere un invecchiamento in salute. Inoltre, lo studio dei centenari potrebbe fornire importanti indicazioni su come creare farmaci in grado di rallentare o ritardare l'invecchiamento, con benefici per coloro che sono più vulnerabili alle malattie e alla disabilità [19, 20].

[...] I centenari sono in grado di raggiungere l'estrema durata della vita umana e, soprattutto, di mostrare una salute relativamente buona, dato che svolgono la loro routine quotidiana e

sfuggono alle malattie mortali legate all'età. Sono quindi il miglior esempio di longevità estrema, in quanto gruppo di persone selezionate che vede la comparsa delle principali malattie legate all'età, ad esempio il cancro e le malattie cardiovascolari, come costantemente ritardata o evitata [17, 18]. I processi di invecchiamento e la longevità sono multifattoriali. I fattori genetici, epigenetici, stocastici e ambientali sembrano avere un ruolo cruciale nell'invecchiamento e nella longevità. Come è noto, l'aspettativa di vita è un tratto familiare e la longevità è determinata da diversi fattori. L'evidenza epidemiologica che ci sia una componente genetica nella variazione della durata della vita umana proviene da studi sui gemelli e sulle famiglie. Confrontando la durata della vita dei gemelli, i ricercatori hanno scoperto che circa il 25% della variazione complessiva della durata della vita umana può essere attribuita a fattori genetici, che diventano più rilevanti in presenza di longevità estrema [21-24]. I fattori condizionanti della prima parte della vita (stato socio-economico dei genitori, istruzione e mese di nascita, che si è visto riflettere le condizioni ambientali durante il periodo prenatale e postnatale), rappresentano un altro 25% di tale variabilità; le circostanze di vita in età adulta e anziana (tra cui lo status socio-economico e l'assistenza medica) possono spiegare il restante 50% circa [25]. In questo contesto, lo studio della progenie dei centenari, ovvero un gruppo di anziani sani con una storia familiare di longevità, potrebbe aiutare i gerontologi a identificare meglio la correlazione tra il profilo genetico e la speranza di un invecchiamento sano. Studi precedenti hanno riportato che i figli di centenari, come i loro genitori centenari, hanno vantaggi genetici e del sistema immunitario, con un rischio minore di sviluppare le principali malattie legate all'età come le malattie cardiovascolari, l'ipertensione o il diabete mellito e il cancro [26, 27].

2. LA SERIE

Per discutere l'importanza della genetica e dello stile di vita nel raggiungimento della longevità, sono stati riuniti in questa serie cinque lavori incentrati per lo più su centenari italiani con l'obiettivo di capire, attraverso un approccio di "biologia positiva", come prevenire e/o ridurre la fragilità e la disabilità degli anziani.

Come è noto, l'invecchiamento sano e la longevità negli esseri umani derivano da una serie di fattori, tra cui il background genetico, i fattori ambientali e sociali e il caso. Nel loro articolo Montesanto et al. discutono il ruolo dei fattori epidemiologici, genetici ed epigenetici nella variazione della qualità dell'invecchiamento e della durata della vita, includendo i geni più promettenti studiati finora. Le modifiche epigenetiche riguardano la somma dei cambiamenti ereditabili, come la metilazione del DNA, la modifica degli istoni e l'espressione dei miRNA, che influenzano l'espressione genica senza modificare la sequenza del DNA. I ricercatori hanno anche illustrato alcune scoperte epigenetiche recenti sull'invecchiamento, poiché l'epigenetica, un ponte tra genetica e ambiente, potrebbe spiegare molti aspetti dell'invecchiamento e della longevità.

Nella loro rassegna, Ferrario et al. sottolineano che l'origine genetica dell'eccezionale longevità e l'aumento dell'età media della popolazione, osservato più di recente e dovuto all'ambiente, potrebbero essere spiegati dalle varianti genetiche e da meccanismi modulati dall'ambiente. La predisposizione alla longevità estrema mediata dall'ambiente e quella mediata dalla genetica sembrano sovrapporsi nei centenari, come evidenziato dall'associazione di varianti di geni che regolano o sono regolati dal metabolismo dei nutrienti. I ricercatori sperano che l'adozione di disegni di studio innovativi, combinati con nuove piattaforme genetiche e metodi statistici innovativi, possano portare all'identificazione di nuovi punti di intervento in cui modulare l'invecchiamento e le malattie dell'invecchiamento.

Balistreri et al. riportano nella loro rassegna i dati raccolti per oltre 10 anni su centenari siciliani. Sulla base delle loro scoperte, suggeriscono che la longevità sia il risultato di una prestazione ottimale del sistema immunitario e di una sovraespressione di varianti di sequenza antinfiammatorie dei geni immunitari/infiammatori. I dati dell'indagine siciliana aggiungono un altro tassello al complesso puzzle dei fattori genetici e ambientali che controllano l'aspettativa di vita negli esseri umani, mostrando una complessa rete di geni trans-inattivi in grado di influenzare il tipo e la forza delle risposte immunitarie agli stressor ambientali e, come risultato finale, in grado di condizionare l'aspettativa di vita individuale.

Il lavoro di Vasto et al. pone l'attenzione su alcuni fattori modificabili dello stile di vita, come la dieta e l'alimentazione, per ottenere un prolungamento della durata della salute. Dei dati precedenti riportavano che in Sicilia, la più grande isola del Mediterraneo, vi sono alcune regioni montane in cui vi è un'alta frequenza di centenari maschi rispetto alla media italiana. I dati attuali mostrano che nella zona dei Monti Sicani vi sono più centenari rispetto alla media italiana. Infatti, in cinque Paesi dei Monti Sicani, su una popolazione totale di 18.328 abitanti, vi erano 19 persone con un'età compresa tra 100 e 107 anni. Quindi, il numero di centenari era più di 4,32 volte superiore alla media nazionale (10,37 contro 2,4/10.000); il rapporto femmine/maschi era di 1,1:1 nell'area di studio, mentre quello nazionale è di 4,54:1. Inequivocabilmente, la loro valutazione nutrizionale ha mostrato un'elevata aderenza al profilo nutrizionale mediterraneo con un consumo di alimenti a basso indice glicemico.

Nel loro articolo, Davinelli et al. si concentrano sui modelli alimentari dei centenari e sulle vie di rilevamento dei nutrienti che hanno un ruolo fondamentale nella regolazione della durata della vita. Essi sottolineano che una longevità sana è possibile, ma per ottenere una vita più lunga e più sana è necessario prestare maggiore attenzione alle scelte di vita, in particolare alla dieta. Ad oggi, il principale intervento dietetico che può ritardare il processo di invecchiamento è la restrizione calorica e un esem-

pio tipico è la popolazione di Okinawa in Giappone. Molti dei geni che agiscono come regolatori chiave della durata della vita hanno anche funzioni note nel rilevamento dei nutrienti, per cui sono stati descritti dei geni della longevità sensibili ai nutrienti e delle varianti associate alla longevità.

3. CONCLUSIONE

Il successo nell'aumentare la longevità degli organismi di laboratorio ha dimostrato che l'invecchiamento non è un processo immutabile [28]. È quindi giunto il momento di impegnarsi più seriamente per rallentare l'invecchiamento umano o per invecchiare bene. D'altra parte, se l'invecchiamento è combinato con un prolungamento degli anni di vita in buona salute, potrebbe anche generare vantaggi sociali, economici e sanitari senza precedenti [29, 30]. Pertanto, un'attenzione particolare è stata rivolta al patrimonio genetico, al sistema immunitario e allo stile di vita dei centenari.

I centenari, nonostante vivano nelle stesse condizioni ambientali degli altri membri della popolazione, riescono a vivere molto più a lungo; inoltre, come conseguenza della selezione demografica, i centenari hanno una compressione della morbilità e della mortalità verso la fine della loro vita [31]. Sembra anche che gli individui longevi portino con sé i fattori di rischio genetici per le malattie legate all'età, come recentemente sottolineato dai dati degli studi di associazione *genome-wide*, che riportano come gli individui molto longevi condividano con i controlli più giovani della stessa popolazione lo stesso numero di alleli di rischio per le malattie coronariche, il cancro e il diabete di tipo 2; ciò suggerisce che la longevità umana non è compromessa dall'effetto cumulativo di un insieme di alleli di rischio per malattie comuni [32-34]. Questi studi supportano l'esistenza di meccanismi tampone che determinano la longevità umana, probabilmente attraverso genotipi favorevoli che contrastano l'effetto deleterio dei geni delle malattie legate all'età: di conseguenza, la frequenza

dei genotipi deleteri può aumentare tra gli individui con una durata di vita estrema, perché il loro genotipo protettivo permette ai geni legati alle malattie di accumularsi [35]. Una migliore comprensione dei geni funzionali che influenzano la longevità in buona salute negli esseri umani può portare a formulare delle strategie di intervento che possono ritardare o prevenire le malattie legate all'età. Tuttavia, ad eccezione delle varianti APOE e FOXO3A, nessuna delle numerose varianti genetiche testate finora è stata replicata in modo coerente tra le popolazioni. Ciò è probabilmente dovuto a stimoli ambientali diversi che generano pressioni demografiche incoerenti, il che rende i risultati irriproducibili [36].

Per quanto riguarda gli aspetti immunologici, lo studio dei figli di centenari ha rivelato che diversi parametri immunitari delle cellule B sono meglio conservati rispetto ai controlli corrispondenti per età, e questi, insieme al loro background genetico potrebbero contribuire a un invecchiamento più sano. Ciò suggerisce l'idea della "giovinanza familiare" del sistema immunitario [37, 38].

Per quanto riguarda lo stile di vita, è indubbio che i centenari sani vivono circondati da una solida rete di supporto di amici e familiari. Ma l'alimentazione svolge un ruolo fondamentale nell'invecchiamento sano. I fattori dietetici specifici che possono essere coinvolti includono un elevato apporto di frutta e verdura e la proprietà delle sostanze fitochimiche di attivare specifiche vie di rilevamento dei nutrienti. I centenari hanno un apporto molto elevato di sostanze fitochimiche nella dieta. Tutte le piante contengono naturalmente questi composti, dunque questi anziani hanno livelli significativamente più bassi di perossidazione lipidica e subiscono meno danni indotti dai radicali liberi [39-41]. Da un punto di vista scientifico, una dieta specifica per ritardare l'invecchiamento può aiutare a identificare nuove molecole per prolungare e migliorare la durata della vita, aprendo nuove opportunità per la scoperta di farmaci e per le aziende nel campo della nutrizione e della farmacologia. Come recentemente affermato [16], i farmaci in grado di simulare gli effetti

della restrizione calorica potrebbero posticipare la maggior parte delle malattie legate all'età. In questo modo, potremmo ottenere un vantaggio di salute molto maggiore per gli anziani, rispetto al superare la singola malattia legata all'età. È stato calcolato, infatti, che rallentando il tasso di invecchiamento di sette anni si potrebbe dimezzare – per ogni età – il rischio di morte e di fragilità specifico per quell'età [16, 30].

In conclusione, le strategie che portino a prolungare la vita in salute e a rallentare il tasso di invecchiamento possono rientrare nel nuovo gruppo di scienze mediche noto come “biologia positiva”.

3 - LA RESILIENZA NEGLI ANZIANI DELLA ZONA BLU SARDA: UNO STUDIO ESPLORATIVO

Tratto e tradotto da

Fastame MC, Hitchcott PK, Mulas I, Ruiiu M, Penna MP.

Resilience in Elders of the Sardinian Blue Zone: An Explorative Study. Behavioral Sciences. 2018; 8(3):30.

<https://doi.org/10.3390/bs8030030>



Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

1. INTRODUZIONE

Sebbene molte abilità fisiche e psicologiche diminuiscano durante la tarda età adulta, sono state osservate notevoli differenze individuali. Un sottoinsieme di adulti anziani mostra un funzionamento superiore in più domini, come la salute fisica e cognitiva, il che è stato definito “invecchiamento di successo” [1]. Sebbene non esista una definizione o dei parametri universalmente accettati di invecchiamento di successo, è sempre più riconosciuta l'importanza delle sue componenti psicologiche. Le più studiate sono il benessere percepito e vari aspetti della salute mentale. Dei bassi livelli d'umore, la motivazione e il morale bassi e, al contrario, degli alti livelli di soddisfazione e autonomia, e il possesso di uno scopo nella vita sono considerati indicatori importanti della capacità di una persona di affrontare le inevitabili sfide e perdite associate all'età avanzata. Un'ampia letteratura dimostra che queste caratteristiche sono associate a un modello di funzionamento fisico, psicologico e sociale superiore, e persino alla longevità [2, 3, 4].

1.1. INVECCHIAMENTO DI SUCCESSO: UN APPROCCIO ALLA RESILIENZA

Il termine “resilienza” ha una varietà di significati in letteratura, ma, in termini generali, si riferisce all’adattamento positivo di fronte alle avversità. In questo senso, esiste una notevole corrispondenza tra i concetti di resilienza e di invecchiamento di successo. Le prime revisioni [5] hanno proposto che la resilienza infantile derivi da tre categorie di risorse: individuali (ad esempio, tratti di personalità), interpersonali/sociali (ad esempio, legami familiari) ed esterne (ad esempio, servizi sanitari ed educativi) e, più recentemente, sono stati sviluppati modelli di invecchiamento di successo basati sulle stesse categorie [6]. Ci sono delle analogie anche negli approcci identificati come i più adatti a farci comprendere meglio il fenomeno. Tra questi, la richiesta di valutare il contributo delle diverse categorie di risorse in relazione agli esiti positivi e negativi [6, 7, 8, 9]. Il presente studio è stato condotto seguendo queste regole, per affrontare la limitata comprensione del ruolo dei legami sociali e della resilienza disposizionale nel profilo di salute psicologica robusta osservato negli adulti anziani della Zona Blu della Sardegna.

1.2. LA ZONA BLU SARDA: CARATTERISTICHE PSICOLOGICHE

Gli anziani della Zona Blu della Sardegna mostrano un’inusitata combinazione di bassa salute mentale e alto benessere percepito [10, 11, 12], che è indicativa di un solido adattamento psicologico [13, 14, 15] e suggerisce un’elevata resilienza/invecchiamento di successo. Questo modello è in un certo senso inaspettato a causa del basso status socioeconomico (SES [*Socio Economic Status*]) di questa regione [16]. Altre ricerche dimostrano che un basso SES è associato a una peggiore salute mentale, al benessere e a un aumento della mortalità [17, 18]. Pertanto, le caratteristiche psicologiche superiori (e la longevità) presenti negli anziani sardi della Zona Blu esistono nonostante un contesto di risorse esterne ridotte (ad esempio, istruzione e assistenza sanitaria limitate), che favoriscono l’adattamento alle sfide dell’invec-

chiamamento. Inoltre, suggerisce che in questa popolazione possa essere presente un arricchimento delle risorse individuali e/o interpersonali che promuovono la salute psicologica [6]. Questi individui possono dunque rappresentare una risorsa preziosa per far progredire la comprensione del ruolo di queste influenze protettive nell'invecchiamento di successo [19, 20, 21]. Tuttavia, fino a tempi relativamente recenti, le indagini su questo argomento sono state poche. [...]

1.3. ZONA BLU IN SARDEGNA: SUPPORTO SOCIALE

Alcune precedenti ricerche hanno indicato il supporto sociale come importante risorsa esterna per diminuire l'impatto delle avversità legate all'età in ottica di successo dell'invecchiamento [6, 22] e si è ipotizzato che le affiatate comunità nella Zona Blu sarda forniscano agli anziani un maggiore supporto sociale, che contribuisce alla loro maggiore longevità [23]. Alcune prove preliminari suggeriscono che le relazioni sociali soddisfacenti con amici e familiari contribuiscono anche alla salute mentale e al benessere [20]. Gli anziani sardi della Zona Blu sono anche noti per il loro maggiore impegno in attività di svago orientate alla socialità rispetto a un campione di controllo abbinato dell'Italia settentrionale. Inoltre, questo maggiore impegno nelle attività del tempo libero è risultato significativamente correlato alla salute mentale e al benessere percepito [21, 22]. Pertanto, sebbene siano stati condotti relativamente pochi studi, vi sono prove crescenti che il supporto sociale accresca le caratteristiche psicologiche vantaggiose, come mostrato dagli adulti anziani della Zona Blu sarda.

1.4. ZONA BLU SARDA: RESILIENZA DISPOSIZIONALE

Finora sono state poco indagate le risorse interne che possono contribuire alla salute psicologica degli anziani della Zona Blu sarda [23]. Un candidato scontato è la resilienza disposizionale. Sono disponibili diverse scale di valutazione che prendono in considerazione i tratti di personalità legati all'efficacia, all'atti-

vità e alla flessibilità nel far fronte alle fonti di stress interne ed esterne. Gli individui che ottengono un punteggio basso in queste scale mostrano uno scarso adattamento e un lento recupero dai fattori di stress [24, 25]. Questi risultati si estendono agli adulti più anziani, nei quali è stato dimostrato che, di fronte a fattori di stress maggiori e quotidiani, l'elevata resilienza si associa a un migliore benessere e affetto attorno a sé [26]. Dato che questi sono gli stessi indici di salute psicologica riscontrati come migliori negli adulti anziani della Zona Blu sarda, esiste un precedente empirico per valutare il ruolo di questo tratto di personalità.

1.5. OBIETTIVI E IPOTESI

L'obiettivo del presente studio è stato quello di esaminare: (1) le associazioni tra la resilienza disposizionale (risorsa interna) e la soddisfazione per le relazioni con i membri della famiglia e gli amici (risorsa esterna) e gli indici di salute fisica e mentale auto-riferiti; (2) le possibili differenze di genere nella resilienza (indipendenti dalla varianza nell'efficienza cognitiva generale); e (3) l'importanza relativa della resilienza, della soddisfazione per le relazioni, della salute fisica percepita, dell'efficienza cognitiva generale e di varie caratteristiche socio-demografiche (ad esempio età e stato civile) come predittori della salute mentale e del benessere.[...]

2. METODO

2.1 PARTECIPANTI

Un campione di 160 anziani residenti nella comunità, 69 maschi e 91 femmine, di età compresa tra 64 e 96 anni (età media = 78,3, SD [deviazione standard, *Standard Deviation*] = 7,13) è stato reclutato a Talana e Urzulei, due villaggi situati nella Zona Blu della Sardegna [23]. Tutti gli intervistati sono stati reclutati dal terzo e dal quarto autore attraverso contatti personali, e ci si è

assicurati che i partecipanti fossero informati del loro diritto di non partecipare o di ritirarsi dalla ricerca. Non è stato offerto alcun incentivo per la partecipazione. Otto partecipanti avevano punteggi MMSE [*Mini Mental State Examination*] inferiori a 20 e sono stati esclusi da ulteriori test. Altre sette persone hanno rifiutato di partecipare allo studio. Questo alto tasso di partecipazione (96%) dovrebbe garantire un basso rischio di bias di reclutamento. Complessivamente, il campione finale era composto da 152 volontari.

Per prendere parte allo studio, i partecipanti dovevano soddisfare i seguenti criteri: (1) essere nati e residenti nei villaggi sopra citati; (2) essere discendenti di famiglie che hanno vissuto nella Zona Blu della Sardegna per almeno due generazioni precedenti; (3) vivere in un alloggio privato (cioè non essere in struttura); e (4) essere cognitivamente sani o avere solo un lieve declino cognitivo. Questo aspetto è stato valutato utilizzando il test *Mini-Mental State Examination* (MMSE) [31] e i partecipanti con un punteggio $\geq 24/30$ sono stati considerati cognitivamente sani, mentre un punteggio compreso tra 20 e 23 indicava un lieve declino cognitivo. I primi due criteri hanno garantito che tutti i partecipanti fossero membri di famiglie originarie della Zona Blu della Sardegna, con un'esposizione simile alle caratteristiche socioculturali distintive di questa regione. Il terzo criterio escludeva i bias dovuti alla vita in struttura, che avrebbero potuto confondere i principali risultati del presente studio [32]. L'ultimo criterio è stato incluso a causa di precedenti evidenze che dimostrano come un declino cognitivo significativo comprometta la validità delle misure auto-risportate di salute mentale e benessere [33].

La Tabella 1 riassume le caratteristiche socio-demografiche del campione in base all'età dei partecipanti. I partecipanti sono stati classificati come anziani (64-74 anni), molto anziani (75-84 anni) o i più anziani (≥ 85 anni). Non c'è stato uno squilibrio significativo tra i sessi nel campione ($\chi^2 = 3,02$, $df = 1$, $p = 0,08$). Come previsto per gli adulti anziani di questa regione [34], la maggior parte dei partecipanti (78,7%) aveva meno di nove anni

di istruzione. Quando, come in studi precedenti [29,35], l'istruzione è stata divisa in bassa (cioè 1-8 anni) e alta (>8 anni), è stata osservata una differenza significativa all'interno del campione ($\chi^2 = 54,4$, $df = 1$, $p < 0,0005$).

Tabella 1. Caratteristiche socio-demografiche del campione.

	Gruppi					
	Anziani		Molto anziani		I più anziani	
	(64-74 anni)		(75-84 anni)		(>85 anni)	
N	53		73		26	
Genere						
Maschi	21		33		13	
Femmine	32		40		13	
Età (anni)	M = 70.5 (2.7)		M = 79.4 (3)		M = 87.8 (2.4)	
Stato civile						
Single/vedovo	15		27		14	
Sposato/fidanzato	38		46		12	
Istruzione (anni)						
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
0-8	11	21	26	37	12	12
>8	10	11	7	3	1	1

Caratteristiche socio-demografiche per gruppo di età. M indica il punteggio medio, mentre i punteggi della deviazione standard sono illustrati tra parentesi.

3. I MATERIALI

Sono stati usati i seguenti strumenti:

Mini-Mental State Examination (MMSE) [31]. Si tratta di un test con carta e matita che valuta l'efficienza cognitiva generale. È composto da 20 elementi che valutano la memoria a breve e lungo termine, l'integrazione visuo-motoria, l'orientamento

spazio-temporale, l'attenzione e i processi di calcolo mentale. I punteggi sono stati aggiustati per l'età e il livello di istruzione, come raccomandato [36].

Intervista preliminare di Fastame e Penna [37]: è stata condotta per ottenere le caratteristiche socio-demografiche fondamentali (ad esempio, istruzione, stato civile, sesso, età) e lo stile di vita (ad esempio, tempo dedicato ad attività ricreative all'aperto e al chiuso, giardinaggio) dei partecipanti.

Ego Resiliency Scale Revised (ER89-R) [38]. Si tratta di una versione rivista dell'inventario di resilienza dell'ego di Kremen e Block [39] che valuta la capacità di regolare il proprio livello di controllo in base alle richieste della situazione. [...]

Center for Epidemiological Studies of Depression Scale (CES-D) [41,42]: è una misura auto-riportata dei sintomi depressivi durante l'ultima settimana su una scala Likert a quattro punti da 0, (mai o raramente) a 3 (la maggior parte dei giorni o tutti i giorni). Un punteggio $\geq 16/60$ indica un rischio di malattia depressiva. L'alfa di Cronbach nel campione attuale era pari a 0,83.

La salute fisica percepita è stata valutata, come in precedenza [31], utilizzando un singolo elemento. I partecipanti hanno valutato la propria salute fisica su una scala Likert a 11 punti, dal peggiore (0) al migliore possibile (10).

Scala di soddisfazione personale (PS-PWAQ) del *Psychological Well-Being and Aging Questionnaire* di De Beni et al. [43]. Si tratta di una misura auto-riferita validata per gli anziani italiani, che valuta il grado di soddisfazione per la propria vita passata e presente e le aspettative di soddisfazione futura. È stata ideata e validata per l'uso in adulti italiani anziani. Le risposte vengono registrate su una scala Likert a 4 punti che va da 1 (mai) a 4 (spesso). La subscale PS-PWAQ è composta da 11 elementi, con punteggio massimo di 44. Nel campione attuale la consistenza interna è risultata pari a 0,81 (alfa di Cronbach).

Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale (WEMWBS) [44,45]. Questa scala auto-riferita comprende 12 elementi che valutano il benessere psicologico nelle ultime due settimane su una scala Likert a 5 punti che va da 1 (cioè mai) a 5 (cioè sem-

pre). In precedenza è stato riportato un punteggio medio di 43,8 (SD = 6,7) per gli italiani di età superiore ai 57 anni. Nel presente studio, la consistenza interna della scala era pari a 0,75 (alfa di Cronbach).

La soddisfazione per le relazioni familiari è stata valutata, come in precedenza [34], utilizzando una scala a due voci. I partecipanti hanno risposto su una scala Likert a 11 punti in merito alla soddisfazione per le relazioni con i membri della famiglia nell'ultima settimana. Zero esprimeva la minima soddisfazione, 10 indicava la massima soddisfazione. L'indice di correlazione tra gli elementi era pari a 0,75.

La soddisfazione per le relazioni con amici e vicini è stata valutata, come in precedenza [34], utilizzando una scala a due voci. I partecipanti hanno risposto su una scala Likert a 11 punti in merito alla soddisfazione per i rapporti con gli amici e i vicini nell'ultima settimana. Zero esprimeva la minima soddisfazione mentre 10 indicava la massima soddisfazione. È stato calcolato il punteggio medio tra le risposte fornite per le due voci. L'indice di correlazione tra gli elementi è risultato pari a 0,24.

4. PROCEDURA

Tutti i partecipanti sono stati intervistati individualmente a casa propria. Dopo aver fornito il consenso informato scritto, ogni partecipante ha prima completato il MMSE, poi ha svolto l'intervista preliminare di Fastame e Penna [37]. Successivamente, si è riequilibrato l'ordine di presentazione degli strumenti rimanenti. Come negli studi precedenti, tutti gli elementi delle misure sono stati letti ad alta voce da uno sperimentatore che ha registrato le risposte verbali su fogli di risposta separati per ciascun partecipante. Questa procedura è stata adottata per ridurre al minimo la fatica, soprattutto tra i partecipanti più anziani. Tutte le misure sono state completate in circa 60 minuti.

Lo studio è stato condotto in conformità con gli standard etici del comitato di ricerca istituzionale e con la dichiarazione

di Helsinki del 1964 e i suoi successivi emendamenti. Tutti i partecipanti hanno fornito un consenso informato scritto in cui affermavano la volontà di partecipare.

I dati sono stati analizzati con SPSS (versione 22.0) per Windows (IBM, SPSS Statistics, New York, NY, USA). Sono state condotte analisi preliminari per valutare la composizione del campione in termini di numero di maschi e femmine e di istruzione. Le associazioni tra gli indici di resilienza disposizionale, salute fisica percepita, sintomi depressivi e soddisfazione personale sono state calcolate con e senza il controllo della varianza nell'efficienza cognitiva generale utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson. Le correlazioni parziali sono state trovate dopo aver inserito i punteggi MMSE come covariata. Le differenze di genere nella resilienza disposizionale sono state esaminate utilizzando un'analisi multivariata della covarianza in cui l'età e l'efficienza cognitiva generale erano le covariate.

La relazione tra le variabili indipendenti (età, stato civile, efficienza cognitiva generale, salute fisica percepita, soddisfazione per i legami sociali familiari ed extrafamiliari e resilienza disposizionale) e le variabili dipendenti (sintomi depressivi, benessere psicologico e soddisfazione personale) è stata esaminata utilizzando la regressione multipla *stepwise*. Questo metodo ha identificato i predittori significativi per ciascuna variabile dipendente, eliminando al contempo le variabili non importanti dal modello di regressione finale. Questo approccio è stato adottato perché il seguente studio è per certi versi esplorativo.

[...]

5. DISCUSSIONE

Il presente studio si basa su ricerche precedenti che evidenziano come la popolazione longeva che abita la Zona Blu della Sardegna possieda una combinazione vantaggiosa di caratteristiche psicologiche sotto forma di maggiore benessere e minore malessere mentale. Queste caratteristiche sono coerenti con una

maggiore capacità di affrontare le sfide associate all'invecchiamento e sono tra i marcatori psicologici più ampiamente studiati per l'invecchiamento di successo.

L'obiettivo primario era quello di ampliare la comprensione del ruolo delle risorse interne ed esterne in questi risultati, in particolare per quanto riguarda il ruolo della resilienza disposizionale. Poiché non ci sono state indagini precedenti di questa natura, la presente ricerca fornisce diversi risultati inediti. Sono state osservate le correlazioni binarie previste tra la resilienza disposizionale e tutte le misure di esito utilizzate. Inoltre, i maschi più anziani hanno riportato livelli più elevati di resilienza disposizionale. Infine, è stata ottenuta la prova che la resilienza disposizionale opera in combinazione con altre risorse note e meno note per mantenere la salute mentale e il benessere. Nelle regressioni *stepwise*, la resilienza disposizionale e la soddisfazione relazionale sono predittori significativi di due dei tre risultati di salute mentale e benessere studiati.

5.1. RESILIENZA DELL'EGO E SALUTE MENTALE

Il termine resilienza ha molti significati in letteratura. Quando viene trattato come un tratto della personalità (ad esempio, la resilienza dell'ego), può spiegare le differenze individuali nel far fronte allo stress e alle avversità. Le persone con un tratto di resilienza più elevato si riprendono più rapidamente dai fattori di stress sia in laboratorio che nella vita [24, 25]. Inoltre, tra gli anziani, una maggiore resilienza disposizionale è associata a una maggiore resistenza e a un più rapido recupero dall'impatto dei fattori di stress [26, 47]. I risultati del presente studio sono coerenti con questa più ampia letteratura. I punteggi OR dei partecipanti sono stati un predittore significativo di due dei risultati sotto esame, i sintomi depressivi (CES-D) e il benessere mentale (WEMWBS). Al contrario, i punteggi OR non erano significativamente correlati con la scala di soddisfazione personale del PWAQ. Una possibile spiegazione di questo andamento è che il PWAQ-PS prevede una valutazione prevalentemente cognitiva della soddisfazione

della vita (passata, presente e futura), mentre gli altri risultati sono più legati allo stato emotivo dei partecipanti nelle ultime due settimane. Tuttavia è meno chiaro il motivo per cui i punteggi OL, un indice della capacità di promuovere un'emotività positiva [38], non sono stati correlati in modo significativo con nessuna delle misure di esito. Questo risultato è sorprendente se si considera che una ricerca precedente ha dimostrato che le emozioni positive mediano l'associazione tra la resilienza dell'ego e l'adattamento alle avversità negli adulti più anziani [48].

5.2. DIFFERENZE DI SESSO NELLA RESILIENZA DELL'EGO

Trovare differenze di sesso nella resilienza dell'ego è interessante se si considera che, almeno tra i giovani adulti, i livelli non differiscono tra maschi e femmine [25]. La causa di questa differenza non è ancora chiara, anche se l'ambiente culturale caratteristico della Zona Blu sarda potrebbe giocare un ruolo. Block e Kramen [39] hanno sostenuto che il superamento della pressione sociale nel controllo degli impulsi è cruciale per lo sviluppo della resilienza dell'ego nelle donne, mentre lo sviluppo di comportamenti prosociali che frenano l'aggressività è fondamentale negli uomini. La natura tradizionale e affiatata delle comunità della Zona Blu sarda sembrerebbe più favorevole allo sviluppo della resilienza dell'ego nei maschi. Questa idea è coerente con evidenze più ampie del fatto che la superiore longevità e salute mentale in questa regione siano più evidenti negli uomini e possano derivare da influenze socioculturali, almeno in parte [16,23,27,28]. Tuttavia, anche i fattori genetici potrebbero svolgere un ruolo. Come la maggior parte dei tratti di personalità, la resilienza ha una forte componente genetica [49] e in precedenza sono state osservate differenze di sesso in specifici polimorfismi legati al tratto della resilienza [50].

5.3. LEGAMI SOCIALI

La qualità delle relazioni sociali con i membri della famiglia o con gli amici è stata ripetutamente identificata come un fattore

chiave che promuove il successo dell'adattamento allo stress e alle avversità [7] e, negli adulti più anziani, essa è considerata un'importante risorsa esterna per un invecchiamento di successo [6]. Gli anziani con legami sociali più soddisfacenti mostrano risultati migliori in termini di salute psicologica. Ad esempio, una minore reattività cardiovascolare allo stress [51], un migliore benessere emotivo dopo la vedovanza [52] e un maggiore benessere percepito [53]. Alcune prove preliminari collegano anche la soddisfazione per le relazioni amicali e familiari alla migliore salute psicologica degli anziani della Zona Blu della Sardegna [34]. I presenti risultati sono coerenti con queste evidenze e si aggiungono alle crescenti indicazioni che lo stile di vita e la cultura di questa regione promuovono dei legami sociali stretti tra i membri della famiglia e della comunità, e questi contribuiscono alla maggiore longevità e alla salute psicologica di questa popolazione [23,27,34]. Pertanto, la soddisfazione nei confronti della famiglia e degli amici, o di entrambi, è risultata essere un fattore predittivo di tutti e tre i risultati esaminati nel presente studio.

5.4. LIMITAZIONI E RICERCA FUTURA

Si è discusso della dimensione della scala di resilienza dell'ego e in più la struttura fattoriale qui adottata era nata per un campione molto più giovane [38]. Non è chiaro se questa struttura fattoriale sia invariabile rispetto all'età, anche se la modesta correlazione osservata tra i punteggi OR e OL sembrerebbe dimostrarlo. Tuttavia, i punteggi OL dei partecipanti non sono stati un predittore significativo di alcun aspetto della salute psicologica, un dato che sembra incoerente con le evidenze precedenti [48]. Potrebbe aver senso replicare in tutto o in parte il presente studio su un campione sufficientemente ampio per indagare la dimensione della resilienza dell'ego. Sarebbe utile anche un confronto con diverse misure di resilienza disposizionale [54].

Esistono problemi analoghi per l'uso di misure piuttosto semplici della soddisfazione relazionale. Queste misure sono state impiegate in precedenza nella popolazione della Zona Blu

sarda per ottenere una comprensione preliminare del motivo per cui questa popolazione riporta un benessere psicologico insolitamente elevato [34]. Sebbene i dati attuali siano in linea con queste ricerche precedenti, una comprensione più approfondita del ruolo del supporto sociale e della soddisfazione relazionale nella Zona Blu sarda richiederà probabilmente l'uso di strumenti più sofisticati. Si tratta di una strada interessante per la ricerca futura, viste le speculazioni e le crescenti evidenze di maggiori legami sociali all'interno di questa comunità [23,27,34]. Come evidenziato in precedenza, un'idea interessante è che la connessione sociale delle comunità sarde favorisca lo sviluppo della resilienza di tratto, in particolare tra i maschi. Degli studi di misurazione della resilienza dell'ego in età adulta potrebbero far luce su questa possibilità.

6. CONCLUSIONI

In sintesi, il presente studio descrive diversi nuovi risultati che ampliano la comprensione dell'elevata salute mentale e del benessere degli adulti anziani che vivono nella Zona Blu della Sardegna. Inoltre, lo studio risponde alla crescente necessità di indagare il contributo delle risorse interne ed esterne sugli esiti positivi (ad esempio, il benessere percepito) e negativi (malattie fisiche e mentali) [8,47,55]. La resilienza disposizionale e la soddisfazione dei legami sociali sono emersi come predittori principali di tutti i risultati (positivi o negativi) del presente studio. I dati suggeriscono anche che i vantaggi psicologici precedentemente descritti degli uomini anziani della Zona Blu (maggiore salute mentale e benessere) sono legati alla loro maggiore resilienza disposizionale.

PARTE II

LA RICETTA SEGRETA DEI CENTENARI

4 - IMPATTO DELLA DIETA MEDITERRANEA SU SINDROME METABOLICA, CANCRO E LONGEVITÀ

Tratto e tradotto da

Di Daniele, N., Noce, A., Vidiri, M. F., Moriconi, E., Marrone, G., Annicchiarico-Petruzzelli, M., D'Urso, G., Tesauero, M., Rovella, V., & De Lorenzo, A. (2017). *Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity*. *Oncotarget*, 8(5), 8947-8979.



<https://doi.org/10.18632/oncotarget.13553>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

[...]

1. INTRODUZIONE

L'obesità e la sindrome metabolica (MetS [Metabolic Syndrome]) hanno registrato un aumento significativo negli ultimi decenni, diventando un problema di salute pubblica a causa degli elevati tassi di ospedalizzazione, dei costi di trattamento e della compromissione della qualità della vita.

Sia l'obesità che la MetS sono caratterizzate da insulino-resistenza ed espongono i pazienti a un maggior rischio di malattie cardiovascolari e cancro, anche se questi hanno delle abitudini alimentari sane [1]. Infatti, solo il 5-10% dei casi di cancro è legato a cause genetiche, mentre il 90-95% può essere attribuito all'ambiente e allo stile di vita [2].

La Dieta Mediterranea (MD) è caratterizzata da una combinazione bilanciata di frutta e verdura, pesce, cereali e grassi polinsaturi, con un consumo ridotto di carne e latticini e un'as-

sunzione moderata di alcol, soprattutto vino rosso. Il valore di questa dieta risiede nella sua capacità di preservare lo stato di salute ed aumentare la longevità, come ha dichiarato nel 2010 l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Educazione, la Scienza e la Cultura (UNESCO) [3].

Le evidenze scientifiche hanno dimostrato che l'adozione della dieta mediterranea è un fattore protettivo contro l'insorgenza di vari tipi di cancro, malattie cardiovascolari, invecchiamento e obesità. Come dimostrato dallo studio Epic (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), la MD [*Mediterranean Diet*] è la più efficace nella prevenzione di diverse malattie croniche, tra cui il cancro.

I nutrienti che si trovano in abbondanza nella dieta mediterranea hanno proprietà antitumorali, antinfiammatorie e antiobesità e contribuiscono insieme al mantenimento dello stato di salute. Gli effetti antitumorali della dieta mediterranea sono dovuti principalmente alla combinazione di elementi antiossidanti, fibre e grassi polinsaturi. Questo modello alimentare è quindi essenziale come misura preventiva contro l'insorgenza del cancro e di altre malattie croniche, ma anche per ridurre i costi della Sanità.

2. DIETA MEDITERRANEA, SINDROME METABOLICA (METS) E OBESITÀ

2.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLE METS

Il sovrappeso e l'obesità sono molto diffusi in tutto il mondo. Un miliardo di persone nel mondo sono sovrappeso e 300 milioni sono obese. Diversi studi stimano che nel 2030 circa 2 miliardi di persone saranno in sovrappeso e 1,12 miliardi obese [4]. Negli Stati Uniti, l'obesità addominale è triplicata negli ultimi 40 anni [5]. Oltre il 25% della popolazione statunitense può essere classificato come affetto da MetS [6]. La prevalenza della MetS è aumentata dal 34,3% al 38,5% negli ultimi 15 anni [7,

8]. Data la prevalenza del fenomeno, l'obesità è considerata un serio problema di salute pubblica, con un forte impatto sullo stato di salute, sull'economia e sulla qualità della vita. Il tessuto adiposo accumulato, in particolare l'adiposità centrale, genera uno stato infiammatorio cronico di bassa entità che è alla base di disturbi metabolici, quali insulino-resistenza, dislipidemia e iperuricemia. L'insulino-resistenza è il cardine della MetS e l'obesità addominale vi svolge un ruolo centrale.

La MetS è caratterizzata da dislipidemia e ipertensione arteriosa, associate a un aumento del rischio di diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e di malattie cardiovascolari (CVD) [9]. La relazione tra obesità e T2DM è così evidente che si è introdotto il nuovo termine "diabesità". Si tratta di una pandemia globale favorita da un ambiente obesogeno che promuove il consumo di alimenti altamente energetici e scoraggia il dispendio energetico, con il risultato di un aumento di peso. Negli ultimi anni si è registrato un aumento dell'incidenza dell'obesità nei giovani, con il risultato che il T2DM e la MetS non sono esclusivi dell'età adulta ma si osservano sempre più spesso nell'infanzia [10].

Inoltre, diversi tipi di cancro, tra cui quello dell'utero, del seno, del colon, della prostata e del rene, sono causati dall'obesità [8, 9]. Gli studi indicano che, negli ultimi dieci anni, il 25% di tutti i tumori potrebbe essere prevenuto riducendo il tasso di obesità [13-15].

Sono state proposte diverse definizioni di MetS. Nel 1988, Reaven parlò per la prima volta di "sindrome X", attualmente definita "sindrome metabolica". Reaven ha notato uno stretto legame tra i fattori di rischio di CVD (intolleranza al glucosio, iperinsulinemia, trigliceridi sierici elevati, basso livello di colesterolo lipoproteico ad alta densità) e l'ipertensione arteriosa. Inoltre, è spesso associato alla MetS uno stato protrombotico e infiammatorio cronico, che è aggiunto alla definizione della sindrome [16, 17]. Negli anni '90, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito la MetS come insulino-resistenza o diabete o alterata tolleranza al glucosio o alterata glicemia a digiuno, con più due tra le seguenti condizioni: indice di massa corporea ≥ 30

kg/m² o rapporto vita/fianchi >0,9 (uomo) / >0,85 (donna); pressione arteriosa ≥140/90 mmHg o trattamento antipertensivo; trigliceridi ≥1,7 mmol/l (150 mg/dl) o trattamento lipidico; HDL<0,9 mmol/l (35 mg/dl) (uomo)<1,0 (39 mg/dl) (donna); albuminuria [18].

Successivamente, il *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report* (NCEP ATP III) e l'*International Diabetes Federation* (IDF) hanno proposto una nuova serie di criteri con cut-off specifici per provenienza geografica ed etnia, per definire la MetS. Questo gruppo di studio ha prestato meno attenzione ai criteri dell'albuminuria e si è concentrato sull'obesità addominale, definita dalla circonferenza vita. In particolare, l'IDF considera la circonferenza vita come criterio base per la MetS. La principale differenza tra la definizione di MetS di NCEP-ATP III e IDF consiste nei cut-off scelti. Le definizioni di MetS sono riassunte nella Tabella 1.1. Il concetto di MetS è stato contestato [19, 20], ma è tuttora riconosciuto come uno dei principali fattori di rischio per le malattie CV, anche nei soggetti più anziani, sui quali la MetS genera un rischio di infarto miocardico e ictus del +38% [21-23].

Tabella 1. Principali definizioni della sindrome metabolica

WHO (1998) [15]	NCEP/ATP III (2001-2005) [257]	IDF (2005) [258]
Insulino-resistenza o diabete o alterata tolleranza al glucosio o alterata glicemia a digiuno, più due delle seguenti condizioni:	Almeno 3 dei seguenti elementi:	Obesità addominale definita come circonferenza vita ≥ 94 cm negli uomini e ≥ 80 cm nelle donne, più almeno due dei seguenti criteri:
✓ Indice di massa corporea ≥30kg/m ² o rapporto vita/fianchi >0,9 uomo/ 0,85 donna;	✓ Circonferenza vita ≥ 102 cm uomo e 88 donna;	✓ Aumento dei trigliceridi a digiuno > 150 mg/dl (≥1,7 mmol/l) o trattamento di riduzione dei lipidi;

WHO (1998) [15]	NCEP/ATP III (2001-2005) [257]	IDF (2005) [258]
✓ Pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg o trattamento antipertensivo;	✓ Pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg, o trattamento antipertensivo;	✓ HDL $< 0,9$ mmol/l (40 mg/dl) uomo $< 1,1$ (50 mg/dl) donna o trattamento di riduzione dei lipidi;
✓ Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/(150 mg/dl) o trattamento di riduzione dei lipidi;	✓ Trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/(150 mg/dl) o trattamento di riduzione dei lipidi;	✓ Aumento della pressione sanguigna $\geq 130/85$ mmHg, o trattamento antipertensivo;
✓ HDL $< 0,9$ mmol/l (35 mg/dl) uomo $< 1,0$ (39 mg/dl) donna;	✓ HDL < 1 mmol/l (39 mg/dl) uomo $< 1,3$ (50 mg/dl) donna;	✓ Livello elevato di glucosio a digiuno > 100 mg/dl (5,6 mmol/l), o T2DM;
✓ Glucosio 5,6 mmol/dl (101 mg/dl) o trattamento ipoglicemizzante;	✓ Glucosio 5,6 mmol/dl (101 mg/dl) o trattamento ipoglicemizzante;	
✓ Microalbuminuria;		

Principali definizioni elaborate da OMS, NCEP/ATP III e IDF di MetS riconosciute dal mondo scientifico. Legenda Tabella11: HDL: Lipoproteine ad alta densità IDF: International Diabetes Federation NCEP ATP III: rapporto Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program T2DM: diabete mellito di tipo 2 OMS [WHO]: Organizzazione Mondiale della Sanità

Nonostante l'aumentata escrezione di albumina urinaria (UAE [Urinary Albumin Excretion]) non sia attualmente riportata nei criteri diagnostici della MetS, studi recenti hanno dimostrato che l'albuminuria è considerata un importante indicatore di rischio cardiovascolare. In realtà, l'albuminuria e la velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR [estimated Glomerular Filtration Rate]) sono considerate non solo biomarcatori di progressione e diagnosi della malattia renale cronica (CKD [Chronic Kidney Disease]), ma sono anche significativamente correlate alla MetS e ai suoi componenti [24, 25]. In particolare, uno studio recente ha proposto di reintrodurre, nei criteri diagnostici della MetS, l'albuminuria e l'elevata proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP)

[26]. Infatti, l'albuminuria e la hs-CRP sono ampiamente riconosciute come biomarcatori rispettivamente della disfunzione endoteliale sistemica e dell'infiammazione cronica di basso grado. Secondo le linee guida, l'UAE elevata è stata definita come ≥ 30 mg/24h e l'hs-CRP elevata come ≥ 3 mg/l [22, 23]. L'UAE elevata è associata a un rischio più elevato di insorgenza di T2DM, CVD e CKD, mentre la hs-CRP è correlata solo a CVD e CKD di nuova insorgenza, ma non all'insorgenza di T2DM [27]. Infatti, l'albuminuria non è solo una complicanza del T2DM, ma può anche precederlo [27-30]. In linea con questi studi, è stato suggerito che i livelli di UAE sono geneticamente determinati fin dalla nascita e influenzati da fattori presenti nell'ambiente intrauterino. Questi valori rispecchiano sia lo stato vascolare sia la suscettibilità individuale al danno d'organo [26-31].

2.2 FENOTIPI DELL'OBESITÀ

L'obesità può essere classificata secondo quattro fenotipi: 1) obeso normopeso (NOW) [32]; 2) obeso metabolicamente normopeso (MONW [*Metabolically obese normal weight*]) [33, 34]; 3) obeso metabolicamente sano (MHO [*Metabolically healthy obese*]); e 4) obeso metabolicamente non sano (MUO [*Metabolically unhealthy obese*]) o "obeso a rischio" con MetS [35]. Inoltre, l'obesità sarcopenica è stata descritta e correlata a tutti questi fenotipi di obesità [36]. La sindrome NWO è stata definita per la prima volta da De Lorenzo et al. e riguardava i soggetti con un indice di massa corporea (BMI) normale (18,5-24,9 kg/m²) e un'elevata percentuale di grasso corporeo (PBF%) (uomo $\geq 23,5\%$, donna $\geq 29,2\%$). Questi pazienti sviluppano uno stress ossidativo precoce e uno stato infiammatorio cronico e hanno un rischio maggiore di malattie cardio-metaboliche e di obesità sarcopenica [37]. L'infiammazione è spiegata dalla presenza di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in geni specifici, come il polimorfismo promotore -174G/C del gene IL-6 che correla con l'insulino-resistenza [38, 39], il polimorfismo nel recettore alfa dell'IL-15, nei geni della metilenetetraidrofolato-reduttasi (MTHFR) [40] e il poli-

morfismo G/A -308 del Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α). Quest'ultimo è associato all'obesità sarcopenica [41]. I soggetti MONW hanno un peso normale ma alterazioni metaboliche tipiche della MetS (come pressione alta, bassa sensibilità all'insulina e dislipidemia) [42, 43]. La maggiore quantità di grasso viscerale in questo fenotipo porta a livelli ematici più elevati di citochine dell'infiammazione (TNF- α e Interleuchina-6 (IL-6)) [44]. Gli MHO, pur avendo un eccesso di grasso corporeo, sono individui metabolicamente sani. Infatti, il 20-30% degli adulti obesi non presenta le complicazioni metaboliche associate all'obesità. Gli individui MHO presentano un'elevata sensibilità all'insulina, una pressione sanguigna normale, nessun segno di infiammazione cronica e un profilo lipidico normale. Pertanto, l'infiammazione è correlata all'aumento del tessuto adiposo ma non è sempre legata all'obesità [45, 46]. I MUO sono anche chiamati soggetti obesi "a rischio". Sono obesi sia per i parametri antropometrici (BMI ≥ 30 kg/m²) sia per la percentuale di massa grassa (PBF $> 30\%$) e sviluppano anomalie metaboliche come MetS, T2DM e CVD aterosclerotica [47, 48]. Questo fenotipo è legato a una maggiore adiposità viscerale rispetto a quella sottocutanea e, di conseguenza, a un maggiore rilascio di acidi grassi nella circolazione portale e a un maggiore deposito nel fegato [49].

Il concetto di *obesità sarcopenica* è stato introdotto per la prima volta da Roubenoff e collaboratori [36], i quali hanno ipotizzato che l'infiammazione del grasso viscerale promuovesse il catabolismo muscolare con conseguente perdita di massa e debolezza muscolare [50]. Schragar et al. hanno dimostrato che l'obesità sarcopenica è direttamente correlata a livelli più elevati di IL-6, CRP, antagonista del recettore dell'IL-1 e IL-7; di conseguenza, queste citochine sono coinvolte sia nello sviluppo che nella progressione dell'obesità sarcopenica [51]. L'identificazione dei fenotipi dell'obesità può consentire di individuare precocemente i soggetti a rischio di sviluppare la MetS e di effettuare interventi dietetici e farmacologici personalizzati con tempestività.

2.3 ADIPOSOPATIA E INFIAMMAZIONE

La complessità del “fenotipo” MetS è legata a due fattori patogenetici: il tessuto adiposo (AT) e l’infiammazione. L’AT è oggi considerato non solo un deposito di grasso, ma anche un organo endocrino attivo. Produce citochine infiammatorie, come leptina, adiponectina, TNF- α , IL-1, IL-6 e sostanze pro-coagulanti (PAI-1) che sono associate a un’infiammazione cronica di basso grado. Inoltre, l’AT può produrre fattori vasoattivi e molecole che promuovono insulino-resistenza (IR): acidi grassi liberi (FFA [*Free Fatty Acids*]), resistina e retinol binding protein 4 [52]. L’AT è costituito da due compartimenti: il tessuto adiposo bruno (BAT [*brown adipose tissue*]), che è associato alla termogenesi, e il tessuto adiposo bianco (WAT [*white adipose tissue*]), che è un deposito di lipidi utilizzato durante i periodi di privazione di nutrienti. In letteratura, si riteneva che il BAT fosse attivo solo nei neonati e il suo ruolo termogenico terminasse dopo i primi mesi di vita. Tuttavia, recenti scoperte hanno stabilito che l’attività del BAT aumenta dall’infanzia all’adolescenza con un picco a 13 anni [53] e che i depositi funzionali del BAT sono ancora presenti in età adulta [54]. Diversi studi hanno dimostrato che l’esposizione al freddo in volontari sani aumenta rapidamente la produzione di BAT, che si accumula principalmente nei siti sopraclaveari, laterocervicali, paraspinali e mediastinici [55]. Gli autori hanno riscontrato anche una funzione endocrina del BAT, anche se sono necessarie ulteriori analisi per spiegare la sua capacità di trasformarsi in WAT e la sua correlazione con l’obesità [56]. Il ruolo principale del WAT è l’immagazzinamento di energia e di grassi, tuttavia è considerato anche un organo endocrino. L’attività endocrina e di deposito del WAT è in gran parte determinata nelle prime fasi della vita ed è essenziale per il suo sviluppo e la sua proprietà pro-infiammatoria [57]. Fin dalla giovane età, le adipochine rilasciate dal WAT sono associate alle principali complicanze cardio-metaboliche dell’obesità (come IR, pressione arteriosa elevata, dislipidemia, T2DM e aterosclerosi).

Durante la vita, esistono “finestre di tolleranza” in cui le cellule, i tessuti e gli organi sono più sensibili ai segnali esterni. Questi periodi particolarmente sensibili per la proliferazione e la differenziazione delle adiposità sono il primo anno di vita, gli anni dal terzo al quinto (noto come periodo di rimbalzo dell’adiposità) e gli anni dal nono al tredicesimo (pubertà) [58, 59]. A sua volta il WAT si divide in: tessuto adiposo viscerale (VAT) e tessuto adiposo sottocutaneo (SAT). Il primo è formato dal grasso mesenterico, omentale e nella regione epicardica; il secondo è localizzato su tutta la superficie corporea, nella donna nelle regioni mammaria e gluteo-femorale in particolare, mentre nell’uomo nella sede addominale. Sebbene il VAT rappresenti solo il 10-20% del grasso totale, è maggiormente associato a malattie cardio-metaboliche [60]. Il suo ruolo patogeno è legato alla sua localizzazione: il VAT è più vascolarizzato rispetto al SAT, rilascia una quota maggiore di citochine pro-infiammatorie (come IL-6, IL-8 e TNF- α) e acidi grassi nel flusso sanguigno. Infatti, l’“ipotesi portale” afferma che il VAT è legato a un aumento del rischio cardiovascolare perché gli acidi grassi vengono riversati nel sangue portale e causano IR e danni vascolari. Di conseguenza, secondo il *Framingham Heart Study*, il VAT è un fattore di rischio indipendente di CVD [61].

Durante il bilancio calorico positivo, gli adipociti diventano inizialmente ipertrofici, innescando una segnalazione adipogenica paracrina per reclutare altre cellule adipose e mantenere le funzioni fisiologiche dell’AT durante l’aumento dell’accumulo di energia [62-64]. Quando il bilancio energetico positivo persiste, l’adipogenesi viene compromessa causando la disfunzione degli adipociti [65]. Le alterazioni anatomo-funzionali dell’AT promosse dal bilancio calorico positivo, in individui geneticamente e ambientalmente predisposti, sono responsabili della “adiposopatia” o “grasso malato”. Le risposte endocrine e immunitarie causate dall’“adiposopatia” aumentano e/o esacerbano i disordini metabolici e i fattori di rischio CVD (come T2DM, ipertensione e dislipidemia) [66]. Inoltre, un maggiore accumulo di grassi induce l’ipertrofia degli adipociti e l’ipossia intracel-

lulare, causando il rilascio di FFA nel sangue. La “fuoriuscita” di lipidi dall’adipocita disfunzionale [67] porta alla deposizione ectopica di grasso in tessuti/organi non adiposi (come fegato, muscoli, pancreas, reni e vasi sanguigni), causando “lipotossicità”. Nel muscolo, la lipotossicità causa IR e nel pancreas riduce la secrezione di insulina [66]. Questo processo è alla base della “meta-infiammazione”, uno stato infiammatorio cronico di basso grado causato dall’obesità [68]. La diminuzione della capacità di accumulo dei lipidi inibisce la differenziazione dei preadipociti e aumenta la lipolisi. In particolare, il $\text{TNF-}\alpha$ stimola la lipolisi nell’adipocita compromettendo la funzione di due enzimi, la lipasi ormone-sensibile (HSL) e la lipasi dei trigliceridi grassi (ATGL). In questo scenario, l’infiltrazione di macrofagi nell’AT cresce proporzionalmente al BMI, alla massa grassa e all’ipertrofia degli adipociti ed è un processo reversibile nei pazienti obesi che perdono peso. I fattori chemioattrattori, come la proteina monocito-chemiotattica-1 (MCP-1), la chemerina, la progranulina e il fattore stimolante le colonie-1 (CSF-1), consentono il reclutamento dei macrofagi dal flusso sanguigno nell’AT [69] e il passaggio da un profilo prevalentemente antinfiammatorio (macrofagi M2) a un profilo pro-infiammatorio (macrofagi M1) [68]. I macrofagi M1 inducono la glicolisi aerobica e sono legati all’infiammazione e all’IR. I macrofagi M2 attivano il metabolismo ossidativo e rilasciano citochine antinfiammatorie [70].

La maggiore disponibilità di FFA circolanti produce accumuli al di fuori dell’AT, causando disfunzione e morte cellulare. Questo processo (lipotossicità) è coinvolto nella perdita di cellule beta durante la progressione del T2DM (contribuendo all’insulinopenia) e nella patogenesi delle complicanze correlate al T2DM, il che danneggia cardiomiociti, epatociti, cellule parenchimali del rene e cellule endoteliali [71, 72]. Recentemente, sono stati scoperti diversi depositi di tessuto adiposo ectopico in modelli animali transgenici [73]. Uno degli organi più coinvolti nel deposito di grasso ectopico è il fegato, fondamentale per l’ossidazione e il metabolismo degli FFA. Durante un bilancio calorico positivo, l’ipertrofia degli adipociti e l’accumulo di IVA possono contri-

buire ad aumentare il flusso di FFA verso il fegato, causando steatosi epatica. I pazienti “poco flessibili” al metabolismo epatico degli acidi grassi sono più inclini all’accumulo di lipidi nel fegato e, di conseguenza, allo sviluppo di IR e dislipidemia [64, 74]. I depositi di grassi ectopici sono localizzati anche nel seno renale (RS), dove possono comprimere la vena e l’arteria renale, aumentare la pressione interstiziale del rene e diminuire l’escrezione di sodio. Questa condizione è responsabile sia dell’ipertensione arteriosa che della CKD [75-77]. Diversi studi [78, 79] hanno recentemente dimostrato la presenza di un deposito adiposo ectopico nella regione epicardica. Il tessuto adiposo epicardico (EAT) è metabolicamente attivo e si trova tra il cuore e il pericardio. Anatomicamente presenta una localizzazione prevalente intorno al ventricolo destro [80]. L’EAT produce diverse adipochine bioattive, nonché citochine pro-infiammatorie e sostanze pro-aterogene come TNF- α , IL-6, resistina, visfatina, omentina, leptina, PAI-1 e angiotensinogeno. L’EAT è anche associato al T2DM e all’obesità [81]. In condizioni fisiologiche, l’EAT svolge un ruolo cardioprotettivo attraverso la secrezione locale di adipochine con proprietà antinfiammatorie e antiaterogene, come l’adiponectina e l’adrenomedullina. Tuttavia, in condizioni patologiche, l’aumento dello spessore del grasso epicardico riflette l’espansione del tessuto adiposo e l’infarto viscerale, e ciò contribuisce allo sviluppo della MetS e della malattia coronarica. Data la sua significativa implicazione clinica, la valutazione dell’EAT è stata proposta come target terapeutico durante la terapia dietetica o durante i trattamenti farmacologici per la perdita di peso, diretta o indiretta [82]. Durante la ridistribuzione dei depositi di grasso, l’adiposità si localizza sotto la fascia profonda della coscia e all’interno dei muscoli. Questo deposito di grasso ectopico, chiamato tessuto adiposo intermuscolare (IMAT), è legato alla sensibilità all’insulina nei soggetti obesi [83]. L’IMAT è anche un predittore significativo della funzione muscolare e della mobilità negli adulti anziani [84]. In questo scenario, la MetS non può essere correlata solo all’aumento del BMI, ma anche all’aumento quantitativo e qualitativo dell’AT e della sua localizzazione.

2.4 NUTRIGENETICA E NUTRIGENOMICA

L'alimentazione è probabilmente il principale fattore ambientale che condiziona l'espressione dei geni coinvolti nella MetS. La nutrigenomica è definita come un'analisi prospettica delle differenze tra i nutrienti in relazione al loro impatto sull'espressione genica e infine sulla salute umana. La nutrigenomica ci permette di studiare le interazioni tra nutrienti e geni per stabilire un programma dietetico in base al profilo genetico individuale ed è uno strumento per capire come i componenti di una particolare dieta (composti bioattivi) possano alterare l'espressione genica, attraverso la loro down e/o up regulation. La nutrigenomica è uno strumento utile nella prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili (NTCD [*Non-Transmissible Chronic Diseases*]) [85]. La nutrigenetica è un'analisi retrospettiva delle variazioni genetiche delle persone e della loro risposta clinica a specifici nutrienti. Il termine nutrigenetica è stato introdotto da Brennan nel 1975 [86]. L'approccio nutrigenetico è stato ampiamente studiato: le differenze interindividuali nella risposta ai fattori dietetici sottolineano il ruolo dei geni. L'assunzione di nutrienti viene manipolata o ottimizzata in base al profilo genetico dell'individuo, al fine di ridurre il rischio di insorgenza di malattie. La relazione tra nutrigenetica e obesità, MetS e T2DM si basa in gran parte su dati relativi ai grassi alimentari [87-89]. Uno stile di vita sedentario e una maggiore disponibilità di alimenti ad alto contenuto calorico, in particolare di grassi, sono associati a obesità e CVD. I "geni parsimoniosi" svolgono un ruolo centrale nello sviluppo dell'obesità e dei disturbi metabolici. In passato, questi geni promuovevano il deposito di grasso come riserva di energia durante i periodi di privazione di cibo. In realtà, in un ambiente moderno caratterizzato da inattività fisica ed eccessivo consumo calorico, i geni parsimoniosi sono associati all'obesità e al T2DM [90, 91]. Diversi studi sostengono l'interazione tra geni e ambiente. Le varie risposte nutrizionali sono causate da mutazioni SNPs che si verificano in una singola base di codice di un gene. Sono molto frequenti: 1 SNP per 1,91 Kb di sequenza

di DNA e il 5% di tutti i casi di obesità e diabete è stato associato a disturbi monogenici. I geni mutati, correlati all'obesità, includono la leptina (LEP), il recettore della leptina (LEPR), la pro-opiomelanocortina (POMC) e il recettore della melanocortina-4 (MC4R) [92]. Gli studi di associazione genomica (GWAS) hanno valutato i geni di suscettibilità del T2DM e dell'obesità. In particolare, Calpain 10 (CAPN10), che codifica la cisteina proteasi Calpain 10, è stato il primo gene identificato per la suscettibilità al T2DM [93]. Inoltre, due polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) sono associati al rischio di T2DM: il fattore di trascrizione *7-like 2* (TCF7L2) e il gene associato alla massa grassa e all'obesità (FTO) sul cromosoma 16. I polimorfismi di TCF7L2 sono correlati a un elevato rischio di dislipidemia e a un aumento della circonferenza vita. Mentre la mutazione omozigote del gene FTO (mutazione FTO rs9939609) è associata a un peso maggiore di 3 kg e a un rischio di obesità aumentato di 1,7 volte rispetto ai portatori omozigoti dell'allele non a rischio [94]. In realtà, lo SNP FTO rs9939609 è considerato una delle più importanti varianti geniche che predispongono all'obesità [95] e lo studio LIPGENE-SU.VI MAX ha dimostrato che FTO rs9939609 è anche associato al sovrappeso e all'obesità addominale [96].

Numerosi geni sono anche collegati a un'aumentata suscettibilità alla dislipidemia, in particolare il recettore γ attivato dal proliferatore del perossisoma (PPAR γ), un recettore nucleare che regola la differenziazione degli adipociti, l'immagazzinamento dei lipidi, l'espressione dei geni specifici del grasso e l'azione dell'insulina. La variante SNPs più diffusa del gene PPAR γ è la Pro12Ala, correlata a T2DM, obesità e altri disturbi clinici [97, 98]. I pazienti con T2DM portatori del polimorfismo Pro12Ala presentano un rischio di obesità più elevato rispetto ai non portatori, a parità di apporto energetico, forse in conseguenza di una migliore sensibilità all'insulina [99]. Lo studio LIPGENE-SU.VI MAX dimostra che non solo le mutazioni nel metabolismo del glucosio, ma anche quelle nel metabolismo degli acidi grassi causano IR e dislipidemia, come evidenziato dalle mutazioni nel gene dell'acil-coa sintetasi 1 a catena lunga (ACSL1), un impor-

tante enzima per la beta-ossidazione mitocondriale degli acidi grassi a catena lunga. I polimorfismi (rs4862417, rs6552828, rs13120078, rs9997745 e rs12503643) in questo luogo aumentano il rischio di MetS. Inoltre, un apporto dietetico di acidi grassi polinsaturi (PUFA [*Polysaturated Fatty Acids*]) a basso contenuto di grassi o un apporto dietetico totale superiore al 50° percentile riducono il rischio di MetS nei portatori (G+) [100]. Lo stesso studio indica che gli omozigoti GG dell'rs3790433 SNP del gene LEPR hanno un'IR più elevata e un maggior rischio di MetS. Quest'ultima è esacerbata da una dieta ricca di n-6 PUFA e povera di n-3 PUFA, mentre un background ad alto contenuto di n-3 o basso di n-6 PUFA riduce la probabilità di sviluppare la MetS [101]. Sia l'obesità che la MetS sono caratterizzate da uno stato infiammatorio di basso grado che causa o esacerba le loro co-morbilità. È utile un approccio nutrigenomico adeguato per ridurre questa infiammazione. Infatti, gli alimenti contenenti bioattivi antinfiammatori, come l'acido caffeico (Yerba mate), il tirosolo (olio d'oliva), la quercetina (frutta e verdura), il licopene (pomodori e anguria) e l' α -tocoferolo (tè verde) sono in grado di ridurre l'infiammazione. La sua riduzione è dovuta a una minore espressione dei geni della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) e dell'ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS) dopo l'inibizione della traslocazione del fattore nucleare Kappa B dal citoplasma al nucleo [102, 103]. In realtà, la nutrigenomica, insieme alle altre scienze "omiche" (come la proteomica, la metabolomica e la trascrittomica), è uno strumento fondamentale per la valutazione, il trattamento e la prevenzione di diverse malattie, soprattutto nell'ambito delle MNT [85].

La nutrigenetica può essere utilizzata per creare una dieta personalizzata e, in questo scenario, un interessante studio di Arkadianos et al. ha dimostrato che l'inclusione di informazioni genetiche per personalizzare la dieta dei pazienti migliora la riduzione a lungo termine dell'IMC e dei livelli di glucosio nel sangue. In particolare, gli autori hanno esaminato in 24 pazienti le varianti di 19 geni coinvolti nel metabolismo, come la metilene-tetraidrofolato reduttasi (MTHFR), la glutatione S-transferasi

(GST), la superossido-dismutasi (SOD) 2 e 3 e i polimorfismi del recettore della vitamina D (VDR) [104].

De Lorenzo et al. in un altro lavoro hanno dimostrato che i portatori di T (+) nel polimorfismo C677T MTHFR presentano un rischio maggiore di malattie cardiovascolari, osteoporosi e sarcopenia. In particolare, gli autori hanno esaminato l'impatto del polimorfismo del gene C677T MTHFR sul cambiamento della composizione corporea indotto da una dieta mediterranea italiana e ipocalorica. Prima dell'intervento nutrizionale, i pazienti portatori di T (+) erano più grassi dei portatori di T (-) e dopo l'intervento nutrizionale i portatori di T (+) presentavano un aumento inferiore del rapporto massa magra/grassa totale rispetto ai portatori di T (-) [105]. L'aumento del rischio CV per i portatori di T (+) è dovuto all'iperomocisteinemia, a sua volta legata alla mancanza di 5-metiltetraidrofolato, necessario per metilare l'omocisteina (Hcy) in metionina.

L'iperomocisteinemia è anche associata a difetti del tubo neurale [106], alla malattia di Alzheimer [107] e all'osteoporosi. Gli effetti del polimorfismo MTHFR sulla densità minerale ossea (BMD) dipendono dallo stato dei folati. Il meccanismo che media questa associazione, tuttavia, rimane poco chiaro, ma potrebbe essere parzialmente causato dagli effetti dell'omocisteina sull'osso [108]. L'intervento nutrigenomico mediante l'integrazione di acido folico e vitamina B12 è utile per ridurre e in alcuni casi normalizzare le concentrazioni plasmatiche di Hcy. Una meta-analisi di 25 studi randomizzati e controllati, che hanno coinvolto 2596 soggetti, ha valutato che la dose giornaliera di $\geq 0,8$ mg di acido folico è in grado di indurre la riduzione massima dei livelli plasmatici di Hcy e la dose tra 0,2 e 0,4 mg è associata al 60% e al 90%, rispettivamente, di questo effetto massimo [109]. Inoltre, il trattamento vitaminico alternato con acido folico e vitamina B12 ha confermato l'importanza della terapia con i folati e il contributo secondario della vitamina B12 nell'abbassare l'Hcy anche nei pazienti emodializzati con genotipo MTHFR [110] [...]

2.5 IMPATTO DELLA DIETA MEDITERRANEA SU SINDROME METABOLICA E OBESITÀ

Il Seven Country Study, uno studio cooperativo internazionale sull'epidemiologia delle malattie coronariche, promosso dal fisiologo americano Ancel Keys e dall'italiano Flaminio Fidanza, ha indagato i benefici della MD sulla salute umana, confrontando coorti rurali europee (le coorti mediterranee Creta, Corfù, Crevalcore, Montegiorgio e Dalmazia) e coorti non mediterranee (Finlandia orientale e occidentale, Slavonia e Velika Krsna).

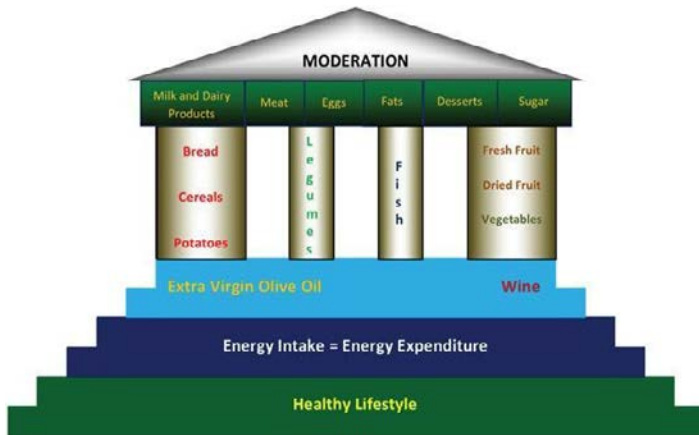
Per valutare l'adesione alla Dieta Mediterranea di Riferimento Nazionale (HRNMD), è stato introdotto l'Indice di Adeguatezza Mediterranea (MAI, [*Mediterranean Adequacy Index*]). Viene calcolato dividendo la somma delle percentuali energetiche totali dei gruppi di alimenti tipici della HRNMD (pane, cereali, legumi, patate, verdura, frutta fresca, noci, pesce, vino, olio vegetale), per la somma delle percentuali energetiche dietetiche dei gruppi di alimenti che non sono caratteristici di una HRNMD (latte, formaggio, carne, uova, grassi animali e margarine, bevande dolci, torte, crostate, biscotti e zucchero). L'appartenenza degli alimenti a uno dei due gruppi si basa sui risultati di un'indagine dietetica condotta nel 1960 su un sottocampione di uomini di Nicotera di età compresa tra 45 e 54 anni. Nicotera è stata scelta per la bassa frequenza di malattie cardiovascolari, T2DM e ipertensione arteriosa [111-113]. Il MAI è risultato inversamente associato ai tassi di mortalità a 25 anni per cardiopatia (CHD). In particolare, un aumento di 2,7 punti del MAI è stato associato a una riduzione della mortalità per CHD del 26% in 20 anni di follow-up e del 21% in 40 anni di follow-up in due coorti rurali italiane del Seven Countries Study, Crevalcore e Montegiorgio.

È stato dimostrato che questa associazione è indipendente da possibili fattori confondenti, come età, consumo di sigarette, pressione arteriosa sistolica, colesterolo sierico, attività fisica e BMI [113]. Uno studio longitudinale di Alberti-Fidanza et al. ha

valutato quanto le abitudini alimentari della popolazione siano vicine o lontane da un MD di riferimento. Sono stati studiati uomini (di età compresa tra 45 e 65 anni) provenienti da aree rurali italiane nell'ambito del Seven Countries Study per 26 anni (Crevalcore e Montegiorgio), uomini e donne anziani di Perugia per 11 anni, uomini e donne di Pollica (Salerno) per 32 anni e famiglie di Rofrano (Salerno) per 41 anni. Il valore mediano dell'IMA tra gli abitanti di Nicotera era di 7,2. L'esame di quattro decenni ha mostrato che la dieta nel corso degli anni ha abbandonato le caratteristiche nutrizionali della dieta italo-mediterranea di riferimento. In particolare, a Nicotera il MAI mediano della dieta esaminata nel 1996 è sceso a 2,8, mentre a Crevalcore si è ridotto da 2,9 nel 1965 a 2,2 nel 1991 e a Montegiorgio da 5,6 nel 1965 a 3,9 nel 1991. Negli uomini anziani di Perugia il valore mediano del MAI è sceso da 4,9 nel 1976 a 3,2 nel 1987, mentre nelle donne da 3,1 a 2,6 [114]. Tuttavia, molti altri indici nutrizionali sono stati proposti per valutare l'efficacia della MD sullo stato di salute.

L'indice di colesterolo/grassi saturi (CSI) è associato al grado di aterogenicità, mentre l'indice aterogenico (AI) e l'indice trombogenico (TI) sono stati proposti per valutare il possibile legame tra dieta e CHD [115]. È stato proposto da Trichopoulos et al. nel 1995 il punteggio della dieta mediterranea (MDS) per studiare la relazione tra MD e CHD in un campione casuale di 1159 ebrei in Israele. Lo studio ha dimostrato che un MDS più elevato era correlato a un rischio inferiore di infarto miocardico, by-pass coronarico, angioplastica e qualsiasi altra malattia cardiovascolare [116].

Nel 2003 l'MDS è stato modificato da Trichopoulou et al. aggiungendo il consumo moderato di pesce tra i criteri di inclusione. Un aumento di due punti dell'MDS con il pesce (t-MED) è stato associato a una riduzione della mortalità per CHD del 33% [117-119] (Figura 11).



Rappresentazione della Dieta Mediterranea dal Tempio di Paestum Modificato Da De Lorenzo A, Fidanza F [89]

Come mostrato nella figura, alla base dello stile mediterraneo c'è uno stile di vita sano, un apporto energetico pari alla spesa, olio extravergine di oliva e vino. All'interno delle abitudini alimentari devono essere maggiormente presenti: cereali, legumi, pesce, frutta fresca, frutta secca e verdura. Mentre gli alimenti di origine animale e gli zuccheri semplici devono essere utilizzati in modo limitato. La moderazione deve essere il punto focale del modello mediterraneo.

Uno studio statunitense su una popolazione multi-etnica ha confrontato 4 indici di qualità della dieta, l'*Healthy Eating Index-2010* (HEI-2010), l'*Alternative HEI-2010* (AHEI-2010), l'*Alternate Mediterranean Diet Score* (aMED) e il *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), al fine di valutare la loro efficacia nel predire la diminuzione del rischio di mortalità per tutte le cause. Gli autori hanno suggerito che i punteggi elevati erano inversamente correlati al rischio di mortalità per CVD e cancro, rafforzando il concetto che una dieta sana è importante per migliorare la qualità della vita e garantire una maggiore longevità [120].

[...]

È noto che l'adesione alla MD e la modifica dello stile di vita non sano hanno un grande impatto sulle singole componenti della MetS. Infatti, la MD può essere considerata il primo passo nel trattamento delle MNT [126-128].

De Lorenzo et al. hanno studiato l'impatto di una dieta mediterranea moderatamente ipocalorica (MHMD) sulla composizione corporea e sul profilo metabolico di 19 donne obese. Dopo un regime di MHMD di 2 mesi, la massa grassa totale e la massa grassa segmentale del tronco e delle gambe sono diminuite significativamente, mentre non è stata osservata una perdita significativa della massa magra totale e segmentale. [...] Questo studio ha dimostrato che una MHMD con adeguati indici nutrizionali basati su alimenti e combinazioni di alimenti è stata associata a un'elevata efficacia in termini di compliance e sicurezza, in particolare nella prevenzione della perdita di massa grassa e sui parametri metabolici delle donne obese [115]. Andreoli et al. hanno verificato l'effetto della MHMD e dell'attività fisica sulla massa cellulare corporea (BCM) e sui fattori di rischio cardiovascolare nelle donne obese. Dopo 2 e 4 mesi, la BCM è rimasta stabile, mentre la composizione corporea è migliorata e i principali fattori di rischio cardiovascolare sono diminuiti [129, 130]. Un recente lavoro ha esaminato l'effetto della Dieta Mediterranea Italiana (IMD) e della Dieta Biologica Mediterranea Italiana (IMOD [*Italian Mediterranean Organic Diet*]), in soggetti sani e in pazienti con CKD, sulla composizione corporea e sui parametri di laboratorio. L'obiettivo di questo studio era valutare l'impatto della IMD e della IMOD sulla riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare e sulla progressione della malattia renale. Gli autori hanno dimostrato che la dieta IMOD, secondo la "Nicotera Diet", era in grado di ridurre i livelli di Hcy totale, fosforo e albuminuria nei pazienti con CKD e di migliorare il profilo di rischio cardiovascolare in entrambe le popolazioni esaminate [131]. [...]

L'apparente capacità della MD tradizionale di ridurre il rischio di sviluppo e progressione di CVD, cancro e malattie degenerative è stata attribuita, almeno in parte, all'effetto nutraceutico di micronutrienti e composti con capacità antitrombotica,

antitumorale e antiossidante. I carboidrati sono rappresentati prevalentemente dall'amido, fornito in gran parte dal frumento (pane, pasta) e in quantità minore da altri cereali e legumi, mentre la quota di saccarosio, per il consumo moderato di zucchero e dolci in quanto tali, è molto bassa. I prodotti ittici e l'olio extravergine di oliva sono i principali responsabili dell'apporto di acidi grassi essenziali e di acido oleico. La quota di energia derivante dall'acido oleico (monoinsaturo) nell'ambito degli acidi grassi è la più consistente nella MD, che può anche superare il 15% dell'energia. L'energia derivante dagli acidi grassi saturi (SFA) non supera il 7% dell'energia totale, per cui il rapporto acidi grassi polinsaturi/saturi è circa 1:1. Nel contesto degli acidi grassi essenziali, il rapporto $\omega 3/\omega 6$ è molto importante. Gli acidi grassi $\omega 3$ svolgono un ruolo importante nella prevenzione e nel trattamento non solo della CVD, ma anche del cancro, dell'artrite reumatoide, della psoriasi e della cataratta. La dose giornaliera di $\omega 3$ raccomandata è di 1,5 g nell'uomo adulto e di 1 g nella donna adulta [135, 136] (Tabella 3).

Tabella 3. Fattori e obiettivi nutrizionali

Fattori nutrizionali	Obiettivi
Grasso totale	15-30%
Acidi grassi saturi	<10%
Acidi grassi polinsaturi (PUFA)	6-10%
Acidi grassi polinsaturi n 3 (PUFA)	5-8%
Acidi grassi polinsaturi n 6 (PUFA)	1-2%
Acidi grassi trans	<1%
Acidi grassi monoinsaturi (MUFA)	*
Carboidrati totali	55-75%
Carboidrati semplici	<10%
Proteine	10-15%

Fattori nutrizionali	Obiettivi
Colesterolo	<300 mg/giorno
Cloruro di sodio	<5 g/giorno (<2 g/giorno)
Verdura e frutta	≥ 400 g/giorno
Flavonoidi	> 50 mg/kg
Fibra alimentare totale	> 25-30 g/giorno
Polisaccaridi non amidacei	> 20 g/giorno
Indice di adeguatezza mediterranea (MAI)	>6,5

*Intervalli di valori per gli obiettivi nutrizionali nella popolazione generale secondo la Dieta Mediterranea. Legenda Tabella3: PUFA: Acidi grassi polinsaturi MUFA: Acidi grassi monoinsaturi MAI: Indice di Adeguatezza Mediterranea. * Questo valore è calcolato come grasso totale - (acidi grassi saturi + acidi grassi polinsaturi + acidi grassi trans).*

[...] La dieta mediterranea è ricca di ω -3 PUFA, contenuti principalmente nel pesce e nei frutti di mare. Gli acidi eicosapentaenoico (EPA, C20:5, n-3) e docosaesaenoico (DHA, C22:6, n-3) sono i più importanti PUFA associati ad un effetto cardioprotettivo [141].

Diversi studi di intervento, come il “Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico” (GISSI- Prevenzione trial e il Cardiovascular Health Study), hanno dimostrato che una maggiore assunzione di EPA e DHA migliora il rischio di CHD [130-132]. Gli effetti cardioprotettivi di EPA e DHA possono essere spiegati dalla loro modulazione delle attività dei canali K, Na e Ca nelle cellule del miocardio, che regolano l’eccitabilità elettrica e la contrattilità dei miociti. Questi effetti sono dipendenti dalla concentrazione [142, 143]. Il ruolo dei PUFA n-6 sulla salute umana non è stato chiaramente identificato. Tuttavia, sia gli n-3 che gli n-6 PUFA sembrano avere un effetto positivo sulle malattie cardiovascolari, sul cancro e sulla depressione nell’uomo [144]. Molti dei componenti caratteristici della medicina tradizionale sono noti per i loro effetti positivi sullo stato di salute e sono chiamati “alimenti funzionali”.

Carotenoidi, acido folico e fibre sembrerebbero avere un ruolo importante nella prevenzione della CHD. Il consumo di verdura, importante fonte di fitosteroli, è associato a una riduzione del livello di colesterolo nel siero e del rischio cardiovascolare. L'aumento del consumo di frutta e verdura, contenente sostanze fitoestrogeniche, può offrire un'alternativa alla terapia ormonale nelle donne in menopausa. Nell'intestino, questi residui vengono convertiti in estrogeni, neutralizzando la privazione ormonale tipica della menopausa. I polifenoli del *vino rosso* hanno un'attività antiossidante e un'azione citoprotettiva e inducono un cambiamento nel profilo lipoproteico, nell'aggregazione piastrinica e nei meccanismi redox. Il vino e gli altri derivati dell'uva rossa ricchi di resveratrolo (uno stilbene polifenolico) determinano un effetto vasodilatatore attraverso la sovraregolazione endotelio-dipendente della produzione di ossido nitrico (NO) e hanno una significativa attività antiossidante. Il resveratrolo, presente nella buccia dell'uva, è un potente antinfiammatorio che inibisce iNOS, COX-2 e NF-kB. È stato suggerito che l'acetilazione degli istoni, attivata da NF-kB, possa essere soppressa dal resveratrolo [145]. La capacità antiossidante del vino rosso è superiore a quella del vino bianco perché è un'eccellente fonte di composti polifenolici come acidi fenolici e flavonoidi [146]. Di Renzo et al. hanno dimostrato che il vino rosso associato a diversi pasti (come un pasto McDonald's e un pasto mediterraneo) aveva un effetto positivo sull'ox-LDL e sull'espressione dei geni antiossidanti (catalasi, superossido dismutasi 2, sirtuine 2 e glutatione perossidasi 1). Grazie alla sua capacità antiossidante, il vino rosso associato alla MD può essere una componente essenziale di un approccio olistico per prevenire le NTCD legate all'infiammazione [147]. Diversi studi hanno confermato che i flavonoidi, in particolare il resveratrolo, inibiscono la proliferazione dei pre-adipociti, la differenziazione adipogenica e la lipogenesi *de novo* [134, 148, 149]. Nella popolazione PREDIMED il consumo moderato di vino rosso (≥ 1 bicchiere/d) è associato a una minore prevalenza della MetS nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare [150].

Un altro alimento tipico della MD, oltre al vino rosso, con capacità antiossidanti è il *pomodoro*. Infatti il licopene, un fitochimico carotenoidale contenuto nel pomodoro, induce la sovra-regolazione dell'attività degli enzimi antiossidanti (SOD, GPX e catalasi) e mostra proprietà antinfiammatorie e insulino-sensibilizzanti [151]. Grazie alle sue caratteristiche attenua l'infiammazione legata all'obesità. Ghavipour et al. hanno evidenziato che l'integrazione quotidiana con un bicchiere di succo di pomodoro riduce le citochine infiammatorie come TNF- α , IL-6 e IL-8 dopo 20 giorni di assunzione [152]. Questo risultato è stato confermato da un altro studio di McEneny et al, in soggetti sovrappeso, in cui un'integrazione di licopene per 12 settimane ha ridotto i livelli sistemici di amiloide A nel siero [153]. [...] Il pomodoro e i suoi prodotti contengono alcuni composti naturali (come gli acidi clorogenico, caffeico, ferulico e p-cumarico) che possono inibire l'attivazione delle piastrine. Queste attività antiaggreganti piastriniche e antitrombotiche del pomodoro non sono state modificate dalla lavorazione industriale del pomodoro [155].

Un altro potenziale alimento che contribuisce all'effetto positivo della MD è l'*olio extravergine di oliva*, infatti i suoi componenti bioattivi sembrerebbero avere proprietà endotelio-protettive e antiossidative [156]. Una revisione sistematica ha suggerito che i marcatori dell'infiammazione, come la proteina C-reattiva e l'IL-6, e quelli relativi alla funzione endoteliale, come la dilatazione mediata dal flusso e la E-selectina, sono significativamente migliorati dopo l'integrazione di olio extravergine di oliva [157]. L'assunzione di polifenoli è associata a tassi di mortalità cardiovascolare più bassi [158]. I polifenoli dell'olio extravergine di oliva hanno forti proprietà antiossidanti, come dimostrato da studi sperimentali [159]. In soggetti sani e in pazienti cardiovascolari e dislipidemici, i polifenoli contenuti nell'olio extravergine di oliva hanno migliorato la pressione arteriosa da iperemia reattiva ischemica e lo stato infiammatorio [160]. La presenza di olio extravergine di oliva in aggiunta a verdure crude aumenta la quantità di componenti fenolici come oleuropeina, pinoreosinolo, idrossitirosolo e tirosolo e migliora il contenuto di fenoli vegetali

come acido clorogenico e rutina [161]. Inoltre, l'olio d'oliva è un'eccellente fonte di MUFA e migliora la sensibilità all'insulina [162]. Estruch et al. hanno confrontato gli effetti della MD, integrata con 11 g/settimana di olio d'oliva vergine o 30 g/die di noci, e della dieta a basso contenuto di grassi sui marcatori CVD. Dopo 3 mesi di trattamento dietetico, nei pazienti con dieta mediterranea più olio d'oliva vergine o noci è stata osservata una riduzione dei livelli di ox-LDL, mentre nessun cambiamento si è verificato nel gruppo con dieta a basso contenuto di grassi [163]. Inoltre, la MD riduce l'IR, grazie all'elevato contenuto di fibre [164]. Uno studio recente *in vivo* ha dimostrato che una dieta ricca di fibre solubili (20 g/1000 kcal) e una diminuzione del consumo di alimenti ad alto indice glicemico riduce la prevalenza della MetS migliorando la pressione arteriosa (BP) e l'IR [165, 166].

Recentemente l'attenzione si è spostata sulle *bevande contenenti caffeina*, come caffè e tè, e sulla loro associazione con i componenti della MetS. Uno studio condotto su 1889 abitanti della Sicilia ha dimostrato che l'assunzione di caffè e tè ha ridotto la prevalenza della MetS e ne ha migliorato le componenti, abbassando i trigliceridi e il glucosio plasmatico a digiuno. Le proprietà antiossidanti del caffè e del tè sono associate al contenuto di polifenoli; in particolare, i principali polifenoli sono gli isomeri dell'acido clorogenico contenuti nel caffè e la famiglia chimica delle catechine contenute nel tè [167].

L'elevato consumo di *frutta fresca*, in particolare di mirtilli, è legato alle proprietà antinfiammatorie. Negli studi condotti sull'uomo e sugli animali, le antocianine polifenoliche (contenute nei mirtilli) hanno migliorato la BP sistolica grazie all'aumento significativo dei livelli di NO sintasi endoteliale e alla diminuzione della vasocostrizione, attraverso la via mediata dall'ossido nitrico, e alla riduzione dello stress ossidativo renale [168, 169].

Basu et al. hanno dimostrato che l'integrazione giornaliera di mirtilli (circa 350 g di mirtilli freschi o 50 g di mirtilli liofilizzati) riduce significativamente le concentrazioni plasmatiche di ox-LDL, malondialdeide (MDA) e idrossinonenale nei soggetti

con MetS dopo otto settimane di integrazione rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, durante lo studio è stata osservata una riduzione significativa della pressione sistolica e diastolica [170]. Questo risultato è stato confermato da un altro studio che ha dimostrato che il consumo regolare di mirtilli può ridurre l'infiammazione di basso grado (diminuzione della CRP sierica ad alta sensibilità, dell'IL-6, dell'IL-12 e dei lipopolisaccaridi) caratteristica della MetS [171]. Anche le fragole hanno un'elevata capacità antiossidante grazie agli antociani polifenolici, alle fibre e a diversi micronutrienti contenuti. Un'integrazione per 8 settimane di 4 tazze di bevanda alla fragola liofilizzata in pazienti con MetS ha migliorato i fattori di rischio dell'aterosclerosi, in particolare la riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL e i livelli di adesione delle cellule vascolari-1 (VCAM1) [172]. L'assunzione di alimenti ricchi di flavonoidi è inversamente associata al rischio di morte per CVD, CHD e tutte le cause nelle donne statunitensi in post-menopausa, dopo 16 anni di follow-up. In questo studio gli autori hanno considerato sia l'assunzione di flavonoidi in generale, sia di sette sottoclassi specifiche (antocianidine, flavanoni, flavoni, flavonoli, isoflavoni, flavan-3-oli o monomeri, proantocianidine). Nelle analisi degli alimenti, mele e pere e vino rosso sono collegati a un minor rischio di CHD e CVD. Anche il pompelmo, principale fonte di flavanoni, è associato a una riduzione del rischio di mortalità per CHD [173].

Le proprietà salutari della MD non possono essere limitate a un singolo nutriente, alimento o componente alimentare, ma devono essere estese all'intero schema dei pasti e allo stile di vita [...]

3. DIETA MEDITERRANEA E CANCRO

Il cancro, infatti, è considerato la seconda causa di morte nel mondo dopo le malattie cardiovascolari [174].

L'obesità è correlata a un rischio più elevato di cancro a causa dell'infiammazione cronica di basso grado, indotta dal-

le citochine pro-infiammatorie rilasciate dal tessuto adiposo. I dati indicano che l'infiammazione è legata allo stress ossidativo. Infatti, le specie reattive dell'ossigeno (ROS) sono continuamente prodotte dal metabolismo cellulare e ossidativo e l'accumulo di ROS può causare danni ossidativi e promuovere reazioni infiammatorie [175]. Durante la carcinogenesi, la risposta immunitaria e infiammatoria produce citochine e chemochine che facilitano lo sviluppo del cancro, l'angiogenesi e modificano il microambiente tumorale [176]. Queste citochine e chemochine possono modificare l'espressione di importanti fattori di trascrizione, tra cui NF-kB, STAT-3, beta-catenina, p53, HIF-1 NFAT, responsabili della risposta cellulare [177]. Tra questi, NF-kB è considerato un regolatore cruciale nella tumorigenesi, che collega invecchiamento, obesità, infiammazione e cancro [178].

Le cellule tumorali mostrano una chiara alterazione del metabolismo, con un uso distinto delle vie energetiche rispetto a quelle biosintetiche [179-184]. Un gran numero di studi ha valutato i ROS nelle cellule tumorali [185-196] e la loro relazione con l'attività mitocondriale [197-208].

[...] La dieta e gli antiossidanti naturali, in particolare, svolgono un ruolo importante su queste vie metaboliche che influenzano la progressione del cancro [224-228]. Inoltre, diversi integratori alimentari possono offrire un supporto ausiliario nel trattamento del cancro [229-235].

La MD ha un'azione preventiva sul cancro, grazie agli effetti antiproliferativi e antiapoptotici sulle cellule tumorali [236].

[...]

Le popolazioni che vivono nell'area del Mar Mediterraneo hanno mostrato una diminuzione dell'incidenza del cancro rispetto a quelle che vivono nelle regioni del Nord Europa o degli Stati Uniti; ciò è stato attribuito ad abitudini alimentari più sane [245]. Nell'ultimo decennio, diversi rapporti hanno indicato un ruolo protettivo della MD nei confronti delle malattie neoplastiche. In particolare, uno studio di meta-analisi di Sofi e colleghi ha riportato che la MD è responsabile di una

riduzione del 6% della mortalità/incidenza del cancro [246]. Uno studio aggiornato, condotto su una coorte molto ampia (335.873 soggetti dell'*European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*), ha riportato un minor rischio di cancro nei soggetti che seguono la MD [247]. Attualmente, diversi studi epidemiologici si sono concentrati sull'associazione tra MD e tipi specifici di cancro (cancro al seno e al colon-retto).

Il tumore più grave nelle donne è il cancro al seno, che rappresenta oltre il 25% di tutti i tumori femminili. Gli estrogeni hanno un ruolo chiave nella patogenesi e nella progressione di questo tumore. Lo studio MeDiet ha analizzato l'effetto della MD sui livelli di estrogeni endogeni in donne sane in postmenopausa [248]. Le donne reclutate sono state divise in due gruppi diversi: il primo è stato trattato con la MD per sei mesi, mentre il gruppo di controllo ha continuato a seguire la propria dieta. Sono stati esaminati i campioni di urina per valutare i livelli di estrogeni, che riflettono il loro contenuto intratissutale [249]. La maggior parte degli estrogeni urinari è rappresentata dai derivati idrossi e metossi dell'estradiolo (E2) e dell'estriolo (E3). Lo studio ha rivelato che il gruppo che riceveva MD aveva ridotto i livelli dei derivati idrossi e chetosi di E2 ed E3, noti come 2-idrossi E2 (2OHE2), 17EpiE3 e 16KetoE2, rispettivamente dell'80, 70 e 27% dopo sei mesi, mentre erano invariati nel gruppo di controllo. Lo studio ha confermato il ruolo protettivo della MD sullo sviluppo del cancro, agendo sul metabolismo degli estrogeni.

Per quanto riguarda il cancro del colon retto, un recente studio [250] ha dimostrato che questa neoplasia è la terza più comune negli Stati Uniti. Gli autori hanno associato il rischio di cancro del colon retto al punteggio MD (MDS) e all'indice di alimentazione sana (HEI [*Healthy Eating Index*]), definendo inoltre un nuovo indice di infiammazione alimentare (DII [*Dietary Inflammatory Index*]). Confrontando diversi studi pubblicati (pazienti statunitensi ed europei), gli autori hanno stabilito che MDS più elevati erano associati a un minor rischio di cancro coloretale (8-54%), così come punteggi HEI più elevati era-

no associati a un minor rischio di cancro coloretale (20-56%). D'altra parte, le diete pro-infiammatorie sono state associate a un rischio di cancro del colon-retto superiore del 12-65% rispetto alle diete più anti-infiammatorie negli studi che hanno utilizzato il DII [250]. Quest'ultimo risultato è molto interessante in quanto un'inflammatione irrisolta, non correlata a infezioni, osservata nell'obesità, può contribuire alla carcinogenesi come osservato nella metaplasia di Barrett, nella pancreatite cronica o nell'esofagite [251].

L'MD contribuisce alla prevenzione del cancro del colon-retto attraverso un elevato apporto di fibre. Barera et al. hanno evidenziato gli effetti nutraceutici dei β -glucani, che sembrano ridurre i livelli di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL), di IL-6 e di prodotti finali della glicazione avanzata (AGE). Sono anche legati alla prevenzione del cancro del colon [252].

La MD è in grado di ridurre l'incidenza e la mortalità del cancro gastrico nelle aree meridionali di alcuni Paesi mediterranei selezionati, come Francia, Grecia e Italia, rispetto alle aree settentrionali degli stessi Paesi. Una maggiore aderenza alla MD riduce fino al 20% l'incidenza di tutti i tumori gastrici [253-255].

Il ruolo benefico della MD è stato confermato anche da un ampio studio caso-controllo condotto in Italia. Gli autori hanno riscontrato che una maggiore aderenza alla MD (elevato consumo di frutta, verdura e legumi) riduceva il rischio di cancro della cavità orale e della faringe e di cancro della laringe [256].

I tumori della testa e del collo sono attualmente la sesta causa di morte nel mondo; tuttavia, come confermato da Bosetti et al., una maggiore aderenza alla MD riduce il rischio di tumori del cavo orale, della laringe e della faringe (rispettivamente del 23 e del 29%) [257].

Jacobs et al. hanno suggerito che il consumo di cereali integrali (crusca, germe, endosperma) ≥ 4 volte/settimana riduce il rischio di cancro del 40% rispetto ai controlli, mentre il Con-

tinuous Update Project ha stabilito che l'assunzione di frutta e verdura non amidacea riduce il rischio di cancro alla bocca, alla faringe, alla laringe, all'esofago e allo stomaco [258, 259].

D'altra parte, l'assunzione di cereali raffinati (pane, pasta o riso) aumenta il rischio di cancro del tratto digestivo superiore, dello stomaco, del colon-retto, della mammella e della tiroide [260].

Un altro alimento cardine della MD sono i legumi. Grazie al loro contenuto di tannini, saponine, inibitori delle proteasi e acido fitico, i legumi svolgono un importante ruolo antitumorale [261].

Anche il consumo di noci è stato associato alla riduzione del rischio di cancro, in particolare per quelli del tratto digestivo. Il ruolo protettivo delle noci deriva dal loro contenuto di acido ellagico, acidi anacardici, genisteina, resveratrolo e acido fitico [262]. Il consumo di prodotti a base di arachidi ≥ 2 / settimana è stato associato a una riduzione del 58% del rischio di cancro coloretale nelle donne di Taiwan [263].

Secondo la IARC, l'etanolo è stato correlato positivamente ai tumori (ad esempio bocca, faringe, laringe, esofago, colon-retto negli uomini, seno in pre e post menopausa). Anche il *Continuous Update Project* ha confermato l'effetto cancerogeno dell'alcol nei tumori del fegato e del colon-retto [264]. Tuttavia, gli studi sul MD dimostrano che un'assunzione moderata di vino rosso nelle donne in pre-menopausa riduce il rischio di cancro al seno, inibendo la conversione degli androgeni in estrogeni, catalizzata dall'aromatasi [113, 265]. Questo effetto è dovuto al contenuto di polifenoli del vino rosso, tra cui flavonoidi (antociani e flavan-3-oli) e non flavonoidi (resveratrolo, cinnamati e acido gallico) [266].

Il ruolo dei principali componenti della MD nella prevenzione di diversi tipi di cancro è stato recentemente esaminato in diversi lavori [245, 267, 268, 269] (Figura 22).

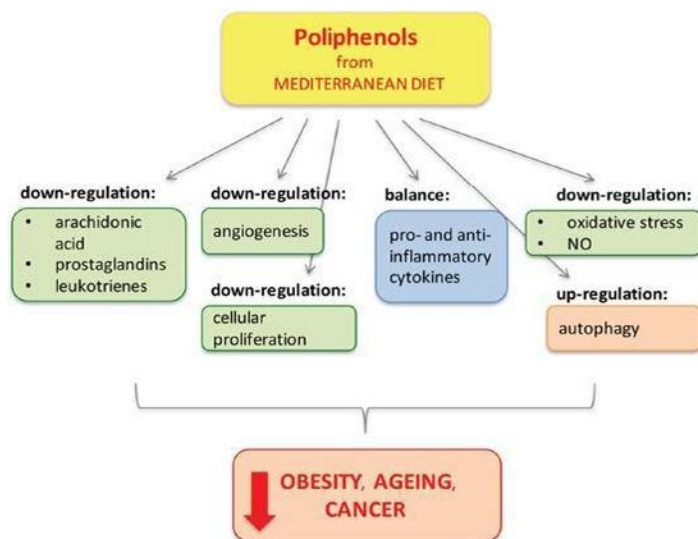


Figura 2. Polifenoli dalla dieta mediterranea

I polifenoli proteggono e riducono l'infiammazione attraverso diverse vie (attraverso meccanismi di sottoregolazione, bilanciamento e sovraregolazione) prevenendo l'obesità, il cancro e le malattie legate all'età, dove l'infiammazione ha un ruolo patologico rilevante [240].

4. DIETA MEDITERRANEA E LONGEVITÀ

L'invecchiamento cellulare consiste in una perdita delle funzioni fisiologiche delle cellule, che si verifica gradualmente nel tempo. Il più importante marcatore biologico di questo processo è rappresentato dall'accorciamento dei telomeri, che influisce sull'aspettativa di vita e aumenta la suscettibilità individuale allo sviluppo di malattie croniche [270, 271]. Le abitudini alimentari e i fattori metabolici (in particolare l'aumento del tessuto adiposo viscerale e dei livelli di glucosio in circolo) causano un più rapido accorciamento dei telomeri e una riduzione dell'attività

della telomerasi, il che suggerisce un ruolo chiave dell'ambiente nella senescenza cellulare [272]. Diversi studi sulla sopravvivenza delle varie popolazioni hanno dimostrato che una dieta ricca di frutta, verdura, pesce e a basso contenuto di grassi è correlata a una minore incidenza di malattie croniche e a una maggiore sopravvivenza [273, 274]. In particolare, una maggiore aderenza alla MD (con un MDS più elevato) è stata correlata a una maggiore lunghezza dei telomeri dei leucociti, a una maggiore attività della telomerasi e a un minore livello plasmatico di citochine pro-infiammatorie (come IL-6 e TNF- α) e a una riduzione dello stress ossidativo [275].

Tiainen et al. hanno riportato che il consumo di frutta e verdura era positivamente collegato alla lunghezza dei telomeri leucocitari nelle donne di 57-70 anni, ma non negli uomini della stessa età [277].

L'MDS, insieme all'Indice di Adeguatezza Mediterranea (MAI) e all'Indicatore di Dieta Sana (HDI), sono stati studiati durante lo studio *Healthy Ageing: a European longitudinal study* (HALE) che ha incluso uomini e donne di dieci Paesi europei. I soggetti sono stati seguiti per un periodo di osservazione di 10 anni. Lo studio ha confermato il ruolo protettivo della MD nei soggetti anziani con e senza malattie croniche di base [277]. Un recente studio prospettico che ha coinvolto 4676 donne sane ha dimostrato la relazione tra l'adesione alla MD e la lunghezza dei telomeri nelle cellule, sostenendo il concetto dei benefici della MD per promuovere lo stato di salute e la longevità. Non è stata rilevata alcuna associazione tra i singoli componenti della MD e la longevità, ma si è supposto un effetto sinergico tra gli alimenti ricchi di nutrienti inclusi nella MD [278]. In generale, i soggetti che aderiscono alla MD tradizionale hanno una vita più lunga [275]. Un altro studio ha confermato che una maggiore aderenza alla MD negli adulti più anziani degli Stati Uniti e di Israele è legata a migliori funzioni cognitive e fisiche. Infatti, in questi soggetti è stata rilevata una maggiore velocità di deambulazione e un minor numero di disabilità [279]. Lo studio PREDIMED riporta come la MD integrata con olio d'oliva (1 l/settimana)

o frutta secca mista (30 g/d) sia legata a un minore declino cognitivo, valutato attraverso test neuropsicologici standardizzati in popolazioni anziane [280]. In uno studio di coorte sulla popolazione greca, Trichopoulou e collaboratori hanno dimostrato per la prima volta che un grado più elevato di aderenza alla MD era correlato a una riduzione della mortalità totale; un aumento di due punti della SMD era associato a una diminuzione del 25% della mortalità per tutte le cause. Questa riduzione era più evidente per le CVD rispetto al cancro [281]. Una successiva meta-analisi di studi prospettici ha confermato un significativo ruolo protettivo della MD nei confronti delle principali malattie cronico-degenerative. Infatti, un aumento di due punti di MDS ha indotto una riduzione dell'8% della morte per qualsiasi causa, una riduzione del 10% della morte e/o dell'incidenza di malattie cardio e cerebro-vascolari e una riduzione del 13% delle malattie neuro-degenerative [246].

Un altro lavoro ha confrontato gli effetti di tre diverse diete seguite per quattro settimane, sulla senescenza cellulare: una dieta a base di acidi grassi saturi, una dieta a basso contenuto di grassi/alto contenuto di carboidrati e la MD arricchita in MUFA. Lo studio ha concluso che la MD previene l'invecchiamento delle cellule endoteliali e riduce lo stress ossidativo intracellulare, l'apoptosi cellulare e l'accorciamento dei telomeri. Inoltre, la MD è stata associata a un miglioramento della capacità rigenerativa dell'endotelio, rispetto ad altre diete [282, 283]. Per spiegare il ruolo della MD sulla lunghezza dei telomeri si potrebbe considerare l'azione protettiva dell'olio d'oliva (OO), in particolare dei polifenoli dell'olio vergine, sul DNA mitocondriale e nucleare contro lo stress ossidativo. L'OO induce importanti cambiamenti epigenetici attraverso il suo contenuto di MUFA e di composti polifenolici; infatti, l'OO può prevenire e alleviare alcune malattie associate all'invecchiamento, come il diabete [284].

L'effetto protettivo dell'OO sull'invecchiamento è confermato da un altro studio che ha valutato la bioattività dei composti dell'OO sulla differenziazione multipotenziale delle cellule staminali mesenchimali (MSC) progenitrici. Infatti, osteoblasti e

adipociti derivano dalle stesse MSC. Santiago-Mora et al. hanno dimostrato che l'oleuropeina, uno dei più importanti composti dell'OO, aumenta l'osteoblastogenesi e inibisce i principali regolatori dell'adipogenesi, come PPAR- γ 2, riducendo l'incidenza dell'osteoporosi [285]. Inoltre, il composto fenolico oleocantale ha gli stessi effetti antinfiammatori dell'ibuprofene, il più comune antinfiammatorio non steroideo. Infatti, l'assunzione di OO riduce l'infiammazione e di conseguenza l'invecchiamento [286].

I benefici della MD sono evidenti nella prevenzione e nel rallentamento della progressione delle malattie cronico-degenerative. Una meta-analisi ha evidenziato che sia gli uomini che le donne che avvicinano le proprie abitudini alimentari alla MD hanno un rischio ridotto di circa il 10-20% di morire per CVD, cancro e altre cause. La MD è inversamente associata alla BP sistolica e diastolica in modo significativo. Uno studio prospettico su 41358 soggetti adulti spagnoli, durante 6,5 anni di follow-up, ha valutato la possibile relazione tra fattori dietetici e mortalità totale. Gli autori hanno dimostrato che un'elevata assunzione di frutta e verdura fresca è associata a una riduzione della mortalità, probabilmente in relazione all'elevata concentrazione di vitamina C, provitamina A, carotenoidi e licopene. La capacità antiossidante della vitamina C e della provitamina A spiega in parte questo effetto sulla mortalità [287]. La MD, povera di zuccheri raffinati e proteine animali, riduce l'attività delle vie mTOR e insulina/IGF-1, abbassando il rischio di malattie legate all'età, promuovendo il buon invecchiamento e la longevità [288].

A conferma del ruolo protettivo della MD, il *Lion Diet Heart Study* ha dimostrato una riduzione degli eventi cardiaci secondari, tra cui morte e infarto miocardico non fatale, dopo un primo infarto miocardico. Questo effetto protettivo permane almeno quattro anni dopo il primo infarto, indipendentemente dai principali fattori di rischio cardiovascolare, come l'ipertensione e la dislipidemia [289-291].

L'effetto benefico della MD è stato confermato anche su persone anziane non fumatrici. In questo studio 161 persone non fumatrici, di età compresa tra i 65 e i 90 anni, sono state separate

in due gruppi diversi: i primi avevano 65-80 anni, i secondi > 80 anni. Lo studio ha dimostrato che il punteggio totale della dieta, basato su 8 componenti principali della MD, è positivamente associato a una maggiore longevità nei pazienti con meno di 80 anni, ma non in quelli con più di 80 anni. Gli autori hanno notato anche che una maggiore concentrazione di albumina è legata a una minore mortalità [292].

La MD include una quantità significativamente elevata di alimenti ricchi di composti antiossidanti, che possono contribuire a spiegare i suoi numerosi benefici. L'olio extravergine di oliva, le verdure, la frutta fresca, le noci, il vino e il pesce, contengono molecole con proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, come acidi grassi monoinsaturi, acidi grassi omega 3, polifenoli, flavonoidi, fitosteroli, vitamine, antiossidanti, minerali e micronutrienti. Questi fattori agiscono sulla longevità e rallentano lo sviluppo delle malattie croniche associate all'invecchiamento [293].

L'effetto della MD sulla lunghezza dei telomeri è un potente strumento anti-invecchiamento.

5. CONCLUSIONE

La metastasi è caratterizzata da un insieme di alterazioni metaboliche che possono portare a malattie NTCD. Diversi studi epidemiologici, clinici e sperimentali hanno suggerito che sia l'aumento della quantità che la qualità disfunzionale dell'AT, chiamata "adiposopatia", causano l'insorgenza di malattie metaboliche croniche e aumentano l'incidenza del cancro. La dieta e lo stile di vita stanno acquisendo un ruolo sempre più importante, sia per il trattamento che per la prevenzione delle NTCD. L'intervento dietoterapico precoce sulla popolazione e lo studio dei polimorfismi genetici consentono di prevenire e rallentare la progressione delle malattie cronico-degenerative (Tabella22 e3,3, Figura2).2). Nel 2010, l'UNESCO ha proclamato la MD "Patrimonio culturale dell'umanità". Questa dieta rappresenta un modello comportamentale, uno "stile di vita" che può garantire una maggiore aspettativa di vita e migliorare la qualità della vita stessa.

5 - L'ASSUNZIONE DI CEREALI INTEGRALI NELLA DIETA MEDITERRANEA E UN BASSO RAPPORTO TRA PROTEINE E CARBOIDRATI POSSONO CONTRIBUIRE A RIDURRE LA MORTALITÀ PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI, A RALLENTARE LA PROGRESSIONE DELL'INVECCHIAMENTO E A MIGLIORARE LA DURATA DELLA VITA: UNA REVISIONE

Tratto e tradotto da



Capurso C. *Whole-Grain Intake in the Mediterranean Diet and a Low Protein to Carbohydrates Ratio Can Help to Reduce Mortality from Cardiovascular Disease, Slow Down the Progression of Aging, and to Improve Lifespan: A Review*. Nutrients. 2021; 13(8):2540.

<https://doi.org/10.3390/nu13082540>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

[...]

1. INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'invecchiamento della popolazione è un fenomeno globale in rapida evoluzione in tutto il mondo. Entro il 2030 si prevede che il numero di persone di 60 anni e oltre nel mondo crescerà da 901 milioni a 1,4 miliardi, ovvero il 56%. Si prevede che entro il 2050 la popolazione globale di persone con più di 65 anni ammonterà a circa 2,1 miliardi di persone, più del doppio rispetto al 2015. Inoltre, si stima che entro il 2050 gli ultraottantenni nel mondo saranno circa 434 milioni, ovvero più del triplo rispetto al

2015, quando erano 125 milioni. Il rapido invecchiamento della popolazione si osserva soprattutto nei Paesi emergenti. Infatti, nei prossimi 15 anni, la popolazione anziana crescerà più rapidamente in America Latina e nei Caraibi, con un aumento previsto del 71%, seguita da Asia (66%), Africa (64%), Oceania (47%), Nord America (41%) ed Europa (23%) [1]. Ciò significa che mentre i Paesi europei hanno avuto più di 150 anni per adattarsi a un aumento fino al 20% della percentuale di popolazione over 65, Paesi come Brasile, Cina e India avranno meno di 20 anni per adattarsi a un aumento simile. La popolazione dell'Unione Europea (UE) al 1° gennaio 2018 era stimata in 512,4 milioni. Le persone con più di 65 anni ammontavano al 19,7%, con un aumento del 2,6% rispetto a 10 anni prima. Si prevede che la percentuale di persone con più di 80 anni raddoppierà entro il 2100, raggiungendo il 14,6% dell'intera popolazione dell'UE [2].

È anche vero che molti anziani mantengono una buona autonomia e vivono la vita con un buon livello di benessere. Questi soggetti, nonostante la presenza di una o più patologie, non hanno però malattie gravi o disabilità fisiche; hanno una buona salute mentale, funzioni cognitive conservate, mantengono un buon livello di attività fisica e, in alcuni casi, sono impegnati in attività sociali e produttive [3, 4]. Tutte queste condizioni creano un "invecchiamento di successo".

È noto che nella mezza età una vita sana predispone a tale successo. Si intende una dieta sana con un apporto calorico adeguato allo stato di salute e all'attività fisica, evitare il fumo e assumere quantità moderate di alcol, preferibilmente durante i pasti. La tradizionale dieta mediterranea (MD) è caratterizzata da un elevato apporto di alimenti di origine vegetale (frutta, verdura, pane integrale, fagioli, noci e semi) e di frutta fresca; l'olio extravergine di oliva è la principale fonte alimentare di grassi.

La dieta tradizionale è da tempo riconosciuta come un modello alimentare altamente salutare. Un'elevata aderenza alla MD tradizionale comporta una significativa riduzione della mortalità e del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e tumori, nonché una riduzione del rischio di sviluppare malattie croni-

che e disabilità in età avanzata. La principale fonte di carboidrati complessi è costituita dai cereali e dai loro derivati (pane, pasta, riso); questi forniscono il 55-60% dell'apporto calorico totale e sono collocati alla base della piramide alimentare [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Un altro modello di dieta salutare diverso dalla MD è la dieta tradizionale di Okinawa [16]. Anch'essa è caratterizzata da un basso apporto calorico complessivo, da un elevato consumo di verdure, da un alto consumo di legumi (soprattutto soia), da un moderato consumo di pesce, soprattutto nelle zone costiere, in ogni caso da un basso consumo di carne, soprattutto di maiale magro. Caratteristica della Okinawa tradizionale è anche il basso consumo di latticini, l'elevato apporto di grassi mono e polinsaturi con un basso rapporto omega 6:3, il consumo di carboidrati a basso indice glicemico con un elevato apporto di fibre, e il consumo moderato di alcol. La Figura 1 confronta la composizione delle diete MD e di Okinawa.

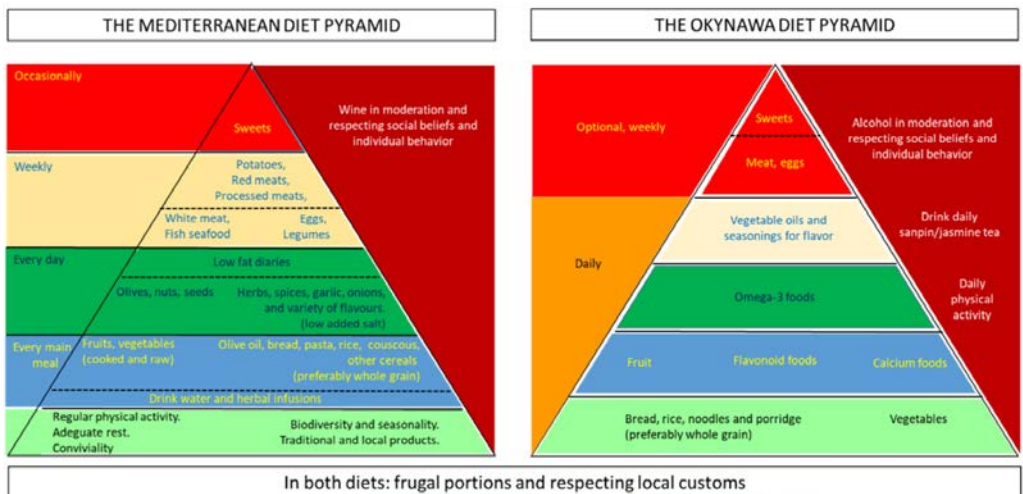


Figura 1. Piramidi della dieta mediterranea e della dieta di Okinawa.

Lo scopo della nostra revisione è stato quello di analizzare studi di coorte e caso-controllo che hanno indagato da un lato gli effetti dei cereali, dei cereali integrali (WG) e dei derivati nella dieta, dall'altro gli effetti di una dieta con un basso rapporto proteine-carboidrati sulla progressione dell'invecchiamento, sulla mortalità e sulla durata della vita.

2. I CEREALI

I cereali (da Cerere, la dea romana delle colture e dei campi) sono stati l'alimento base per la maggior parte delle popolazioni del mondo fin dall'antichità. I cereali, soprattutto se consumati come WG [17], sono una fonte sana di carboidrati, fibre e peptidi bioattivi con effetti antitumorali, antiossidanti e antitrombotici [18]. Nella MD tradizionale [19], i cereali forniscono fino al 47-50% dell'apporto calorico giornaliero. I cereali e i derivati principalmente consumati nella MD sono grano, farro, avena, segale, orzo e, in misura minore, riso e mais. La Tabella 1 riassume le proprietà nutrizionali di tutti i cereali citati.

Tabella 1. Proprietà nutrizionali dei cereali.

	Frumento (varietà duro, rosso invernale)	Farro (non cotto)	Avena	Segale	Orzo (crudo e perlato)	Riso (riso bianco non arricchito)	Mais (mais dolce, giallo, crudo)
Energia (KJ)	1368	1415	1628	1414	1473	1498	1506
Proteine (g)	12.61	14.57	16.89	10.34	9.91	6.5	3.27
Grassi globali (g)	1.54	2.43	6.9	1.63	1.16	0.52	1.35
Acidi grassi saturi globali (g)	0.269	0.406	1.217	0.197	0.244	0.140	0.325
Acidi grassi monoinsaturi globali (g)	0.2	0.445	2.178	0.208	0.149	0.161	0.432
Acidi grassi polinsaturi (g)	0.627	1.258	2.535	0.767	0.560	0.138	0.487

	Frumento (varietà duro, rosso invernale)	Farro (non cotto)	Avena	Segale	Orzo (crudo e perlato)	Riso (riso bianco non arricchito)	Mais (mais dolce, gial- lo, crudo)
Carboidrati (g)	71.18	70.19	66.27	75.86	77.72	79.15	18.7
Zuccheri (g)	0.41	6.82	0	0.98	0.80	0	6.26
Fibre alimentari (g)	12.2	10.7	10.6	15.1	15.6	0	2
Vitamina A UI	9	10	0	11	22	0	187
Tiamina (B1) (mg; % DV)	0.383; 33%	0.364; 32%	0.763; 66%	0.316; 26%	1.191;16%	0.07; 6%	0.155; 13%
Riboflavina (B2) (mg; % DV)	0.115; 10%	0.113; 9%	0.139; 12%	0.251; 19%	0;0%	0.048; 4%	0.055; 4%
Niacina (B3) (mg; % DV)	5.464; 36%	6.843; 46%	0.961; 6%	4.27; 27%	4.604;29%	1600; 10%	1.77; 11%
Acido pantoteni- co (B5) (mg; % DV)	0.954; 19%	1.068; 11%	1.349; 27%	1.456; 29%	0.282;6%	1287; 26%	0.717; 14%
Vitamina B6 (mg; % DV)	0.3; 23%	0.230; 18%	0.120; 9%	0.294; 23%	0.260;20%	0.171; 13%	0.093; 7%
Folato (B9) (µg; % DV)	38; 10%	45; 11%	56; 5%	38; 10%	23;6%	6; 1.5%	42; 11%
Vitamina B12 (µg; % DV)	0; 0%	0; 0%	0; 0%	0; 0%	0;0%	0; 0%	0; 0%
Vitamina E (mg; % DV)	1.01; 7%	0.79; 5%	0; 0%	0.85; 6%	0.02;0%	0; 0%	0.07; 0%
Vitamina K (µg; % DV)	1.9; 2%	3.6; 3%	0; 0%	5.9; 5%	2.2;2%	0; 0%	0.3; 0%
Calcio (mg; % DV)	29; 3%	27; 3%	54; 5.58%	24; 2.48%	29;2%	1; 0.08%	2; 0.2%
Ferro (mg; % DV)	3.19; 25%	4.44; 34%	5; 38%	2.63; 15%	2.5;14%	0.2; 1%	0.52; 3%
Magnesio (mg; % DV)	126; 35%	136; 38%	177; 50%	110; 28%	79;20%	8; 2%	37; 9%
Manganese (mg; % DV)	3.985; 190%	3; 143%	4.9; 233%	2.577; 112%	1.322;57%	0.357; 16%	0.163; 7%
Fosforo (mg; % DV)	288; 41%	401; 57%	523; 75%	332; 47%	221;32%	33; 5%	89; 13%

	Frumento (varietà duro, rosso invernale)	Farro (non cotto)	Avena	Segale	Orzo (crudo e perlato)	Riso (riso bianco non arricchito)	Mais (mais dolce, gial- lo, crudo)
Potassio (mg; % DV)	363; 8%	388; 8%	429; 9%	510; 11%	280;6%	26; 1%	270; 6%
Selenio (µg; % DV)	70.7; 129%	11.7; 17%	Non riportato	13.9; 25%	37.7;69%	0; 0%	0.6; 1%
Sodio (mg; % DV)	2; 0.13%	8; 0.53%	2; 0.13%	2; 0.13%	9;0%	0; 0%	15; 1%
Zinco (mg; % DV)	2.65; 28%	3.28; 35%	4; 42%	2.65; 28%	2.13;19%	0.4; 4%	0.46; 4%

2.1 GRANO

Il grano (*Triticum aestivum*, *Triticum durum*) è un cereale di antica cultura, la cui area di origine si trova tra il Mar Mediterraneo, il Mar Nero e il Mar Caspio, ed è attualmente coltivato in tutto il mondo [20]. Il grano ha un contenuto proteico del 13-14%, superiore a quello degli altri principali cereali e alimenti di base; pertanto, è la principale fonte vegetale di proteine nell'alimentazione umana a livello mondiale. Un totale di 100 g di grano fornisce 327 calorie; il grano è anche un'importante fonte di fibra alimentare, niacina, diverse vitamine del gruppo B e altri minerali alimentari. Inoltre, il 75-80% delle proteine totali del grano è costituito dal glutine [21].

2.1.1 Amido e proteine

L'amido, in media, rappresenta circa l'80% del peso secco dell'endosperma e consiste in una miscela di due polimeri, l'amilosio e l'amilopectina, in un rapporto di circa 1:3. Il contenuto proteico del grano presenta variazioni più ampie rispetto al contenuto di amido [22]. Un'analisi della *World Wheat Collection*, dopo aver confrontato 212.600 linee di germoplasma, ha mostrato un'ampia variabilità del contenuto proteico, con un range che va dal 7 al 22% di proteine sul peso secco [23]. Analogamente, il risultato dell'analisi di confronto tra 150 linee di grano coltivate

nelle stesse condizioni agronomiche, nell'ambito del programma HEALTHGRAIN, ha evidenziato una variazione del contenuto proteico del grano dal 12,9 al 19,9% per quanto riguarda le farine integrali e dal 10,3 al 19,0% per le farine bianche [24]. Più della metà del contenuto proteico totale del chicco di grano, come già detto, è costituito dal glutine, in misura direttamente proporzionale al contenuto proteico totale [25].

2.1.2 Fibre di frumento e polisaccaridi della parete cellulare

Secondo la definizione del Codex 2009 [26], la fibra alimentare (DF) è un "...polimero di carboidrati con un grado di polimerizzazione (DP) non inferiore a 3, che non viene digerito né assorbito nell'intestino tenue...".

La Commissione europea, ai sensi della Direttiva 2008/100/CE della Commissione [27], successivamente approvata con il Regolamento (UE) n. 1169/2011 del Parlamento europeo e del Consiglio [28], ha stabilito che la fibra alimentare è un elemento fondamentale della dieta e definisce ulteriormente la DF. In questa definizione, tutti i carboidrati con un grado di polimerizzazione (DP) ≥ 3 possono essere inclusi nella fibra alimentare; tra questi, i più comuni nei cereali sono i fruttoligosaccaridi.

Il grano integrale è tra le principali fonti di DF e comprende principalmente polisaccaridi non amidacei (NSP), che si trovano nelle pareti cellulari. La maggior parte delle fibre viene rimossa durante la macinazione, e perciò la farina raffinata ha una quantità di fibre estremamente bassa. La quantità di fibra nel grano intero varia dal 12 al 15% del peso secco ed è concentrata principalmente nella crusca. La fibra più comune della crusca di frumento, pari a circa il 70%, è l'arabinosilano (Figura 2); essa è composta da emicellulosa e β -glucano (20%), nonché da una piccola quantità di cellulosa (2%) e glucomannano (7%) [29]. La crusca ottenuta dalla macinatura comprende un insieme di composti che costituiscono fino al 45-50% del materiale della parete cellulare [30]. Il pericarpo è il componente principale ed è

composto da circa il 30% di cellulosa, circa il 60% di arabinoxilano e circa il 12% di lignina [31].

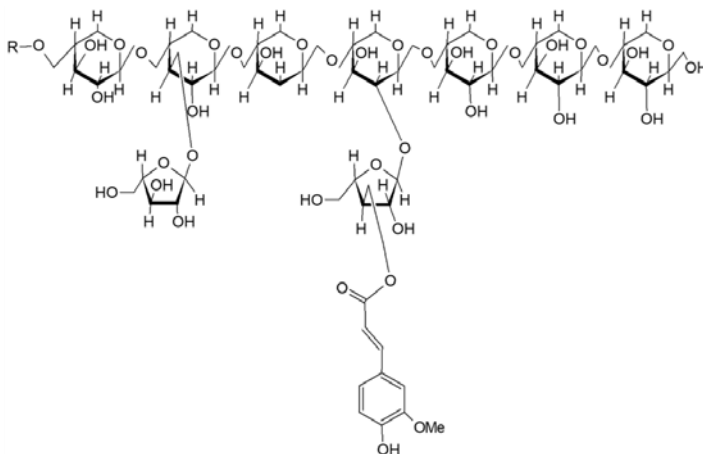


Figura 2. Arabinoxilano (disegnato da ACD/ChemSketch).

2.1.3 Componenti antiossidanti e vitamine del gruppo B nel grano

Il chicco di grano contiene numerosi antiossidanti, concentrati soprattutto nella crusca e nel germe, assenti nella farina di grano bianco raffinato. I principali antiossidanti presenti nel chicco di grano sono i terpenoidi (compresa la vitamina E) e gli acidi fenolici [21]. Nel chicco di grano, gli acidi fenolici sono per lo più derivati dell'acido idrossicinnamico. In particolare, si tratta di deidrodimeri e deidrotrimeri dell'acido ferulico e degli acidi sinapico e p-cumarico [32]. Nello strato esterno della crusca troviamo la maggior parte degli acidi fenolici, per lo più legati attraverso legami esterici ai componenti strutturali della parete cellulare. Le quote più elevate di antiossidanti si trovano nello strato più esterno dell'endosperma (cioè l'aleurone). Pertanto, le proprietà antiossidanti (cioè la presenza di quantità rilevanti di composti fenolici) sono direttamente correlate al contenuto di aleurone del chicco di grano [33]. Tra i polifenoli del grano

e di altri cereali, l'acido ferulico è quello predominante. Altre classi di antiossidanti contenute nella crusca di frumento sono i flavonoidi, i carotenoidi (soprattutto luteina) e i lignani [34,35].

Il grano è un'importante fonte dei cosiddetti "donatori di metile", importanti cofattori nel processo di metilazione, necessari per la sintesi della dopamina e della serotonina, nonché per la biosintesi della melatonina e del coenzima Q10. Il componente principale è la betaina glicina, quindi, in quantità minori, la colina (precursore della betaina) e la trigonellina (un analogo strutturale della betaina e della colina). Per quanto riguarda le vitamine del gruppo B, il grano è una buona fonte di tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), piridossina (B6) e folato (B9) [21].

2.1.4 Effetti sulla salute

Gli effetti del grano sulla salute sono dovuti all'elevato contenuto di numerosi nutrienti e fibre, oltre che di proteine e minerali. Il grano, se consumato in forma integrale, è raccomandato in diverse porzioni giornaliere nell'alimentazione di bambini e adulti, in quantità pari a circa un terzo della dieta totale. Ad esempio, il grano integrale è un componente comunemente presente nei cereali per la prima colazione ed è associato a una riduzione del rischio di varie patologie. Grazie anche all'elevato apporto di fibre insolubili, il grano integrale nella dieta contribuisce a ridurre il rischio di malattie coronariche [CHD, *coronary heart disease*], ictus, cancro e diabete mellito di tipo 2, oltre a contribuire a ridurre la mortalità per tutte le cause [36,37].

2.2 SEGALE

La segale (*Secale cereale*) fa parte della famiglia delle Graminaceae (*Triticeae*) ed è simile all'orzo (genere *Hordeum*) e al grano (*Triticum*). La segale è utilizzata per la produzione di farina, pane, pani croccanti, birra, whisky, vodka; è anche usata come foraggio per gli animali [20].

2.2.1 Proprietà nutrizionali

Una porzione da 100 g di segale contiene 338 calorie ed è composta da carboidrati (28%), proteine (20%), fibra alimentare (54%), niacina (27%), acido pantotenico (29%), riboflavina (19%), tiamina (26%), vitamina B6 (23%) e minerali. [21].

Rispetto alla farina di frumento, la farina di segale ha un contenuto di glutine inferiore, essendo ricca di gliadina ma povera di glutenina. Anche se in piccole quantità, il contenuto di glutine rende la segale un cereale inadatto al consumo da parte di persone celiache, sensibili al glutine non celiache o allergiche al grano.

2.2.2 Effetti sulla salute

Grazie all'elevato contenuto di polisaccaridi non cellulosici, la segale è un'ottima fonte di fibre, con una capacità eccezionalmente elevata di legare l'acqua, e che quindi dà rapidamente una sensazione di pienezza e sazietà. Per questo motivo, il pane di segale è un valido aiuto nella dieta per la perdita di peso.

2.2.3 Pane di segale e metabolismo del glucosio

Juntunen et al. [38] hanno valutato in un campione di 20 donne sane, non diabetiche e in postmenopausa, l'effetto sulla risposta insulinica dopo l'assunzione di pane di frumento raffinato, pane di segale con endosperma, pane di segale integrale tradizionale e pane di segale ad alto contenuto di fibre. Hanno misurato la glicemia e l'insulinemia, il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP) e il peptide 1 glucagone-simile (GLP-1). Tutti questi marcatori della risposta insulinica sono stati misurati in campioni di sangue prelevati a digiuno (tempo 0) e rispettivamente dopo 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minuti dal consumo dei diversi tipi di pane. Gli autori hanno dimostrato che i valori di glicemia postprandiale dopo il consumo di pane di segale non erano significativamente diversi da quelli misurati dopo il consumo di pane di grano bianco raffinato. Al contrario, i valori ematici di insulina, GIP e C-peptide dopo il

consumo di pane di segale erano significativamente più bassi rispetto ai valori ottenuti dopo il consumo di pane di frumento ($p < 0,001$). Inoltre, i valori plasmatici di GLP-1 dopo il consumo di pane di segale non erano significativamente diversi da quelli ottenuti dopo il consumo degli altri pani, tranne che a 150 e 180 minuti ($p = 0,012$). Gli autori hanno anche dimostrato che la minore risposta insulinica dopo il consumo di pane di segale non può essere semplicemente spiegata dalla maggiore quantità di fibre contenute nel pane di segale. L'esame micrografico ha rivelato differenze nella struttura del pane di frumento raffinato, del pane di endosperma di segale, del pane di segale ad alto contenuto di fibre e del pane di segale tradizionale. Ad esempio, nel pane di frumento, le proteine del glutine formavano una matrice continua in cui erano dispersi i grani di amido. Nel pane di segale, invece, i grani di amido erano più gonfi e l'amilosio era parzialmente lisciviato. I granuli di amido erano ben impacchettati e formavano una matrice continua. Era chiaro, quindi, che la morbidezza e la porosità del pane di grano raffinato e la durezza del pane di segale si basavano su queste differenze nella loro struttura.

Nordlund et al. [39] hanno successivamente confermato questi dati. Hanno analizzato le proprietà meccaniche, strutturali e biochimiche di vari tipi di pane di segale e di frumento, nonché le dimensioni delle particelle dei pani dopo la digestione gastrica in vitro e le risposte glicemiche e insuliniche in vivo su un campione di 29 volontari. Sono stati quindi confezionati 10 diversi tipi di pane da dieci diverse farine, con 10 diverse caratteristiche di composizione e consistenza, ovvero: grano raffinato, segale integrale, segale integrale (commerciale), segale integrale + crusca, segale raffinata, segale raffinata (piatta), segale raffinata + glutine (piatta), segale/frumento integrale, frumento/frumento integrale e frumento raffinato + crusca fermentata. Per la cottura dei pani di segale è stato utilizzato un processo di cottura a pasta acida, mentre per la cottura dei pani di frumento è stato utilizzato un processo di cottura a pasta filata. All'osservazione al microscopio, sia il pane di farina di segale integrale al 100%

sia il pane di farina di segale raffinata a lievitazione naturale presentavano un numero maggiore di particelle digestive di dimensioni superiori a 2 o 3 mm, il che significa che apparivano meno “disintegrate” “rispetto al pane di farina di frumento”. L'esame microstrutturale delle particelle digestive del pane di segale a lievitazione naturale ha mostrato anche granuli di amido più aggregati e meno degradati rispetto al pane di grano raffinato. La risposta insulinica postprandiale prodotta dal pane di farina di segale al 100% con il metodo del lievito naturale è risultata significativamente più bassa rispetto alla risposta insulinica prodotta dal pane di farina di frumento raffinato ($p = 0,001$). Dall'analisi delle componenti principali (PCA), gli autori hanno confermato che la risposta insulinica era inversamente correlata alle maggiori dimensioni delle particelle digestive ottenute dopo la digestione in vitro, al numero di fibre solubili e al processo di lievitazione naturale. In altre parole, le particelle di amido più grandi ottenute dopo la digestione gastrica del pane con farina di segale integrale erano associate a una ridotta risposta insulinica postprandiale. Questo meccanismo, probabilmente in sinergia con fibre e WG, spiega la riduzione del rischio di diabete ottenuta con il consumo di pane di segale nella dieta.

Più recentemente, Rojas-Bonzi et al. [40] hanno condotto uno studio su maiali con vena porta cateterizzata alimentati con pane di frumento e pane di segale integrale per analizzare la cinetica della digestione in vitro dei pani variando il contenuto e la composizione di fibra alimentare, confrontando così i risultati ottenuti con i dati di un precedente studio in vivo [41]. Sono state analizzate cinque varietà di pane: pane di frumento bianco (WWB), pane di segale integrale (WRB) e pane di segale integrale con chicchi (WRBK), che erano pani commerciali; inoltre, due varietà di pane sperimentale (cioè preparato appositamente per lo studio: arabinoxilano di frumento concentrato (AXB) e β -glucano di frumento concentrato (BGB)). Come previsto, il WWB aveva il contenuto di amido totale più alto (711 g/kg di sostanza secca, DM), mentre il contenuto di amido era più basso in tutti i pani ad alto contenuto di DF (588, 608, 514,

612 g/kg di DM, rispettivamente). I DF totali erano bassi nel WWB (77 g/kg di DM) e alti in tutti i pani ad alto contenuto di DF (209, 220, 212, 199 g/kg di DM, rispettivamente). I DF totali erano più bassi nel WWB (77 g/kg DM) e più alti in tutti i pani ad alto contenuto di DF (209, 220, 212, 199 g/kg DM, rispettivamente). Naturalmente, le caratteristiche dei DF totali e solubili variavano notevolmente tra i pani. Il BGB aveva un elevato contenuto di β -glucano totale e solubile (52 e 40 g/kg DM), mentre il WRB, il WRBK e l'AXB avevano un elevato contenuto di arabinoxilano totale e solubile (76 e 36, 77 e 37, 78 e 66 g/kg DM, rispettivamente). Il valore percentuale più alto di idrolisi dell'amido in vitro è stato osservato a partire dal tempo 0 e nei primi 5 minuti, per poi diminuire. Il tasso più alto di idrolisi durante i primi 5 minuti è stato osservato nella WWB (13,9% di amido/min), seguita dalla WRB (10,4% di amido/min), dalla WRBK (8,7% di amido/min) e infine dalla AXB e dalla BGB (7,4-8,5% di amido/min). Per poter confrontare i dati ottenuti in vitro con quelli in vivo, la misurazione dei valori di glucosio portale è stata riportata dagli autori come percentuale di amido idrolizzato (amido assorbito) per 100 g di amido secco (amido ingerito). Dopo i primi 15 minuti, i valori più alti sono stati osservati nella WWB, quelli più bassi nella WRB e nella WRBK e quelli intermedi nella AXB e nella BGB ($p < 0,05$). Gli autori hanno spiegato l'altissimo tasso di idrolisi del WWB con la struttura fisica porosa della farina di grano bianco, che rende il pane facilmente degradabile. La quantità di DF, sia naturalmente presente nelle pareti cellulari (WRB, WRBK) sia aggiunta (AXB, BGB), ne ritarda la digestione in vitro, prolungando il tempo di idrolisi nei primi 5 minuti. L'effetto maggiore è stato osservato nel BGB, probabilmente a causa della maggiore viscosità del BGB rispetto agli altri tipi di pane. Il ridotto tasso di digestione in vitro nei primi 5 minuti dell'arabinoxilano rispetto al b-glucano è dovuto alla sua struttura più ramificata. L'arabinoxilano è anche meno sensibile alla variazione di acidità durante il passaggio dallo stomaco all'intestino tenue, a differenza del b-glucano. Gli autori hanno quindi con-

fermato i risultati già ottenuti da Juntunen et al. [38], ovvero che la lavorazione del pane di grano bianco gli conferisce una struttura più porosa rispetto al pane di segale, che ha una struttura più compatta. È stato inoltre dimostrato che l'inclusione di cereali non raffinati nel pane è un modo efficace per regolare l'idrolisi dell'amido: la rete fibrosa insolubile circonda l'amido, formando una vera e propria barriera fisica contro le amilasi, limitandone la gelatinizzazione. La natura viscosa dei DF solubili aumenta ulteriormente la viscosità del bolo digestivo, limitandone la diffusione e ritardando l'assorbimento del glucosio attraverso le cellule intestinali.

2.3 FARRO (*TRITICUM SPELTA*)

Il farro (*Triticum spelta*) è una specie di grano coltivata fin dall'antichità. È nato dall'ibridazione naturale di un grano tetraploide domestico e di un'erba caprina selvatica, l'*Aegilops tauschii*.

Nel XX secolo il farro è stato quasi completamente sostituito dal pane di farina di frumento, ma negli ultimi anni è tornato in auge grazie alla diffusione dell'agricoltura biologica. Il farro è molto resistente alle malattie e cresce anche in condizioni di crescita sfavorevoli, come terreni umidi e freddi o ad alta quota, e richiede meno fertilizzanti. Inoltre, non richiede alcun trattamento chimico dei semi decorticati utilizzati per la semina, grazie alla protezione fornita dal mallo [20].

2.3.1 Nutrienti

100 g di farro crudo forniscono 338 calorie. È composto da circa il 70% di carboidrati, di cui l'11% è costituito da fibre alimentari, ed è povero di grassi. Il farro ha un buon contenuto proteico; è anche un'ottima fonte di fibre alimentari, di vitamine del gruppo B, tra cui la niacina, e di un'ampia varietà di minerali alimentari, tra cui manganese e fosforo [21]. Il confronto tra nove campioni di farro decorticato e cinque di grano tenero invernale [42] ha mostrato una quantità media più elevata di lipidi totali e di acidi grassi insaturi, con un contenuto inferiore di tocoferolo,

sia nel farro intero che in quello macinato, rispetto al grano. Ciò suggerisce che il maggior contenuto di lipidi del farro potrebbe non essere correlato a una maggiore percentuale di germi. Le proporzioni di farina e crusca dopo la macinazione erano simili nel farro e nel frumento; il contenuto di ceneri, rame, ferro, zinco, magnesio e fosforo era più elevato nei campioni di farro, in particolare nella crusca fine ricca di aleurone e nella crusca grossa. Il contenuto di fosforo era più elevato, mentre il contenuto di acido fitico era inferiore nel farro rispetto alla crusca di grano tenero. Ciò potrebbe suggerire che il farro ha un'attività fitasica endogena più elevata o un contenuto di acido fitico inferiore rispetto al frumento.

Rispetto al grano duro invernale, il farro presenta una minore quantità di proteine polimeriche insolubili, che contribuiscono alla capacità di rigonfiamento del glutine. Il farro presenta anche una maggiore quantità di gliadine, che hanno effetti opposti, e valori più elevati di proteine polimeriche solubili. Ne consegue che il glutine del farro è meno elastico e più estensibile di quello del frumento, con il risultato che l'impasto del farro è tipicamente più debole [43].

2.4 L'AVENA

L'avena (*Avena sativa*, la specie più conosciuta del genere *Avena*), a differenza di altre varietà di cereali e pseudocereali, viene coltivata per i suoi semi, conosciuti con lo stesso nome, solitamente al plurale [in inglese: *oat* e *oats*]. L'avena viene comunemente consumata arrotolata o macinata come farina d'avena o come farina d'avena fine e consumata principalmente come porridge, ma viene anche utilizzata come ingrediente per la preparazione di torte, biscotti e pane. L'avena è anche un ingrediente dei cereali per la prima colazione, in particolare dei muesli. Nel Regno Unito, l'avena viene utilizzata per la produzione di birra. Un rinfresco popolare in tutta l'America Latina è una caratteristica bevanda fredda e dolce a base di avena macinata e latte [20].

2.4.1 I nutrienti

100 g di avena forniscono 389 calorie. L'avena è composta da circa il 66% di carboidrati, l'11% di fibre alimentari, il 4% di beta-glucani, il 7% di grassi e il 17% di proteine. L'avena è anche un'ottima fonte di vitamine del gruppo B e di minerali, in particolare di manganese [21].

Dopo il mais, l'avena ha il più alto contenuto di lipidi della maggior parte degli altri cereali, oltre il 10% rispetto al 2-3% del grano. Inoltre, l'avena è l'unico cereale che contiene una globulina, l'avenalina, come principale proteina di stoccaggio (circa l'80%). Rispetto al glutine, alla zeina e alle prolamine, le proteine più tipiche dei cereali, le globuline si caratterizzano per la loro solubilità in soluzione salina diluita. L'avenina, una prolamina, è la proteina minore dell'avena. In termini di qualità nutrizionali, le proteine dell'avena sono quasi equivalenti a quelle della soia, che a loro volta sono equivalenti in termini di qualità nutrizionale alle proteine della carne, del latte e delle uova, secondo una ricerca dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Un chicco di avena senza buccia (semola) ha un contenuto proteico che va dal 12 al 24%, il più alto tra i cereali. Alcune coltivazioni di avena pura (avena non contaminata da altri cereali contenenti glutine) possono essere un alimento sicuro in una dieta senza glutine, che richiede la conoscenza delle varietà di avena utilizzate negli alimenti. L'avena contiene circa l'11% di fibre, la maggior parte delle quali è composta da b-glucani, polisaccaridi indigeribili che si trovano naturalmente nei cereali, nell'orzo, nel lievito, nei batteri, nelle alghe e nei funghi [14, 20]. L'avena, in particolare le varietà più "antiche", contiene più fibre solubili rispetto alle comuni varietà occidentali, che inducono un rallentamento della digestione con conseguente maggiore senso di sazietà e riduzione dell'appetito [44, 45].

È stato dimostrato che i benefici dietetici dell'avena integrale sono associati a un migliore controllo dei fattori di rischio cardio-metabolico, con la riduzione dei lipidi e della glicemia

nel sangue. È stato dimostrato che il consumo di alimenti a base di avena, sia come cereali integrali che come pane, porridge o ammollo di avena nel latte, consente un migliore controllo glicemico [46, 47, 48, 49, 50, 51].

2.4.2 Beta-glucano dell'avena

Il beta-glucano dell'avena è costituito da polisaccaridi a legame misto. Ciò significa che i legami tra le unità di D-glucosio o D-glucopiranosile sono legami di tipo beta-1, 3 o beta-1, 4. Questo tipo di beta-glucano è anche definito come legame misto (1 → 3) o -beta-D-glucano (1 → 4) (Figura 3). Questi legami (1 → 3) rompono la struttura uniforme della molecola di beta-D-glucano e la rendono solubile e flessibile. Invece il polisaccaride indigeribile della cellulosa, anch'esso un beta-glucano, non è solubile a causa dei suoi legami -beta-D-glucano (1 → 4). Le percentuali di beta-glucano variano nei vari prodotti a base di avena intera, come la crusca d'avena (intervallo 5,5-23,0%), i fiocchi d'avena (circa 4%) e la farina d'avena integrale (circa 4%). L'avena contiene anche alcune fibre insolubili, tra cui lignina, cellulosa ed emicellulosa [20]. I beta-glucani sono noti per le loro proprietà ipocolesterolemizzanti, in quanto aumentano l'escrezione degli acidi biliari, con una conseguente riduzione del colesterolo nel sangue [52]. Questo effetto ipocolesterolemizzante dei beta-glucani ha permesso all'avena di essere classificata come alimento salutare [53].

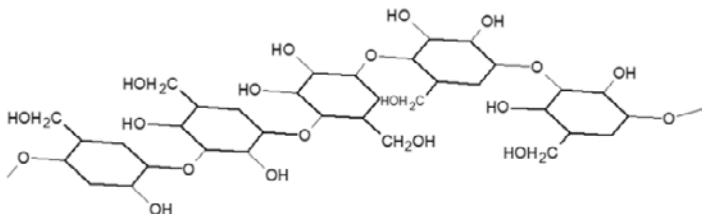


Figura 3. Beta-D-glucano (disegnato da ACD/ChemSketch).

2.5 IL RISO

Il riso è il seme delle piante da fiore monocotiledoni *Oryza glaberrima* (riso africano) o *Oryza sativa* (riso asiatico). È il cereale più consumato dalla popolazione umana nel mondo e costituisce la base della cucina asiatica. È l'alimento base di circa la metà della popolazione mondiale e viene coltivato in quasi tutti i Paesi del mondo. È il prodotto agricolo con la maggiore produzione mondiale (741,5 milioni di tonnellate nel 2014), dopo la canna da zucchero (1,9 miliardi di tonnellate) e il mais (1,0 miliardi di tonnellate). Esistono molte varietà di riso e le preferenze culinarie tendono a variare a livello regionale.

2.5.1 Nutrienti

Il valore nutrizionale del riso dipende da diversi fattori. Innanzitutto, varia a seconda del ceppo di riso, ovvero riso bianco, riso integrale, riso rosso o riso nero, che hanno una percentuale di distribuzione diversa nelle varie regioni del mondo [54]. Poi, il valore nutrizionale del riso dipende dalla qualità dei nutrienti del terreno in cui viene coltivato, se e come viene lucidato o lavorato, se e come viene arricchito e come viene preparato prima del consumo [55].

Una porzione da 100 g di riso bianco non arricchito fornisce in media 360 calorie, distribuite tra carboidrati, proteine, grassi e fibre. Il riso è anche una buona fonte di vitamine del gruppo B e di diversi minerali alimentari, tra cui il manganese. Il riso bianco crudo contiene il 66% di carboidrati, soprattutto amido, l'11% di fibre alimentari, il 4% di beta-glucani, il 7% di grassi e il 17% di proteine. Il riso bianco non arricchito cotto è composto per il 68% di acqua, per il 28% di carboidrati, per il 13% di proteine e per una quantità minima di grassi (meno dell'1%). Il riso bianco a chicco corto cotto fornisce la stessa energia alimentare e contiene moderate quantità di vitamine del gruppo B, ferro e manganese (10-17% del valore giornaliero, DV) per porzione da 100 g [21].

L'amido e le proteine, componenti principali dei chicchi di riso, si accumulano in organelli specifici chiamati amiloplasti e corpi proteici, rispettivamente nelle cellule dell'endosperma e nello strato dell'aleurone. Le cellule dell'endosperma contengono molti amiloplasti con molteplici grani di amido e corpi proteici con glutellina (corpo proteico II) e prolamina (corpo proteico I), che sono proteine di deposito. D'altra parte, le cellule dello strato aleuronico contengono un altro tipo di corpo proteico chiamato aleurone del chicco, con proteine non di stoccaggio e piccoli amiloplasti. Il contenuto proteico dei chicchi di riso è ovviamente inferiore a quello della carne (15-25%) e del formaggio (20%), ma è superiore a quello del latte (3,3%) e dello yogurt (4,3%). Circa il 6-7% del riso brillato e circa il 13% della crusca di riso sono proteine [56].

Il punteggio degli aminoacidi, in combinazione con la digeribilità delle proteine, che si riferisce a quanto una data proteina viene digerita, è il metodo utilizzato per determinare se una proteina è completa (cioè se contiene una proporzione adeguata di ciascuno dei nove aminoacidi essenziali necessari nella dieta umana). Insieme al punteggio degli aminoacidi, la digeribilità delle proteine determina i valori del *Protein Digestibility-Corrected Amino Acid Score* (PDCAAS) e del *Digestible Indispensable Amino Acid Score* (DIAAS). Il DIAAS è stato proposto nel marzo 2013 dalla FAO per sostituire il PDCAAS. Il DIAAS fornisce una misura più accurata del numero di aminoacidi assorbiti dall'organismo o del contributo della proteina al fabbisogno di aminoacidi e azoto nell'uomo, poiché stima la digeribilità degli aminoacidi alla fine dell'intestino tenue. Il PDCAAS, già adottato dalla FAO nel 1993 come metodo per determinare la qualità delle proteine, si basa su una stima della digeribilità della proteina grezza determinata sull'intero tratto digestivo e i valori indicati con questo metodo generalmente sovrastimano il numero di aminoacidi assorbiti [57]. Rispetto alla caseina, che ha una DIAAS di 101, il riso ha una DIAAS di 47, mentre il frumento ha una DIAAS di 48, l'avena ha una DIAAS di 57 e il mais (Mais) ha una DIAAS di 36 [58]. Se invece prendiamo in considerazione il PDCAAS, la

proteina della crusca di riso ha un PDCAAS di 0,90, mentre la caseina ha un PDCASS di 1,00 e la proteina dell'endosperma di riso ha un PDCAAS di 0,63 [59].

2.6 MAIS (MAIS)

Il mais, noto anche come granturco, è una pianta erbacea di grandi dimensioni già addomesticata dalle popolazioni native del Messico circa 10.000 anni fa. La parola mais deriva dal termine “mahiz”, con cui gli indigeni Taino dei Caraibi e della Florida chiamavano la pianta, poi traslitterato in spagnolo. Negli Stati Uniti, in Canada, Australia e Nuova Zelanda, il termine si riferisce principalmente al mais con il termine “corn”, derivato dall'abbreviazione dell'espressione “Indian corn”, che si riferisce principalmente al mais, che è il cereale base dei nativi americani [20].

2.6.1 I nutrienti

Una porzione da 100 g di chicchi di mais crudi fornisce 86 calorie; contiene 3,27 g di proteine, 18,7 g di carboidrati, 2 g di fibre, 6,26 g di zuccheri e 1,35 g di grassi, di cui il 26% di acidi grassi saturi, il 39% di acidi grassi polinsaturi e il 35% di acidi grassi monoinsaturi. Il mais crudo è una buona fonte di vitamine del gruppo B, in particolare di niacina (11% della DV), riboflavina (4% della DV), tiamina (13% della DV) e vitamina B6 (7% della DV). Il mais crudo è anche una buona fonte di diversi minerali alimentari, in particolare rame (6% della DV), ferro (3% della DV), magnesio (9% della DV), manganese (7% della DV), fosforo (13% della DV), potassio (6% della DV), zinco (4% della DV), selenio (1% della DV) e sodio (1% della DV) [21].

2.6.2 Olio di mais

L'olio di mais (*corn oil*, CO) si ottiene per estrazione dal germe di mais. Viene utilizzato principalmente in cucina, grazie alla sua elevata temperatura di fumo, che rende l'olio di mais adatto alla frittura. È anche un ingrediente base nella produzione di

margarina. Viene utilizzato anche come eccipiente nell'industria farmaceutica [20].

Un totale di 100 g di olio di mais contiene il 13% di acidi grassi saturi, di cui l'82% è acido palmitico (C 16:0) e il 14% è acido stearico (C 18:0); il 28% di acidi grassi monoinsaturi, di cui il 99% è acido oleico (C 18:1); e il 55% di acidi grassi polinsaturi, di cui il 98% è acido linoleico (C 18:2) e il 2% è acido linolenico omega-3 (C 18:3) [21,60].

2.6.3 Olio di mais vs olio extravergine di oliva

A differenza del CO, la cui produzione avviene attraverso l'estrazione con solvente dell'olio dal chicco dopo la separazione del germe di mais con la frammentazione o la centrifugazione, la produzione di olio d'oliva avviene essenzialmente per spremitura meccanica della drupa. Una porzione da 100 g di olio extravergine di oliva (EVOO) fornisce 884 calorie. Quasi il 98% del peso totale dell'EVOO è rappresentato dagli acidi grassi, che costituiscono la frazione saponificabile dell'olio di oliva. Il contenuto di acidi grassi dell'EVOO è costituito per il 75% da acidi grassi monoinsaturi (soprattutto acido oleico), per l'11% da acidi grassi polinsaturi (soprattutto acido linoleico) e per il 14% da acidi grassi saturi (soprattutto acido palmitico) [20,21]. Il restante 2% del peso totale dell'EVOO è rappresentato dalla frazione insaponificabile. La stabilità e il sapore dell'olio di oliva sono dati dai componenti della frazione insaponificabile.

La frazione insaponificabile si divide in frazione non polare, non solubile in acqua ed estraibile con solvente dopo la saponificazione dell'olio, che contiene squalene e altri triterpeni, steroli, tocoferolo (principalmente alfa-tocoferolo, o vitamina E) e pigmenti, e frazione polare, solubile in acqua, che contiene composti fenolici, o polifenoli.

I polifenoli costituiscono il 18-37% della frazione insaponificabile dell'EVOO e sono responsabili della maggior parte dei benefici per la salute associati all'assunzione di EVOO. Si tratta di un gruppo eterogeneo di molecole con importanti proprie-

tà sia organolettiche che nutrizionali [21]. L'olio extravergine di oliva ha una concentrazione media di composti fenolici di circa 230 mg/kg [61], con una concentrazione di polifenoli che varia da 50 a 800 mg/kg [62,63]. L'efficienza di assorbimento dei polifenoli dell'olio d'oliva nell'uomo è stata valutata intorno al 55-66 mmol% [64]. Il tirosolo e l'idrossitirosolo sono due dei fenoli più importanti dell'olio d'oliva. L'idrossitirosolo è presente nell'olio di oliva sotto forma di estere con l'acido elenolico per formare l'oleuropeina; l'assorbimento nell'uomo dipende dalla dose, in relazione al contenuto fenolico dell'olio di oliva [65].

[2.6.4 Acidi grassi poli- e monoinsaturi, livelli di colesterolo sierico e malattie cardiovascolari](#)

Una meta-analisi di Mensink et al. [66] ha dimostrato che, in condizioni isocaloriche e metaboliche, quando i carboidrati nella dieta sono sostituiti da acidi grassi, le HDL aumentano e i trigliceridi diminuiscono, mentre le LDL aumentano. Inoltre, se i grassi polinsaturi sostituiscono i grassi saturi, si osserva una diminuzione più marcata dei livelli sierici di LDL e trigliceridi. Gli autori hanno anche dimostrato che la sostituzione degli acidi grassi saturi con acidi grassi insaturi aumenta il rapporto tra colesterolo HDL e LDL, ottenendo così il profilo lipoproteico più favorevole al rischio di CHD. La sostituzione degli acidi grassi saturi con i carboidrati non ha avuto alcun effetto favorevole sul profilo di rischio di CHD.

Successivamente, Maki et al. [67], nel loro studio randomizzato, in doppio cieco e controllato, hanno dimostrato che il CO riduce il colesterolo totale (TC), il colesterolo delle lipoproteine a bassa densità (LDL), il colesterolo delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL), il colesterolo delle lipoproteine non ad alta densità (non-HDL) e la concentrazione di ApoB in misura maggiore rispetto all'assunzione di EVOO (CO rispetto all'assunzione di EVOO: TC = -0,37 vs. 0,02 mmol/L, $p > 0,001$; LDL = -0,36 vs. -0,08 mmol/L, $p > 0,001$; VLDL = -0,03 vs. 0,04 mmol/L, $p > 0,001$; non-HDL = -0,39 vs. -0,04 mmol/L, $p > 0,001$). L'ApoB,

so confermando che la sostituzione dei grassi saturi (SF [*Saturated Fats*]) e trans-insaturi nella dieta con grassi monoinsaturi e polinsaturi non idrogenati altera favorevolmente il profilo lipidico, ma che la riduzione dell'assunzione complessiva di grassi ha un effetto limitato.

W. C. Willett [69] ha confermato questi dati in una successiva revisione, concludendo che gli acidi grassi trans-insaturi presenti negli oli vegetali idrogenati hanno evidenti effetti negativi e dovrebbero essere eliminati. Ha inoltre affermato è possibile un'ulteriore riduzione dei tassi di CHD se i grassi saturi vengono sostituiti da una combinazione di grassi polinsaturi e monoinsaturi e che i benefici dei grassi polinsaturi appaiono maggiori.

Una successiva analisi in pool di 11 studi di coorte condotta da Jakobsen et al. [70] ha confermato gli effetti degli acidi grassi polinsaturi. Gli autori hanno evidenziato un'associazione significativa tra la sostituzione dei PUFA e la riduzione del rischio di eventi coronarici (HR: 0,87; 95% CI: 0,77, 0,97) e un'associazione significativa tra la sostituzione dei PUFA e la riduzione del rischio di mortalità per CHD (HR: 0,74; 95% CI: 0,61, 0,89). In conclusione, gli autori hanno affermato che, piuttosto che aumentare il consumo di MUFA o di carboidrati, aumentare il consumo di PUFA al posto degli acidi grassi saturi (SFA) potrebbe prevenire in modo significativo le malattie coronariche tra le donne e gli uomini di mezza età e tra gli anziani.

Lai et al. [71] hanno studiato le associazioni tra gli acidi grassi (FA) correlati alla lipogenesi de novo (DNL) con la mortalità totale e per cause specifiche, tra cui malattie cardiovascolari (CVD), CHD e ictus, analizzando i dati del *Cardiovascular Health Study* (CHS) [72], misurati in tre momenti nell'arco di 13 anni. Sorprendentemente hanno trovato un'associazione diretta tra livelli più elevati di acido oleico (18: 1n-9) e un rischio elevato (hazard risk, HR) di mortalità per tutte le cause (HR = 1,56, 95% CI = 1,35-1,80, $p < 0,001$), compresa la mortalità CVD e non CVD (HR = 1,48, 95% CI = 1,21-1,82, $p < 0,001$; HR = 1,50, CI = 95% 1,28-1,75, $p < 0,001$, rispettivamente). Hanno anche trovato un'associazione tra livelli più elevati di acido oleico e CVD

un indicatore delle LDL circolanti piccole e dense, e quindi altamente aterogene, è stato ridotto in gran parte dal CO, rispetto all'assunzione di EVOO (-9,0 vs. -2,5 mg/dL), $p > 0.001$). La concentrazione di HDL-C non differiva significativamente tra l'assunzione di CO e quella di EVOO (0,02 vs. 0,05 mmol/L, $p = 0,112$), ma l'ApoA1, che è il principale componente proteico delle particelle HDL nel plasma, aumentava maggiormente con l'assunzione di EVOO rispetto a quella di CO (4,6 vs. 0,7 mg/dL, $p = 0,016$).

Il *Nurses' Health Study* [68] ha studiato prospetticamente l'associazione tra diversi tipi di assunzione di grassi nella dieta e il rischio di malattia coronarica in un follow-up di 14 anni in una coorte di 80.082 donne, di età compresa tra 34 e 59 anni, senza una storia di CHD, ictus, cancro, ipercolesterolemia o diabete. Gli autori hanno dimostrato che un aumento del 5% dell'assunzione di energia da grassi saturi era associato a un aumento del 17%, anche se non statisticamente significativo, del rischio relativo (RR) di CHD (RR = 1,17; 95% CI = 0,97-1,41; $p = 0,10$) rispetto all'equivalente assunzione di energia da carboidrati. Gli autori hanno anche dimostrato che per ogni aumento del 2% dell'apporto energetico di grassi trans-insaturi, era associato un aumento significativo del 93% del rischio di CHD (RR = 1,93; 95% CI = 1,43-2,61; $p = 0,001$). Infine, gli autori hanno dimostrato che, mentre per ogni aumento del 5% dell'apporto energetico di grassi monoinsaturi si registrava una riduzione non statisticamente significativa del 19% del rischio di CHD (RR = 0,81; 95% CI = 0,65-1,00; $p = 0,05$), con ogni aumento del 5% dell'apporto energetico di grassi polinsaturi si registrava una riduzione significativa del 38% del rischio di CHD (RR = 0,62; 95% CI = 0,46-0,85; $p < 0,003$). Gli autori hanno anche dimostrato che la sostituzione del 5% di energia da grassi saturi con grassi insaturi ha portato a una riduzione del 42% del rischio di CHD (95% CI = 0,23-0,56; $p < 0,001$), mentre la sostituzione del 2% di energia da grassi trans insaturi con grassi insaturi non idrogenati è stata associata a una riduzione del 53% del rischio di CHD (95% CI = 0,34-67; $p < 0,001$). Gli autori hanno conclu-

fatale e non fatale, CHD fatale e non fatale, ictus fatale e non fatale (rispettivamente $HR = 1,33$, $95\% CI = 1,12-1,57$, $p < 0,001$; $HR = 1,23$, $95\% CI = 1,01-1,48$, $p = 0,008$; $HR = 1,34$, $95\% CI = 1,02-1,75$, $p = 0,005$).

I risultati di una meta-analisi di Borges et al. [73], che ha incluso cinque studi di coorte e uno studio caso-controllo abbinato, coinvolgendo 23.518 soggetti, hanno mostrato che il rischio (*odds ratio*, OR) di CHD era più basso con livelli più elevati di acido docosaesaenoico (DHA) circolante ($OR = 0,85$; $95\% CI = 0,76-0,95$), ma non era associato al rischio di ictus ($OR = 0,95$; $95\% CI = 0,89-1,02$); il rischio di ictus era più basso con livelli più elevati di acido linoleico (LA) in circolo ($OR = 0,82$; $95\% CI = 0,75-0,90$), ma non era associato al rischio di CHD ($OR = 1,01$; $95\% CI = 0,87-1,18$); i MUFA circolanti erano associati a un rischio più elevato di ictus ($OR = 1,22$; $95\% CI = 1,03-1,44$) e CHD ($OR = 1,36$; $95\% CI = 1,15-1,61$). Gli SFA non erano correlati né con l'aumento del rischio di CHD ($OR = 0,94$; $95\% CI = 0,82-1,09$) né con il rischio di ictus ($OR = 0,94$; $95\% CI = 0,79-1,11$).

Infine, Lee et al. [74] hanno studiato le associazioni tra i livelli plasmatici di AF e il rischio di insufficienza cardiaca (HF [*Heart Failure*]) incidente analizzando i dati del CHS. Hanno dimostrato che i livelli plasmatici abituali e le variazioni dei livelli di acido palmitico (16:0) erano associati a un rischio più elevato di HF ($HR = 1,17$, $95\% CI 1,00-1,36$; $HR = 1,26$ $95\% CI 1,03-1,55$, rispettivamente); i livelli plasmatici abituali di acido 7-esadecenoico (16:1n-9) non erano associati a un rischio di HF ($HR = 1,05$, $95\% CI 0,92-1,18$), ma le variazioni dei livelli erano associate a un rischio più elevato di HF ($HR = 1,36$, $95\% CI 1,13-1,62$); i livelli plasmatici abituali di acido vaccenico (18:1n-7) non erano associati al rischio di HF ($HR = 1,06$, $95\% CI 0,92-1,22$), ma le variazioni dei livelli erano associate a un rischio più elevato di HF ($HR = 1,43$, $95\% CI 1,18-1,72$); i livelli abituali e le variazioni dei livelli di acido miristico (14:0) ($HR = 0,90$, $95\% CI = 0,77-1,05$; $HR = 1,11$, $95\% CI = 0,91-1,36$, rispettivamente), di acido palmitoleico (16:1n-7) ($HR = 1,01$, $95\% CI = 0,88-1,16$; $HR =$

1,06, 95% CI = 0,87-1,28, rispettivamente), acido stearico (18:0) (HR = 0,94, 95% CI = 0,81-1,09; HR = 0,94, 95% CI = 0,76-1,15, rispettivamente) e acido oleico (18:1n-9) (HR = 1,13, 95% CI = 0,98-1,30; HR = 1,13, 95% CI = 0,93-1,37, rispettivamente) non sono stati associati al rischio di HF.

Nonostante questi risultati contrastanti, il consiglio di sostituire i grassi saturi con quelli polinsaturi nella dieta rimane una pietra miliare delle linee guida internazionali per la riduzione del rischio di CHD.

D'altra parte, sarebbe troppo semplicistico affermare che la sostituzione degli SFA con i MUFA (acido oleico o linoleico) o i PUFA possa essere sufficiente a ridurre il rischio di CVD o di mortalità. I benefici dell'assunzione di MUFA si osservano quando sono associati alla concomitante assunzione di polifenoli e altri antiossidanti naturali, contenuti, ad esempio, nell'EVOO. In realtà, non ci sono prove che indichino che la semplice sostituzione di SFA con MUFA riduca il rischio di CVD o di mortalità. Allo stesso modo, i benefici dell'assunzione giornaliera di PUFA-n3 sono attribuibili ai PUFA, ma soprattutto quando sono associati, analogamente ai MUFA, all'assunzione di polifenoli o altri antiossidanti naturali, e nell'ambito di una dieta sana come la tradizionale dieta mediterranea. Tutti gli studi citati sono riportati nella Tabella 2.

[Vai alla Tabella 2. Acidi grassi poli- e monoinsaturi, livelli di colesterolo nel siero e CVD.](#)

2.7 ORZO

L'orzo (*Hordeum vulgare*) è un cereale coltivato nei climi temperati di tutto il mondo. È uno dei più antichi cereali coltivati, originario della zona della Mezzaluna Fertile del Medio Oriente e dell'Egitto. L'orzo è usato comunemente come foraggio per gli animali. Per quanto riguarda l'alimentazione umana, si trovano comunemente due tipi di orzo: l'orzo decorticato, che richiede una lunga cottura e un ammollo preventivo, e l'orzo perlato, che

subisce un processo di raffinazione (simile alla sbiancatura del riso) per rimuovere la parte più esterna. Quest'ultimo può essere utilizzato senza ammollo preventivo e i tempi di cottura sono più brevi. L'orzo viene utilizzato per la preparazione di zuppe e stufati e anche per la cottura del pane d'orzo. Dalla macinatura grossa si ottiene una semola grossolana, adatta a piatti tipici nordafricani simili al couscous. Tostata in forno a temperature intorno ai 170-180 °C, macinata molto finemente fino a ottenere una polvere simile alla farina, e liofilizzata, viene utilizzata per preparare velocemente bevande aggiungendo acqua calda o latte o usata come sostituto del caffè. Dalla tostatura dell'orzo si ottengono anche farine fini che vengono utilizzate per la preparazione di dolci o pasticcini. I chicchi d'orzo sono comunemente trasformati in malto come fonte di materiale fermentabile per la birra e le bevande distillate, come il whisky.

[2.7.1 I nutrienti](#)

100 g di orzo forniscono 352 calorie. L'orzo è composto da circa il 28% di carboidrati, il 57% di fibre alimentari, il 2% di grassi e il 20% di proteine. L'orzo è anche una buona fonte di vitamine del gruppo B e di minerali, tra cui rame, ferro, magnesio, manganese, fosforo, selenio e zinco [21].

[2.7.2 Il \$\beta\$ -glucano dell'orzo](#)

Il beta-glucano costituisce circa il 75% del peso secco delle pareti cellulari dell'endosperma e l'arabinoxilano il 25% [75]. Le percentuali di beta-glucano contenute nel chicco d'orzo variano in base ai diversi polimorfismi dei geni che codificano i corrispondenti enzimi sintasi ed endoidrolasi [76]. I β -glucani dell'orzo hanno anche proprietà ipocolesterolemizzanti [77,78], tuttavia inferiori a quelle dell'avena [79]. Inoltre, è noto che i β -glucani dell'orzo riducono la risposta glicemica postprandiale con un abbassamento della glicemia. Questo effetto non è dovuto all'elevata viscosità dei β -glucani, ma piuttosto all'inibizione diretta delle attività dei trasportatori di glucosio e degli

enzimi del *brush border* intestinale [80,81]. Altre prove hanno dimostrato che i β -glucani esercitano i loro effetti benefici sul metabolismo dei lipidi e del glucosio e riducono il rischio di CVD grazie all'aumento della popolazione e dell'attività microbica del colon, favorendo in particolare l'aumento dei *Lactobacillus* rispetto ai *Bacteroidetes* spp, che producono acidi grassi a catena corta come prodotti finali [48, 82]. Nei modelli animali, questi benefici per la salute, sulla flora microbica intestinale, sono associati anche a un aumento della durata della vita e a una migliore attività locomotoria, coordinazione muscolare e attività di equilibrio [83].

3. SCHEMA DIETETICO E RISCHIO DI FRAGILITÀ E MORTALITÀ

È ormai noto che frutta e verdura, oltre all'assunzione di cereali integrali, acidi grassi monoinsaturi e omega-3 e quantità moderate di alcol, sono elementi fondamentali di una dieta cardioprotettiva [84]. Inoltre, è noto che un consumo prevalente di frutta, verdura e WG, anche in un modello alimentare diverso da quello tradizionale, è protettivo (cioè associato a un ridotto rischio di fragilità) [85].

Lo et al. [86] hanno analizzato i dati del *Nutrition and Health Survey* di Taiwan. Hanno dimostrato che i soggetti anziani nel terzile più alto del punteggio del modello alimentare (cioè con un elevato consumo di frutta, noci e semi, tè, verdure, WG, pesce d'alto mare ricco di omega-3, crostacei e latte come alimenti ricchi di proteine) avevano un rischio ridotto (*Odds Ratio*, OR) di fragilità (OR = 0,12, 95% CI 0,02-0,76, $p = 0,019$) o pre-fragilità (OR = 0,40, 95% CI 0,19-0,83, $p = 0,015$).

In seguito agli studi di Ancel Keys, la MD è stata proposta come modello di alimentazione sana, associata a un rischio ridotto di sviluppare malattie cardiovascolari e metaboliche [5]. Successivamente, Trichopoulou et al. hanno dimostrato che un'elevata adesione alla MD era associata a una riduzione del rischio di mortalità totale [6, 87].

70, 95% CI: 0,53-0,91, $p = 0,009$; MD con noci: HR = 0,70, 95% CI: 0,53-0,94, $p = 0,02$), ma non di mortalità totale (MD con EVOO: HR = 0,81, 95% CI: 0,63-1,05, $p = 0,11$; MD con noci: HR = 0,95, 95% CI: 0,73-1,23, $p = 0,68$).

91, 95% CI 0,89-0,94; $p < 0,0001$), in particolare per la mortalità dovuta a CHD (RR = 0,91, 95% CI: 0,87-0,95, $p < 0,0001$) e cancro (RR = 0,94; 95% CI: 0,92-0,96; $p < 0,0001$).

Anche un'altra meta-analisi condotta dagli stessi autori [11] ha mostrato un'associazione significativa tra una maggiore aderenza al DM, un miglioramento della salute e della qualità della vita e una riduzione della mortalità complessiva (RR = 0,92, IC 95%: 0,90-0,94, $p < 0,00001$). In particolare, gli autori hanno evidenziato una riduzione significativa della mortalità per CHD (RR = 0,90; IC 95%: 0,87-0,93; $p < 0,00001$) o per cancro (RR = 0,94; IC 95%: 0,92-0,96; $p < 0,00001$).

Kromhout et al. [89] ha confermato l'associazione tra una maggiore aderenza a un modello dietetico con le caratteristiche della MD con una riduzione della mortalità per CHD ($r = -0,91$). Gli autori hanno inoltre evidenziato il ruolo protettivo della dieta nei confronti di cereali ($r = -0,52$), verdure ($r = -0,52$) e legumi ($r = -0,62$), nonché l'assunzione di una quantità moderata di alcol ($r = -0,54$).

Successivamente, Zaslavsky et al. [90] hanno analizzato un campione di 10.431 donne di età compresa tra 65 e 84 anni del *Women's Health Initiative Observational Study* [91,92] con fragilità completa secondo i criteri di Fried [93]. L'aderenza al modello MD è stata valutata utilizzando l'indice MD alternativo (aMed) [6,94], che considera l'assunzione di frutta, verdura, noci, legumi, WG, pesce, rapporto tra grassi monoinsaturi e saturi, carni rosse e lavorate e alcol. Gli autori hanno inoltre dimostrato l'associazione tra una maggiore assunzione di verdura, noci e WG con una riduzione significativa del rischio di mortalità (HR = 0,91, 95% CI: 0,84-0,99, $p = 0,02$; HR = 0,87, 95% CI: 0,80-0,94, $p < 0,001$; HR = 0,83, 95% CI: 0,77-0,90, $p < 0,001$, rispettivamente). Il contributo relativo di questi componenti alla riduzione del rischio di mortalità, ottenuto sottraendo ciascun

componente dall'indice aMed, è stato rispettivamente del 21% (verdure), 42% (noci) e 57% (WG).

Più recentemente, Campanella et al. [95] hanno condotto uno studio sulla sopravvivenza coinvolgendo 4896 soggetti di Castellana Grotte e Putignano (Puglia, Italia) inclusi rispettivamente nello studio MICOL [96] e nello studio NUTRIHEP [97]. Per misurare l'aderenza alla MD è stato utilizzato il sistema di punteggio mediterraneo relativo (rMED) [98]. L'rMED considera l'assunzione di frutta (esclusi i succhi di frutta), verdura (escluse le patate), legumi, cereali, pesce fresco, olio d'oliva, carne e latticini e alcol. Gli autori hanno osservato che una maggiore aderenza alla MD è direttamente correlata a una maggiore durata della vita. In particolare, tra i soggetti con una maggiore aderenza alla MD al basale, si è stimato che il tempo medio alla morte fosse posticipato da 6,21 a 8,28 anni rispetto ai soggetti con minore aderenza alla MD.

Gli effetti protettivi della MD [99] sono certamente dovuti all'effetto di riduzione dei lipidi, alla protezione contro lo stress ossidativo, l'infiammazione e l'aggregazione piastrinica, alla modifica degli ormoni e dei fattori di crescita coinvolti nella patogenesi del cancro, all'inibizione delle vie di rilevamento dei nutrienti attraverso la restrizione specifica degli aminoacidi e alla produzione mediata dal microbiota intestinale di metaboliti che influenzano la salute metabolica. In particolare, la moderata restrizione energetica fornita dall'elevato consumo di alimenti vegetali ricchi di fibre e poveri di energia e la specifica restrizione di composti solforati, aminoacidi a catena ramificata e acidi grassi saturi, caratteristiche della MD, svolgono un ruolo di primo piano nel mediare gli effetti benefici sulla salute e sulla longevità di questo modello alimentare. Inoltre, il microbioma intestinale, che è attivamente coinvolto nell'elaborazione di molti alimenti vegetali ricchi di fibre e di diverse vitamine e sostanze fitochimiche, svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento della salute metabolica e molecolare.

Hernaiz et al. [100] hanno riportato i risultati di uno studio condotto su un sottocampione di 296 soggetti ad alto rischio

cardiovascolare, estratti dalla coorte dello studio PREDIMED [8,9]. Gli autori hanno confermato gli effetti benefici dell'assunzione di EVOO, noci, legumi, WG e pesce. In particolare hanno dimostrato che l'aumento dell'assunzione di questi alimenti cardioprotettivi per un anno era legato a un miglioramento delle funzioni biologiche delle HDL. In particolare, l'aumento dell'assunzione giornaliera di 10 g di EVOO e di 25 g di cereali integrali è stato associato a un incremento della capacità di efflusso del colesterolo, in altre parole della capacità delle HDL di raccogliere il colesterolo (rispettivamente +0,7%, $p = 0,026$; +0,6%, $p = 0,017$).

L'aumento dell'assunzione giornaliera di 30 g di noci e 25 g di legumi e di 25 g di pesce fresco è stato collegato all'incremento dell'attività della paraoxonasi-1, un enzima antiossidante chiave delle HDL (+12,2%, $p = 0,049$; +11,7%, $p = 0,043$; +3,9%, $p = 0,030$, rispettivamente). L'aumento del consumo di legumi e di pesce è stato correlato anche alla diminuzione dell'attività della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo, pro-aterogena quando è eccessivamente attiva (-4,8%, $p = 0,028$; -1,6%, $p = 0,021$, rispettivamente).

Le evidenze sopra riportate ribadiscono un concetto fondamentale, ovvero che non è il singolo nutriente o il singolo antiossidante a essere efficace nel ridurre la mortalità, né il rischio di fragilità, ma l'insieme dei nutrienti presenti nella dieta. Un altro punto chiave è che la dieta non è intesa come una terapia efficace o come qualcosa da assumere per un tempo definito. Al contrario, la dieta deve essere intesa come un regime alimentare da praticare per tutta la vita e nel contesto di uno stile di vita sano, come si osserva, ad esempio, nelle popolazioni che seguono la MD tradizionale o la dieta di Okinawa. Tutti gli studi sopra citati sono riportati nella Tabella 3.

[Vai alla Tabella 3. Schema dietetico e rischio di fragilità, rischio cardiovascolare e mortalità.](#)

4. ASSUNZIONE DI CEREALI INTEGRALI, FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E PESO CORPOREO

Secondo la definizione del Consorzio HEALTHGRAIN [101], per chicco intero (WG) si intende “il chicco intatto, macinato, spezzato o fioccato dopo la rimozione delle parti non commestibili come il mallo e la buccia. I principali componenti anatomici, come l’endosperma amidaceo, il germe e la crusca, sono presenti nelle stesse proporzioni relative, così come esistono nel chicco intatto. Sono ammesse piccole perdite di componenti, cioè meno del 2% del chicco/10% della crusca, che si verificano attraverso metodi di lavorazione coerenti con la sicurezza e la qualità”.

Maras et al. [102] hanno analizzato i dati del *Baltimore Longitudinal Study on Aging* [103] e hanno identificato le principali fonti di WG nei cereali per la colazione (57,5%), nel pane multicereali e integrali (16,5%), nelle patatine di mais tipo snack (4,2%), nei popcorn (3,8%) e nel pane di segale (3,6%).

Sette et al. [104] hanno calcolato le assunzioni di cereali integrali in un campione italiano di 2830 adulti e anziani e di 440 bambini e adolescenti dello Studio INRAN-SCAI 2005-06. La principale fonte di assunzione di WG totali tra gli adulti e gli anziani è stata il pane (46%), i biscotti (20%), i prodotti da forno salati (15%), i cereali per la prima colazione (7%) e il grano e altri cereali (6%).

Successivamente, Ruggiero et al. [105] hanno calcolato l’assunzione di WG in un altro campione italiano di 2830 adulti e anziani e di 440 bambini e adolescenti dell’*Italian Nutrition & Health Survey Study* (INHES). In questo studio, le principali fonti alimentari di WG tra gli adulti e gli anziani erano il pane (53,3%), i biscotti (27,4%), la pasta (13,1%), i cereali per la prima colazione (4,8%) e le zuppe (1,3%). La Figura 4 riassume la diversa assunzione di cereali integrali tra la popolazione statunitense e quella italiana.

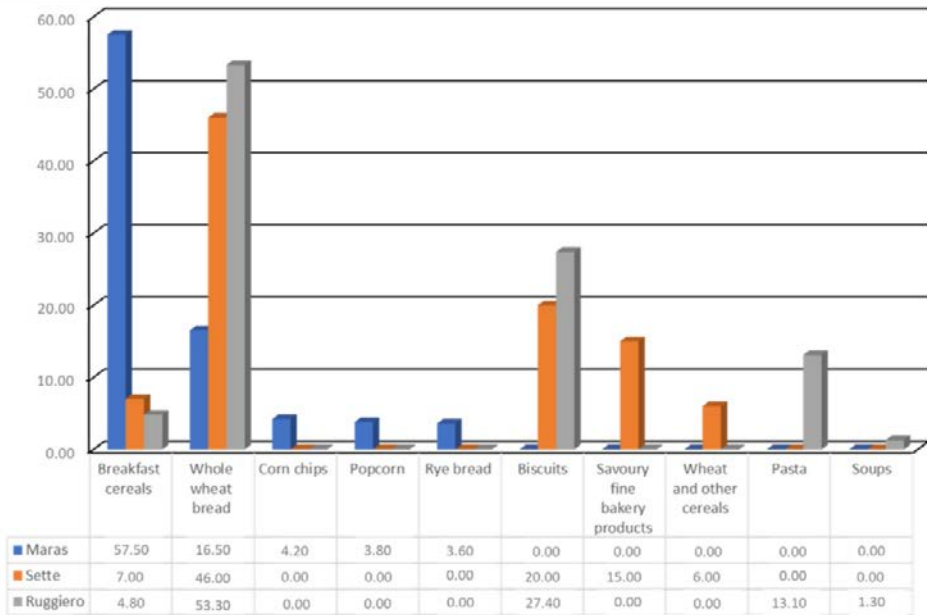


Figura 4. Assunzione di cereali integrali: Stati Uniti vs. popolazione italiana. Adattato da Ruggiero et al. [105].

Esiste oggi una crescente evidenza epidemiologica che il WG eserciti effetti benefici sulla salute umana, soprattutto per quanto riguarda il profilo metabolico [106]. In particolare, il consumo di WG è stato associato a una riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare come l'insulina postprandiale, il profilo lipidico del sangue e, infine, il microbioma intestinale [107,108,109], come riassunto nella Figura 5.

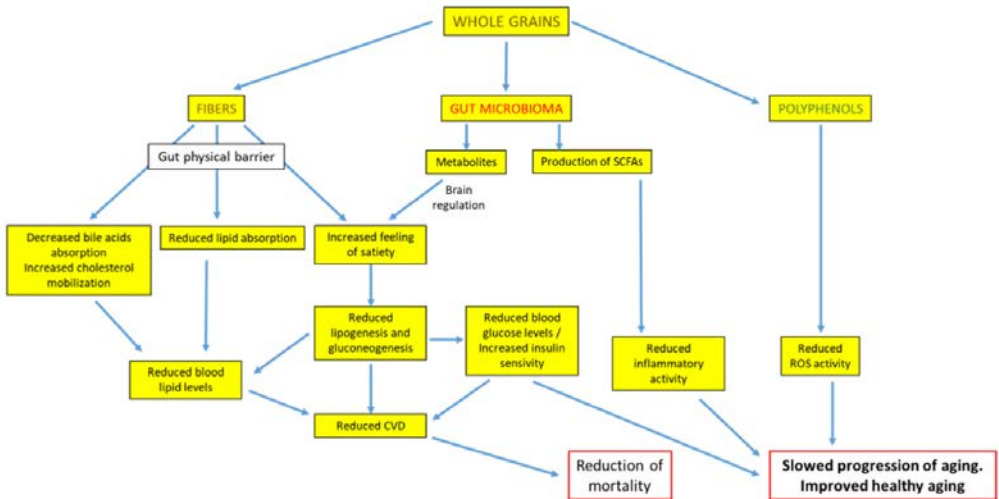


Figura 5. I principali meccanismi dei WG (cereali integrali, [Whole Grain]) nel ridurre la mortalità e rallentare l'invecchiamento.

Kelly et al. [110] hanno condotto una revisione sistematica per valutare l'effetto delle diete WG sulla mortalità cardiovascolare totale, sugli eventi cardiovascolari e sui fattori di rischio cardiovascolare (lipidi nel sangue, pressione sanguigna). Sono stati inclusi nove studi clinici randomizzati (RCT) pubblicati dal 2008 al 2014 che hanno coinvolto 1414 soggetti. Tutti gli studi inclusi hanno riportato l'effetto del WG sui principali fattori di rischio CVD, come il peso corporeo, i lipidi nel sangue e la pressione sanguigna. Gli autori non hanno trovato nessuno studio che riportasse chiaramente l'effetto delle diete a base di WG sulla mortalità cardiovascolare totale o sugli eventi cardiovascolari (cioè infarto miocardico totale, angina instabile, intervento di bypass aorto-coronarico, angioplastica coronarica percutanea transluminale, ictus totale). Inoltre, gli autori hanno specificato che tutti gli studi coinvolgevano popolazioni in prevenzione primaria e avevano un rischio di bias non chiaro o elevato, e nessuno studio aveva una durata dell'intervento superiore a 16 settimane.

Kirwan et al. [111] ha riportato i risultati di uno studio randomizzato caso-controllo in doppio cieco condotto su un campione di 40 uomini e donne di età inferiore ai 50 anni, senza storia nota di CVD ma in sovrappeso o francamente obesi, per confrontare gli effetti sulla composizione corporea e sul metabolismo di una dieta contenente WG rispetto a una dieta energetica con cereali raffinati. Ogni gruppo ha seguito le due diete per otto settimane; tra le due diete è stato interposto un periodo di washout di 10 settimane. Gli autori hanno descritto un miglioramento della pressione arteriosa diastolica (DBP) tra gli adulti in sovrappeso e obesi che era >3 volte maggiore alla fine del periodo di alimentazione con la dieta a base di WG rispetto al periodo di consumo di cereali raffinati (rispettivamente: -5,8 mm Hg, 95% CI: -7,7-4,0 mm Hg; -1,6 mm Hg, 95% CI: -4,4-1,3 mm Hg; $p = 0,01$). Per quanto riguarda la pressione arteriosa sistolica (SBP), gli autori non hanno osservato differenze significative nell'entità della riduzione tra la dieta WG e il gruppo di dieta a base di cereali raffinati ($p = 0,80$). Inoltre, gli autori hanno osservato una diminuzione inferiore dei livelli plasmatici di adiponectina dopo la dieta integrale rispetto alla dieta di controllo (-0,1 $\mu\text{g/mL}$, 95% CI: -0,9-0,7; -1,4 $\mu\text{g/mL}$, 95% CI: -2,6-0,3), $p = 0,05$, rispettivamente). Le concentrazioni conservate di adiponectina totale circolante erano correlate alla concentrazione di adiponectina circolante ($r = 0,35$, $p = 0,04$).

Successivamente, Marventano et al. [112] hanno condotto una meta-analisi comprendente 41 RCT per valutare l'effetto degli alimenti contenenti WG sul controllo glicemico e sulla sensibilità all'insulina in soggetti sani a breve, medio e lungo termine, analizzando le variazioni rispetto al basale dei livelli di glucosio e insulina a digiuno e dei livelli di insulina misurando l'area sotto la curva (iAUC). Gli autori hanno dimostrato che gli alimenti WG inducono una riduzione significativa dei valori postprandiali dell'iAUC del glucosio e dell'iAUC dell'insulina a 120 minuti, rispettivamente di -29,71 mmol min/L e -2,01 nmol min/L. Gli autori hanno concluso affermando che, in soggetti sani, il consumo di alimenti WG ha migliorato la glicemia

postprandiale, la risposta insulinica e l'omeostasi di insulina e glucosio rispetto al consumo di derivati di cereali raffinati. Gli autori hanno suggerito, come possibile meccanismo per spiegare questi effetti del WG, sia il fatto che la digestione è più lenta sia l'azione prodotta dal microbioma nell'intestino crasso attraverso la fermentazione di fibre e amidi resistenti, con la conseguente produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA). Questi acidi grassi a catena corta, una volta giunti nel fegato, migliorerebbero l'omeostasi del glucosio e la sensibilità all'insulina aumentando l'ossidazione del glucosio, la riduzione del rilascio di acidi grassi e incrementando la clearance dell'insulina [113].

Inoltre, Musa-Veloso et al. [114] hanno condotto una meta-analisi su 20 articoli in versione completa con l'obiettivo di valutare gli effetti indotti dal consumo di grano WG, riso WG o segale WG sulla glicemia postprandiale confrontando i valori glicemici dopo il consumo degli stessi cereali raffinati. Hanno riferito che una riduzione significativa dell'AUC del glucosio nel sangue è stata osservata solo dopo il consumo di riso WG rispetto al riso bianco ($-40,5 \text{ mmol/L} \times \text{min}$; 95% C = $-59,6-21,3$; $p < 0,001$). Al contrario, non è stato registrato alcun cambiamento significativo nell'AUC del glucosio nel sangue, né dopo il consumo di grano integrale, rispetto a quello di grano bianco, né dopo il consumo di segale integrale rispetto a quella raffinata ($-6,7 \text{ mmol/L} \times \text{min}$, 95% CI = $-25,1-11,7$, $p = 0,477$; $-5,5 \text{ mmol/L} \times \text{min}$; 95% CI = $-24,8-13,8$; $p = 0,576$, rispettivamente).

Kirø et al. [115] hanno analizzato i dati dello studio di coorte Diet, Cancer, and Health [116]. Hanno riportato una riduzione del rischio di diabete di tipo 2 dell'11% per gli uomini e del 7% per le donne, per ogni aumento del consumo di WG (principalmente segale) di 16 g/giorno (HR = 0,89, IC 95% = 0,87, 0,91; HR = 0,93, IC 95% = 0,91, 0,96, rispettivamente). Il gruppo con il quartile più alto di consumo di WG ha registrato una riduzione del rischio di diabete di tipo 2 del 34% per gli uomini e del 22% per le donne (HR = 0,66, IC 95%: 0,60-0,72, $p < 0,0001$; HR = 0,78, IC 95%: 0,70-0,86, $p < 0,0001$, rispettivamente). Gli autori hanno anche osservato una riduzione del rischio di diabe-

te mellito di tipo 2 del 12% per gli uomini e del 7% per le donne per ogni aumento del consumo di prodotti WG (principalmente pane di segale) di 50 g/giorno (HR = 0,88, 95% CI = 0,86-0,90; HR = 0,93, 95% CI = 0,90-0,96, rispettivamente). Inoltre, è stata osservata una riduzione del 37% del rischio di diabete mellito di tipo 2 per gli uomini e del 20% per le donne nel gruppo del quartile più alto di consumo di prodotti WG (HR = 0,63, IC 95%: 0,58-0,69, $p < 0,0001$; HR = 0,80, IC 95%: 0,72-0,88, $p < 0,0001$, rispettivamente).

Maki et al. [117] hanno effettuato un'analisi di meta-regressione dei dati trasversali di 12 studi osservazionali che hanno coinvolto 136.834 soggetti e una meta-analisi di nove RCT (WG versus controlli) che hanno coinvolto 973 soggetti per esaminare la relazione tra l'assunzione di WG e il peso corporeo; hanno inoltre esaminato qualitativamente sei pubblicazioni di coorte prospettica. L'analisi di meta-regressione degli studi trasversali ha indicato una correlazione inversa significativa tra l'assunzione di WG e l'indice di massa corporea (BMI) ($r = -0,526$, $p = 0.0001$). La revisione dei risultati dell'analisi qualitativa degli studi di coorte prospettici, con un periodo di follow-up da 5 a 20 anni, ha mostrato una correlazione inversa tra il consumo di WG e la variazione del peso corporeo. La meta-analisi degli RCT, con una durata da 12 a 16 settimane, non ha mostrato alcuna differenza significativa nella variazione di peso (differenza media standardizzata = -0,049 Kg; 95% CI = -0,388-0,199; $p = 0.698$).

I risultati discordanti sono facilmente spiegabili con la breve durata di alcuni studi. Dodici o addirittura 16 settimane sono un periodo troppo breve per osservare una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari e della mortalità. I risultati più significativi sono stati osservati in studi prospettici a lungo termine. Ciò rafforza ulteriormente il concetto chiave che l'assunzione di WG non deve essere paragonata all'assunzione di una terapia farmacologica, che in ogni caso ha effetti a breve e medio termine. L'assunzione di WG nella dieta deve essere contestualizzata e le evidenze di cui sopra la confermano come parte di una dieta sana. Tutti gli studi sono riassunti nella Tabella 4.

Vai alla Tabella 4. Assunzione di cereali integrali (WG), fattori di rischio cardiovascolare e peso corporeo.

5. ASSUNZIONE DI CEREALI INTEGRALI E RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ

Varie prove indicano che un'elevata assunzione di WG [*Whole Grain*, cereali integrali] riduce il rischio di mortalità per tutte le cause, CVD [*Cardio Vascular Disease*, disturbo cardiovascolare] e cancro nella popolazione generale.

Ma et al. [118] hanno condotto una meta-analisi di studi prospettici di coorte che hanno coinvolto 843.749 soggetti e 101.282 decessi per quantificare l'associazione tra assunzione di WG e mortalità per tutte le cause. Hanno dimostrato che un'elevata assunzione di WG era associata a una riduzione del 18% del rischio di mortalità per tutte le cause ($RR = 0,82$, $95\% CI = 0,78-0,87$). Inoltre, gli autori hanno riportato una riduzione del 7% del rischio di mortalità per tutte le cause per ogni incremento di 16 g/die di consumo di WG ($RR = 0,93$, $95\% CI = 0,89-0,97$).

Un'interessante meta-analisi successiva di Zong et al. [119], che ha coinvolto 786.076 soggetti con 97.867 decessi totali, ha confermato l'associazione tra assunzione di WG e riduzione della mortalità. Gli autori hanno dimostrato che un'elevata assunzione di WG era associata a una riduzione significativa della mortalità totale, della mortalità per CVD e della mortalità per cancro. [...]

Gli autori hanno anche stimato che ogni aumento di porzione/giorno di assunzione di WG è associato a una riduzione del 7% della mortalità totale [...] del 9% della mortalità per CVD [...] e del 5% della mortalità per cancro [...].

La meta-analisi di Wei et al. [120], che ha coinvolto 816.599 soggetti con 89.251 morti per tutte le cause, 23.280 morti per CVD e 35.189 morti per cancro, ha ottenuto risultati simili. Gli autori hanno riscontrato che un'elevata assunzione di WG era associata a una significativa riduzione del rischio (rischio relativo

sintetico, SRR) per la mortalità totale, la mortalità per CVD e la mortalità per cancro [...]

L'analisi dose-risposta ha mostrato una riduzione del rischio di mortalità generale del 19% e una riduzione del rischio di mortalità per CVD e cancro rispettivamente del 26% e del 9% [...] per ogni aumento di tre porzioni al giorno del consumo di WG.

Inoltre, una meta-analisi condotta da Aune et al. [36] ha confermato l'associazione tra assunzione di WG e riduzione della mortalità. La meta-analisi è stata condotta su 45 studi prospettici che hanno coinvolto da 245.012 a 705.253 partecipanti con 7068 casi di malattia coronarica, 2337 casi di ictus, 26.243 casi di malattia cardiovascolare, 34.346 decessi per cancro e 100.726 decessi per tutte le cause. Nel loro studio, gli autori hanno scoperto che un'elevata assunzione di WG era associata a una riduzione significativa di CHD [...], ictus [...] e CVD [...]. Gli autori hanno anche riportato una riduzione del rischio di CHD, ictus e CVD rispettivamente del 19% [...], 12% [...] e 22% [...] per ogni aumento di 90 g/die (tre porzioni/die) del consumo di WG. Inoltre, gli autori hanno stimato che un'elevata assunzione di WG era associata a una riduzione significativa del rischio di mortalità per CHD [...], ictus [...], CVD [...], cancro [...] e mortalità in generale [...]. In particolare, è stata osservata una riduzione del rischio di coronaropatia, ictus, CVD, cancro e mortalità generale rispettivamente del 19% [...], del 14% [...], del 29% [...], del 15% [...] e del 17% [...], per ogni aumento del consumo di 90 g/die (tre porzioni/die) di WG.

Un'altra meta-analisi condotta da Benisi-Kohansal et al. [121], che ha coinvolto 2.282.603 partecipanti di 20 studi prospettici di coorte, ha ulteriormente confermato l'associazione tra assunzione di WG e riduzione della mortalità. Gli autori hanno riscontrato che un consumo maggiore di WG era associato a una riduzione della mortalità generale (RR = 0,87; 95% CI = 0,84-0,91), della mortalità per malattie cardiovascolari (RR = 0,84; 95% CI = 0,78-0,89) e della mortalità per cancro (RR = 0,94; 95% CI = 0,91, 0,98). Gli autori hanno inoltre stimato una riduzione della mortalità generale, delle CVD e del cancro

rispettivamente del 17% (SRR = 0,83; 95% CI = 0,79-0,88), del 25% (SRR = 0,75; 95% CI = 0,68-0,83) e del 10% (SRR = 0,90; 95% CI = 0,83-0,98) per ogni tre porzioni aggiuntive al giorno (90 g/die) di consumo di WG.

Un'altra meta-analisi condotta da Benisi-Kohansal et al. [121], che ha coinvolto 2.282.603 partecipanti di 20 studi prospettici di coorte, ha ulteriormente confermato l'associazione tra assunzione di WG e riduzione della mortalità. Gli autori hanno riscontrato che un consumo maggiore di WG era associato a una riduzione della mortalità generale [...], della mortalità per CVD [...] e della mortalità per cancro [...]. Gli autori hanno anche stimato una riduzione della mortalità generale, della mortalità per malattie cardiovascolari e del cancro del 17% [...], del 25% [...] e del 10% [...], rispettivamente, per ogni tre porzioni aggiuntive al giorno (90 g/die) di consumo di WG.

Un'ulteriore conferma degli effetti benefici del consumo di WG sulla riduzione del rischio di mortalità generale e del rischio di mortalità per CVD e cancro è stata fornita da Zhang et al. [122], che hanno condotto una meta-analisi su 19 studi prospettici di coorte che hanno coinvolto 1.041.692 soggetti. Gli autori hanno confermato la relazione tra un'elevata assunzione di WG e la riduzione del rischio di mortalità in generale [...].

Gli autori hanno inoltre confermato che un consumo maggiore di WG è correlato a una riduzione del rischio di mortalità sia per le CVD [...] che per il cancro [...]. Dopo aver eseguito l'analisi dose-risposta, gli autori hanno stimato che ogni porzione giornaliera di cereali integrali può ridurre la mortalità generale del 9% [...], la mortalità per CVD del 14% [...] e la mortalità per cancro del 3% [...].

Queste ultime evidenze sulla riduzione della mortalità cardiovascolare totale e anche della mortalità per malattie neoplastiche, ottenute da studi prospettici a lungo termine, confermano ulteriormente il concetto chiave che i benefici dell'assunzione di WG non possono essere interpretati come l'effetto benefico di un nutriente isolato, ma devono essere contestualizzati come parte di una dieta sana in uno stile di vita sano. [...]

È quindi evidente che un'elevata assunzione di WG, verdura, frutta, noci e caffè è associata a un rischio ridotto di mortalità, mentre un'elevata assunzione di carne rossa e lavorata è correlata a un rischio più elevato di mortalità. Le diete di alta qualità, come la MD, sono associate a un rischio ridotto di mortalità in generale [123].

Pochi studi mettono in relazione gli effetti di una dieta ricca di fibre sulla funzione gastrointestinale, sul metabolismo glicemico o lipidico o sul peso corporeo [124]. Gopinath et al. [125] hanno esaminato la relazione tra l'assunzione di carboidrati integrali nella dieta, l'indice glicemico (IG), il carico glicemico (GL) e l'assunzione di fibre, con lo stato di invecchiamento in buona salute [3,4] e con il rischio di mortalità, per un periodo di follow-up di 10 anni in una coorte di 1609 adulti del *Blue Mountains Eye Study* [126]. Gli autori hanno dimostrato che una maggiore assunzione di fibre totali, e in particolare di fibre vegetali e di fibre di frutta, era associata a maggiori probabilità di invecchiamento positivo (OR = 1,79, 95% CI = 1,13-2,84; OR = 1,26, 95% CI = 0,83-1,91; OR = 1,81, 95% CI = 1,15-2,83, rispettivamente).

Ciononostante, esiste un numero esiguo di studi che esaminano l'effetto del WG su risultati diversi dalla funzione cardiometabolica o dalla funzione gastro-enterica, dal metabolismo glicemico o lipidico o dal peso corporeo. Ad esempio, esistono pochissimi studi che analizzano l'effetto del WG nella dieta sull'invecchiamento.

[...]

6. LA RIDUZIONE DEL RAPPORTO PROTEINE-CARBOIDRATI INFLUENZA L'INVECCHIAMENTO E LA DURATA DELLA VITA

I ricercatori di gerontologia sono concordi nell'affermare che gli interventi dietetici possono rallentare l'invecchiamento, ovvero prevenire o ritardare l'insorgenza di numerose malattie croniche legate all'età [130, 131, 132]. Lo studio del rapporto tra alimentazione e invecchiamento sano è diventato sempre più un

argomento di grande interesse. La restrizione calorica (CR), che evita la malnutrizione, è l'intervento dietetico più studiato e noto per prolungare la vita in molti organismi [133, 134, 135]. Ad oggi, la CR è stata al centro della maggior parte degli interventi nutrizionali non genetici. È stato dimostrato che la CR migliora diversi marcatori di salute [136, 137]. Il digiuno è il più estremo degli interventi di CR, e richiede la completa eliminazione dei nutrienti. In effetti, una delle forme di digiuno più valutate negli studi sui roditori e sull'uomo è il digiuno intermittente [IF]. L'IF riduce il peso corporeo, il grasso corporeo, in particolare quello addominale, le concentrazioni plasmatiche di insulina sia negli uomini che nelle donne e riduce la pressione sanguigna, migliorando la sensibilità all'insulina e il profilo lipidico [138,139,140].

Come riportato da de Cabo e Mattson [141], le cellule esposte al digiuno producono una risposta adattativa allo stress che porta a un'aumentata espressione delle difese antiossidanti, della riparazione del DNA, del controllo della qualità delle proteine, della biogenesi mitocondriale e dell'autofagia, e a una sottoregolazione dell'infiammazione. In particolare, le cellule in regime di digiuno intermittente hanno mostrato una migliore e più forte resistenza a un'ampia gamma di insulti potenzialmente dannosi che coinvolgono stress metabolici, ossidativi, ionici, traumatici e proteotossici. Gli effetti protettivi del digiuno intermittente sono mediati dalla stimolazione dell'autofagia e della mitofagia e dall'inibizione della via di sintesi proteica mTOR (*mammal target of rapamycin* [target di rapamicina dei mammiferi]) [142]. Esse consentono alle cellule di rimuovere le proteine e i mitocondri danneggiati dall'ossidazione e di riciclare i costituenti molecolari non danneggiati, riducendo temporaneamente la sintesi proteica complessiva per conservare energia e risorse molecolari. Nell'uomo, gli interventi di digiuno intermittente inducono benefici per la salute che non possono essere in gran parte attribuiti alla semplice riduzione dell'apporto calorico. Questi benefici sono dovuti alla perdita di massa grassa e, di conseguenza, alla diminuzione dei livelli di insulina a digiuno e all'aumento della sensibilità all'insulina, con conseguente riduzione dell'insulino-

resistenza, della dislipidemia, dell'ipertensione e dello stato pro-infiammatorio tipico dell'età avanzata. Tuttavia, l'IF necessita di una supervisione medica in quanto può causare gravi effetti avversi nei pazienti con un BMI estremamente basso o tra i pazienti fragili e anziani [132].

Delle ulteriori prove hanno suggerito che l'equilibrio dei macronutrienti, piuttosto che la semplice restrizione calorica, svolge un ruolo più importante nel prolungare la durata della vita [143, 144, 145]. In altre parole, modulare l'assunzione di proteine e carboidrati, piuttosto che ridurre semplicisticamente l'intero apporto energetico, può offrire un intervento nutrizionale più sensato nell'uomo [146]. In altre parole, è ormai chiaro che nutrienti specifici e l'equilibrio nutrizionale (cioè il risultato delle interazioni tra nutrienti) svolgono un ruolo importante nella biologia dell'invecchiamento.

Il “*Geometric Framework for Nutrition*” (GNF) [147,148] è un metodo sviluppato in ecologia nutrizionale con lo scopo di comprendere le interazioni nutrizionali degli animali con il loro ambiente, distinguendo esplicitamente i ruoli delle calorie, dei singoli nutrienti e dell'equilibrio dei nutrienti. In questo modello, i requisiti nutrizionali di un animale possono essere schematizzati in uno spazio cartesiano bidimensionale o tridimensionale, chiamato spazio dei nutrienti. Gli assi che definiscono questo spazio rappresentano ciascuno un componente alimentare importante dal punto di vista funzionale, ad esempio proteine, carboidrati e grassi. L'obiettivo di assunzione (IT [*Intake Target*]) rappresenta l'equilibrio e la quantità di nutrienti funzionali per i meccanismi di regolazione (ad esempio, proteine e carboidrati). L'animale può raggiungere l'IT se sono disponibili alimenti adeguati. Come illustrato nella Figura 6, gli alimenti sono rappresentati da radiali o tracciati nutrizionali (T), che si proiettano nello spazio tra i nutrienti secondo angoli determinati dal rapporto tra i nutrienti stessi. L'animale può raggiungere il suo stato target selezionando l'alimento 1, che è nutrizionalmente bilanciato rispetto al suo obiettivo, o mescolando la sua assunzione con alimenti nutrizionalmente complementari (alimento 2 e alimento

3). Pertanto, quando si trova in T1, l'animale è sbilanciato verso l'alimento 2, cioè fuori rotta rispetto al suo obiettivo; tuttavia, può avvicinarsi all'obiettivo avvicinandosi all'alimento 3, passando poi in T2, e un ulteriore passaggio all'alimento 2 lo avvicina al suo obiettivo nutrizionale.

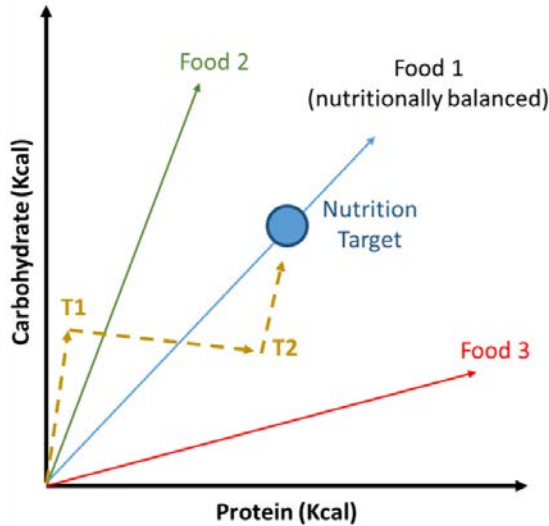


Figura 6. Squilibrio alimentare nella geometria nutrizionale. Adattato da Raubenheimer et al. [148].

A questo proposito, studi di ricerca di base condotti sulla *Drosophila* hanno dimostrato che la longevità era massima quando la dieta includeva un rapporto 1:16 tra proteine e carboidrati, mentre la capacità riproduttiva, misurata negli insetti attraverso la produzione di uova, era massima con un rapporto tra proteine e carboidrati compreso tra 1:2 e 1:4. L'aumento della durata di vita osservato con una dieta a basso contenuto proteico è stato attribuito a una riduzione della mortalità iniziale e a in seguito a un'accelerazione della mortalità dipendente dall'età [149,150]. Ulteriori studi condotti su grilli decorati maschi hanno confermato che una dieta a basso contenuto proteico e ad alto contenu-

to di carboidrati può indurre funzioni immunitarie più elevate e di conseguenza una minore mortalità [151]. Sono stati osservati dei risultati simili in studi condotti su *Gasterosteus aculeatus*, o pesce spinarello, dove è stato osservato un aumento significativo della durata della vita nei pesci con una dieta a basso contenuto di proteine rispetto ai carboidrati, in contrapposizione a un aumento della capacità riproduttiva osservato in una dieta più ricca di proteine rispetto ai carboidrati [152].

È stato dimostrato che questi modelli di dieta a basso contenuto di proteine e ad alto contenuto di carboidrati indurrebbero una ridotta segnalazione TOR [145, 153]. A questo proposito, Senior et al. [154] hanno esaminato i dati dello studio Solon-Biet [145] per valutare come il contenuto di macronutrienti nella dieta possa influenzare l'aspettativa di vita e la mortalità in un campione di topi. Hanno dimostrato che la dieta autonoma del topo, composta dal 22% di proteine, dal 47% di carboidrati e dal 31% di grassi, con un rapporto proteine-carboidrati inferiore a uno, era associata a una lunga aspettativa di vita, a una bassa mortalità nella prima e nella media età e a un'alta mortalità nella vecchiaia. Al contrario, una dieta ricca di proteine o grassi rispetto ai carboidrati produce una bassa aspettativa di vita con alti tassi di mortalità in tutte le classi di età.

Non esistono studi sull'uomo che abbiano applicato la geometria nutrizionale. Tuttavia, è nota la grande longevità delle popolazioni della Sardegna in Italia o di Okinawa in Giappone, così come la mortalità generalmente bassa delle popolazioni del bacino del Mediterraneo che seguono una dieta mediterranea tradizionale [6, 7, 16]. La spiegazione di questa elevata aspettativa di vita risiede nelle abitudini alimentari tradizionali, sia nella dieta mediterranea che in quella di Okinawa, che sono ricche di carboidrati assunti con cereali (grano o riso) o suoi derivati e a basso contenuto proteico, con un rapporto proteine/carboidrati per entrambe le diete di circa 1:10 [155].

Per quanto riguarda l'assunzione di proteine, Pedersen et al. [156] hanno condotto un'interessante revisione volta a valutare gli effetti sulla salute dell'assunzione di proteine in adulti sani.

I 64 lavori inclusi nello studio sono stati classificati in base al grado di evidenza come “convincente”, “probabile”, “suggestivo” o “inconcludente”. Gli autori hanno valutato come “suggestiva” l’evidenza relativa all’aumento del rischio di mortalità per tutte le cause in relazione a una dieta a basso contenuto di carboidrati e ad alto contenuto di proteine (LCHP), in cui l’apporto totale di proteine è pari ad almeno il 20-23% dell’energia totale; hanno inoltre valutato come “suggestiva” l’evidenza relativa alla relazione tra l’assunzione di proteine vegetali e il basso rischio di mortalità cardiovascolare.

Per quanto riguarda i carboidrati, è noto che le molecole sono essenziali per molti processi cellulari, soprattutto per la produzione di energia, dopo essere state convertite in glucosio dalle cellule. Inoltre, è noto che alti livelli di glucosio nel sangue sono responsabili della progressione di malattie croniche come il diabete mellito. Il glucosio è anche una delle molecole nutritive più studiate, che influenza la durata della vita in vari organismi modello. Ad esempio, le diete arricchite di glucosio riducono la durata della vita nel *Caenorhabditis elegans* inibendo la via di segnalazione insulina/IGF-1 (IIS). Le diete arricchite di glucosio inibiscono DAF-16/FOXO, HSF-1 e SKN-1/fattore nucleare eritroide (NRF), che regolano l’espressione di diversi geni bersaglio della via IIS. I trattamenti ad alto contenuto di glucosio producono anche effetti negativi dell’invecchiamento sulle cellule progenitrici endoteliali umane (EPC) e sui fibroblasti. In queste cellule umane, il trattamento con glucosio elevato accelera vari fenotipi legati all’invecchiamento attraverso l’attivazione della proteina chinasi p38 attivata dal mitogeno (MAPK). I trattamenti ad alto contenuto di glucosio inducono la sottoregolazione delle sirtuine; questo porta a una riduzione dell’attività di FOXO e accelera la senescenza cellulare. In queste condizioni ricche di glucosio, abbiamo osservato nelle EPC alcuni fenotipi di invecchiamento cellulare, come l’aumento dei livelli di colorazione b-gal SA, la riduzione della proliferazione cellulare, la morfologia irregolare e l’aumento dei livelli di ROS [150].

Per quanto riguarda la relazione tra l'assunzione di carboidrati con la dieta e la mortalità, Seidelmann [157] ha condotto uno studio prospettico di coorte volto a indagare l'associazione tra l'assunzione di carboidrati e la mortalità e la durata di vita in un'ampia coorte di adulti a rischio di aterosclerosi comunitaria (ARIC), che ha coinvolto 15.428 soggetti con un follow-up di 25 anni. Gli autori hanno anche verificato se la sostituzione dei carboidrati con fonti animali o vegetali di grassi e proteine modificasse le associazioni osservate. Il punto forte dello studio è stato combinarne i risultati con i dati di sette studi provenienti da Nord America, Europa, Asia e altre multinazionali che hanno coinvolto 432.179 partecipanti per contestualizzare tutti i risultati in una meta-analisi. L'autore ha dimostrato che un aumento del rischio di mortalità era correlato al basso consumo di carboidrati [...] e all'alto consumo di carboidrati [...]. Dopo aver esplorato l'associazione tra mortalità e fonti di grassi e proteine alternative all'assunzione di carboidrati, gli autori hanno scoperto che l'aumento dell'assunzione di proteine e grassi animali al posto dei carboidrati era associato a un rischio di mortalità significativamente maggiore [...]. In alternativa, una maggiore assunzione di proteine e grassi vegetali al posto dei carboidrati è stata correlata a una significativa riduzione del rischio di mortalità [...]. In conclusione, gli autori hanno affermato che una dieta a basso contenuto di carboidrati, in cui i carboidrati sono sostituiti da grassi e proteine principalmente di origine vegetale, potrebbe essere associata a una maggiore aspettativa di vita e per promuovere un invecchiamento sano potrebbe essere considerato un approccio a lungo termine. Sarebbe semplicistico, infatti, se volessimo valutare gli effetti dell'alimentazione sull'invecchiamento e sulla longevità, considerare separatamente l'assunzione di proteine o carboidrati, o estrapolare dal contesto l'apporto calorico totale giornaliero, ad esempio, riducendo semplicemente l'apporto energetico.

7. DISCUSSIONE

L'applicazione del metodo GNF per studiare gli effetti dei macronutrienti e dell'apporto calorico sull'invecchiamento e sulla durata della vita ci ha permesso di capire che non tanto il singolo nutriente ma l'interazione tra i macronutrienti influisce sulla salute e sulla durata della vita legate all'età. Gli studi su modelli animali che hanno applicato il metodo GNF hanno dimostrato che una dieta a basso contenuto di proteine e ad alto contenuto di carboidrati aumenta la durata della vita in molte specie. Questi studi sono stati condotti utilizzando regimi di alimentazione spontanei, che tengono conto del comportamento alimentare in un ambiente non strettamente organizzato (cioè meno artificiale), il che produce risultati più affidabili, se vogliamo applicarli a popolazioni umane. L'assunzione di cibo viene registrata in modo da poter valutare il contenuto della dieta e l'assunzione di calorie e macronutrienti [158]. Tutti questi studi hanno dimostrato che una durata di vita più lunga è generata da diete a basso contenuto di proteine e alto contenuto di carboidrati (dieta a basso contenuto di proteine e alto contenuto di carboidrati, LPHC), in cui il rapporto ottimale tra proteine e carboidrati è di circa 1:10, con un contenuto proteico della dieta pari o inferiore al 10%. Tutti questi studi hanno anche dimostrato che la semplice riduzione dell'apporto calorico non ha alcun effetto o ha un effetto negativo sulla durata della vita, il che è chiaramente in contrasto con molti studi precedenti sulla CR.

Sebbene la CR abbia dimostrato benefici accertati per la salute e l'invecchiamento, questo modello non è facilmente realizzabile nella pratica sia negli esseri umani sia negli animali che hanno libero accesso al cibo. Al contrario, modelli dietetici alternativi come la dieta LPHC, che consentono un accesso ad libitum al cibo, hanno maggiori probabilità di essere attuabili come interventi sanitari. Confrontando i risultati delle diete LPHC con quelli della restrizione calorica, si possono trovare delle somiglianze, come la riduzione dell'insulina e l'inattivazione di mTOR, e delle differenze, la più interessante delle quali

riguarda la biogenesi mitocondriale tra i meccanismi cellulari inerenti all'invecchiamento e alla durata della vita [159]. È interessante notare che le diete LPHC sono associate a una riduzione del numero di mitocondri e a una minore espressione del regolatore principale della biogenesi mitocondriale, il *peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* [PGC-1 α], a differenza della CR, in cui si registra un aumento del numero di mitocondri associato a una maggiore espressione di PGC-1 α .

Il concetto di “mitormesi” potrebbe spiegare il paradosso per cui sia le diete LPHC che quelle CR aumentano la durata della vita ma inducono effetti opposti sui mitocondri. Dopo aver postulato che bassi livelli di stress ossidativo inducono l'attivazione di meccanismi di difesa sistemici che migliorano l'invecchiamento, come l'attivazione di enzimi antiossidanti endogeni, le diete LPHC possono aumentare la produzione di perossido di idrogeno in misura sufficiente a generare benefici ormonali senza produrre danni mitocondriali.

È ormai un dato di fatto inconfutabile che uno stile di vita sano in età giovanile, che includa il consumo di alimenti sani in quantità adeguata alla salute e all'attività fisica, la cessazione del fumo e persino l'assunzione di quantità moderate di alcol, prepari a un invecchiamento di successo. È inoltre un fatto inconfutabile che uno dei principali fattori di aumento della vita media negli ultimi due secoli sia stato il miglioramento dello stato nutrizionale della popolazione. Al contrario, una dieta di scarsa qualità è ancora il principale fattore di rischio di mortalità, ma soprattutto di disabilità in età avanzata, anche nei Paesi sviluppati e ricchi [160].

Delle evidenze più recenti hanno dimostrato che le diete ricche di carboidrati a basso indice glicemico, associate con basse quantità di proteine, sono ottimali per determinare un'aspettativa di vita più lunga e sana. Inoltre, le diete che combinano elevate quantità di carboidrati raffinati, ricchi di amido e ad alto indice glicemico, con alti contenuti di proteine e grassi di origine animale, determinano un tasso di mortalità più elevato, soprattutto per CVD [161, 162, 163, 164].

I modelli dietetici che hanno dimostrato una maggiore aderenza a diete che promuovono frutta e verdura, WG piuttosto che cereali raffinati, latticini a basso contenuto di grassi, carni magre, legumi e noci sono stati associati in modo inversamente proporzionale alla mortalità [165, 166]. Sappiamo già che l'aderenza a un modello alimentare come quello tradizionale [6] è stata associata a una riduzione della mortalità generale, delle malattie coronariche e di quelle cardiovascolari. Una dieta di alta qualità, che preveda un elevato consumo di acidi grassi polinsaturi e monoinsaturi, verdure crude, latticini, legumi, carni magre a basso contenuto di grassi, pesce fresco, pane (soprattutto integrale) e vino con moderazione, è stata associata in modo inversamente proporzionale alla mortalità in generale, soprattutto negli anziani [167, 168]. Inoltre, una dieta sana e di qualità può aumentare il numero di anni senza malattie e senza disabilità [169]. L'evidenza suggerisce anche che una maggiore aderenza a un modello alimentare che include principalmente legumi, frutta, verdura, cereali, pane, olio d'oliva e prodotti lattiero-caseari, più occasionalmente carne, pesce e frutti di mare, è associata a un minor rischio di fragilità in età avanzata [170]. Al contrario, uno stile alimentare caratterizzato da un elevato consumo di cereali raffinati è stato associato a un rischio maggiore di mortalità totale, in particolare di mortalità per malattie cardiovascolari maggiori [171].

Per quanto riguarda l'assunzione di proteine, un pregiudizio dietetico consolidato è che gli anziani devono assumere più proteine con la dieta, anche se non sono malnutriti. L'obiettivo principale di questo consiglio è quello di prevenire innanzitutto la sarcopenia, quindi di mantenere un buono stato di salute che consente di prevenire la malnutrizione, di migliorare la guarigione delle ferite e di recuperare più rapidamente dalle malattie acute [167]. Queste raccomandazioni sono invece in contrasto con i risultati della ricerca di base su modelli animali e con i risultati di studi osservazionali su coorti di popolazione, che al contrario hanno dimostrato che una dieta a basso contenuto di proteine e ad alto contenuto di carboidrati (LPHC) può ritardare

l'invecchiamento e prolungare la durata della vita [123, 133, 142, 159, 172].

I residenti dell'isola giapponese di Okinawa e gli abitanti della zona montuosa centro-orientale dell'isola italiana di Sardegna [173, 174], pur essendo distanti, condividono una caratteristica: presentano una delle più alte concentrazioni di centenari al mondo, le cui età reali sono state accuratamente validate. Diversi fattori contribuiscono all'eccezionale longevità di queste popolazioni. Tra questi, un apporto calorico moderato e mai eccessivo, un'elevata qualità dell'alimentazione, un'attività fisica costante e una predisposizione genetica.

Per quanto riguarda i centenari di Okinawa, il loro apporto energetico alimentare proviene per l'85% da carboidrati e solo per il 9% da proteine. [175]. Inoltre, il rapporto tra proteine e carboidrati è estremamente basso [1:10], come quello che è stato scoperto per ottimizzare la durata della vita negli studi sull'invecchiamento nei modelli animali [159].

Per quanto riguarda i centenari sardi [174], è molto diffuso il consumo di pane a lievitazione naturale, che viene preparato con WG e un lievito microbico contenente lattobacilli chiamato "lievito madre", con caratteristiche chimiche e fisiche ben diverse dal pane acquistato dai forni, e di una zuppa vegetale chiamata "minestrone" contenente verdure fresche (cipolle, finocchi, carote, sedano) e legumi (fagioli, fave, piselli). Come dolcificante si utilizzava generalmente il miele. Il consumo di carne non supera le 2-4 porzioni al mese. Per quanto riguarda il consumo di prodotti lattiero-caseari, queste popolazioni fanno largo uso di ricotta (formaggio di siero e cagliata secca), sia di capra che di pecora, piuttosto che di formaggi stagionati, e di un formaggio fresco acido chiamato "*casu axedu*" nel dialetto locale, ricco di lattobacilli.

In effetti, il consumo di pane a lievitazione naturale è molto diffuso nell'alimentazione tradizionale del Sud Italia. Questo tipo di pane può ridurre del 25% i livelli di glucosio nel sangue e di insulina postprandiale, riuscendo così a preservare la fun-

zione delle cellule pancreatiche insulino-secermenti e a prevenire obesità e diabete [176].

Altri fattori predisponenti alla promozione della salute, sia tra i sardi che tra gli abitanti di Okinawa, sono l'attività fisica, i bassi livelli di stress e il forte sostegno della comunità. Abbiamo già affermato [177] che i benefici della MD non dovrebbero essere attribuiti semplicemente all'alto contenuto di fibre, antiossidanti e proteine di origine vegetale. Tuttavia, va ribadito che i benefici della MD devono essere considerati come parte di un contesto culturale in cui il cibo, insieme all'aspetto conviviale, fa parte di uno stile di vita "mediterraneo" [178, 179].

8. CONCLUSIONI

La longevità è il risultato di un fenomeno multifattoriale che coinvolge anche l'alimentazione. Tra le cause principali dell'aumento della durata della vita negli ultimi due secoli, riconosciamo sicuramente il miglioramento dello stato nutrizionale [180,181,182], mentre paradossalmente una dieta ad alta intensità energetica ma di bassa qualità nutrizionale, diffusa nell'ultimo secolo nei Paesi sviluppati, rappresenta il principale fattore di rischio per mortalità e disabilità [160]. Molti studi hanno dimostrato che un maggior consumo di proteine e grassi è correlato a una riduzione dell'aspettativa di vita, mentre un'elevata assunzione di carboidrati a basso indice glicemico da WG potrebbe svolgere un ruolo protettivo. Infatti, è dimostrato che l'assunzione regolare di WG riduce il rischio di malattie cardiovascolari e ictus, ipertensione, sindrome metabolica e diabete, oltre a diverse forme di cancro [183]. Inoltre, prove più recenti dimostrano che, invece di ridurre semplicemente l'apporto calorico complessivo, l'accesso ad libitum agli alimenti nell'ambito di una dieta a basso contenuto di proteine e ad alto contenuto di carboidrati prolunga la durata della vita. In conclusione, un'elevata aspettativa di vita in buona salute è il risultato di diversi fattori. I più importanti sono senza dubbio uno stile di vita sano, con attività fisica

continua, astensione dal fumo e assunzione di quantità moderate di alcol, abbinato a una dieta sana in stretta simbiosi con lo stile di vita. In particolare, l'ottimizzazione dell'apporto calorico in relazione all'attività fisica e ai cambiamenti del metabolismo legati all'età, l'assunzione regolare di alimenti integrali, insieme all'ottimizzazione del rapporto proteine/carboidrati nella dieta, laddove il rapporto è significativamente inferiore a 1 come nella MD tradizionale e nella dieta di Okinawa, tutto ciò aumenta l'aspettativa di vita sana riducendo il rischio di sviluppare CVD e malattie legate all'invecchiamento.

6 - FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E COMPORTAMENTI DI VITA IN RELAZIONE ALLA LONGEVITÀ: UNO STUDIO DI RANDOMIZZAZIONE MENDELIANA

Tratto e tradotto da

van Oort, S., Beulens, J., van Ballegooijen, A. J., Burgess, S., & Larsson, S. C. (2021). *Cardiovascular risk factors and lifestyle behaviours in relation to longevity: a Mendelian randomization study*, *Journal of internal medicine*, 289(2), 232-243.



<https://doi.org/10.1111/joim.13196>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

[...]

1. ABBREVIAZIONI

- BMI – Indice di massa corporea
- CVD – Malattie cardiovascolari
- DBP – Pressione arteriosa diastolica
- GWAS – Studio di associazione genomica
- HDL – Lipoproteine ad alta densità
- IVW – Inverso della varianza ponderata
- LDL – Lipoproteine a bassa densità
- MR – Randomizzazione mendeliana
- MR-PRESSO – Randomizzazione mendeliana Pleiotropia Somma residua e Outlier
- MVPA – Attività fisica moderata-vigorosa
- SBP – Pressione sanguigna sistolica
- SNP – Polimorfismo a singolo nucleotide

2. INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, l'aspettativa di vita è aumentata enormemente [1]. Tuttavia, non è ancora chiaro perché alcuni individui sopravvivano così a lungo e diventino i più longevi della loro generazione, mentre altri muoiano prima. La longevità tende a ripresentarsi all'interno delle famiglie, probabilmente come risultato di fattori genetici e ambientali condivisi [2]. Si stima che la variazione della durata della vita sia ereditabile per circa il 25% [1], il che lascia che il 75% sia influenzato da fattori ambientali. Una migliore comprensione dell'associazione tra fattori di rischio potenzialmente modificabili e longevità può informare le strategie per una vita lunga e sana.

Nel 2010, l'American Heart Association ha introdotto l'iniziativa *Life's Simple 7* [3]. L'obiettivo era quello di ottimizzare la salute cardiovascolare concentrandosi su sette fattori di rischio modificabili, tra cui tre fattori di rischio cardiovascolare (glucosio, pressione sanguigna e colesterolo) e quattro comportamenti legati allo stile di vita (indice di massa corporea (BMI), fumo, attività fisica e dieta). Le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di morte in tutto il mondo [4] e la maggior parte dei 7 fattori di rischio modificabili di *Life's Simple* sono stati associati alla longevità in precedenti studi prospettici osservazionali [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Tuttavia, da questi studi osservazionali non è possibile dedurre la causalità, a causa di potenziali bias di causalità inversa e confondimenti residui.

Nella randomizzazione mendeliana (MR), le varianti genetiche che modulano i fattori di rischio di interesse sono utilizzate come variabili strumentali [12]. Le varianti genetiche sono assegnate in modo casuale durante la meiosi e non possono essere modificate nel corso della vita; pertanto, le associazioni genetiche sono in qualche modo protette da bias di causalità inversa e confondimento residuo. Di conseguenza, è possibile affrontare ipotesi causali utilizzando il disegno MR.

Il disegno MR è stato precedentemente utilizzato per indagare la causalità tra diversi fattori di rischio cardiovascolare e la

durata della vita dei genitori [13]. Poiché la prole condivide il 50% del suo genoma con ciascun genitore, la durata della vita dei genitori può essere utilizzata come risultato proxy. Un limite di questo disegno con coorte di consanguinei è che i genitori devono raggiungere l'età riproduttiva per essere inclusi. Inoltre, la durata della vita dei genitori nel precedente studio MR è stata autodichiarata, il che potrebbe aver introdotto un bias di classificazione errata. Recentemente è stato pubblicato uno studio di associazione genomica (GWAS) a livello individuale sulla longevità [14]. Questo studio consente di studiare i fattori di rischio cardiovascolare e i comportamenti di vita senza i presupposti aggiuntivi di un disegno di coorte.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di indagare le associazioni causali tra molteplici fattori di rischio potenzialmente modificabili e la longevità utilizzando il disegno MR. Abbiamo analizzato i fattori di rischio cardiovascolare e i comportamenti di vita descritti in *Life's Simple 7*, nonché il livello di istruzione come misura dello status socio-economico e il sonno come nuovo fattore di rischio legato allo stile di vita.

3. METODI

3.1 DISEGNO MR A DUE CAMPIONI

Abbiamo utilizzato un disegno MR a due campioni: un'analisi genetica a variabili strumentali basata su dati a livello di sintesi con polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) come strumenti per il fattore di rischio. Per ottenere stime imparziali degli effetti causali, è essenziale che le ipotesi di MR siano valide. Queste ipotesi includono le seguenti: (i) gli SNP sono associati all'esposizione; (ii) gli SNP sono indipendenti dai confondenti dell'associazione fattore di rischio-esito; e (iii) gli SNP influenzano l'esito solo attraverso l'esposizione [12].

3.1.1 Fonti di dati e selezione degli strumenti genetici

Abbiamo identificato gli strumenti genetici per ogni fattore di rischio modificabile prendendo in considerazione i più grandi GWAS o meta-analisi condotti principalmente tra individui di ascendenza europea. I dettagli sulle fonti dei dati da cui abbiamo ottenuto le variabili strumentali sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Panoramica delle fonti di dati delle variabili strumentali utilizzate nello studio di randomizzazione mendeliana

Fattore di rischio	Dimensione del campione	Antenati	Unità a	SNPs b	Varianza (%) c	Sovrapposizione d
Glucosio						
Diabete di tipo 2 [15]	898 130	Europeo	probabilità di diabete di tipo 2	285/403	16,3% per 403 SNP	~ 10-20%
Glucosio a digiuno [16]	133 010	Europeo	mmol L-1	35/36	4,8% per 36 SNP	Nessuno
Pressione sanguigna						
Pressione sanguigna sistolica [17]	>1 milione	Europeo	mmHg	242/362	5,66% per 362 SNPs	~ 20-25%
Pressione arteriosa diastolica [17]	>1 milione	Europeo	mmHg	300/405	5,32% per 405 SNPs	~ 20-25%
Colesterolo						
Colesterolo LDL [18]	188 577	principalmente europeo	Aumento di 1-SD del colesterolo LDL	53/58	14,6% per 58 SNP	Nessuno
Colesterolo HDL [18]	188 577	principalmente europeo	Aumento di 1-SD del colesterolo HDL	64/71	13,7% per 71 SNP	Nessuno
Trigliceridi [18]	188 577	principalmente europeo	Aumento di 1-SD dei trigliceridi	35/40	11,7% per 40 SNP	Nessuno

Fattore di rischio	Dimensione del campione	Antenati	Unità a	SNPs b	Varianza (%) c	Sovrapposizione d
Sovrappeso						
Indice di massa corporea [19]	~700 000	Europeo	Aumento di 1-SD dell'indice di massa corporea	842/941	~6,0% per 941 SNPs	~ 30-35%
Il fumo						
Iniziazione al fumo [20]	1 232 091	Europeo	mai fumato regolarmente rispetto a chi non ha mai fumato	357/378	2,3% per 378 SNP	~ 15-25%
Sigarette al giorno [20]	337 334	Europeo	Aumento di 1-SD nel numero di sigarette fumate al giorno	46/55	~1% per 55 SNP	~ 15-25%
Dieta						
Consumo di alcol [20]	941 80	Europeo	Aumento di 1-SD delle bevande alcoliche log-trasformate/settimana	89/99	~0,2% per 99 SNP	~ 15-25%
Dipendenza da alcol [21]	46 568	Europeo	probabilità di dipendenza da alcol	3/3	~0,4% per 3 SNP	Nessuno
Consumo di caffè [22]	375 833	Europeo	50% di variazione	14/15	~0,5% per 15 SNP	Nessuno
Attività fisica						
MVPA [23]	377 234	Europeo	Aumento di 1-SD in MET-minuti/settimana di MVPA	5/9	0,073% per 9 SNPs	Nessuno

Fattore di rischio	Dimensione del campione	Antenati	Unità a	SNPs b	Varianza (%) c	Sovrapposizione d
Comportamento sedentario [24]	91 105	Europeo	Aumento di 1-SD del tempo di sedentarietà	4/4	0,08% per 4 SNP	Nessuno
Dormire						
Insonnia [25]	1 331 010	Europeo	probabilità di insonnia	237/248	2,6% per 248 SNP	Nessuno
Durata del sonno [26]	446 118	Europeo	ora al giorno	77/78	0,69% per 78 SNP	Nessuno
Breve durata del sonno [26]	411 934	Europeo	<7 h rispetto a 7-8 h al giorno	26/27	NA	Nessuno
Lunga durata del sonno [26]	339 926	Europeo	≥9 ore rispetto a 7-8 ore al giorno	7/8	NA	Nessuno
Istruzione						
Livello di istruzione [27]	1 131 881	Europeo	Aumento di 1-SD negli anni di istruzione	1196/1271	11-13% per 1271 SNP	~ 15-30%

MET, equivalente metabolico del compito; MVPA, attività fisica moderata-vigorosa; NA, non disponibile; SD, deviazione standard; SNP, polimorfismo a singolo nucleotide.

A Unità utilizzate nell'analisi MR.

B Numero di SNP inclusi nella MR/numero di SNP identificati nel GWAS.

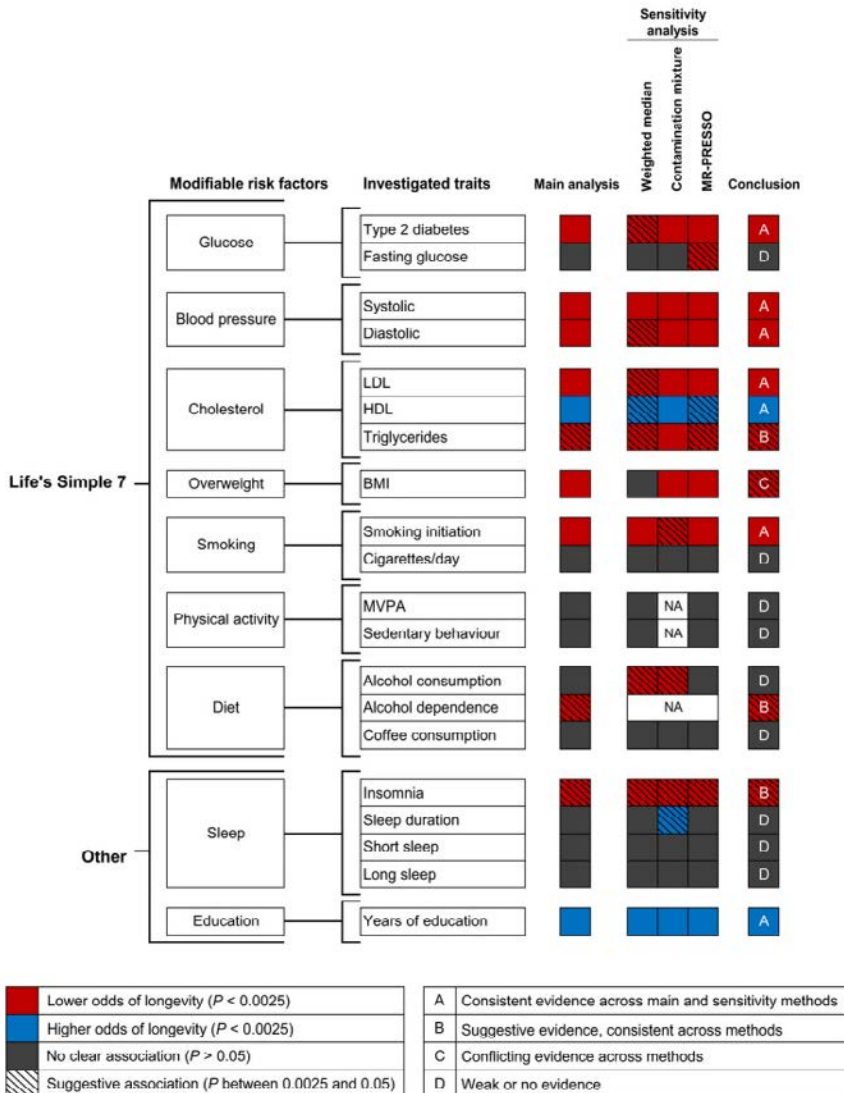
C Varianza fenotipica spiegata dagli strumenti genetici, come riportato nei GWAS dei fattori di rischio.

D Stima della sovrapposizione del GWAS della longevità con i GWAS dei fattori di rischio. Le percentuali rappresentano la parte del numero totale di casi di longevità e di controlli derivati da fonti sovrapposte.

Gli SNP sono stati selezionati come variabili strumentali se associati ai fattori di rischio modificabili alla soglia di signifi-

tività a livello di genoma ($P < 5 \times 10^{-8}$). Sono stati esclusi gli SNP situati nei geni *APOE* o *FOXO3* o vicino ad essi, dato che questi geni sono fortemente correlati alla longevità con diverse vie. Se gli SNP all'interno di ciascun tratto erano in disequilibrio di collegamento ($r^2 > 0,1$), abbiamo incluso lo SNP in correlazione più forte con l'esposizione (ad esempio, con il *valore P* più basso). Infine, abbiamo escluso gli SNP che non erano disponibili nel GWAS della longevità.

Una panoramica dei fattori di rischio modificabili e dei tratti corrispondenti inclusi in questo studio di risonanza magnetica è stata fornita nella Fig. 1. Abbiamo incluso gli SNP per il diabete di tipo 2 ($N = 285$) [15], il glucosio a digiuno ($N = 35$) [16], la pressione arteriosa sistolica (SBP) ($N = 242$) e la pressione arteriosa diastolica (DBP) ($N = 300$) [17], lipidi (lipoproteine a bassa densità (LDL) ($N = 53$) e lipoproteine ad alta densità (HDL) ($N = 64$) colesterolo e trigliceridi ($N = 35$) [18]), BMI ($N = 841$) [19], fumo (inizio ($N = 357$) e pesantezza ($N = 46$) [20]), consumo di alcol ($N = 89$) [20], dipendenza da alcol ($N = 3$) [21] consumo di caffè ($N = 14$) [22], attività fisica (attività fisica moderata-vigorosa (MVPA) ($N = 5$) [23] e comportamento sedentario ($N = 4$) [24]), insonnia ($N = 237$) [25], durata del sonno (complessivo ($N = 77$) e breve ($N = 26$, < 7 ore vs. 7 ore). 7 h vs. $7-8$ h) e lungo ($N = 7$, ≥ 9 h vs. $7-8$ h) durata del sonno) [26] e livello di istruzione ($N = 1196$) [27]. La varianza fenotipica spiegata dagli strumenti genetici variava dallo 0,073% per l'MVPA al 16,3% per il diabete di tipo 2 (Tabella 1).



Panoramica del disegno di questo studio di risonanza magnetica sui fattori di rischio modificabili e la longevità e dei suoi risultati secondo *Life's Simple 7*, iniziativa dell'American Heart

Association [3]. Per l'analisi principale è stato utilizzato il metodo inverso della varianza ponderata. Tutti i risultati sono riportati nella Fig. 2 e nella Tabella S2. Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità; MVPA, attività fisica moderata-intensa [*Moderate-to-Vigorous Physical Activity*]; NA, non applicabile a causa del numero limitato di SNP.

[3.1.2 Fonte di dati sulla longevità](#)

Per estrarre le associazioni genetiche con la longevità è stata utilizzata una meta-analisi GWAS pubblicata di recente [14]. Questa meta-analisi ha incluso partecipanti di origine europea provenienti da circa 20 coorti di persone residenti o con famiglia negli Stati Uniti e in Europa (Danimarca, Finlandia, Francia, Islanda, Italia, Paesi Bassi e Regno Unito). I casi erano individui che vivevano oltre un'età pari o superiore al 90° percentile di sopravvivenza ($N = 11\,262$), sulla base di tabelle di vita di coorte ricavate dai dati di censimento del Paese, del sesso e della coorte di nascita appropriati. I controlli ($N = 25\,483$) erano individui deceduti a un'età pari o precedente al 60° percentile della sopravvivenza o la cui età all'ultima visita di follow-up era pari o precedente al 60° percentile. Molte delle coorti incluse hanno reclutato individui che erano già relativamente anziani all'inizio del follow-up [14]. Pertanto, per molti studi il numero di controlli era inferiore al numero di casi.

Per armonizzare i dati dei GWAS sull'esposizione e sulla longevità, le stime di effetto degli SNP con effetti non corrispondenti e degli altri alleli sono state invertite. Il presente studio è stato approvato dall'Autorità di revisione etica svedese.

[3.1.3 Analisi statistiche](#)

Abbiamo utilizzato il metodo della varianza inversa ponderata (IVW [*Inverse Variance-Weighted*]) come metodo di analisi principale. Per ottenere una stima causale IVW per ogni esposizione, le stime del test di Wald dei diversi SNP sono state combinate in

una meta-analisi moltiplicativa a effetti casuali [12]. Questo metodo porta a stime causali precise, ma queste potrebbero essere influenzate dalla pleiotropia o da distorsioni strumentali non valide nel caso in cui non tutte le ipotesi di MR siano valide. Quindi abbiamo utilizzato diverse analisi di sensibilità per valutare la robustezza dei risultati e controllare la pleiotropia: il metodo della mediana ponderata, il metodo della contaminazione mista, la regressione MR-Egger e la *Mendelian Randomization Pleiotropy RESidual Sum and Outlier* (MR-PRESSO). Il metodo della mediana ponderata è un metodo per controllare i bias strumentali non validi e fornisce una stima causale coerente, se oltre il 50% del peso nell'analisi proviene da SNP validi [28]. Il metodo della contaminazione mista è un metodo robusto se il gruppo più ampio di SNP che stimano la stessa quantità è un gruppo di strumenti validi [29]. La regressione MR-Egger può rilevare e aggiustare la pleiotropia direzionale, ma ha una bassa precisione [28]. Il metodo MR-PRESSO valuta se l'esclusione di potenziali outlier SNP influenza i risultati, il che è un'indicazione di potenziale pleiotropia [30].

Gli strumenti genetici per il colesterolo LDL, il colesterolo HDL e i trigliceridi sono in parte sovrapposti [18]. Pertanto, abbiamo eseguito una MR multivariabile come analisi di sensibilità per ottenere stime causali aggiustate per questa correlazione genetica.

Se si osservava un effetto causale significativo nell'analisi principale, utilizzavamo la MR multivariabile per valutare se l'associazione fosse potenzialmente mediata dalle principali malattie non trasmissibili, come il diabete di tipo 2 e le malattie cardiovascolari (CVD) [31]. Abbiamo valutato gli effetti di attenuazione dopo aver aggiustato per ogni malattia. Per le CVD, abbiamo utilizzato i dati di sintesi GWAS del *FinnGen Study* [32] e per il diabete di tipo 2 del gruppo *DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis* (DIAGRAM) [5].

Abbiamo eseguito calcoli di potenza post hoc per le principali analisi IVW utilizzando uno strumento di calcolo della potenza online (<https://sb452.shinyapps.io/power/>) (Tabella S1) [33].

Le analisi statistiche sono state condotte in RStudio (versione 1.2.5019) con i pacchetti R MendelianRandomization [34] e MR-PRESSO [30]. I risultati sono stati riportati come *odds ratio* (OR) con i corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (CI). Per aggiustare i test multipli, abbiamo usato un livello di significatività corretto da Bonferroni, a due lati, di 0,0025 (0,05 diviso per 20 fattori di rischio). I valori P superiori al livello di significatività corretto da Bonferroni, ma inferiori a 0,05, sono stati considerati suggestivi di una potenziale associazione.

4. RISULTATI

4.1 FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI E LONGEVITÀ: RISULTATI PRINCIPALI

I fattori di rischio che sono stati associati a una minore probabilità di longevità sono (Fig. 2): propensione genetica verso il diabete di tipo 2 (OR 0,88; CI: 0,84;0,92), pressione sanguigna sistolica e diastolica geneticamente più elevata (OR per aumento di 1 mmHg: 0,96; CI 0,94;0,97 per SBP e 0,95; CI: 0,93;0,97 per DBP), colesterolo LDL geneticamente più alto (OR per aumento di 1-SD: 0,75; CI: 0,65;0,86), BMI geneticamente più alto (OR per aumento di 1-SD: 0,80; CI: 0,74;0,86) e propensione genetica ad iniziare a fumare (OR 0,75; CI: 0,66;0,85). È stata osservata una maggiore probabilità di longevità per il colesterolo HDL geneticamente previsto (OR per aumento di 1-SD: 1,23; CI: 1,08;1,41) e per il livello di istruzione (OR per aumento di 1-SD: 1,64, CI: 1,45;1,86). I seguenti fattori di rischio geneticamente previsti sono stati associati in modo suggestivo a una minore probabilità di longevità: trigliceridi più alti (OR per aumento di 1-SD: 0,81; CI 0,67;0,98), dipendenza da alcol (OR 0,86; CI: 0,76;0,97) e insonnia (OR 0,92; CI 0,86;0,98). Non sono state osservate associazioni significative con la longevità e il glucosio a digiuno geneticamente alto, il fumo in grandi quantità, l'MVPA,

il comportamento sedentario, il consumo di alcol, il consumo di caffè e la durata del sonno.

[...] L'associazione tra fattori di rischio modificabili e longevità oltre il 90°percentile utilizza il metodo della randomizzazione mendeliana ponderata per la varianza inversa. L'*odds ratio* rappresenta le associazioni con la longevità rispettivamente di: diabete di tipo 2; aumento di 1 mmol L⁻¹ del glucosio a digiuno; aumento di 1 mmHg della SBP; aumento di 1 mmHg della DBP; aumento di 1-SD del colesterolo LDL; aumento di 1-SD del colesterolo HDL; aumento di 1-SD dei trigliceridi; aumento di 1-SD del BMI; “mai fumato regolarmente” rispetto a “mai fumato”; aumento di 1-SD del numero di sigarette fumate al giorno; aumento di 1 DS delle bevande alcoliche (trasformato in -log)/settimana; dipendenza da alcol; variazione del 50% del consumo di caffè; aumento di 1 DS dei minuti MET/settimana di MVPA; aumento di 1 DS della sedentarietà; insonnia; aumento di 1 ora/die della durata del sonno; durata del sonno <7 ore rispetto a 7-8 ore; durata del sonno ≥9 ore rispetto a 7-8 ore; aumento di 1 DS degli anni di istruzione. Abbreviazioni: BMI, indice di massa corporea; HDL, lipoproteine ad alta densità; LDL, lipoproteine a bassa densità; MVPA, attività fisica moderata-vigorosa; OR, *odds ratio*.

4.2 RISULTATI DELLE ANALISI DI SENSIBILITÀ PER VALUTARE LE IPOTESI DI MR

La potenziale pleiotropia è stata indicata dalle analisi MR-Egger del diabete di tipo 2 e del BMI, in quanto le intercette si discostano significativamente da zero (Tabella S2), ma l'analisi MR-PRESSO non ha identificato alcun SNP anomalo. Per il glucosio a digiuno, lo SNP rs6943153 è stato classificato come outlier nell'analisi MR-PRESSO. L'esclusione di questo SNP ha rivelato una tendenza di glicemia a digiuno geneticamente più elevata correlata con una minore probabilità di longevità (OR 0,68; CI: 0,49;0,96). Per il consumo di alcol, una tendenza verso un'associazione inversa è stata rivelata dal metodo della media-

na ponderata (OR 0,46; IC: 0,25;0,83) e della contaminazione mista (OR 0,50; IC: 0,31;0,80). I risultati per gli altri fattori di rischio modificabili erano robusti in tutte le analisi di sensibilità (Tabella S2).

L'aggiustamento per la correlazione genetica tra i diversi lipidi ha portato a una parziale attenuazione dell'associazione tra colesterolo HDL e longevità (OR 1,15; IC: 0,98;1,34) e a una completa attenuazione dell'associazione suggestiva tra trigliceridi e longevità (OR 1,02; 95% IC: 0,81;1,29). La stima per il colesterolo LDL è stata influenzata marginalmente (OR 0,76; IC: 0,66;0,89).

4.3 MEDIAZIONE DA PARTE DELLE PRINCIPALI MALATTIE NON TRASMISSIBILI

Una panoramica semplificata delle relazioni ipotizzate tra i diversi fattori di rischio cardiovascolare, i comportamenti di vita, le malattie mediatrici e la longevità è stata rappresentata nella Fig. S1. Abbiamo osservato un'attenuazione dell'associazione tra DBP e longevità dopo l'aggiustamento per CVD (OR 0,97; CI: 0,95;1,00) (Fig. S2). Allo stesso modo, l'associazione tra BMI e longevità si è attenuata dopo l'aggiustamento per il diabete (OR 0,90; CI: 0,82;0,99) e parzialmente attenuata dopo l'aggiustamento per CVD (OR 0,83; CI: 0,76;0,90). Gli effetti degli altri fattori di rischio sulla longevità non sono stati influenzati, o lo sono stati solo in parte, dall'aggiustamento per diabete o CVD.

5. DISCUSSIONE

In questo studio di risonanza magnetica, otto dei venti fattori di rischio modificabili analizzati sono risultati significativamente associati alla longevità. Il colesterolo HDL geneticamente alto e un livello di istruzione più elevato erano associati a una maggiore probabilità di essere longevi, mentre il diabete di tipo 2, la SBP, la DBP, il colesterolo LDL, il BMI e l'inizio del fumo erano associati a una minore probabilità di longevità. Per altri tre fattori

di rischio - trigliceridi, dipendenza da alcol e insonnia - abbiamo trovato un'associazione causale con una minore probabilità di longevità. Per la maggior parte dei 7 fattori di rischio modificabili di *Life's Simple* - ad eccezione dell'attività fisica e di alcuni fattori alimentari - abbiamo trovato prove sufficienti di un'associazione causale con la longevità.

5.1 INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

La pressione arteriosa, il colesterolo LDL, l'iniziare a fumare e il livello di istruzione sono stati associati in modo robusto alla longevità in questo studio MR, senza alcuna apparente violazione dei presupposti MR. Inoltre, le associazioni erano simili a quanto riportato in precedenza da studi prospettici osservazionali [5, 7, 8, 10, 11] e al precedente studio MR sui fattori di rischio cardiovascolare e la longevità dei genitori [13], sebbene questi ultimi abbiano utilizzato un numero inferiore di SNP come variabili strumentali. Nel complesso, questi fattori di rischio cardiovascolare tradizionali sono probabilmente associati in modo causale alla longevità.

Questo studio di risonanza magnetica non supporta il cosiddetto paradosso dell'obesità: un vantaggio in termini di sopravvivenza nelle persone con un IMC più elevato, che è stato precedentemente riscontrato in studi osservazionali su persone con malattie croniche [35]. Tuttavia, il contesto di questo studio di risonanza magnetica era la popolazione generale. La letteratura osservazionale sulla popolazione generale indica un aumento del rischio di mortalità nelle persone in sovrappeso e obese [36] ed è quindi in linea con i nostri risultati di un effetto dannoso di un IMC più elevato sulla longevità. Inoltre, un precedente studio di risonanza magnetica ha rilevato una relazione lineare dose-risposta del BMI con la mortalità nei non fumatori e una relazione a forma di J nei fumatori abituali [37]. Ciò rafforza l'evidenza che il paradosso dell'obesità nei precedenti studi osservazionali è il prodotto di un bias dovuto al confondimento con il fumo e alla causalità inversa [38]. L'effetto dell'IMC è forse in parte guida-

to da effetti pleiotropici verticali attraverso il diabete di tipo 2, poiché la potenziale pleiotropia è stata indicata dalla regressione MR-Egger e l'associazione tra IMC e longevità si è attenuata dopo l'aggiustamento per la correlazione genetica con il diabete di tipo 2. Inoltre, anche l'ipertensione e le malattie cardiovascolari potrebbero svolgere un ruolo. Tuttavia, se la riduzione del sovrappeso fornisce un beneficio sulla longevità modulando il diabete o le CVD, essa dovrebbe costituire un obiettivo di salute pubblica.

L'effetto dannoso dei trigliceridi più alti sulla longevità osservato nel nostro studio può essere spiegato dalla sovrapposizione degli strumenti genetici dei diversi lipidi. Poiché la stima causale per l'HDL si è attenuata anche dopo l'aggiustamento per questa sovrapposizione genetica, ciò suggerisce che soprattutto il colesterolo LDL elevato influisce sulla longevità.

Dato che la dipendenza da alcol, come dimostrano i SNP situati nella regione dell'alcol deidrogenasi, è stata suggestivamente associata a una minore probabilità di essere longevi, mentre non è stata osservata alcuna chiara associazione tra consumo di alcol e longevità, ciò potrebbe suggerire che soprattutto il consumo eccessivo di alcol influisce sulla longevità. Tuttavia, non possiamo escludere che l'associazione a forma di U tra alcol e mortalità, secondo la letteratura osservazionale [39], sia il risultato di un confondimento residuo o di una causalità inversa, dal momento che il nostro studio di risonanza magnetica non è stato concepito per rivelare associazioni a forma di U.

Non è ancora possibile trarre conclusioni che suggeriscano l'associazione causale tra insonnia e danno alla longevità, come osservato in questo studio MR. Una recente meta-analisi di studi osservazionali sull'insonnia e la mortalità è stata inconcludente (pooled HR 1,07; CI: 0,96;1,19) con un'elevata eterogeneità tra gli studi [40]. Per trovare una risposta è necessario che le future coorti osservazionali e i futuri studi di risonanza magnetica riducano l'eterogeneità migliorando la definizione e la valutazione dell'insonnia e che i futuri studi di risonanza magnetica

migliorino ulteriormente la precisione acquisendo campioni di dimensioni maggiori per l'insonnia o la longevità.

Inoltre, non siamo ancora in grado di trarre conclusioni sulla causalità dell'associazione tra fumo, consumo di caffè, attività fisica e durata del sonno e longevità. Sebbene questi fattori di rischio siano stati associati alla longevità o alla mortalità in studi osservazionali [5, 7, 8, 9, 41, 42], rimane poco chiaro se le associazioni nulle osservate nel nostro studio MR siano dovute all'assenza di un effetto causale o alla bassa potenza di queste analisi (7-38%) (Tabella S1), dovuta alla ridotta varianza fenotipica raccontata dagli strumenti genetici (che varia dallo 0,073% a ~1%) (Tabella 1). Quest'ultima ipotesi è supportata dagli ampi intervalli di confidenza per le stime causali di questi fattori di rischio in tutte le analisi.

5.2 MECCANISMI DI BASE

Le malattie cardiovascolari e il diabete di tipo 2 sono probabilmente presenti in molti dei percorsi che portano dal fattore di rischio alla longevità, come è stato osservato anche nelle nostre analisi di mediazione. La modifica dei fattori di rischio cardiovascolare e dello stile di vita riduce o ritarda potenzialmente l'insorgenza di malattie non trasmissibili, a vantaggio della longevità. Tuttavia, una parte delle associazioni non poteva essere spiegata dall'insorgenza del diabete e delle malattie cardiovascolari. Ciò potrebbe suggerire che anche altre malattie non trasmissibili svolgono un ruolo, come le malattie respiratorie croniche, alcuni tipi di cancro, le malattie psichiatriche o il morbo di Alzheimer. Un'altra spiegazione potrebbe essere che i fattori di rischio modificabili non solo influenzano l'insorgenza della malattia, ma anche la sua progressione o la sua gravità, cosa che non è stata colta nelle nostre analisi di mediazione. Infine, potrebbe anche esserci un effetto di questi fattori di rischio sulla longevità, che sia indipendente dalla malattia, ad esempio attraverso influenze su altri determinanti della salute, come lo stato funzionale, la cognizione o la fragilità [43].

Il fattore di rischio modificabile dell'istruzione è un determinante della salute più a monte. È probabile che diversi percorsi giochino un ruolo nell'effetto benefico di un alto livello di istruzione sulla longevità. Un'istruzione più elevata potrebbe portare a maggiori conoscenze e competenze per fare scelte più sane e lungimiranti per quanto riguarda lo stile di vita e la prevenzione delle malattie. Ciò si riflette in un precedente studio di risonanza magnetica che mostra come gran parte dell'associazione tra istruzione e malattie cardiovascolari possa essere spiegata dal BMI e dal fumo [44]. Altri fattori che vi contribuiscono potrebbero essere le maggiori risorse per mantenere uno stile di vita sano, una minore esposizione ai rischi per la salute legati all'occupazione e un migliore accesso all'assistenza sanitaria.

5.3 SCOPERTE

I 7 fattori di rischio modificabili di *Life's Simple* - glucosio, pressione sanguigna, colesterolo, sovrappeso e fumo - sono causalmente correlati alla longevità. La modifica di questi fattori di rischio può migliorare la salute: in parte attraverso gli effetti sulle malattie cardiovascolari e sul diabete di tipo 2, ma il nostro studio implica anche un effetto indipendente di questi fattori di rischio sulla longevità. Poiché ogni fattore di rischio ha un proprio effetto causale sulla longevità, tutti i fattori di rischio possono costituire degli obiettivi di prevenzione. Questo studio fornisce prove ai responsabili delle politiche governative per migliorare la salute pubblica migliorando le strategie di prevenzione come la *Life's Simple 7* e per ridurre le disuguaglianze educative nella popolazione.

Per poter trarre conclusioni causali su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, ma soprattutto su comportamenti legati allo stile di vita come l'attività fisica e il consumo di alcol, è necessario disporre di campioni di dimensioni maggiori per i GWAS di esposizione o di esito. Sono necessari follow-up più lunghi delle coorti con dati genetici per acquisire campioni più ampi sul fenotipo individuale della longevità. I nostri risultati sono simili a

quelli del MR sulla durata della vita dei genitori [13], il che implica che l'uso di un fenotipo di longevità parentale sarebbe una strategia efficace per aumentare le dimensioni di un campione futuro.

5.4 PUNTI DI FORZA E LIMITI

La validità dell'inferenza causale di questo studio di risonanza magnetica dipende in larga misura dalla validità delle ipotesi sulle variabili strumentali. La maggior parte dei nostri risultati è considerata robusta da diverse analisi per valutare i potenziali bias strumentali e la pleiotropia. Inoltre, siamo stati in grado di includere SNP multipli, indipendenti e significativi a livello genomico come strumenti per i diversi fattori di rischio, per garantire che la prima ipotesi di MR fosse soddisfatta. Infine, il fenotipo della longevità utilizzato come esito in questo studio è stato ricavato da una meta-analisi GWAS caso-controllo omogenea grazie alla standardizzazione dei percentili di sopravvivenza in base al sesso, al Paese e alla coorte di nascita.

È importante riconoscere che la piccola variazione dell'esposizione spiegata dagli strumenti genetici per il fumo, il consumo di alcol e caffè, l'attività fisica e la durata del sonno ha dato luogo a una bassa precisione. Di conseguenza, queste associazioni nulle non possono essere interpretate come assenza di effetti causali. Un'altra lacuna è che i partecipanti dovevano sopravvivere fino a una certa età per essere inclusi in molte coorti della meta-analisi GWAS sulla longevità. Ciò potrebbe aver portato a una sottorappresentazione delle persone con mortalità precoce nel gruppo di controllo e quindi a una sottostima dell'effetto, se queste persone avevano fattori di rischio più sfavorevoli. Inoltre, c'è stata una sovrapposizione massima di ~30-35% tra i GWAS per la longevità e i GWAS per otto dei venti fattori di rischio (Tabella 1). Anche se la sovrapposizione era solo parziale, questo potrebbe aver gonfiato il tasso di errore di tipo 1. Un'altra limitazione è che abbiamo potuto valutare solo il consumo di alcol e caffè come fattori dietetici, perché non sono attualmente dispo-

nibili strumenti genetici robusti e specifici per altri componenti della dieta. Infine, i nostri risultati sono generalizzabili solo alle popolazioni di origine europea.

6. CONCLUSIONI

Questo studio di risonanza magnetica ha dimostrato che la maggior parte dei 7 fattori di rischio modificabili *di Life's Simple* e il livello di istruzione sono causalmente correlati alla longevità. Parte di questi effetti sono determinati principalmente dalle malattie cardiovascolari e dal diabete di tipo 2, ma esiste anche un effetto indipendente dei fattori di rischio sulla longevità. Le strategie di prevenzione dovrebbero concentrarsi sulla modifica di questi fattori di rischio e sulla riduzione delle disuguaglianze educative per migliorare la salute cardiovascolare e la longevità.

7 - LA LONGEVITÀ UMANA È ASSOCIATA A MODELLI DI SONNO REGOLARI, AL MANTENIMENTO DEL SONNO A ONDE LENTE E A UN PROFILO LIPIDICO FAVOREVOLE

Tratto e tradotto da



Mazzotti, Diego Robles and Guindalini, Camila and Moraes, Walter André dos Santos and Andersen, Monica Levy and Cendoroglo, Maysa Seabra and Ramos, Luiz Roberto and Tufik, Sergio, *Human longevity is associated with regular sleep patterns, maintenance of slow wave sleep, and favorable lipid profile*, Frontiers in Aging Neuroscience, Volume 6, 2014

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00134>,
DOI={10.3389/fnagi.2014.00134}

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

[...]

1. INTRODUZIONE

Il sonno è essenziale per il benessere fisico e mentale ed è uno dei più importanti fattori responsabili del mantenimento di un organismo sano, che rappresenta un bisogno omeostatico necessario per la vita (Tufik et al., 2009). Sia il sonno con movimento rapido degli occhi (REM) che quello non-REM (NREM) sembrano avere un ruolo cruciale perché le alterazioni della loro quantità e distribuzione sono associate a danni fisici, comportamentali, metabolici e cognitivi, a loro volta legati a un maggior rischio di sviluppare malattie croniche (Levy et al., 2009; Czeisler, 2011; Pack e Pien, 2011; Lal et al., 2012).

È noto che nell'uomo il sonno attraversa un processo ontogenetico di alterazioni che inizia nel neonato e dura per tutta la vita. Con l'aumentare dell'età, l'architettura del sonno si modifica in termini di tempo di sonno, proporzioni di ogni fase del sonno e occorrenza di eventi associati al sonno. In generale, è stato riportato che l'aumento della latenza del sonno, della percentuale degli stadi N1 e N2 e della veglia dopo l'inizio del sonno (WASO), così come la diminuzione del tempo totale di sonno (TST), dell'efficienza del sonno, del sonno a onde lente e del sonno REM sono associati all'invecchiamento (Ohayon et al., 2004; Espiritu, 2008). Inoltre, è stata riportata una riduzione della potenza spettrale dell'elettroencefalogramma (EEG [*Electroencephalogram*]) nel sonno NREM e REM e una diminuzione dell'attività delta (Smith et al., 1977; Landolt e Borbely, 2001). Oltre ai cambiamenti strutturali, gli anziani lo anticipano, un fenomeno poco compreso caratterizzato dalla tendenza a dormire e svegliarsi prima (Ancoli-Israel, 1997) e hanno una maggiore prevalenza di disturbi del sonno, che sono significativamente associati alla morbidità e alla mortalità (Dew et al., 2003; Mazzotti et al., 2012a). I fattori alla base dei disturbi del sonno negli anziani sono complessi e numerose evidenze indicano interrelazioni tra i cambiamenti dell'architettura del sonno, il disallineamento circadiano, l'aumento del rischio di malattie cliniche e psichiatriche e l'uso di farmaci (Roepke e Ancoli-Israel, 2010). In effetti, sebbene sia nota la sua bidirezionalità, sono ancora necessarie delle prove epidemiologiche per caratterizzare meglio le relazioni causali tra sonno e invecchiamento.

Sebbene il sonno negli adulti anziani sia stato ben studiato, pochi studi si sono occupati specificamente di indagare i modelli di sonno in individui di età superiore agli 80 anni. Si ritiene che gli individui in grado di raggiungere con successo età molto elevate possano sviluppare un maggiore adattamento agli effetti associati all'età; tuttavia, i meccanismi coinvolti in questo processo non sono ancora del tutto noti (Barbieri et al., 2008). I rapporti precedenti sul sonno negli individui longevi sono principalmente studi epidemiologici che hanno valutato questionari

auto-risportati sulla qualità del sonno o TST dichiarati (Gu et al., 2010; Chang-Quan et al., 2012). Nei centenari è stata riportata una relazione positiva tra la qualità del sonno, la sopravvivenza e il successo dell'invecchiamento, il che indica l'importanza di abitudini di sonno sane per la longevità (Tafaro et al., 2007). Inoltre, è noto che gli individui longevi presentano livelli più elevati di colesterolo totale, colesterolo VLDL e trigliceridi e livelli più bassi di colesterolo HDL, il che contribuisce a proteggere da eventi cardiovascolari e quindi a prolungare la salute e la durata della vita (Cullen, 2000). Data la relazione intrinseca tra sonno, ritmo circadiano e metabolismo (Tevy et al., 2013), potremmo ipotizzare che i cambiamenti nei modelli di sonno legati all'età siano associati a disturbi nelle vie del metabolismo lipidico e, di conseguenza, a una riduzione della durata della vita.

Tenendo conto della mancanza di studi completi sulla quantità del sonno in individui che hanno raggiunto un'età molto avanzata e della necessità di comprendere meglio il ruolo del sonno e delle sue caratteristiche correlate alla longevità, lo scopo del presente studio è stato quello di caratterizzare i modelli di sonno e il profilo biochimico di individui longevi e di confrontarli con adulti giovani e anziani per identificare un possibile ruolo del sonno nella longevità nell'uomo.

2. MATERIALI E METODI

2.1 PREMESSA ETICA

Il protocollo dello studio è stato approvato dal Comitato Etico per la Ricerca dell'Universidade Federal de São Paulo (CEP 1990/08) e tutti i volontari hanno letto e firmato il modulo di consenso informato, secondo la Dichiarazione di Helsinki. Questo studio fa anche parte di uno studio più ampio registrato in ClinicalTrials.gov (nome: Genetic and Physiological Aspects of Oxidative Profile in Sleep and Well-succeed Aging; Number:

NCT01480037; URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01480037?term=NCT01480037&rank=1>).

2.2 CAMPIONE STUDIATO E PROTOCOLLO DI STUDIO

Centotrentadue giovani adulti (20-30 anni) e anziani (oltre 60 anni) di sesso maschile, provenienti da studi epidemiologici in corso a San Paolo del Brasile (*Elderly Epidemiological Study*) o reclutati tramite pubblicità locale, sono stati sottoposti a un'intervista telefonica o di persona sulle abitudini di salute e di vita. Sono stati selezionati solo individui di sesso maschile per ridurre gli effetti del ciclo riproduttivo femminile sul sonno (Hachul et al., 2010). Dopo questo screening, sono stati esclusi dal protocollo gli individui che presentavano gravi malattie croniche come cancro, malattie cardiovascolari, disturbi digestivi, diabete di tipo 2 o antecedenti neurologici e psichiatrici, a meno che non fossero sotto trattamento medico attivo e stabile. Dopo i criteri di selezione, 38 persone sono state incluse nel protocollo e sono state distribuite in tre gruppi in base all'età: (1) anziani ($N = 10$, età compresa tra 85 e 105 anni); (2) adulti anziani ($N = 13$, età compresa tra 60 e 70 anni); e (3) giovani adulti ($N = 15$, età compresa tra 20 e 30 anni). Tutti i partecipanti sono stati invitati a trascorrere una notte presso l'Istituto del sonno di San Paolo, in Brasile, dove sono stati informati sul protocollo di studio, sono stati sottoposti alla raccolta di dati con questionario standardizzato, alla polisonnografia notturna (PSG) e al prelievo di sangue. Dopo un massimo di 23 settimane, i partecipanti dei gruppi giovani adulti e adulti anziani sono stati ricontattati, sottoposti a una seconda notte di PSG e invitati a utilizzare un actigrafo e a compilare un diario del sonno per una settimana a partire da questa seconda notte. A causa delle limitazioni associate alla loro età (la difficoltà di mobilità e la necessità di avere un parente accanto durante il PSG), gli individui del gruppo dei più anziani sono stati sottoposti a una sola notte di PSG. Anche questi soggetti sono stati invitati a utilizzare l'actigrafo e a completare il diario del sonno per una settimana dopo la notte di PSG.

2.3 QUESTIONARI

I partecipanti hanno risposto ai seguenti questionari per meglio caratterizzare la qualità e i modelli di sonno: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse et al., 1989), Insomnia Severity Index (ISI) (Morin et al., 2011), Horne and Ostberg (HO) morningness eveningness questionnaire (Horne and Ostberg, 1976); Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991); Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL) (Katz et al., 1963); Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) e Geriatric Depression Scale (Yesavage et al., 1982). Per i gruppi di giovani adulti e anziani, i questionari PSQI e ISI sono stati completati alla prima visita e tutti gli altri alla seconda visita, tranne l'ESS, che è stato sottoposto in entrambe le visite. Per il gruppo di anziani più anziani, tutti i questionari sono stati compilati in un'unica visita. I dati dei questionari geriatrici specifici sono stati riportati solo per i gruppi adulti anziani e molto anziani.

2.4 POLISONNOGRAFIA

I giovani adulti e gli anziani sono stati sottoposti a due PSG non consecutivi di una notte intera, mentre i più anziani sono stati sottoposti a una sola notte di misurazioni. I PSG sono stati eseguiti con il sistema digitale EMBLA® S7000 (Embla Systems Inc., USA). Le variabili biologiche sono state monitorate continuamente utilizzando l'elettroencefalogramma (derivazioni F3-M2, F4-M1, C3-M2, C4-M1 e O1-M2), l'elettrooculografia, l'elettromiografia submentale e del tibiale anteriore e l'elettrocardiogramma (derivazione V2). Il flusso d'aria è stato misurato con una termocoppia e un trasduttore di pressione e lo sforzo respiratorio è stato rilevato con sensori piezoelettrici toracici e addominali. La saturazione di ossigeno e il polso sono stati registrati con un pulsossimetro. Il punteggio del sonno e degli eventi associati è stato eseguito da un tecnico del sonno esperto secondo i criteri raccomandati dall'*American Academy of Sleep Medicine Manual for Scoring Sleep and Associated Events* (Iber et al., 2007). I parametri

analizzati comprendevano la latenza del sonno (minuti), la latenza del sonno REM (minuti), il TST (minuti), l'efficienza del sonno (%), lo stadio N1 (%), lo stadio N2 (%), lo stadio N3 (%), lo stadio del sonno REM (%), i minuti di veglia, indice di arousal (Arousals/h), indice di movimento periodico degli arti (PLM/h), indice di apnea-ipopnea (AHI), ossiemoglobina basale (Baseline SO₂, %), saturazione media di ossigeno (Mean SO₂, %) e saturazione minima di ossigeno (Minimum SO₂, %).

È stato verificato l'effetto della prima notte dei soggetti giovani adulti e anziani, poiché sono stati sottoposti a due PSG. Non sono state riscontrate differenze significative nei parametri del sonno tra la prima e la seconda notte in entrambi i gruppi (tabelle supplementari 1 e 2). Tuttavia, abbiamo utilizzato i parametri della prima notte per confrontare i parametri PSG tra i tre gruppi, senza introdurre il potenziale bias della notte di adattamento.

2.5 ANALISI SPETTRALE DELL'EEG DEL SONNO

L'analisi spettrale dell'EEG del sonno è stata eseguita come precedentemente descritto (Mazzotti et al., 2012b) con alcune modifiche. In breve, è stata utilizzata una sintassi specifica in R (versione 2.10.1), in cui le onde EEG delle derivazioni O2-M1, C4-M1 e F4-M1 sono state decomposte in delta (<4 Hz), theta (4-7,9 Hz), alfa 1 (8-9,9 Hz), alfa 2 (10-12,9 Hz), beta 1 (13-17,9 Hz), beta 2 (18-29,9 Hz) e gamma (≥ 30 Hz) utilizzando la trasformata veloce di Fourier, con frequenza di campionamento di 200 Hz ed epoche di 30 s. Le derivazioni sono state scelte in base alla qualità visiva complessiva del segnale tra gli individui. Le impostazioni dei filtri utilizzati erano conformi ai criteri standard di acquisizione dei dati EEG del sonno (filtro a bassa frequenza di 0,3 Hz; filtro ad alta frequenza di 35 Hz; costante di tempo di 0,3 s e filtro notch di 60 Hz). I dati descrittivi [media, deviazione standard (SD), mediana e range interquartile] di ogni finestra di 30 s sono stati calcolati e il 5% delle finestre temporali con l'ampiezza del segnale più elevata in ogni fase del sonno sono state considerate outlier ed escluse dall'analisi.

2.6 ACTIGRAFIA

Per valutare i modelli di riposo e di attività, è stata registrata l'attività del polso con l'actigrafo *Motionlogger Watch* (Ambulatory Monitoring, Inc., USA) per 1 settimana, dopo la seconda notte di PSG per i gruppi di giovani adulti e adulti anziani o dopo la singola notte per il gruppo di anziani più anziani. L'acquisizione dei dati è stata eseguita utilizzando la modalità zero-crossing in tempi di 1 minuto, secondo uno studio di validazione precedentemente pubblicato (de Souza et al., 2003) e utilizzando le impostazioni predefinite. Gli individui hanno inoltre compilato un diario del sonno per determinare e sincronizzare eventi specifici come gli orari di sveglia e sonno, i sonnellini e i periodi di rimozione dell'actigraph. I periodi di sonno (riposo) e di veglia (attività) sono stati valutati automaticamente utilizzando l'algoritmo di Cole-Kripke (Cole et al., 1992) nel software Action-W versione 2 (Ambulatory Monitoring, Inc., USA). Sono stati analizzati i seguenti parametri: media e coefficiente di variazione (CV) dei tempi di sonno notturno e di risveglio e dei tempi di inizio/fine dei pisolini diurni, media e CV della durata del periodo di sonno e della durata del pisolino, efficienza media del sonno (%), latenza media del sonno (minuti), WASO media (minuti) e numero di pisolini. Le analisi sono state eseguite per tutti i giorni di utilizzo dell'actigrafo (sette giorni consecutivi) e separatamente per i giorni feriali e i fine settimana.

2.7 MISURE DI LABORATORIO

Dopo la seconda notte di PSG (gruppi giovani adulti e adulti anziani) o la singola notte (gruppo anziani più anziani), è stato raccolto il sangue periferico per misurare i seguenti livelli utilizzando le metodologie standard di routine come indicato tra parentesi: glucosio a digiuno (colorimetrico enzimatico), urea (colorimetrico enzimatico), creatinina (colorimetrico), albumina (colorimetrico), colesterolo totale (colorimetrico enzimatico), colesterolo LDL (colorimetrico enzimatico), colesterolo HDL (colorimetrico enzimatico), colesterolo VLDL (colorimetrico enzimatico).

tico) e trigliceridi (colorimetrico enzimatico). Tutti i campioni sono stati raccolti tra le 06:00 e le 08:00 del mattino mentre i soggetti erano a digiuno e le analisi biochimiche sono state eseguite utilizzando dosaggi automatizzati con un sistema chimico Advia® 1650 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA).

2.8 ANALISI STATISTICA

Per tutte le variabili continue è stato eseguito un test di Shapiro-Wilk per verificare la normalità dei dati. I risultati del questionario, i parametri polisonnografici e actigrafici del sonno e i livelli biochimici sono stati confrontati tra i gruppi di giovani adulti, adulti anziani e più anziani utilizzando l'analisi della varianza a una via (ANOVA) con test *post-hoc* di Bonferroni o il test di Kruskal-Wallis seguito da confronti a coppie con il test di Mann-Whitney. I risultati dell'analisi spettrale sono stati standardizzati per Z-score e gli effetti dell'età sulla potenza spettrale specifica della frequenza in ogni fase del sonno e sono stati verificati in ogni derivazione utilizzando l'ANOVA a una via con test *post-hoc* di Bonferroni. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando PASW Statistics 18 (SPSS Inc., USA) e il livello di significatività è stato fissato a 0,05. I risultati sono rappresentati principalmente dalla media $\pm$ SD. I risultati sono rappresentati principalmente dalla media $\pm$ SD.

3. RISULTATI

3.1 CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

Il campione studiato era composto da individui di sesso maschile appartenenti a tre gruppi di età distinti. L'età media $\pm$ SD dei giovani adulti, degli adulti anziani e degli anziani più anziani era rispettivamente di $24,33 \pm 2,19$, $65,54 \pm 3,05$ e $91,9 \pm 6,06$ anni.

L'indice di massa corporea era di $24,04 \pm 2,74$ per il giovane adulto, $25,87 \pm 3,56$ per l'adulto anziano e $24,96 \pm 3,55$ per

l'anziano più vecchio, e non differiva statisticamente tra i gruppi [...]. Sei individui del gruppo degli adulti più anziani e cinque del gruppo degli anziani più anziani presentavano malattie croniche controllate (diabete di tipo 2, dislipidemia o ipertensione) e assumevano farmaci al momento del PSG.

3.2 QUALITÀ E SCHEMA DEL SONNO SOGGETTIVI MISURATI TRAMITE QUESTIONARIO DI VALUTAZIONE

Per valutare la qualità soggettiva del sonno e verificare l'effetto dell'invecchiamento e della longevità su questi modelli sono stati applicati diversi questionari validati nei tre gruppi studiati. Non sono state riscontrate differenze significative per i risultati dei seguenti questionari tra i giovani adulti, gli adulti anziani e i più anziani, ovvero: PSQI [...], ISI [...], ESS applicato in prima visita [...] e ESS applicato in seconda visita (solo giovani adulti e anziani, rispettivamente: $7,6 \pm 4,3$ e $6,4 \pm 3,8$, Mann-Whitney $U = 60,00$, $p = 0,485$). Tuttavia, il questionario *HO morningness-eveningness* ha rivelato differenze significative tra i gruppi [...]. Sia gli adulti anziani ($67,9 \pm 12,8$) che i più anziani ($66,8 \pm 9,0$) hanno mostrato punteggi più alti rispetto ai giovani adulti ($42,2 \pm 9,7$, test post-hoc per entrambi i confronti $p < 0,001$), indicando che l'invecchiamento è associato al cronotipo mattutino, mentre gli individui giovani tendono ad avere un cronotipo serale. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i gruppi di adulti anziani e più anziani per questo risultato.

Sono stati applicati anche questionari geriatrici specifici per i gruppi di adulti anziani e anziani più anziani per valutare meglio il loro stato. Sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi per l'indice Katz di indipendenza nelle ADL (Mann-Whitney $U = 45,4$, $p = 0,039$). In particolare, tre individui del gruppo degli anziani più anziani presentavano almeno un grado di dipendenza e solo uno presentava dipendenza in tre attività. Inoltre, i soggetti anziani hanno mostrato punteggi MMSE significativamente più bassi ($22,8 \pm 5,6$) e punteggi GDS più alti ($2,8 \pm 2,1$) rispetto agli adulti più anziani [...]. Questi risultati in-

dicano una lieve compromissione degli aspetti cognitivi, fisici e comportamentali specifici dell'età avanzata, che dovrebbe essere presa in considerazione quando si studiano i parametri di qualità e quantità del sonno in questi individui. Tuttavia, le differenze nei questionari specifici per l'età geriatrica non hanno modificato i risultati di associazione descritti nelle sezioni successive (dati non mostrati).

3.3 PARAMETRI POLISONNOGRAFICI E POTENZA SPETTRALE DELL'EEG DEL SONNO

I parametri PSG utilizzati per verificare l'effetto dell'invecchiamento e della longevità sono stati ricavati dalla prima notte PSG per tutti gli individui. La Tabella 1 mostra i risultati per gli individui giovani adulti, anziani e anziani più anziani. In sintesi, gli individui più anziani hanno mostrato una latenza del sonno REM significativamente più alta, un TST più basso, un'efficienza del sonno più bassa, un sonno REM più basso e un numero maggiore di minuti di veglia rispetto al giovane adulto e all'adulto più anziano ($p < 0,05$, Tabella 1). Inoltre, l'adulto più anziano e più anziano hanno mostrato un maggior numero di risvegli all'ora, un maggior numero di PLM/h, un AHI più elevato e un SO2 basale e minimo più basso rispetto al giovane adulto ($p < 0,05$, Tabella 1). Gli adulti più anziani hanno anche mostrato TST, efficienza del sonno e SO2 media significativamente più bassi rispetto ai giovani adulti ($p < 0,05$, Tabella 1). Non sono state riscontrate differenze significative nella latenza del sonno o nello stadio N2 in nessuno dei confronti. Sebbene sia stata osservata una leggera diminuzione dello stadio N3 sia negli individui più anziani ($20,6 \pm 6,6$) che in quelli più anziani ($19,1 \pm 17,5$) rispetto ai giovani adulti ($25,7 \pm 5,6$; $p = 0,287$), non è stata rilevata alcuna tendenza a una diminuzione significativa quando sono stati confrontati i soggetti anziani e quelli più anziani. I risultati attuali sulla macrostruttura del sonno indicano che, nel complesso, i soggetti anziani hanno mostrato una diminuzione

dei parametri di qualità del sonno rispetto agli altri gruppi, ma hanno mantenuto alcuni parametri specifici come lo stadio N3.

Tabella 1. Parametri polisonnografici misurati nei giovani adulti, negli adulti anziani e nei soggetti più anziani.

Polysomnographic parameter	YA (N = 15)	OA (N = 13)	OO (N = 10)	$F_{(2, 35)}$ or $\chi^2_{(b)}$	p	Post-hoc p -value		
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)			YA $\times$ OA	YA $\times$ OO	OA $\times$ OO
Sleep latency (min)	20.4 (23.5)	13.5 (11.4)	41.4 (43.9)	4.004	0.135		NS	
REM sleep latency (min) ^a	96.5 (28.3)	100.8 (49.0)	182.0 (102.3)	7.229	0.027	0.662	0.006	0.043
Total sleep time (min)	383.0 (29.5)	343.8 (55.9)	198.6 (90.5)	21.522	<0.001	0.048	<0.001	0.001
Sleep efficiency (%)	89.4 (6.0)	77.4 (12.7)	45.7 (19.4)	23.377	<0.001	0.008	<0.001	0.001
Stage N1 %	7.6 (2.6)	16.7 (7.3)	27.5 (20.1)	18.889	<0.001	<0.001	0.002	0.163
Stage N2 %	47.3 (7.6)	42.7 (7.9)	43.5 (9.2)	1.292	0.287		NS	
Stage N3 %	25.7 (5.6)	20.6 (6.6)	19.1 (17.5)	1.472	0.243		NS	
Stage REM %	19.5 (4.2)	20.0 (5.7)	9.9 (8.8)	9.092	0.011	0.534	0.007	0.011
Minutes awake	29.5 (15.0)	88.5 (56.7)	172.5 (66.1)	23.173	<0.001	0.001	<0.001	0.008
Arousals/h	8.8 (2.8)	23.8 (11.2)	31.6 (26.1)	17.863	<0.001	<0.001	0.002	0.804
Periodic limb movements/h	0.1 (0.3)	12.8 (23.5)	14.6 (14.2)	12.804	0.002	0.002	0.001	0.466
Apnea-hypopnea index	1.7 (3.1)	16.7 (17.2)	30.3 (29.0)	20.075	<0.001	<0.001	<0.001	0.215
Baseline SO_2 (%)	97.0 (0.9)	94.4 (1.7)	95.0 (2.8)	13.308	0.001	<0.001	0.040	0.264
Mean SO_2 (%)	96.3 (1.0)	94.1 (1.8)	94.2 (2.8)	8.728	0.013	0.002	0.107	0.804
Minimum SO_2 (%)	92.8 (1.9)	87.0 (5.6)	88.0 (6.0)	9.737	0.008	0.007	0.011	0.513

REM, rapid eye movement; min, minutes; h, hour; SO_2 , oxyhemoglobin saturation; SD, standard deviation; N, number of individuals; NS, non-significant; YA, young adult; OA, older adult; OO, oldest old; ^aTwo individuals from the oldest old group did not reach REM sleep, so their REM sleep latency were considered as missing values and their Stage REM % were zero; ^bOne-Way analysis of variance (Stage N2 % and Stage N3 %) followed by Bonferroni post-hoc test or Kruskal-Wallis test followed by pairwise Mann-Whitney tests (other variables).

L'analisi spettrale dell'EEG del sonno è stata eseguita anche utilizzando i dati derivati dalla prima notte PSG. La Figura 1 rappresenta la potenza spettrale delta e theta per ogni fase del sonno (N1, N2, N3 e REM), registrata dalle derivazioni EEG selezionate. I risultati completi della potenza spettrale in tutte le bande di frequenza, gli stadi del sonno e le derivazioni sono riportati nella Tabella 3 e nella Figura 1 supplementari. Complessivamente, gli individui più anziani hanno mostrato una maggiore potenza theta rispetto ai giovani adulti e agli anziani nello stadio N1, verificata sia nelle derivazioni C4-M1 ($p = 0,001$ e $p = 0,012$, rispettivamente) che F4-M1 ($p = 0,001$ e $p = 0,010$, rispettivamente). Inoltre, gli adulti anziani hanno mostrato una minore potenza delta nello stadio N2 rispetto ai giovani adulti (F4-M1, $p = 0,030$) e agli individui più anziani (O2-M1, $p = 0,043$). La potenza theta nei giovani adulti era si-

gnificativamente più bassa rispetto agli individui anziani nello stadio N2 (F4-M1, $p = 0,016$) e più bassa rispetto agli adulti anziani nello stadio N3 (F4-M1, $p = 0,036$). È interessante notare che non sono state riscontrate differenze significative nella potenza delta dello stadio N3 tra i gruppi in tutte le derivazioni studiate ($p > 0,05$).

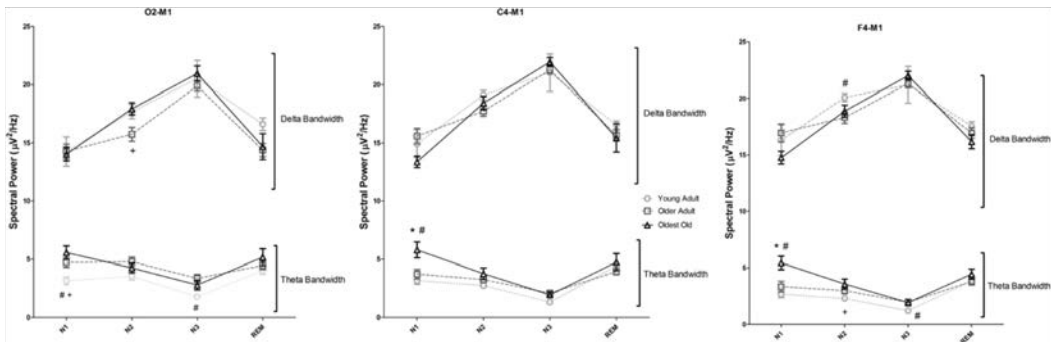


Figura 1. Analisi spettrale dell'elettroencefalogramma del sonno registrato con le derivazioni O2-M1, C4-M1 e F4-M1.

La potenza spettrale è mostrata per Delta (<4 Hz) e Theta (4-7,9 Hz). Analisi della varianza a una via seguita dal test *post-hoc* di Bonferroni utilizzando lo Z-score della potenza spettrale come variabile dipendente. * $p < 0,05$ rispetto al giovane adulto; # $p < 0,05$ rispetto all'adulto anziano; + $p < 0,05$ rispetto all'anziano più anziano. Le barre di errore rappresentano l'errore standard della media.

Anche le onde EEG veloci (alfa 1, alfa 2, beta 1 e beta 2) hanno mostrato modelli specifici nella longevità (Tabella 3 e Figura 1 supplementari). Mentre gli adulti anziani hanno mostrato una potenza complessiva significativamente più elevata di queste bande di frequenza veloci rispetto ai giovani adulti, queste differenze non erano statisticamente significative nel gruppo di anziani più anziani rispetto ai giovani adulti, suggerendo una somiglianza di modelli tra questi gruppi.

3.4 MODELLI DI RIPOSO E ATTIVITÀ NELL'INVECCHIAMENTO E NELLA LONGEVITÀ

I modelli di riposo e di attività sono stati caratterizzati per gli individui studiati utilizzando l'actigrafia da polso. L'effetto dell'età sui parametri indagati, rappresentato dalla loro media o CV su sette giorni consecutivi di utilizzo dell'actigrafo, è riportato nella Tabella 2. In sintesi, i soggetti più anziani hanno dormito prima, hanno mostrato un'efficienza media del sonno più bassa e un tempo WASO maggiore rispetto ai giovani adulti e agli anziani. Inoltre, i più anziani si sono svegliati prima, hanno mostrato meno variazioni nell'orario di inizio del sonno, nell'orario di risveglio e nella durata del sonno rispetto ai giovani adulti, il che indica una maggiore regolarità nei programmi di sonno. Sebbene anche gli adulti più anziani abbiano mostrato una minore variazione negli stessi parametri rispetto ai giovani adulti, queste differenze non erano significative.

Tabella 2. Parametri actigrafici misurati tra i gruppi di giovani adulti, adulti anziani e più anziani.

Actigraphic parameter	YA (N = 11)	OA (N = 7)	OO (N = 7)	$F_{(2, 22)}$ or $\chi^2_{(2)}$	p	Post-hoc p-value		
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)			YA x OA	YA x OO	OA x OO
Mean sleep time (hh:mm)	1:06 AM (01:13)	12:14 AM (00:51)	9:57 PM (1:05)	17.639	<0.001	0.365	<0.001	0.002
Sleep time CV (%)	6.4% (2.9%)	3.5% (1.2%)	3.0% (1.9%)	8.427	0.015	0.023	0.014	0.404
Mean wake-up time (hh:mm)	8:52 AM (01:24)	7:36 AM (00:34)	6:55 AM (01:23)	5.758	0.010	0.139	0.011	0.918
Wake-up time CV (%)	21.0% (8.2%)	13.4% (5.2%)	6.9% (4.3%)	10.077	0.001	0.079	0.001	0.395
Mean sleep duration (min)	467.3 (84.7)	442.9 (62.3)	538.4 (59.0)	3.351	0.054		NS	
Sleep duration CV (%)	21.4% (6.9%)	14.6% (6.7%)	9.2% (5.3%)	7.948	0.003	0.118	0.002	0.395
Mean sleep efficiency (%)	96.9 (1.8)	96.8 (1.7)	89.7 (4.3)	13.695	0.001	0.751	0.001	0.003
Mean sleep latency (min)	10.8 (5.6)	9.6 (5.0)	11.8 (4.5)	1.401	0.496		NS	
Mean WASO (min)	14.9 (10.2)	14.0 (6.5)	52.6 (15.2)	14.086	0.001	0.994	0.001	0.002

These parameters represent the mean or coefficient of variation of seven consecutive days of actigraph usage.

N, number of individuals; CV, coefficient of variation; min, minutes; SD, standard deviation; NS, non-significant; WASO, wake after sleep onset; YA, young adult; OA, older adult; OO, oldest old; *One-Way analysis of variance followed by Bonferroni post-hoc test (Mean Sleep Time, Mean Wake-up Time, Wake-up time CV, and sleep duration CV) or Kruskal-Wallis test followed by pairwise Mann-Whitney tests (other variables).

È stato misurato anche il numero di sonnellini riferiti dai partecipanti e verificati dalle registrazioni dell'actigrafo, che differiva tra i gruppi (Kruskal-Wallis $X^2 = 6,696$, $p = 0,031$). I soggetti più anziani hanno inoltre effettuato un numero significativamente maggiore di sonnellini ($3,71 \pm 2,36$) rispetto ai giovani

adulti ($0,73 \pm 0,79$; $p = 0,015$). Gli orari di inizio e fine del pisolino, la durata e i rispettivi CV non differivano tra gli adulti più anziani e i più anziani ($p > 0,05$, Tabella supplementare 4). Per tutti i parametri actigrafici non sono state riscontrate differenze significative quando sono stati analizzati separatamente i giorni feriali e i fine settimana (Tabella supplementare 4).

3.5 MISURE BIOCHIMICHE NELL'INVECCHIAMENTO E NELLA LONGEVITÀ

La Tabella 3 rappresenta i livelli biochimici dei gruppi studiati. Complessivamente, gli adulti anziani, ma non i più anziani, hanno mostrato livelli di trigliceridi ($p = 0,009$), colesterolo totale ($p = 0,030$) e colesterolo VLDL ($p = 0,010$) più elevati rispetto ai giovani adulti. Inoltre, i livelli di colesterolo HDL nel gruppo di più anziani erano più alti sia rispetto ai giovani ($p = 0,032$) che agli anziani ($p = 0,020$). Inoltre, i giovani adulti hanno mostrato livelli di glucosio più bassi rispetto agli adulti più anziani ($p = 0,004$) e ai più anziani ($p = 0,003$) e livelli di albumina più alti rispetto ai più anziani ($p = 0,007$). Nel complesso, questi risultati suggeriscono che i soggetti anziani presentano un profilo lipidico più favorevole rispetto agli adulti più anziani.

Tabella 3. Livelli biochimici di giovani adulti, adulti anziani e più anziani.

Actigraphic parameter	YA (N = 11)	OA (N = 7)	OO (N = 7)	$F_{(2, 22)}$ or $\chi^2_{(2)}$	p	Post-hoc p-value		
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)			YA x OA	YA x OO	OA x OO
Mean sleep time (hh:mm)	1:06 AM (01:13)	12:14 AM (00:51)	9:57 PM (1:05)	17.639	<0.001	0.365	<0.001	0.002
Sleep time CV (%)	6.4% (2.9%)	3.5% (1.2%)	3.0% (1.9%)	8.427	0.015	0.023	0.014	0.404
Mean wake-up time (hh:mm)	8:52 AM (01:24)	7:36 AM (00:34)	6:55 AM (01:23)	5.758	0.010	0.139	0.011	0.918
Wake-up time CV (%)	21.0% (8.2%)	13.4% (5.2%)	6.9% (4.3%)	10.077	0.001	0.079	0.001	0.395
Mean sleep duration (min)	467.3 (84.7)	442.9 (62.3)	538.4 (59.0)	3.351	0.054	NS		
Sleep duration CV (%)	21.4% (6.9%)	14.6% (6.7%)	9.2% (5.3%)	7.948	0.003	0.118	0.002	0.395
Mean sleep efficiency (%)	96.9 (1.8)	96.8 (1.7)	89.7 (4.3)	13.695	0.001	0.751	0.001	0.003
Mean sleep latency (min)	10.8 (5.6)	9.6 (5.0)	11.8 (4.5)	1.401	0.496	NS		
Mean WASO (min)	14.9 (10.2)	14.0 (6.5)	52.6 (15.2)	14.086	0.001	0.994	0.001	0.002

These parameters represent the mean or coefficient of variation of seven consecutive days of actigraph usage.

N, number of individuals; CV, coefficient of variation; min, minutes; SD, standard deviation; NS, non-significant; WASO, wake after sleep onset; YA, young adult; OA, older adult; OO, oldest old; *One-Way analysis of variance followed by Bonferroni post-hoc test (Mean Sleep Time, Mean Wake-up Time, Wake-up time CV, and sleep duration CV) or Kruskal-Wallis test followed by pairwise Mann-Whitney tests (other variables).

4. DISCUSSIONE

La caratterizzazione degli aspetti fisiologici del sonno negli individui anziani ha portato alcune nuove intuizioni alla comprensione del ruolo del sonno nel mantenimento del funzionamento dell'organismo in età molto avanzata. I principali risultati del presente studio sono stati che, sebbene gli individui anziani abbiano mostrato una qualità del sonno più scadente, non sono state rilevate differenze significative nella percentuale dello stadio N3 o nella potenza delta dello stadio N3 rispetto al gruppo di adulti anziani. Inoltre, le misurazioni attigrafiche hanno rivelato che i soggetti anziani mantengono orari di sonno e veglia rigorosamente regolari e gli esami di laboratorio hanno mostrato che questi soggetti presentano anche un profilo lipidico migliore rispetto agli adulti anziani del nostro studio.

Le alterazioni dell'architettura del sonno sono attese con l'invecchiamento e potrebbero essere correlate a una riduzione della capacità di dormire, piuttosto che a una diminuzione del bisogno di sonno (Cooke e Ancoli-Israel, 2006). I nostri risultati confermano la diminuzione del TST e dell'efficienza del sonno e l'aumento del numero di risvegli, del PLM e dell'AHI riscontrati in studi precedenti sugli anziani (Bliwise, 1993). Hoch et al. (1990) si sono concentrati sulla caratterizzazione della respirazione disturbata dal sonno negli anziani nella settima, ottava e nona decade di vita e hanno scoperto che questo disturbo aumenta con l'avanzare dell'età anche negli anziani sani (Hoch et al., 1990). Pertanto, la durata e l'efficienza del sonno potrebbero essere compromesse dal maggior numero di risvegli dovuti ad apnee/ipopnee o a disturbi del movimento. Nei soggetti anziani abbiamo riscontrato un'accentuazione di questo processo, che peggiora la compromissione osservata nel sonno degli anziani, come evidenziato dalla diminuzione della percentuale di sonno REM, dall'aumento degli stadi superficiali del sonno e dal declino degli aspetti cognitivi e fisici, come verificato dai punteggi del MMSE e dell'Indice di Katz di indipendenza nelle ADL.

Anche Wauquier et al. (1992) hanno descritto la struttura del sonno in maschi e femmine anziani sani di età compresa tra 88 e 102 anni e i loro risultati principali sono stati le differenze di genere nei parametri del sonno. Ad esempio, i maschi presentavano un TST più basso, una latenza del sonno REM più breve e una minore quantità di sonno a onde lente rispetto alle femmine (Wauquier et al., 1992), ma non è stato riportato alcun confronto con gruppi più giovani. In studi precedenti, la riduzione del sonno a onde lente è stata caratterizzata anche nel cervello anziano (Cirelli, 2012); tuttavia, la leggera diminuzione che abbiamo riscontrato nella percentuale dello stadio N3 non è stata significativa né per gli adulti anziani né per gli individui anziani più anziani. D'altra parte, non è stata riscontrata alcuna tendenza a una diminuzione dello stadio N3 tra gli anziani e gli adulti più anziani e non sono state rilevate differenze nella potenza delta dello stadio N3. Pertanto, sia l'invecchiamento che la longevità potrebbero avere un effetto su aspetti specifici della potenza spettrale dell'EEG del sonno. Insieme ai risultati sulla macrostruttura del sonno, sembra che il mantenimento del sonno a onde lente, sia in termini di quantità (stadio N3%) che di qualità (potenza delta dello stadio N3), possa essere essenziale in tutte le fasi della vita umana e che non sia soggetto a diminuzione nelle età più avanzate.

Una meta-analisi che rappresenta più di 3500 individui nell'intero spettro di età (5-102 anni) ha rilevato un aumento significativo degli stadi N1 e N2 con l'invecchiamento. Nello studio, quando sono stati esaminati solo individui anziani, la quantità di sonno a onde lente non è diminuita con l'aumentare dell'età, il che è concorde con i nostri risultati (Ohayon et al., 2004). Inoltre, la risposta dell'omeostasi del sonno ai sonnellini, verificata attraverso la potenza delta dell'EEG del sonno, si è comportata allo stesso modo nei giovani e negli anziani (Campbell e Feinberg, 2005). Con questi risultati suggeriamo che anche in età avanzata gli individui potrebbero avere un minimo di sonno a onde lente per mantenere tutti i loro processi fisiologici e continuare a produrre risposte adeguate all'omeosta-

si del sonno, il che suggerisce l'importanza di questa fase per il successo dell'invecchiamento e della longevità.

Per quanto riguarda le altre bande di frequenza, i nostri risultati hanno mostrato modelli specifici di onde theta nello stadio N1 e di onde alfa e beta principalmente negli stadi N3 e REM negli individui più anziani, un potenziale indicativo di una specifica firma EEG del sonno nella longevità. L'attivazione corticale è direttamente correlata all'aumento della potenza delle bande ad alta frequenza nell'EEG e studi precedenti hanno dimostrato che l'aumento dell'età è associato a una maggiore potenza nell'intervallo beta (Carrier et al., 2001). È interessante notare che nel nostro studio, sebbene questi modelli siano stati osservati negli adulti più anziani, non sia stato riscontrato lo stesso risultato nel gruppo dei più anziani, e ciò suggerisce che il cervello dei più anziani potrebbe non essere soggetto a un'attivazione corticale pari a quella degli adulti più anziani, nonostante l'aumento del numero di risvegli (Tabella 1). In tal senso, questa evidenza potrebbe indicare che il cervello degli anziani potrebbe rispondere in modo diverso all'attivazione corticale durante il sonno; tuttavia, è necessario eseguire studi longitudinali e di neuroimaging per confermare i cambiamenti del neurosviluppo che portano ai modelli EEG identificati negli individui anziani dal presente studio.

Un'altra caratteristica interessante è il fenomeno dell'anticipo di fase, che è stato chiaramente evidenziato negli individui più anziani sia dal questionario *HO morningness eveningness* che dalle registrazioni attigrafiche. Questo evento è stato descritto in letteratura e, sebbene sia poco conosciuto, si pensa che sia associato all'incapacità di mantenere il sonno in specifiche fasi circadiane o come conseguenza di alterazioni nella regolazione circadiana dei processi fisiologici, dovute all'invecchiamento (Edwards et al., 2010). Tuttavia, gli individui più anziani hanno mostrato modelli di sonno strettamente regolari, come evidenziato dal diario del sonno e dalle registrazioni attigrafiche. Questi individui tendono ad andare a letto, svegliarsi e fare sonnellini quasi allo stesso orario circadiano. Questi risultati non concordano con

la diminuzione della regolazione circadiana menzionata in precedenza e quindi si potrebbe ipotizzare che gli individui anziani siano sottoposti a una rigida regolazione circadiana, a differenza degli adulti più anziani. Nei giapponesi di Okinawa, classificati come individui con una buona salute del sonno, è stato descritto che orari di sonno regolari e sonnellini pomeridiani sono associati a uno stile di vita sano e all'adattabilità emotiva (Taira et al., 2002), fattori che potrebbero essere associati alla sopravvivenza e alla capacità di raggiungere età estreme.

Inoltre, abbiamo osservato l'interessante co-occorrenza del mantenimento del sonno a onde lente, di modelli di sonno regolari e di un profilo lipidico favorevole negli anziani. È noto che le HDL hanno proprietà antiossidanti e che livelli più elevati di colesterolo HDL sono associati a effetti antiaterogeni (Kontush e Chapman, 2006; Boes et al., 2009). Inoltre, livelli più elevati di colesterolo totale, colesterolo VLDL e trigliceridi e livelli più bassi di colesterolo HDL sono importanti predittori di eventi cardiovascolari (Cullen, 2000), il che potrebbe riflettere una diminuzione del controllo del metabolismo lipidico solitamente presente negli anziani (Mazzotti et al., 2011) e un aumento della mortalità. Questi risultati potrebbero indicare che gli individui più anziani potrebbero essere considerati dei sopravvissuti, protetti dagli eventi cardiovascolari. Pertanto, la relazione ben caratterizzata tra sonno, ritmo circadiano e metabolismo (Tevy et al., 2013) suggerisce che il mantenimento di modelli di sonno regolari e di sonno a onde lente può essere associato alla protezione contro i cambiamenti nelle vie del metabolismo lipidico come conseguenza dell'invecchiamento, il che contribuisce ad aumentare la durata della vita.

È interessante che l'evidenza sperimentale ed epidemiologica suggerisca che la compromissione del sonno a onde lente è responsabile di una mancata regolazione ormonale ed è stata associata come fattore di rischio alle caratteristiche della sindrome metabolica, come il diabete di tipo 2 e l'obesità (Van Cauter et al., 2008). In questo senso, il mantenimento del sonno a onde lente negli anziani identificati in questo studio può essere corre-

lato a una migliore regolazione del metabolismo lipidico, dell'appetito e del controllo ormonale, che si riflette nella presenza di un profilo lipidico favorevole in questi individui. Inoltre, si può ipotizzare che la regolarità dei modelli di sonno possa aiutare a sincronizzare un adeguato rilascio ormonale e, insieme a una dieta più sana solitamente presente negli individui longevi, contribuire a ridurre il rischio cardiovascolare e ad aumentare la longevità. A conferma di questa ipotesi, la restrizione calorica, uno dei più solidi fattori di prevenzione o ritardo dei processi legati all'età e responsabile di un significativo prolungamento della durata della vita (Barzilai et al., 2012), è stata precedentemente associata al sonno. Nella *Drosophila*, la dieta ad alto contenuto calorico, oltre a ridurre la durata della vita, accelera i processi legati all'età, compresi i cambiamenti del sonno (Yamazaki et al., 2012). Questi dati supportano l'idea che il sonno sia fortemente regolato dall'apporto calorico e che la modulazione di questo processo possa modificare la longevità negli organismi modello. Per quanto ne sappiamo, questo è il primo rapporto che caratterizza i modelli di sonno regolari in individui longevi utilizzando registrazioni attigrafiche. I nostri risultati suggeriscono che il maggior grado di regolarità nella vita potrebbe essere uno dei fattori correlati allo stile di vita, alla dieta e alla qualità del sonno migliori negli individui molto anziani. Questo tema è già stato discusso in passato: non solo la regolarità, ma anche l'atteggiamento e persino la religiosità appaiono come fattori importanti per un invecchiamento sano (Walker, 1996). Pertanto, per confermare la nostra ipotesi, sono essenziali studi longitudinali incentrati sulla regolarità dello stile di vita, compreso il sonno, che sicuramente ci daranno indicazioni sulla biologia della longevità.

Il rapporto tra sonno e invecchiamento è stato ampiamente studiato. Recentemente è stato descritto che diversi fattori legati all'età, come l'infiammazione, l'aumento dello stress ossidativo, il declino mitocondriale e la senescenza cellulare, sono influenzati dal sonno e dalla privazione del sonno (Singh et al., 2008; Naidoo, 2009; Rosa Neto et al., 2010; Pellegrino et al., 2012; Anafi et al., 2013). In questo senso, potremmo intendere l'in-

vecchiamento come un processo composto da eventi ricorsivi e a feedback positivo che interagiscono per definire il fenotipo dell'invecchiamento. Questo modello complesso rende difficile stabilire relazioni causali tra questi eventi (Watt, 2014). Tuttavia, possiamo suggerire che l'alterazione del ciclo sonno-veglia e la restrizione cronica del sonno, condizioni molto diffuse nella società moderna, sono fortemente associate alle malattie legate all'età. Pertanto, la pratica della medicina del sonno come strumento per contribuire a un invecchiamento sano della popolazione è essenziale.

In conclusione, tre caratteristiche principali sono state associate alla longevità in questo studio: il mantenimento del sonno a onde lente negli individui anziani rispetto agli adulti più anziani, l'esistenza di modelli di sonno rigorosamente regolari tra gli individui anziani e la presenza di un profilo lipidico favorevole in questi individui. Inoltre, sono state descritte le firme dell'EEG del sonno nel cervello degli anziani. Questi risultati supportano il ruolo del sonno e del controllo del metabolismo lipidico nel mantenimento della longevità negli esseri umani.

8 - I FATTORI PSICO-COMPORTAMENTALI SONO RESPONSABILI DELLA LONGEVITÀ?

Tratto e tradotto da

Fernández-Ballesteros R e Sánchez-Izquierdo M (2019) *Are*

Psycho-Behavioral Factors Accounting for Longevity? Front. Psychol. 10:2516.

doi: [10.3389/fpsyg.2019.02516](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02516)



Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

L'obiettivo generale di questo articolo è quello di rivedere criticamente lo stato dell'arte per quanto riguarda gli attuali fattori che spiegano l'invecchiamento, la longevità e la longevità di successo. La maggior parte degli autori usa due costrutti principali per spiegare la longevità: componenti genetiche o intrinseche e fattori ambientali o estrinseci. Questa classificazione presenta dei grossi difetti: (i) da un punto di vista epigenetico, una classificazione così polare potrebbe portare a idee sbagliate, poiché entrambi i fattori sono interdipendenti attraverso interazioni che durano tutta la vita. (ii) Non ci sono specifiche riguardo a questi fattori "ambientali", che comprendono un'ampia eterogeneità di condizioni (aspetti fisici, economici, sociali e culturali, nonché comportamentali come lo stile di vita) ma che non includono condizioni personali, come le caratteristiche psicologiche. La revisione del nuovo paradigma chiamato invecchiamento di successo produce un vasto insieme di fattori psico-comportamentali e, sebbene siano stati sviluppati indici di popolazione come la *Disability Free Life Expectancy* (DFLE) o la *Healthy Life expectancy* (HLE), gli autori non prendono in considerazione la longevità sana o di successo come potenziale prolungamento del nuovo paradigma dell'invecchiamento attivo o di successo. Esiste un'ampia letteratura di ricerca che sostiene l'importanza dei fattori

psico-comportamentali (PB) che intervengono nelle modalità di invecchiamento, in particolare l'intelligenza e il funzionamento cognitivo, le emozioni positive e il controllo sul mondo esterno, i tratti della personalità, le condizioni psicosociali, fisiche e gli stili di vita, tutti associati all'invecchiamento attivo, alla salute, alla longevità e alla sopravvivenza. L'importanza di questi fattori per la longevità e la longevità di successo deve essere presa in considerazione come una questione di studio in gerontologia.

1. IL PROBLEMA: VERSO L'AUMENTO DELL'INVECCHIAMENTO

Dalla metà del XIX secolo, l'aspettativa di vita è aumentata rapidamente; secondo Riley (2005), nella regione europea nel 1850 l'aspettativa di vita alla nascita (LE) era di 36,3 anni, mentre nel 2001 era di 76,8, cioè il doppio. Gli esperti ritengono che questo fenomeno sia il risultato di un calo della mortalità, non solo alla nascita ma (dalla metà del XX secolo) a tutte le età.

Forse la percezione più evidente dei cambiamenti relativi alla longevità viene dalle curve di sopravvivenza di Roser (2018), che traccia le curve di sopravvivenza per gli individui nati in momenti diversi e utilizza le tavole di vita delle coorti; questo sembra essere un buon test dell'ipotesi di Fries (v: Fries, 1980; Fries e Crapo, 1981) sull'ipotesi della *compressione* della morbidità attraverso la *rettangolarizzazione* delle curve di sopravvivenza; in altre parole, mentre meno del 50% delle persone nate nel 1851 viveva oltre i 50 anni, oggi più del 95% può aspettarsi di vivere più di 50 anni (vedi Figura 1).

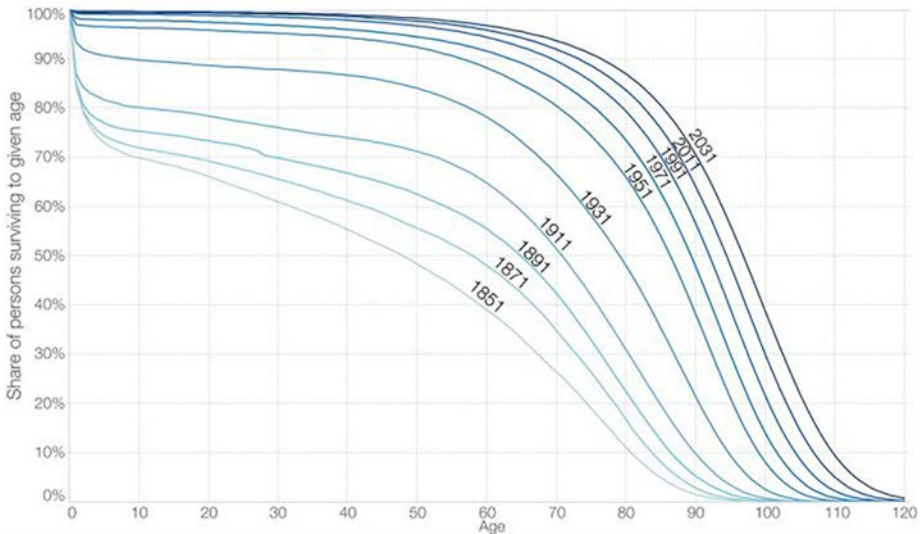


Figura 1. Percentuale di persone che sopravvivono a età successive per i nati dal 1851 al 2031, Inghilterra e Galles. Ufficio per le statistiche nazionali (ONS). I dati sull'aspettativa di vita non sono disponibili per il Regno Unito prima del 1951; per le serie storiche più lunghe sono stati utilizzati i dati di Inghilterra e Galles. La visualizzazione interattiva dei dati è disponibile su [OurWorldinData.org](https://ourworldindata.org). Qui si trovano i dati grezzi e altre visualizzazioni su questo argomento. Concesso in licenza CC-BY-SA dall'autore Max Roser.

L'aumento della sopravvivenza significa un aumento della popolazione, ma per i prossimi decenni implica anche un aumento del numero dei molto anziani, cioè quelli con più di 80 e 90 anni. Nel 2015, l'Europa aveva la popolazione più anziana, con persone di 80 anni o più che rappresentavano quasi una persona su cinque di quelle di 60 anni o più nella regione. Secondo le proiezioni, la percentuale di popolazione di 80 anni o più supererà il 25% entro il 2040, ed entro il 2050 i più anziani dovrebbero rappresentare il 29% delle persone anziane nei Paesi europei. Ma non è tutto: studiando la popolazione anziana in Europa, Robine e Saito, 2009, hanno riportato che il numero di centenari è aumentato di 1,4 volte nel periodo tra il 1946 e il 1956, di 1,7 volte tra il 1956 e il 1966 e di 1,9 volte nei quattro

decenni a partire dal 1966. Hanno concluso che questo sviluppo “dimostra che i centenari non sono persone eccezionali [...]”. Ci sono stati almeno 235 centenari uomini e 1.098 donne nei 14 Paesi di questo gruppo” (vedi Figura 2). A livello mondiale, il numero di centenari nel 2010 era di 350.000 e le proiezioni del Dipartimento degli Affari Economici e Sociali delle Nazioni Unite (2016) stimano che entro il 2050 sarà 10 volte superiore, arrivando a 3.676.000.

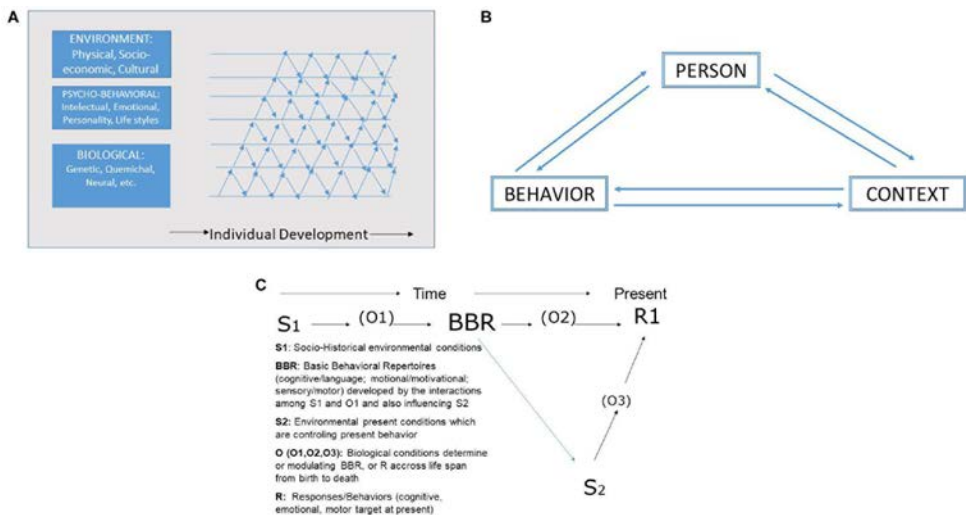


Figura 2. (A) Il quadro probabilistico-epigenetico (modificato da Gottlieb, 1991). Ristampato con l'autorizzazione del titolare del copyright. Copyright by American Psychological Association. (B) Teoria del determinismo reciproco. La persona, il suo comportamento e il contesto si influenzano reciprocamente (determinazione reciproca) (modificata da Bandura, 1978). Ristampato con il permesso del titolare del copyright. Copyright by American Psychological Association. (C) Ambiente, organismo, repertori comportamentali di base (BBR) e interazioni tra comportamenti nel ciclo di vita (modificato da Fernández-Ballesteros e Staats, 1992). Ristampato con l'autorizzazione del titolare del copyright. Copyright by Advances in Behavior Research an Therapy.

In sintesi, ci stiamo rapidamente avvicinando a un mondo nuovo e affascinante in cui coorti più anziane rendono sempre più vecchia la nostra società. Data la rettangolarizzazione della curva di sopravvivenza e la compressione della morbidità con la

posticipazione della malattia e della disabilità, dobbiamo considerare che gli anziani o i molto anziani rappresentano una minaccia sia per l'individuo che per la società, perché la probabilità di malattia e disabilità continua a essere associata all'età. L'approccio biomedico è senza dubbio efficace nel migliorare questa situazione grazie all'applicazione di biotecnologie innovative, che alimentano un intenso dibattito sulla possibilità di posticipare l'invecchiamento e alimentano l'entusiasmo dell'opinione pubblica. Questo nuovo mondo può essere considerato una sfida per la società e per l'individuo, che richiede tutte le nostre capacità di risoluzione dei problemi per invecchiare in modo sano, attivo, produttivo e vitale. È vero che negli ultimi decenni è stato sviluppato un nuovo paradigma di invecchiamento di successo (per una rassegna, si veda Fernández-Ballesteros et al., 2019), ma si sa molto poco sul contributo relativo delle diverse condizioni di vita, come i fattori biologici, socio-economici, ambientali, ecc.

Questo articolo, come prolungamento della dissertazione di Fernández-Ballesteros (2017) all'Accademia Spagnola di Psicologia, si propone di presentare lo stato dell'arte sui fattori che determinano l'invecchiamento e la longevità, concentrandosi sui fattori psico-comportamentali (PB). La sezione successiva è incentrata sulla classificazione polare "Determinanti intrinseci ed estrinseci dell'invecchiamento", ed evidenzia diverse condizioni che devono essere considerate. La sezione "Il processo di interazione dell'invecchiamento" descrive l'assenza di ricerche sulla misura in cui le condizioni bio-psico-comportamentali e socio-culturali contribuiscono alla variazione della longevità o della sopravvivenza in buona salute. Gli autori di studi longitudinali, multicoorte e familiari concludono che mai prima d'ora così tante persone hanno raggiunto l'età avanzata con una così buona salute, portando all'emergere del "nuovo paradigma dell'invecchiamento sano, di successo, attivo e produttivo", anche detto "invecchiare bene". In questa sezione gli autori esaminano questo nuovo paradigma e la relazione tra la varianza relativa della longevità e/o della longevità "positiva" e i fattori di intervento psicocomportamentali. La sezione finale, "Fattori psico-compor-

tamentali associati alla salute e alla sopravvivenza”, introduce l'importanza dei fattori psico-comportamentali che influenzano la salute e la sopravvivenza. Questa sezione contiene anche le “Osservazioni conclusive”.

2. DETERMINANTI INTRINSECI ED ESTRINSECI DELL'INVECCHIAMENTO

Biodemografi, biologi, sociologi, gerontologi e altri esperti di invecchiamento attribuiscono il 20-25% della longevità a componenti genetiche e il 75-80% a fattori ambientali. A questo proposito emergono due difetti principali: (1) i fattori genetici e ambientali non sono indipendenti, ma interattivi; (2) sono state trascurate le interrelazioni dinamiche tra questi processi, tenendo conto dei costanti cambiamenti socio-storici, interindividuali e intrapersonali che si verificano nel corso del ciclo di vita a seconda della fase di vita di una determinata società e, infine, (3) le condizioni ambientali sono un insieme misto che comprende aspetti fisici, economici, sociali e culturali accanto alle *condizioni personali*, che includono caratteristiche comportamentali (come gli stili di vita) ma anche psicologiche (si veda la sezione “Fattori psico-comportamentali associati alla salute e alla sopravvivenza”); occorre chiedersi se ogni condizione personale sia una circostanza ambientale e rispetto a chi, ad esempio l'individuo portatore di questi fattori interni o genetici. Quindi, mentre le condizioni socio-ambientali e personali devono essere considerate separatamente ma anche in interazione, il loro contributo relativo rimane sconosciuto; e, cosa forse più importante, questo problema è stato trascurato non solo dalle diverse discipline coinvolte, ma anche dalla psicologia e dagli psicologi.

Nonostante questi difetti, nel tentativo di spiegare *perché* alcune persone vivono più a lungo e in modo più sano di altre, sono stati presi in considerazione due costrutti principali: le componenti *genetiche* o *intrinseche* (cioè biomediche) e i fattori *ambientali* o *estrinseci*, entrambi oggetto dell'interesse della ricer-

ca e dell'investimento in studi empirici. Da un punto di vista epigenetico, ci limitiamo a segnalare che questa classificazione polare potrebbe portare a *idee sbagliate* nel campo, poiché *entrambi i fattori sono interdipendenti*: in altre parole, i fattori intrinseci o genetici sono in qualche misura influenzati dalle condizioni estrinseche o ambientali, e le seconde potrebbero essere parzialmente spiegate dai primi. Pertanto, il tentativo di quantificare il contributo di questi due tipi di fattori - che non si escludono a vicenda - alle differenze individuali nell'invecchiamento, nella sopravvivenza e nella longevità, senza prendere in considerazione le loro interazioni reciproche, potrebbe essere considerato un difetto epistemologico e metodologico da riconoscere e considerare criticamente.

Sono molti gli studi che cercano di elencare i più importanti determinanti, sia *genetici* che *ambientali*, intesi come predittori di longevità nei Paesi industrializzati, e questa distinzione vale tuttora. Descriviamo solo il progetto europeo GEHA (Skytthea et al., 2011), avviato con l'obiettivo di identificare i geni coinvolti nell'invecchiamento sano e nella longevità (attraverso 2.500 coppie di fratelli di 90 anni). Il progetto GEHA rappresenta quindi una fonte unica nella ricerca di geni legati all'invecchiamento sano e alla longevità. Da questo progetto sono emersi diversi risultati interessanti, come quelli riscontrati da Cevenini et al. (2014): assenza di deterioramento cognitivo e disabilità fisica, alti punteggi di forza di presa della mano e valori di indice di massa corporea (BMI), salute "eccellente/buona" auto-riferita, alti livelli di emoglobina e colesterolo totale e bassi livelli di creatinina; questo, quindi, è il primo precursore del nostro progetto.

In un passo avanti rispetto a questi studi genetici, e considerando le influenze sulla longevità in interazione con i fattori dello stile di vita (comportamentali), risultati interessanti sono riportati da Lindahl-Jacobsen e Christensen (2019), i quali concludono che *"la crescente evidenza che l'ambiente interagisce con i geni per alterare i loro effetti causali rende l'integrazione dei fattori ambientali nell'esplorazione dei geni associati alla longevità una componente chiave per comprendere i meccanismi dell'invecchiamento"* (p 10). È

importante sottolineare che si tratta di un'eccezione; ci sono pochissimi studi che tengono conto dei fattori PB da una prospettiva biodemografica e che analizzano i dati relativi al contributo di G ed E, compresi i fattori PB di longevità e sopravvivenza e le interazioni tra tutti questi fattori lungo l'arco della vita. Sembra che questo possa derivare dal fatto che le scienze biomediche più antiche, così consolidate nel campo dell'invecchiamento, abbiano trascurato gli stimoli della psicologia più recente.

Inoltre, come accennato in precedenza, le differenze individuali nei fattori psicologici (come le caratteristiche della personalità e l'intelligenza) sono spiegate dalla genetica; quindi, come affermato da Vaupel et al. (1998), "il 20-25% della variazione nella *durata della vita adulta* può essere attribuito alla variazione genetica tra gli individui; l'ereditabilità della durata della vita è modesta per diverse altre specie. La possibilità che i polimorfismi giochino un ruolo crescente con l'età è supportata dall'evidenza di un aumento con l'età della componente genetica della variazione delle *capacità cognitive e fisiche*" (Vaupel et al., 1998 p. 859, corsivo aggiunto). Questa ipotesi non è stata ancora testata, ma è sostenuta da McGue et al. (2014), che hanno suggerito che lo strumento più potente per indagare la natura delle associazioni tra psicologia ed esiti dell'invecchiamento è uno studio sui gemelli (monozigoti -MZ- e dizigoti -DZ), e raccomandano anche l'uso di serie di database disponibili sia di studi longitudinali sull'invecchiamento che di studi di valutazione della promozione dell'invecchiamento attivo.

In sintesi, si può affermare che, poiché i fattori psicologici e comportamentali hanno basi interattive genetiche e ambientali, la ricerca su questo tema (1) deve prendere in considerazione la varianza rappresentata dalle interazioni tra PB [*personal behavior*, attitudine personale] e condizioni genetiche e ambientali per la longevità e tentare di comprendere queste interazioni nelle diverse fasi della vita; (2) deve superare la categorizzazione riduzionista di fattori intrinseci/genetici vs. estrinseci/ambientali introducendo le condizioni psico-comportamentali come circostanze personali che collegano la sperimentazione di nuovi modelli

completi attraverso i risultati ottenuti; infine, (3) deve incorporare i risultati quantitativi e qualitativi di studi longitudinali sui gemelli e sull'invecchiamento, nonché di ricerche trasversali, di coorte e di intervento sperimentale. Le banche dati sono ora facilmente disponibili e i big data consentono analisi più sofisticate; quindi la comunità scientifica interdisciplinare, compresi gli psicologi, è chiamata a contribuire a questa impresa.

3. IL PROCESSO DI INTERAZIONE NELL'INVECCHIAMENTO

L'essere umano è un'entità bio-psico-culturale, un agente attivo che costruisce se stesso lungo l'arco della vita interagendo con un mondo attivo e attraverso un processo continuo e dinamico (Staats, 1975; Gould, 1981; Bandura, 1986). Le differenze intra-individuali e inter-individuali solitamente attribuite all'età non sono dovute esclusivamente ad essa, ma anche al processo continuo e dinamico attraverso il quale l'individuo - come organismo biologico e le sue condizioni comportamentali e psicologiche - interagisce con fattori esterni come quelli socio-culturali, economici, ambientali, ecc. Durante il processo di invecchiamento, ciò che l'essere umano fa, pensa e sente e il modo in cui interagisce con l'ambiente e con le circostanze storiche sono determinanti per l'invecchiamento.

Come ha sottolineato Birren (1996), la scienza della gerontologia è principalmente dedicata allo studio multidisciplinare dell'invecchiamento, dell'età e degli anziani; pertanto, anche il soggetto scientifico della gerontologia abbraccia l'invecchiamento primario (dovuto all'età) e secondario (dovuto alle malattie) e le loro differenze individuali, nonché il processo di invecchiamento stesso e le persone anziane. Questa diversità nell'oggetto di studio ha influenzato una certa parzialità negli argomenti selezionati: gli autori che studiano il processo di "invecchiamento" enfatizzano cambiamenti intraindividuali piuttosto piccoli; gli autori che studiano le differenze tra gruppi di "età" mirano alle differenze interindividuali attribuite all'età; infine, gli autori

che studiano “gli anziani” si dedicano a evidenziare le malattie, le menomazioni e il bisogno di assistenza, concentrandosi quindi sulla menomazione e sulla sofferenza durante il processo di invecchiamento. Birren sottolinea anche la multidisciplinarietà come la caratteristica più rilevante dello studio dell’invecchiamento e, quindi, della gerontologia, cioè sostiene che l’invecchiamento, l’età e gli anziani debbano essere studiati da una prospettiva bio-psico-sociale e non possano essere ridotti a una sola delle discipline coinvolte. Si può quindi concludere che questo riduzionismo biomedico, psicologico o sociale non può essere adottato dall’intero campo di studi.

D’altra parte, la questione non si riferisce solo alla visione specifica da diverse prospettive teoriche, ma anche dal punto di vista dell’oggetto della conoscenza: *il processo dinamico dell’invecchiamento*. Quindi, come ha sottolineato Gould (1981), il funzionamento psicosociale non può essere considerato secondo gli stessi principi che guidano lo studio degli organismi come entità biologiche; il funzionamento umano è determinato anche dal contesto socioculturale. Tuttavia, seguendo Gottlieb e la teoria epigenetica, l’attività genetica e neurale interagisce con l’ambiente e le condizioni comportamentali secondo le stesse linee suggerite da Bandura (1986) nella sua teoria socio-cognitiva e sviluppate da Staats (1975) nel suo modello di comportamentismo paradigmatico, come mostrato nelle figure 2A,B.

A sostegno del primo dato, ad esempio, Lindahl-Jacobsen e Christensen (2019) hanno verificato l’importanza del ciclo di vita sugli effetti dei geni (ad esempio, APOE) e degli stili di vita a seconda del particolare periodo del ciclo di vita, come era stato precedentemente notato. Ciò segue Bandura (1986), che nella sua teoria socio-cognitiva ha affermato che il funzionamento psicologico è determinato dalle interazioni reciproche tra la persona (comprese le sue condizioni biologiche), i suoi comportamenti e il contesto socio-culturale. Ciò segue anche Staats (1975), che nella sua teoria comportamentista paradigmatica sostiene che un dato comportamento attuale può essere spiegato attraverso un processo che dura tutta la vita, in cui le condizioni

ambientali storiche (E1), interagendo con l'organismo (O1) nel suo senso biologico, generano un repertorio comportamentale di base (BBR); questi BBR interagiscono ulteriormente con le condizioni ambientali attuali (E2) e con le circostanze biologiche attuali (O2 e O3), determinando così il comportamento attuale. Queste relazioni possono variare in diverse fasi del corso della vita, costituendo così un'equazione vitale e unica che riflette il fatto che in ogni momento gli individui stanno cercando di affrontare e dare risposte adattive a una varietà di circostanze della vita. Ad esempio, durante l'infanzia e l'adolescenza, la posizione socio-economica della famiglia è molto importante per lo sviluppo (cognitivo-linguistico, sensomotorio o emotivo-motivazionale dei repertori comportamentali), mentre in età adulta il quoziente intellettivo, la personalità, le preferenze, gli stili di coping, ecc. saranno molto più importanti delle circostanze sociali ed economiche della famiglia. Quindi, come hanno sottolineato Bandura, Staats e altri autori interazionisti, la persona (e le sue caratteristiche biologiche e BBR) interagisce con le sue condizioni socioculturali, e i comportamenti dell'individuo possono persino influenzare le circostanze organismiche e ambientali.

In sintesi, il semplice concetto di "età", il processo di invecchiamento o le differenze individuali nel modo in cui una data persona in una data società invecchia sono fenomeni bio-psico-sociali che tengono conto della natura interattiva di tali condizioni. Il processo di invecchiamento non può essere ridotto a condizioni biomediche, ma nemmeno a condizioni socioculturali o comportamentali. Per studiare se le condizioni biologiche, psicocomportamentali e socioculturali contribuiscono alla variazione della longevità o della sopravvivenza in buona salute, è necessario considerarne l'interazione lungo l'arco della vita; tuttavia, questo prerequisito è attualmente quasi del tutto assente nelle ricerche che cercano di spiegare la longevità e la sopravvivenza, il che ci ricorda André Gide: "Tutto è già stato detto, ma poiché nessuno ci ascolta dobbiamo continuare a tornare indietro e ricominciare da capo".

4. IL NUOVO PARADIGMA DELL'INVECCHIAMENTO SANO, DI SUCCESSO, ATTIVO E PRODUTTIVO, OVVERO "INVECCHIARE BENE"

Come risultato dello sviluppo umano e sociale – e qui includiamo i progressi della tecnologia biomedica e della comunicazione, l'istruzione obbligatoria, l'assistenza sanitaria universale, l'igiene e altre politiche pubbliche – la durata della vita umana è aumentata in tutto il mondo durante il XIX e il XX secolo fino ad oggi; nei Paesi sviluppati, l'aspettativa di vita alla nascita è addirittura raddoppiata, aumentando a un tasso costante di 2-3 mesi all'anno, il che suggerisce un nuovo panorama: non conoscere il limite della vita umana (Vaupel, 1997). Inoltre, a partire dalla terza parte del XX secolo, il tasso di fertilità è diminuito in tutto il mondo fino a raggiungere il livello di sostituzione nella maggior parte dei Paesi sviluppati. Questi due cambiamenti demografici hanno prodotto un forte aumento degli anziani sia in termini assoluti che relativi in tutto il mondo e questo può essere considerato l'antefatto dell'*invecchiamento della popolazione*: alla fine del XX secolo è la fascia di età più anziana (quella superiore agli 80-90 anni) a crescere più rapidamente. Pertanto, l'invecchiamento della popolazione e la crescita dell'invecchiamento possono essere considerati una delle più importanti rivoluzioni demografiche della storia umana.

Poiché la scienza è *accumulativa* e *storica*, le nuove scoperte su un argomento oggetto di studio scientifico possono cambiarne la concettualizzazione. Da un punto di vista individuale, un uomo o una donna di 70 anni nati nel primo terzo del XX secolo con un'aspettativa di vita alla nascita di circa 50 anni oggi non solo ha un'alta probabilità di vivere più a lungo dei suoi genitori, ma anche di vivere più a lungo in condizioni bio-psico-sociali migliori. I dati provenienti da tutte le discipline che convergono nella gerontologia, come i risultati di studi longitudinali, multicohorte e familiari (cfr. Vaupel et al., 1998; Schaie, 2005a, b; Christensen et al., 2009) spingono gli autori a concludere che mai prima d'ora così tante persone hanno raggiunto l'età avanzata in condi-

zioni di salute così buone. In sintesi, questi cambiamenti da un punto di vista demografico e individuale supportano l'esistenza di una nuova prospettiva nello studio dell'invecchiamento, dell'età e degli anziani.

Se ci basiamo sull'evidenza, è negli ultimi decenni del XX secolo che è iniziato il cosiddetto "nuovo paradigma" o "rivoluzione" nel campo della ricerca sull'invecchiamento e, in senso lato, nella gerontologia; si tratta di una visione positiva. I pionieri di questo nuovo paradigma sono autori provenienti da diverse discipline gerontologiche, cioè dai campi della biomedicina e delle scienze sociali, come Fries e Crapo (1981), Rowe e Kahn (1987), Fries (1989) o Baltes e Baltes (1990).

Il nuovo paradigma si basa su tre presupposti teorici principali: (1) l'ampia variabilità delle forme di invecchiamento testate nella maggior parte dei parametri dell'invecchiamento (ad esempio, Baltes e Smith, 2003) (2) la plasticità dell'organismo umano, nonché la sua capacità di riserva (Stern, 2002); (3) i meccanismi di *selezione, ottimizzazione e compensazione* dell'invecchiamento nell'arco della vita, come descritto da Baltes e Baltes (1990), e infine (4) le prove empiriche di crescita *dell'invecchiamento* nell'ultimo secolo e *compressione della mortalità*, già descritte nella sezione demografica. Tutti questi esempi di progresso permettono di far emergere e sviluppare questo nuovo modello positivo di invecchiamento, che prende in considerazione diverse classificazioni verbali con un riferimento empirico molto simile (cfr. Peel et al., 2005). Questo paradigma si basa infatti su dati scientifici riguardanti la salute, la longevità e l'invecchiamento in buona salute, ma non su speculazioni sulla possibilità di sviluppare una natura umana transgenica, sulla morte della morte, sul futurismo o sul transumanesimo, prospettive proposte soprattutto dalla Singularity University.

Il nuovo paradigma qui descritto viene postulato dopo l'osservazione di diversi modi di invecchiare classificati come "abituale", "patologico" e "di successo", come ipotizzato da Rowe e Kahn (1987), discusso tra gli altri da Fries e Crapo (1981), Rowe e Kahn (1987), Baltes e Baltes (1990), Fernández-Ballesteros et

al. (2019) ed etichettato dall'OMS (2002/2012) come “invecchiamento attivo”. Questa evoluzione è stata però modificata dall'OMS (2015/2018), quando la concettualizzazione dell'*invecchiamento attivo* è stata abbandonata per tornare con un passo indietro all'*invecchiamento “sano”*, riducendolo quindi alla funzionalità, e, peggio ancora, eliminando qualsiasi riferimento ai concetti psicosociali e tornando alla ricerca di determinanti intrinseci.

Parallelamente all'emergere di questo nuovo paradigma, per misurare la durata dell'aspettativa di vita sana/non sana o funzionale/disfunzionale, sono stati sviluppati nuovi indicatori demografici (basati su diverse fonti di dati: autosegnalazioni, dati biomedici, indagini sulla disabilità), tra cui l'aspettativa di vita senza disabilità (DFLE [*disability-free life expectancy*]) e l'aspettativa di vita sana (HLE). Dopo aver esaminato l'HLE nei Paesi sviluppati e in via di sviluppo dell'OMS (2002/2012), si può stimare che l'aspettativa di vita non sana più bassa è di circa 7,3 anni (Svizzera, LE = 79,8) e quella più alta di 15,3 (Perù, LE = 72,4). In sintesi, le differenze tra i Paesi nella prevalenza di un'aspettativa di vita sana o priva di disabilità sono molto elevate, probabilmente spiegate da fattori ambientali o estrinseci alla popolazione (fattori comportamentali o ambientali); inoltre, questi nuovi indici di popolazione che sono stati sviluppati non comprendono la longevità, e quindi non possiamo rispondere alla domanda sulla misura in cui i fattori PB possono spiegare sia la longevità che la longevità di successo.

Questa visione positiva dell'invecchiamento ha adottato diverse etichette verbali: “sano” (OMS, 1997), “di successo” (Rowe e Kahn, 1987; Baltes e Baltes, 1990), “ottimale” (Palmore, 1999), “vitale” (Erikson et al., 1986), “produttivo” (Butler e Gleason, 1985), “attivo” (OMS, 2002/2012), “positivo” (Gergen e Gergen, 2001) o, semplicemente, “invecchiare bene” (Fries, 1989) o “vita buona” (Bearon, 1996). È importante sottolineare che tutti questi termini sono usati in modo quasi intercambiabile dagli esperti (ad esempio, Peel et al., 2005; Depp e Jeste, 2006). Tuttavia, recentemente Fernández-Ballesteros (2019) ha cercato

di distinguere i termini tecnici verbali più frequentemente utilizzati (invecchiamento sano, di successo, attivo e produttivo) in base ai quattro domini più comunemente citati nelle definizioni degli autori: *Salute e attività della vita quotidiana (ADL)*; *elevato funzionamento fisico e cognitivo*; *Affetto e controllo positivo* e *Partecipazione e impegno sociale*. Pertanto, come mostrato nella Figura 3, questi “termini correlati” possono essere caratterizzati o ridotti a uno o più domini di definizione. L'*invecchiamento sano*, ad esempio, potrebbe essere definito da uno solo di questi domini: la salute e funzionalità (OMS, 2015/2018), mentre l'*invecchiamento produttivo* si riduce alla partecipazione e al coinvolgimento sociale (Butler e Gleason, 1985). Inoltre, l'*invecchiamento di successo* è definito da tre domini secondo la definizione di Rowe e Khan (salute e funzionalità, competenze fisiche e cognitive e partecipazione sociale e impegno (senza includere gli affetti positivi e il controllo) o dai quattro domini, se sono inclusi gli affetti e il controllo, riprendendo la definizione di invecchiamento di successo di Baltes e Baltes (1990) o Carstensen et al. (2011), o l'*invecchiamento attivo* come definito dalla maggior parte degli autori del settore (Fernández-Ballesteros, 2019, p. 17).

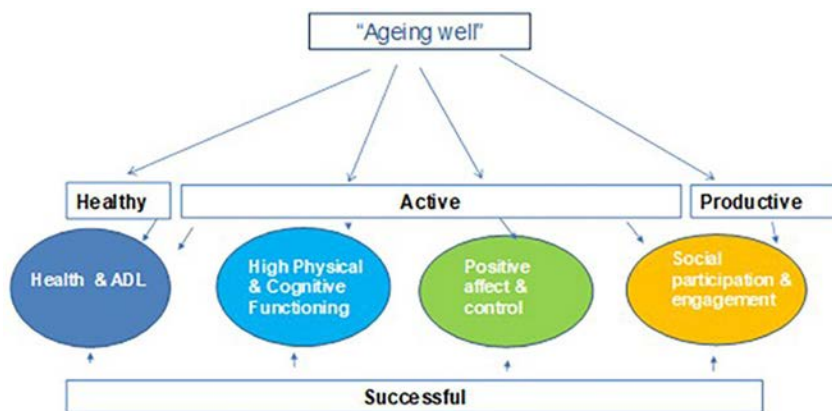


Figura 3. Modello dei quattro domini del buon invecchiamento (modificato da Fernández-Ballesteros, 2019). Ristampato con l'autorizzazione del titolare del copyright. Copyright by Cambridge University Press.

Va sottolineato che questo modello a quattro fattori è stato testato con un'analisi fattoriale di conferma utilizzando due database di due studi (diversi campioni, diverse variabili, valutate con diversi metodi), ottenendo in modo indipendente questo modello psicocomportamentale a quattro domini: salute e funzionalità, forma fisica e cognitiva, affetti e controllo e partecipazione sociale e impegno (Fernández-Ballesteros et al., 2013; Figura 3).

Inoltre, questo modello a quattro domini è stato supportato negli ultimi decenni da dati sperimentali provenienti da programmi di intervento psicosociale. Pertanto, al fine di aumentare l'invecchiamento attivo o di successo, sono stati sviluppati diversi programmi di intervento, la maggior parte testati da ricercatori e accademici, mentre le organizzazioni nazionali e internazionali hanno pianificato sforzi politici a diversi livelli. Caprara e Mendoza (2019) hanno recentemente passato in rassegna i programmi testati finora, sottolineando come quelli più multidimensionali e che tengono conto di azioni psicocomportamentali abbiano dato risultati migliori.

In sintesi, la valutazione degli esiti dei programmi di invecchiamento di successo non ha incluso la sopravvivenza o la "sopravvivenza positiva" e non ci sono risultati sulla varianza relativa della longevità e/o della longevità "positiva" dovuta a fattori di intervento psico-comportamentali (cosiddetti "ambientali"). Inoltre, pochissime ricerche su gemelli, studi longitudinali, trasversali, di coorte, familiari o di intervento sull'invecchiamento e sulla ricerca sugli esiti dell'invecchiamento di successo hanno fornito tali informazioni. Di conseguenza, presentiamo solo i risultati positivi relativi all'importanza dei fattori PB che influenzano la salute e la sopravvivenza, che possono sostenere le nostre ipotesi di base.

5. FATTORI PSICO-COMPORTAMENTALI ASSOCIATI ALLA SALUTE E ALLA SOPRAVVIVENZA

Sebbene il nostro gruppo di ricerca e il laboratorio siano dedicati al campo dell'invecchiamento e della psicologia, negli ultimi 30 anni la maggior parte dei nostri progetti di ricerca ha riguardato gli effetti dell'età sul comportamento e sul funzionamento psicologico (si veda, ad esempio, Fernández-Ballesteros et al., 2004). Abbiamo raggiunto quindi l'ipotesi che le caratteristiche psico-comportamentali abbiano un valore causale nell'arco della vita individuale, analogamente al modo in cui, nel corso della storia umana, le interazioni tra comportamento umano e attributi psicologici sono associate allo sviluppo umano, sociale ed economico. Questo è un buon esempio della necessità di considerare tali interazioni con altri fattori bio-ambientali e psicologici (ad esempio, Fernández-Ballesteros e De Juan-Espinosa, 2000) e la loro potenziale influenza sull'aspettativa di vita e sulla longevità nel corso del XX secolo.

5.1 INTELLIGENZA

Partendo da una delle caratteristiche psicologiche più importanti, l'intelligenza umana (abilità mentali, competenze, funzionamento cognitivo), la Figura 4 mostra alcune invenzioni della mente umana nel corso della storia, nonché l'evoluzione della longevità, a partire dal 1850 fino a oggi, e le Figure parallele mostrano l'aumento delle misure di intelligenza.

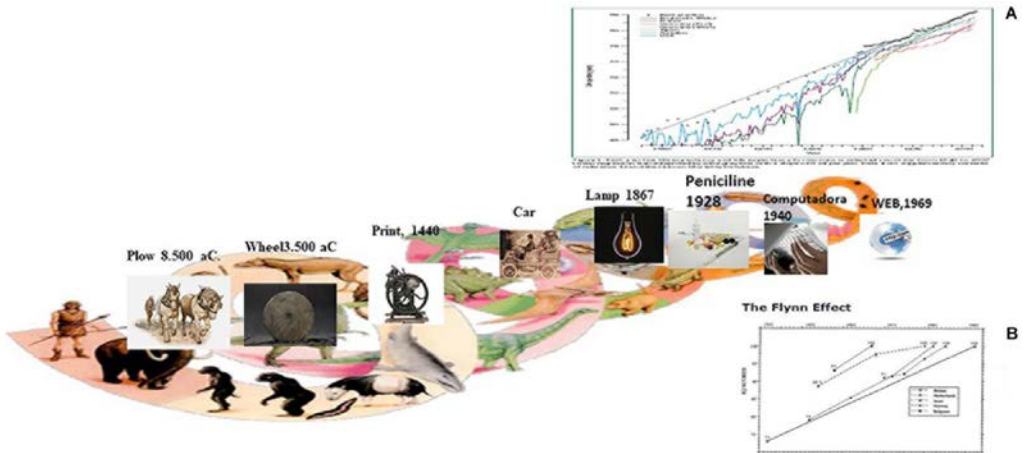


Figura 4. Traguardi della mente umana nella storia e, dal 1850, aumento della longevità e delle funzioni cognitive. Ristampato con l'autorizzazione dei titolari del copyright. (A) Ristampato da *The Lancet*, 374(9696), Christensen et al. (2009) *Ageing populations: the challenges ahead*, 1196-1208, 2009. Con il permesso di Elsevier. (B) Ristampato con il permesso del titolare del copyright. Ristampato da *American Psychological Association*, Neisser, U. (Ed.). (1998). La curva ascendente: Guadagni a lungo termine nel QI e nelle misure correlate.

Questa illustrazione combinata mostra alcuni traguardi della mente umana nel corso della storia: l'aratro (8500 a.C.), la ruota (3500 a.C.), la stampa (1440), l'automobile (1885), la lampada (1897), gli antibiotici (1928), il computer (1940), il web (1960), lo smartphone (1992). Tutte queste invenzioni potrebbero essere considerate prodotti della filogenesi umana nelle interazioni bio/psico/socio/ambientali, nonché degli sviluppi socio-economici e tecnologici e, da un certo punto in poi, dell'aumento dell'aspettativa di vita. Come possiamo vedere, l'aspettativa di vita dal 1850 al 2005 (vedi A) segue un andamento molto simile a quello della crescita del quoziente intellettivo (1910-1990), il cosiddetto effetto Flynn, in diversi Paesi nella seconda metà del XX secolo (1942-1992) (vedi B), così come i dati in continua crescita sul ragionamento, la velocità di elaborazione e le attitudini spaziali del Seattle Longitudinal Study (studio di coorte)

di Schaie (2005a), che mostra anche gli effetti dei cambiamenti nell'istruzione.

Da questa panoramica storica, si possono trarre le seguenti conclusioni: (1) nei disegni trasversali è stato osservato un aumento dei punteggi ottenuti dai test di intelligenza, noto come effetto Flynn, in diversi Paesi e con diversi strumenti di misurazione; (2) fin dall'inizio degli studi longitudinali sull'invecchiamento è stato evidenziato che i partecipanti con punteggi più bassi nel funzionamento intellettuale muoiono prima di quelli con misure di intelligenza più elevate; (3) molte abilità mentali primarie vengono migliorate, così che le coorti più giovani ottengono punteggi più alti in una serie di caratteristiche mentali.

Sebbene vi siano stati alcuni studi pionieristici, è solo nell'ultimo decennio del secolo scorso che le pubblicazioni hanno iniziato a sottolineare l'importanza delle misure precoci di intelligenza come fattori di rischio e anche predittori di mortalità (O'Toole, 1990; O'Toole e Stankov, 1996; Snowdon et al., 1996, 1999). L'associazione tra intelligenza e attitudini con i parametri dell'invecchiamento è stata anche informata dal nuovo approccio all'intelligenza chiamato *epidemiologia cognitiva*, proposto da Lubinski e Humphreys nel 1997 (vedi Deary, 2010) e definito come il campo di ricerca che esamina le associazioni tra i punteggi dei test di intelligenza e la salute, la morbilità e la mortalità (vedi: Gottfredson e Deary, 2004; Batty et al., 2007; Deary et al., 2009). Questo approccio è all'origine delle seguenti osservazioni e conclusioni: (1) Come è noto, la parola "intelligenza" deriva dal latino *inteligere* (composto da *intus*: "tra" e *legere*: "scegliere"), quindi l'intelligenza potrebbe essere definita come la descrizione di *chi sa scegliere*. (2) Implica una capacità generale, *l'abilità di ragionare, pianificare, risolvere problemi, pensare in modo astratto, comprendere idee complesse, apprendere rapidamente e imparare dall'esperienza*. (3) In altre parole, la *persona intelligente* è quella che, in una determinata situazione, *seleziona le alternative più appropriate per fornire una soluzione soddisfacente*. (4) Si tratta di una variabile psicologica che deve aver svolto un ruolo straordinario nel pro-

cesso di ominazione e filogenesi e che deve essere stata coinvolta negli sviluppi degli ultimi 100 anni.

I dati cumulativi sui test di intelligenza e sulle attitudini nei test standardizzati sono molto coerenti e mostrano un'associazione inversa con tutte le cause di rischio di morte nell'infanzia e nell'età adulta; in altre parole, punteggi elevati nel funzionamento intellettuale sembrano essere protettivi contro le malattie e la mortalità. Una sintesi della conferma scientifica è apparsa su *Scientific American* (vedi Hambrick, 2015).

Calvin et al. (2011) hanno condotto meta-analisi di termini relativi alle abilità cognitive e intellettuali ("*Aptitude or Cognition*" o "*Cognitive function*" o "*Cognitive ability*" o "*Cognitive characteristics*" o "*Cognitive style*" o "*intellectual ability*" o "*Intelligence measures*" o "*Intelligence quotient*" o "*Intelligence test*" o "*Intelligence*" o "*IQ or Language test*" o "*Memory*" o "*Mental ability*" o "*Mental capacity*" o "*problem-solving*" o "*Problem solving*" o "*Psychological performance*" o "*Psychometrics*") in EMBASE, MEDLINE e PSYCHINFO, ha incluso 16 studi non correlati, comprendenti 22.453 decessi tra 1.107.022 partecipanti. I risultati della meta-analisi hanno mostrato che un vantaggio di 1 deviazione standard (SD) nei punteggi dei test cognitivi era associato a un rischio di morte inferiore del 24% (intervallo di confidenza al 95% 23-25), durante un follow-up da 17 a 69 anni. Il bias di pubblicazione è stato minimo (intercetta di Egger = 0,10, $P = 0,81$) e l'associazione intelligenza-mortalità è risultata simile per uomini e donne. Il controllo per il SES adulto e per l'istruzione ha attenuato gli *hazard ratio* intelligenza-mortalità rispettivamente del 34 e del 54%, per cui gli autori concludono che il SES non sembra influenzare l'associazione intelligenza-mortalità.

Gottfredson (2004), Gottfredson e Deary (2004) e Deary (2009) hanno proposto tre potenziali argomenti per spiegare l'associazione tra intelligenza, salute e longevità: (1) potrebbe rappresentare un indicatore dell'"integrità" generale dell'organismo; (2) potrebbe essere una base essenziale per il livello educativo e professionale, e quindi socio-economico; (3) potrebbe essere la base per le BBR per i comportamenti sani; e tutto questo con

un background genetico condiviso. Batty et al. (2007) propongono un modello di influenze sul QI pre-morboso e sui potenziali percorsi che collegano il QI pre-morboso con la mortalità successiva: gli autori evidenziano quattro potenziali variabili confondenti: svantaggio socioeconomico, peso alla nascita, intelligenza dei genitori e malattie somatiche/psichiatriche. E cinque meccanismi che possono spiegare come un'intelligenza più elevata nei primi anni di vita (misurata dal QI) possa essere protettiva contro la mortalità prematura: attraverso un vantaggio socioeconomico da adulti, una migliore prevenzione di malattie/infortuni, una migliore gestione di malattie/infortuni, una riduzione delle malattie psichiatriche e della "integrità del sistema corporeo".

Passiamo alle emozioni e agli affetti come secondo campo di studio della psicologia e della salute.

5.2 EMOZIONI E AFFETTI

Tra le emozioni, il costrutto psicologico più importante è l'*affezione negativa* (ansia, depressione, ostilità e stress) (Watson e Clark, 1984; Hu e Gruber, 2008; Carstensen et al., 2011; Diehl et al., 2011; Ong et al., 2011; Hershfield et al., 2013), considerato un fattore di rischio di *malattia e mortalità*, che sembra rappresentare una minaccia per la salute fisica oltre a essere l'elemento essenziale della salute mentale negativa in generale. Le risorse di coping e il modo in cui gli individui le mobilitano e le utilizzano nel corso della vita per far fronte alle richieste della vita quotidiana, si presentano come elementi chiave per la salute in età avanzata. Lo stress ha molteplici effetti sul corpo, sul sistema nervoso autonomo, sui livelli ormonali e sull'attività cerebrale (Cacioppo et al., 1998); l'accumulo di stress influisce sulla salute aumentando il rischio di disturbi (Schroder et al., 2011); secondo Folkman et al. (1986) lo stress e il coping spiegano circa il 50% della varianza dei sintomi psicologici.

Ma, al contrario, in una rassegna esaustiva, Pressman e Cohen (2005) sottolineano che le affezioni positive riducono la probabilità di mortalità e sono un fattore protettivo contro gli incidenti

cerebrovascolari e l'influenza comune; inoltre, le emozioni positive sono associate a miglioramenti nei sistemi cardiovascolare, endocrino e neuroimmunitario. Ostir et al. (2004) affermano che le affezioni positive posticipano la fragilità di 7 anni. In sintesi, esiste un forte sostegno empirico al fatto che le *affezioni positive* riducano la probabilità di mortalità nelle persone anziane. Allo stesso modo, il benessere, sia nelle popolazioni sane che in quelle patologiche, esercita un ruolo protettivo, come riportato in una meta-analisi di Chida e Steptoe (2008).

Un'ipotesi importante di Fredrickson e Levenson (1998), "*broaden-and-build* [letteralmente "espandi e costruisci"]", è che gli affetti positivi possano essere un amplificatore delle risorse dell'individuo, che amplia il significato delle emozioni positive, distribuendole su altri fattori psicologici.

Considerando che la maggior parte delle ricerche su affetti e salute proviene dal "primo mondo", ci si chiede se queste relazioni siano dipendenti dal contesto, se la relazione tra affetti e salute sia quindi specifica dei Paesi sviluppati e non rilevante per altri contesti. Pressman et al. (2013) si chiedono se la connessione tra emozioni e salute persista nelle diverse regioni del mondo. Per chiarire la questione, gli autori hanno analizzato 142 Paesi ($N = 150.048$) (52,1% donne; età media: 39,39; $SD = 16,9$; range di età = 15-99 anni) che hanno partecipato alla prima ondata del Gallup World Poll, un sondaggio annuale su circa 1.000 individui di oltre 142 Paesi che fornisce un campione rappresentativo del 95% della popolazione mondiale (le informazioni sullo sviluppo del sondaggio, le considerazioni etiche e le procedure del sondaggio, compresi gli elementi e i questionari auto-riferiti utilizzati, possono essere ottenute online su www.gallup.com/strategicconsulting/worldpoll.aspx). I risultati hanno mostrato che sia le emozioni positive che quelle negative hanno avuto effetti unici e hanno moderato la salute auto-riferita e, insieme, hanno rappresentato il 46,1% della varianza. Queste associazioni dell'impatto relativo erano più forti nella fame, nella mancanza di casa e nelle minacce alla sicurezza. Inoltre, le connessioni tra emozioni positive e salute erano più forti nei Paesi a basso PIL

che in quelli ad alto PIL. In sintesi, le emozioni sono importanti per la salute in tutto il mondo.

Nel campo delle emozioni-motivazioni, l'*avere il controllo* [*personal control*] riflette le convinzioni dell'individuo riguardo alla misura in cui è in grado di controllare o influenzare gli eventi. La teoria e la ricerca psicologica suggeriscono che la convinzione di avere il controllo predice fortemente il comportamento futuro, la salute e la malattia. Atteggiamenti positivi e convinzione di controllo sembrano influenzare il tipo di comportamenti necessari per aderire ad attività mentali stimolanti e a comportamenti sani per l'invecchiamento cognitivo (ad esempio, aderire a regimi medici e programmi di esercizio fisico, essere attivi nella vita quotidiana). Abbiamo anche un'elevata autoefficacia, ovvero la convinzione dell'individuo di essere in grado di raggiungere un obiettivo desiderato in una particolare situazione (ad esempio, Bandura, 1978) e un elevato controllo, ovvero la convinzione dell'individuo di avere il controllo o la capacità di influenzare gli eventi (Skinner, 1996); questi fattori influenzano fortemente l'impegno nei comportamenti con effetti sul funzionamento quotidiano (Hertzog et al., 2008).

Secondo la prospettiva psicosociale della teoria dei ruoli (Krause e Shaw, 2000), la percezione del controllo - sulla propria vita o su ruoli specifici - avrebbe un effetto sulla mortalità. Questi autori hanno condotto uno studio sul campo con un campione rappresentativo di adulti anziani ($N = 884$) e hanno concluso che, sebbene la percezione del controllo sulla propria vita riduca la mortalità, il controllo su eventi specifici non sembra avere un effetto su questo importante parametro di salute.

Proseguendo sulla stessa linea di ricerca, Levy et al. (2002a) hanno riesaminato lo studio OLSAR (*Ohio Longitudinal Study of Aging and Retirement*), rilevando gli atteggiamenti sul proprio invecchiamento al basale, quando i partecipanti avevano circa 50 anni. Un'analisi della mortalità al termine dello studio ha rivelato che i partecipanti che avevano una visione positiva del proprio processo di invecchiamento vivevano 7,5 anni in più rispetto a quelli con un atteggiamento negativo, godendo anche di una sa-

lute migliore per tutta la durata dello studio (Levy et al., 2002b). Anche altri aspetti motivazionali, come la resilienza o la motivazione alla realizzazione, hanno dato risultati promettenti.

5.3 PERSONALITÀ

La personalità è senza dubbio il dominio psicologico più ampio ma, in breve, si riferisce alle differenze individuali nei modelli caratteristici di pensiero, sentimento e comportamento.

Uno dei primi studi a emergere da dati d'archivio longitudinali è stato lo studio di Terman sui bambini geniali e dotati (Terman e Oden, 1947), che ha analizzato 856 ragazzi e 672 ragazze (età media 11 anni). Nel 1991, il 50% degli uomini e il 35% delle donne erano morti (50% circa). A questo punto, Friedman et al. (1995) hanno raccolto informazioni dai registri di mortalità e hanno effettuato un'analisi di sopravvivenza per prevedere la longevità e la causa di morte. Gli eventi psicosociali della vita, come il divorzio dei genitori, sembrano essere correlati alla mortalità (35% in più rispetto a coloro che non hanno vissuto tale evento). Tra i fattori psicosociali, la coscienziosità può essere considerata un fattore protettivo contro la mortalità per disturbi cardiovascolari e cancro, e questa protezione permane anche dopo aver controllato il consumo di alcol e tabacco e altri fattori di personalità. Kern et al. (2009) mostrano risultati simili a quelli di Friedman et al. evidenziando il ruolo protettivo della coscienziosità nei confronti della mortalità.

In breve, la ricerca su alcuni tratti della personalità ha prodotto associazioni elevate con la salute e la longevità; ad esempio, *l'estroversione, la stabilità, l'affabilità, la tenacia e l'apertura all'esperienza* predicono la sopravvivenza da qualsiasi causa di morte (Wilson et al., 2004, 2005), mentre *la bassa tenacia, la bassa persistenza, lo scarso controllo e la bassa capacità di pianificazione a lungo termine* sono associati a un elevato rischio di mortalità (ad esempio, Wilson et al., 2004). Queste associazioni permangono anche dopo l'aggiustamento per i comportamenti salutari, lo stato civile e l'istruzione, come confermato da altri studi meta-

analitici (Jokela et al., 2013). Infine, proseguendo su questa linea di ricerca, è stato riscontrato che i tratti della personalità mediano la valutazione dello stress: la nevrosi ha una forte associazione con le reazioni allo stress (ad esempio, Newbury-Birch e Kamali, 2001; Deary et al., 2003), al contrario, le persone con un alto livello di estroversione possono soffrire meno sotto stress e sperimentare affezioni migliori (Watson e Clark, 1992).

Finora gli studi si sono concentrati sugli adulti più anziani, ma sorge una domanda inevitabile: la capacità predittiva della mortalità è la stessa dalla prima infanzia alla vita adulta o è diversa? Martin et al. (2007) hanno cercato di rispondere a questa domanda conducendo uno studio prospettico di coorte longitudinale su 1.253 uomini e donne nell'arco di 7 decenni (1930-2000). I risultati, che includono un ulteriore follow-up di 14 anni in età avanzata, hanno rivelato che i livelli di coscienziosità, misurati indipendentemente nell'infanzia e nell'età adulta, predicono il rischio di mortalità per tutto l'arco della vita. La coscienziosità è stato l'unico tratto della personalità che ha permesso di prevedere il rischio di mortalità dal 1950 al 2000. Il nevroticismo, la socievolezza o l'estroversione non hanno predetto in modo significativo la mortalità in questi cinque decenni. Infine, gli autori sottolineano l'importanza di questi tratti di personalità, associati a stili di vita e comportamenti a rischio, che emergono come fattori fortemente associati alla salute, appoggiando gli studi di Friedman et al. (1995) e Kern et al. (2009).

5.4 FUNZIONAMENTO PSICOSOCIALE

Tra i domini psicologici, il funzionamento psicosociale può svolgere un ruolo, costituendo l'espressione sociale di alcuni aspetti personali come le abilità sociali, l'assertività e altri attributi psicologici vicini alla personalità, accanto ad altri come le reti sociali e i supporti sociali, più vicini alle condizioni esterne/ambientali. I legami sociali non sono solo essenziali per il benessere psicologico in età avanzata, ma hanno anche un ruolo nella longevità e nella salute; uno stile di vita socialmente impegnato

è associato a risultati positivi (Bosma et al., 2002; Zunzunegui et al., 2003; Barnes et al., 2004). Una serie di studi ha esaminato il potere predittivo delle reti sociali per la *sopravvivenza*. Dopo l'aggiustamento per età, sesso, razza e stato di salute di base, le persone con un alto "indice di rete sociale" avevano un rischio di mortalità inferiore del 50% rispetto a quelle con un indice più basso (Mendes de Leon et al., 2003). È assodata l'associazione tra le relazioni sociali e la prevalenza, l'incidenza e il recupero dalla disabilità. I risultati hanno evidenziato una solida associazione trasversale tra impegno sociale e disabilità; le persone più attive socialmente hanno riportato livelli di disabilità inferiori rispetto alle loro controparti meno attive. I risultati hanno anche mostrato che gli effetti protettivi dell'impegno sociale diminuiscono lentamente nel tempo (Zunzunegui et al., 2005).

5.5 STILI DI VITA SANI

Infine, seguendo i determinanti dell'invecchiamento attivo e in buona salute proposti dall'OMS (2002/2012), esiste un importante corpus di evidenze empiriche relative all'associazione tra salute e domini psicologici, tra cui i cosiddetti stili di vita sani che, come già detto, sono considerati determinanti ambientali/estrinseci di sopravvivenza e longevità. Questi stili di vita sono, infatti, repertori comportamentali appresi nell'arco della vita sulla base del funzionamento psicologico individuale: l'esercizio fisico regolare, la dieta sana, l'astensione dal fumo e il consumo moderato di alcolici sono gli stili di vita con il maggior numero di evidenze empiriche a supporto provenienti da meta-analisi (ad esempio, Ford et al., 2012; Loef e Walach, 2012) e riconosciuti da organizzazioni internazionali (OMS, 2002/2012, 2015/2018). In questa sezione non ci riferiamo a questi elementi comportamentali, ma solo ai fattori psicologici con forti relazioni con la salute nel campo dell'intelligenza, della personalità, degli affetti e della motivazione e delle relazioni psicosociali.

A questo proposito, è importante sottolineare che l'adesione a routine comportamentali e/o interventi riguardanti la salute e

la promozione di stili di vita sani è mediata da fattori psicologici e intellettuali: la comprensione dell'alfabetizzazione sanitaria, l'autoefficacia o la coscienziosità, nonché le reti di supporto sociale (per una rassegna si veda Berkman, 1995).

Per quanto riguarda l'alfabetizzazione sanitaria, Baker et al. (2007) evidenziano che l'insufficiente capacità di comprensione dell'alfabetizzazione sanitaria predice tutte le cause di mortalità degli adulti anziani che vivono in comunità e sottolineano addirittura che la fluidità nell'alfabetizzazione sanitaria è più potente dell'istruzione. Bostock e Steptoe (2012) mostrano risultati simili in uno studio longitudinale su 7.857 adulti anziani (età media 52 anni) dell'*English Longitudinal Study of Aging*. Dopo l'aggiustamento per le caratteristiche personali, il SES, la salute di base e i comportamenti sanitari, si è visto che una bassa comprensione dell'alfabetizzazione sanitaria ha un effetto di alto livello in tutte le cause di mortalità, così come ce l'ha l'influenza delle abilità intellettuali sulla capacità di comprensione dell'alfabetizzazione sanitaria.

Per quanto riguarda la coscienziosità e il suo coinvolgimento in stili di vita e comportamenti salutari e nel mantenimento di comportamenti e trattamenti legati alla salute, Bogg e Roberts (2004) hanno condotto una meta-analisi dei tratti legati alla coscienziosità e dei principali fattori comportamentali che contribuiscono alla mortalità negli Stati Uniti. I risultati mostrano che i tratti legati alla coscienza erano correlati negativamente a tutti i comportamenti rischiosi per la salute e positivamente a tutti i comportamenti benefici per la salute.

5.6 FUNZIONAMENTO FISICO

Un ultimo attributo psico-comportamentale di grande rilevanza come fattore predittivo di longevità, mortalità e sopravvivenza, oltre che di invecchiamento sano e attivo, è il funzionamento fisico; la maggior parte degli studi sull'invecchiamento sano introducono condizioni fisiche come misure antropometriche e biocomportamentali (forza nella presa, velocità, flusso

polmonare, velocità di passo, equilibrio, velocità di movimento, ecc.), nonché registrazioni fisiologiche (frequenza cardiaca, pressione sanguigna, carico allostatico, ecc.) e costrutti psicologici molarli come la vitalità e la corrispondente valutazione soggettiva di queste condizioni fisiche (es, Fernández-Ballesteros et al., 2003). Inoltre, un IMC più elevato all'età di 70-79 anni (Gustafson et al., 2003) e il fatto di non essere fisicamente attivi nella mezza età possono aumentare il rischio di demenza e di AD [Alzheimer Disease] più tardi nella vita (Kivipelto et al., 2005). Ricordiamo infine la forte associazione tra funzionamento cognitivo e fisico e l'ipotesi avanzata da Vaupel et al. (1998, p. 859) relativa alla potenziale variazione dei polimorfismi nelle capacità cognitive e fisiche.

6. OSSERVAZIONI CONCLUSIVE

In risposta alla domanda su quali siano i fattori che spiegano l'invecchiamento e la longevità, sono stati considerati due principali costrutti da una prospettiva bio-medica nel tentativo di spiegare *perché* alcune persone vivono più a lungo e in modo più sano di altre: sia le componenti *genetiche* o *intrinseche* (cioè biomediche) sia i fattori *ambientali* o *estrinseci* sono stati al centro dell'interesse della ricerca e dell'investimento in studi empirici. Da questa classificazione emergono due importanti difetti che devono essere superati: (1) Da un punto di vista epigenetico, questa classificazione polare potrebbe portare a *idee sbagliate* nel campo, poiché *entrambi i fattori sono interdipendenti*, in altre parole, i fattori intrinseci o genetici sono in qualche misura influenzati dalle condizioni estrinseche o ambientali, e queste ultime potrebbero essere parzialmente spiegate dai primi. (2) Non esistono specifiche sui fattori "ambientali" che spiegano la longevità, che includono aspetti fisici, economici, sociali e culturali oltre alle *condizioni personali*; entrambi sono caratteristiche comportamentali (come gli stili di vita) ma anche psicologiche. Pertanto, le condizioni socio-ambientali e personali devono essere considera-

te separatamente e in interazione; l'importanza relativa del loro contributo rimane sconosciuta e, cosa forse più significativa, questo tema è stato trascurato non solo dalla diversità delle discipline coinvolte, ma anche dalla psicologia e dagli psicologi e rimane quindi una questione in sospenso.

Nel considerare il paradigma dell'invecchiamento attivo o di successo, disponiamo di prove di intervento basate sull'importanza dei fattori PB nelle modalità di invecchiamento, nonché di un ampio corpus di letteratura di ricerca che supporta la nostra attuale ipotesi: il funzionamento cognitivo, le emozioni e il controllo, la personalità, le condizioni psicosociali e fisiche contribuiscono in qualche misura alla longevità e alla sopravvivenza. In un mondo che invecchia, tuttavia, è necessario condurre molte più ricerche interdisciplinari e la psicologia e gli psicologi dovrebbero essere coinvolti nell'impresa di determinare in che misura i fattori PB contribuiscono alla longevità.

In sintesi, emerge una domanda centrale sulla mancanza di ricerche in merito agli effetti dei fattori comportamentali e psicologici sulla longevità; questa mancanza esiste nonostante il fatto che gli stili di vita (cioè i fattori comportamentali sani) e altri fattori cognitivi, motivazionali, emotivi e di personalità siano stati ritenuti importanti per la salute, la longevità e la sopravvivenza, e nonostante le forti evidenze in tal senso. La risposta più probabile potrebbe essere la mancanza di multidisciplinarietà (o meglio di interdisciplinarietà) e l'importanza dell'invecchiamento epigenetico.

9 - LA ZONA BLU SARDA È LA NUOVA SHANGRI-LA PER LA SALUTE MENTALE? EVIDENZE SUI SINTOMI DEPRESSIVI E I LORO CORRELATI NEL CORSO DELLA VITA TARDO-ADULTA

Tratto e tradotto da

Ruiu, M., Carta, V., Deiana, C. *et al.* *Is the Sardinian Blue Zone the New Shangri-La for mental health? Evidence on depressive symptoms and its correlates in late adult life span.* *Aging Clin Exp Res* (2022).



<https://doi.org/10.1007/s40520-021-02068-7>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

[...]

1. INTRODUZIONE

Una delle conseguenze dirette dell'aumento della popolazione geriatrica è la necessità di identificare i fattori che favoriscono un invecchiamento di successo e che promuovono il mantenimento della qualità della vita in età avanzata [1]. Nonostante la mancanza di consenso sulla sua definizione, in questo contesto l'invecchiamento di successo si riferisce a un processo adattivo che riflette l'interazione tra guadagni e perdite negli ultimi decenni di vita. Nello specifico, l'invecchiamento di successo comprende gli sforzi di compensazione per ridurre gli effetti dannosi dell'invecchiamento attraverso un insieme di comportamenti adattivi selezionati che mirano a potenziare i domini di funzionamento residui e ad affrontare le sfide quotidiane degli individui anziani [2].

È dimostrato che il benessere mentale soggettivo (per esempio, la soddisfazione della vita), la salute fisica, la partecipazione sociale, l'impegno nelle attività del tempo libero, l'ottimismo e il funzionamento cognitivo sono correlati importanti di un invecchiamento di successo [3], mentre la depressione è una minaccia persistente [4]. Un approccio potenzialmente rilevante per valutare il contributo delle caratteristiche psicologiche e dei fattori correlati (ad esempio, lo stile di vita) al miglioramento dell'invecchiamento di successo è quello di esaminare la salute mentale soggettiva degli individui longevi. A questo proposito, Poulain et al. [5] hanno trovato sperimentalmente quattro aree rurali di straordinaria longevità (ovvero le Zone Blu) nel mondo, situate in Sardegna (Italia), Ikaria (Grecia), Okinawa (Giappone) e Nicoya (Costa Rica). In breve, le Zone Blu sono luoghi geografici limitati caratterizzati dalla più alta prevalenza di centenari, dove si conduce uno stile di vita molto tradizionale e dove gli abitanti consumano principalmente prodotti locali che di solito sono coltivati o allevati da chi li consuma [6]. A differenza delle altre Zone Blu, la Zona Blu della Sardegna (SBZ) è una remota regione montuosa caratterizzata dalla più alta concentrazione di centenari quasi in equilibrio tra i sessi (il rapporto femmine/maschi è di circa 2:1), che è sostanzialmente superiore al rapporto abituale e consolidato di 5 femmine centenarie:1 maschio centenaro [7]. Storicamente, gli abitanti della ZSC sono prevalentemente pastori (mentre nei secoli passati nel resto della Sardegna l'attività lavorativa principale era l'agricoltura), molto attenti a conservare le tradizioni locali e a condurre uno stile di vita assai semplice [8, 9].

Ci chiediamo se la SBZ sia una sorta di Shangri-La, il paradiso terrestre immaginario e isolato descritto da Hilton [10], i cui abitanti invecchiano molto lentamente, sono longevi e trascorrono una vita molto felice, caratterizzata dall'aver uno scopo. A questo proposito, una serie di studi ha rivelato che gli anziani cognitivamente sani della SBZ hanno riportato meno sintomi depressivi e un maggiore benessere psicologico rispetto ai coetanei che vivono nella città sarda di Sassari e in un'area rurale del

nord Italia [11]. Recentemente, Fastame et al. [12] hanno scoperto che gli anziani della ZSC hanno riportato una migliore soddisfazione di vita e un maggiore ottimismo rispetto a un gruppo di coetanei che vivono nel capoluogo sardo (l'area metropolitana di Cagliari).

Un'ulteriore corrente di ricerca ha documentato che un'attività fisica regolare e vigorosa, valutata in termini di tempo dedicato all'esercizio aerobico, al giardinaggio o alle passeggiate [13, 14], e la partecipazione ad attività ricreative che promuovono l'impegno sociale e la stimolazione mentale potrebbero essere fattori determinanti per un invecchiamento di successo [4, 15]. A questo proposito, è stato dimostrato che gli adulti anziani della SBZ che mostravano uno stile di vita attivo (cioè erano principalmente impegnati in attività ricreative socioculturali all'aperto e nel giardinaggio) riportavano un migliore benessere psicologico rispetto ai partecipanti sedentari residenti nella stessa area [16]. Inoltre, Fastame et al. [17] hanno condotto il primo studio di follow-up in una Blue Zone per esaminare le traiettorie di sviluppo associate al profilo motorio e psicologico nella tarda età adulta. Gli autori hanno documentato che, rispetto ai valori normativi nazionali, gli individui anziani della SBZ che erano fisicamente attivi (ad esempio, trascorrevano molte ore a fare giardinaggio) e si dedicavano ad attività ricreative all'aperto, riferivano un maggiore benessere psicologico, mentre i sintomi depressivi si mantenevano nell'arco di 2 anni. Secondo Pes et al. [9, 18] gli alti livelli di attività fisica (dovuti alla pendenza del territorio che rende più intensa l'attività cardiovascolare degli abitanti), il consumo significativo di frutta e verdura, di alimenti derivati dai cereali e l'assunzione moderata di prodotti lattiero-caseari locali favoriscono la longevità dei residenti delle ZSC. In linea con ciò, ulteriori indagini condotte altrove hanno rivelato che un maggiore benessere psicologico è associato a un più alto consumo di frutta e verdura nella tarda età adulta [ad esempio, 19]. Inoltre, uno studio condotto nei Paesi che si affacciano sul Mar Mediterraneo (ad esempio, Cipro e Grecia) ha dimostrato che i partecipanti anziani che seguono regolarmente la dieta mediter-

ranaea (caratterizzata da un elevato apporto di alimenti vegetali, olio d'oliva e formaggio e da un consumo da basso a moderato di uova, carne rossa e pesce) hanno riportato meno sintomi depressivi [20]. Secondo Gopinath et al. [21], un maggiore consumo di verdura e frutta è associato a una minore probabilità di sintomi depressivi negli adulti più anziani, mentre non sono state trovate associazioni significative tra l'assunzione di carboidrati e i segni depressivi auto-riferiti valutati attraverso la *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale* [22] (si veda la sezione Materiali).

Ma se una tradizione di ricerche sta corroborando l'idea che gli anziani della SBZ sono fisicamente sani e auto-riferiscono un migliore benessere psicologico rispetto ai coetanei reclutati nelle aree urbane sarde o nei villaggi rurali situati nell'Italia settentrionale [11, 12], molto poco si sa dell'impatto dello stile di vita sulla salute mentale percepita dagli anziani che vivono in località rurali sarde non appartenenti all'area della longevità. A questo proposito, Fastame et al. [23] hanno recentemente documentato che il giardinaggio era un predittore significativo dei sintomi depressivi [22] autovalutati da un campione di partecipanti anziani del villaggio di Arborea. Inoltre, è stato dimostrato che il tempo trascorso in attività ricreative è correlato positivamente con il benessere edonico (cioè sentirsi soddisfatti della propria vita, stare bene ed essere felici) ed eudaimonico (cioè avere una vita piena di scopi, significati e valori) e con l'intelligenza fluida degli anziani sardi che vivono in altre aree rurali [24].

Ad oggi, nessuno studio ha esplorato contemporaneamente la natura delle associazioni tra salute fisica percepita, stile di vita, abitudini alimentari e sintomi depressivi auto-riferiti nelle Blue Zone. A nostro avviso, affrontare questo tema è fondamentale per l'impatto che i fattori sopra citati possono avere in termini di invecchiamento di successo. Pertanto, la presente indagine mirava a colmare questa lacuna, ovvero l'obiettivo primario era quello di esaminare se le abitudini alimentari, la salute fisica percepita, il contesto socio-culturale (ad esempio, vivere nelle Zone Blu rispetto a vivere in un'altra area rurale sarda), il tempo trascorso a fare giardinaggio e le attività ricreative all'aperto predicessero

i segni depressivi nella tarda età adulta. Un ulteriore obiettivo era quello di esplorare l'effetto del contesto socioculturale sulla salute fisica percepita e sullo stile di vita (cioè il tempo dedicato al giardinaggio e alle attività ricreative) quando l'effetto dell'età era controllato. Infine, è stato esaminato l'effetto del contesto socioculturale sull'età alla morte dei genitori dei partecipanti.

Seguendo Boehm et al. [19] e Gopinath et al. [21], si è ipotizzato che un maggior consumo di verdura e frutta fosse associato alla comparsa di un minor numero di sintomi depressivi. Inoltre, ci si aspettava che l'assunzione di alimenti ricchi di carboidrati non fosse associata alla comparsa di segni depressivi auto-riferiti [21]. In più, ci si aspettava che la salute fisica e l'impegno nelle attività di giardinaggio e di svago predicessero l'umore negativo percepito [9, 16, 23]. Inoltre, estendendo l'evidenza precedente [12], ci si aspettava che il contesto residenziale (cioè, ZSC vs. area rurale sarda) fosse un predittore significativo dell'umore negativo percepito, cioè ci si aspettava che i residenti anziani della ZSC auto-riferissero meno sintomi depressivi rispetto ai partecipanti da un'altra area della Sardegna. Infine, non sono state proposte a priori ulteriori ipotesi, poiché mancano evidenze rilevanti sull'impatto del contesto socio-culturale sullo stile di vita degli anziani che vivono nella ZSC e in altri villaggi rurali sardi.

2. METODI

2.1 PARTECIPANTI

Questo studio è stato condotto in diversi villaggi convalidati sperimentalmente nella ZSC e in un'altra area rurale sarda non nota per l'estrema longevità dei suoi abitanti. Il reclutamento dei partecipanti è stato effettuato attraverso contatti personali con le agenzie sociali locali e con il passaparola nella comunità.

Trecentodiciotto abitanti della comunità di 65-99 anni, 188 femmine e 130 maschi (Mage = 79,1 anni, SD = 6,9 anni), sono stati reclutati nella SBZ (n = 150, n femmine = 92) e in altri

villaggi rurali della Sardegna ($n = 168$, n femmine = 96) e hanno partecipato volontariamente allo studio. In linea con Fastame et al. [16, 17], per partecipare allo studio dovevano essere soddisfatti i seguenti criteri di inclusione: (1) essere nato e residente nell'area in cui è stato reclutato il partecipante; (2) essere un abitante della comunità; (3) essere discendente di famiglie che vivono in quell'area da almeno due generazioni precedenti; (4) mostrare un punteggio > 20 nel *Mini-Mental State Examination* (MMSE) [25], che indica l'assenza di gravi segni di declino cognitivo; 5) vivere nella ZSC o in un'altra area rurale sarda non caratterizzata da estrema longevità, come riportato da Poulain et al. [7].

L'area di residenza (SBZ vs. altro villaggio rurale sardo) era equamente distribuita tra i partecipanti [...]. Inoltre, il genere [...] e lo stato civile [...] erano equamente distribuiti tra le aree di residenza (SBZ vs. No Blue Zone). Al contrario, l'essere regolarmente impegnati in attività di giardinaggio [...] o in attività ricreative all'aperto [...] erano fattori non controbilanciati. Infatti, gli intervistati della SBZ hanno trascorso il loro tempo sia facendo giardinaggio ($n = 95/150$) sia svolgendo attività ricreative all'aperto ($n = 107/150$), mentre i partecipanti che vivevano nell'altra zona rurale hanno riferito di svolgere meno attività fisica (n "si giardinaggio" = $64/168$) ma erano principalmente impegnati in attività ricreative all'aperto ($n = 146/168$).

2.2 I MATERIALI

Per valutare la funzione cognitiva globale degli intervistati è stato utilizzato l'MMSE [25] a 20 elementi. Questo strumento valuta infatti diversi processi cognitivi, come la memoria di lavoro, l'attenzione, la memoria a lungo termine e l'orientamento spaziale. Seguendo Magni et al. [26], i punteggi sono stati aggiustati per gli anni di istruzione formale e l'età (punteggio massimo = 30). Un punteggio < 20 indica la presenza di sospetti segni gravi di declino cognitivo.

È stata proposta un'intervista socio-demografica per raccogliere alcune informazioni sulle caratteristiche socio-demografi-

che (ad esempio, età, sesso, stato civile, anni di istruzione), sullo stile di vita (ad esempio, giardinaggio: sì vs. no, tempo a settimana dedicato a svolgere attività socio-ricreative all'aperto, tempo a settimana dedicato al giardinaggio) e sulle abitudini alimentari (ad esempio, percentuale di assunzione di frutta e verdura calcolata a settimana, percentuale di proteine di origine animale consumata a settimana, percentuale di alimenti ricchi di carboidrati consumati a settimana) dei nostri intervistati.

La *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale* (CES-D) [22, 27] comprende 20 item che valutano la presenza di sintomi depressivi durante la settimana precedente. Per ogni item, l'intervistato deve autovalutare il proprio livello di umore negativo su una scala Likert a quattro punti che va da 0 (raramente o mai) a 3 (quasi tutti i giorni o tutti i giorni). Il punteggio totale varia da 0 a 60. Un punteggio ≥ 16 indica la presenza di segni depressivi significativi, mentre un punteggio ≥ 23 è il cut-off italiano utilizzato per individuare i casi sospetti di depressione maggiore.

L'indice di salute fisica percepita [28] è composto da un singolo elemento che valuta il livello soggettivo di salute fisica su una scala Likert che va da 0 (salute peggiore) a 10 (salute eccellente).

3. PROCEDURA

Lo studio è stato condotto in conformità alla Dichiarazione di Helsinki del 1964 e ai suoi successivi emendamenti. Lo studio è coerente con gli standard etici del comitato di ricerca istituzionale che lo ha approvato. Tutti i partecipanti hanno dato il loro consenso informato scritto prima della partecipazione.

Ogni partecipante è stato testato individualmente in una stanza tranquilla della propria abitazione. In primo luogo, è stato presentato il test MMSE e, se venivano esclusi gravi segni di deterioramento cognitivo (punteggio < 20), veniva sottoposta l'intervista socio-demografica. Poi l'ordine di somministrazione degli strumenti aggiuntivi è stato controbilanciato tra i partecipanti. Per evitare l'effetto di affaticamento dei partecipanti, gli

esaminatori hanno letto ad alta voce ogni affermazione e registrato le risposte date dai partecipanti. Ogni sessione è durata circa 40 minuti.

[...]

4. DISCUSSIONE

L'obiettivo primario di questo studio è stato quello di esaminare il ruolo svolto dal contesto residenziale, dalla salute fisica percepita, dallo stile di vita (ad esempio, il tempo trascorso in attività di svago e giardinaggio) e dalle abitudini alimentari come predittori dei sintomi depressivi auto-riferiti in un campione di persone anziane che vivono nella SBZ e in un'altra area rurale sarda. Nel complesso, i risultati attuali ampliano le evidenze precedenti, suggerendo che la ZSB è un'area in cui gli abitanti anziani auto-riferiscono una migliore salute mentale percepita. Infatti, in linea con Fastame et al. [11, 16], l'ispezione dei dati ha rivelato che i partecipanti con sospetta depressione maggiore (cioè, punteggio CES-D ≥ 23) erano principalmente donne che non vivevano nell'area di straordinaria longevità, ma risiedevano in un'altra area rurale sarda.

Inoltre, i risultati attuali hanno documentato che, a differenza delle nostre ipotesi iniziali basate su risultati precedenti [19, 21], l'assunzione di frutta e verdura non ha avuto alcuna influenza benefica sulla comparsa di segni depressivi auto-riferiti. Inoltre, a differenza di Gopinath et al. [21], abbiamo riscontrato che il consumo di alimenti ricchi di carboidrati era associato negativamente al punteggio CES-D. In più è stato documentato che coloro che erano più impegnati in un'attività fisica attiva riferivano una maggiore assunzione di proteine di origine animale, che, a sua volta, era associata negativamente ai sintomi depressivi. I partecipanti più anziani che riferivano meno emozioni negative assumevano anche più alimenti come pasta, biscotti e carne e passavano più tempo a fare giardinaggio. Da un lato, questi risultati sono coerenti con le evidenze precedenti

[32] che documentano come la combinazione di attività fisica da moderata a vigorosa e di un'adeguata assunzione di proteine sia fondamentale per mantenere la forza fisica e prevenire la sarcopenia (cioè una condizione caratterizzata dalla perdita di massa muscolare) nella tarda età adulta. D'altra parte, seguendo Wansink et al. [33], è plausibile ipotizzare che i nostri partecipanti utilizzassero alimenti ricchi di carboidrati e proteine di origine animale come comfort food, ovvero come strategia per alleviare le emozioni negative.

Estendendo le evidenze precedenti [9, 16], sono state trovate anche piccole ma significative correlazioni negative [34] tra il punteggio CES-D, il tempo dedicato al giardinaggio e la salute fisica percepita, rispettivamente. Cioè, in linea con studi precedenti [ad esempio, 13, 14, 23], le persone anziane più impegnate in un'attività fisica vigorosa e regolare hanno riportato meno sintomi depressivi e hanno un'immagine più positiva del loro stato funzionale.

Inoltre, l'analisi di regressione ha rivelato che una percentuale modesta ma significativa della varianza nella condizione CES-D è stata spiegata dal contesto socio-culturale di residenza, dalla salute fisica percepita e dal tempo dedicato al giardinaggio. Inoltre, tre ANCOVA hanno documentato l'impatto del contesto socioculturale sulla salute fisica percepita e sullo stile di vita dei nostri partecipanti. Complessivamente, abbiamo riscontrato che i partecipanti reclutati nella SBZ presentavano meno sintomi depressivi, riferivano una migliore salute fisica e trascorrevano più tempo a fare giardinaggio rispetto agli individui più anziani reclutati nelle altre aree rurali della Sardegna, che, a loro volta, erano più impegnati in altre attività ricreative. Lungi dall'ipotizzare che il vero Shangri-La si trovi in Sardegna, estendendo ricerche precedenti [3, 12, 17, 18] questo studio ha documentato l'impatto significativo dell'ambiente socio-culturale, del tempo regolarmente dedicato all'attività fisica e della salute funzionale percepita per promuovere la salute mentale soggettiva in tarda età. In particolare, coerentemente con gli studi precedenti [8, 12], il contributo significativo del contesto socio-culturale come

predittore di segni depressivi (cioè il 10% della varianza relativa al punteggio CES-D) ci fa supporre che vivere in un contesto socio-culturale come quello della SBZ, in cui gli anziani sono autonomi nell'affrontare la vita quotidiana, svolgono un ruolo attivo nella loro comunità e sono considerati una risorsa per trasmettere le tradizioni locali e i valori culturali ai più giovani, contribuisca in modo massiccio al mantenimento di alti livelli di salute mentale nella tarda età adulta [11, 12]. Inoltre, come documentato altrove [ad esempio, 15, 28], l'attività fisica regolare e la salute funzionale percepita hanno un impatto sulla salute mentale soggettiva. Infine, abbiamo anche riscontrato che i padri dei nostri partecipanti della SBZ hanno vissuto più a lungo rispetto ai padri dei partecipanti reclutati in un'altra area della Sardegna. Nel complesso, questi risultati ampliano quelli documentati da Pes et al. [9], sugli effetti benefici dell'attività fisica e delle abitudini nutrizionali sulla longevità maschile nella SBZ.

Abbracciando una prospettiva applicata, questi risultati suggeriscono che il mantenimento di uno stile di vita attivo e sano promuove il benessere mentale e fisico delle persone anziane. Inoltre, estendendo le evidenze precedenti [35], i risultati attuali suggeriscono che gli interventi specifici che coinvolgano gli anziani, in cui essi possano sentirsi competenti nello svolgimento di determinate attività (ad esempio, lo sport) possono essere efficaci per aumentare l'autoefficacia e il benessere mentale nella tarda età adulta. È stato dimostrato che le perdite motorie hanno un impatto negativo sulla capacità degli anziani di gestire le attività della vita quotidiana (ad esempio, la cura di sé, lo shopping), causando una significativa riduzione della partecipazione sociale e dell'autonomia, che a sua volta può influire sulla salute mentale [36]. Pertanto, l'attuazione di interventi specifici volti a promuovere l'attività fisica (ad esempio, l'esercizio aerobico regolare) e il funzionamento cognitivo degli anziani dovrebbero essere incoraggiati per migliorare il loro benessere funzionale e mentale e potrebbe essere utile per mantenere l'indipendenza nella vita quotidiana e prevenire il declino cognitivo [15].

Tuttavia, questo studio presenta alcuni limiti, come il reclutamento esclusivo di persone che vivono in comunità, la scarsità di strumenti che esaminano la salute mentale percepita, la mancanza di prove longitudinali e l'assenza di una valutazione clinica esaustiva per diagnosticare o escludere i casi di depressione maggiore. Per quanto riguarda l'ultimo punto critico, un recente studio condotto sulla popolazione adulta ha dimostrato che la mortalità per suicidio è molto alta nei comuni rurali situati nella parte sud-orientale della Sardegna (cioè un territorio che comprende anche la ZSC) [37]. In linea con questa evidenza, un'altra indagine condotta in aree urbane e rurali sarde ha documentato che gli atti suicidari (cioè i tentativi o i suicidi veri e propri) sono più bassi nell'area metropolitana di Cagliari rispetto al resto del territorio sardo [38].

Secondo gli autori [37, 38], l'isolamento sociale (favorito dall'altitudine del paese e dalla bassa densità di popolazione), le difficoltà lavorative, il difficile accesso ai servizi pubblici (ad esempio, scuole, banche, farmacie), la storia familiare di disturbi psichiatrici, l'abuso di sostanze (incluso l'alcol) e il basso reddito pro capite sono fattori di rischio per il suicidio degli adulti sardi. Tuttavia, sono state trovate prove controverse riguardo all'effetto di genere: uno studio ha documentato una maggiore mortalità per suicidio tra gli uomini [37], mentre l'altro ha rivelato che la suicidalità (cioè l'ideazione o l'atto) è più probabile tra le donne [38]. Inoltre, non sono state documentate informazioni specifiche sulla mortalità per suicidio o sull'ideazione di suicidalità tra gli anziani sardi. Pertanto, sono necessarie ricerche future per superare i problemi sopra menzionati e per replicare questo studio in altre aree rurali caratterizzate da una straordinaria longevità, come Okinawa, dove sono stati riportati bassi livelli di depressione e relazioni familiari e non familiari strette come nella SBZ [6, 39].

PARTE III

LA LONGEVITÀ PUÒ DIVENTARE IL NOSTRO FUTURO?

10 - EVOLUZIONE DEI MODELLI DIETETICI ATTRAVERSO LA TRANSIZIONE NUTRIZIONALE NELLA ZONA BLU DELLA SARDEGNA E L'ASSOCIAZIONE CON GLI INDICATORI DI SALUTE NEGLI ANZIANI

Tratto e tradotto da

Pes, G.M.; Poulain, M.; Errigo, A.; Dore, M.P. Evolution of the Dietary Patterns across Nutrition Transition in the Sardinian Longevity Blue Zone and Association with Health Indicators in the Oldest Old. *Nutrients* 2021, 13, 1495.



<https://doi.org/10.3390/nu13051495>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

[...]

1. INTRODUZIONE

La popolazione mondiale anziana sta crescendo a un ritmo sempre più veloce, diventando una seria preoccupazione per la società a causa dell'aumento della spesa sanitaria dovuto all'espansione della disabilità lieve e grave [1]. È stato stimato che nel 2019 vi erano 703 milioni di persone di età pari o superiore a 65 anni in tutto il mondo e che saranno 1,5 miliardi nel 2050 [2], a condizione che la pandemia di SARS-CoV-2 si plachi [3]. Quasi la metà delle persone oltre i 60 anni è affetta da multimorbilità che può incidere pesantemente sulla qualità della vita. Gli sforzi di molti ricercatori e operatori sanitari in tutto il mondo sono quindi orientati a identificare i fattori di rischio modificabili per la disabilità in età avanzata e le misure più adatte per la sua pre-

venzione [4]. Tra i molti fattori genetici e comportamentali, le abitudini alimentari di tutta la vita rivestono un'importanza fondamentale. Infatti i risultati ottenuti nei modelli animali fanno sperare di poter prolungare la longevità attraverso l'ottimizzazione della dieta [5] e sono stati condotti diversi studi prospettici nell'uomo per verificare se una particolare dieta può influenzare il fenotipo dell'invecchiamento [6, 7]. Tra i modelli nutrizionali che sono stati costantemente associati alla salute e alla longevità, la dieta mediterranea occupa una posizione preminente e rappresenta un vero e proprio modello culturale [8, 9]. Inoltre, è in buon accordo con gli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile delle Nazioni Unite [10] e diversi tentativi di tradurla in popolazioni non mediterranee hanno avuto apparentemente successo [11].

Negli ultimi due decenni, la scoperta di aree geografiche, note come "Longevity Blue Zones" [Zone blu della longevità], caratterizzate da una percentuale considerevole di abitanti che raggiungono vite insolitamente lunghe e che spesso riescono a sfuggire alla disabilità della vecchiaia, ha attirato l'interesse degli studiosi. Queste popolazioni alimentano le aspettative di individuare i fattori chiave associati al mantenimento delle capacità funzionali durante l'invecchiamento [12]. Tra queste comunità, una si trova nell'area più interna dell'isola mediterranea della Sardegna, dove il numero di centenari convalidati dall'età, soprattutto maschi, è elevato [13]. Sebbene nell'ultimo decennio siano state avanzate numerose ipotesi esplicative [14, 15], le cause dell'eccezionale longevità della LBZ sono ancora poco conosciute. Considerando che la popolazione sarda è un unicum genetico [16], è stato ipotizzato che una diversità genetica relativamente limitata possa aver favorito, almeno in parte, l'emergere di varianti genetiche favorevoli a una sopravvivenza più lunga [17]. Oltre ai fattori genetici, anche le caratteristiche antropologiche e culturali di questa popolazione, ampiamente documentate in letteratura, sono notevolmente omogenee, frutto della scarsità di contatti tra gli isolani e il resto degli europei nel corso dei secoli [18]. Pertanto, una spiegazione soddisfacente della diffusa longevità di questa comunità – per la quale è stato proposto il termine

“longevità di popolazione” [19] – richiede probabilmente il coinvolgimento di ulteriori fattori epigenetici, ambientali o di stile di vita e delle loro reciproche interazioni.

L'indagine dell'effetto della dieta sulla salute e sulla longevità in una determinata popolazione è complicata dal fatto che le abitudini alimentari cambiano nel tempo. In particolare, una discontinuità eclatante corrisponde al periodo della transizione nutrizionale (NT[Nutrition Transition]), il cui modello, inizialmente proposto da Barry Popkin [20], è ancora considerato valido con alcune modifiche [21]. Secondo questo modello, la dieta tradizionale, solitamente povera e prevalentemente vegetale, costituita da carboidrati complessi, si sarebbe progressivamente arricchita di zuccheri semplici e alimenti grassi o salati di origine animale [22], trasformandosi così in una scelta alimentare meno salutare. Tuttavia, un'eccessiva generalizzazione di un processo complesso potrebbe non essere sempre valida e potrebbe non cogliere l'eterogeneità geografica dei modelli alimentari di alcune popolazioni.

La dieta tradizionale della popolazione che vive nella LBZ sarda è stata spesso descritta come particolarmente “sana” e come uno dei principali fattori determinanti dell'eccezionale longevità di questa comunità [23, 24]. Tuttavia, l'impatto della NT sulla salute globale di questa popolazione è stato raramente indagato [25, 26], e gli studi si sono basati per lo più sull'analisi di dati aggregati ottenuti da fonti pubbliche [27], e non intervistando direttamente le persone che possono ancora ricordare la loro dieta nel periodo di transizione. Inoltre, il presunto effetto della dieta sulla longevità dei sardi è talvolta modellato assumendo che non si siano verificate variazioni spazio-temporali, limitando la possibile portata dell'inferenza [28]. Nella LBZ sarda, la NT è iniziata all'alba degli anni '60 [27], ma ha proceduto lentamente a causa della persistenza di un profilo rurale basato sulla pastorizia e sulle attività agricole. Pertanto, la dieta sarda ha mantenuto fino ad oggi alcuni aspetti dell'epoca pre-transizionale.

Considerata a lungo parte della tradizione alimentare mediterranea, la popolazione della LBZ ha tuttavia subito un progres-

sivo cambiamento nelle abitudini alimentari, a causa di un certo sviluppo economico alla fine degli anni Cinquanta [14]. Queste tendenze storiche raccomandano l'uso di un approccio longitudinale nell'esaminare la relazione tra dieta ed esiti di salute nella LBZ sarda.

In questo studio sono state poste tre domande di ricerca: (i) quali sono le frequenze di consumo degli alimenti tra le persone attualmente più anziane di questa comunità unica e come sono cambiate nel corso dei decenni? (ii) che relazione hanno i modelli alimentari e i loro cambiamenti temporali con lo stato di salute attualmente misurabile? (iii) c'era qualche differenza legata al sesso nelle abitudini alimentari prima e dopo la NT, e come il sesso ha influenzato i risultati di salute?

2. MATERIALI E METODI

2.1 DISEGNO DELLO STUDIO E PARTECIPANTI

Sulla base di queste premesse, lo studio è stato specificamente progettato per (i) descrivere il modello alimentare attualmente osservabile tra i membri più anziani delle LBZ, separatamente negli uomini e nelle donne; (ii) ricostruire il profilo alimentare dei partecipanti prima della NT, ovvero (ii) ricostruire il profilo alimentare dei partecipanti prima dell'NT, cioè al momento della prima età adulta, intorno ai 30 anni; (iii) analizzare i principali cambiamenti dietetici avvenuti tra la giovinezza degli intervistati e il momento attuale; (iv) stimare la correlazione tra la frequenza di consumo dei principali gruppi alimentari oggi e gli indicatori di salute e di performance fisica, compresi i punteggi relativi allo stato cognitivo e affettivo, i punteggi di mobilità e le misure antropometriche. I dati sono stati ottenuti da un campione di soggetti anziani (età 90-101 anni) nati e residenti nella LBZ Sardegna. Nella Figura 1 è riportato un diagramma di flusso esplicativo che illustra il processo di reclutamento.

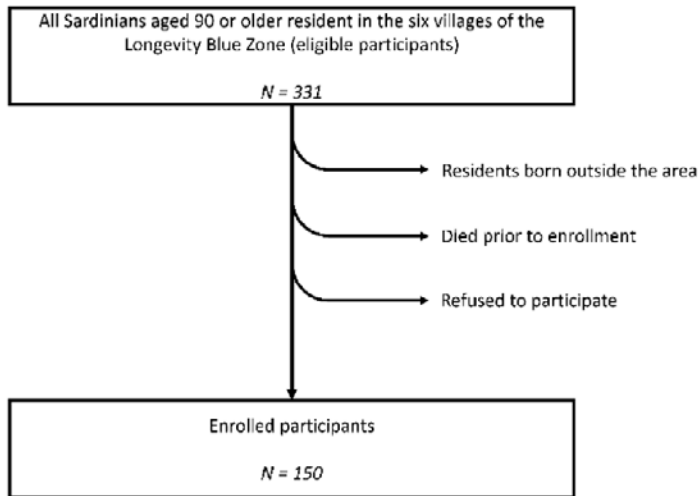


Figura 1. Diagramma di flusso del processo di reclutamento.

Tutti i partecipanti sono stati intervistati dal vivo a casa da un medico esperto (G.M.P.) per raccogliere informazioni su dati demografici, storia medica, comportamenti legati alla salute e abitudini alimentari. Quando è stato percepito un sostanziale deterioramento cognitivo dell'intervistato, anche un membro della famiglia è stato coinvolto nell'intervista. I dati fanno parte dello studio Sardinia LBZ che inizierà nel 2018 [29].

2.2 RACCOLTA DEI DATI

I dati demografici, tra cui età, sesso, stato civile, istruzione, luogo di residenza, abitudine al fumo e occupazione prima del pensionamento, sono stati raccolti e riportati in precedenza [29].

2.2.1 Misure antropometriche

L'altezza corporea (m) e il peso (kg) sono stati misurati in ogni partecipante utilizzando metodi standard [30]. L'indice di massa corporea (BMI) è stato espresso in kg/m^2 [30]. La circonferenza vita, la circonferenza media dei polpacci (misurata a livello del

muscolo gastrocnemio), la circonferenza media delle braccia (misurata a livello del muscolo bicipite) e la lunghezza media delle gambe sono state misurate in centimetri secondo tecniche consolidate [31, 32]. Le misure antropometriche sono state raccolte da due degli autori (G.M.P e A.E.).

[2.2.2 Esame geriatrico multidimensionale](#)

Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti a una visita geriatrica multidimensionale a domicilio, utilizzando questionari validati che coprivano diversi ambiti. L'anamnesi comprendeva le comorbidità riferite da sé e dalla famiglia, che comprendevano qualsiasi diagnosi di malattia precedente classificata secondo la Scala cumulativa di valutazione delle malattie (CIRS, [*Cumulative Illness Rating Scale*]) [33]. Più specificamente, le malattie incluse erano: cardiovascolari, ipertensione, ematiche, respiratorie, degli occhi-orecchie-naso-gola-laringe, del tratto gastrointestinale superiore e del pancreas, del tratto gastrointestinale inferiore, del fegato, dei reni, delle vie urinarie, dei muscoli e delle ossa; del sistema nervoso centrale, del sistema endocrino, dei disturbi psichiatrici, reumatici e autoimmuni e della demenza. Inoltre, sono state esaminate tutte le cartelle cliniche disponibili e sono stati recuperati i dati rilevanti sulle malattie. La pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP) è stata misurata più volte nel braccio sinistro utilizzando un protocollo standard [34]. L'ipertensione arteriosa è stata definita come $SBP \geq 140$ mm Hg e/o $DBP \geq 90$ mm Hg. L'uso di farmaci antipertensivi è stato considerato come proxy [35]. Sono stati inoltre testati l'udito e la vista (l'udito, chiedendo al partecipante di ripetere una frase sussurrata da una distanza di circa 4 m; l'acuità visiva, chiedendo al partecipante di leggere o riconoscere i simboli su una tabella optometrica con gli occhi a 30 cm dalla tabella) e i risultati sono stati espressi come una variabile ordinale a 4 livelli (1 = normale, 2 = leggermente compromesso, 3 = gravemente compromesso, 4 = totale incapacità).

2.2.3 Capacità funzionale basata sulle prestazioni

La salute autovalutata è stata valutata secondo Idler al. [36]. La capacità funzionale è stata valutata utilizzando un punteggio di sei elementi delle attività di base della vita quotidiana (BADL [Basic Activities Of Daily Living]), interrogando direttamente i partecipanti. Inoltre, la capacità funzionale per le attività più strutturate dal punto di vista fisico e cognitivo è stata valutata utilizzando la versione a 11 item della scala delle attività strumentali della vita quotidiana (IADL [Instrumental Activities Of Daily Living]). L'autosufficienza corrispondeva al punteggio massimo in entrambe le scale BADL e IADL, rispettivamente.

2.2.4 Indicatori cognitivi e affettivi

Il livello cognitivo è stato misurato utilizzando il test standardizzato il Mini-Mental State Examination (MMSE) [37] aggiustato per età, sesso, istruzione e disabilità [38]. Un punteggio aggiustato inferiore a 24 è stato utilizzato per definire la demenza. La depressione sintomatica attuale è stata valutata attraverso una versione breve (15 voci) della scala della depressione geriatrica (GDS-15, [Geriatric Depression Scale]) [39, 40]. Un punteggio superiore a 5 è stato scelto arbitrariamente come indicativo di depressione.

2.2.5 Test di prestazione fisica

È stata impiegata una breve batteria di test di prestazione fisica già utilizzata negli studi sulla longevità secondo Guralnik et al. [41]. In breve, i partecipanti allo studio sono stati cronometrati mentre camminavano su una distanza di 4 metri alla loro velocità abituale (utilizzando un dispositivo ambulatoriale, se necessario). Successivamente, è stata testata la capacità di mantenere l'equilibrio in posizione eretta in posizioni sempre più impegnative (tandem, semi-tandem e fianco a fianco). Infine, è stata misurata la capacità di alzarsi da una sedia almeno cinque volte nel minor tempo possibile. La resistenza alla deambulazione dei partecipanti è stata valutata chiedendo loro di percorrere una distanza di

400 metri. Un punteggio composito da 1 a 4 è stato utilizzato per quantificare il numero di test completati.

2.2.6 Valutazione delle abitudini alimentari

Le abitudini alimentari sono state valutate con due strumenti. Il primo è un breve questionario qualitativo di frequenza alimentare (FFQ) validato e utilizzato in precedenti indagini nutrizionali sulle LBZ [24, 25]. È stata stimata l'assunzione media di 15 alimenti (*cereali*: pane, pasta; *verdure*: legumi, verdure a foglia e frutta; *patate*; carne: manzo/maiale, pecora/capra, pollo; *frutti di mare*: principalmente pesce; *prodotti lattiero-caseari*: latte, formaggi a pasta molle e dura; *grassi*: olio d'oliva e strutto tenuti separati; *dolci*: solitamente biscotti secchi tradizionali fatti in casa; caffè) nell'ultimo anno. La frequenza alimentare è stata codificata in cinque categorie: mai/raramente, 2-3 porzioni/mese, 1-2 porzioni/settimana, 3-5 porzioni/settimana, tutti i giorni, senza specificare la dimensione della porzione. Lo stesso questionario è stato utilizzato per richiamare le frequenze di assunzione all'età di 30 anni, al fine di stimare l'apporto dietetico prima della NT e, a sua volta, evidenziare i cambiamenti dietetici grossolani che si sono verificati nel corso della vita del partecipante. Poiché la maggior parte dei partecipanti era nata all'inizio degli anni '20, il periodo esaminato corrispondeva approssimativamente al secondo dopoguerra, al limite della NT. Questo secondo questionario è stato considerato a priori meno accurato del primo, data la possibile mancanza di memoria degli intervistati per eventi così remoti, pertanto è stato intervistato anche uno dei membri della famiglia per garantire la coerenza. I questionari che presentavano una concordanza di risposte tra gli intervistati e i loro familiari inferiore all'80% sono stati esclusi dall'analisi.

2.3 CONSIDERAZIONI ETICHE

Un comitato di revisione istituzionale ha approvato il protocollo dello studio (131/2019/CE). Tutti i partecipanti hanno fornito il loro consenso informato scritto.

2.4 ANALISI STATISTICA

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software statistico SPSS (versione 22.0, Chicago, IL, USA). Le variabili categoriali sono state presentate come frequenze assolute e relative, le variabili ordinali come ranghi. Il confronto delle variabili ordinali tra i sottogruppi è stato eseguito utilizzando il test *U* di Mann-Whitney per i campioni indipendenti o il test Wilcoxon signed-rank per i campioni appaiati. L'analisi di correlazione è stata eseguita calcolando il coefficiente di correlazione di Spearman non parametrico. In generale, un coefficiente di correlazione di 0,3 è considerato significativo per l'ipotesi nulla [42], quindi è stata necessaria una dimensione minima del campione di 84 per ottenere un coefficiente di correlazione di almeno 0,3 con una potenza statistica dell'80% [43]. A causa della potenziale differenza di sesso, le analisi sono state eseguite separatamente nei maschi e nelle femmine.

3. I RISULTATI

Tra tutti i soggetti viventi nati nei sei villaggi selezionati che rientrano nella LBZ sarda, hanno accettato di essere intervistati centocinquanta soggetti di età pari o superiore a 90 anni, di cui 61 (41%) di sesso maschile. Le caratteristiche sociodemografiche dei partecipanti sono state riportate in precedenza e sono brevemente riassunte nella tabella 1. [29]

Tabella 1. Caratteristiche demografiche dei partecipanti allo studio.

Variabili	Maschio (n = 61)	Femmine (n = 89)
<i>Età al reclutamento (anni)</i>		
Media e deviazione standard	94.2 ± 3.3	93.4 ± 4.3
Gamma	90-101	90-101
<i>Stato civile, n (%)</i>		
Single	8 (13.1)	13 (14.6)

Sposato	33 (54.1)	13 (14.6)
Vedova	19 (31.1)	63 (70.8)
Divorziato	1 (1.6)	0 (0.0)
Istruzione (anni)	3.2 ± 1.7	5.4 ± 2.1
Condizioni di vita, n (%)		
Casa	60 (98.4)	88 (98.8)
Casa di cura	1 (1.6)	1 (1.2)
Indice di massa corporea (kg/m ²)		
<18	3 (4.9)	4 (4.5)
18-24.9	31 (50.8)	49 (55.1)
25-29.9	18 (29.5)	30 (33.7)
≥30	9 (14.8)	6 (6.7)
Attività della vita quotidiana		
Grave disabilità	9 (14.7)	20 (22.5)
Disabilità moderata o nulla	52 (85.2)	69 (77.5)
Punteggio GDS ¹		
<6	49 (80.3)	59 (66.3)
≥6	12 (19.7)	30 (33.7)
Punteggio MMSE ²		
<24	32 (52.5)	52 (58.4)
≥24	29 (47.5)	37 (42.6)

¹ GDS, Geriatric Depression Scale [39]; ² MMSE, Mini-Mental State Examination [37].

3.1 VALUTAZIONE DELLA DIETA ATTUALE

La Figura 2 mostra la frequenza di consumo degli alimenti separatamente nei maschi e nelle femmine. In entrambi i sessi è stato rilevato un forte consumo di cereali (soprattutto pane fatto in casa) e, meno frequentemente, di verdure (legumi, verdure a foglia) e frutta fresca. Il consumo di patate era piuttosto elevato (il 21% dei maschi e il 43% delle femmine ha riferito un consumo giornaliero). La carne è stata consumata moderatamente, cioè dal 20-60% delle donne e dal 30-60% degli uomini che han-

no risposto, e a seconda del tipo di carne hanno dichiarato di non mangiarla mai o raramente. Per quanto riguarda la carne di manzo o di maiale, veniva consumata in 2-3 porzioni al mese dal 38% delle donne e in 1-2 porzioni alla settimana dal 36% dei maschi. La carne di pecora o capra è stata consumata al massimo 1-2 volte alla settimana dal 27% delle femmine e dal 30% dei maschi. Il consumo di pollame era maggiore: Il 40% delle femmine e più della metà dei maschi la consumava almeno 1-2 volte a settimana (vedi Materiali supplementari). Si nota che la maggior parte delle famiglie LBZ allevava polli ruspanti nel cortile (senza antibiotici e/o mangimi artificiali). Il consumo di lardo era leggermente inferiore a quello di olio d'oliva. Sebbene i villaggi BZ non siano lontani dal mare, il pesce non era l'alimento preferito in questa comunità (più della metà degli intervistati non mangiava mai o raramente frutti di mare) (Figura 2).

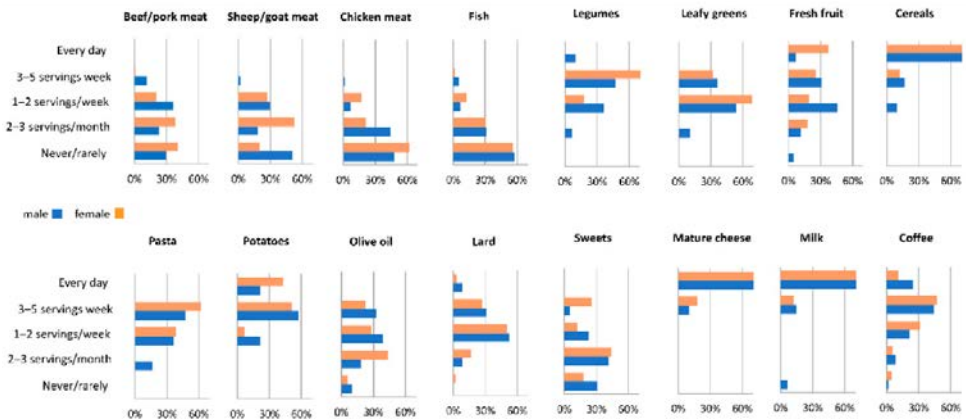


Figura 2. Percentuale di frequenza di consumo di 16 alimenti tra i partecipanti allo studio, riportata sull'asse x.

Per ogni alimento, la posizione media per categoria di consumo è stata calcolata separatamente per maschi e femmine e riportata nella Tabella S1 dei Materiali Supplementari. Sono state rilevate differenze significative tra maschi e femmine solo

per la carne di manzo/maiale o di pecora/capra (consumata più frequentemente dai maschi), i legumi, la frutta fresca, il pane e la pasta, le patate e i dolci (consumati più frequentemente dalle femmine). Alcuni intervistati maschi hanno riferito anche l'assunzione occasionale di liquore (la grappa locale: filuferru) come digestivo o per fare un brindisi con gli amici.

3.2 ASSUNZIONE DI CIBO ALL'ETÀ DI 30 ANNI E CAMBIAMENTI DURANTE LA TRANSIZIONE NUTRIZIONALE

Dei 150 FFQ, un totale di 98 (65,3%) è stato considerato pienamente affidabile come stima della frequenza di consumo pre-transizione degli intervistati all'età di 30 anni. Le caratteristiche socio-demografiche e gli indicatori di stato funzionale dei soggetti esclusi non differivano significativamente da quelli dei soggetti inclusi nell'analisi.

[...]

Sono stati rilevati cambiamenti significativi nella dieta tra la giovinezza degli intervistati (pre-transizione) e il momento attuale (post-transizione).

Per facilitare l'interpretazione dei risultati, alcuni alimenti (ad esempio, la carne) sono stati raggruppati in ampie categorie. Per alcuni alimenti la frequenza di consumo è aumentata nel corso della vita degli intervistati, ad esempio la carne in generale [...], e in particolare quella di manzo [...], di capra e di pecora [...] e, in misura minore, di pollo [...]. Allo stesso modo, sono aumentati i consumi di pesce [...], frutta fresca [...], pasta [...], dolci [...] e latte [...]. Per legumi, verdure e lardo la frequenza è diminuita. Il consumo degli altri alimenti è rimasto sostanzialmente invariato rispetto al periodo pre-transizione. La Figura S1 dei Materiali Supplementari illustra i valori medi di rango per ogni singolo componente e la differenza totale, separatamente nei maschi e nelle femmine. Poiché il FFQ non consentiva valutazioni quantitative, la stima dell'apporto energetico globale si è basata esclusivamente sui dati storici disponibili in letteratura. Ad esempio, nel 1947 Brotzu riportava un apporto energetico di circa 7,54 MJ

(1800 kcal/d) in Ogliastro, mentre nel 1952 era salito a 10,04 MJ (2400 kcal/d) [44].

3.3 INDICATORI DI SALUTE

I valori medi degli indicatori di salute sono illustrati nella Tabella S2 dei Materiali Supplementari, separatamente per uomini e donne. Come previsto, la salute percepita era migliore negli uomini, nonostante una maggiore comorbilità (punteggio CIRS). Allo stesso modo, anche la mobilità e la funzionalità uditiva sono risultate superiori nei maschi rispetto alle femmine. I restanti indicatori non hanno mostrato differenze significative tra i due sessi.

[...]

4. DISCUSSIONE

Questo studio si proponeva di indagare l'evoluzione del modello alimentare attraverso la NT nei soggetti più anziani che vivono in un'area isolata della Sardegna, dove è stata documentata una percentuale eccezionale di individui che diventano centenari [13,14,15]. Sebbene diversi studi abbiano indagato il ruolo dell'alimentazione sulla longevità sia in generale [7] sia nelle LBZ in particolare [45], le informazioni dettagliate sulla relazione tra NT e stato di salute sono ancora scarse. Il presente studio ha cercato di colmare questa lacuna. Prima della NT, e fino agli anni Cinquanta, la dieta delle LBZ prevedeva un consumo limitato di carne lavorata in casa, solitamente conservata sotto sale a causa dell'indisponibilità di frigoriferi [46]. È noto che un'elevata assunzione di alimenti conservati sotto sale è un fattore di rischio significativo per il cancro gastrico [47]: di conseguenza, abbiamo recentemente segnalato la presenza di un hot spot per il cancro gastrico nell'area delle LBZ [48]. Inoltre, l'allevamento di animali, molto diffuso nella LBZ, è stato spesso segnalato come fattore di rischio per l'infezione da *H. pylori*, il principale fattore scatenante della cancerogenesi gastrica [49, 50].

Per quanto riguarda l'attuale dieta LBZ, i nostri risultati hanno documentato un ampio uso di olio d'oliva, frutta fresca e cereali, considerati simbolo della dieta mediterranea, mentre la preferenza per legumi e verdure a foglia è risultata inferiore. Inoltre, l'analisi ha evidenziato il consumo di prodotti di origine animale, tra cui carne di manzo, maiale e pollo e prodotti caseari.

Il confronto tra la dieta attuale dei partecipanti e quella risalente a circa 70 anni prima dell'intervista (nei limiti di una dieta ricostruita a memoria) [51], ha evidenziato cambiamenti in parte simili a quelli documentati in altre regioni mediterranee [52]. In particolare, è stato riscontrato un aumento dell'apporto energetico derivante dalla carne e, in misura minore, dal pesce, sebbene il consumo di alimenti marini sia rimasto inferiore rispetto ai villaggi più vicini al mare. In quest'area geografica caratterizzata da un'economia di allevamento ovino/caprino, l'assunzione di prodotti lattiero-caseari, in particolare di formaggio acido a pasta molle (casu ajedu) e di ricotta, è stata elevata [27]. Il consumo di latticini è rimasto costante, mentre il lardo è diminuito significativamente [26]. L'analisi ha invece evidenziato un aumento significativo dell'assunzione di frutta fresca e una diminuzione del consumo di legumi e verdure durante la NT, in contrasto con la tendenza osservata in altri Paesi mediterranei [50]. Il consumo di dolci era raro, mentre quello di caffè era elevato [27].

Inoltre, abbiamo osservato un aumento del consumo di pasta secca e dolci. Essendo una popolazione di pastori, la dieta dei partecipanti era profondamente influenzata dall'allevamento, il che implicava un consumo relativamente più elevato di formaggio e lardo piuttosto che di alimenti di origine vegetale [29,53]. Il cambiamento alimentare indotto dalla NT, spinto dall'aumento del benessere economico, ha portato questa popolazione di pastori a consumare una maggiore quantità di carne (mentre prima della NT gli animali erano considerati una fonte di reddito e quindi raramente macellati) e di pasta secca (considerata un alimento più prestigioso), nonché una minor quantità di verdure (considerate un alimento povero e non più compatibile con il miglioramento delle condizioni economiche) [29].

Il cambiamento delle abitudini alimentari tra le NT ha portato a diversi risultati relativi agli indicatori di salute e di stato funzionale utilizzati nello studio. Come previsto, l'analisi ha mostrato un effetto benefico dell'aumento dell'assunzione di olio d'oliva sulla salute autopercepita, sulle prestazioni fisiche e sulla funzionalità degli organi di senso. Inoltre, è stata rilevata un'associazione positiva tra l'aumento dell'assunzione di carne ovina/caprina e di pollo e la funzionalità nelle attività della vita quotidiana, suggerendo che un eccesso di proteine animali potrebbe aver migliorato indirettamente le prestazioni motorie preservando la massa muscolare [54]. Sebbene il consumo di carne sia stato collegato a un aumento della mortalità per tutte le cause [55], questo è limitato alle carni rosse e lavorate, mentre il consumo di carne di pollame, come nel caso della LBZ, può fornire diversi benefici per la salute [56]. Il consumo di prodotti caseari, simile prima e dopo la NT, non ha influito sugli indicatori di salute.

Contrariamente alle aspettative, non è stata rilevata alcuna associazione significativa tra gli indicatori di salute e il consumo di pesce, considerato un alimento non tradizionale [29]. I legumi e le verdure hanno mostrato una debole correlazione con gli indicatori di salute dei partecipanti allo studio. L'assunzione di patate è risultata elevata nella popolazione LBZ prima della NT, ma è diminuita notevolmente in seguito, con un'influenza minima sulla salute autovalutata, sulle prestazioni quotidiane o sulle capacità motorie, come precedentemente riportato [24].]. La maggior parte delle associazioni è risultata simile nei due sessi, tuttavia quelle tra salute percepita e consumo di pesce sono risultate significative solo nei maschi (M: $\rho = 0,429$; F: $\rho = -0,030$), mentre il consumo di carne di pollo e la comorbidità è risultato significativo solo nelle femmine (M: $\rho = -0,308$; F: $\rho = -0,494$). La struttura matriarcale delle tipiche famiglie di pastori LBZ, così come le loro interconnessioni reciproche all'interno dei villaggi LBZ, probabilmente spiega la maggior parte della diversità alimentare tra maschi e femmine.

Le caratteristiche del “modello alimentare sardo LBZ” che appaiono diverse dai canoni della dieta mediterranea, e che oggi

sono generalmente considerate “dannose”, potrebbero aver aiutato in passato gli isolani a sopravvivere a periodi di grave precarietà nutrizionale. In altre parole, possono essere interpretati come una “rimanenza del passato”, facendo di questi anziani gli ultimi sopravvissuti di generazioni le cui abitudini alimentari sono state modellate da un’economia dominata dalla pastorizia e dai suoi vincoli alimentari.

La transizione nutrizionale è spesso considerata un processo negativo che comporta il passaggio da una dieta tradizionale “sana” e ricca di nutrienti a una dieta caratterizzata da un consumo eccessivo di proteine, grassi saturi e zuccheri semplici. Tuttavia, nelle LBZ sarde questo processo ha portato anche elementi positivi. La dieta tradizionale, che conteneva un apporto squilibrato di carne e latticini, è stata progressivamente sostituita da una dieta più rappresentativa del tipico modello mediterraneo, in cui il consumo di pesce, verdure a foglia e frutta era maggiore. Questi cambiamenti positivi, tuttavia, non hanno avuto un’influenza sufficiente sugli indicatori di salute, forse perché si sono verificati troppo tardi nei partecipanti allo studio.

5. PUNTI DI FORZA E LIMITI

Diversi limiti di questo studio meritano di essere menzionati. Il più evidente è la mancanza di una correlazione causale con la longevità degli anziani di BZ, trattandosi di uno studio meramente descrittivo. Tuttavia, l’uso di metodi convalidati e oggettivi, piuttosto che l’extrapolazione da misure proxy, rende i risultati preziosi. In secondo luogo, il campione arruolato è relativamente piccolo, anche se può essere considerato un punto di forza l’inclusione di circa il 50% dei nonagenari che potevano essere scelti per la LBZ. Data la difficoltà di intervistare i soggetti più anziani, non si può escludere del tutto un bias di selezione, sebbene le caratteristiche demografiche dei non partecipanti fossero simili a quelle della coorte studiata [29]. In terzo luogo, l’analisi temporale è stata probabilmente influenzata dall’accura-

tezza e dall'affidabilità dei ricordi individuali, anche se abbiamo cercato di aggirare questo problema verificando con un familiare la capacità dell'intervistato di fornire risposte affidabili. In quarto luogo, il FFQ utilizzato era uno strumento qualitativo e non consentiva di stimare l'apporto calorico giornaliero o di dimostrare alcun tipo di restrizione calorica, anche se la frequenza relativamente alta di sovrappeso rilevata suggerisce un bilancio energetico positivo nella maggior parte degli intervistati. Infine, sebbene in questa popolazione rurale siano stati raccolti dati sulle risorse di reddito, lo stato socioeconomico non è stato discusso in questa indagine, come già riportato in precedenza [15, 29].

Infine, sembra che i nostri risultati siano parzialmente in disaccordo con l'attuale concetto di dieta mediterranea come dieta a base prevalentemente vegetale. Tuttavia, la vera dieta mediterranea mostra un'ampia eterogeneità in relazione alla specificità delle esigenze delle popolazioni e dei loro ecosistemi, e merita di essere ulteriormente indagata. Ciononostante, un punto di forza del nostro studio è quello di descrivere per la prima volta il modello alimentare dei soggetti più anziani della LBZ sarda prima dell'era NT e al giorno d'oggi, e la possibile associazione dei cambiamenti dietetici con l'attuale stato di salute di questi anziani.

6. CONCLUSIONI

L'attuale dieta dei nonagenari LBZ comprende un'adeguata quantità di alimenti tipici della dieta mediterranea, anche se persistono alcune antiche abitudini alimentari, determinate principalmente dalle usanze locali di una popolazione che finora deve il suo sostentamento all'allevamento. L'aumento dell'assunzione di carne e olio d'oliva di produzione locale nell'era post-NT sembra essere associato a un miglioramento degli indicatori di salute e dei parametri antropometrici, suggerendo che l'apporto di proteine, grassi sani e antiossidanti può essere stato cruciale per mantenere un'adeguata capacità funzionale.

11 - NUTRIGERONTOLOGIA: UNA CHIAVE PER OTTENERE UN INVECCHIAMENTO E UNA LONGEVITÀ DI SUCCESSO

Tratto e tradotto da

Aiello, A., Accardi, G., Candore, G. et al. *Nutrigerontology: a key for achieving successful ageing and longevity*. Immun Ageing 13, 17 (2016).



<https://doi.org/10.1186/s12979-016-0071-2>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

[...]

1. BACKGROUND

La Nutrigerontologia è definita come la disciplina scientifica che studia l'impatto di nutrienti, alimenti, rapporti di macronutrienti e diete sulla durata della vita, sul processo di invecchiamento e sulle malattie legate all'età. Il suo obiettivo è studiare i composti, gli alimenti e le diete che possono ridurre il rischio di malattie legate all'invecchiamento e aumentare la durata della vita in buona salute, in modo da raggiungere un invecchiamento e una "longevità di successo" [1].

Sono state proposte molte definizioni di longevità e di invecchiamento di successo, ma nessuna è stata ancora accettata. Nel maggio 2012, un gruppo di scienziati e medici si è riunito ad Atene (Grecia) per considerare la rilevanza dell'invecchiamento, della longevità, della longevità eccezionale e dei relativi marcatori genetici e non. Il workshop ha portato alla creazione di una dichiarazione di consenso per sottolineare l'importanza di una visione

comune relativa a questi processi, poiché rappresentano fenotipi che si stanno rapidamente diffondendo in tutto il mondo [2].

Come riportato in questo panel: “Un invecchiamento di successo implica l’evitamento (o l’insorgenza tardiva) di malattie legate all’età, tra cui le malattie cardiovascolari, che sono la principale causa di morte, e di altre malattie specifiche di un organo, la disabilità, la conservazione di funzioni cognitive e fisiche desiderabili e di attività sociali per tutta la durata della vita”. Inoltre, propone la definizione di longevità eccezionale in termini relativi e assoluti, sulla base di dati demografici. Si dice che: “Si suggerisce in modo relativo che la longevità è un concetto specifico di paese/popolazione e deve prendere in considerazione l’aspettativa di vita delle diverse popolazioni/paesi, che mostrano una grande variabilità dovuta a differenze storiche, antropologiche e socio-economiche. In termini assoluti invece la longevità potrebbe essere definita in base alla durata massima della vita raggiunta e scientificamente validata dagli esseri umani nel pianeta” [2].

Inoltre, la dichiarazione ha riportato i principali geni legati alla longevità e all’invecchiamento. Tali geni e le proteine da essi codificate sono inclusi in una serie di vie di segnalazione, ad esempio quella dell’insulina/*insulin-like growth factor-1* (IGF-1) o del *mammalian target of rapamycin* (mTOR), quella dello stress ossidativo e quella antiossidante e quella coinvolta nel controllo delle risposte immuno-infiammatorie [2].

Inoltre, sta diventando chiaro che i cambiamenti epigenetici legati a fattori ambientali/di stile di vita (come l’attività fisica, la dieta e lo stress emotivo) giocano un ruolo nel raggiungimento della longevità [2, 3].

In particolare, i nutrienti attivano una via di segnalazione che porta all’attivazione di geni coinvolti nei processi di invecchiamento. La complessa relazione tra alimentazione e invecchiamento sano non è ancora del tutto chiarita, ma le evidenze hanno già dimostrato che sia nei modelli animali che nell’uomo, l’intervento dietetico può modulare positivamente il processo di invecchiamento, prevenendo o riducendo varie malattie legate all’età e il loro stato pro-infiammatorio generalizzato, l’inflam-

maging [4, 5]. Quindi, una dieta sana, che non stimoli eccessivamente le vie mTOR e insulina/IGF-1, perché povera di zuccheri raffinati e proteine animali, può ridurre sostanzialmente il rischio di malattie legate all'età, favorendo così un invecchiamento di successo e la longevità [6, 7]. Al contrario, uno stile di vita alimentare scorretto accelera il processo di invecchiamento, attivando le vie con nutrienti, fattori di crescita e stimoli mitogeni, accelerando così il fenotipo dell'invecchiamento [1].

La dieta mediterranea (MedDiet) è uno dei modelli alimentari sani più studiati. Si tratta di un regime alimentare a basso indice glicemico e a basso apporto di proteine animali che contiene composti fitochimici presenti in verdure, frutta, vino rosso, olio d'oliva o noci, con effetti antinfiammatori e antiossidanti. Questo modello, che più che una dieta potrebbe essere definito uno stile di vita, deve le sue proprietà salutistiche anche ai nutraceutici [1, 8-11], definiti come "composti bioattivi di origine naturale che si trovano negli alimenti, negli integratori alimentari e nei prodotti erboristici e che hanno proprietà di promozione della salute, di prevenzione delle malattie o medicinali". Il termine, che deriva dall'unione di nutrizione e farmaceutica, è stato coniato nel 1989 da Stephen De Felice [12].

Le sostanze fitochimiche alimentari appartengono a questo gruppo. Si tratta di composti non nutritivi provenienti da un'ampia gamma di alimenti di origine vegetale. Nonostante il divario traslazionale tra la ricerca di base e quella clinica, l'attuale comprensione delle interazioni molecolari tra le sostanze fitochimiche e le vie immunitarie-infiammatorie e di stress ossidativo potrebbe aiutare a progettare strategie nutrizionali efficaci per ritardare l'invecchiamento e le malattie legate all'età. In particolare, è stato affermato che le sostanze fitochimiche alimentari innescano una condizione definita ormesi [1, 8, 13, 14]. Questo processo è dovuto a basse dosi di composti bioattivi che agiscono come blandi fattori di stress per indurre l'espressione adattiva di geni protettivi dallo stress e aumentare la resistenza ai meccanismi che determinano l'invecchiamento. Il segnale passa attraverso la modulazione delle chinasi, portando all'attivazione

di bersagli a valle, tra cui FoxO3A e le sirtuine. In quest'ultimo caso, è da notare il noto effetto del resveratrolo, fitochimico contenuto nell'uva, che, a valle, inibisce la via NF-kB, con interessanti effetti antinfiammatori, anche se non è del tutto chiaro ed esistono risultati contrastanti [15]. Evidenze *in vitro* e *in vivo* hanno suggerito che molte sostanze fitochimiche possono influenzare l'espressione di numerosi geni che codificano proteine pro-sopravvivenza, tra cui enzimi antiossidanti, fattori neurotrofici o anti-apoptotici [1, 8].

L'olio extravergine di oliva (EVOO) è ricco di questi composti, come l'idrossitirosolo, il tirosolo e i secoiridoidi. Viene estratto dai frutti dell'oliva *Olea Europea* e i suoi effetti benefici sulla salute sono ben noti. Un'ampia letteratura ha dimostrato che essi possono essere attribuiti a molte sostanze diverse appartenenti alla frazione fenolica dell'EVOO. Tuttavia, la concentrazione di queste molecole è fortemente influenzata dall'appartenenza a una particolare coltivazione, da fattori agronomici e ambientali e dalle condizioni di estrazione e conservazione [8, 16, 17].

L'evidenza sperimentale suggerisce che l'idrossitirosolo non solo è efficace nel rimuovere le specie reattive dell'ossigeno generate da un alterato equilibrio redox, ma può anche essere un potente induttore degli enzimi detossificanti di fase II e un potenziatore della biogenesi mitocondriale. Infatti, il suo effetto si osserva soprattutto a livello trascrizionale attraverso la modulazione del fattore nucleare 2 (Nrf2) sensibile al redox, che regola l'espressione genica di diversi enzimi detossificanti di fase II e sostiene l'integrità strutturale e funzionale dei mitocondri. Ad esempio, in uno studio condotto sui ratti, l'integrazione con idrossitirosolo migliora la neurogenesi e la funzione cognitiva grazie all'aumento dell'attività dei fattori di trascrizione FoxO1 e FoxO3, nonché di Nrf2, con conseguente riduzione dello stress ossidativo e aumento della funzione mitocondriale [18].

Negli ultimi anni sono state valutate diverse indicazioni sulla salute dell'EVOO e dei suoi derivati, ma solo una è stata autorizzata in Europa. Si riferisce all'impatto dei composti fenolici dell'oliva sulla protezione dei lipidi del sangue dallo stress ossida-

tivo: “L’assunzione giornaliera di 20 g di olio d’oliva, che contiene almeno 5 mg di idrossitirosolo e dei suoi derivati (ad esempio, oleuropeina e tirosolo) fornisce gli effetti benefici attesi” [19].

Le sostanze fitochimiche sono anche ingredienti di molti integratori alimentari disponibili in commercio per prevenire o migliorare specifiche malattie, comprese quelle legate all’età. La maggior parte di questi prodotti non è suffragata da solide prove scientifiche e non è ancora stata approvata dall’EFSA e/o dalla FDA. Oltre a questi, gli alimenti funzionali sono ampiamente utilizzati, soprattutto in Giappone e negli Stati Uniti. Sebbene non esista una definizione universale, sono spesso considerati alimenti con proprietà salutari che contengono composti bioattivi naturali o aggiunti per ottenere alimenti trasformati.

Tuttavia, per valutare se questi alimenti e composti possano contribuire a prevenire i disturbi legati all’età, sono indispensabili ulteriori studi osservazionali e prove di intervento dietetico su ampie coorti di soggetti sani.

2. LA SERIE

Per discutere la potenziale importanza della nutrigerontologia nel raggiungimento di un invecchiamento e di una longevità di successo, sono stati riuniti in questa serie tre studi scientifici e due recensioni.

Come discusso da Passarino et al., nel complesso, sebbene i fattori genetici rappresentino solo il 25% della durata della vita umana, la conoscenza delle basi genetiche della longevità può fornire indicazioni significative sulla modulazione dello stile di vita, al fine di estendere la durata della salute. In altre parole, alcuni soggetti possono raggiungere un invecchiamento e una longevità di successo grazie a una fortunata combinazione di polimorfismi, che consente loro di avere un metabolismo efficiente o una risposta efficace a diversi tipi di stress. La maggior parte degli altri soggetti può raggiungere risultati simili agendo sulle stesse vie con uno stile di vita appropriato o con interventi per

rallentare l'invecchiamento. In questo contesto, l'importanza dei fattori epigenetici, sia come biomarcatori dell'invecchiamento sia come bersaglio degli interventi, crescerà sicuramente nei prossimi studi [20].

Lo scopo dello studio di Accardi et al. è stato quello di analizzare le proprietà nutraceutiche delle olive verdi da tavola *No-cellara del Belice*, un alimento tradizionale del Mediterraneo, dal momento che si sa poco sul ruolo delle olive come nutraceutici. Dopo l'assunzione di 12 olive al giorno per 30 giorni, è stata osservata una significativa riduzione della malondialdeide, una molecola legata allo stress ossidativo. Inoltre, il livello di interleuchina-6 (IL-6) ha subito una riduzione significativa, dimostrando come questo alimento possa essere in grado di modulare la risposta infiammatoria. Inoltre, si è notata la riduzione della massa grassa con un aumento della massa muscolare, suggerendo un possibile effetto dell'assunzione a lungo termine di olive da tavola sulla variazione della massa corporea [9].

Nello studio di Barera et al. gli autori hanno considerato gli effetti nutraceutici dei β -glucani, fibre alimentari, aggiunti alla pasta, al fine di produrre un alimento funzionale. Dopo 30 giorni di assunzione della pasta, hanno ottenuto risultati incoraggianti con una significativa riduzione dei livelli di colesterolo delle lipoproteine a bassa densità, di IL-6 e di prodotti finali della glicazione avanzata. In effetti, la MedDiet è caratterizzata anche da una grande assunzione di fibre, che contribuiscono a ridurre il colesterolo e sono associate positivamente alla prevenzione del cancro al colon. Tuttavia, nei paesi mediterranei la maggior parte delle persone non aderisce strettamente alla dieta mediterranea, per cui aggiungendo fibre alla pasta si otterrebbero gli stessi effetti [21].

I dati degli studi di intervento dietetico di Carruba et al. hanno sottolineato alcuni aspetti interessanti relativi ai meccanismi alla base degli effetti biologici e clinici della nutrizione e delle attività specifiche dei componenti degli alimenti mediterranei. In particolare, gli autori hanno dimostrato che la dieta mediterranea può regolare il metabolismo degli estrogeni nelle donne in

postmenopausa. Infatti, sembra che la formazione di composti estrogenici genotossici potenzialmente dannosi sia notevolmente ridotta dall'adozione di un modello alimentare mediterraneo tradizionale, mentre i livelli dell'ormone madre estradiolo aumentano leggermente. Quindi, questo risultato implicherebbe che l'alimentazione mediterranea tradizionale riduce il rischio di sviluppare il cancro al seno, limitando al contempo gli effetti collaterali della sospensione degli estrogeni in menopausa. L'innovazione tecnologica e l'industrializzazione prototipale di processi o prodotti potrebbero essere utilizzate per ottenere alimenti tradizionali mediterranei con un elevato potenziale salutistico e capacità di mercato. In particolare, la produzione di EVOO a monocoltura ha rivelato che essi possono avere un'attività differenziata sui processi cellulari e metabolici, portando infine a produrre EVOO altamente caratterizzati con un uso preferenziale per la prevenzione e la cura di varie malattie croniche [22].

La rassegna di Davinelli et al. ha cercato di riassumere le recenti evidenze sulle sostanze fitochimiche come antiossidanti e antinfiammatori. Infatti, come già detto, possono agire come modulatori positivi dell'infiammazione e dell'ossidazione, attenuando la segnalazione pro-infiammatoria associata allo squilibrio redox che si verifica nell'invecchiamento cerebrale. I ricercatori hanno anche discusso la necessità di avviare studi di intervento nutrizionale a lungo termine in soggetti sani. In effetti, il loro manoscritto ha evidenziato aspetti cruciali, ma che richiedono ulteriori studi per determinare le concentrazioni fisiologiche efficaci e per esplorare il reale impatto delle sostanze fitochimiche alimentari nel preservare la salute del cervello prima dell'insorgenza dei sintomi che portano al declino cognitivo e alla neurodegenerazione infiammatoria [23].

3. DISCUSSIONE

Come affermato da Kolovou et al. [3], negli ultimi due secoli la durata media della vita è aumentata a un ritmo di circa 3 mesi

all'anno in entrambi i sessi. I passi più importanti nel prolungamento della durata della vita umana sono stati la diminuzione delle morti infantili e materne, la riduzione del tasso di mortalità infantile e giovanile grazie, rispettivamente, alle vaccinazioni e al trattamento delle malattie infettive. Inoltre, negli ultimi decenni, la sopravvivenza degli anziani è migliorata grazie alla prevenzione secondaria e primaria delle malattie legate all'invecchiamento e, in particolare, della malattia coronarica [3].

Quindi, tutti i fattori sopra citati contribuiscono al fatto che gli anziani stanno diventando la popolazione con la crescita più rapida nel mondo occidentale. Sebbene l'aspettativa di vita media stia aumentando drasticamente, la durata della vita in buona salute non procede allo stesso ritmo. Di conseguenza, l'invecchiamento e le malattie associate all'età stanno emergendo come una delle maggiori sfide e oneri finanziari che i Paesi sviluppati e in via di sviluppo devono affrontare [7].

I dati provenienti da studi sperimentali su organismi modello hanno costantemente dimostrato che sia la restrizione dietetica cronica, che influisce sulle vie di segnalazione dei nutrienti, sia le mutazioni nelle vie di segnalazione dei nutrienti e della crescita possono prolungare la longevità del 30-50% [6, 7]. Inoltre, possono ridurre la prevalenza della perdita di funzionalità legata all'età, compresa l'immunosenescenza e molteplici malattie, come il cancro, le malattie cardiovascolari e la neurodegenerazione [6, 7, 24].

Inoltre, diversi dati sperimentali dimostrano chiaramente gli effetti ormonali delle sostanze fitochimiche inducendo meccanismi di resistenza allo stress cellulare [1, 8]. Nel progettare studi di intervento sull'uomo per fornire prove di alta qualità dei loro benefici per la salute, è necessario considerare i seguenti fattori: 1) le sostanze fitochimiche devono essere sufficientemente caratterizzate, così come la loro dose fisiologica ottimale, 2) devono essere prese in considerazione le caratteristiche delle popolazioni target, compreso il loro stato nutrizionale, le condizioni di salute e il background genetico, 3) devono essere identificati endpoint clinicamente rilevanti, sensibili, riproducibili e fattibili, 4) la durata dell'intervento deve essere concordata [24-26]. Tuttavia, an-

che se i dati sperimentali non sempre si sono tradotti in un effetto clinico definitivo, le proprietà antiossidanti e antinfiammatorie delle sostanze fitochimiche sono state ampiamente accettate.

4. CONCLUSIONE

I nuovi risultati presentati negli studi sperimentali della serie rappresentano un grande risultato per il settore agroalimentare, soprattutto in Sicilia, dove i prodotti locali rappresentano una grande risorsa potenziale. Per essi non esistono proprietà e indicazioni salutistiche approvate. Pertanto, l'aggiunta di tali prodotti alla classe dei "cibi sani" potrebbe rappresentare un grande affare. Nell'era dei tanti elisir di longevità potenti e misteriosi, essi potrebbero rappresentare un "cibo sano" tradizionale, economico e accessibile a tutti. Ma più che per il singolo alimento, lo studio di Accardi [9] sottolinea l'importanza di analizzare i prodotti locali che sono tradizionali e facili da trovare. Così, in Italia si dovrebbero trovare sostanze fitochimiche nelle olive verdi da tavola, in Cina nelle bacche di Goji. In realtà, la chiave non è una molecola specifica in un determinato alimento, ma il suo effetto benefico e la possibilità di trarne beneficio tutti.

Gli effetti interessanti dei nutraceutici e degli alimenti funzionali potrebbero rappresentare una prevenzione per molte malattie legate all'età e, se non una soluzione totale, almeno un pezzo del puzzle.

Quindi, la possibilità di creare un modello alimentare basato sulla strategia combinata dell'uso di nutraceutici e di alimenti funzionali dovrebbe consentire di creare una nuova strategia terapeutica basata non solo su una specifica molecola bioattiva o su uno specifico alimento, ma su un approccio integrato che, partendo dalle abitudini alimentari locali, possa portare a una "dieta nutrafunzionale" applicabile a livello mondiale.

Sono necessarie ulteriori osservazioni longitudinali su coorti basate sulla comunità per confermare questi dati e indagare i meccanismi biologici, compresi quelli epigenetici, attraverso i

quali gli effetti sono indotti, e per esplorare appieno il loro potenziale terapeutico.

Tuttavia, la nutrigerontologia, che riunisce le branche strettamente legate al processo di invecchiamento, come la biogerontologia, la medicina e la nutrizione, dovrebbe essere la chiave per ottenere un invecchiamento e una longevità di successo.

12 - INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER LA RICERCA SULL'INVECCHIAMENTO E LA LONGEVITÀ: RECENTI PROGRESSI E PROSPETTIVE

Tratto e tradotto da



Alex Zhavoronkov, Polina Mamoshina, Quentin Vanhaelen, Morten Scheibye-Knudsen, Alexey Moskalev, Alex Aliper, *Artificial intelligence for aging and longevity research: Recent advances and perspectives*, Ageing Research Reviews, Volume 49, 2019, Pagine 49-66, ISSN 1568-1637, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.11.003>.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156816371830240X>

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

[...]

1. INTRODUZIONE

L'invecchiamento può essere definito come un processo graduale, multifattoriale e dipendente dal tempo che porta alla perdita di funzioni, a danni biologici e fisici e all'insorgenza di molteplici malattie legate all'età. L'invecchiamento colpisce progressivamente la maggior parte dei meccanismi di regolazione a causa dell'organizzazione gerarchica dei sistemi viventi. L'organismo umano è un sistema complesso a più livelli, composto da miliardi di cellule indipendenti che formano diversi tipi di tessuti. Questi tessuti sono i blocchi principali utilizzati per assemblare gli organi, che sono organizzati in diversi sistemi, tra cui quello linfatico, respiratorio, digestivo, urinario o riproduttivo, per svolgere compiti specifici. L'invecchiamento può essere influenzato dalla complessa interazione tra vincoli ambientali, meccanici,

biochimici ed evolutivi. Pertanto, le disfunzioni che interessano solo alcuni processi biologici all'interno delle cellule di uno o più organi possono propagarsi a tutte le parti del corpo. Questo spiega perché l'invecchiamento non può essere pienamente compreso o controllato monitorando solo un numero ristretto di processi fisiologici. Nel complesso, l'invecchiamento sembra essere il risultato a lungo termine dell'interruzione di diversi equilibri dinamici stabiliti tra processi antagonisti, piuttosto che il risultato di una comparsa improvvisa di processi molecolari isolati o di componenti con effetti negativi intrinseci. La natura sistemica e multifattoriale dell'invecchiamento spiega perché la comprensione della sua biologia e dei suoi meccanismi sia così complessa e perché, di conseguenza, la ricerca sull'invecchiamento abbia continuamente bisogno di approcci multidisciplinari e globali. Le nuove tecniche sperimentali hanno permesso di generare e accumulare un'enorme quantità di dati relativi all'invecchiamento, tra cui dati genomici (Gleeson et al., 2017) (Yi et al., 2013) (Yi et al., 2013) (Bennett et al., 2016), trascrittomici (Artemov et al., 2015) (Bolotin et al., 2017), microRNA (Zabolotneva et al., 2013), proteomica (Di Meo et al., 2016), antigenica (Ionov, 2010), metilazione (Yin et al., 2017), imaging (Lee et al., 2017a,b) (Niklinski et al., 2017), metagenomica (Alexander et al., 2017), mitocondriale (Sotgia e Lisanti, 2017), metabolica (Nielsen, 2017) e fisiologica (Pretorius e Bester, 2016). Questi dati forniscono una panoramica dettagliata senza precedenti del processo di invecchiamento. Tuttavia, l'analisi e l'utilizzo pratico delle informazioni contenute in questa enorme mole di dati richiede anche approcci computazionali adeguati, come l'apprendimento automatico (ML, [Machine Learning]) e, più recentemente, lo sviluppo di tecniche di apprendimento profondo (DL, [Deep Learning]), che sono i capisaldi delle moderne tecnologie di intelligenza artificiale (IA). Da questo punto di vista, i recenti progressi dell'IA hanno avuto un grande impatto nel campo della ricerca sull'invecchiamento (Moskalev et al., 2017). La caratteristica interessante dell'IA è la sua capacità di identificare modelli rilevanti all'interno di dati complessi e non lineari, senza la necessità di

una comprensione meccanicistica *a priori* dei processi biologici. L'IA svela le relazioni meccanicistiche che avvengono all'interno dell'organismo. Oggi, gli algoritmi di DL e IA sono stati sviluppati e applicati con successo in molte aree farmaceutiche (Mamoshina et al., 2016; Gawehn et al., 2015; Lenselink et al., 2017; Chen et al., 2018) con applicazioni di ampio respiro come la previsione di reazioni di chimica organica (Wei et al., 2016), l'identificazione di biomarcatori dell'invecchiamento (Zhavoronkov et al., 2016), l'ottimizzazione della sintesi chimica (Segler et al., 2018), la previsione delle proprietà farmacologiche dei farmaci (Aliper et al., 2016), l'analisi delle relazioni tra alcune scelte di vita come il fumo e l'invecchiamento accelerato (Mamoshina et al., 2018c), lo studio della struttura secondaria delle proteine (Spencer et al., 2015), la modellazione delle caratteristiche dei bersagli delle proteine che legano l'RNA (Zhang et al., 2016), l'analisi dell'epatotossicità indotta dai farmaci (Xu et al., 2015) o lo studio degli RNA lunghi non codificanti (Fan e Zhang, 2015).

Come sottolineato da Deep Knowledge Analytics (www.dkv.global/analytics) nel suo recente rapporto analitico di settore intitolato "Intelligenza artificiale per la scoperta di farmaci, sviluppo di biomarcatori e ricerca e sviluppo avanzati, 2018" [AI for Drug Discovery, Biomarker Development and Advanced R&D 2018], si prevede che l'IA avrà un forte impatto sull'assistenza sanitaria. Può essere utilizzata per lo sviluppo di una medicina personalizzata efficace, basata sull'interpretazione di grandi database medici raccolti nel corso degli anni dalle aziende e dagli operatori sanitari. Attualmente esistono diverse aziende che applicano le tecnologie IA nel campo della ricerca sull'invecchiamento. Bioage è un'azienda che utilizza il ML e i dati genomici per lo sviluppo di biomarcatori dell'invecchiamento e la scoperta di farmaci per l'invecchiamento e le malattie legate all'età. Insilico Medicine sta sviluppando algoritmi basati su DL e distribuendo una pipeline di IA integrata per la ricerca sull'invecchiamento, lo sviluppo di biomarcatori e la scoperta di farmaci in un'unica pipeline di apprendimento end-to-end. L'obiettivo dell'azienda è trovare nuove soluzioni per l'invecchiamento e

le malattie legate all'età utilizzando i progressi della genomica, dell'IA e dell'analisi dei big data. Atomwise utilizza l'IA per la ricerca sull'invecchiamento con una pipeline per la scoperta di farmaci mirati a malattie legate all'età che non hanno ancora trattamenti efficaci, come il morbo di Alzheimer. Questi esempi illustrano che le tecnologie IA possono essere applicate a diversi livelli, con l'obiettivo di facilitare lo sviluppo di nuovi farmaci in modo più rapido, economico ed efficace (Fleming, 2018). L'IA può essere applicata per accelerare l'identificazione dei biomarcatori dell'età, per identificare nuovi bersagli e geroprotettori, per accelerare e ottimizzare lo sviluppo di nuovi composti con specifiche proprietà desiderate, per migliorare la prognosi dei pazienti riducendo il tasso di errore, per aiutare a selezionare il trattamento più appropriato prevedendo l'esito del trattamento (Trtica-Majnaric et al., 2010) e per prevedere le probabilità di successo dei farmaci durante gli studi clinici o gli esiti degli studi clinici. Per un'ampia panoramica sull'uso dell'IA in biomedicina, rimandiamo il lettore a queste recensioni recenti (Rifaioğlu et al., 2018; Ching et al., 2018; Tsigelny, 2018; Fabris et al., 2017).

L'obiettivo di questa rassegna è fornire una panoramica tecnica dei progressi e delle opportunità offerte dall'IA per lo sviluppo di biomarcatori dell'invecchiamento e la scoperta di farmaci anti-invecchiamento. Questo lavoro sottolinea che, nonostante i loro specifici requisiti tecnici, i metodi computazionali utilizzati per questi compiti possono essere integrati in un unico flusso di lavoro per ottimizzare diverse fasi della ricerca sull'invecchiamento, dall'identificazione dei segnali dell'invecchiamento all'identificazione dei bersagli e alla generazione di molecole ad hoc. Attualmente, lo sviluppo di biomarcatori è un'area di ricerca intensiva nella geroscienza, in quanto pone le basi per un'efficiente valutazione preclinica e clinica di potenziali interventi di prolungamento della durata della salute. Descriviamo come gli orologi dell'invecchiamento appresi in profondità vengono utilizzati per identificare i biomarcatori dell'invecchiamento e altri obiettivi di interesse. L'emergere di metodi basati sull'intelligenza artificiale per la scoperta di farmaci a base di piccole molecole

rappresenta un cambiamento importante nel processo standard di scoperta dei farmaci. Per decenni, i metodi computazionali sono stati utilizzati per accelerare l'identificazione di potenziali candidati durante le prime fasi del processo di scoperta dei farmaci. Tuttavia, grazie alla capacità di generare molecole con proprietà specifiche, i generatori molecolari basati sull'IA offrono nuove e promettenti opportunità. Di seguito, vengono descritti i principali algoritmi progettati a tale scopo e vengono riassunti i vantaggi e le sfide attuali di questi approcci. Una delle principali sfide per l'uso della tecnologia IA è quella di ottenere previsioni più affidabili. Ciò si basa fortemente sulla capacità di estrarre le caratteristiche più rilevanti. Questo articolo esamina le strategie attualmente utilizzate nella ricerca sull'invecchiamento per estrarre caratteristiche biologicamente più rilevanti e rendere i modelli basati sull'IA più facilmente interpretabili. Per concludere, una breve discussione affronta una sfida specifica allo sviluppo dell'uso crescente dell'IA nell'ambito dell'assistenza sanitaria: le questioni normative sulla protezione della privacy, che sono diventate una delle principali preoccupazioni con l'aumento della quantità di dati personali memorizzati, utilizzati o addirittura condivisi dalle applicazioni sanitarie alimentate dall'IA.

2. I PROGRESSI DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE

2.1 APPRENDIMENTO AUTOMATICO

L'apprendimento automatico (ML [*Machine Learning*]) si riferisce ad algoritmi in grado di apprendere e fare previsioni sui dati costruendo un modello a partire da input campione. L'apprendimento automatico è comunemente utilizzato per compiti di calcolo in cui la progettazione e la programmazione di algoritmi espliciti con buone prestazioni è difficile o impraticabile. Oggi, i metodi di ML tradizionali più comunemente utilizzati includono i k-nearest neighbors (kNN) (Altman, 1992; Kramer, 2013), la regressione logistica (LR) (Walker e Duncan, 1967), le

macchine a vettori di supporto (SVM), chiamate anche reti di vettori di supporto (Cortes e Vapnik, 1995), le macchine a gradienti (GBM) (Mason et al., 1999; Friedman, 2001; Ayyadevara e Kishore Ayyadevara, 2018) e random forest (RF) (Ho, 1995; Breiman, 2001; Fratello e Tagliaferri, 2018). Le prestazioni di questi metodi possono variare a seconda del tipo di compito (regressione o classificazione), dei tipi e della quantità di dati da gestire.

2.2 APPRENDIMENTO PROFONDO

L'apprendimento profondo strutturato, chiamato anche deep learning (DL) o apprendimento gerarchico, si riferisce a una classe di tecniche di ML che sfruttano molti strati di unità computazionali non lineari per modellare relazioni complesse tra i dati. Queste architetture, composte da più strati, sono comunemente chiamate reti neurali profonde (DNN, [*Deep Neural Network*]), o talvolta reti neurali sovrapposte. La differenza tra le reti neurali artificiali (RNA) iniziali a singolo strato nascosto e le DNN è la profondità, cioè il numero di strati di nodi attraverso i quali i dati vengono elaborati. Di solito, più di tre strati (compresi quelli di ingresso e di uscita) sono considerati apprendimento "profondo". Pertanto, "profondo" è un termine tecnico che indica più di uno strato nascosto. Come altre architetture di reti neurali standard, le DNN sono efficienti per approssimare in maniera universale. Ma hanno caratteristiche aggiuntive, poiché si basano sull'apprendimento di più livelli di caratteristiche o rappresentazioni dei dati. Esse utilizzano molti strati di unità di elaborazione non lineari per l'estrazione delle caratteristiche. Ogni livello successivo utilizza come input l'output del livello precedente. Le caratteristiche di livello superiore sono derivate da quelle di livello inferiore per formare una rappresentazione gerarchica. Questa gerarchia di caratteristiche è chiamata architettura profonda. Questi metodi sono in grado di apprendere più livelli di rappresentazione che corrispondono a diversi livelli di astrazione. Questi livelli formano una gerarchia di concetti. Tra le diverse architetture proposte finora, le reti neurali ricorrenti,

le reti generative avversarie e le tecniche di apprendimento per trasferimento stanno guadagnando popolarità nell'ambito della ricerca sull'invecchiamento e sono spesso prese in considerazione per varie applicazioni in ambito sanitario. Come conseguenza dell'ascesa delle DL, i metodi ML tradizionali sono ora comunemente utilizzati come modelli di base per valutare le prestazioni dei più recenti modelli basati sulle DNN.

2.3 APPRENDIMENTO PER RINFORZO

L'apprendimento per rinforzo (RL, [*Reinforcement Learning*]) si riferisce ad algoritmi orientati agli obiettivi, che imparano a raggiungere un obiettivo complesso o a massimizzare lungo una particolare dimensione in molti passi (Arulkumaran et al., 2017; Kulkarni, 2017). La caratteristica principale degli algoritmi RL è che operano in un ambiente a ritorno ritardato, in cui non è ovvio capire quale azione porti a quale risultato nell'arco di molti passi temporali. Pertanto, l'RL mira a correlare le azioni immediate con i ritorni ritardati che producono. Il rinforzo avviene nel senso che gli algoritmi RL sono penalizzati quando prendono decisioni sbagliate e vengono premiati quando ne prendono di giuste. Si prevede che gli algoritmi RL aumentino le prestazioni in ambienti reali meno prevedibili (Nguyen et al., 2017a,b).

2.4 RETI AVVERSAIE GENERATIVE

Le reti avversarie generative (GAN, [*Generative Adversarial Network*]) sono modelli strutturati e probabilistici per la generazione di dati. Essendo una tecnica non supervisionata, le GAN possono essere utilizzate per generare dati simili al set di dati su cui la GAN è stata addestrata (Goodfellow et al., 2014; Goodfellow, 2017). Sebbene siano relativamente nuove, le GAN sono già state applicate in vari campi, tra cui la previsione delle proprietà dei composti o la generazione di strutture molecolari (Kadurin et al., 2017b; Kadurin et al., 2017a; Polykovskiy et al., 2018; Zhavoronkov et al., 2018a, Zhavoronkov et al., 2018b). Una GAN è composta da due DNN chiamate Discriminatore e Generatore,

entrambe funzioni differenziabili. Il discriminatore stima la probabilità che un dato campione provenga dal set di dati reale. Funziona come un critico ed è ottimizzato per distinguere i campioni falsi da quelli reali. Il generatore produce campioni sintetici utilizzando come input una variabile di rumore che segue una distribuzione. Viene addestrato a catturare la distribuzione dei dati reali in modo da poter generare campioni con una distribuzione il più possibile reale. Il generatore deve migliorare la sua produzione fino a quando il discriminatore non è in grado di distinguere i campioni generati da quelli reali.

I due modelli competono l'uno contro l'altro durante il processo di addestramento. L'obiettivo del generatore è cercare di ingannare il discriminatore, mentre quest'ultimo cerca di non essere ingannato. Questo processo è chiamato gioco a somma zero. Si verifica tra i due modelli e li spinge a migliorare le loro funzionalità per ottenere campioni generati indistinguibili dai dati reali.

Da un punto di vista concettuale, le GAN presentano analogie con le RL. Le GAN appaiono più vantaggiose nel senso che è possibile “retropropagare” le informazioni sul gradiente dal discriminatore alla rete del generatore. Di conseguenza, il generatore sa come adattare i suoi parametri per produrre dati in uscita che possano ingannare il discriminatore.

2.5 APPRENDIMENTO PER TRASFERIMENTO

L'apprendimento per trasferimento (TL, [*Transfer Learning*]) è un metodo di ML in cui l'insieme delle caratteristiche apprese da un modello per un compito specifico viene riutilizzato, o riproposto, come punto di partenza per un modello su un secondo compito. In pratica, il TL può essere applicato alla DL solo quando le caratteristiche del modello apprese dal primo compito rimangono generali. Ciò significa che le caratteristiche apprese sul compito devono essere adatte anche al secondo compito (Torrey e Shavlik, 2010). In pratica, la DL viene utilizzata come tecnica di ottimizzazione che consente di risparmiare tempo o di ottenere

prestazioni migliori. Questo può essere di grande interesse, viste le ingenti risorse computazionali e di tempo necessarie per sviluppare e addestrare modelli DNN su problemi quali, ad esempio, la computer vision e l'elaborazione del linguaggio naturale.

2.6 META-APPRENDIMENTO

Il meta-apprendimento mira ad applicare gli algoritmi di ML ai metadati ottenuti dagli esperimenti di ML per migliorare le prestazioni degli algoritmi di apprendimento stessi. L'ipotesi alla base del meta-apprendimento è che utilizzando diversi tipi di metadati, come le proprietà del problema di apprendimento, le proprietà dell'algoritmo (misure di performance) o i modelli ottenuti dai dati, si possano apprendere, selezionare o combinare diversi algoritmi di apprendimento per risolvere in modo più efficace un determinato problema di apprendimento (Zhou e Wu, 2018; Gupta et al., 2018). Questo approccio potrebbe essere particolarmente utile nel contesto della ricerca sull'invecchiamento, perché il modo più efficace per addestrare gli algoritmi di apprendimento dipende dal tipo di dati utilizzati e dal tipo di domande a cui si vuole rispondere.

3. BANCHE DATI PER IL DL PER LA RICERCA SULL'INVECCHIAMENTO

Sono state lanciate diverse iniziative per organizzare e diffondere la grande quantità di dati biologici generati dalla ricerca sull'invecchiamento. *CellAge* (<http://genomics.senescence.info/cells/>) è un database curato manualmente di geni associati alla senescenza cellulare. I dati provengono da esperimenti di manipolazione genica in diversi tipi di cellule umane. Questo database è ospitato all'interno delle *Human Ageing Genomic Resources*, una raccolta di database e strumenti progettati per aiutare i ricercatori a studiare la genetica dell'invecchiamento umano (Tacutu et al., 2018). Include diverse risorse come la Longevity Map (<http://genomics.senescence.info/longevity/>), un archivio

di studi di associazione genetica sulla longevità che mira ad aggregare le attuali conoscenze sulla genetica della longevità umana (Budovsky et al., 2013). GenAge (<http://genomics.senescence.info/genes/>) è un database di riferimento dei geni legati all'età. Geroprotectors (<http://geroprotectors.org/>) è un database curato di geroprotettori. Contiene più di 250 esperimenti di prolungamento della vita in 11 organismi modello wild-type e dati su più di 200 sostanze chimiche che promuovono la longevità, compresi i composti approvati per uso umano che sono disponibili. Le diverse caratteristiche di questo database sono descritte in (Moskalev et al., 2015). Il database online di annotazione di percorsi crowd sourced, AgingChart (<http://agingchart.org/>), fornisce un elenco di percorsi implicati nell'invecchiamento e nella longevità (Moskalev et al., 2016). Un'altra fonte di informazioni sulla ricerca sull'invecchiamento è l'*International Aging Research Portfolio* (IARP) (<https://agingportfolio.org/>). Lo IARP fornisce agli utenti l'accesso a informazioni sulle tendenze attuali della ricerca sull'invecchiamento, sui principali centri di ricerca, sui principali ricercatori e sui programmi di ricerca associati (Zavoronkov e Cantor, 2011) (Kolesov et al., 2014). L'obiettivo di IARP è quello di aiutare le organizzazioni a collaborare, prendere decisioni e stabilire le direzioni future per le attività di ricerca sull'invecchiamento.

4. APPLICAZIONI DELL'IA NELLA RICERCA SULL'INVECCHIAMENTO

4.1 SCOPERTA DI BIOMARCATORI DELL'INVECCHIAMENTO E MEDICINA PERSONALIZZATA

La medicina di precisione dipende da robusti biomarcatori quantitativi. I biomarcatori dell'invecchiamento sono strumenti in grado di fornire una base quantitativa su cui valutare l'efficacia terapeutica degli interventi clinici di prolungamento della durata della salute. Tuttavia, uno dei principali ostacoli

attuali nella ricerca sull'invecchiamento umano è l'assenza di biomarcatori che possano essere trovati e misurati per monitorare l'efficacia degli interventi terapeutici anti-invecchiamento. Ciò potrebbe essere spiegato dal fatto che i biomarcatori standard sono solitamente sviluppati per misurare un processo fisiologico definito e procedure cliniche specifiche basate sull'uso di biomarcatori predefiniti. Di conseguenza, non sono sempre adatti a misurare gli effetti di un processo sistemico come l'invecchiamento. Attualmente molti biomarcatori dell'invecchiamento monitorano non solo una, ma un insieme di funzionalità fisiologiche le cui interruzioni sono note per innescare l'insorgenza di specifiche malattie e disfunzioni correlate all'invecchiamento. Sebbene questa strategia fornisca risultati accurati e informazioni utili sull'invecchiamento stesso, i biomarcatori considerati non sono sempre in grado di rappresentare lo stato di salute con sufficiente accuratezza. Pertanto, è ancora necessario sviluppare biomarcatori che siano oggettivamente quantificabili e facilmente misurabili nell'invecchiamento biologico.

La progettazione di tali biomarcatori, da un punto di vista sperimentale, è un processo multi-fase lungo e oneroso che comprende la prova di concetto, la validazione sperimentale e la validazione delle prestazioni analitiche. Le tecnologie IA offrono alternative efficaci per lo sviluppo di biomarcatori dell'invecchiamento (Fig. 1A e B) e gli orologi dell'invecchiamento basati su DL sono già stati utilizzati per identificare biomarcatori quantitativi. Sono state studiate diverse configurazioni e architetture. I tipi di dati includono big data medici ottenuti attraverso la genetica, la genomica (McCue e McCoy, 2017; Leung et al., 2016), la biochimica (Tetko et al., 2016), la proteomica (Issa et al., 2014) e l'imaging clinico (Lee et al., 2017a,b). Gli orologi dell'invecchiamento basati su DL possono differire anche in base ai protocolli di formazione e convalida.

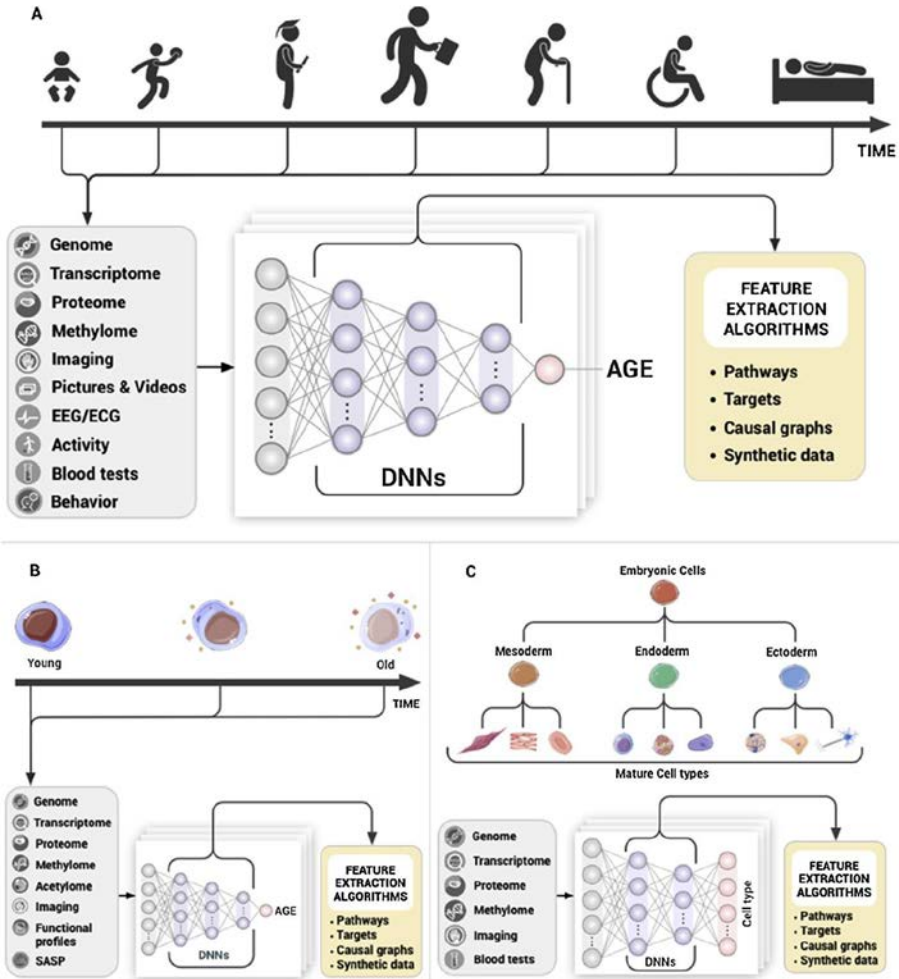


Figura 1. Applicazioni dell'intelligenza artificiale alla ricerca sull'invecchiamento per lo sviluppo di biomarcatori e l'identificazione di bersagli. 1A. Predittori dell'età biologica a livello di organismo e di popolazione. 1B. Predittori dell'età a livello di cellule e tessuti. 1C. Predittori machine-learned per il tipo di cellula e dello stato di differenziazione.

L'uso e lo sviluppo di questi orologi dell'invecchiamento richiedono cautela. Infatti, è importante distinguere l'età cronologica - il numero di anni di vita di un individuo - dall'età

biologica. L'età biologica, comunemente chiamata età fisiologica o età metabolica, è la misura del funzionamento e del grado di mantenimento dei diversi organi, processi fisiologici e sistemi di regolazione dell'organismo. In teoria, il monitoraggio dell'età biologica fornisce una stima dello stato di salute di un individuo. Gli orologi per l'invecchiamento stimano l'età biologica dai dati biologici ed eseguono regressioni lineari o non lineari per stimare l'età cronologica dell'individuo. Pertanto, il protocollo di addestramento degli orologi per l'invecchiamento mira a minimizzare la differenza, chiamata accelerazione dell'invecchiamento, tra l'età fisiologica stimata dal modello e l'età cronologica effettiva dell'individuo. Tuttavia, è stato dimostrato che il miglioramento dell'accuratezza della stima dell'età cronologica attraverso la minimizzazione dell'errore può anche compromettere il significato dell'accelerazione dell'età biologica e ridurre la capacità di differenziare tra stati patologici o rischi di mortalità (Mamoshina et al., 2018b; Pyrkov et al., 2018). Quando si utilizzano strumenti di ML, come le architetture DL, per svelare relazioni complesse e non lineari tra le caratteristiche dei dati e produrre modelli ancora più accurati, è importante considerare che la ricerca di una maggiore accuratezza non comporta una perdita significativa di informazioni biologiche. Ciononostante, stime più accurate dell'età cronologica da campioni biologici possono trovare applicazione come descritto di seguito.

[4.1.1 Biomarcatori di imaging](#)

La risonanza magnetica (RM) è una tecnica di imaging avanzata utilizzata per l'osservazione di diverse malattie e parti del corpo. Per analizzare i risultati della risonanza magnetica si possono utilizzare diversi metodi computazionali. L'analisi può essere effettuata sia per la classificazione - assegnando un'etichetta a una serie di risonanze magnetiche (normale/anormale, livello di gravità, ecc.) - sia per la segmentazione - identificando i confini dei vari tessuti. In entrambi i casi, l'analisi richiede l'estrazione di informazioni dalle immagini. I progressi più recenti in questo

campo sono stati ottenuti utilizzando le reti neurali convoluzionali (CNN, [*Convolutional Neural Networks*]), un tipo di rete neurale specializzata nell'elaborazione dei dati delle immagini (Akkus et al., 2017; Badrinarayanan et al., 2017; Pereira et al., 2016; Liu et al., 2018).), un tipo di rete neurale specializzata nell'elaborazione dei dati delle immagini (Akkus et al., 2017; Badrinarayanan et al., 2017; Pereira et al., 2016; Liu et al., 2018). Sebbene le immagini di risonanza magnetica possano essere utilizzate come input esclusivi per i modelli DL, altri studi hanno dimostrato il potenziale di combinarle con caratteristiche aggiuntive. Ad esempio, in (van der Burgh et al., 2017), un predittore di sopravvivenza appreso in profondità per i pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica, una malattia neuromuscolare progressiva, è stato assemblato utilizzando dati di connettività strutturale e morfologia cerebrale della risonanza magnetica, oltre alle caratteristiche cliniche comunemente utilizzate. Il modello ha dimostrato un'accuratezza dell'84,4% nel classificare i pazienti come sopravvissuti di breve, medio o lungo potenziale.

I dati della risonanza magnetica strutturale sono stati utilizzati anche per la stima dell'età. Servono come biomcatore per l'invecchiamento negli adulti e per i pazienti affetti da patologie come il morbo di Alzheimer (Cole et al., 2016). Recentemente, un approccio basato su DNN che utilizza caratteristiche strutturali e volumetriche derivate dalla risonanza magnetica pesata in T1 ha dimostrato di superare RF o ANN per la previsione dell'età (Bermudez et al., 2017). La tecnica è stata utilizzata su un campione di 3348 soggetti di età compresa tra 4 e 26 anni. È stato creato un biomcatore chiamato Brain Age Gap (BAG). Le DNN hanno prodotto un BAG di 2,87 anni rispetto ai 2,77 anni della RNA e ai 2,94 anni della RF. Le prestazioni delle DNN sono state migliorate utilizzando metodi di ensemble, con un errore assoluto medio (MAE) di 2,38 anni con un insieme di DNN. Questi risultati dimostrano che l'età può essere accuratamente prevista con immagini unimodali in una popolazione giovane utilizzando caratteristiche ingegnerizzate invece di immagini grezze. L'algoritmo sviluppato in questo studio potrebbe essere

utilizzato anche come biomarcatore per lo “sviluppo neurologico e il rilevamento delle malattie” facilmente trasferibile al paziente.

Sono stati proposti altri tipi di biomarcatori dell'invecchiamento che utilizzano immagini come input. Ad esempio, in (Bobrov et al., 2018), gli autori propongono una nuova classe non invasiva di biomarcatori visivi fotografici dell'invecchiamento utilizzando le immagini fotografiche delle aree degli angoli degli occhi per la previsione dell'invecchiamento. Si ritiene che l'area degli angoli degli occhi del volto umano sia la più soggetta all'invecchiamento (Flament et al., 2013). Per addestrare e validare il modello è stato utilizzato un set di dati di circa 8000 foto ad alta risoluzione degli angoli degli occhi destro e sinistro, etichettate con l'età cronologica reale. Il modello si basa su una versione modificata di Xception (Chollet, 2017), un modello basato su DNN in cui tutti gli strati, tranne l'ultimo strato completamente connesso, sono inizializzati con pesi pre-addestrati dal database ImageNet. Gli esperimenti hanno dimostrato che il modello è in grado di ottenere un errore assoluto medio di 2,3 anni nell'intervallo di età compreso tra 20 e 80 anni. Questi risultati suggeriscono che le immagini ad alta risoluzione delle rughe degli angoli degli occhi possono essere utilizzate per ottenere una stima accurata dell'età cronologica. È interessante notare che le previsioni dell'età per gli individui di 70 anni e oltre sono risultate meno accurate. Un'ipotesi suggerita dagli autori è che la divergenza dei fenotipi umani diventi maggiore con l'età. D'altra parte, le persone più giovani hanno relativamente la stessa quantità di rughe e pigmentazione. Questa caratteristica ha influenzato anche l'accuratezza della previsione dell'età tra gli individui molto giovani.

4.1.2 “Biomarcatori” omici

Un predittore di età basato sulla trascrittomica è stato presentato in (Mamoshina et al., 2018b). Per addestrare questo modello, sono stati raccolti 545 campioni trascrittomici da 12 set di dati di muscolo scheletrico umano etichettati in base all'età cronologica. Per questo studio sono stati costruiti diversi modelli

di regressione, tra cui Elastic Net, SVM, kNN, RF e Deep Feature Selection (DFS) Model. Come base è stata utilizzata una regressione lineare e le sue prestazioni sono state confrontate con altri approcci ML. Sebbene tutti i modelli abbiano ottenuto una forte correlazione tra l'età prevista e quella cronologica, i modelli SVM e DFS hanno nettamente superato gli altri metodi nella previsione dell'età, ottenendo valori di R^2 di 0,83 e 0,83 e valori di errore assoluto medio (MAE) di 7,20 e 6,24 anni, rispettivamente. Le prestazioni dei modelli sono state valutate anche su campioni di espressione genica dei muscoli scheletrici del progetto *Gene expression Genotype-Tissue Expression* (GTEx).

[4.1.3 Biomarcatori multimodali](#)

Uno dei primi metodi per identificare i biomarcatori dell'invecchiamento attraverso la stima dell'età della popolazione utilizzando le DNN è stato proposto in (Zhavoronkov et al., 2016). In questo studio, è stato utilizzato un insieme di 21 DNN di diversa struttura di profondità per prevedere l'età cronologica umana. Le caratteristiche, un insieme di 41 biomarcatori per ogni campione, sono state estratte da decine di migliaia di campioni biochimici del sangue di pazienti sottoposti a esami fisici di routine. Pur essendo di natura altamente variabile, gli esami biochimici del sangue sono facili da eseguire. Inoltre, sono di uso clinico e comunemente utilizzati dai medici. Il DNN più performante dell'insieme ha dimostrato un R^2 di 0,80 con un MAE di 6,07 anni, mentre l'intero insieme ha ottenuto un R^2 di 0,82 e un MAE di 5,55 anni. Per analizzare l'importanza delle diverse caratteristiche utilizzate, è stato utilizzato il metodo della permutazione dell'importanza delle caratteristiche (PFI). I cinque biomarcatori più importanti identificati sono stati: l'albmina, il cui basso livello è associato a un aumento del rischio di insufficienza cardiaca negli anziani, il glucosio, legato alla salute metabolica, la fosfatasi alcalina, il cui livello nel sangue aumenta con l'età, gli eritrociti, notoriamente danneggiati dallo stress ossidativo, e l'urea, nota per aumentare lo stress ossidativo. Questi

cinque biomarcatori monitorano lo stato fisiologico dei sistemi renale, epatico e metabolico e la funzione respiratoria. Le caratteristiche associate possono essere utilizzate per tracciare i processi fisiologici legati all'invecchiamento.

Come spiegato in precedenza, l'accelerazione dell'invecchiamento è una variabile biologicamente rilevante associata alla prevalenza delle principali malattie e alla mortalità. Di conseguenza, l'accelerazione dell'invecchiamento può essere collegata alla salute generale utilizzando una scala basata sulla deviazione dall'età cronologica prevista del paziente. Questo concetto è stato applicato in (Wang et al., 2017), dove è stato sviluppato un modello predittivo dell'età fisiologica basato su DNN con i dati EMR del Mount Sinai Health System (MSHS). Le misurazioni fisiologiche, compresi i segni vitali e gli esami di laboratorio dell'EMR, sono state utilizzate come caratteristiche per addestrare il modello. Per identificare le caratteristiche più rilevanti per la previsione dell'età, è stata eseguita un'analisi di correlazione. Tra tutti i segni vitali, la pressione del polso e la pressione sanguigna sistolica mostrano la più forte correlazione positiva con l'età cronologica per entrambi i sessi. Gli esami di laboratorio correlati positivamente con l'età comprendono l'azoto ureico, il glucosio, l'emoglobina A1C, il PROTINE/INR; mentre gli esami di laboratorio più negativamente correlati con l'età sono la stima della velocità di filtrazione glomerulare, l'albumina, le proteine totali, la conta dei globuli rossi e l'ematocrito. Inoltre, le correlazioni tra le misure fisiologiche e l'età cronologica sono state studiate utilizzando un clustering gerarchico non supervisionato sui trend smussati LOWESS delle misure fisiologiche più comuni tra tutti i pazienti. Questo approccio consente di raggruppare diverse misure fisiologiche con tendenze simili. Infine, è stata eseguita un'analisi di regressione per valutare come queste variabili si combinino per prevedere l'età fisiologica. Sono state confrontate le prestazioni di tre metodi - RF, reti elastiche e DNN - e il DNN ha mostrato le migliori prestazioni. Il modello DL è stato quindi utilizzato per il compito di previsione. I risultati mostrano che la combinazione di segni vitali ed esami di laboratorio è più predittiva dell'età cronologica rispetto a ciascun tipo di dato

utilizzato da solo. I pazienti per i quali l'età fisiologica è risultata più alta di quella cronologica presentano una maggiore prevalenza di ipertensione e disturbi cardiovascolari, un aumento dell'infiammazione cronica, la possibilità di anemia cronica, uno stato nutrizionale scadente, una diminuzione della funzione renale e un potenziale danno epatico. D'altra parte, i pazienti più giovani hanno, in generale, modelli fisiologici opposti per molte delle misurazioni fisiologiche, con alcune eccezioni. I modelli fisiologici specifici identificati includono un basso rischio di ipertensione e iperlipidemia, funzioni renali ed epatiche sane, uno stato nutrizionale più sano e un rischio più elevato di malattie veneree.

Tenendo conto delle differenze etniche in termini di salute, dieta, stile di vita, comportamento, esposizioni ambientali e tasso medio di invecchiamento biologico, si è ipotizzato che i biomarcatori di invecchiamento appresi in profondità dipendano dalla popolazione (Cohen et al., 2016; Zhavoronkov et al., 2016). Sulla base dei risultati ottenuti per la previsione dell'età biologica dei pazienti utilizzando la biochimica del sangue, è stata presentata una serie di predittori dell'età biologica basati su DL specifici per la popolazione e addestrati su set di dati di biochimica del sangue e conta delle cellule ematologiche (Mamoshina et al., 2018a). Sono stati selezionati campioni di pazienti appartenenti a tre popolazioni distinte: Canada, Corea del Sud ed Europa dell'Est. Rispetto al primo studio, i modelli hanno utilizzato meno caratteristiche (21 rispetto a 41) per addestrare tre reti profonde separate su tre popolazioni etniche specifiche. I modelli sono stati addestrati su 19 caratteristiche degli esami del sangue, 15 marcatori biochimici, tra cui albumina, glucosio, emoglobina, colesterolo, sodio, urea, colesterolo LDL, trigliceridi, ematocrito, colesterolo HDL, proteine totali, calcio, creatinina, potassio e bilirubina totale, e quattro marcatori della conta cellulare, tra cui eritrociti e piastrine. Anche il sesso del paziente e il tipo di popolazione sono stati incorporati nel set di caratteristiche. Come nel lavoro precedente, la previsione dell'età è stata trattata come un compito di regressione. Il modello prende un vettore di valori di esami del sangue e restituisce un singolo valore di età del pa-

ziente. Per valutare l'associazione tra l'accelerazione o il rallentamento dell'età previsti e la mortalità per tutte le cause, sono stati calcolati anche gli *hazard ratio*. I risultati hanno mostrato che il predittore più performante ha raggiunto un MAE di 5,94 anni, con un'accuratezza predittiva maggiore rispetto al predittore più performante dell'orologio dell'invecchiamento precedentemente riportato (che ha raggiunto un MAE di 6,07 anni). Inoltre, come per gli studi precedenti, i predittori ad apprendimento profondo hanno superato i modelli ML convenzionali. È interessante notare che il tipo di popolazione è apparso come uno dei marcatori più importanti per la quantificazione dell'età. Questi risultati confermano l'ipotesi che gli orologi dell'invecchiamento etnicamente diversi siano in grado di prevedere l'età cronologica e di quantificare l'età biologica con maggiore precisione rispetto agli orologi dell'invecchiamento generici.

[4.1.4 Biomarcatori epigenetici](#)

L'epigenetica si riferisce alle modifiche mitotiche ereditabili dell'espressione genica che non comportano cambiamenti nel codice genetico. I meccanismi epigenetici sono piuttosto complessi e comprendono una combinazione di fattori molecolari, chimici e ambientali (che costituiscono l'epigenoma) insieme al genoma, per stabilire la funzionalità unica di ogni tipo di cellula. La metilazione del DNA è il segno epigenetico più studiato. La metilazione del DNA è caratterizzata dall'aggiunta di un gruppo metile alla citosina in un dinucleotide citosina-fosfato-guanina o in un sito CpG. È stato dimostrato che i segni di metilazione del DNA producono un modello associato all'età che è stato utilizzato in precedenza per progettare diversi orologi epigenetici dell'età biologica (Hannum et al., 2013; Horvath, 2013). La valutazione dell'età epigenetica della metilazione del DNA si basa sull'associazione del livello di metilazione in siti CpG selezionati con l'età cronologica, in una popolazione. Il livello di metilazione di questi siti può essere utilizzato per valutare l'età cronologica degli individui (Mitnitski, 2018). Mentre le tecniche DL sono state recentemente

applicate per identificare i segni epigenetici (Kim et al., 2016; Liu et al., 2016), i metodi ML sono stati applicati anche per sviluppare strumenti che utilizzano i pattern di metilazione del DNA come biomarcatore dell'invecchiamento. Ad esempio, in (Torabi Moghadam et al., 2016) è stata sviluppata una pipeline di Monte Carlo *Feature Selection* e di modellazione *rule-base* per identificare combinazioni di siti CpG che classificano i campioni in diversi intervalli di età in base ai livelli di metilazione del DNA. In (Levine et al., 2018), è stato sviluppato un biomarcatore epigenetico dell'invecchiamento utilizzando dati provenienti dal sangue intero. Questo biomarcatore è risultato correlato all'età in ogni tessuto e cellula analizzati. Inoltre, è in grado di prevedere una serie di esiti dell'invecchiamento, tra cui la mortalità per tutte le cause, i tumori, la durata della salute, il funzionamento fisico e la malattia di Alzheimer. La combinazione di grandi quantità di dati epigenomici prodotti e archiviati nello spazio digitale, insieme allo sviluppo di tecnologie IA, porterà alla progettazione di orologi epigenetici più accurati nel prossimo futuro (Schumacher, 2018).

4.2 IDENTIFICAZIONE DEL BERSAGLIO

L'identificazione dei bersagli di interesse è un altro aspetto critico nello sviluppo di un efficace trattamento anti-invecchiamento. Sono stati sviluppati diversi approcci computazionali, tra cui lo screening delle differenze nei modelli di attivazione dei percorsi utilizzando l'analisi della perturbazione dei percorsi. Questi metodi caratterizzano i percorsi come mappe trascrittomiche e possono essere utilizzati per identificare i percorsi che generano elevate variazioni tra individui giovani e anziani. I risultati di queste analisi forniscono informazioni sulle vie coinvolte nell'invecchiamento (Fig. 2A). Un altro approccio si basa sullo screening di librerie di composti già noti utilizzando le DNN per identificare composti con potenzialità pro-longevità (Fig. 2B) (Aliper et al., 2016). Le caratteristiche utilizzate dagli orologi dell'invecchiamento possono anche essere analizzate per trovare nuovi bersagli. Questo approccio è stato seguito in (Mamoshina et al., 2018b),

dove l'elenco dei geni utilizzati per prevedere l'età sulla base dei profili trascrittomici dei muscoli scheletrici è stato ulteriormente analizzato per identificare i geni più importanti per la previsione dell'età. Sono stati utilizzati diversi metodi per valutare l'importanza delle caratteristiche (geni) sulla previsione dell'età. I metodi includono la classificazione dei geni in base ai valori assoluti dei loro coefficienti di regressione per un modello ElasticNet, l'applicazione dell'algoritmo di importanza delle caratteristiche RF per estrarre il valore di importanza Gini di ciascun gene e l'analisi dei valori di importanza relativa assegnati ai geni dal modello DFS. L'algoritmo di conteggio Borda è stato utilizzato per riassumere i ranghi forniti da questi diversi metodi e ottenere i valori di importanza finali. Inoltre, è stato utilizzato il metodo wrapper, applicato per identificare i marcatori ematici più importanti per la previsione dell'età (Zhavoronkov et al., 2016).

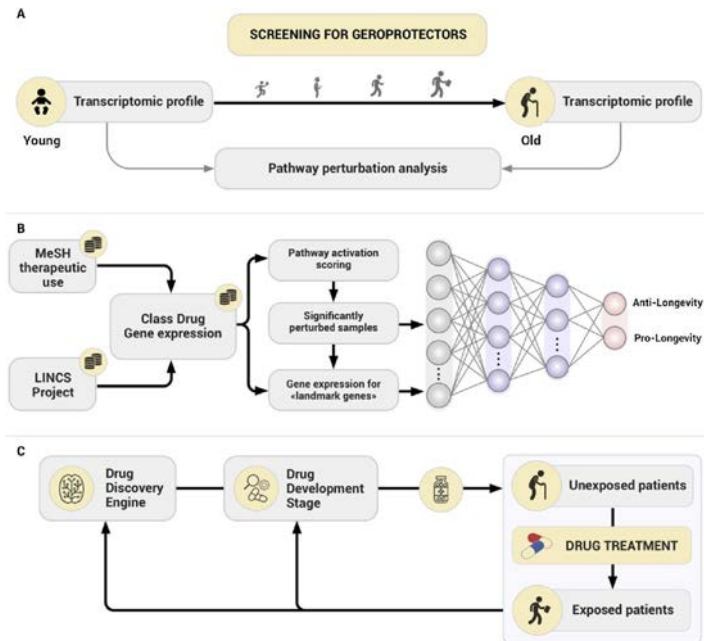


Fig. 2. Lo screening computazionale dei geroprotettori e dei farmaci anti-invecchiamento è un processo multiplo. (A) I segni dei percorsi e della trascrittomici estratte confrontan-

do individui giovani e anziani aiutano a identificare potenziali candidati e bersagli. (B) I farmaci e i composti già esistenti possono essere esaminati utilizzando approcci basati su DNN per identificare le proprietà chiave associate ai farmaci anti-invecchiamento e individuare i farmaci con l'insieme di caratteristiche desiderate. (C) Una volta progettati, i farmaci e i composti approvati arrivano sul mercato. Il feedback di utenti e pazienti fornisce informazioni utili sull'affidabilità della pipeline di scoperta dei farmaci. Le pipeline computazionali sono flessibili e possono quindi essere facilmente adattate per soddisfare le aspettative dei pazienti.

È interessante notare che l'elenco dei geni più importanti selezionati dall'algoritmo Borda contiene diversi geni già noti come bersagli terapeutici. Per fornire una panoramica più completa di come questi geni siano correlati all'invecchiamento dei muscoli scheletrici, è stata eseguita un'analisi di perturbazione dei percorsi utilizzando l'algoritmo iPANDA (Ozerov et al., 2016) per confrontare le firme dei tessuti muscolari giovani e vecchi. iPANDA appartiene alla quarta generazione di metodi di analisi dei percorsi guidati dai dati (Vanhaelen et al., 2017). Utilizzando una descrizione semplificata dei percorsi, questi metodi basati sulla statistica possono gestire grandi moli di dati per analizzare i cambiamenti tra due condizioni nell'espressione di geni appartenenti a percorsi comuni. Poiché questi metodi lavorano in termini di livelli di attività delle vie e non di singoli geni, riducono la complessità genomica da decine di migliaia di caratteristiche a misure su decine di vie (Khatri et al., 2012; Li et al., 2015). Le due condizioni sono state definite come segue. I campioni di individui di età compresa tra 16 e 30 anni sono stati classificati nel gruppo "giovani", mentre gli individui di età superiore a 60 anni sono stati utilizzati per assemblare il gruppo "anziani". Si è calcolato l'elenco dei geni espressi in modo differenziale, mentre i profili di espressione dei geni e un database di vie di segnalazione di 1856 mappe annotate e curate manualmente sono stati utilizzati come input per l'algoritmo iPANDA. I risultati hanno confermato i meccanismi consolidati dell'invecchiamento del muscolo scheletrico umano, tra cui la disregolazione dell'omeostasi del Ca^{2+} citosolico, la segnalazione di PPAR e il riciclo dei neurotrasmettitori insieme alla segnalazione di IGFR e PI3K-Akt-mTOR.

Il repurposing dei farmaci è un approccio alternativo comunemente utilizzato per trovare nuovi bersagli o indicazioni per i farmaci già approvati. Il repurposing computazionale dei farmaci è un campo di ricerca molto attivo nell'ambito della farmacologia e molti approcci computazionali sono stati sviluppati utilizzando vari tipi di tecniche (Hodos et al., 2016; Vanhaelen et al., 2016; Alaimo et al., 2016; Vanhaelen, 2019). Anche le capacità delle tecnologie DL e IA sono oggetto di studio in questo contesto. In (Aliper et al., 2016), gli autori hanno proposto di utilizzare un sistema basato su DNN per classificare i farmaci in categorie terapeutiche basandosi esclusivamente sui loro dati trascrittomici. I set di dati utilizzati come input comprendono campioni esposti a vari farmaci selezionati tra le linee cellulari A549, MCF-7 e PC-3. Questi campioni sono stati raccolti dal LINCS. Questi campioni sono stati raccolti dal progetto LINCS e collegati a 12 categorie di uso terapeutico derivate dalla sezione MeSH sull'uso terapeutico. Tuttavia, è emerso che l'addestramento del DNN utilizzando l'intero set di dati di 12.797 geni ha generato risultati molto scarsi. Per risolvere questo problema, sono stati utilizzati metodi di selezione delle caratteristiche a livello genomico e di percorsi. A livello genomico, le caratteristiche sono state ottenute con i dati del livello di espressione genica per i "geni di riferimento", ossia i geni che catturano circa l'80% delle informazioni e possiedono un grande valore inferenziale. Queste caratteristiche sono state utilizzate per addestrare il classificatore DNN. A livello di vie, sono stati calcolati i punteggi di attivazione di 271 vie di segnalazione, ottenendo un set di dati finale contenente 308, 454 e 433 farmaci per le linee cellulari A549, MCF7 e PC3, rispettivamente. Utilizzando questo set di dati, è stato assemblato un altro classificatore DNN basato solo sui punteggi di attivazione delle vie per i profili di perturbazione dei farmaci di tre linee cellulari. È interessante notare che questo secondo classificatore ha ottenuto risultati migliori, suggerendo che i dati a livello di vie sono più complementari per il DNN e più adatti a classificare i farmaci in categorie di uso terapeutico. Interpretando i risultati da una prospettiva di repurposing, gli autori sostengono che i

campioni “mal classificati” per un determinato farmaco potrebbero essere un’indicazione del suo potenziale per un nuovo uso in queste condizioni assegnate in modo “errato”. L’errata classificazione, quindi, può portare a nuove scoperte inaspettate.

Una volta che i trattamenti e i farmaci sono stati sviluppati e commercializzati, è importante valutare in che misura possono portare a un miglioramento significativo dello stato di salute. Sebbene il feedback ricevuto dai pazienti nel corso del tempo possa fornire informazioni significative per migliorare le fasi di sviluppo dei farmaci o ottimizzare il motore di scoperta dei farmaci (Fig. 2C), va sottolineato che gli effetti dell’invecchiamento richiedono anni o decenni per manifestarsi e l’osservazione sperimentale degli effetti dei trattamenti anti-invecchiamento non è necessariamente semplice. Per esempio, queste difficoltà si osservano quando si analizza l’effetto della dieta a restrizione calorica (CR, [*Calorie Restriction*]). Questa dieta è caratterizzata da una riduzione dell’apporto calorico al di sotto dei livelli abituali. Le osservazioni indicano che la CR contribuisce ai benefici per la salute e prolunga la durata della vita. Questa osservazione è stata fatta inizialmente in specie che presentavano una vita media breve quando la CR veniva iniziata presto o a metà della vita e veniva mantenuta per una parte sostanziale della durata della vita, mantenendo un’adeguata assunzione di nutrienti essenziali. Tuttavia, come sottolineato in un recente studio in cui gli effetti della CR sono stati analizzati per un periodo di 2 anni (Redman et al., 2018), per ottenere risultati conclusivi simili per gli esseri umani è necessario eseguire questi esperimenti per un periodo di tempo più lungo. Inoltre, devono essere presi in considerazione altri parametri che variano nel tempo, come i fattori ambientali, economici e sociali o lo stile di vita. Si può prevedere che l’accumulo di dati sulla salute consentirà un uso più sistematico dei metodi computazionali per valutare a posteriori gli effetti dei farmaci e dei trattamenti anti-invecchiamento. Ad esempio, gli orologi dell’invecchiamento possono essere utilizzati per misurare come varia l’accelerazione dell’invecchiamento nei pazienti trattati (Fig. 3). Le informazioni raccolte dagli individui

possono essere utilizzate anche per identificare le principali caratteristiche che contraddistinguono lo stato di salute ottimale di un individuo. Queste informazioni possono essere applicate per capire come i farmaci anti-invecchiamento contrastano gli effetti deleteri dello stile di vita.

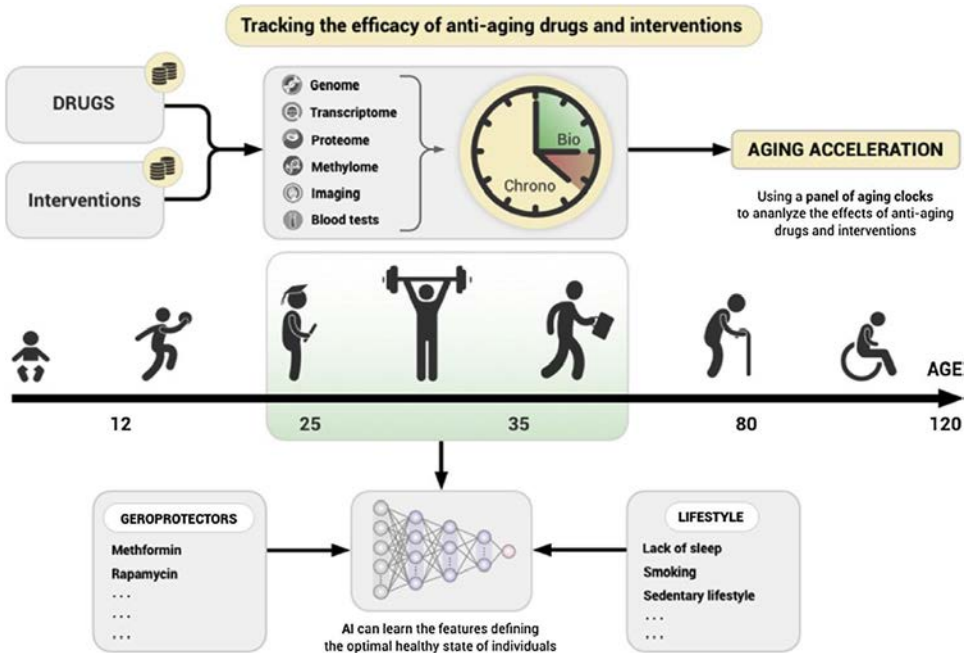


Fig. 3. La valutazione dell'efficacia dei farmaci anti-invecchiamento e dei trattamenti proposti è fondamentale per i progressi della ricerca sull'invecchiamento. I campioni esposti a tali trattamenti o farmaci possono essere utilizzati come input per gli orologi dell'invecchiamento. È possibile ottenere una stima dell'accelerazione dell'età. Il confronto con campioni non esposti fornisce una prima stima degli effetti in vivo di questi trattamenti. Un altro approccio si basa sull'uso dell'intelligenza artificiale per estrarre le caratteristiche che caratterizzano lo stato di salute ottimale raggiunto dalla maggior parte degli individui tra i 25 e i 35 anni. L'analisi computazionale può tracciare come queste caratteristiche siano influenzate da vari trattamenti, come l'uso di geroprotettori. D'altra parte, possono essere integrati in questi studi gli effetti di vari comportamenti quotidiani e stili di vita comuni.

4.3 SCOPERTA DI FARMACI A BASE DI PICCOLE MOLECOLE

Vengono inoltre sviluppate tecniche computazionali per la progettazione di composti farmacologici e per la generazione di grandi librerie chimiche virtuali che possono essere esaminate in modo più efficiente per la scoperta di farmaci *in silico*. Le tempistiche di scoperta e sviluppo dei farmaci possono essere ulteriormente ottimizzate utilizzando le tecnologie di DL e IA per caratterizzare i candidati farmaci in base alla probabile efficacia e sicurezza, prima della sperimentazione preclinica e clinica. L'interruzione della pipeline di scoperta standard attraverso le tecnologie IA sarà vantaggiosa per l'identificazione di nuovi candidati per lo sviluppo di terapie anti-invecchiamento.

In questo contesto, i modelli generativi, basati ad esempio sul paradigma GAN, hanno grandi potenzialità grazie alla loro capacità di generare molecole virtuali con le proprietà chimiche e biologiche desiderate. Molti di questi modelli sono stati proposti per la progettazione molecolare *de novo* e l'estrazione di caratteristiche molecolari. Di seguito, esaminiamo i principali modelli recentemente rilasciati e descriviamo brevemente le sfide affrontate.

Kadurin et al. (2017a) hanno proposto il primo generatore di molecole basato su DL. Il nucleo dell'architettura si basa su un autoencoder antagonistico (AAE [*Adversarial Autoencoder*]) e mira a generare nuove impronte molecolari con un insieme definito di parametri. Un'impronta digitale molecolare è un metodo numerico per codificare la struttura di una molecola. Il tipo più comune di impronta digitale, detta impronta binaria, è una serie di cifre binarie che rappresentano la presenza o l'assenza di particolari sottostrutture nella molecola. Il sistema prende in ingresso un vettore di impronte binarie e la concentrazione di log della molecola e produce in uscita una concentrazione e un vettore costituito dalle probabilità assegnate a ciascun bit dell'impronta. Per l'addestramento sulle impronte digitali, sono state utilizzate le concentrazioni logiche di 6252 composti profilati sulla linea cellulare MCF-7 e i corrispondenti dati sulla percentuale di inibi-

zione della crescita (GI [*Growth Inibition*]), che indica la riduzione del numero di cellule tumorali dopo il trattamento farmacologico. Per valutare la validità delle previsioni, le impronte digitali generate sono state utilizzate per esaminare diversi milioni di composti dal database PubChem e identificare i composti per i quali sono state osservate attività antitumorali. Sono state testate o dimostrate anche altre proprietà biomediche di interesse.

Questo lavoro è stato migliorato in (Kadurin et al., 2017b), dove è stato presentato un modello AAE avanzato per l'estrazione di caratteristiche molecolari. Rispetto al lavoro precedente (Kadurin et al., 2017a), questo modello, chiamato druGAN (*drug Generative Adversarial Network*), utilizza anche le impronte digitali come rappresentazione delle molecole. Per misurare la somiglianza tra le molecole generate e i dati originali, gli autori hanno utilizzato la somiglianza di Tanimoto, che in questo contesto è un sinonimo di somiglianza di Jaccard. Gli esperimenti hanno dimostrato che druGAN offre una maggiore adattabilità nella generazione delle impronte molecolari, possiede una migliore capacità di elaborare insiemi di dati molto grandi di molecole ed è più efficiente nel pre-training non supervisionato per il modello di regressione. Lo studio include un confronto tra il druGAN e un modello di autoencoder variazionale (VAE). I modelli VAE sono un altro tipo di modelli generativi comunemente utilizzati, basati su architetture DNN. È interessante notare che diversi test hanno dimostrato che sia i modelli AAE sia quelli VAE possono ottenere ottime prestazioni a seconda del tipo di compito da risolvere. Di conseguenza, sia VAE che AAE possono essere considerati strumenti preziosi da utilizzare nelle pipeline per la scoperta di farmaci sulle impronte digitali e su altre rappresentazioni della struttura molecolare. Tuttavia, gli autori hanno evidenziato diverse limitazioni delle attuali architetture AAE. Ad esempio, lo studio ha utilizzato le impronte molecolari MACCS, che non sono rappresentazioni ideali della struttura molecolare. Le impronte molecolari presentano due svantaggi. In primo luogo, un'impronta può corrispondere a diverse molecole, quindi non esiste una mappatura uno-a-uno da una molecola all'im-

pronta, e in secondo luogo, la rappresentazione dell'impronta contiene meno informazioni sulla topologia della molecola rispetto alla rappresentazione delle stringhe. Questi svantaggi non sono condivisi da altre rappresentazioni delle strutture molecolari più rilevanti dal punto di vista chimico e biologico, come la rappresentazione a stringa della molecola (SMILES), InChI o i grafi molecolari. Ciò suggerisce che l'uso di rappresentazioni alternative potrebbe portare a migliori prestazioni dei modelli generativi avversari (Fig. 4A).

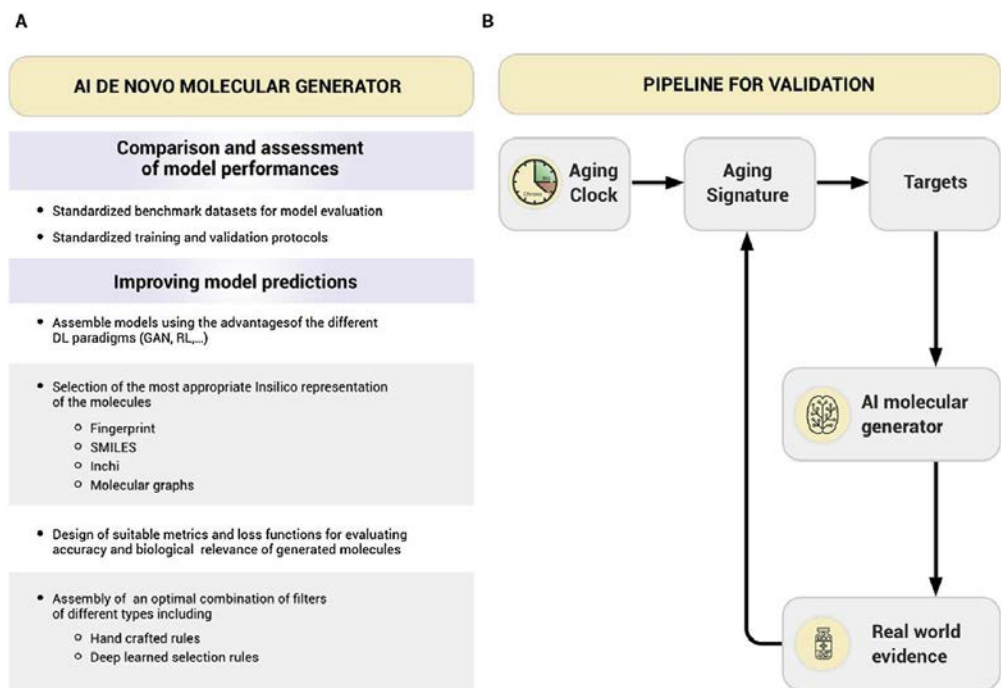


Fig. 4. (A) I generatori molecolari IA de novo offrono interessanti opportunità per ottimizzare l'identificazione e la selezione di molecole con le proprietà desiderate. Tuttavia, un uso sistematico di questi approcci richiede la definizione di procedure e protocolli standardizzati per l'addestramento e la validazione dei modelli. Inoltre, si potrebbero effettuare studi sistematici per comprendere meglio come le prestazioni del modello dipendano dalla specifica architettura, dalle funzioni di perdita e dalla combinazione di filtri utilizzati. (B) I generatori molecolari-IA sono meglio utilizzati in combinazione con

gli orologi dell'invecchiamento. I target identificati dalle firme dell'invecchiamento e le caratteristiche utilizzate dagli orologi dell'invecchiamento sono utilizzati per definire le proprietà appropriate delle molecole generate dai generatori di IA. Come per ogni metodo computazionale, le previsioni ottenute dai generatori basati sull'IA devono passare attraverso varie fasi di verifica. I feedback ottenuti da queste fasi critiche possono aiutare a migliorare la pipeline globale.

A seguito di questa conclusione, un modello VAE per l'apprendimento della rappresentazione continua di molecole rappresentate in formato SMILES è stato introdotto da Gomez-Bombarelli et al. (Gómez-Bombarelli et al., 2018). Sono stati studiati anche modelli basati su reti neurali ricorrenti (RNN), un tipo di architettura più adatta a dati di natura sequenziale come SMILES. Ad esempio, in (Bjerrum e Threlfall, 2017), le prestazioni sono state ulteriormente migliorate utilizzando celle a memoria a breve termine lunga (LSTM, [Long Short-Term Memory]) e unità ricorrenti gated (GRU, [Gated Recurrent Units]). Sono state sviluppate anche architetture basate sul paradigma GAN. Ad esempio, in (Yu et al., 2017) è stata proposta la generazione di sequenze tramite l'apprendimento profondo per rinforzo (DRL). L'architettura, chiamata *Sequence Generative Adversarial Network* (SeqGAN), combina la GAN con un generatore basato su RL. Un'altra estensione di SeqGAN, chiamata ORGAN (*Objective-Reinforced Generative Adversarial Network*), è stata proposta in (Guimaraes et al., 2017). Questo modello aggiunge una funzione di ricompensa "oggettiva-rinforzata" per particolari sequenze alla perdita di ricompensa di SeqGAN. Un ulteriore lavoro basato su funzioni obiettivo per la progettazione molecolare all'interno del paradigma ORGAN è stato fatto in (Sanchez-Lengeling et al., 2017). L'architettura proposta, ORGANIC (*Objective-Reinforced Generative Adversarial Network for Inverse-design Chemistry*), utilizzava diversi criteri come filtri oggettivi per addestrare il modello ORGAN. I risultati hanno mostrato che l'uso di diverse funzioni di ricompensa oggettiva consente di condizionare il processo di generazione e di generare molecole con le proprietà desiderate dall'utente.

In seguito a questi lavori, è stato presentato il modello RANC per la progettazione di piccole molecole (Zhavoronkov et al., 2018a). RANC si basa sui paradigmi GAN e RL. Inoltre, RANC utilizza un computer neurale differenziabile (DNC) come generatore. Il DNC è una categoria di reti neurali con maggiori capacità di generazione grazie all'aggiunta di un banco di memoria esplicita. Questo modulo aggiuntivo può contribuire a mitigare i problemi comuni riscontrati in contesti avversari. RANC è stata addestrata sulla rappresentazione delle stringhe SMILES delle molecole e i risultati hanno mostrato che le molecole generate corrispondono alle distribuzioni delle lunghezze e dei descrittori molecolari chiave delle molecole di addestramento. Inoltre, il confronto con ORGANIC ha mostrato che RANC ha ottenuto risultati migliori in termini di numero di strutture uniche, criteri di Muegge, punteggi QED e numero di molecole generate che hanno superato i filtri di chimica medicinale (MCF).

È stata progettata anche un'altra variante di generatore molecolare chiamata Adversarial Threshold Neural Computer (ATNC) (Zhavoronkov et al., 2018b). Come i modelli RANC e ORGANIC, ATNC si basa sui paradigmi GAN e RL e, come RANC, utilizza anche DNC come generatore. Tuttavia, ATNC include un'unità di calcolo supplementare, chiamata soglia avversaria (AT). L'unità AT agisce come un filtro tra l'agente (generatore) e l'ambiente (discriminatore e funzioni di ricompensa oggettiva). Per generare molecole più diversificate, è stata introdotta una nuova funzione di ricompensa oggettiva denominata Internal Diversity Clustering (IDC). Le prestazioni sono state confrontate con ORGANIC ed entrambi i modelli sono stati addestrati sulla rappresentazione delle stringhe SMILES delle molecole. Sono state utilizzate quattro funzioni obiettivo, la similarità interna, il filtro di Muegge per la farmacologia, la presenza o l'assenza di frammenti ricchi di sp³ e l'IDC. Sono state analizzate le distribuzioni di quattro descrittori molecolari - numero di atomi, peso molecolare, logP e tpsa - e sono state calcolate cinque caratteristiche chimiche statistiche supplementari (diversità interna, numero di eterocicli unici, numero di cluster, numero di

singleton e numero di composti non passati attraverso i filtri della chimica medicinale). L'analisi di questi descrittori molecolari e delle caratteristiche chimico-statistiche ha dimostrato che le molecole generate dall'ATNC hanno ottenuto migliori proprietà di farmacologia. Una delle limitazioni dell'ATNC sottolineate dagli autori riguarda l'architettura stessa. È stato suggerito che la sostituzione della parte GAN con una AAE può fornire al modello un meccanismo di controllo della percentuale di molecole ricostruite correttamente. Altre limitazioni principali sono legate al metodo utilizzato per rappresentare le molecole. ATNC, RANC e ORGANIC sono modelli basati su SMILES e non possono impiegare correttamente funzioni di ricompensa oggettive basate sui frammenti. Ciò è dovuto al fatto che la stringa SMILES di un frammento non può essere trovata in una stringa SMILES di una molecola a causa della notazione del formato SMILES. Gli autori hanno suggerito che l'uso di altre rappresentazioni delle molecole, ad esempio la rappresentazione a grafo delle molecole, dove ogni molecola sarà rappresentata in modo unico, potrebbe superare questo problema. Infine, hanno suggerito che l'uso di moderne tecniche di RL multi-obiettivo potrebbe consentire all'ambiente di ottimizzare il punteggio delle molecole utilizzando simultaneamente diversi premi obiettivo (Fig. 4A).

Gli esempi discussi in questa sezione illustrano che questo campo di ricerca in crescita manca ancora di un insieme unificato di parametri di riferimento che potrebbero essere utilizzati per fornire un quadro di riferimento per valutare e confrontare diversi modelli generativi. Inoltre, è necessario formulare le migliori pratiche per questo settore emergente dei "generatori di molecole IA" a diversi livelli, tra cui la quantità di dati di addestramento necessari, la durata dell'addestramento del modello e il tipo di metriche e funzioni di perdita più appropriate per monitorare le prestazioni e valutare la validità dei risultati di questi modelli. Ad esempio, la sostituzione delle regole artigianali comunemente utilizzate nel contesto della progettazione di farmaci de novo con regole apprese dai dati. DiversityNet è un'iniziativa promettente per affrontare questo problema. DiversityNet è una

sfida collaborativa lanciata alla data science, che ha chiesto ai partecipanti di collaborare per progettare l'insieme più appropriato di compiti, metriche e selezionare set di dati adatti per valutare i generatori di molecole. I generatori di molecole IA sono già stati integrati con successo in pipeline estese in cui il loro potere di previsione e la loro accuratezza sono migliorati grazie all'utilizzo di caratteristiche biologicamente rilevanti selezionate attraverso l'uso di orologi di invecchiamento e altre tecniche di riduzione della dimensionalità (Fig. 4B).

4.4 MEDICINA RIGENERATIVA

Il campo della medicina rigenerativa mira a fornire ai pazienti un trattamento migliore e un recupero più rapido attraverso, ad esempio, l'uso di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) (Takahashi e Yamanaka, 2006; Takahashi et al., 2007), che possono differenziarsi in diversi lignaggi cellulari e, in ultima analisi, in qualsiasi tipo di cellula (Scudellari, 2016; Yamanaka, 2012). Pertanto, è possibile controllare la differenziazione delle iPSC per trattare varie malattie (Jiang et al., 2014). Ad esempio, creando cellule beta-isoletta per trattare il diabete o neuroni per trattare le malattie neurologiche. Queste tecniche potrebbero anche essere utilizzate per far crescere tessuti e organi e trapiantarli nel corpo, eliminando il potenziale rigetto del trapianto di organi. Se applicate su scala più ampia, potrebbero contribuire a risolvere la carenza di organi disponibili per i trapianti.

Tuttavia, l'utilizzo delle potenzialità delle iPSC richiede un controllo completo del processo stesso di differenziazione. Negli ultimi decenni sono stati compiuti molti progressi nella comprensione delle complesse dinamiche che hanno luogo durante la decisione del destino delle cellule staminali a livello genetico ed epigenetico. A livello genomico, il mantenimento della pluripotenza è regolato da fattori di trascrizione (Thomson et al., 2011; Walker et al., 2007; Walker e Stanford, 2009; Tantin, 2013) che agiscono come regolatori principali delle reti di regolazione genica (GRN) (Iglesias-Bartolome e Gutkind, 2011; Ng e

Surani, 2011; Dalton, 2013). Da un punto di vista dinamico, le GRN sono organizzate secondo vari motivi dinamici che agiscono insieme e contribuiscono a migliorare le capacità di adattamento e la robustezza del sistema (Yeo e Ng, 2013; Saint-André et al., 2016). È stato dimostrato che i fattori di trascrizione tentano continuamente di specificare il differenziamento in direzione delle proprie caratteristiche. Di conseguenza, sono necessari interventi esterni diretti, attraverso l'attivazione o l'inibizione di una o più vie di segnalazione, per rafforzare lo stato di pluripotenza o per controllare il differenziamento verso una specifica caratteristica (Silva e Smith, 2008; Nowick e Stubbs, 2010; Loh e Lim, 2011). Da questo punto di vista, lo stato di pluripotenza potrebbe essere considerato uno stato metastabile il cui mantenimento dipende dalle proprietà dell'ambiente esterno della cellula. Queste scoperte spiegano perché la differenziazione delle iPSC in tipi cellulari specifici può essere ottenuta solo seguendo un protocollo di differenziazione piuttosto complesso, solitamente specifico per ogni tipo di cellula (Malik e Rao, 2013).

Sebbene siano stati compiuti sforzi e progressi significativi per stabilire set standardizzati di protocolli di differenziazione per vari tipi di cellule (Si-Tayeb et al., 2010; Takeda et al., 2017; Dai et al., 2015; Daniel et al., 2016), le applicazioni su larga scala sono ancora difficili. In questo contesto, i metodi computazionali potrebbero essere utilizzati per progettare sistemi automatizzati di IA per creare e regolare protocolli personalizzati per ottimizzare il successo dei processi di differenziazione delle cellule staminali. Le opportunità offerte dalle tecniche di IA nello sviluppo di modelli predittivi per trattamenti personalizzati con cellule staminali ingegnerizzate, cellule immunitarie e tessuti rigenerati nell'uomo sono state recentemente esaminate in (Sniecinski e Seghatchian, 2018). Ad esempio, l'IA può essere utilizzata per identificare lo stato di sviluppo delle cellule embrionali (Fig. 1C). Un esempio di questo tipo di applicazione è stato recentemente pubblicato in (West et al., 2018). In questo studio, un ensemble DNN è stato addestrato sui dati trascrittomici di 12.404 campioni di tessuto sani e non trattati provenienti dalle piat-

taforme di microarray Affymetrix (4822 campioni) e Illumina (7582 campioni) per poter classificare i campioni secondo cinque categorie: cellule staminali embrionali (ESC), cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC), cellule progenitrici embrionali (EPC), cellule staminali adulte (ASC) e cellule adulte (AC). Il DNN ha superato i metodi ML tradizionali (kNN, SVM, GBM) e ha ottenuto un punteggio medio di 0,99 F1 - la probabilità che le ipotesi siano corrette - sul set di dati di addestramento del microarray Affymetrix e 0,75 F1 sul set di dati di validazione esterna. È interessante notare che le prestazioni di predizione della DNN sono state migliorate con la riduzione della dimensionalità utilizzando l'approccio di analisi a livello di percorso iPANDA. Un'ulteriore analisi dell'importanza delle caratteristiche ha identificato la repressione di COX7A1 come un nuovo marcatore associato alla transizione embrionale-fetale (EFT) nei mammiferi. I metodi computazionali sviluppati in questo lavoro sono stati resi disponibili attraverso una piattaforma online chiamata embryonic.ai (<http://embryonic.ai>). La piattaforma basata sull'intelligenza artificiale è stata sviluppata da Insilico Medicine Inc. in collaborazione con la società Biotime Inc. (<http://www.biotimeinc.com/>). Essa dà accesso al primo classificatore basato su trascrittomi appresi in profondità, progettato per calcolare il punteggio embrionale di un campione, una metrica integrativa dello stadio di sviluppo cellulare. Embryonic AI è un insieme di DNN addestrati e validati su dati trascrittomici rappresentativi di ESC, iPSC, EPC, ASC e AC sane. Utilizzando i dati forniti dall'utente, il sistema produce un punteggio embrionale.

Un altro esempio di applicazione della tecnologia IA è la recente introduzione di un catalogo online di immagini di cellule staminali 3D prodotte utilizzando analisi DL e linee cellulari modificate con lo strumento di editing genico CRISPR (Maxmen, 2017). Questo strumento, chiamato Allen Cell Explorer (<https://www.allencell.org/>), sarà utilizzato nel prossimo futuro dagli scienziati per comprendere meglio le strutture delle iPSC e le loro relazioni con le funzioni e, in ultima analisi, con malattie come il cancro.

Su scala più ampia, l'IA può anche offrire soluzioni pratiche ad altri tipi di sfide affrontate nelle tecniche rigenerative con la previsione dei risultati dell'ingegneria tissutale con ANN (Xu et al., 2005; Shaikhina et al., 2015) o con lo sviluppo di reti neurali basate su modelli computazionali per applicazioni di ingegneria tissutale più elaborate. Si può prevedere che l'attuale tendenza verso la medicina rigenerativa guidata dall'intelligenza artificiale porterà benefici significativi nel prossimo futuro.

L'applicazione di queste tecnologie rigenerative per progettare farmaci anti-invecchiamento o trattamenti mirati alle malattie legate all'età è una prospettiva interessante. Diverse aziende sono impegnate nello sviluppo di questi trattamenti, ma la maggior parte delle applicazioni cliniche richiederà anni di sviluppo e studi clinici prima di una potenziale approvazione da parte della FDA. Tuttavia, diverse applicazioni a breve termine sono già in fase di sperimentazione clinica. È il caso di un prodotto rigenerativo per la degenerazione maculare legata all'età, sviluppato da AgeX Therapeutics (<http://www.agexinc.com/>), una consociata di BioTime, Inc. AgeX Therapeutics sta anche sviluppando terapie derivate da cellule staminali pluripotenti per la produzione di cellule di grasso bruno. Queste cellule contribuiscono alla regolazione del metabolismo in quanto bruciano calorie anziché immagazzinarle. La quantità di cellule di grasso bruno all'interno del corpo diminuisce con l'età e il loro ripristino potrebbe aiutare a mantenere l'equilibrio metabolico allo stesso livello degli individui più giovani.

4.5 TERAPIA GENICA

La terapia genica è una tecnica sperimentale che utilizza i geni per trattare o prevenire malattie, tra cui disturbi ereditari, alcuni tipi di cancro e alcune infezioni virali. In pratica, questa tecnica è progettata per introdurre materiale genetico nelle cellule per compensare geni anomali o per produrre una proteina benefica. Sebbene promettente, la terapia genica viene attualmente sperimentata solo per le malattie che non hanno altre cure (So-

leimani et al., 2015). Tuttavia, negli ultimi anni la terapia genica ha guadagnato maggiore attenzione grazie a diversi successi. La FDA ha recentemente approvato le prime terapie geniche per il trattamento di forme di leucemia, linfoma e distrofia retinica, una malattia ereditaria. Sebbene questi successi iniziali non abbiano beneficiato della comparsa di tecniche di IA, la rapida crescita della quantità di dati genomici disponibili ha scatenato, come in altri campi della scienza della vita, l'interesse per l'applicazione dell'IA al miglioramento delle terapie geniche e, di conseguenza, al potenziale della medicina personalizzata, poiché entrambi si basano sull'abbinamento del farmaco appropriato con la popolazione di pazienti giusta. Un compito per il quale le tecnologie IA sono perfettamente adatte (Fig. 5). Più specificamente, l'IA è un ingrediente chiave per migliorare la precisione del processo di editing genico. Sebbene lo sviluppo dell'editing genico abbia offerto nuove opportunità per esplorare cure e trattamenti personalizzati, fornendo agli scienziati la possibilità di alterare il DNA dei pazienti, la capacità di eseguire l'editing genico in modo accurato è ancora una sfida. Diverse aziende hanno sviluppato piattaforme basate sull'intelligenza artificiale per rispondere alle esigenze di questo settore specifico. Ad esempio, ATUM (<https://www.atum.bio/>), un'organizzazione di servizi di bioingegneria con sede in California e il più grande fornitore di geni sintetici con sede negli Stati Uniti, sta applicando l'IA alla sintesi genica e ha sviluppato una tecnologia chiamata Leap-In transposase che consente a qualsiasi sequenza di DNA ricombinante di comportarsi come un trasposone. Synpromics (<http://www.synpromics.com/>), un'azienda di Edimburgo, utilizza l'intelligenza artificiale per identificare i modelli tra le sequenze genomiche e il loro coinvolgimento nella regolazione dell'espressione genica specifica per ogni tipo di cellula. Elevation, il progetto sviluppato da Microsoft, utilizza i dati genomici e l'IA per prevedere la posizione ottimale in cui modificare un filamento di DNA per alleviare gli effetti collaterali e accelerare il processo di editing (Listgarten et al., 2018).

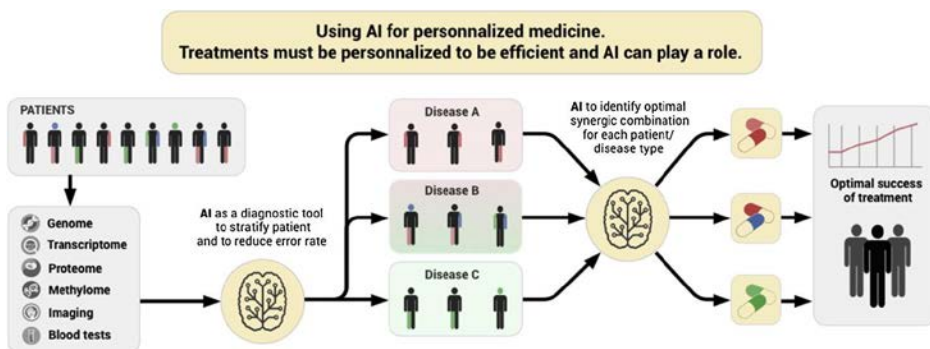


Fig. 5. L'IA può essere utilizzata in diversi modi per progettare trattamenti personalizzati. Le piattaforme di IA possono essere utilizzate come strumento diagnostico per ridurre il tasso di errore. È anche utile per stratificare i pazienti in base alle loro specifiche condizioni di salute. Combinando una diagnostica più accurata e una migliore conoscenza delle condizioni di salute dei pazienti, le piattaforme di IA possono progettare trattamenti più efficaci.

Le terapie geniche offrono anche enormi opportunità per efficaci trattamenti anti-invecchiamento. È noto che lo stress ossidativo mitocondriale può contribuire all'invecchiamento umano. Ad esempio, una maggiore espressione di catalasi nei mitocondri determina una protezione molto più potente contro lo stress ossidativo (Bai et al., 1999; Arita et al., 2006). Per trarre vantaggio da questa scoperta, è stato suggerito che un vettore di virus adeno-associato che esprime il gene della catalasi e che punta ai mitocondri potrebbe essere utilizzato come terapia genica per prevenire le patologie legate all'invecchiamento (Li e Duan, 2013). La terapia genica della telomerasi è un'altra possibile applicazione. Questo approccio si basa sull'osservazione che l'accorciamento dei telomeri è legato all'invecchiamento e alle malattie e che la manipolazione genetica dell'allungamento dei telomeri attraverso l'aumento dell'espressione della telomerasi può portare a una maggiore longevità. La terapia genica della telomerasi è un possibile intervento terapeutico contro l'invecchiamento e le malattie legate all'età (Boccardi e Herbig, 2012; Bär et al., 2016; Muñoz-Lorente et al., 2018). Si può prevedere che l'uso di tecnologie AI per ottimizzare la progettazione di terapie

geniche aiuterà notevolmente lo sviluppo futuro di trattamenti anti-invecchiamento.

4.6 IMMUNO-ONCOLOGIA E IMMUNOSENESCENZA

Il cancro è attualmente una delle principali cause di morte. Ciò è dovuto all'invecchiamento della popolazione, ma anche forse alle abitudini alimentari non salutari, al cambiamento dello stile di vita e al crescente consumo di prodotti legati al tabacco. Secondo il *National Cancer Institute*, nel 2016 negli Stati Uniti sono stati diagnosticati circa 1,6 milioni di nuovi casi di cancro. Poiché si prevede che questi numeri cresceranno in futuro, è sempre più pressante la richiesta di individuare nuovi farmaci oncologici che possano essere utilizzati come parte dei trattamenti antitumorali. Normalmente, il sistema immunitario è in grado di riconoscere le cellule tumorali e di distinguerle dalle loro controparti normali. Tuttavia, nei pazienti affetti da cancro, le cellule tumorali sfuggono alla sorveglianza del sistema immunitario eludendo i checkpoint immunitari (percorsi inibitori per rendere inattive le cellule T). I farmaci oncologici, chiamati anche farmaci antitumorali o antineoplastici, sono agenti che possono essere utilizzati da soli o in combinazione per controllare o distruggere le cellule neoplastiche. Questi agenti possono essere sistemici o mirati. Nel caso di farmaci sistemici, il farmaco si diffonde in tutto il corpo, mentre nel caso di farmaci mirati, il farmaco o la sostanza individua la sede specifica causando meno danni alla crescita delle cellule sane vicine. Esistono diversi tipi di immunoterapie antitumorali che utilizzano modulatori del checkpoint immunitario, modulatori del sistema immunitario o anticorpi terapeutici, terapia cellulare immunitaria o vaccini antitumorali, solitamente realizzati a partire dalle cellule tumorali del paziente stesso o da sostanze prodotte dalle cellule tumorali.

Una sfida specifica nel trattamento del cancro deriva dal fatto che ogni tumore e ogni paziente oncologico sono diversi e le cellule tumorali all'interno di uno specifico sito tumorale possono variare in termini di diversità. Per questo motivo, una

strategia perseguita nella ricerca oncologica è quella di identificare piccole sottopopolazioni di pazienti affetti da cancro che possano beneficiare di un trattamento specifico. Tuttavia, questo approccio mirato ha avuto un successo limitato fino a poco tempo fa, perché sebbene i ricercatori e i medici avessero accesso a grandi serie di dati provenienti dalla diagnostica per immagini, dalla genomica, dalle co-morbidità e dai trattamenti precedenti, non disponevano di metodi adeguati per farne un uso efficiente.

Grazie alla sua capacità di apprendere, prevedere e consigliare sulla base di grandi quantità di dati, la tecnologia IA può identificare modelli che possono essere utilizzati per prevedere la prognosi dei pazienti e consigliare i medici con le diverse opzioni disponibili, dalla medicina personalizzata agli studi clinici con terapie sperimentali (Fig. 5). Ad esempio, le reti neurali convoluzionali (CNN) sono state addestrate per classificare i pazienti affetti da cancro utilizzando l'immunoistochimica dei tessuti tumorali (Vandenberghe et al., 2017). Un classificatore di tumori basato su ML è stato presentato in (Capper et al., 2018) e lavora utilizzando metodi ML specificamente per la classificazione dei pattern del cancro al seno e la modellazione delle previsioni. Questi metodi sono stati esaminati anche in (Yue et al., 2018). Le applicazioni delle tecniche di ML standard per la diagnosi del cancro sono state trattate in (Kourou et al., 2015) e gli approcci alla diagnosi del cancro basati su DL sono stati recentemente esaminati in (Hu et al., 2018). Come nel caso della medicina rigenerativa, l'applicazione della tecnologia IA come strumento diagnostico in oncologia (individuazione del cancro) può ridurre significativamente il tasso di errore della diagnosi e contribuire a ridurre le attività che richiedono tempo. Esistono molte iniziative a sostegno dell'applicazione dell'IA in oncologia. Ad esempio, l'iniziativa di ricerca aperta denominata EPIDEMIUM mira a riunire più attori e ad applicare l'IA alla ricerca di nuove terapie contro il cancro. Molte aziende stanno lavorando allo sviluppo di piattaforme basate sull'IA per affrontare le sfide dell'oncologia e della ricerca sul cancro. Ad esempio, l'IA viene utilizzata dall'azienda Sophia Genetics

per individuare le mutazioni genetiche alla base del cancro e assistere i medici nella prescrizione del trattamento migliore. L'azienda Freenome ha sviluppato una piattaforma genomica di intelligenza artificiale per prevedere la risposta dei pazienti alle terapie immuno-oncologiche osservando i cambiamenti nei biomarcatori nel sangue. Oltre a essere utilizzata per stratificare i pazienti, l'IA può anche essere applicata per identificare combinazioni sinergiche di bersagli tumorali al fine di sviluppare farmaci contro tali bersagli; questa strategia è seguita da Sanofi e GSK che hanno stretto una partnership con Exscientia. Questi sforzi, sebbene agli inizi, iniziano a generare risultati con il caso dell'azienda BenevolentAI che, in collaborazione con Janssen, ha mostrato risultati concreti, portando a un candidato farmaco che sta ora passando alla fase II di sperimentazione.

Anche nelle cellule non cancerose il sistema immunitario subisce alterazioni con l'età. Le alterazioni più importanti si verificano nel sistema immunitario adattativo e coinvolgono i linfociti T. Si presume che molte di queste alterazioni riducano la capacità del sistema immunitario di combattere il tumore emergente o in progressione (Pawelec et al., 2010; Fulop et al., 2010; Pawelec, 2017). Il declino della funzione del sistema immunitario è noto come immunosenescenza e porta a una maggiore incidenza di infezioni, tumori e malattie autoimmuni nella popolazione anziana (Pawelec, 2018). Per questi motivi, sono state proposte diverse strategie per combattere l'immunosenescenza, tra cui terapie cellulari e genetiche (Xu e Larbi, 2017). L'immunosenescenza comporta un cambiamento nella funzione delle cellule immunitarie sia adattative che innate, con conseguente riduzione della capacità di riconoscere nuovi antigeni e infiammazione cronica diffusa (Stahl e Brown, 2015; Ventura et al., 2017). Questo stato può essere valutato attraverso misure di diversi biomarcatori immunitari che sono diversi negli individui più giovani e in quelli più anziani e sono associati a un esito clinico negativo. Molti altri biomarcatori sono stati valutati in studi su adulti giovani e anziani. Tra i marcatori di immunosenescenza ben consolidati vi sono il CD45RO, il

CD45RA (Neuber et al., 2003), il CD27 (Bulati et al., 2011; Xu e Larbi, 2017) il CD57 (Xu e Larbi, 2017) e il CD28, la cui sottoregolazione si verifica in risposta alla stimolazione immunitaria cronica negli individui anziani (Kennedy et al., 2016; Tu e Rao, 2016). Il CD31 è noto come un buon marcatore delle cellule T CD41 + (Larbi e Fulop, 2014; Douaisi et al., 2017) mentre il CD79 A è un marcatore altamente affidabile per le cellule B. La sottoregolazione di diversi geni è stata associata a una diminuzione delle funzioni immunitarie. Ad esempio, KLF4, la cui espressione può diminuire con l'età, è noto per controllare la funzione immunitaria (Kennedy et al., 2016). Anche TSPAN33 diminuisce con l'età e svolge un ruolo nella differenziazione dei globuli rossi (Kennedy et al., 2016). L'interleuchina-7 (IL-7) svolge un ruolo centrale e critico nell'omeostasi del sistema immunitario (Nguyen et al., 2017a,b). L'immunosenescenza è anche correlata a un minor livello di espressione di IL-2, poiché le cellule T altamente differenziate si accumulano con l'età e non sono in grado di produrre IL-2 (Henson e Akbar, 2009). Altri esempi di geni la cui espressione è correlata positivamente o negativamente con l'insorgenza dell'immunosenescenza sono descritti altrove (Bellavista e Franceschi, 2009; Opal et al., 2005; Xu e Larbi, 2017; Rosenstiel et al., 2008). Ci sono stati diversi studi in cui sono stati applicati metodi computazionali per indagare i meccanismi alla base dell'insorgenza dell'immunosenescenza, in particolare la sua interconnessione con l'infiammazione (Morrisette-Thomas et al., 2014; Bektas et al., 2017). Tuttavia, nel prossimo futuro, la comprensione dell'immunosenescenza e della sua interconnessione con altri processi potrebbe avvalersi di metodologie simili a quelle utilizzate per la previsione dell'età biologica. La tecnologia IA potrebbe identificare i regolatori chiave coinvolti nell'insorgenza dell'immunosenescenza e rivelare la complessità dell'interazione con altri processi biologici chiave. Questi regolatori potrebbero, a loro volta, diventare bersagli per lo sviluppo di trattamenti appropriati.

5. IA PER LA RICERCA SULL'INVECCHIAMENTO INTERSPECIE

I dati demografici, o tavole di vita, come quelli dello Human Mortality Database (<http://www.mortality.org>) forniscono informazioni per analizzare le tendenze demografiche, compresi i tassi di mortalità e di fertilità. Utilizzando le tabelle di vita, si possono estrarre curve di sopravvivenza che mostrano la proporzione di individui che sopravvivono a ogni età per una determinata specie. L'analisi di queste curve dimostra che esse presentano specifiche caratteristiche topologiche che forniscono informazioni sui modelli di invecchiamento specifici di ciascuna specie (Jones et al., 2014). Come descritto in (Demetrio, 1978), le curve di sopravvivenza possono essere ampiamente classificate in tre tipi. Le curve di sopravvivenza di tipo I variano all'inizio e alla metà dell'età, per poi diminuire in tarda età, come nel caso degli esseri umani. Le curve di tipo II diminuiscono quasi linearmente con l'età, come nel caso degli uccelli a vita breve. Le curve di tipo III diminuiscono rapidamente alle prime età, come nel caso della maggior parte delle piante. Tuttavia, le principali caratteristiche topologiche non banali di queste curve sono ancora poco conosciute e una sfida attuale nella ricerca fondamentale sull'invecchiamento è quella di scoprire come si formano i modelli di invecchiamento e le curve di mortalità. A tal fine, è necessario identificare i meccanismi responsabili delle forme osservate. Attualmente esistono diversi modelli meccanici causali e relativamente complessi che sono stati costruiti per descrivere alcune di queste caratteristiche topologiche (National Research Council (US) Committee on Population, 2012). Sebbene alcuni di questi modelli riescano a prevedere diverse curve per le specie, non forniscono un quadro completo per spiegare la diversità dei modelli di invecchiamento osservati nell'albero della vita (Liu, 2015; Dolejs, 1997; Kogan et al., 2015). La difficoltà deriva dal fatto che le curve di mortalità sono il risultato di relazioni complesse tra stili di vita, effetti della selezione naturale, condizioni ambientali e messa a punto dei meccanismi cellulari. Molti di questi parametri sono specifici per ogni specie (Vanhaelen, 2015;

Vanhaelen, 2018). Sebbene questi modelli possano includere variabili come la disponibilità di risorse, il tasso di riproduzione e gli effetti della competizione tra specie, considerare gli effetti della regolazione fine dei meccanismi cellulari è ancora impegnativo. Ciò richiede una descrizione dettagliata di questi meccanismi, cioè una descrizione di come l'invecchiamento si verifica e si propaga nel sistema vivente. È noto che sono molti i meccanismi che contribuiscono all'invecchiamento, tra cui l'infiammazione, l'apoptosi, lo stress ossidativo, l'accumulo di danni al DNA, la deregolazione del ciclo cellulare, la disfunzione mitocondriale e l'accorciamento dei telomeri, per citarne alcuni. Un approccio modellistico classico consisterebbe nell'elaborare modelli che combinino gli effetti dell'accumulo di mutazioni, della senescenza, degli effetti della selezione naturale e di qualsiasi altro parametro e processo che si suppone intervenga nell'insorgenza e nella propagazione dell'invecchiamento. Tale compito presenta enormi sfide tecniche (Tarkhov et al., 2017), rese ancora più complesse dal fatto che si può ragionevolmente supporre che molti dei meccanismi o dei parametri biologici che dovrebbero essere inclusi in tali modelli siano ancora poco conosciuti o addirittura completamente sconosciuti.

Un altro approccio (Fig. 6) sfrutterebbe la capacità delle tecniche di IA di progettare algoritmi specifici il cui obiettivo dovrebbe essere quello di analizzare sistematicamente i dati demografici disponibili per le varie specie al fine di identificare ed estrarre le principali caratteristiche alla base della forma delle curve di sopravvivenza. Inoltre, le piattaforme di IA potrebbero essere progettate per eseguire analisi specifiche di tali dati. Ciò potrebbe consentire di esaminare le caratteristiche comuni e distinte del processo di invecchiamento nelle diverse specie. I risultati di tali indagini potrebbero portare all'identificazione di biomarcatori generalizzati dell'invecchiamento. Questo approccio potrebbe essere utilizzato anche per analizzare come l'evoluzione abbia modellato l'invecchiamento delle diverse specie.

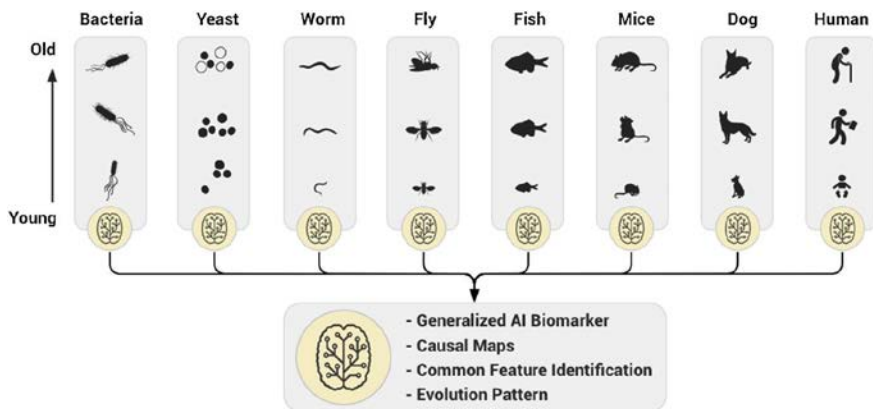


Fig. 6. Gli algoritmi di IA sono in grado di gestire grandi quantità di dati e di identificare modelli rilevanti senza informazioni preliminari sui fenomeni correlati. Per questo motivo, gli algoritmi di IA sono adatti ad analizzare la complessità dei dati demografici. L'analisi può includere l'estrazione delle caratteristiche più importanti utilizzate per riprodurre la topologia delle specie. Le curve specifiche possono fornire una panoramica dei meccanismi più importanti coinvolti. L'analisi incrociata delle specie potrebbe fornire spiegazioni sulle origini dell'enorme diversità osservata nell'albero della vita. Le informazioni raccolte potrebbero essere utilizzate per progettare biomarcatori di invecchiamento generalizzati, identificare le caratteristiche comuni dell'invecchiamento tra le specie e migliorare la comprensione di come l'evoluzione abbia modellato l'invecchiamento tra le specie.

6. RETI AVVERSARIE GENERATIVE (GAN) PER LA GENERAZIONE DI DATI SINTETICI E L'IDENTIFICAZIONE DEI BERSAGLI

Come descritto in precedenza, le GAN rappresentano un nuovo potente strumento per la generazione di dati sintetici. In situazioni in cui i set di dati specifici dei pazienti sono scarsi, è possibile utilizzare le GAN per aumentare in modo significativo il set di dati originali, producendo nuovi dati su un ampio spettro di età. È anche possibile simulare casi di pazienti che non esistono in natura, generando pazienti più vecchi dell'attuale record di 122,5 anni. Questa potente tecnica può essere utilizzata anche per dedurre la causalità e identificare processi biologici o obiettivi perseguibili. Generando la rappresentazione "più vecchia" o "più giovane" del singolo paziente o di sottopopolazioni di pa-

zienti, è possibile identificare le caratteristiche più importanti responsabili di questo cambiamento ed esplorare le dipendenze tra queste caratteristiche. L'illustrazione della Fig. 7 (A) dimostra questo concetto utilizzando dati fotografici. Dalle fotografie è chiaro che il soggetto generato di 130 anni sembra più vecchio del soggetto originale o sintetico di 20 anni. L'applicazione delle GAN alla generazione di soggetti più brevi e più longevi, illustrata nella Fig. 7 (B), può aiutare a identificare le cause del processo di invecchiamento e i meccanismi di protezione.

A

Generation of images of specific age using GANs



B

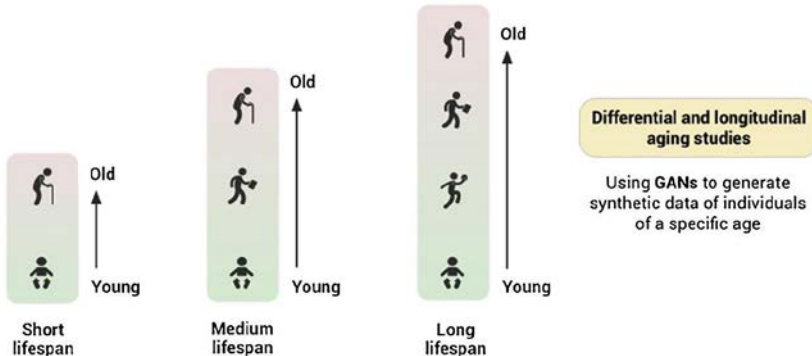


Fig. 7. Le GAN sono ben note per la loro capacità di generare modelli dai dati. Queste caratteristiche sono state ampiamente utilizzate per la generazione di immagini. Combinando questa abilità con la capacità delle GAN di gestire grandi insiemi di dati per catturare caratteristiche complesse tra individui di età diverse, si può costruire un'architettura basata sulle GAN per generare dati sanitari sintetici e immagini di individui di qualsiasi età utilizzando i dati sanitari di un'età nota.

7. RICERCA SULL'INVECCHIAMENTO PER IL PROGRESSO DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE

Sebbene i progressi dell'IA stiano già apportando contributi sostanziali alla ricerca sull'invecchiamento, le soluzioni computazionali sviluppate specificamente per la ricerca sull'invecchiamento potrebbero far progredire in modo sostanziale la ricerca sull'IA. Per un uso ottimale nella ricerca sull'invecchiamento, l'IA non deve solo fornire previsioni corrette, ma anche informazioni sulle caratteristiche utilizzate per ottenere le previsioni. I risultati forniti dovrebbero essere interpretabili in termini di input iniziali, che possono essere di origine molto diversa. Ci sono già stati diversi progressi nel rendere i sistemi di IA più interpretabili, contribuendo allo sviluppo di nuovi sistemi di memoria in grado di catturare dati continui e multimodali, e di dimenticare in modo efficiente le informazioni non necessarie.

Per migliorare l'interpretabilità degli algoritmi basati sull'IA si possono utilizzare due diversi approcci complementari. In primo luogo, i dati complessi raccolti in molti database biologici si prestano bene alla DL, ma contengono anche caratteristiche difficili, tra cui l'elevata dimensionalità, il rumore e le piattaforme multiple, spesso incompatibili. Di conseguenza, mentre le architetture di intelligenza artificiale sono in grado di estrarre automaticamente le caratteristiche dai dati e di solito superano gli altri approcci di ML nei compiti di estrazione delle caratteristiche, si raccomanda di selezionare un insieme di caratteristiche rilevanti prima di addestrare i modelli di DL. La selezione e l'estrazione delle caratteristiche possono comportare una riduzione della dimensionalità. Si possono applicare metodi generici come l'analisi delle componenti principali o i metodi di clustering. Tuttavia, possono essere utilizzati anche altri metodi di estrazione delle caratteristiche che preservano la funzione biologica. In pratica, i metodi di riduzione e di estrazione delle caratteristiche appropriati dipendono fortemente dal contesto dello studio. Per esempio, quando si tratta di dati trascrittomici, la riduzione della dimensionalità dovrebbe essere applicata prima dell'addestra-

mento delle DNN, perché il set di dati contiene un numero di campioni molto inferiore al numero di geni. Gli approcci supervisionati e basati sulla conoscenza, come il metodo di aggregazione dei geni e l'analisi dei percorsi, sono gli strumenti più adatti a questo scopo. L'elenco dei percorsi perturbati più rilevanti viene quindi preso come nuovo elenco di caratteristiche. La strategia consiste nel garantire che le caratteristiche siano rilevanti rispetto al problema biologico in esame. Oltre alla selezione appropriata delle caratteristiche prima dell'addestramento del modello, le previsioni ottenute dagli algoritmi di IA possono essere meglio interpretate utilizzando metodi come la tecnica dell'importanza permutativa delle caratteristiche (PFI) (Altmann et al., 2010), che consente di valutare l'importanza relativa delle caratteristiche per l'accuratezza delle previsioni delle DNN. Alcuni tipi specifici di architetture, come i modelli DFS (Li et al., 2016), implementano automaticamente procedure simili. Questi elenchi classificati di caratteristiche possono essere utilizzati come punto di partenza per indagare i meccanismi alla base del comportamento biologico osservato e per contestualizzare la previsione dell'algoritmo.

8. INTELLIGENZA ARTIFICIALE GENERALE (AGI) PER LA RICERCA SULL'INVECCHIAMENTO

Sebbene vi siano molteplici sforzi per sviluppare l'intelligenza artificiale generale (AGI), definita anche IA senziente, e persino per trasferire la memoria e le capacità umane nei computer, non vi sono prove di concetto che dimostrino la fattibilità di nessuno di questi approcci (Wallach et al., 2010; Deca e Koene, 2014). Tuttavia, il dibattito sulla sicurezza e sull'etica dell'IA è molto acceso. Indipendentemente dall'approccio vincente all'IA e dalla probabilità che l'IA emerga nel prossimo futuro, potrebbe essere importante sviluppare un libro di regole basate sui valori per addestrare l'IA a massimizzare il numero di anni di vita corretti per la qualità (QALY, [*Quality-Adjusted Life Years*]) per tutta la popolazione. La massimizzazione della longevità globale e del-

la durata della salute umana dovrebbe essere insegnata all'AGI come forma ultima di altruismo.

9. CONCLUSIONE

La rivoluzione dell'apprendimento profondo, iniziata con le reti neurali profonde che hanno superato gli esseri umani nella competizione ImageNet (He et al., 2015) e RL nei videogiochi (Mnih et al., 2015), si sta rapidamente diffondendo nella ricerca sull'invecchiamento. Questi sforzi sono guidati dal mondo accademico e dall'industria, con l'afflusso di finanziamenti governativi e di capitale di rischio. L'invecchiamento è una caratteristica universale posseduta dalla maggior parte degli organismi viventi e, pertanto, la maggior parte dei progressi del deep learning nel contesto della ricerca sull'invecchiamento riguarda lo sviluppo di biomarcatori. Molti predittori dell'età sono comunemente definiti "orologi dell'invecchiamento", sviluppati per diversi tipi di dati, che vanno dalle analisi cliniche di base del sangue, alle foto, ai video, alla voce, alle scansioni della retina, alle immagini mediche e ai dati del microbioma. La selezione delle caratteristiche, l'analisi dell'importanza delle caratteristiche, l'analisi multimodale dei dati e lo sviluppo di modelli causali non solo aiutano a stimare la rilevanza biologica di questi tipi di dati, ma contribuiscono anche a far progredire la ricerca nel campo dell'IA rendendo le DNN più interpretabili.

Le applicazioni dell'IA presentate in questo lavoro illustrano che le tecnologie dell'IA stanno emergendo rapidamente e iniziano a fornire risultati promettenti in diversi campi della ricerca sull'invecchiamento e sulla longevità (Fig. 8). Si può prevedere che gli approcci multidisciplinari che combinano la capacità dell'IA moderna di generalizzare, apprendere strategie, generare nuovi modelli, oggetti e dati dalle caratteristiche apprese con metodi accurati per l'estrazione delle caratteristiche e l'analisi della causalità porteranno a nuove applicazioni in ogni settore della medicina preventiva, rigenerativa e riparativa. L'IA passa progressivamente

dallo status di tecnologia troppo pubblicizzata con solo pochi esempi di proof-of-concept a una tendenza massicciamente adottata e accettata nel settore sanitario. Un esempio di questa tendenza si è verificato all'inizio del 2017, quando la prima piattaforma basata su DNN, Arterys Cardio DL, è stata ufficialmente approvata dalla FDA. Questa piattaforma è ora ampiamente utilizzata in clinica. Sistemi come Young.AI (<http://young.ai>) e aging.ai (<http://aging.ai>), che stimano l'età biologica prevista di una persona utilizzando più tipi di dati, possono fornire preziose indicazioni sullo stato di salute della persona ed evolvere in applicazioni specifiche per le malattie. L'integrazione multimodale dei diversi orologi dell'invecchiamento che utilizza la moderna IA porterà a un approccio più olistico alla comprensione della biologia e fornirà una teoria unificata dell'invecchiamento e della riparazione.

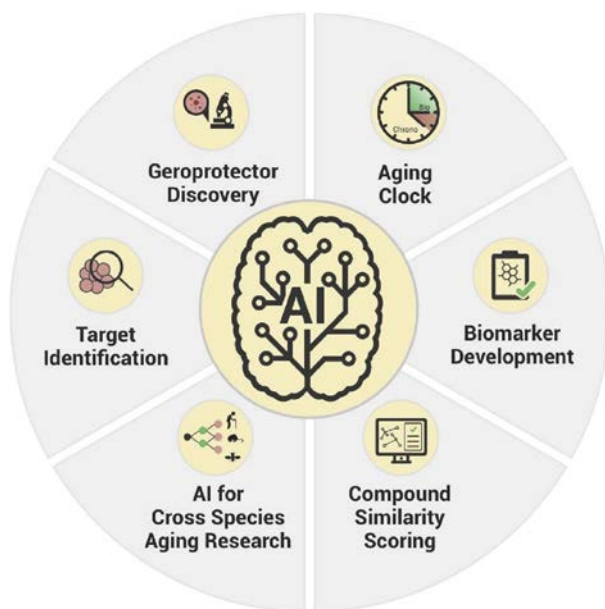


Fig. 8. L'IA viene progressivamente impiegata nella ricerca sull'invecchiamento. I metodi basati sull'IA sono già stati applicati in diverse aree e contribuiscono a ottimizzare le pipeline di ricerca e sviluppo. I metodi basati sull'IA possono essere utilizzati come

approcci autonomi o integrati in pipeline di apprendimento end-to-end più ampie che risolvono compiti complessi, dalla generazione di ipotesi all'identificazione dei target, fino all'analisi delle evidenze del mondo reale. Queste pipeline possono includere metodi computazionali utilizzati per una selezione più efficiente delle caratteristiche e per la riduzione della mole preliminare. Entrambe le fasi possono portare a risultati più accurati e biologicamente rilevanti, accelerando in modo sostanziale la ricerca sull'invecchiamento e sulle malattie.

Le istituzioni di regolamentazione hanno compiuto progressi incoraggianti. Molte autorità di regolamentazione hanno avviato lo sviluppo di un quadro normativo per promuovere l'innovazione e sostenere l'uso delle tecnologie IA nell'assistenza sanitaria. Il primo DNN basato su cloud è stato recentemente approvato dalla FDA nella categoria dei dispositivi medici. Nell'UE è attualmente in fase di revisione una proposta legislativa per la regolamentazione dei software per dispositivi medici per la previsione e la prognosi.

Oltre alle numerose sfide tecniche che le tecnologie IA devono ancora affrontare, un'altra grande preoccupazione nell'applicazione delle tecnologie IA in ambito sanitario è legata all'acquisizione, alla generazione e all'utilizzo dei dati sanitari. Molte persone considerano le proprie informazioni sanitarie private e concordano sulla necessità di proteggerle di conseguenza. I pazienti di solito vogliono sapere come vengono gestite le loro informazioni. Il fatto che il trasferimento delle cartelle cliniche dal formato cartaceo a quello elettronico possa aumentare le possibilità di accesso, utilizzo o divulgazione di dati sanitari personali sensibili ha suscitato molte preoccupazioni sulla privacy.

Per rispondere a queste preoccupazioni, sono in corso sforzi normativi per garantire il flusso e l'uso corretto delle cartelle cliniche. Lo sviluppo più recente è l'applicazione del Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR) stabilito in Europa, che ha forti implicazioni per lo sviluppo di piattaforme basate sull'IA. Sebbene queste norme siano benvenute e necessarie per evitare pratiche abusive, le istituzioni di regolamentazione devono assicurarsi che non diventino ostacoli a uno sviluppo tecnologico significativo. La capacità dell'IA di fare previsioni accurate dipende fortemente dalla disponibilità di dati. L'accesso

e la regolamentazione dovrebbero tenere conto della necessità di una collaborazione tra aziende sanitarie e aziende basate sull'IA per stabilire una pipeline efficiente per l'acquisizione dei dati.

La specificità della popolazione dei numerosi biomarcatori dell'invecchiamento dimostra la necessità di collaborazioni e consorzi internazionali incentrati sull'economia, la generazione e lo scambio dei dati, lo scambio e la validazione dei modelli, nonché la meta-analisi, gli studi clinici e i programmi educativi.

13 - SVILUPPO DI UN KIT DI STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DI UNO STILE DI VITA SANO PER IL PUBBLICO IN GENERALE

Tratto e tradotto da



Reis F, Sá-Moura B, Guardado D, Couceiro P, Catarino L, Mota-Pinto A, Veríssimo MT, Teixeira AM, Ferreira PL, Lima MP, Palavra F, Rama L, Santos L, van der Heijden RA, Gonçalves CE, Cunha A e Malva JO (2019) *Development of a Healthy Lifestyle Assessment Toolkit for the General Public*. Front. Med. 6:134.

doi: 10.3389/fmed.2019.00134

Le parti omesse dal curatore rispetto all'originale sono indicate dal segno [...]

[...]

1. INTRODUZIONE

Nel corso dell'ultimo secolo l'aspettativa di vita umana è quasi raddoppiata in diversi Paesi sviluppati, soprattutto grazie a farmaci efficaci, a migliori condizioni nutrizionali e igienico-sanitarie e a una migliore assistenza sanitaria. Questo fenomeno, insieme alla diminuzione dei tassi di natalità in molte regioni del mondo, sta causando un notevole aumento della popolazione anziana mondiale (1). Pertanto, entro il 2030, si prevede che la popolazione di età superiore ai 60 anni aumenterà di oltre il 50%, superando 1,4 miliardi di persone (2). L'Europa è stata particolarmente colpita e il Portogallo, con un indice di dipendenza totale previsto dell'89,7% nel 2070, sarà tra i più alti in Europa (3). I cambiamenti demografici sono particolarmente evidenti nella regione centrale del Portogallo, che attualmente presenta uno dei più alti indici di invecchiamento in Europa (3).

Le persone vivono più a lungo, ma non necessariamente in condizioni di salute. Infatti, in molti Paesi è aumentata la prevalenza delle malattie croniche legate all'età, tra cui le malattie cardiovascolari, il cancro e le malattie neurodegenerative, che sono diventate le principali cause di morbidità e morte a livello mondiale (4, 5). Un'altra evidenza è la distribuzione dell'aspettativa di vita in buona salute (6). Ciò ha un forte impatto sociale ed economico a causa della diminuzione della popolazione attiva associata a un concomitante aumento di quella in pensione che richiede assistenza sanitaria ed economica.

Pertanto, è urgente trovare strategie migliori per prevenire lo sviluppo delle malattie legate all'età, o almeno per rallentare il tasso di invecchiamento e soprattutto la dipendenza funzionale, migliorando così la qualità della vita e riducendo l'onere dei costi sociali e medici. È assolutamente necessario spostare il nostro attuale modo di gestire le malattie croniche legate all'età da un sistema che si concentra sul trattamento dei disturbi già presenti a uno che si concentra sulla prevenzione e sull'assistenza integrata (7, 8).

Le principali cause di disabilità e morte in molte regioni del mondo sono i disturbi non trasmissibili, come l'obesità, l'ipertensione, la dislipidemia, lo stress e l'ansia, spesso associati a fattori di rischio modificabili legati alle abitudini di vita, tra cui la dieta ipercalorica, l'inattività fisica, il fumo e l'alcol. Quindi l'identificazione precoce dei soggetti a rischio e l'adeguata modifica delle abitudini e dei comportamenti legati allo stile di vita avrebbero un impatto sulla morbidità e sulla mortalità precoce in tutto il mondo (6, 9), oltre che sul sostegno a una vita lunga, con indipendenza funzionale e invecchiamento sano (10, 11).

La medicina della longevità ha adottato una visione olistica e proattiva della salute per prevenire le malattie croniche, con una valutazione integrativa delle abitudini legate alla salute, comprese quelle associate alla promozione delle malattie e quelle legate alla salute e al benessere generale (12). Attualmente, l'assistenza primaria è, per la maggior parte dei pazienti, il principale setting del sistema sanitario per iniziare ad affrontare le abitudini legate alla salute, il che è chiaramente insufficiente a causa di diversi

limiti: il primo è che è reattivo, poiché i pazienti si recano dal medico con un reclamo; il secondo è che i medici non sono addestrati alla medicina dello stile di vita; il terzo è la mancanza di tempo sia dei pazienti che dei medici; e il quarto è la difficoltà di gestire contemporaneamente diversi fattori di rischio (13).

In questo contesto, sono necessari modelli, progetti e soluzioni innovative che promuovano una vita sana e un invecchiamento attivo, in quanto possono rappresentare un importante stimolo per un'economia sostenibile dal punto di vista della salute, in particolare nelle regioni europee colpite dall'invecchiamento della popolazione (14), come è stato sostenuto dal Partenariato europeo per l'innovazione sull'invecchiamento attivo e in buona salute (EIP on AHA, [*European Innovation Partnership on Active and Healthy Aging*]) (15). L'Istituto europeo di innovazione e tecnologia (EIT, [*European Institute of Innovation and Technology*]) ha creato una comunità della conoscenza e dell'innovazione (CCI), l'EIT Health, dedicata ad affrontare la sfida demografica posta dall'invecchiamento della popolazione. L'EIT Health promuove la creazione di imprese stimolando l'imprenditorialità e finanziando iniziative innovative che coinvolgano, responsabilizzino ed educino i cittadini a stili di vita sani. HeaLIQs4Cities è un progetto di collaborazione dell'EIT Health che comprende l'University Medical Center Groningen (UMCG), nei Paesi Bassi, l'Università di Coimbra (UC) e l'Istituto Pedro Nunes (IPN), in Portogallo. L'obiettivo principale di HeaLIQs4Cities è quello di unire gli attori degli stili di vita sani in linea con il concetto di EIP sulla quadrupla elica AHA, consentendo l'interazione tra i cittadini, il mondo accademico locale, le piccole e medie imprese e il governo nei quartieri dell'innovazione degli stili di vita (LIQs, [*Lifestyle Innovation Quarters*]) (16). Parallelamente allo sviluppo dell'alfabetizzazione sanitaria e delle tecnologie applicate alla salute e al benessere, il compito principale di HeaLIQs4Cities è stato quello di sviluppare un kit di strumenti per una valutazione rapida e informale degli stili di vita sani, da incorporare ulteriormente nei diversi livelli di assistenza sanitaria. Rapporti precedenti suggeriscono che questo tipo di strumenti potrebbe essere utile per valutare abitudini e stili

di vita legati alla salute e integrare gli approcci attuali con nuovi modelli di assistenza (17, 18).

Il nostro kit di strumenti è stato dotato di strumenti convalidati e tecnologie innovative e comprende componenti incentrati sui principali fattori di rischio cardiovascolare modificabili, sulle dimensioni psicologiche e sociali, sulla salute mentale e sulla qualità del sonno (19, 20). In questa relazione descriviamo la metodologia utilizzata per sviluppare il kit di valutazione di uno stile di vita sano.

2. METODI

2.1 IMPOSTAZIONE

Questo kit di strumenti è stato sviluppato a Coimbra, in Portogallo (dall'Università di Coimbra-UC e dall'Istituto Pedro Nunes-IPN) in collaborazione con l'University Medical Center Groningen (Paesi Bassi) nell'ambito del progetto europeo *"Healthy Lifestyle Innovation Quarters for Cities and Citizens (HeaLIQs4Cities)-codice 18036"*, finanziato dall'EIT Health.

2.2 GRUPPO DI ESPERTI

Lo sviluppo del kit di strumenti per valutare la percezione di stili di vita sani e fattori di rischio è iniziato con la creazione di un Focus Group composto da esperti accademici nelle aree della geriatria, dei fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, dell'esercizio fisico, della neurologia, della neurobiologia, della psicologia, della nutrizione, della farmacologia e della terapeutica, dell'economia sanitaria e delle tecnologie innovative applicate alla salute. Questo Focus Group si è riunito in una serie di 4 incontri formali, seguiti da discussioni in piccoli gruppi, con l'obiettivo di creare un kit di strumenti semplice, multidimensionale e di facile utilizzo per valutare gli stili di vita sani. Per raggiungere questo obiettivo, il Focus Group ha deciso: (1) le dimensioni del kit da valutare; (2) gli strumenti (tecnologia

e questionari) inclusi nel kit e (3) il contenuto e il formato del rapporto sulle raccomandazioni. La Figura 1 presenta le fasi di sviluppo del kit.

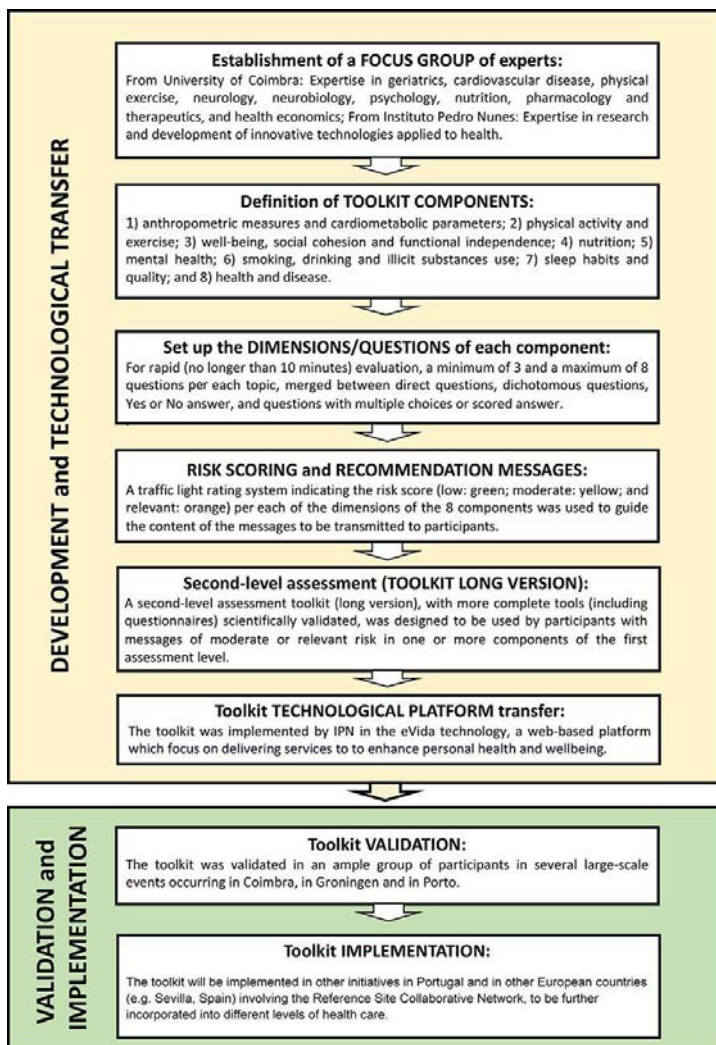


Figura 1. Fasi di sviluppo del kit di strumenti [toolkit], incorporazione nella tecnologia eVida, ulteriore validazione e implementazione.

2.3 AMBITO E COMPONENTI DEL KIT

Il Focus Group ha iniziato definendo le componenti da includere nel kit; una prima parte per i dati anagrafici generali, tra cui età, sesso, livello di istruzione e occupazione attuale, seguita da 8 componenti scientifiche: (1) valutazione antropometrica e parametri cardiometabolici; (2) attività fisica e livelli di esercizio; (3) benessere, coesione sociale e indipendenza funzionale; (4) alimentazione; (5) salute mentale; (6) fumo, consumo di alcol e sostanze illecite; (7) abitudini e qualità del sonno; (8) salute e malattia.

Dato l'obiettivo di costruire uno strumento per la valutazione rapida (non più di 10 minuti) della percezione di stili di vita sani che copra le componenti sopra descritte, il focus group ha stabilito che la versione ridotta/rapida del kit di strumenti dovrebbe includere un minimo di 3 e un massimo di 8 domande per dimensione. Queste includevano diversi tipi di domande, in particolare: domande dirette relative a parametri antropometrici o biochimici, domande dicotomiche, con risposta Sì o No, domande a scelta multipla e domande a scala.

2.4 PUNTEGGIO DEL RISCHIO, MESSAGGI E VALUTAZIONE DI SECONDO LIVELLO

Dal questionario costruito, conciso e basato su domande dirette e pragmatiche, è stato utilizzato un sistema di valutazione a semaforo che indica il punteggio di rischio (basso: verde; moderato: giallo; e rilevante: arancione) per ciascuna delle dimensioni degli 8 componenti. È stato sviluppato un kit di strumenti per la valutazione di secondo livello (versione lunga), con strumenti complessi più dettagliati e scientificamente validati (tra cui attrezzature e questionari). Le persone che hanno ricevuto punteggi di rischio moderati o rilevanti nel primo livello di valutazione sono state invitate alla valutazione di secondo livello.

2.5 TRASFERIMENTO NELLA PIATTAFORMA TECNOLOGICA

Il kit è stato implementato nella piattaforma tecnologica eVida. eVida è una piattaforma basata sul web che si concentra sulla

fornitura di servizi per migliorare la salute e il benessere personale ed è stata sviluppata sotto la gestione dell'IPN. eVida consente lo sviluppo e l'integrazione di applicazioni e dispositivi medici ed è conforme agli standard più comuni per i dati relativi alla salute (ad esempio, HL7) e per la comunicazione dei dispositivi (ad esempio, IEEE11073).

3. RISULTATI

3.1 QUESTIONARIO DEL KIT E STRUMENTI ASSOCIATI

Il questionario completo del kit di strumenti è presentato nella Tabella 1. Le informazioni preliminari sui dati biografici generali dei soggetti comprendono i seguenti parametri: età, sesso, livello di istruzione e occupazione attuale. Nessun dato personale consente l'identificazione dei soggetti.

[Vai alla Tabella 1. Versione ridotta/rapida del kit di valutazione dello stile di vita.](#)

La prima delle otto componenti relative alle abitudini di vita sane e alle condizioni di salute/malattia è stata definita valutazione antropometrica e parametri cardiometabolici. Si tratta di parametri che devono essere valutati sul posto utilizzando un'attrezzatura adeguata, come il peso e l'altezza, che consente di calcolare l'indice di massa corporea (BMI, [Body Mass Index]), la circonferenza vita (WC, [Waist Circumference]) e la pressione arteriosa sistolica e diastolica (SBP e DBP, rispettivamente). Inoltre, agli utenti del kit di strumenti è stato chiesto di indicare (se possibile) gli ultimi valori noti (indicando la data approssimativa) della glicemia e del colesterolo totale sierico, che sono stati classificati in valori normali, alti o sconosciuti.

Per quanto riguarda l'attività fisica e l'esercizio fisico (componente 2), i soggetti sono stati interrogati sull'autopercezione di uno stile di vita attivo o sedentario, sul tempo giornaliero tra-

scorso a camminare, sulla pratica regolare dell'esercizio fisico (e sulle modalità sportive/ricreative), nonché sul numero totale di giorni alla settimana trascorsi in attività fisica volontaria.

Per quanto riguarda la componente 3 (Benessere, coesione sociale e indipendenza funzionale), il questionario comprende una prima domanda per valutare il livello di soddisfazione globale per la vita (benessere/qualità della vita), una seconda relativa al numero di persone disponibili ad aiutarlo in caso di necessità (coesione sociale), una terza incentrata sull'indipendenza funzionale nello svolgimento delle attività quotidiane, senza limitazioni, tra cui l'igiene personale, la mobilità e la gestione/amministrazione del denaro e l'ultima relativa alla capacità di utilizzare la tecnologia digitale.

Le abitudini generali di consumo alimentare sono state affrontate nella componente 4 (nutrizione), interrogando l'auto-percezione di abitudini alimentari sane e la frequenza settimanale di assunzione di alimenti/bevande: verdura e frutta; latte e prodotti lattiero-caseari; pesce, carne e uova; pane, pasta o cereali; legumi (fagioli, piselli) e cereali; cibi fritti e salati; dolci.

Una breve valutazione dello stato di salute mentale (componente 5) è stata effettuata chiedendo se un problema mentale, come la depressione, l'ansia, il disturbo bipolare o l'anoressia, tra gli altri, fosse mai stato diagnosticato da un medico. Inoltre, è stato chiesto ai partecipanti se avessero mai sofferto di altre condizioni neurologiche, come ictus, malattia di Parkinson, epilessia, ecc.

Nella componente 6, relativa all'abitudine al tabacco e all'alcol e al consumo di sostanze illecite, è stato chiesto ai partecipanti se fumano regolarmente, se bevono alcolici e se fanno uso di sostanze illecite o se ne hanno fatto uso regolarmente in passato.

Le abitudini e la qualità del sonno (componente 7) sono state valutate attraverso domande dirette relative alla percezione dei partecipanti di un buon (o cattivo) sonno, al numero di ore di sonno per notte, al numero di risvegli notturni, nonché alla sensazione di riposo o stanchezza al risveglio e alla necessità di assumere sonniferi.

La versione ridotta/rapida del kit di valutazione dello stile di vita comprende anche alcune domande relative alla salute e alla malattia (componente 8), come le malattie o le patologie croniche, i farmaci e i prodotti naturali consumati regolarmente. Infine, il questionario si chiude con l'autopercezione del soggetto sulle proprie condizioni di salute generali e attuali.

3.2 PUNTEGGIO DEL RISCHIO

Il punteggio di rischio di tipo semaforico (basso: verde; moderato: giallo; rilevante: arancione) per ciascuna delle 8 componenti è stato utilizzato per guidare i messaggi di raccomandazione risultanti dal kit di valutazione dello stile di vita (Tabella 2). Come regola generale, per ogni dimensione il rischio sarà basso se tutte le risposte sono “verdi”, sarà moderato se almeno una delle risposte è “gialla”, senza alcuna risposta “arancione”, e sarà rilevante se almeno una risposta è “arancione” (Tabella 2).

Tabella 2. Punteggio di rischio per ciascuno dei componenti della versione ridotta/rapida del kit di valutazione dello stile di vita.

Per quanto riguarda la valutazione dei parametri antropometrici e cardiometabolici (componente 1), i cut-off di BMI e WC sono stati definiti in accordo con gli standard dell'OMS. Rischio basso per IMC compreso tra 18,5 e 24,99 kg/m², rischio moderato per sottopeso (<18,5 kg/m²) e sovrappeso (≥25 kg/m²) e rischio rilevante per obesi ≥30 kg/m²). Per quanto riguarda la WC, rischio basso per uomini <94 cm e donne <80 cm; rischio moderato per uomini 94-102 cm e donne 80-88 cm; e rischio rilevante per uomini >102 cm e donne >88 cm. Per quanto riguarda la pressione arteriosa, il rischio è stato valutato come segue (in mmHg): basso rischio se SBP <130 e DBP <85; rischio moderato se SBP ≥ 130 a <140 o DBP ≥ 85 a <90 e rischio rilevante se SBP ≥ 140 o DBP ≥ 90. Il rischio correlato ai livelli di glicemia (in mg/dl) è stato definito come segue: rischio basso per glicemia <110; rischio moderato tra 110 e <126 e ri-

schio rilevante per valori ≥ 126 . Per i livelli di colesterolo totale (in mg/dl), il rischio è stato definito come segue: rischio basso per valori < 190 ; rischio moderato per valori compresi tra 190 e < 240 e rischio rilevante ≥ 240 .

Per quanto riguarda l'attività fisica e l'esercizio fisico (componente 2), il rischio basso è stato definito per i soggetti che indicavano uno stile di vita attivo, più di 60 minuti di camminata giornaliera o la pratica di un esercizio fisico regolare, mentre l'opposto (stile di vita sedentario, < 30 minuti di camminata giornaliera o assenza di pratica di esercizio fisico regolare) è stato indicato come rischio rilevante. Il rischio intermedio è stato definito per i soggetti che non praticano esercizio fisico regolare ma che trascorrono 30-60 minuti di cammino al giorno.

In relazione al benessere, alla coesione sociale e all'indipendenza funzionale (componente 3), il rischio è stato definito per ogni risposta a ciascuna domanda. Un "D'accordo" o "Fortemente d'accordo" con la frase "Sono soddisfatto della mia vita" è stato indicato come rischio basso, mentre "Né d'accordo né in disaccordo" come rischio moderato e un "In disaccordo" o "Fortemente in disaccordo" come rischio rilevante. Per quanto riguarda la coesione sociale, l'indicazione di "3 o 5" e "6 o più" persone che lo sostengono in caso di necessità è stata indicata come rischio basso, mentre l'indicazione di "1 o 2" persone è stata considerata come rischio moderato e l'assenza di sostegno è stata indicata come rischio rilevante. Per quanto riguarda l'indipendenza funzionale, l'incapacità o la capacità di svolgere le attività quotidiane senza limitazioni, tra cui l'igiene personale, la mobilità e la gestione del denaro, sono state considerate rispettivamente a rischio moderato o basso.

Per quanto riguarda l'alimentazione, la quarta componente del kit di strumenti, la percezione da parte del personale di una pratica alimentare sana e varia è stata definita a basso rischio e il contrario a rischio moderato. Un rischio basso, moderato o rilevante è stato attribuito anche considerando la frequenza settimanale (una o più volte al giorno; 4-6 volte a settimana; 1-3 volte a settimana; < 1 volta a settimana o mai) del consumo di diversi

alimenti/bevande, come segue: (1) verdura e frutta; (2) latte e prodotti lattiero-caseari; (3) pesce, carne e uova; (4) pane, pasta o cereali; (5) legumi (fagioli, piselli) e cereali; (6) cibi fritti e salati; (7) dolci. Il rischio basso è stato attribuito quando i partecipanti hanno riferito di consumare 4 o più volte alla settimana tutte le opzioni da (1) a (5) e di consumare <1 volta alla settimana le opzioni (6) e (7). Il rischio rilevante è stato attribuito quando i partecipanti hanno dichiarato di non consumare mai nessuna delle opzioni da (1) a (5) o di consumare 4 o più volte alla settimana le opzioni (6) e (7). Le altre risposte intermedie sono state considerate a rischio moderato. Le abitudini alimentari speciali legate alla religione o al vegetarianismo/veganismo sono state considerate come eccezioni.

Per quanto riguarda la salute mentale (componente 5), la risposta “NO” alle due domande è stata considerata a basso rischio, mentre il “Sì” a uno qualsiasi dei problemi mentali o delle malattie neurologiche elencati è stato classificato come rischio rilevante, meritevole di supervisione medica e follow-up.

Per la componente 6 (fumo, consumo di alcol e sostanze illecite), è stato identificato un rischio basso per i partecipanti che hanno dichiarato di non avere un’abitudine attuale al fumo (o di aver smesso di fumare da più di 10 anni) e di non consumare regolarmente alcol (definito come più di un bicchiere di vino o birra ai pasti) e sostanze illecite. I soggetti che riferivano di aver smesso di fumare da meno di 10 anni sono stati classificati a rischio moderato; a rischio moderato erano anche i soggetti che menzionavano un consumo regolare di alcol o abitudini passate di uso di sostanze illecite. Il rischio rilevante è stato stabilito per coloro che riferivano un’abitudine al fumo attuale o un’interruzione da meno di un anno e/o un uso attuale di sostanze illecite.

Per quanto riguarda la componente 7 (abitudini e qualità del sonno), un rischio basso è stato attribuito alle persone che hanno riferito la percezione di un buon sonno, durato almeno 7 ore, senza prendere pillole e svegliandosi riposati. I partecipanti che hanno riferito di aver dormito meno di 5 ore, di essersi svegliati

più volte durante la notte (4 o più), di aver avuto bisogno di prendere pillole per dormire e di essersi svegliati stanchi sono stati classificati come livelli di rischio rilevanti. Il rischio moderato è stato definito per tutte le altre condizioni di tempo di sonno moderato e di risveglio durante la notte.

Per quanto riguarda la componente 8 (salute e malattia), un rischio basso è stato attribuito alle persone che non hanno una diagnosi di una delle malattie elencate nella domanda 8.1, che non assumono più di un farmaco e che non assumono regolarmente prodotti naturali (tè, integratori, ecc.) a scopo terapeutico, nonché con un'autopercezione di condizioni generali di salute molto buone o buone; un rischio moderato è stato attribuito ai partecipanti che hanno riferito una precedente diagnosi di uno dei disturbi elencati, o alle persone che assumono tra 2 e 5 farmaci diversi, o che assumono regolarmente prodotti naturali a scopo terapeutico, o che riferiscono un'autopercezione di condizioni generali di salute moderate/buone; un rischio rilevante è stato attribuito alle persone che assumono abitualmente più di 5 farmaci diversi o che riferiscono un'autopercezione di condizioni di salute cattive o pessime.

3.3 MESSAGGI DI RACCOMANDAZIONE

Dopo aver completato la versione ridotta del kit di strumenti, i partecipanti ricevono un rapporto con messaggi di raccomandazione relativi alle loro abitudini di vita e alle condizioni di salute/non salute associate per ciascuna delle 8 dimensioni valutate (Tabella 3). I messaggi, in accordo con il punteggio di rischio di tipo semaforico, sono stati classificati tra raccomandazioni a basso rischio, che tipicamente rafforzano la necessità di monitorare e mantenere le buone abitudini e le condizioni di salute, messaggi a rischio moderato che affrontano la necessità di alcuni cambiamenti di abitudini per migliorare le condizioni di salute e messaggi a rischio rilevante, che raccomandano un cambiamento più profondo, sotto la guida di un professionista, per migliorare significativamente i parametri nelle risposte arancioni.

Vai alla Tabella 3. Messaggi di raccomandazione in base al punteggio di rischio ottenuto per ciascuna dimensione dei componenti della versione ridotta/rapida del kit di valutazione dello stile di vita.

3.4 KIT PER LA VALUTAZIONE DI SECONDO LIVELLO (VERSIONE LUNGA)

Ai partecipanti che hanno ricevuto messaggi di rischio moderato o rilevante in uno qualsiasi degli 8 componenti del kit in versione ridotta, è stato suggerito il questionario EQ-5D-5L (21) e una valutazione più completa con strumenti scientificamente validati (inclusi questionari e tecnologie) per un'analisi più dettagliata (Tabella 4).

Tabella 4. Questionari e strumenti della valutazione dello stile di vita di secondo livello (versione lunga del kit) raccomandati per coloro che presentano un rischio moderato o rilevante dopo aver completato la versione ridotta del kit.

Per quanto riguarda le componenti 1 (valutazione antropometrica e parametri cardiometabolici) e 4 (alimentazione), i partecipanti con rischio moderato o rilevante hanno ricevuto il suggerimento di un'ulteriore valutazione della loro condizione, compresa la composizione corporea con una bilancia a bioimpedenza (InBody, MC-780 MA, Tanita Corporation of America, Inc., USA) e un questionario più completo sulle abitudini alimentari.

Per quanto riguarda la componente 2 (attività fisica ed esercizio), i livelli di rischio moderato o rilevante nella versione ridotta del kit potrebbero essere ulteriormente analizzati utilizzando tecnologie adeguate: Handgrip strength Hand Dynamometer 5000 intelligent type (THP2 Europe Total Health and Performance Plan, Paesi Bassi); equilibrio corporeo utilizzando una piastra di pressione con feedback visivo (PhysioSensing, Sensing Future Technologies, Portogallo); sit and reach utilizzando Sit and

Reach 5000 intelligent type (THP2 Europe Total Health & Performance Plan, Paesi Bassi); tempo di reazione utilizzando Reaction Time 5000 intelligent type (THP2 Europe Total Health and Performance Plan, Paesi Bassi); variabilità della frequenza cardiaca (HRV) utilizzando SA-3000P (Medicor®, Corea del Sud).

Per quanto riguarda la componente 3 (benessere, coesione sociale e indipendenza funzionale), sono stati proposti questionari distinti per coloro che hanno ricevuto messaggi di rischio giallo o arancione (moderato o rilevante) nelle 3 domande: 3.1 (benessere) – Scala dell'autostima di Rosenberg (RSES, [*Rosenberg Self-Esteem Scale*]) (22, 23) e/o, come questionario opzionale (solo per scopi accademici), il NEO *Five-Factor Inventory* (NEO-FFI) (24); 3.2 (coesione sociale) – Scala dell'offerta sociale (SPS, [*Social Provision Scale*]) (25); 3.3 (indipendenza funzionale) – Sondaggio sulla salute in 12 voci (SF-12, [*12-item health survey*]) (26).

Nella componente 5 (salute mentale), i partecipanti che dichiarano di soffrire di un problema mentale (precedentemente diagnosticato da un medico) o di avere un disturbo neurologico sono indirizzati ai seguenti questionari: per la depressione - Scala di ansia e depressione ospedaliera (HADS, [*Hospital Anxiety and Depression Scale*]) (27) per tutti i partecipanti e *Geriatric Depression Scale* (GDS-30) a 30 item per le persone di età superiore a 65 anni (28); per l'ansia e/o lo stress permanente - Scala dello stress percepito (PSS, [*Perceived Stress Scale*]) (29); per la facile irritazione, il disturbo ossessivo-compulsivo, il disturbo bipolare, l'anoressia nervosa o qualsiasi altro problema mentale - RSES come questionario opzionale (solo per scopi accademici); per i disturbi soggettivi della memoria - Mini esame di stato mentale (MMSE, [*Mini Mental State Examination*]) (30); per l'emicrania, la nausea e le vertigini - Valutazione della disabilità dell'emicrania (MIDAS, [*Migraine Disability Assessment*]) (31).

Per la componente 6 (fumo, alcol e uso di sostanze illecite), i partecipanti con rischio moderato o rilevante sono stati invitati a compilare un questionario più dettagliato.

Per quanto riguarda le difficoltà o i disturbi del sonno (componente 7), ai soggetti a rischio moderato o rilevante sono stati

proposti due questionari aggiuntivi: la Scala della sonnolenza di Epworth (ESS, [Epworth Sleepiness Scale]) (32) e il Indice di qualità del sonno di Pittsburg (PSQI, [Pittsburg Sleep Quality Index]) (33).

Ai partecipanti che hanno ricevuto messaggi di rischio giallo o arancione (moderato o rilevante) nella componente 8 (salute e malattia) è stato proposto il questionario SF-12 (26) e per coloro che hanno riferito problemi/difficoltà respiratorie è stato suggerito di eseguire i test spirometrici (MIR Spirobank II, Medical International Research, USA) e ossimetrici (Onyxii9560, Nonin Medical Inc., USA).

4. DISCUSSIONE

L'obiettivo principale del kit per la valutazione dello stile di vita attualmente descritto è stato quello di sviluppare uno strumento di facile utilizzo per una valutazione rapida e non intrusiva degli stili di vita negli spazi pubblici. Il kit è stato inizialmente sviluppato e testato nell'ambito dell'evento pubblico Praça Vida+ finanziato dall'EIT Health (16), traendo vantaggio dall'organizzazione di un'importante competizione sportiva universitaria, gli EUSA Games di Coimbra (15-28 luglio 2018).

Il kit è stato progettato per incorporare le seguenti caratteristiche chiave: (i) facile da usare, di breve durata e che non dovrebbe richiedere più di 10 minuti per essere completato; (ii) anonimo, non sono stati raccolti dati personali che consentano l'identificazione dell'utente; (iii) estrazione e registrazione automatica dei dati, con tecnologie innovative incorporate nel flusso di lavoro del kit; (iv) fornire all'utente un rapporto e una sintesi delle raccomandazioni.

La decisione di consenso del Focus Group ha portato a un kit di strumenti basato su 8 dimensioni, che comprende i determinanti chiave della salute e del benessere ritenuti avere un impatto critico sulla qualità della vita e sull'indipendenza funzionale (34): (1) valutazione antropometrica e parametri cardio-

metabolici; (2) attività fisica e livelli di esercizio; (3) benessere, coesione sociale e indipendenza funzionale; (4) alimentazione; (5) salute mentale; (6) fumo, consumo di alcol e sostanze illecite; (7) abitudini e qualità del sonno; (8) salute e malattia.

Per valutare lo stato di sovrappeso, è stato utilizzato l'indice di massa corporea (IMC) come parametro che, grazie alla sua facilità di applicazione e alla sua affidabilità, è oggi il metodo di valutazione antropometrica più utilizzato. È stata avanzata l'ipotesi di utilizzare una semplice scala o l'uso della bioimpedenziometria; tuttavia, al fine di mantenere il kit di strumenti rapido e di facile utilizzo, si è concluso che l'IMC forniva informazioni sufficienti per un approccio iniziale. La valutazione dell'IMC è stata integrata con la misurazione della circonferenza vita, che è un metodo semplice e adeguato e una buona misura dell'adiposità viscerale; insieme all'IMC, la circonferenza vita è un marcatore affidabile del rischio cardiometabolico legato all'obesità (35), in particolare nei pazienti diabetici obesi (36).

La valutazione del rischio cardiovascolare è stata valutata raccogliendo i dati relativi a pressione arteriosa, colesterolemia e glicemia, consentendo una buona analisi generale dei principali fattori alla base di ipertensione, dislipidemia/aterosclerosi e diabete, che sono malattie cardiometaboliche croniche altamente prevalenti e incidenti in tutto il mondo, anche in Europa e in particolare in Portogallo (37, 38). Altri rapporti hanno affrontato lo sviluppo di kit di strumenti, tra cui il kit di strumenti Wakeup per gli operatori sanitari e i pazienti affetti da condizioni pre-diabetiche (39).

I livelli di attività fisica e di esercizio sono stati valutati con semplici domande per riferire il livello generale di attività fisica dei cittadini. Per la maggior parte degli adulti è essenziale un programma di esercizio fisico regolare che comprenda esercizi cardiorespiratori, di resistenza, di flessibilità e neuromotori al di là delle attività della vita quotidiana per migliorare e mantenere la forma fisica e la salute. L'American College of Sports Medicine raccomanda un minimo di 30 minuti di allenamento cardiorespiratorio giornaliero di intensità moderata per ≥ 30

minuti al giorno per ≥ 5 giorni alla settimana per un totale di ≥ 150 minuti alla settimana; un allenamento cardiorespiratorio di intensità vigorosa per ≥ 20 minuti al giorno per ≥ 3 giorni alla settimana (≥ 75 minuti alla settimana); o una combinazione di esercizio di intensità moderata e vigorosa per raggiungere un dispendio energetico totale di $\geq 500-1.000$ equivalenti metabolici (MET)-min-settimana per godere dei benefici per la salute (40). L'attività fisica a tutte le età è ormai riconosciuta come uno dei principali fattori determinanti della salute generale, comprese la funzione fisica e la forma fisica. È fondamentale per prevenire la fragilità fisica e cognitiva e l'insorgenza e la progressione delle malattie metaboliche (41).

La scelta degli strumenti per la valutazione della salute e del benessere è delicata a causa della panoplia di costrutti correlati (ad esempio, felicità, qualità della vita, benessere, salute mentale e componenti di salute e malattia) e della varietà di scale e strumenti disponibili. Inoltre, è difficile selezionare strumenti brevi e validati che possano essere utilizzati con la popolazione eterogenea a cui ci siamo rivolti.

Sebbene la maggior parte degli studi abbia esaminato il modo in cui particolari variabili oggettive influenzano il benessere, quasi un secolo di ricerche suggerisce che le variabili demografiche, le circostanze oggettive e gli eventi della vita si correlano con la felicità meno fortemente di quanto ci aspetteremmo (42). Questi risultati ci portano a considerare l'importanza dei processi soggettivi nella felicità. I ricercatori della tradizione soggettivista si sono generalmente affidati alle autosegnalazioni (43) e la letteratura indica che la maggior parte degli individui è in grado di riferire in che misura è una persona felice (o infelice) o una persona sana (o malsana). La misura della felicità più utilizzata è l'Affect Balance Scale (44), che valuta il bilancio degli affetti positivi e negativi sperimentati nelle ultime settimane. Questa scala intende essere una misura della componente affettiva del benessere soggettivo. Come complemento, la componente cognitiva del benessere soggettivo è stata valutata con scale di soddisfazione della vita, come la *Satisfaction With Life Scale* (SWLS)

(45). Altre misure del benessere includono scale a singolo item, come il *Global Happiness Item* di Bradburn (44). Le valutazioni globali a singolo item, pur avendo il problema di non essere favorevoli alla verifica delle proprietà psicometriche, presentano molti vantaggi pratici e questo è stato il motivo per cui sono state incluse. Per quanto riguarda l'indipendenza funzionale, il kit si concentra sulla capacità di svolgere le attività quotidiane senza limitazioni, tra cui l'igiene personale, la mobilità e la gestione/amministrazione del denaro, nonché la capacità di utilizzare la tecnologia digitale. Nella nostra moderna società tecnologica, sta diventando sempre più importante considerare gli elementi che riflettono l'impegno degli anziani con la tecnologia digitale, un aspetto tradizionalmente assente dai precedenti strumenti di valutazione che abbiamo considerato.

La terminologia salute mentale, anziché salute cognitiva, è stata utilizzata come nome generico nel kit per essere più facilmente compresa dalla popolazione target prevista, con particolari caratteristiche demografiche e antropologiche, evitando così interpretazioni errate che potrebbero dare origine a una serie di falsi positivi o negativi che sminuirebbero lo scopo principale del kit. Tuttavia, lo strumento, soprattutto nella versione più ampia, include diversi test diretti alla misurazione di variabili legate alla salute mentale, tra cui la cognizione/mancanza di memoria (in particolare il Mini Mental State Examination-MMSE). Lo stato di salute generale, così come le abitudini e la qualità del sonno, sono affrontati di routine, e utilizzati nel nostro kit di strumenti, da questionari semplici e oggettivi ampiamente utilizzati, tra cui l'EQ-5D-5L (21), il consumo di farmaci auto-riferito o l'auto-percezione della qualità del sonno (32, 33), nonché lo stato di salute generale e l'assunzione di farmaci, comprese le condizioni di polifarmacia (46).

Le informazioni generali sulle abitudini alimentari sono state valutate utilizzando un questionario con domande brevi e generiche per motivi di tempo e anche perché il questionario è stato progettato per raggiungere la popolazione generale. Il nostro questionario comprende i determinanti delle abitudini nu-

trizionali e sociali, prendendo in considerazione le componenti chiave di una revisione sistematica che ha evidenziato come la malnutrizione, incluso il consumo di cibo squilibrato, abbia un impatto sui determinanti modificabili della salute e del benessere, inclusi i fattori orali, psicosociali, i farmaci e le cure, la salute, la funzione fisica, lo stile di vita, l'alimentazione (47).

Il presente kit di strumenti mira a promuovere la consapevolezza generale del pubblico sulla necessità di sostenere scelte e stili di vita sani, investendo nella prevenzione delle malattie e sostenendo una vita sana:

- È dimostrato che i cambiamenti comportamentali sono innescati principalmente da un complesso cocktail di benefici percepiti, piuttosto che dalla sola salute, e molti programmi che mirano a promuovere il cambiamento comportamentale sono falliti a causa della loro focalizzazione su aspetti specifici e isolati;
- La promozione di stili di vita sani deve essere il risultato dell'impegno congiunto di un'ampia coalizione di agenzie pubbliche e della società civile;
- Tutte le azioni devono essere adattate alle esigenze delle persone reali e all'ambiente sociale e personale; uno dei compiti principali del focus group è stato quello di tradurre gli assunti teorici sulla salute e sugli stili di vita in misure e raccomandazioni adatte all'individuo;
- Il supporto sociale e i consigli pratici dovrebbero essere forniti e questa è stata una delle principali preoccupazioni nella progettazione del kit di strumenti, perché l'ambiente sociale è importante e di solito sottovalutato;
- Lo stesso vale per i sentimenti, le emozioni, il ruolo sociale e l'identità, che notoriamente svolgono un ruolo centrale nel cambiamento del comportamento.

I cambiamenti di comportamento sono esigenze individuali e sociali e i requisiti per la gestione del cambiamento sono di natura complessa. Pertanto, fornire informazioni e raccomanda-

zioni accurate è importante, ma non sufficiente; la progettazione del nostro kit di strumenti comprendeva attività di follow-up che cercavano di mantenere viva l'interazione personale tra i professionisti e i cittadini e di promuovere l'empowerment del paziente e del cittadino (48).

Il risultato dello sviluppo del kit per la valutazione dello stile di vita è consistito in un questionario di facile utilizzo basato su 8 dimensioni e dotato di tecnologia per l'estrazione dei dati di e-health, un potente strumento per il coinvolgimento dei cittadini verso approcci di e-health. Il processo di sviluppo del nostro kit è paragonabile ad altri processi di sviluppo, tra cui quelli coinvolti nel kit eVITAL (17, 18) o nel kit di supporto alle decisioni e alla gestione e-HIT (49). I vantaggi dell'incorporazione di tecnologie non intrusive e di facile utilizzo per l'estrazione dei dati e la creazione di rapporti comprendono, tra l'altro, l'empatia/attrazione psicologica da parte degli utenti e l'identificazione di tecnologie innovative per sostenere l'innovazione e le imprese rivolte ai cittadini negli ecosistemi socio-economici locali (50, 51).

BIBLIOGRAFIA

1 - LONGEVITÀ UMANA: GENETICA O STILE DI VITA? BISOGNA ESSERE IN DUE PER BALLARE IL TANGO

- [1] Johnson TE. A personal retrospective on the genetics of aging. *Biogerontology*. 2002;3(1-2):7-12.
- [2] Johnson TE, Wood WB. Genetic analysis of life-span in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79(21):6603-7.
- [3] Johnson TE. Aging can be genetically dissected into component processes using long-lived lines of *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(11):3777-81.
- [4] Friedman DB, Johnson TE. Three mutants that extend both mean and maximum life span of the nematode, *Caenorhabditis elegans*, define the age-1 gene. *J Gerontol*. 1988;43(4):B102-9.
- [5] Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993;366(6454):461-4. doi:10.1038/366461a0.
- [6] Gottlieb S, Ruvkun G. *daf-2*, *daf-16* and *daf-23*: genetically interacting genes controlling Dauer formation in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 1994;137(1):107-20.
- [7] Taguchi A, Wartschow LM, White MF. Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science*. 2007;317(5836):369-72. doi:10.1126/science.1142179.
- [8] Lin K, Dorman JB, Rodan A, Kenyon C. *daf-16*: An HNF-3/forkhead family member that can function to double the life-span of *Caenorhabditis elegans*. *Science*. 1997;278(5341):1319-22.
- [9] Ogg S, Paradis S, Gottlieb S, Patterson GI, Lee L, Tissenbaum HA, et al. The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. *Nature*. 1997;389(6654):994-9. doi:10.1038/40194.
- [10] Kenyon C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell*. 2005;120(4):449-60. doi:10.1016/j.cell.2005.02.002.

- [11] Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature*. 2010;464(7288):504–12. doi:10.1038/nature08980.
- [12] Rose G, Passarino G, Franceschi C, De Benedictis G. The variability of the mitochondrial genome in human aging: a key for life and death? *Int J Biochem Cell Biol*. 2002;34(11):1449–60.
- [13] Skulachev VP. The programmed death phenomena, aging, and the Samurai law of biology. *Exp Gerontol*. 2001;36(7):995–1024.
- [14] Schoenmaker M, de Craen AJ, de Meijer PH, Beekman M, Blauw GJ, Slagboom PE, et al. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study. *Eur J Human Genet EJHG*. 2006;14(1):79–84. doi:10.1038/sj.ejhg.5201508.
- [15] Montesanto A, Latorre V, Giordano M, Martino C, Domma F, Passarino G. The genetic component of human longevity: analysis of the survival advantage of parents and siblings of Italian nonagenarians. *Eur J Human Genet EJHG*. 2011;19(8):882–6. doi:10.1038/ejhg.2011.40.
- [16] B Hjelmberg J, Iachine I, Skytthe A, Vaupel JW, McGue M, Koskenvuo M, Kaprio J, Pedersen NL, Christensen K. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet*. 2006;119(3):312–21.
- [17] Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Harvald B, Vaupel JW. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Hum Genet*. 1996;97(3):319–23.
- [18] Skytthe A, Pedersen NL, Kaprio J, Stazi MA, Hjelmberg JV, Iachine I, et al. Longevity studies in GenomEUtwin. *Twin Res Off J Int Soc Twin Studies*. 2003;6(5):448–54. doi:10.1375/136905203770326457.
- [19] Capri M, Salvioli S, Sevini F, Valensin S, Celani L, Monti D, et al. The genetics of human longevity. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1067:252–63. doi:10.1196/annals.1354.033.
- [20] Passarino G, Montesanto A, Dato S, Giordano S, Domma F, Mari V, et al. Sex and age specificity of susceptibility genes modulating survival at old age. *Hum Hered*. 2006;62(4):213–20. doi:10.1159/000097305.
- [21] Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, Drinkwater M, Cohen M, Bogan H, et al. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(12):8442–7. doi:10.1073/pnas.122587599.

- [22] Pawlikowska L, Hu D, Huntsman S, Sung A, Chu C, Chen J, et al. Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity. *Aging Cell*. 2009;8(4):460-72. doi:10.1111/j.1474-9726.2009.00493.x.
- [23] Ziv E, Hu D. Genetic variation in insulin/IGF-1 signaling pathways and longevity. *Ageing Res Rev*. 2011;10(2):201-4. doi:10.1016/j.arr.2010.09.002.
- [24] Morris BJ, Willcox DC, Donlon TA, Willcox BJ. FOXO3: A Major Gene for Human Longevity - A Mini-Review. *Gerontology*. 2015. doi:10.1159/000375235.
- [25] Bellizzi D, Rose G, Cavalcante P, Covello G, Dato S, De Rango F, et al. A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ages. *Genomics*. 2005;85(2):258-63. doi:10.1016/j.ygeno.2004.11.003.
- [26] Sebastiani P, Solovieff N, Dewan AT, Walsh KM, Puca A, Hartley SW, et al. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS One*. 2012;7(1):e29848. doi:10.1371/journal.pone.0029848.
- [27] Beekman M, Blanche H, Perola M, Hervonen A, Bezrukov V, Sikora E, et al. Genome-wide linkage analysis for human longevity: Genetics of Healthy Aging Study. *Aging Cell*. 2013;12(2):184-93. doi:10.1111/accel.12039.
- [28] Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(23):9362-7. doi:10.1073/pnas.0903103106.
- [29] Deelen J, Beekman M, Uh HW, Broer L, Ayers KL, Tan Q, et al. Genome-wide association meta-analysis of human longevity identifies a novel locus conferring survival beyond 90 years of age. *Hum Mol Genet*. 2014;23(16):4420-32. doi:10.1093/hmg/ddu139.
- [30] Novelli V, Viviani Anselmi C, Roncarati R, Guffanti G, Malovini A, Piluso G, et al. Lack of replication of genetic associations with human longevity. *Biogerontology*. 2008;9(2):85-92. doi:10.1007/s10522-007-9116-4.
- [31] Ferrario A, Villa F, Malovini A, Araniti F, Puca AA. The application of genetics approaches to the study of exceptional longevity in humans: potential and limitations. *Immun Ageing*. 2012;9(1):7. doi:10.1186/1742-4933-9-7.

- [32] Villa F, Carrizzo A, Spinelli CC, Ferrario A, Malovini A, Macillg A, et al. Genetic Analysis Reveals a Longevity-Associated Protein Modulating Endothelial Function and Angiogenesis. *Circ Res.* 2015;117(4):333–45. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305875.
- [33] Raule N, Sevini F, Li S, Barbieri A, Tallaro F, Lomartire L, et al. The co-occurrence of mtDNA mutations on different oxidative phosphorylation subunits, not detected by haplogroup analysis, affects human longevity and is population specific. *Aging Cell.* 2014;13(3):401–7. doi:10.1111/ace.12186.
- [34] Debrabant B, Soerensen M, Flachsbar F, Dato S, Mengel-From J, Stevnsner T, et al. Human longevity and variation in DNA damage response and repair: study of the contribution of sub-processes using competitive gene-set analysis. *Eur J Human Genet EJHG.* 2014;22(9):1131–6. doi:10.1038/ejhg.2013.299.
- [35] Soerensen M, Thinggaard M, Nygaard M, Dato S, Tan Q, Hjelm-borg J, et al. Genetic variation in TERT and TERC and human leukocyte telomere length and longevity: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Aging Cell.* 2012;11(2):223–7. doi:10.1111/j.1474-9726.2011.00775.x.
- [36] Crocco P, Barale R, Rose G, Rizzato C, Santoro A, De Rango F, et al. Population-specific association of genes for telomere-associated proteins with longevity in an Italian population. *Biogerontology.* 2015;16(3):353–64. doi:10.1007/s10522-015-9551-6.
- [37] Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, Budagov T, Katz M, Yang X, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107 Suppl 1:1710–7. doi:10.1073/pnas.0906191106.
- [38] Altomare K, Greco V, Bellizzi D, Berardelli M, Dato S, DeRango F, et al. The allele (A)(–110) in the promoter region of the HSP70-1 gene is unfavorable to longevity in women. *Biogerontology.* 2003;4(4):215–20.
- [39] Ross OA, Curran MD, Crum KA, Rea IM, Barnett YA, Middleton D. Increased frequency of the 2437 T allele of the heat shock protein 70-Hom gene in an aged Irish population. *Exp Gerontol.* 2003;38(5):561–5.
- [40] Rose G, Crocco P, De Rango F, Montesanto A, Passarino G. Further support to the uncoupling-to-survive theory: the genetic varia-

- tion of human UCP genes is associated with longevity. *PLoS One*. 2011;6(12):e29650. doi:10.1371/journal.pone.0029650.
- [41] Junnila RK, List EO, Berryman DE, Murrey JW, Kopchick JJ. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(6):366–76. doi:10.1038/nrendo.2013.67.
- [42] Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeblerlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 2013;493(7432):338–45. doi:10.1038/nature11861.
- [43] Schachter F, Faure-Delanef L, Guenot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, et al. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet*. 1994;6(1):29–32. doi:10.1038/ng0194-29.
- [44] Garasto S, Berardelli M, DeRango F, Mari V, Feraco E, De Benedictis G. A study of the average effect of the 3'APOB-VNTR polymorphism on lipidemic parameters could explain why the short alleles (<35 repeats) are rare in centenarians. *BMC Med Genet*. 2004;5:3. doi:10.1186/1471-2350-5-3.
- [45] Cardelli M, Cavallone L, Marchegiani F, Oliveri F, Dato S, Montesanto A, et al. A genetic-demographic approach reveals male-specific association between survival and tumor necrosis factor (A/G)-308 polymorphism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(5):454–60.
- [46] Di Bona D, Vasto S, Capurso C, Christiansen L, Deiana L, Franceschi C, et al. Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2009;8(1):36–42. doi:10.1016/j.arr.2008.09.001.
- [47] Longo VD, Antebi A, Bartke A, Barzilai N, Brown-Borg HM, Caruso C, et al. Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell*. 2015;14(4):497–510. doi:10.1111/acel.12338.
- [48] Prolla TA, Mattson MP. Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction. *Trends Neurosci*. 2001;24(11 Suppl):S21–31.
- [49] Ghosh S, Wanders D, Stone KP, Van NT, Cortez CC, Gettys TW. A systems biology analysis of the unique and overlapping transcriptional responses to caloric restriction and dietary methionine restriction in rats. *FASEB J Off Publication Federation Am Soc Exp Biol*. 2014;28(6):2577–90. doi:10.1096/fj.14-249458.
- [50] Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Suzuki M. The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antio-

- xidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(Suppl):500S-16S.
- [51] Poulain M, Pes GM, Grasland C, Carru C, Ferrucci L, Baggio G, et al. Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study. *Exp Gerontol.* 2004;39(9):1423-9. doi:10.1016/j.exger.2004.06.016.
 - [52] Pes GM, Tolu F, Dore MP, Sechi GP, Errigo A, Canelada A, et al. Male longevity in Sardinia, a review of historical sources supporting a causal link with dietary factors. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(4):411-8. doi:10.1038/ejcn.2014.230.
 - [53] Montesanto A, Passarino G, Senatore A, Carotenuto L, De Benedictis G. Spatial analysis and surname analysis: complementary tools for shedding light on human longevity patterns. *Ann Hum Genet.* 2008;72(Pt 2):253-60. doi:10.1111/j.1469-1809.2007.00405.x.
 - [54] Bellizzi D, D'Aquila P, Montesanto A, Corsonello A, Mari V, Mazzei B, et al. Global DNA methylation in old subjects is correlated with frailty. *Age.* 2012;34(1):169-79. doi:10.1007/s11357-011-9216-6.
 - [55] Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013;14(10):R115. doi:10.1186/gb-2013-14-10-r115.
 - [56] Horvath S, Garagnani P, Bacalini MG, Pirazzini C, Salvioli S, Gentilini D, et al. Accelerated epigenetic aging in Down syndrome. *Aging Cell.* 2015;14(3):491-5. doi:10.1111/accel.12325.
 - [57] Marioni RE, Shah S, McRae AF, Chen BH, Colicino E, Harris SE, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol.* 2015;16:25. doi:10.1186/s13059-015-0584-6.
 - [58] Horvath S, Mah V, Lu AT, Woo JS, Choi OW, Jasinska AJ, et al. The cerebellum ages slowly according to the epigenetic clock. *Aging.* 2015;7(5):294-306.

2 - "BIOLOGIA POSITIVA": LA LEZIONE DEI CENTENARI

- [1] Oeppen J, Vaupel JW: Demography Broken limits to life expectancy. *Science.* 2002, 296: 1029-1031. 10.1126/science.1069675.
- [2] Olshansky SJ, Ault AB: The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q.* 1986, 64: 355-391. 10.2307/3350025.

- [3] Butler RN, Miller RA, Perry D, Carnes BA, Williams TF, Cassel C, Brody J, Bernard MA, Partridge L, Kirkwood T, Martin GM, Olshansky SJ: New model of health promotion and disease prevention for the 21st century. *BMJ*. 2008, 337: 149-150.
- [4] Vasto S, Caruso C: Immunity & Ageing: a new journal looking at ageing from an immunological point of view. *Immun Ageing*. 2004, 1: 1-10.1186/1742-4933-1-1.
- [5] Salvioli S, Olivieri F, Marchegiani F, Cardelli M, Santoro A, Bellavista E, Mishto M, Invidia L, Capri M, Valensin S, Sevini F, Cevenini E, Celani L, Lescai F, Gonos E, Caruso C, Paolisso G, De Benedictis G, Monti D, Franceschi C: Genes, ageing and longevity in humans: problems, advantages and perspectives. *Free RadicRes*. 2006, 40: 1303-1323.
- [6] Troen BR: The biology of aging. *Mt Sinai J Med*. 2003, 70: 3-22.
- [7] United Nations "World Population Prospects: The. 2008, Revision"
- [8] Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PH, van der Schouw YT, Boeing H, Hoffmann K, Boffetta P, Nagel G, Masala G, Krogh V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bamia C, Naska A, Benetou V, Ferrari P, Slimani N, Pera G, Martinez-Garcia C, Navarro C, Rodriguez-Barranco M, Dorronsoro M, Spencer EA, Key TJ, Bingham S, Khaw KT, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Berglund G, Wirfalt E, Hallmans G, Johansson I, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Hundborg HH, Riboli E, Trichopoulos D: Modified Mediterranean diet and survival: EPICelderly prospective cohort study. *BMJ*. 2005, 330: 991-10.1136/bmj.38415.644155.8F.
- [9] Bürkle A, Caselli G, Franceschi C, Mariani E, Sansoni P, Santoni A, Vecchio G, Witkowski JM, Caruso C: Pathophysiology of ageing, longevity and age related diseases. *Immun Ageing*. 2007, 4: 4-10.1186/1742-4933-4-4.
- [10] Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, Fujiyoshi A, Yano K, He Q, Curb JD, Suzuki M: Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging. The diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann N Y Acad Sci*. 2007, 1114: 434-455. 10.1196/annals.1396.037.
- [11] Finch CE, Crimmins EM: Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans. *Science*. 2004, 305: 1736-1739. 10.1126/science.1092556.

- [12] Licastro F, Candore G, Lio D, Porcellini E, Colonna-Romano G, Franceschi C, Caruso C: Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing*. 2005, 2: 8-10.1186/1742-4933-2-8.
- [13] Vasto S, Candore G, Balistreri CR, Caruso M, Colonna-Romano G, Grimaldi MP, Listi F, Nuzzo D, Lio D, Caruso C: Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity. *Mech Ageing Dev*. 2007, 128: 83-91. 10.1016/j.mad.2006.11.015.
- [14] Candore G, Caruso C, Colonna-Romano G: Inflammation, genetic background and longevity. *Biogerontology*. 2010, 11: 565-573. 10.1007/s10522-010-9286-3.
- [15] Christensen K, McGue M, Petersen I, Jeune B, Vaupel JW: Exceptional longevity does not result in excessive levels of disability. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008, 105: 13274-13279. 10.1073/pnas.0804931105.
- [16] Farrelly C: 'Positive biology' as a new paradigm for the medical sciences. Focusing on people who live long, happy, healthy lives might hold the key to improving human well-being. *EMBO Rep*. 2012, 13: 186-188. 10.1038/embor.2011.256.
- [17] Franceschi C, Motta L, Motta M, Malaguarnera M, Capri M, Vasto S, Candore G, Caruso C: IMUSCE: The extreme longevity: the state of the art in Italy. *Exp Gerontol*. 2008, 43: 45-52. 10.1016/j.exger.2007.06.006.
- [18] Capri M, Salvioli S, Monti D, Caruso C, Candore G, Vasto S, Olivieri F, Marchegiani F, Sansoni P, Baggio G, Mari D, Passarino G, De Benedictis G, Franceschi C: Human longevity within an evolutionary perspective: the peculiar paradigm of a post-reproductive genetics. *Exp Gerontol*. 2008, 43: 53-60. 10.1016/j.exger.2007.06.004.
- [19] Jirillo E, Candore G, Magrone T, Caruso C: A scientific approach to anti-ageing therapies: state of the art. *Curr Pharm Des*. 2008, 14: 2637-2642. 10.2174/138161208786264070.
- [20] Candore G, Caruso C, Jirillo E, Magrone T, Vasto S: Low grade inflammation as a common pathogenetic denominator in age-related diseases: novel drug targets for anti-ageing strategies and successful ageing achievement. *Curr Pharm Des*. 2010, 16: 584-596. 10.2174/138161210790883868.
- [21] Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sørensen TI, Harvald B, Vaupel JW: The heritability of human longevity: a population-based stu-

- dy of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Hum Genet.* 1996, 97: 319-323. 10.1007/BF02185763.
- [22] Ljungquist B, Berg S, Lanke J, McClearn GE, Pedersen NL: The effect of genetic factors for longevity: a comparison of identical and fraternal twins in the Swedish Twin Registry. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998, 53: M441-M446.
- [23] Skytthe A, Pedersen NL, Kaprio J, Stazi MA, Hjelmborg JV, Iachine I, Vaupel JW, Christensen K: Longevity studies in GenomeEUtwin. *Twin Res.* 2003, 6 (5): 448-454.
- [24] Hjelmborg J, Iachine I, Skytthe A, Vaupel JW, McGue M, Koskenvuo M, Kaprio J, Pedersen NL, Christensen K: Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet.* 2006, 119 (3): 312-321. 10.1007/s00439-006-0144-y.
- [25] Vaupel JW, Carey JR, Christensen K, Johnson TE, Yashin AI, Holm NV, Iachine IA, Kannisto V, Khazaeli AA, Liedo P, Longo VD, Zeng Y, Manton KG, Curtsinger JW: Bideographic trajectories of longevity. *Science.* 1998, 280: 855-860. 10.1126/science.280.5365.855.
- [26] Terry DF, Wilcox MA, McCormick MA, Pennington JY, Schoenhofen EA, Andersen SL, Perls TT: Lower all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in centenarians' offspring. *J Am Geriatr Soc.* 2004, 52: 2074-2076. 10.1111/j.1532-5415.2004.52561.x.
- [27] Terry DF, McCormick M, Andersen S, Pennington J, Schoenhofen E, Palaima E, Bausero M, Ogawa K, Perls TT, Asea A: Cardiovascular disease delay in centenarian offspring: role of heat shock proteins. *Ann N Y Acad Sci.* 2004, 1019: 502-505. 10.1196/annals.1297.092.
- [28] Hekimi S: How genetic analysis tests theories of animal aging. *Nat Genet.* 2006, 38: 985-991. 10.1038/ng1881.
- [29] Farrelly C: Has the time come to take on time itself?. *BMJ.* 2008, 337: 147-148.
- [30] Olshansky SJ, Perry D, Miller RA, Butler RN: Pursuing the longevity dividend: scientific goals for an aging world. *Ann N Y Acad Sci.* 2007, 1114: 11-13. 10.1196/annals.1396.050.
- [31] Terry DF, Sebastiani P, Andersen SL, Perls TT: Disentangling the roles of disability and morbidity in survival to exceptional old age. *Arch Intern Med.* 2008, 168: 277-283. 10.1001/archinternmed.2007.75.
- [32] Bonafè M, Barbi C, Storci G, Salvioli S, Capri M, Olivieri F, Valensin S, Monti D, Gonos ES, De Benedictis G, Franceschi C: What studies on human longevity tell us about the risk for cancer in the

- oldest old : data and hypotheses on the genetics and immunology of centenarians. *Exp Gerontol.* 2002, 37: 1263-1271. 10.1016/S0531-5565(02)00137-7.
- [33] Slagboom PE, Droog S, Boomsma DI: Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups. *Am J Hum Genet.* 1994, 55: 876-882.
 - [34] Beekman M, Nederstigt C, Suchiman HE, Kremer D, van der Breggen R, Lakenberg N, Alemayehu WG, de Craen AJ, Westendorp RG, Boomsma DI, de Geus EJ, Houwing-Duistermaat JJ, Heijmans BT, Slagboom PE: Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010, 107: 18046-18049. 10.1073/pnas.1003540107.
 - [35] Bergman A, Atzmon G, Ye K, MacCarthy T, Barzilai N: Buffering mechanisms in aging: a systems approach toward uncovering the genetic component of aging. *PLoS Comput Biol.* 2007, 3: e170-10.1371/journal.pcbi.0030170.
 - [36] Novelli V, Viviani Anselmi C, Roncarati R, Guffanti G, Malovini A, Piluso G, Puca AA: Lack of replication of genetic associations with human longevity. *Biogerontology.* 2008, 9: 85-92. 10.1007/s10522-007-9116-4.
 - [37] Bulati M, Buffa S, Candore G, Caruso C, Dunn-Walters DK, Pellicanò M, Wu YC, Colonna Romano G: B cells and immunosenescence: a focus on IgG+IgD-CD27- (DN) B cells in aged humans. *Ageing Res Rev.* 2011, 10: 274-284. 10.1016/j.arr.2010.12.002.
 - [38] Colonna-Romano G, Buffa S, Bulati M, Candore G, Lio D, Pellicanò M, Vasto S, Caruso C: B cells compartment in centenarian offspring and old people. *Curr Pharm Des.* 2010, 16: 604-608. 10.2174/138161210790883750.
 - [39] Fraser GE: Diet as primordial prevention in Seventh-Day Adventists. *Prev Med.* 1999, 29: S18-S23. 10.1006/pmed.1998.0415.
 - [40] Willett W: Lessons from dietary studies in Adventists and questions for the future. *Am J Clin Nutr.* 2003, 78: 539S-543S.
 - [41] Rizzo NS, Sabaté J, Jaceldo-Siegl K, Fraser GE: Vegetarian dietary patterns are associated with a lower risk of metabolic syndrome: the adventist health study 2. *Diabetes Care.* 2011, 34: 1225-1227. 10.2337/dc10-1221.

3 - LA RESILIENZA NEGLI ANZIANI DELLA ZONA BLU SARDA: UNO STUDIO ESPLORATIVO

- [1] Rowe, J.W.; Kahn, R.L. Human aging: Usual and successful. *Science* 1987, 237, 143-149.
- [2] Alexopoulos, G.S. Depression in the elderly. *Lancet* 2005, 365, 1961-1970.
- [3] Chida, Y.; Steptoe, A. Positive psychological well-being and mortality: A quantitative review of prospective observational studies. *Psychosom. Med.* 2008, 70, 741-756.
- [4] Steptoe, A.; Deaton, A.; Stone, A.A. Subjective wellbeing, health, and ageing. *Lancet* 2015, 385, 640-648.
- [5] Garmezy, N. Stress-resistant children: The search for protective factors. In *Recent Research in Developmental Psychopathology: Journal of Child Psychology and Psychiatry Book Supplement*; Stevenson, J.E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, UK, 1985; pp. 213-233.
- [6] Kahana, E.; Kahana, B.; Lee, J.E. Proactive approaches to successful aging: One clear path through the forest. *Gerontology* 2014, 60, 466-474.
- [7] Ryff, C.D.; Singer, B. Interpersonal flourishing: A positive health agenda for the new millennium. *Personal. Soc. Psychol. Rev.* 2000, 4, 30-44.
- [8] Ryff, C.D.; Singer, B. Flourishing under fire: Resilience as a prototype of challenged thriving. In *Flourishing: Positive Psychology and the Life Well Lived*; Haidt, J., Keyes, C.L.M., Eds.; American Psychological Association: Washington, DC, USA, 2003; pp. 15-36.
- [9] Luthar, S.S.; Brown, P.J. Maximizing resilience through diverse levels of inquiry: Prevailing paradigms, possibilities, and priorities for the future. *Dev. Psychopathol.* 2007, 19, 931-955.
- [10] Fastame, M.C.; Penna, M.P. Psychological well-being and metacognition in the fourth age: An explorative study in an Italian oldest old sample. *Aging Ment. Health* 2014, 18, 648-652.
- [11] Fastame, M.C.; Hitchcott, P.K.; Penna, M.P. Do self-referent metacognition and residential context predict depressive symptoms across late-life span? A developmental study in an Italian sample. *Aging Ment. Health* 2015, 19, 698-704.

- [12] Hitchcott, P.K.; Fastame, M.C.; Langiu, D.; Penna, M.P. Cognitive failures in late adulthood: The role of age, social context and depressive symptoms. *PLoS ONE* 2017, 12, e0189683.
- [13] Keyes, C.L. Mental illness and/or mental health? Investigating axioms of the complete state model of health. *J. Consult. Clin. Psychol.* 2005, 73, 539–548.
- [14] Ryff, C.D.; Dienberg Love, G.D.; Urry, H.L.; Muller, D.; Rosenkranz, M.A.; Friedman, E.M.; Davidson, R.J.; Singer, B. Psychological well-being and ill-being: Do they have distinct or mirrored biological correlates? *Psychother. Psychosom.* 2006, 75, 85–95.
- [15] Weich, S.; Brugha, T.; King, M.; McManus, S.; Bebbington, P.; Jenkins, R.; Cooper, C.; McBride, O.; Stewart-Brown, S. Mental well-being and mental illness: Findings from the Adult Psychiatric Morbidity Survey for England 2007. *Br. J. Psychiatry* 2011, 199, 23–28.
- [16] Poulain, M.; Herm, A.; Pes, G. The blue zones: Areas of exceptional longevity around the world. *Vienna Yearb. Popul. Res.* 2013, 11, 87–108.
- [17] Pinquart, M.; Sörensen, S. Influences of socioeconomic status, social network, and competence on subjective well-being in later life: A meta-analysis. *Psychol. Aging* 2000, 15, 187–224.
- [18] Seeman, T.E.; Crimmins, E.; Huang, M.H.; Singer, B.; Bucur, A.; Gruenewald, T.; Berkman, L.F.; Reuben, D.B. Cumulative biological risk and socio-economic differences in mortality: MacArthur studies of successful aging. *Soc. Sci. Med.* 2004, 58, 1985–1997.
- [19] Christensen, K.; McGue, M.; Petersen, I.; Jeune, B.; Vaupel, J.W. Exceptional longevity does not result in excessive levels of disability. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, 105, 13274–13279.
- [20] Gondo, Y.; Hirose, N.; Arai, Y.; Inagaki, H.; Masui, Y.; Yamamura, K.; Shimizu, K.; Takayama, M.; Ebihara, Y.; Nakazawa, S.; et al. Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: Developing better phenotypes of exceptional longevity. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2006, 61, 305–310.
- [21] Willcox, B.J.; Willcox, D.C.; Ferrucci, L. Secrets of healthy aging and longevity from exceptional survivors around the globe: Lessons from octogenarians to supercentenarians. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2008, 63, 1181–1185.
- [22] Blazer, D.G.; Hybels, C.F. Origins of depression in later life. *Psychol. Med.* 2005, 35, 1241–1252.

- [23] Poulain, M.; Pes, G.; Salaris, L. A population where men live as long as women: Villagrande Strisaili, Sardinia. *J. Aging Res.* 2011, 2011, 153756.
- [24] Fredrickson, B.L.; Tugade, M.M.; Waugh, C.E.; Larkin, G.R. What good are positive emotions in crisis? A prospective study of resilience and emotions following the terrorist attacks on the United States on September 11th, 2001. *J. Personal. Soc. Psychol.* 2003, 84, 365–376.
- [25] Tugade, M.M.; Fredrickson, B.L. Resilient individuals use positive emotions to bounce back from negative emotional experiences. *J. Personal. Soc. Psychol.* 2004, 86, 320–333.
- [26] Ong, A.D.; Bergeman, C.S.; Bisconti, T.L.; Wallace, K.A. Psychological resilience, positive emotions, and successful adaptation to stress in later life. *J. Personal. Soc. Psychol.* 2006, 91, 730–749.
- [27] Fastame, M.C.; Penna, M.P.; Rossetti, E.S.; Agus, M. The effect of age and socio-cultural factors on self-rated well-being and metacognitive and mnestic efficiency among healthy elderly people. *Appl. Res. Qual. Life* 2014, 9, 325–334.
- [28] Fastame, M.C.; Hitchcott, P.K.; Penna, M.P. The impact of leisure on mental health of Sardinian elderly from the ‘Blue Zone’: Evidence for ageing well. *Aging Clin. Exp. Res.* 2017.
- [29] Fastame, M.C.; Penna, M.P.; Rossetti, E.S. Perceived cognitive efficiency and subjective well-being in late adulthood: The impact of developmental factors. *J. Adult Dev.* 2014, 9, 325–334.
- [30] Zeng, Y.; Shen, K. Resilience significantly contributes to exceptional longevity. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* 2010, 2010, 525693.
- [31] Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975, 12, 189–198.
- [32] Fastame, M.C.; Hitchcott, P.K.; Penna, M.P.; Murino, G. Does institutionalization influence perceived metamemory, psychological well-being, and working-memory efficiency in Italian elders? A preliminary study. *J. Clin. Gerontol. Geriatr.* 2016, 7, 6–11.
- [33] Gilley, D.W.; Wilson, R.S.; Fleischman, D.A.; Harrison, D.W.; Goetz, C.G.; Tanner, C.M. Impact of Alzheimer’s-type dementia and information source on the assessment of depression. *Psychol. Assess.* 1995, 7, 42–48.
- [34] Hitchcott, P.K.; Fastame, M.C.; Ferrai, J.; Penna, M.P. Psychological well-being in Italian families: An exploratory approach to the study

- of mental health across the adult life span in the blue zone. *Eur. J. Psychol.* 2017, 13, 441-454.
- [35] Fastame, M.C.; Hitchcott, P.K.; Penna, M.P. Does social desirability influence psychological well-being: Perceived physical health and religiosity of Italian elders? A developmental approach. *Aging Ment. Health* 2017, 21, 348-353.
 - [36] Magni, E.; Binetti, G.; Bianchetti, R.; Rozzini, R.; Trabucchi, M. Mini-Mental State Examination: A normative study in Italian elderly population. *Eur. J. Neurol.* 1996, 3, 198-202.
 - [37] Fastame, M.C.; Penna, M.P. Does social desirability confound the assessment of self-reported measures of wellness and metacognitive efficiency in young and older adults? *Clin. Gerontol.* 2012, 35, 239-256.
 - [38] Alessandri, G.; Vecchio, G.M.; Steca, P.; Caprara, M.G.; Caprara, G.V. A revised version of Kremen and Block's ego resiliency scale in an Italian sample. *Test. Psychom. Methodol. Appl. Psychol.* 2007, 14, 165-183.
 - [39] Block, J.; Kremen, A.M. IQ and ego-resiliency: Conceptual and empirical connections and separateness. *J. Personal. Soc. Psychol.* 1996, 70, 349-361.
 - [40] Briggs, S.R.; Cheek, J.M. The role of factor analysis in the development and evaluation of personality scales. *J. Personal.* 1986, 54, 106-148.
 - [41] Radloff, L.S. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas.* 1977, 1, 385-401.
 - [42] Fava, G.A. Assessing depressive symptoms across cultures: Italian validation of the CES-D self-rating scale. *J. Clin. Psychol.* 1983, 39, 249-251.
 - [43] De Beni, R.; Borella, E.; Carretti, B.; Marigo, C.; Nava, L.A. BAC: Benessere e Abilità Cognitive nell'età Adulta e Avanzata. [BAC: Wellness and Cognitive Abilities in the Advanced and Adult Age]; Organizzazioni Speciali: Florence, Italy, 2007; pp. 1-117.
 - [44] Tennant, R.; Hiller, L.; Fishwick, R.; Platt, S.; Joseph, S.; Weich, S.; Stewart-Brown, S. The Warwick-Edinburgh mental well-being scale (WEMWBS): Development and UK validation. *Health Qual. Life Outcomes* 2007, 5, 63.
 - [45] Gremigni, P.; Stewart-Brown, S.L. Una misura del benessere mentale: Validazione del Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale

- (WEMWBS). [Measuring mental well-being: Italian validation of the Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale (WEMWBS)]. *G. Ital. Psicol.* 2011, 2, 485-508.
- [46] Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*; L. Erlbaum Associates: Mahwah, NJ, USA, 1988; pp. 24-27.
 - [47] Ong, A.D.; Bergeman, C.S. The complexity of emotions in later life. *J. Gerontol. B Biol. Sci. Med. Sci.* 2004, 59, 117-122.
 - [48] Ong, A.D. Pathways linking positive emotion and health in later life. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 2010, 19, 358-362.
 - [49] Waaktaar, T.; Torgersen, S. Genetic and environmental causes of variation in trait resilience in young people. *Behav. Genet.* 2012, 42, 366-377.
 - [50] Kang, J.L.; Kim, S.J.; Song, Y.Y.; Namkoong, K.; An, S.K. Genetic influence of COMT and BDNF gene polymorphisms on resilience in healthy college students. *Neuropsychobiology* 2013, 68, 174-180.
 - [51] Ong, A.D.; Allaire, J.C. Cardiovascular intraindividual variability in later life: The influence of social connectedness and positive emotions. *Psychol. Aging* 2005, 20, 476-485.
 - [52] Bisconti, T.L.; Bergeman, C.S.; Boker, S.M. Emotional well-being in recently bereaved widows: A dynamical systems approach. *J. Gerontol. B Biol. Sci. Med. Sci.* 2004, 59, 158-167.
 - [53] Finch, F.F.; Okun, M.A.; Barrera, M.; Zautra, A.J.; Reich, J.W. Positive and negative social ties among older adults: Measurement models and the prediction of psychological distress and well-being. *Am. J. Community Psychol.* 1989, 17, 585-605.
 - [54] Wagnild, G.; Young, H.M. Resilience among older women. *J. Nurs. Scholarsh.* 1990, 22, 252-255.
 - [55] Bonanno, G.A. Loss, trauma, and human resilience: Have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *Am. Psychol.* 2004, 59, 20-28.

4 - IMPATTO DELLA DIETA MEDITERRANEA SU SINDROME METABOLICA, CANCRO E LONGEVITÀ

- [1] Noto D, Cefalù AB, Barbagallo CM, Ganci A, Cavera G, Fayer F, Palesano O, Spina R, Valenti V, Altieri GI, Caldarella R, Giammanco A, Termini R, et al. Baseline metabolic disturbances and the

- twenty-five years risk of incident cancer in a Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26:1020-5. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.003.
- [2] D'Alessandro A, De Pergola G, Silvestris F. Mediterranean Diet and cancer risk: an open issue. *Int J Food Sci Nutr.* 2016;67:593-605. doi: 10.1080/09637486.2016.1191444.
 - [3] Xavier Medina F. Mediterranean diet, culture and heritage: challenges for a new conception. *Public Health Nutr.* 2009;12:1618-20. doi: 10.1017/S1368980009990450. CrossRef]
 - [4] Curti MLR, Jacob P, Borges MC, Rogero MM, Ferreira SRG. Studies of Gene Variants Related to Inflammation, Oxidative Stress, Dyslipidemia, and Obesity: Implications for a Nutrigenetic Approach. *Journal of Obesity.* 2011;2011:1-31. doi: 10.1155/2011/497401.
 - [5] Okosun IS, Chandra KMD, Boev A, Boltri JM, Choi ST, Parish DC, Dever GEA. Abdominal adiposity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960-2000. *Preventive Medicine.* 2004;39:197-206. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.01.023.
 - [6] Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Increasing Trends in Waist Circumference and Abdominal Obesity among U.S. Adults*. *Obesity.* 2007;15:216-216. doi: 10.1038/oby.2007.505.
 - [7] Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care.* 2004;27:2444-9.
 - [8] Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US*: Metabolic syndrome: A harmonious definition. *Journal of Diabetes.* 2010;2:180-93. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00078.x.
 - [9] Phillips CM, Tierney AC, Perez-Martinez P, Defoort C, Blaak EE, Gjelstad IMF, Lopez-Miranda J, Kiec-Klimczak M, Malczewska-Malec M, Drevon CA, Hall W, Lovegrove JA, Karlstrom B, et al. Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: Impact on cardiometabolic risk metabotype: Obesity and BF Classification in MetS. *Obesity.* 2013;21:E154-61. doi: 10.1002/oby.20263.
 - [10] Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents. *The Lancet.* 2007;369:2059-61. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60958-1.
 - [11] Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and Cancer. *The Oncologist.* 2010;15:556-65. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0285.

- [12] Colditz GA, Atwood KA, Emmons K, Monson RR, Willett WC, Trichopoulos D, Hunter DJ. Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard Cancer Risk Index. Risk Index Working Group, Harvard Center for Cancer Prevention. *Cancer Causes Control*. 2000;11:477-88.
- [13] Ryan AM, Cushen S, Schellekens H, Bhuachalla EN, Burns L, Kenny U, Power DG. Poor Awareness of Risk Factors for Cancer in Irish Adults: Results of a Large Survey and Review of the Literature. *The Oncologist*. 2015;20:372-8. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0453.
- [14] Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity*. 2008;32:1431-7. doi: 10.1038/ijo.2008.102.
- [15] De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *Journal of Obesity*. 2013;2013:1-11. doi: 10.1155/2013/291546.
- [16] Diet Reaven GM., Syndrome X. *Curr Atheroscler Rep*. 2000;2:503-7.
- [17] Canale MP, S Manca di Villahermosa, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, Di Daniele N. Obesity-Related Metabolic Syndrome: Mechanisms of Sympathetic Overactivity. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:1-12. doi: 10.1155/2013/865965.
- [18] Alberti KGMM, Zimmet PZ. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*. 1998;15:539-53. 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15: 7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S. Google Scholar]
- [19] Reaven GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clinical Chemistry*. 2005;51:931-8. doi: 10.1373/clinchem.2005.048611.
- [20] Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304. Scholar]
- [21] Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. Cardiovascular Health Study. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 2005;28:882-7.

- [22] Kondo T, Osugi S, Shimokata K, Honjo H, Morita Y, Yamashita K, Maeda K, Muramatsu T, Shintani S, Matsushita K, Murohara T. Metabolic syndrome and all-cause mortality, cardiac events, and cardiovascular events: a follow-up study in 25,471 young- and middle-aged Japanese men. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2011;18:574-80. doi: 10.1177/1741826710389529.
- [23] Scuteri A, Tesauro M, Guglini L, Lauro D, Fini M, Di Daniele N. Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss. *International Journal of Cardiology*. 2013;169:371-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.09.009.
- [24] Sheen YJ. Risks of rapid decline renal function in patients with type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*. 2014;5:835. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.835.
- [25] Scheven L, Halbesma N, de Jong PE, de Zeeuw D, Bakker SJL, Gansevoort RT. Predictors of Progression in Albuminuria in the General Population: Results from the PREVEND Cohort. In: Burdmann EA, editor. *PLoS ONE*. Vol. 8. 2013. p. e61119.
- [26] van der Velde M, Bello AK, Brantsma AH, El Nahas M, Bakker SJL, de Jong PE, Gansevoort RT. Do albuminuria and hs-CRP add to the International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome in predicting outcome? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27:2275-83. doi: 10.1093/ndt/gfr634.
- [27] Ned RM, Yesupriya A, Imperatore G, Smelser DT, Moonesinghe R, Chang M, Dowling NF. Inflammation gene variants and susceptibility to albuminuria in the U.S. population: analysis in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Dec 15;:11. doi: 10.1186/1471-2350-11-155. (NHANES III), 1991-1994. *BMC Medical Genetics* [Internet]. 2010 [cited 2016].
- [28] Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney International*. 2007;72:247-59. doi: 10.1038/sj.ki.5002343.
- [29] HJ Lambers Heerspink, Brantsma AH, de Zeeuw D, Bakker SJL, de Jong PE, Gansevoort RT. for the PREVEND Study Group. Albuminuria Assessed From First-Morning-Void Urine Samples Versus 24-Hour Urine Collections as a Predictor of Cardiovascular Morbidity

- and Mortality. *American Journal of Epidemiology*. 2008;168:897–905. doi: 10.1093/aje/kwn209.
- [30] Brantsma AH, Bakker SJL, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. PREVEND Study Group. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2525–30.
- [31] Ritz E, Amann K, Koleganova N, Benz K. Prenatal programming—effects on blood pressure and renal function. *Nature Reviews Nephrology*. 2011;7:137–44. doi: 10.1038/nrneph.2011.1.
- [32] De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: An evaluation of a candidate new syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2006;16:513–23. doi: 10.1016/j.numecd.2005.10.010.
- [33] Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and Body Composition Factors in Subgroups of Obesity: What Do We Know? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89:2569–75. doi: 10.1210/jc.2004-0165.
- [34] Karelis AD, Faraj M, Bastard J-P, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. The Metabolically Healthy but Obese Individual Presents a Favorable Inflammation Profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90:4145–50. doi: 10.1210/jc.2005-0482.
- [35] Seo MH, Rhee E-J. Metabolic and Cardiovascular Implications of a Metabolically Healthy Obesity Phenotype. *Endocrinology and Metabolism*. 2014;29:427. doi: 10.3803/EnM.2014.29.4.427.
- [36] Roubenoff R. Sarcopenic obesity: does muscle loss cause fat gain? Lessons from rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:553–7. Scholar]
- [37] De Lorenzo A, V Del Gobbo, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *Am J Clin Nutr*. 2007;85:40–5. Scholar]
- [38] Di Renzo L, Bertoli A, Bigioni M, V Del Gobbo, Premrov MG, Calabrese V, Di Daniele N, De Lorenzo A. Body composition and -174G/C interleukin-6 promoter gene polymorphism: association with progression of insulin resistance in normal weight obese syndrome. *Curr Pharm Des*. 2008;14:2699–706.

- [39] Di Renzo L, Noce A, De Angelis S, Miani N, Di Daniele N, Tozzo C, De Lorenzo A. Anti-inflammatory effects of combined treatment with acetyl salicylic acid and atorvastatin in haemodialysis patients affected by Normal Weight Obese syndrome. *Pharmacological Research*. 2008;57:93-9. doi: 10.1016/j.phrs.2007.11.005. Scholar]
- [40] Di Renzo L, Bigioni M, Bottini FG, V Del Gobbo, Premrov MG, Cianci R, De Lorenzo A. Normal Weight Obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-1 5Ralpha and MTHFR 677C->T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2006;10:235-45.
- [41] Di Renzo L, Sarlo F, Petramala L, Iacopino L, Monteleone G, Colica C, De Lorenzo A. Association between β 308 G/A TNF- β Polymorphism and Appendicular Skeletal Muscle Mass Index as a Marker of Sarcopenia in Normal Weight Obese Syndrome. *Disease Markers*. 2013;35:615-23. doi: 10.1155/2013/983424.
- [42] Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese," normal-weight individual. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:1617-21.
- [43] Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, Perticone F, Sesti G. Insulin Secretion in Metabolically Obese, but Normal Weight, and in Metabolically Healthy but Obese Individuals. *Obesity*. 2008;16:1881-6. doi: 10.1038/oby.2008.308.
- [44] Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14:228-32.
- [45] Lorenzo AD. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22:681. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681.
- [46] Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metab Clin Exp*. 2001;50:1499-504. doi: 10.1053/meta.2001.27213.
- [47] Despres J-P. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation*. 2012;126:1301-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264. CrossRef]
- [48] Mohamed EI, Maiolo C, Iacopino L, Pepe M, Daniele N, Lorenzo A. The Impact of Body-Weight Components on Forced Spirometry in Healthy Italians. *Lung*. 2002;180:149-59. doi: 10.1007/s004080000089.
- [49] Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2008;75:721-8.

- [50] Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;91:1123S-1127S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28608A. CrossRef]
- [51] Schragar MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, Ferrucci L. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *Journal of Applied Physiology*. 2006;102:919-25. doi: 10.1152/japphysiol.00627.2006.
- [52] Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. *Mediators of Inflammation*. 2010;2010:1-17. doi: 10.1155/2010/535918.
- [53] Drubach LA, Palmer EL, Connolly LP, Baker A, Zurakowski D, Cypess AM. Pediatric Brown Adipose Tissue: Detection, Epidemiology, and Differences from Adults. *The Journal of Pediatrics*. 2011;159:939-44. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.028.
- [54] Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto N-J, Enerbäck S, Nuutila P. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *New England Journal of Medicine*. 2009;360:1518-25. doi: 10.1056/NEJMoa0808949.
- [55] Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2007;293:E444-52. doi: 10.1152/ajpendo.00691.2006.
- [56] Villarroya J, Cereijo R, Villarroya F. An endocrine role for brown adipose tissue? *AJP: Endocrinology and Metabolism*. 2013;305:E567-72. doi: 10.1152/ajpendo.00250.2013.
- [57] Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Näslund E, Britton T, Concha H, Hassan M, Rydén M, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453:783-7. doi: 10.1038/nature06902.
- [58] Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, Kleinman KP, Oken E, Gillman MW. Weight Status in the First 6 Months of Life and Obesity at 3 Years of Age. *PEDIATRICS*. 2009;123:1177-83. doi: 10.1542/peds.2008-1149.
- [59] Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*. 1984;39:129-35.
- [60] Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R. Association for Weight Management and Obesity Prevention, NAASO, Obesity Society, American Society for Nutrition,

- American Diabetes Association. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAA-SO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30:1647-52. doi: 10.2337/dc07-9921.
- [61] Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233:104-12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.023.
 - [62] van Harmelen V, Skurk T, Röhrig K, Lee Y-M, Halbleib M, Aprath-Husmann I, Hauner H. Effect of BMI and age on adipose tissue cellularity and differentiation capacity in women. *International Journal of Obesity*. 2003;27:889-95. doi: 10.1038/sj.ijo.0802314.
 - [63] Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev*. 2001;2:239-54.
 - [64] Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, Kitabchi AE, Bergman DA, Schorr AB, Rodbard HW, Henry RR. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2008;6:343-68. doi: 10.1586/14779072.6.3.343. Scholar]
 - [65] Bays H, Blonde L, Rosenson R. Adiposopathy: how do diet, exercise and weight loss drug therapies improve metabolic disease in overweight patients? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2006;4:871-95. doi: 10.1586/14779072.4.6.871.
 - [66] Adiposopathy Bays HE. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:2461-73. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.038.
 - [67] Liu L, Mei M, Yang S, Li Q. Roles of Chronic Low-Grade Inflammation in the Development of Ectopic Fat Deposition. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:1-7. doi: 10.1155/2014/418185.
 - [68] Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121:2111-7. doi: 10.1172/JCI57132.
 - [69] Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:163-77. doi: 10.1016/j.beem.2013.02.005.

- [70] Castoldi A, C Naffah de Souza, Câmara NOS, Moraes-Vieira PM. The Macrophage Switch in Obesity Development. *Frontiers in Immunology* [Internet] 2016. [cited 2016 Dec 15]; 6.
- [71] Brookheart RT, Michel CI, Schaffer JE. As a Matter of Fat. *Cell Metabolism*. 2009;10:9–12. doi: 10.1016/j.cmet.2009.03.011.
- [72] DeFronzo RA. Dysfunctional fat cells, lipotoxicity and type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2004. pp. 9–21.
- [73] Gao M, Ma Y, Liu D. High-Fat Diet-Induced Adiposity, Adipose Inflammation, Hepatic Steatosis and Hyperinsulinemia in Outbred CD-1 Mice. Stadler K, editor. *PLOS ONE*. 2015;10:e0119784. doi: 10.1371/journal.pone.0119784.
- [74] Nadler ST, Attie AD. Please pass the chips: genomic insights into obesity and diabetes. *J Nutr*. 2001;131:2078–81.
- [75] Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Fatty Kidney, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2011;58:784–90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315.
- [76] Chughtai HL, Morgan TM, Rocco M, Stacey B, Brinkley TE, Ding J, Nicklas B, Hamilton C, Hundley WG. Renal Sinus Fat and Poor Blood Pressure Control in Middle-Aged and Elderly Individuals at Risk for Cardiovascular Events. *Hypertension*. 2010;56:901–6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157370.
- [77] Tesauro M, Mascali A, Franzese O, Cipriani S, Cardillo C, Di Daniele N. Chronic Kidney Disease, Obesity, and Hypertension: The Role of Leptin and Adiponectin. *International Journal of Hypertension*. 2012;2012:1–7. doi: 10.1155/2012/943605.
- [78] Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet] 2013. [cited 2016 Dec 15]
- [79] Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DTL. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4:416–29. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05.
- [80] Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22 doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013. 1311-1319-1418.
- [81] Song DK, Hong YS, Lee H, Oh J-Y, Sung Y-A, Kim Y. Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness in Type 2 Diabetes Mellitus

- and Obesity. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2015;39:405. doi: 10.4093/dmj.2015.39.5.405.
- [82] Iacobellis G, Malavazos AE, Corsi MM. Epicardial fat: From the bio-molecular aspects to the clinical practice. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2011;43:1651-4. doi: 10.1016/j.biolcel.2011.09.006.
- [83] Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:885-92.
- [84] Addison O, Marcus RL, LaStayo PC, Ryan AS. Intermuscular Fat: A Review of the Consequences and Causes. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2014:1-11. doi: 10.1155/2014/309570.
- [85] Sales NMR, Pelegrini PB, Goersch MC. Nutrigenomics: Definitions and Advances of This New Science. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2014;2014:1-6. doi: 10.1155/2014/202759.
- [86] Brennan RO, Mulligan WC. *Nutrigenetics: new concepts for relieving hypoglycemia*. New York; Philadelphia: M. Evans; Distributed by Lippincott; 1975.
- [87] Phillips C, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, McManus R, Roche HM. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Current Opinion in Cardiology*. 2006;21:185-93. doi: 10.1097/01.hco.0000221579.25878.11.
- [88] Phillips CM, Tierney AC, Roche HM. Gene-Nutrient Interactions in the Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 2008;1:136-51. doi: 10.1159/000112461.
- [89] Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc*. 2005;64:371-7.
- [90] Phillips C. Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current Status and Implications for Personalised Nutrition. *Nutrients*. 2013;5:32-57. doi: 10.3390/nu5010032.
- [91] Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet*. 1962;14:353-62.
- [92] Andreasen CH, Andersen G. Gene-environment interactions and obesity—Further aspects of genomewide association studies. *Nutrition*. 2009;25:998-1003. doi: 10.1016/j.nut.2009.06.001.
- [93] Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, Hinokio Y, Lindner TH, Mashima H, Schwarz PEH, del Bosque-Plata

- L, Horikawa Y, Oda Y, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics*. 2000;26:163–75. doi: 10.1038/79876.
- [94] Haupt A, Thamer C, Staiger H, Tschritter O, Kirchhoff K, Machicao F, Häring H-U, Stefan N, Fritsche A. Variation in the FTO Gene Influences Food Intake but not Energy Expenditure. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2009;117:194–7. doi: 10.1055/s-0028-1087176.
- [95] Povel CM, Boer JMA, Reiling E, Feskens EJM. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review: Genetics of metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. 2011;12:952–67. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00907.x.
- [96] Garcia-Rios A, Perez-Martinez P, Delgado-Lista J, Phillips CM, Gjelstad IMF, Wright JW, Karlstrom B, Kiec-Wilk B, AMJ van_Hees, Helal O, Polus A, Defoort C, Riserus U, et al. A Period 2 Genetic Variant Interacts with Plasma SFA to Modify Plasma Lipid Concentrations in Adults with Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition*. 2012;142:1213–8. doi: 10.3945/jn.111.156968.
- [97] Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J. A Pro12Ala substitution in PPAR-gamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998;20:284–7. doi: 10.1038/3099.
- [98] Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2003;4:257–91. doi: 10.1146/annurev.genom.4.070802.110436.
- [99] Vaccaro O, Lapice E, Monticelli A, Giacchetti M, Castaldo I, Galasso R, Pinelli M, Donnarumma G, Rivellese AA, Coccozza S, Riccardi G. Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:1156–61. doi: 10.2337/dc06-1153.
- [100] Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, Cupples LA, Ordovas JM, Defoort C, Lovegrove JA, Drevon CA, Gibney MJ, Blaak EE, Kiec-Wilk B, Karlstrom B, et al. Gene-nutrient interactions with dietary fat modulate the association between genetic variation of the ACSL1 gene and metabolic syndrome. *J Lipid Res*. 2010;51:1793–800. doi: 10.1194/jlr.M003046.

- [101] Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, Ordovas JM, Cupples LA, Defoort C, Lovegrove JA, Drevon CA, Blaak EE, Gibney MJ, Kiec-Wilk B, Karlstrom B, et al. Leptin Receptor Polymorphisms Interact with Polyunsaturated Fatty Acids to Augment Risk of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Adults. *Journal of Nutrition*. 2010;140:238–44. doi: 10.3945/jn.109.115329.
- [102] Daimiel L, Vargas T, Ramirez de Molina A. Nutritional genomics for the characterization of the effect of bioactive molecules in lipid metabolism and related pathways. *General. ELECTROPHORESIS*. 2012;33:2266–89. doi: 10.1002/elps.201200084.
- [103] Rana S, Kumar S, Rathore N, Padwad Y, Bhushan S. Nutrigenomics and its Impact on Life Style Associated Metabolic Diseases. *Current Genomics*. 2016;17:261–78. doi: 10.2174/138920291766616020220422.
- [104] Arkadianos I, AM Valdes, Marinos E, Florou A, Gill RD, Grimaldi KA. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutrition Journal [Internet]*. 2007 [cited. 2016 Dec 15];6 doi: 10.1186/1475-2891-6-29.
- [105] Di_Renzo L, Rizzo M, Iacopino L, Sarlo F, Domino E, Jacoangeli F, Colica C, Sergi D, De_Lorenzo A. Body composition phenotype: Italian Mediterranean Diet and C677T MTHFR gene polymorphism interaction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:2555–65.
- [106] Kirke PN. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. *BMJ*. 2004;328:1535–6. doi: 10.1136/bmj.38036.646030.EE.
- [107] Elhawary NA, Hewedi D, Arab A, Teama S, Shaibah H, Tayeb MT, Bogari N. The MTHFR 677T Allele May Influence the Severity and Biochemical Risk Factors of Alzheimer's Disease in an Egyptian Population. *Disease Markers*. 2013;35:439–46. doi: 10.1155/2013/524106.
- [108] McLean RR, Karasik D, Selhub J, Tucker KL, Ordovas JM, Russo GT, Cupples LA, Jacques PF, Kiel DP. Association of a Common Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene With Bone Phenotypes Depends on Plasma Folate Status. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;19:410–8. doi: 10.1359/JBMR.0301261. CrossRef]
- [109] Homocysteine Lowering. Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:806–12.

- [110] Pastore A. Effects of Folic Acid Before and After Vitamin B12 on Plasma Homocysteine Concentrations in Hemodialysis Patients with Known MTHFR Genotypes. *Clinical Chemistry*. 2006;52:145-8. doi: 10.1373/clinchem.2005.056119.
- [111] Alberti A, Fruttini D, Fidanza F. The Mediterranean Adequacy Index: Further confirming results of validity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19:61-6. doi: 10.1016/j.numecd.2007.11.008.
- [112] Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Chiuchitù MP, Verducci G, Fruttini D. Dietary studies on two rural italian population groups of the Seven Countries Study. 3. Trend Of food and nutrient intake from 1960 to 1991. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:854-60.
- [113] Fidanza F, Alberti A, Lanti M, Menotti A. Mediterranean Adequacy Index: correlation with 25-year mortality from coronary heart disease in the Seven Countries Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14:254-8.
- [114] Menotti A, Alberti-Fidanza A, Fidanza F. The association of the Mediterranean Adequacy Index with fatal coronary events in an Italian middle-aged male population followed for 40 years. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2012;22:369-75. doi: 10.1016/j.numecd.2010.08.002.
- [115] De_Lorenzo A, Petroni ML, De_Luca PP, Andreoli A, Morini P, Iacopino L, Innocente I, Perriello G. Use of quality control indices in moderately hypocaloric Mediterranean diet for treatment of obesity. *Diabetes Nutr Metab*. 2001;14:181-8.
- [116] Bilenko N, Fraser D, Vardi H, Shai I, Shahar D. Mediterranean diet and cardiovascular diseases in an Israeli population. *Preventive Medicine*. 2005;40:299-305. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.06.004.
- [117] Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, ML Wahlqvist, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Trichopoulos D. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995;311:1457-60.
- [118] Tektonidis TG, Åkesson A, Gigante B, Wolk A, Larsson SC. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced risk of heart failure in men. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:253-9. doi: 10.1002/ehf.481.
- [119] A De_Lorenzo, Fidanza F. Dieta mediterranea Italiana di Riferimento, la Dieta di Nicotera, 1960. MSI-Edizioni Mediche Scientifiche Internazionali-Roma. Sezione di Alimentazione e Nutrizione

- Umana, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Roma Tor Vergata; 2003.
- [120] Harmon BE, Boushey CJ, Shvetsov YB, Ettienne R, Reedy J, Wilkens LR, Le_Marchand L, Henderson BE, Kolonel LN. Associations of key diet-quality indexes with mortality in the Multiethnic Cohort: the Dietary Patterns Methods Project. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2015;101:587-97. doi: 10.3945/ajcn.114.090688.
 - [121] Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González M-A, Fitó M, Estruch R, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Flores G, Lapetra J, Lamuela-Raventós R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008;168:2449-58. doi: 10.1001/archinte.168.22.2449.
 - [122] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:1279-90. doi: 10.1056/NEJMoa1200303. Google Scholar]
 - [123] Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, Bullo M, Corella D, Aros F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *Canadian Medical Association Journal*. 2014;186:E649-57. doi: 10.1503/cmaj.140764.
 - [124] Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, Galvano F, Kales SN. A Comprehensive Meta-analysis on Evidence of Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Are Individual Components Equal? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2015.
 - [125] Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohou C, Economou M, Zampelas A, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:694-9.
 - [126] Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344-a1344. doi: 10.1136/bmj.a1344.
 - [127] Chrysohou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44:152-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.039.

- [128] Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountakalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1012–8.
- [129] Andreoli A, Lauro S, Di_Daniele N, Sorge R, Celi M, Volpe SL. Effect of a moderately hypoenergetic Mediterranean diet and exercise program on body cell mass and cardiovascular risk factors in obese women. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2008;62:892–7. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602800.
- [130] Andreoli A, Melchiorri G, Brozzi M, Di_Marco A, SL Volpe, Garofano P, Di_Daniele N, De_Lorenzo A. Effect of different sports on body cell mass in highly trained athletes. *Acta Diabetologica.* 2003;40:s122–5. doi: 10.1007/s00592-003-0043-9.
- [131] De_Lorenzo A, Noce A, Bigioni M, Calabrese V, DellaRocca DG, Di_Daniele N, Tozzo C, Di_Renzo L. The effects of Italian Mediterranean organic diet (IMOD) on health status. *Curr Pharm Des.* 2010;16:814–24.
- [132] Di_Daniele N, Di_Renzo L, Noce A, Iacopino L, Ferraro PM, Rizzo M, Sarlo F, Domino E, De_Lorenzo A. Effects of Italian Mediterranean organic diet vs. low-protein diet in nephropathic patients according to MTHFR genotypes. *Journal of Nephrology.* 2014;27:529–36. doi: 10.1007/s40620-014-0067-y.
- [133] Noce A, Vidiri MF, Marrone G, Moriconi E, Bocedi A, Capria A, Rovella V, Ricci G, De_Lorenzo A, Di_Daniele N. Is low-protein diet a possible risk factor of malnutrition in chronic kidney disease patients? *Cell Death Discovery.* 2016;2:16026. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.26.
- [134] Di_Daniele N, Petramala L, Di_Renzo L, Sarlo F, DellaRocca DG, Rizzo M, Fondacaro V, Iacopino L, Pepine CJ, De_Lorenzo A. Body composition changes and cardiometabolic benefits of a balanced Italian Mediterranean Diet in obese patients with metabolic syndrome. *Acta Diabetologica.* 2013;50:409–16. doi: 10.1007/s00592-012-0445-7. CrossRef]
- [135] De_Lorenzo A, Alberti A, Andreoli A, Iacopino L, Serranò P, Perriello G. Food habits in a southern Italian town (Nicotera) in 1960 and 1996: still a reference Italian Mediterranean diet? *Diabetes Nutr Metab.* 2001;14:121–5.

- [136] Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group. *Eur J Epidemiol.* 1999;15:507-15.
- [137] Tierney AC, McMonagle J, Shaw DI, Gulseth HL, Helal O, Saris WHM, Paniagua JA, Gołabek-Leszczyńska I, Defoort C, Williams CM, Karlsröm B, Vessby B, Dembinska-Kiec A, et al. Effects of dietary fat modification on insulin sensitivity and on other risk factors of the metabolic syndrome—LIPGENE: a European randomized dietary intervention study. *International Journal of Obesity.* 2011;35:800-9. doi: 10.1038/ijo.2010.209.
- [138] Due A, Larsen TM, Mu H, Hermansen K, Stender S, Astrup A. Comparison of 3 ad libitum diets for weight-loss maintenance, risk of cardiovascular disease, and diabetes: a 6-mo randomized, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1232-41.
- [139] Due A, Larsen TM, Hermansen K, Stender S, Holst JJ, Toubro S, Martinussen T, Astrup A. Comparison of the effects on insulin resistance and glucose tolerance of 6-mo high-monounsaturated-fat, low-fat, and control diets. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:855-62.
- [140] Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivelles AA, Tapsell LC, Nälsén C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women. The KANWU Study. *Diabetologia.* 2001;44:312-9. Scholar]
- [141] Maehre H, Jensen I-J, Elvevoll E, Eilertsen K-E. Ω -3 Fatty Acids and Cardiovascular Diseases: Effects, Mechanisms and Dietary Relevance. *International Journal of Molecular Sciences.* 2015;16:22636-61. doi: 10.3390/ijms160922636.
- [142] Li G-R, Sun H-Y, Zhang X-H, Cheng L-C, Chiu S-W, Tse H-F, Lau C-P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier K⁺ currents and Na⁺ current in human atrial myocytes. *Cardiovascular Research.* 2008;81:286-93. doi: 10.1093/cvr/cvn322.
- [143] Xiao Y-F, Sigg DC, Leaf A. The Antiarrhythmic Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Modulation of Cardiac Ion Channels as a Potential Mechanism. *Journal of Membrane Biology.* 2005;206:141-54. doi: 10.1007/s00232-005-0786-z.

- [144] Marventano S, Kolacz P, Castellano S, Galvano F, Buscemi S, Mistretta A, Grosso G. A review of recent evidence in human studies of n-3 and n-6 PUFA intake on cardiovascular disease, cancer, and depressive disorders: does the ratio really matter? *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2015;66:611-22. doi: 10.3109/09637486.2015.1077790.
- [145] Angelico F, Loffredo L, Pignatelli P, Augelletti T, Carnevale R, Pacella A, Albanese F, Mancini I, Di_Santo S, Del Ben M, Violi F. Weight loss is associated with improved endothelial dysfunction via NOX2-generated oxidative stress down-regulation in patients with the metabolic syndrome. *Internal and Emergency Medicine*. 2012;7:219-27. doi: 10.1007/s11739-011-0591-x.
- [146] de_Beer D, Joubert E, Marais J, Manley M. Unravelling the Total Antioxidant Capacity of Pinotage Wines: Contribution of Phenolic Compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006;54:2897-905. doi: 10.1021/jf052766u.
- [147] Di_Renzo L, Carraro A, Valente R, Iacopino L, Colica C, De_Lorenzo A. Intake of Red Wine in Different Meals Modulates Oxidized LDL Level, Oxidative and Inflammatory Gene Expression in Healthy People: A Randomized Crossover Trial. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:1-9. doi: 10.1155/2014/681318. Google Scholar]
- [148] Dong Z. Molecular mechanism of the chemopreventive effect of resveratrol. *Mutat Res*. 2003;523-524:145-50.
- [149] Fischer-Posovszky P, Kukulus V, Tews D, Unterkircher T, Debatin K-M, Fulda S, Wabitsch M. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2010;92:5-15. doi: 10.3945/ajcn.2009.28435.
- [150] Tresserra-Rimbau A, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Bulló M, Salas-Salvadó J, Corella D, Fitó M, Gea A, Gómez-Gracia E, Lapetra J, Arós F, Fiol M, Ros E, et al. Moderate red wine consumption is associated with a lower prevalence of the metabolic syndrome in the PREDIMED population. *British Journal of Nutrition*. 2015;113:S121-30. doi: 10.1017/S0007114514003262.
- [151] Feng D, Ling W-H, Duan R-D. Lycopene suppresses LPS-induced NO and IL-6 production by inhibiting the activation of ERK, p38MAPK, and NF- κ B in macrophages. *Inflammation Research*. 2010;59:115-21. doi: 10.1007/s00011-009-0077-8.

- [152] Ghavipour M, Saedisomeolia A, Djalali M, Sotoudeh G, Eshrahyan MR, Moghadam AM, Wood LG. Tomato juice consumption reduces systemic inflammation in overweight and obese females. *British Journal of Nutrition*. 2013;109:2031–5. doi: 10.1017/S0007114512004278.
- [153] McEneny J, Wade L, Young IS, Masson L, Duthie G, McGinty A, McMaster C, Thies F. Lycopene intervention reduces inflammation and improves HDL functionality in moderately overweight middle-aged individuals. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2013;24:163–8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.03.015.
- [154] Li Y-F, Chang Y-Y, Huang H-C, Wu Y-C, Yang M-D, Chao P-M. Tomato juice supplementation in young women reduces inflammatory adipokine levels independently of body fat reduction. *Nutrition*. 2015;31:691–6. doi: 10.1016/j.nut.2014.11.008.
- [155] Fuentes E, Forero-Doria O, Carrasco G, Maricán A, Santos L, Alarcón M, Palomo I. Effect of Tomato Industrial Processing on Phenolic Profile and Antiplatelet Activity. *Molecules*. 2013;18:11526–36. doi: 10.3390/molecules180911526.
- [156] Moreno-Luna R, Muñoz-Hernandez R, Miranda ML, Costa AF, Jimenez-Jimenez L, AJ Vallejo-Vaz, Muriana FJG, Villar J, Stiefel P. Olive Oil Polyphenols Decrease Blood Pressure and Improve Endothelial Function in Young Women with Mild Hypertension. *American Journal of Hypertension* [Internet] 2012. [cited 2016 Dec 15]
- [157] Christoph L, Hoffmann G, Christoph M. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2015;7:7651–75. doi: 10.3390/nu7095356.
- [158] Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr*. 2005;135:2291–4.
- [159] Sánchez-Fidalgo S, Sánchez de Ibargüen L, Cárdeno A, Alarcón de la Lastra C. Influence of extra virgin olive oil diet enriched with hydroxytyrosol in a chronic DSS colitis model. *European Journal of Nutrition*. 2012;51:497–506. doi: 10.1007/s00394-011-0235-y.
- [160] Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Perez-Martinez P, Lozano A, Gómez P, Jiménez Y, Pérez Jiménez F. Phenolic Content of Virgin Olive Oil Improves Ischemic Reactive Hyperemia in Hypercholesterolemic Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:1864–8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.078. CrossRef]

- [161] Ramírez-Anaya J del P, Samaniego-Sánchez C, Castañeda-Saucedo MC, Villalón-Mir M, de la Serrana HL-G. Phenols and the antioxidant capacity of Mediterranean vegetables prepared with extra virgin olive oil using different domestic cooking techniques. *Food Chemistry*. 2015;188:430–8. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.04.124. [Google Scholar]
- [162] Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol*. 2004;19:9–13.
- [163] Fitó M. Effect of a Traditional Mediterranean Diet on Lipoprotein Oxidation: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167:1195. doi: 10.1001/archinte.167.11.1195.
- [164] Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutrition*. 2009;12:1607. doi: 10.1017/S1368980009990449.
- [165] Cho SS, Qi L, Fahey GC, Klurfeld DM. Consumption of cereal fiber, mixtures of whole grains and bran, and whole grains and risk reduction in type 2 diabetes, obesity, and cardiovascular disease. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013;98:594–619. doi: 10.3945/ajcn.113.067629.
- [166] Cuenca-García M, Artero EG, Sui X, Lee D, Hebert JR, Blair SN. Dietary indices, cardiovascular risk factors and mortality in middle-aged adults: findings from the Aerobics Center Longitudinal Study. *Annals of Epidemiology*. 2014;24:297–303.e2. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.01.007.
- [167] Grosso G, Marventano S, Galvano F, Pajak A, Mistretta A. Factors associated with metabolic syndrome in a mediterranean population: role of caffeinated beverages. *J Epidemiol*. 2014;24:327–33.
- [168] Shaughnessy KS, Boswall IA, Scanlan AP, Gottschall-Pass KT, Sweeney MI. Diets containing blueberry extract lower blood pressure in spontaneously hypertensive stroke-prone rats. *Nutr Res*. 2009;29:130–8. doi: 10.1016/j.nutres.2009.01.001.
- [169] Kalea AZ, Clark K, Schuschke DA, Klimis-Zacas DJ. Vascular reactivity is affected by dietary consumption of wild blueberries in the Sprague-Dawley rat. *J Med Food*. 2009;12:21–8. doi: 10.1089/jmf.2008.0078.
- [170] Basu A, Du M, Leyva MJ, Sanchez K, Betts NM, Wu M, Aston CE, Lyons TJ. Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese

- men and women with metabolic syndrome. *J Nutr.* 2010;140:1582–7. doi: 10.3945/jn.110.124701.
- [171] Kolehmainen M, Mykkänen O, Kirjavainen PV, Leppänen T, Moilanen E, Adriaens M, Laaksonen DE, Hallikainen M, Puupponen-Pimiä R, Pulkkinen L, Mykkänen H, Gylling H, Poutanen K, et al. Bilberries reduce low-grade inflammation in individuals with features of metabolic syndrome. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2012;56:1501–10. doi: 10.1002/mnfr.201200195.
- [172] Basu A, Fu DX, Wilkinson M, Simmons B, Wu M, Betts NM, Du M, Lyons TJ. Strawberries decrease atherosclerotic markers in subjects with metabolic syndrome. *Nutrition Research.* 2010;30:462–9. doi: 10.1016/j.nutres.2010.06.016.
- [173] Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, Harnack L, Hong C-P, Nettleton JA, Jacobs DR. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:895–909.
- [174] Stewart BW, Wild C. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. World cancer report 2014 [Internet] Lyon; Geneva: International Agency for Research on Cancer; Distributed by WHO Press; 2014. [cited 2016 Dec 15]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=979458>.
- [175] Vitale G, Salvioli S, Franceschi C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:228–40. doi: 10.1038/nrendo.2013.29. Google Scholar]
- [176] Sozzani S, Bosisio D, Mantovani A, Ghezzi P. Linking stress, oxidation and the chemokine system. *Eur J Immunol.* 2005;35:3095–8. doi: 10.1002/eji.200535489. CrossRef]
- [177] Tieri P, Termanini A, Bellavista E, Salvioli S, Capri M, Franceschi C. Charting the NF- κ B pathway interactome map. *PLoS ONE.* 2012;7:e32678. doi: 10.1371/journal.pone.0032678.
- [178] Aggarwal BB, Gehlot P. Inflammation and cancer: how friendly is the relationship for cancer patients? *Current Opinion in Pharmacology.* 2009;9:351–69. doi: 10.1016/j.coph.2009.06.020.
- [179] Rotblat B, Grunewald TGP, Leprivier G, Melino G, Knight RA. Anti-oxidative stress response genes: bioinformatic analysis of their expression and relevance in multiple cancers. *Oncotarget.* 2013;4:2577–90. doi: 10.18632/oncotarget.1658.

- [180] Park SY, Kim MJ, Park SA, Kim JS, Min KN, Kim DK, Lim W, Nam JS, Sheen YY. Combinatorial TGF- β attenuation with paclitaxel inhibits the epithelial-to-mesenchymal transition and breast cancer stem-like cells. *Oncotarget* [Internet] 2015(6):37526-43. doi: 10.18632/oncotarget.6063.
- [181] Ko H, Jeong M-H, Jeon H, Sung G-J, So Y, Kim I, Son J, Lee S, Yoon H-G, Choi K-C. Delphinidin sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis, by inducing DR5 and causing caspase-mediated HDAC3 cleavage. *Oncotarget*. 2015;6:9970-84. doi: 10.18632/oncotarget.3667.
- [182] Itsumi M, Inoue S, Elia AJ, Murakami K, Sasaki M, Lind EF, Brenner D, Harris IS, Chio IIC, Afzal S, Cairns RA, Cescon DW, Elford AR, et al. Idh1 protects murine hepatocytes from endotoxin-induced oxidative stress by regulating the intracellular NADP(+)/NADPH ratio. *Cell Death Differ*. 2015;22:1837-45. doi: 10.1038/cdd.2015.38.
- [183] Agostini M, Annicchiarico-Petruzzelli M, Melino G, Rufini A. Metabolic pathways regulated by TAp73 in response to oxidative stress. *Oncotarget*. 2016;7:29881-900. doi: 10.18632/oncotarget.8935.
- [184] Amelio I, Cutruzzolà F, Antonov A, Agostini M, Melino G. Serine and glycine metabolism in cancer. *Trends Biochem Sci*. 2014;39:191-8. doi: 10.1016/j.tibs.2014.02.004.
- [185] Chen P-M, Lin C-H, Li N-T, Wu Y-M, Lin M-T, Hung S-C, Yen M-L. c-Maf regulates pluripotency genes, proliferation/self-renewal, and lineage commitment in ROS-mediated senescence of human mesenchymal stem cells. *Oncotarget*. 2015;6:35404-18. doi: 10.18632/oncotarget.6178.
- [186] Li H-Y, Zhang J, Sun L-L, Li B-H, Gao H-L, Xie T, Zhang N, Ye Z-M. Celastrol induces apoptosis and autophagy via the ROS/JNK signaling pathway in human osteosarcoma cells: an in vitro and in vivo study. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1604. doi: 10.1038/cddis.2014.543.
- [187] Calderon-Aparicio A, Strasberg-Rieber M, Rieber M. Disulfiram anti-cancer efficacy without copper overload is enhanced by extracellular H2O2 generation: antagonism by tetrathiomolybdate. *Oncotarget*. 2015;6:29771-81. doi: 10.18632/oncotarget.4833.
- [188] Jacquemin G, Margiotta D, Kasahara A, Bassoy EY, Walch M, Thierry J, Lieberman J, Martinvalet D. Granzyme B-induced mitochondrial ROS are required for apoptosis. *Cell Death Differ*. 2015;22:862-74. doi: 10.1038/cdd.2014.180.

- [189] Rotblat B, Southwell AL, Ehrnhoefer DE, Skotte NH, Metzler M, Franciosi S, Leprivier G, Somasekharan SP, Barokas A, Deng Y, Tang T, Mathers J, Cetinbas N, et al. HACE1 reduces oxidative stress and mutant Huntingtin toxicity by promoting the NRF2 response. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:3032-7. doi: 10.1073/pnas.1314421111.
- [190] Zhang C, Liu K, Yao K, Reddy K, Zhang Y, Fu Y, Yang G, Zykova TA, Shin SH, Li H, Ryu J, Jiang Y-N, Yin X, et al. HO1-02 induces apoptosis and G2-M arrest in esophageal cancer mediated by ROS. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1912. doi: 10.1038/cddis.2015.227.
- [191] Qin W, Li C, Zheng W, Guo Q, Zhang Y, Kang M, Zhang B, Yang B, Li B, Yang H, Wu Y. Inhibition of autophagy promotes metastasis and glycolysis by inducing ROS in gastric cancer cells. *Oncotarget*. 2015;6:39839-54. doi: 10.18632/oncotarget.5674.
- [192] Park M-T, Kim M-J, Suh Y, Kim R-K, Kim H, Lim E-J, Yoo K-C, Lee G-H, Kim Y-H, Hwang S-G, Yi J-M, Lee S-J. Novel signaling axis for ROS generation during K-Ras-induced cellular transformation. *Cell Death Differ*. 2014;21:1185-97. doi: 10.1038/cdd.2014.34.
- [193] Fitzgerald AL, Osman AA, Xie T-X, Patel A, Skinner H, Sandulache V, Myers JN. Reactive oxygen species and p21Waf1/Cip1 are both essential for p53-mediated senescence of head and neck cancer cells. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1678. doi: 10.1038/cddis.2015.44.
- [194] Singer E, Judkins J, Salomonis N, Matlaf L, Soteropoulos P, McAllister S, Soroceanu L. Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1601. doi: 10.1038/cddis.2014.566.
- [195] Lee S-J, Jung YH, Oh SY, Jang KK, Lee HS, Choi SH, Han HJ. *Vibrio vulnificus* VvpE inhibits mucin 2 expression by hypermethylation via lipid raft-mediated ROS signaling in intestinal epithelial cells. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1787. doi: 10.1038/cddis.2015.152.
- [196] Hasanain M, Bhattacharjee A, Pandey P, Ashraf R, Singh N, Sharma S, Vishwakarma AL, Datta D, Mitra K, Sarkar J. L-Solanine induces ROS-mediated autophagy through activation of endoplasmic reticulum stress and inhibition of Akt/mTOR pathway. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1860. doi: 10.1038/cddis.2015.219. Scholar]
- [197] Zou P, Chen M, Ji J, Chen W, Chen X, Ying S, Zhang J, Zhang Z, Liu Z, Yang S, Liang G. Auranofin induces apoptosis by ROS-mediated ER stress and mitochondrial dysfunction and displayed syner-

- gistic lethality with piperlongumine in gastric cancer. *Oncotarget*. 2015;6:36505–21. doi: 10.18632/oncotarget.5364.
- [198] Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Balancing mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain energy metabolism homeostasis. *Cell Death Differ*. 2015;22:1399–401. doi: 10.1038/cdd.2015.86.
- [199] Giordano L, Deceglie S, d’Adamo P, Valentino ML, La Morgia C, Fracasso F, Roberti M, Cappellari M, Petrosillo G, Ciaravolo S, Parente D, Giordano C, Maresca A, et al. Cigarette toxicity triggers Leber’s hereditary optic neuropathy by affecting mtDNA copy number, oxidative phosphorylation and ROS detoxification pathways. *Cell Death Dis*. 2015;6:e2021. doi: 10.1038/cddis.2015.364.
- [200] Managò A, Leanza L, Carraretto L, Sassi N, Grancara S, Quintana-Cabrera R, Trimarco V, Toninello A, Scorrano L, Trentin L, Semenzato G, Gulbins E, Zoratti M, et al. Early effects of the antineoplastic agent salinomycin on mitochondrial function. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1930. doi: 10.1038/cddis.2015.263.
- [201] Guzzo G, Sciacovelli M, Bernardi P, Rasola A. Inhibition of succinate dehydrogenase by the mitochondrial chaperone TRAP1 has anti-oxidant and anti-apoptotic effects on tumor cells. *Oncotarget*. 2014;5:11897–908. doi: 10.18632/oncotarget.2472.
- [202] Agostini M, Romeo F, Inoue S, MV Niklison-Chirou, Elia AJ, Dinsdale D, Morone N, Knight RA, Mak TW, Melino G. Metabolic reprogramming during neuronal differentiation. *Cell Death Differ*. 2016;23:1502–14. doi: 10.1038/cdd.2016.36.
- [203] Cho J, Seo J, Lim CH, Yang L, Shiratsuchi T, Lee M-H, Chowdhury RR, Kasahara H, Kim J-S, Oh SP, Lee YJ, Terada N. Mitochondrial ATP transporter Ant2 depletion impairs erythropoiesis and B lymphopoiesis. *Cell Death Differ*. 2015;22:1437–50. doi: 10.1038/cdd.2014.230.
- [204] Mei H, Sun S, Bai Y, Chen Y, Chai R, Li H. Reduced mtDNA copy number increases the sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic drugs. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1710. doi: 10.1038/cddis.2015.78.
- [205] Liu J, Masurekar A, Johnson S, Chakraborty S, Griffiths J, Smith D, Alexander S, Dempsey C, Parker C, Harrison S, Li Y, Miller C, Di Y, et al. Stromal cell-mediated mitochondrial redox adaptation regulates drug resistance in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2015;6:43048–64. doi: 10.18632/oncotarget.5528.
- [206] Marini ES, Giampietri C, Petrungaro S, Conti S, Filippini A, Scorrano L, Ziparo E. The endogenous caspase-8 inhibitor c-FLIPL regu-

- lates ER morphology and crosstalk with mitochondria. *Cell Death Differ.* 2015;22:1131–43. doi: 10.1038/cdd.2014.197.
- [207] Kluckova K, Sticha M, Cerny J, Mracek T, Dong L, Drahota Z, Gottlieb E, Neuzil J, Rohlena J. Ubiquinone-binding site mutagenesis reveals the role of mitochondrial complex II in cell death initiation. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1749. doi: 10.1038/cddis.2015.110.
- [208] Lee S-J, Jung YH, Oh SY, Song EJ, Choi SH, Han HJ. *Vibrio vulnificus* VvhA induces NF- κ B-dependent mitochondrial cell death via lipid raft-mediated ROS production in intestinal epithelial cells. *Cell Death Dis.* 2015;6:1655. doi: 10.1038/cddis.2015.19.
- [209] Tian Y, Kuo C-F, Sir D, Wang L, Govindarajan S, Petrovic LM, Ou J-HJ. Autophagy inhibits oxidative stress and tumor suppressors to exert its dual effect on hepatocarcinogenesis. *Cell Death Differ.* 2015;22:1025–34. doi: 10.1038/cdd.2014.201.
- [210] Roberts DJ, Miyamoto S. Hexokinase II integrates energy metabolism and cellular protection: Acting on mitochondria and TORCing to autophagy. *Cell Death Differ.* 2015;22:248–57. doi: 10.1038/cdd.2014.173.
- [211] Filomeni G, De_Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ.* 2015;22:377–88. doi: 10.1038/cdd.2014.150.
- [212] Gu Y, Barzegar M, Chen X, Wu Y, Shang C, Mahdavian E, Salvatore BA, Jiang S, Huang S. Fusarochromanone-induced reactive oxygen species results in activation of JNK cascade and cell death by inhibiting protein phosphatases 2A and 5. *Oncotarget.* 2015;6:42322–33. doi: 10.18632/oncotarget.5996.
- [213] Kostecka A, Sznarkowska A, Meller K, Acedo P, Shi Y, MohammadSakil HA, Kawiak A, Lion M, Królicka A, Wilhelm M, Inga A, Zawacka-Pankau J. JNK-NQO1 axis drives TAp73-mediated tumor suppression upon oxidative and proteasomal stress. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1484. doi: 10.1038/cddis.2014.408.
- [214] Maniam S, Coutts AS, Stratford MR, McGouran J, Kessler B, La Thangue NB. Cofactor Strap regulates oxidative phosphorylation and mitochondrial p53 activity through ATP synthase. *Cell Death Differ.* 2015;22:156–63. doi: 10.1038/cdd.2014.135.
- [215] Melino G, Memmi EM, Pelicci PG, Bernassola F. Maintaining epithelial stemness with p63. *Sci Signal.* 2015;8:re9. doi: 10.1126/scisignal.aaa1033. Google Scholar]

- [216] Candi E, Amelio I, Agostini M, Melino G. MicroRNAs and p63 in epithelial stemness. *Cell Death Differ.* 2015;22:12–21. doi: 10.1038/cdd.2014.113.
- [217] Viticchiè G, Agostini M, Lena AM, Mancini M, Zhou H, Zolla L, Dinsdale D, Saintigny G, Melino G, Candi E. p63 supports aerobic respiration through hexokinase II. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:11577–82. doi: 10.1073/pnas.1508871112.
- [218] Memmi EM, Sanarico AG, Giacobbe A, Peschiaroli A, Frezza V, Cicalese A, Pisati F, Tosoni D, Zhou H, Tonon G, Antonov A, Melino G, Pelicci PG, et al. p63 Sustains self-renewal of mammary cancer stem cells through regulation of Sonic Hedgehog signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:3499–504. doi: 10.1073/pnas.1500762112.
- [219] Rufini A, MV Niklison-Chirou, Inoue S, Tomasini R, Harris IS, Marino A, Federici M, Dinsdale D, Knight RA, Melino G, Mak TW. TAp73 depletion accelerates aging through metabolic dysregulation. *Genes Dev.* 2012;26:2009–14. doi: 10.1101/gad.197640.112.
- [220] Amelio I, Inoue S, Markert EK, Levine AJ, Knight RA, Mak TW, Melino G. TAp73 opposes tumor angiogenesis by promoting hypoxia-inducible factor 1 β degradation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:226–31. doi: 10.1073/pnas.1410609111.
- [221] Amelio I, Melino G. The p53 family and the hypoxia-inducible factors (HIFs): determinants of cancer progression. *Trends Biochem Sci.* 2015;40:425–34. doi: 10.1016/j.tibs.2015.04.007.
- [222] Ikeda K, Posillico JT, Boyle MB, Webb AC, Brown EM, Broadus AE. Microinjected *Xenopus* oocytes secrete mature, biologically active parathyroid hormone. *Mol Endocrinol.* 1989;3:1084–9. doi: 10.1210/mend-3-7-1084.
- [223] Gomez L, Thiebaut P-A, Paillard M, Ducreux S, Abrial M, Crola Da Silva C, Durand A, Alam MR, Van_Coppenolle F, Sheu S-S, Ovize M. The SR/ER-mitochondria calcium crosstalk is regulated by GSK3 β during reperfusion injury. *Cell Death Differ.* 2015;22:1890. doi: 10.1038/cdd.2015.118.
- [224] Lamb R, Fiorillo M, Chadwick A, Ozsvari B, Reeves KJ, Smith DL, Clarke RB, Howell SJ, Cappello AR, UE Martinez-Outschoorn, Peiris-Pagès M, Sotgia F, Lisanti MP. Doxycycline down-regulates DNA-PK and radiosensitizes tumor initiating cells: Implications for more effective radiation therapy. *Oncotarget.* 2015;6:14005–25. doi: 10.18632/oncotarget.4159.

- [225] Hugle M, Belz K, Fulda S. Identification of synthetic lethality of PLK1 inhibition and microtubule-destabilizing drugs. *Cell Death Differ.* 2015;22:1946–56. doi: 10.1038/cdd.2015.59.
- [226] Javadov S, Jang S, Rodriguez-Reyes N, AE Rodriguez-Zayas, Soto Hernandez J, Krainz T, Wipf P, Frontera W. Mitochondria-targeted antioxidant preserves contractile properties and mitochondrial function of skeletal muscle in aged rats. *Oncotarget.* 2015;6:39469–81. doi: 10.18632/oncotarget.5783.
- [227] Dho SH, Kim JY, Kwon E-S, Lim JC, Park SS, Kwon K-S. NOX5-L can stimulate proliferation and apoptosis depending on its levels and cellular context, determining cancer cell susceptibility to cisplatin. *Oncotarget.* 2015;6:39235–46. doi: 10.18632/oncotarget.5743.
- [228] Liu L, Zou P, Zheng L, Linarelli LE, Amarell S, Passaro A, Liu D, Cheng Z. Tamoxifen reduces fat mass by boosting reactive oxygen species. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1586. doi: 10.1038/cddis.2014.553.
- [229] Martinez BA, Kim H, Ray A, Caldwell GA, Caldwell KA. A bacterial metabolite induces glutathione-tractable proteostatic damage, proteasomal disturbances, and PINK1-dependent autophagy in *C. elegans*. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1908. doi: 10.1038/cddis.2015.270.
- [230] Granato M, GilardiniMontani MS, Filardi M, Faggioni A, Cironne M. Capsaicin triggers immunogenic PEL cell death, stimulates DCs and reverts PEL-induced immune suppression. *Oncotarget.* 2015;6:29543–54. doi: 10.18632/oncotarget.4911.
- [231] Beker MC, Caglayan AB, Kelestemur T, Caglayan B, Yalcin E, Yulug B, Kilic U, Hermann DM, Kilic E. Effects of normobaric oxygen and melatonin on reperfusion injury: role of cerebral microcirculation. *Oncotarget.* 2015;6:30604–14. doi: 10.18632/oncotarget.5773.
- [232] Zhao H, Ning S, Scicinski J, Oronsky B, Knox SJ, Peehl DM. Epigenetic effects of RRx001: a possible unifying mechanism of anticancer activity. *Oncotarget.* 2015;6:43172–81. doi: 10.18632/oncotarget.6526.
- [233] Yadav N, Kumar S, Marlowe T, Chaudhary AK, Kumar R, Wang J, O'Malley J, Boland PM, Jayanthi S, Kumar TKS, Yadava N, Chandra D. Oxidative phosphorylation-dependent regulation of cancer cell apoptosis in response to anticancer agents. *Cell Death Dis.* 2015;6:e1969. doi: 10.1038/cddis.2015.305.
- [234] Solaini G, Sgarbi G, Baracca A. Oxidative phosphorylation in cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics.* 2011;1807:534–42. doi: 10.1016/j.bbabi.2010.09.003.

- [235] Li K, Gao B, Li J, Chen H, Li Y, Wei Y, Gong D, Gao J, Zhang J, Tan W, Wen T, Zhang L, Huang L, et al. ZNF32 protects against oxidative stress-induced apoptosis by modulating C1QBP transcription. *Oncotarget*. 2015;6:38107–26. doi: 10.18632/oncotarget.5646.
- [236] Pérez-López FR, Chedraui P, Haya J, Cuadros JL. Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas*. 2009;64:67–79. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.07.013.
- [237] Noto D, Cefalù AB, Barbagallo CM, Ganci A, Cavera G, Fayer F, Palesano O, Spina R, Valenti V, Altieri GI, Caldarella R, Giammanco A, Termini R, et al. Baseline metabolic disturbances and the twenty-five years risk of incident cancer in a Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:1020–5. doi: 10.1016/j.numecd.2016.07.003.
- [238] Arnold M, Leitzmann M, Freisling H, Bray F, Romieu I, Renehan A, Soerjomataram I. Obesity and cancer: An update of the global impact. *Cancer Epidemiol*. 2016;41:8–15. doi: 10.1016/j.canep.2016.01.003.
- [239] Vainio H. Weight control and physical activity. Lyon: IARC Press; 2002. International Agency for Research on Cancer, International Agency for Research on Cancer, editors; p. 315.
- [240] Fader AN, Beavis A, Smith A. Lifestyle changes and the risk of developing endometrial and ovarian cancers: opportunities for prevention and management. *International Journal of Women's Health*. 2016. p. 151.
- [241] Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS ONE*. 2013;8:e53916. doi: 10.1371/journal.pone.0053916.
- [242] Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, Gong G, Li G. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1395–408. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0042.
- [243] Rai A, Mohapatra SC, Shukla HS. A review of association of dietary factors in gallbladder cancer. *Indian J Cancer*. 2004;41:147–51.
- [244] Wang F, Xu Y. Body mass index and risk of renal cell cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*. 2014;135:1673–86. doi: 10.1002/ijc.28813.
- [245] Grosso G, Buscemi S, Galvano F, Mistretta A, Marventano S, La Vela V, Drago F, Gangi S, Basile F, Biondi A. Mediterranean diet

- and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects. *BMC Surg.* 2013;13(Suppl 2):S14. doi: 10.1186/1471-2482-13-S2-S14.
- [246] Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1189-96. doi: 10.3945/ajcn.2010.29673.
- [247] Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K, Dahm CC, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C, Cottet V, Trichopoulos D, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *British Journal of Cancer.* 2011;104:1493-9. doi: 10.1038/bjc.2011.106.
- [248] Carruba G, Granata OM, Pala V, Campisi I, Agostara B, Cusimano R, Ravazzolo B, Traina A. A traditional Mediterranean diet decreases endogenous estrogens in healthy postmenopausal women. *Nutr Cancer.* 2006;56:253-9. doi: 10.1207/s15327914nc5602_18.
- [249] Castagnetta LAM, Granata OM, Traina A, Ravazzolo B, Amoroso M, Miele M, Bellavia V, Agostara B, Carruba G. Tissue content of hydroxyestrogens in relation to survival of breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2002;8:3146-55.
- [250] Steck SE, Guinter M, Zheng J, Thomson CA. Index-Based Dietary Patterns and Colorectal Cancer Risk: A Systematic Review. *Advances in Nutrition. An International Review Journal.* 2015;6:763-73. doi: 10.3945/an.115.009746.
- [251] Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009;30:1073-81. doi: 10.1093/carcin/bgp127.
- [252] Barera A, Buscemi S, Monastero R, Caruso C, Caldarella R, Ciacio M, Vasto S. D-glucans: ex vivo inflammatory and oxidative stress results after pasta intake. *Immun Ageing.* 2016;13:14. doi: 10.1186/s12979-016-0068-x.
- [253] Decarli A, La Vecchia C, Cislighi C, Mezzanotte G, Marubini E. Descriptive epidemiology of gastric cancer in Italy. *Cancer.* 1986;58:2560-9.
- [254] La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Decarli A, Benichou J. Attributable risks for stomach cancer in northern Italy. *Int J Cancer.* 1995;60:748-52.

- [255] Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M, La Vecchia C. Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. *Int J Cancer*. 2014;134:2935-41. doi: 10.1002/ijc.28620.
- [256] Giraldi L, Panic N, Cadoni G, Boccia S, Leoncini E. Association between Mediterranean diet and head and neck cancer: results of a large case-control study in Italy. *Eur J Cancer Prev*. 2016.
- [257] Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:1091-4.
- [258] Jacobs DR, Marquart L, Slavin J, Kushi LH. Whole-grain intake and cancer: an expanded review and meta-analysis. *Nutr Cancer*. 1998;30:85-96. doi: 10.1080/01635589809514647.
- [259] Norat T, Aune D, Chan D, Romaguera D. Fruits and vegetables: updating the epidemiologic evidence for the WCRF/AICR life-style recommendations for cancer prevention. *Cancer Treat Res*. 2014;159:35-50. doi: 10.1007/978-3-642-38007-5_3.
- [260] Chatenoud L, La Vecchia C, Franceschi S, Tavani A, Jacobs DR, Parpinel MT, Soler M, Negri E. Refined-cereal intake and risk of selected cancers in Italy. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:1107-10.
- [261] Mudryj AN, Yu N, Aukema HM. Nutritional and health benefits of pulses. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39:1197-204. doi: 10.1139/apnm-2013-0557. [Scholar]
- [262] Falasca M, Casari I, Maffucci T. Cancer chemoprevention with nuts. *J Natl Cancer Inst*. 2014. p. 106.
- [263] Yeh C-C, You S-L, Chen C-J, Sung F-C. Peanut consumption and reduced risk of colorectal cancer in women: a prospective study in Taiwan. *World J Gastroenterol*. 2006;12:222-7.
- [264] American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund, editors. Washington, D.C: American Institute for Cancer Research; 2007. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective: a project of World Cancer Research Fund International; p. 517.
- [265] Shufelt C, Merz CNB, Yang Y, Kirschner J, Polk D, Stanczyk F, Paul-Labrador M, Braunstein GD. Red Versus White Wine as a Nutritional Aromatase Inhibitor in Premenopausal Women: A Pilot Study. *Journal of Women's Health*. 2012;21:281-4. doi: 10.1089/jwh.2011.3001.

- [266] Arranz S, Chiva-Blanch G, Valderas-Martinez P, Medina-Remón A, Lamuela-Raventós RM, Estruch R. Wine, beer alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*. 2012;4:759–81. doi: 10.3390/nu4070759.
- [267] D'Alessandro A, De_Pergola G, Silvestris F. Mediterranean Diet and cancer risk: an open issue. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2016;67:593–605. doi: 10.1080/09637486.2016.1191444.
- [268] Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Curr Nutr Rep*. 2016;5:9–17. doi: 10.1007/s13668-015-0141-7. Google Scholar]
- [269] Ostan R, Lanzarini C, Pini E, Scurti M, Vianello D, Bertarelli C, Fabbri C, Izzi M, Palmas G, Biondi F, Martucci M, Bellavista E, Salvioli S, et al. Inflammaging and Cancer: A Challenge for the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2015;7:2589–621. doi: 10.3390/nu7042589.
- [270] Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2011;22:895–901. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.12.001. Scholar]
- [271] Rafie N, Golpour Hamedani S, Barak F, Safavi SM, Miraghajani M. Dietary patterns, food groups and telomere length: a systematic review of current studies. *Eur J Clin Nutr*. 2016.
- [272] Epel ES, Lin J, Wilhelm FH, Wolkowitz OM, Cawthon R, Adler NE, Dolbier C, Mendes WB, Blackburn EH. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:277–87. doi: 10.1016/j.psycheneu.2005.08.011.
- [273] Hu FB. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:544S–551S.
- [274] Anderson AL, Harris TB, Tyllavsky FA, Perry SE, Houston DK, Hue TF, Strotmeyer ES, Sahyoun NR, Health ABC Study Dietary patterns and survival of older adults. *J Am Diet Assoc*. 2011;111:84–91. doi: 10.1016/j.jada.2010.10.012.
- [275] Boccardi V, Esposito A, Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Paolisso G. Mediterranean Diet, Telomere Maintenance and Health Status among Elderly. In: Vinciguerra M, editor. *PLoS ONE*. Vol. 8. 2013. p. e62781.
- [276] Tiainen A-MK, Männistö S, Blomstedt PA, Moltchanova E, Perälä M-M, Kaartinen NE, Kajantie E, Kananen L, Hovatta I, Eriksson JG. Leukocyte telomere length and its relation to food and nutrient intake in an elderly population. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:1290–4. doi: 10.1038/ejcn.2012.143.

- [277] Knoops KTB, Groot de LC, Fidanza F, Alberti-Fidanza A, Kromhout D, van Staveren WA. Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006;60:746–55. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602378.
- [278] Crous-Bou M, Fung TT, Prescott J, Julin B, Du M, Sun Q, Rexrode KM, Hu FB, De Vivo I. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g6674.
- [279] Zbeida M, Goldsmith R, Shimony T, Vardi H, Naggan L, Shahar DR. Mediterranean diet and functional indicators among older adults in non-Mediterranean and Mediterranean countries. *The journal of nutrition, health & aging*. 2014;18:411–8. doi: 10.1007/s12603-014-0003-9.
- [280] Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, Martínez-Lapiscina EH, Fitó M, Pérez-Heras A, Salas-Salvado J, Estruch R, Ros E. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175:1094. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1668. CrossRef]
- [281] Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599–608. doi: 10.1056/NEJMoa025039.
- [282] Marin C, Delgado-Lista J, Ramirez R, Carracedo J, Caballero J, Perez-Martinez P, FM Gutierrez-Mariscal, Garcia-Rios A, Delgado-Casado N, Cruz-Teno C, EM Yubero-Serrano, Tinahones F, Malagon M del M, et al. Mediterranean diet reduces senescence-associated stress in endothelial cells. *AGE*. 2012;34:1309–16. doi: 10.1007/s11357-011-9305-6.
- [283] Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, Nistico S, Forleo GB, Cardillo C, Tesaro M. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28:169–76.
- [284] Fernández del Río L, Gutiérrez-Casado E, Varela-López A, Villalba J. Olive Oil and the Hallmarks of Aging. *Molecules*. 2016;21:163. doi: 10.3390/molecules21020163.
- [285] Santiago-Mora R, Casado-Díaz A, De Castro MD, Quesada-Gómez JM. Oleuropein enhances osteoblastogenesis and inhibits adipogenesis: the effect on differentiation in stem cells derived from bone marrow. *Osteoporos Int*. 2011;22:675–84. doi: 10.1007/s00198-010-1270-x.

- [286] Beauchamp GK, Keast RSJ, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, Lee C-H, Smith AB, Breslin PAS. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*. 2005;437:45–6. doi: 10.1038/437045a.
- [287] Agudo A, Cabrera L, Amiano P, Ardanaz E, Barricarte A, Berenguer T, Chirlaque MD, Dorronsoro M, Jakszyn P, Larrañaga N, Martínez C, Navarro C, Quirós JR, et al. Fruit and vegetable intakes, dietary antioxidant nutrients, and total mortality in Spanish adults: findings from the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain) *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1634–42.
- [288] Longo VD, Antebi A, Bartke A, Barzilai N, HM Brown-Borg, Caruso C, Curiel TJ, de_Cabo R, Franceschi C, Gems D, Ingram DK, Johnson TE, Kennedy BK, et al. Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell*. 2015;14:497–510. doi: 10.1111/accel.12338.
- [289] de_Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–85.
- [290] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA*. 2001;285:2486–97. Scholar]
- [291] Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059–62. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
- [292] Hamer M, McNaughton SA, Bates CJ, Mishra GD. Dietary patterns, assessed from a weighed food record, and survival among elderly participants from the United Kingdom. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:853–61. doi: 10.1038/ejcn.2010.93.
- [293] Dominguez LJ. Healthy aging and Mediterranean diet. 2014;62:157–60.

5 - L'ASSUNZIONE DI CEREALI INTEGRALI NELLA DIETA MEDITERRANEA E UN BASSO RAPPORTO TRA PROTEINE E CARBOIDRATI POSSONO CONTRIBUIRE A RIDURRE LA MOR-

TALITÀ PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI, A RALLENTARE LA PROGRESSIONE DELL'INVECCHIAMENTO E A MIGLIORARE LA DURATA DELLA VITA: UNA REVISIONE

- [1] United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390). Available online: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf (accessed on 1 August 2020).
- [2] Eurostat. Population Structure and Ageing. Available online: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing#The_share_of_elderly_people_continues_to_increase (accessed on 1 August 2020).
- [3] Rowe, J.W.; Kahn, R.L. Human aging: Usual and successful. *Science* 1987, 237, 143-149.
- [4] Rowe, J.W.; Kahn, R.L. Successful Aging. *Gerontologist* 1997, 37, 433-440.
- [5] Keys, A.B. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease; Harvard University Press: Cambridge, MA, USA, 1980; ISBN 9780674497887.
- [6] Trichopoulou, A.; Costacou, T.; Bamia, C.; Trichopoulos, D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 2599-2608.
- [7] Trichopoulou, A. Diet and overall survival in the elderly. *BMJ* 1995, 311, 1457-1460.
- [8] Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.-I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N. Engl. J. Med.* 2013, 368, 1279-1290.
- [9] Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.-I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, e34.
- [10] Sofi, F.; Cesari, F.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Adherence to Mediterranean diet and health status: Meta-analysis. *BMJ* 2008, 337, a1344.

- [11] Sofi, F.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010, 92, 1189–1196.
- [12] Akbaraly, T.; Sabia, S.; Hagger-Johnson, G.; Tabak, A.; Shipley, M.J.; Jokela, M.; Brunner, E.; Hamer, M.; Batty, G.; Singh-Manoux, A.; et al. Does Overall Diet in Midlife Predict Future Aging Phenotypes? A Cohort Study. *Am. J. Med.* 2013, 126, 411–419.e3.
- [13] Samieri, C.; Sun, Q.; Townsend, M.K.; Chiuve, S.E.; Okereke, O.I.; Willett, W.C.; Stampfer, M.; Grodstein, F. The association between dietary patterns at midlife and health in aging: An observational study. *Ann. Intern. Med.* 2013, 159, 584–591.
- [14] Brites, C. Cereals in the context of the Mediterranean Diet. In *Dimensions of Mediterranean Diet: World cultural Heritage*; Universidade do Algarve: Faro, Portugal, 2015; pp. 181–195. ISBN 978-989-8472-74-8.
- [15] Fundación Dieta Mediterránea. 2010. Available online: <https://dieta-mediterranea.com> (accessed on 30 August 2020).
- [16] Willcox, D.C.; Scapagnini, G.; Willcox, B.J. Healthy aging diets other than the Mediterranean: A focus on the Okinawan diet. *Mech. Ageing Dev.* 2014, 136–137, 148–162.
- [17] Forum, O.B.O.T.H.; Ross, A.B.; van der Kamp, J.-W.; King, R.; Lê, K.-A.; Mejbourn, H.; Seal, C.J.; Thielecke, F. Perspective: A Definition for Whole-Grain Food Products—Recommendations from the Healthgrain Forum. *Adv. Nutr.* 2017, 8, 525–531.
- [18] Cavazos, A.; De Mejia, E.G. Identification of Bioactive Peptides from Cereal Storage Proteins and Their Potential Role in Prevention of Chronic Diseases. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2013, 12, 364–380.
- [19] Solfrizzi, V.; Panza, F.; Torres, F.; Mastroianni, F.; Del Parigi, A.; Venezia, A.; Capurso, A. High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology* 1999, 52, 1563.
- [20] Capurso, A.; Crepaldi, G.; Capurso, C. Benefits of the Mediterranean Diet in the Elderly Patient, Practical Issues in Geriatrics; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2018; Chapter 8; pp. 139–172.
- [21] NutritionValue.Org. Available online: <https://www.nutritionvalue.org> (accessed on 15 October 2020).

- [22] Peter, R. Natural Variation in Grain Composition of Wheat and Related Cereals. *J. Agric. Food Chem.* 2013, 61, 8295–8303.
- [23] Vogel, K.P.; Johnson, V.A.; Mattern, P.J. Protein and Lysine Content of Grain, Endosperm, and Bran of Wheats from the USDA World Wheat Collection 1. *Crop. Sci.* 1976, 16, 655–660.
- [24] Rakszegi, M.; Boros, D.; Kuti, C.; Láng, L.; Bedo, Z.; Shewry, P.R. Composition and End-Use Quality of 150 Wheat Lines Selected for the HEALTHGRAIN Diversity Screen. *J. Agric. Food Chem.* 2008, 56, 9750–9757.
- [25] Shewry, P.R. Genetics of wheat gluten proteins. *Adv Genet.* 2003, 49, 111–184.
- [26] Philips, G.O. An introduction: Evolution and finalisation of the regulatory definition of dietary fibre. *Food Hydrocolloids* 2011, 25, 139–143.
- [27] Official Journal of the European Union, 29 October 2008; L 285 (51): 9. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2008:285:FULL&from=PL> (accessed on 1 June 2021).
- [28] Official Journal of the European Union, 22 November 2011; L 304 (54): 18. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2011:304:FULL&from=FR> (accessed on 1 June 2021).
- [29] Jmares, D.; Stone, B. Studies on Wheat Endosperm I. Chemical Composition and Ultrastructure of the Cell Walls. *Aust. J. Biol. Sci.* 1973, 26, 793.
- [30] Barron, C.; Surget, A.; Rouau, X. Relative amounts of tissues in mature wheat (*Triticum aestivum* L.) grain and their carbohydrate and phenolic acid composition. *J. Cereal Sci.* 2007, 45, 88–96.
- [31] Stone, B. Carbohydrates. In *Wheat: Chemistry and Technology*, 4th ed.; Khan, K., Shewry, P.R., Eds.; AACC: St. Paul, MN, USA, 2009; pp. 299–362.
- [32] Laddomada, B.; Caretto, S.; Mita, G. Wheat Bran Phenolic Acids: Bioavailability and Stability in Whole Wheat-Based Foods. *Molecules* 2015, 20, 15666–15685. CrossRef]
- [33] Anson, N.M.; Berg, R.V.D.; Havenaar, R.; Bast, A.; Haenen, G. Ferulic Acid from Aleurone Determines the Antioxidant Potency of Wheat Grain (*Triticum aestivum* L.). *J. Agric. Food Chem.* 2008, 56, 5589–5594.

- [34] Adom, K.K.; Sorrells, A.M.E.; Liu, R.H. Phytochemicals and Antioxidant Activity of Milled Fractions of Different Wheat Varieties. *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 2297–2306.
- [35] Qu, H.; Madl, R.L.; Takemoto, D.J.; Baybutt, R.C.; Wang, W. Lignans Are Involved in the Antitumor Activity of Wheat Bran in Colon Cancer SW480 Cells. *J. Nutr.* 2005, 135, 598–602.
- [36] Aune, D. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br. Med. J.* 2016, 353, i2716.
- [37] American Heart Association. Whole Grains and Fiber. 2016. Available online: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/nutrition-basics/whole-grains-refined-grains-and-dietary-fiber> (accessed on 1 June 2021).
- [38] Juntunen, K.S.; Laaksonen, D.; Autio, K.; Niskanen, L.K.; Holst, J.J.; Savolainen, K.; Liukkonen, K.-H.; Poutanen, K.S.; Mykkänen, H.M. Structural differences between rye and wheat breads but not total fiber content may explain the lower postprandial insulin response to rye bread. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 78, 957–964.
- [39] Nordlund, E.; Katina, K.; Mykkänen, H.; Poutanen, K. Distinct Characteristics of Rye and Wheat Breads Impact on Their in Vitro Gastric Disintegration and in Vivo Glucose and Insulin Responses. *Foods* 2016, 5, 24.
- [40] Rojas-Bonzi, P.; Vangsøe, C.T.; Nielsen, K.L.; Lærke, H.N.; Hedemann, M.S.; Knudsen, K.E.B. The Relationship between In Vitro and In Vivo Starch Digestion Kinetics of Breads Varying in Dietary Fibre. *Foods* 2020, 9, 1337.
- [41] Christensen, K.L.; Hedemann, M.S.; Lærke, H.N.; Jørgensen, H.; Mutt, S.J.; Herzig, K.-H.; Knudsen, K.E.B. Concentrated Arabinoxylan but Not Concentrated β -Glucan in Wheat Bread Has Similar Effects on Postprandial Insulin as Whole-Grain Rye in Porto-arterial Catheterized Pigs. *J. Agric. Food Chem.* 2013, 61, 7760–7768.
- [42] Ruibal-Mendieta, N.L. Spelt (*Triticum aestivum* ssp. *spelta*) as a source of breadmaking flours and bran naturally enriched in oleic acid and minerals but not phytic acid. *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 2751–2759.
- [43] Schober, T.J.; Bean, S.R.; Kuhn, M. Gluten proteins from spelt (*Triticum aestivum* ssp. *spelta*) cultivars: A rheological and size-exclusion

- high-performance liquid chromatography study. *J. Cereal Sci.* 2006, 44, 161-173.
- [44] Gonzalez, J.T.; Stevenson, E.J. Postprandial glycemia and appetite sensations in response to porridge made with rolled and pinhead oats. *J. Am. Coll. Nutr.* 2012, 31, 111-116.
 - [45] Alyami, J.; Ladd, N.; Pritchard, S.E.; Hoad, C.; Sultan, A.A.; Spiller, R.C.; Gowland, P.A.; Macdonald, I.; Aithal, G.P.; Marciani, L.; et al. Glycaemic, gastrointestinal and appetite responses to breakfast porridges from ancient cereal grains: A MRI pilot study in healthy humans. *Food Res. Int.* 2019, 118, 49-57.
 - [46] Augustin, L.S.A.; Aas, A.-M.; Astrup, A.; Atkinson, F.S.; Baer-Sinnot, S.; Barclay, A.W.; Brand-Miller, J.C.; Brighenti, F.; Bullo, M.; Buyken, A.E.; et al. Dietary Fibre Consensus from the International Carbohydrate Quality Consortium (ICQC). *Nutrients* 2020, 12, 2553.
 - [47] Sievenpiper, J.L. Low-carbohydrate diets and cardiometabolic health: The importance of carbohydrate quality over quantity. *Nutr. Rev.* 2020, 78, 69-77. CrossRef]
 - [48] Tosh, S.M.; Bordenave, N. Emerging science on benefits of whole grain oat and barley and their soluble dietary fibers for heart health, glycemic response, and gut microbiota. *Nutr. Rev.* 2020, 78, 13-20.
 - [49] Bączek, N.; Jarmułowicz, A.; Wronkowska, M.; Haros, C.M. Assessment of the glycaemic index, content of bioactive compounds, and their in vitro bioaccessibility in oat-buckwheat breads. *Food Chem.* 2020, 330, 127199.
 - [50] Wolever, T.M.S.; Jones, P.J.H.; Jenkins, A.L.; Mollard, R.C.; Wang, H.; Johnston, A.; Johnson, J.; Chu, Y. Glycaemic and insulinaemic impact of oats soaked overnight in milk vs. cream of rice with and without sugar, nuts, and seeds: A randomized, controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018, 73, 86-93.
 - [51] Åberg, S.; Mann, J.; Neumann, S.; Ross, A.B.; Reynolds, A.N. Whole-Grain Processing and Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care* 2020, 43, 1717-1723.
 - [52] Whitehead, A.; Beck, E.J.; Tosh, S.; Wolever, T.M. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014, 100, 1413-1421.
 - [53] Food Service Guidelines Federal Workgroup. Food Service Guidelines for Federal Facilities; U.S. Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA, 2017.

- [54] Guideline: Fortification of Rice with Vitamins and Minerals as a Public Health Strategy; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; ISBN 978-92-4-155029-1.
- [55] Bienvenido, O.J. Rice in Human Nutrition; Food and Agricultural Organization of the United Nations: Rome, Italy, 1993; ISSN 1014-3181.
- [56] Matsuda, T. Rice Flour: A Promising Food Material for Nutrition and Global Health. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2019, 65, S13-S17.
- [57] FAO. Food and Nutrition Paper 92. Dietary Protein Quality Evaluation in Human Nutrition; Report of an FAO Expert Consultation; Food and Agricultural Organization of the United Nations: Rome, Italy, 2013; ISBN 9789251074176.
- [58] Herreman, L.; Nommensen, P.; Pennings, B.; Laus, M.C. Comprehensive overview of the quality of plant- and animal-sourced proteins based on the digestible indispensable amino acid score. *Food Sci. Nutr.* 2020, 8, 5379-5391.
- [59] SungWook, H. Nutritional quality of rice bran protein in comparison to animal and vegetable protein. *Food Chem.* 2015, 172, 766-769.
- [60] Barrera-Arellano, D.; Badan-Ribeiro, A.P.; Serna-Saldivar, S.O. Chapter 21—Corn Oil: Composition, Processing, and Utilization. *Corn*, 3rd ed.; AACC International Press: Washington, DC, USA, 2019; pp. 593-613. ISBN 9780128119716.
- [61] Owen, R.; Giacosa, A.; Hull, W.; Haubner, R.; Spiegelhalter, B.; Bartsch, H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur. J. Cancer* 2000, 36, 1235-1247.
- [62] Perona, J.; Cabello-Moruno, R.; Ruiz-Gutiérrez, V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J. Nutr. Biochem.* 2006, 17, 429-445.
- [63] Ouni, Y. Characterisation and quantification of phenolic compounds of extra-virgin olive oils according to their geo-graphical origin by a rapid and resolute LC-ESI-TOF MS method. *Food Chem.* 2011, 127, 1263-1267.
- [64] Vissers, M.N.; Zock, P.; Katan, M.B. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenols in humans: A review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004, 58, 955-965. CrossRef]
- [65] Visioli, F.; Galli, C.; Bornet, F.; Mattei, A.; Patelli, R.; Galli, G.; Caruso, D. Olive oil phenolics are dose-dependently absorbed in humans. *FEBS Lett.* 2000, 468, 159-160.

- [66] Mensink, R.P.; Katan, M.B. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arter. Thromb. A J. Vasc. Biol.* 1992, 12, 911-919.
- [67] Maki, K.C.; Lawless, A.L.; Kelley, K.M.; Kaden, V.N.; Geiger, C.J.; Palacios, O.M.; Dicklin, M.R. Corn oil intake favorably impacts lipoprotein cholesterol, apolipoprotein and lipoprotein particle levels compared with extra-virgin olive oil. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016, 71, 33-38.
- [68] Hu, F.B.; Stampfer, M.J.; Manson, J.E.; Rimm, E.; Colditz, G.; Rosner, B.A.; Hennekens, C.H.; Willett, W.C. Dietary Fat Intake and the Risk of Coronary Heart Disease in Women. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337, 1491-1499.
- [69] Willett, W.C. Dietary fats and coronary heart disease. *J. Intern. Med.* 2012, 272, 13-24.
- [70] Jakobsen, M.U.; O'Reilly, E.J.; Heitmann, B.L.; Pereira, M.; Bälter, K.; Fraser, G.; Goldbourt, U.; Hallmans, G.; Knekt, P.; Liu, S.; et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: A pooled analysis of 11 cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 89, 1425-1432.
- [71] Lai, H.; Otto, M.C.D.O.; Lee, Y.; Wu, J.; Song, X.; King, I.B.; Psaty, B.M.; Lemaitre, R.N.; McKnight, B.; Siscovick, D.S.; et al. Serial Plasma Phospholipid Fatty Acids in the De Novo Lipogenesis Pathway and Total Mortality, Cause-Specific Mortality, and Cardiovascular Diseases in the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2019, 8, e012881.
- [72] Fried, L.P.; Borhani, N.O.; Enright, P.; Furberg, C.D.; Gardin, J.M.; Kronmal, R.A.; Kuller, L.H.; Manolio, T.A.; Mittelman, M.B.; Newman, A.B.; et al. The cardiovascular health study: Design and rationale. *Ann. Epidemiol.* 1991, 1, 263-276.
- [73] Borges, M.C. Circulating Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Individual Participant Data Meta-Analysis in Up to 16 126 Participants. *J. Am. Heart Assoc.* 2020, 9, e013131.
- [74] Lee, Y. Serial Biomarkers of De Novo Lipogenesis Fatty Acids and Incident Heart Failure in Older Adults: The Cardio-vascular Health Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2020, 9, e014119.
- [75] Fincher, G.B. Morphology and Chemical Composition of Barley Endosperm Cell Walls. *J. Inst. Brew.* 1975, 81, 116-122.
- [76] Garcia-Gimenez, G. Barley grain (1,3;1,4)- β -glucan content: Effects of transcript and sequence variation in genes encoding the corresponding synthase and endohydrolase enzymes. *Sci. Rep.* 2019, 9, 17250.

- [77] AbuMweis, S.S. β -glucan from barley and its lipid-lowering capacity: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010, 64, 1472–1480.
- [78] Ho, H.V.T. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley β -glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction i-iv. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016, 70, 1239–1245.
- [79] Hui, S.; Liu, K.; Lang, H.; Liu, Y.; Wang, X.; Zhu, X.; Doucette, S.; Yi, L.; Mi, M. Comparative effects of different whole grains and brans on blood lipid: A network meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 2019, 58, 2779–2787.
- [80] EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergen). Beta-glucans from oats and/or barley in a ready-to-eat cereal manufactured via pressure cooking and reduction of blood-glucose rise after consumption: Evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2021, 19, e06493.
- [81] Malunga, L.N.; Ames, N.; Zhouyao, H.; Blewett, H.; Thandapilly, S.J. Beta-Glucan From Barley Attenuates Post-prandial Glycemic Response by Inhibiting the Activities of Glucose Transporters but Not Intestinal Brush Border Enzymes and Amylolysis of Starch. *Front. Nutr.* 2021, 8.
- [82] Henrion, M.; Francey, C.; Lê, K.-A.; Lamothe, L. Cereal B-Glucans: The Impact of Processing and How It Affects Physiological Responses. *Nutrients* 2019, 11, 1729.
- [83] Shimizu, C.; Wakita, Y.; Kihara, M.; Kobayashi, N.; Tsuchiya, Y.; Nabeshima, T. Association of Lifelong Intake of Barley Diet with Healthy Aging: Changes in Physical and Cognitive Functions and Intestinal Microbiome in Senescence-Accelerated Mouse-Prone 8 (SAMP8). *Nutrients* 2019, 11, 1770.
- [84] Mozaffarian, D.; Appel, L.J.; Van Horn, L. Components of a Cardio-protective Diet. *Circulation* 2011, 123, 2870–2891.
- [85] Pour Fard, N.R.; Amirabdollahian, F.; Haghighatdoost, F. Dietary patterns and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2019, 77, 498–513. CrossRef]
- [86] Lo, Y.-L.; Hsieh, Y.-T.; Hsu, L.-L.; Chuang, S.-Y.; Chang, H.-Y.; Hsu, C.-C.; Chen, C.-Y.; Pan, W.-H. Dietary Pattern Associated with Frailty: Results from Nutrition and Health Survey in Taiwan. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017, 65, 2009–2015.

- [87] Trichopoulou, A.; Kouris-Blazos, A.; Wahlqvist, M.L.; Gnardellis, C.; Lagiou, P.; Polychronopoulos, E.; Vassilakou, T.; Lipworth, L.; Trichopoulos, D. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995, 311, 1457-1460.
- [88] Martinez-Gonzalez, M.A.; Corella, D.; Salas-Salvadó, J.; Ros, E.; Covas, M.I.; Fiol, M.; Wärnberg, J.; Arós, F.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Lamuela-Raventos, R.M.; et al. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int. J. Epidemiol.* 2010, 41, 377-385.
- [89] Kromhout, D.; Menotti, A.; Alberti-Fidanza, A.; Puddu, P.E.; Holman, P.; Kafatos, A.; Tolonen, H.; Adachi, H.; Jacobs, D.R. Comparative ecologic relationships of saturated fat, sucrose, food groups, and a Mediterranean food pattern score to 50-year coronary heart disease mortality rates among 16 cohorts of the Seven Countries Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018, 72, 1103-1110.
- [90] Zaslavsky, O.; Zelber-Sagi, S.; Shikany, J.M.; Orchard, T.; Wallace, R.; Snetselaar, L.; Tinker, L. Anatomy of the Mediterranean Diet and Mortality Among Older Women with Frailty. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 2018, 37, 269-281.
- [91] TWHI Study. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control. Clin. Trials* 1998, 19, 61-109.
- [92] Hays, J. The Women's Health Initiative recruitment methods and results. *Ann. Epidemiol.* 2003, 13 (Suppl. S9), S18-S77.
- [93] Fried, L.P.; Tangen, C.M.; Walston, J.; Newman, A.B.; Hirsch, C.; Gottdiener, J.; Seeman, T.; Tracy, R.; Kop, W.J.; Burke, G.; et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001, 56, M146-M157.
- [94] Fung, T.T.; Rexrode, K.; Mantzoros, C.S.; Manson, J.E.; Willett, W.C.; Hu, F.B. Mediterranean Diet and Incidence of and Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke in Women. *Circulation* 2009, 119, 1093-1100.
- [95] Campanella, A. The effect of the Mediterranean Diet on lifespan. A treatment-effect survival analysis of a population-based prospective cohort study in Southern Italy. *Int. J. Epidemiol.* 2021, 50, 245-255.
- [96] Attili, A.F.; Carulli, N.; Roda, E.; Barbara, B.; Capocaccia, L.; Menotti, A.; Okoliksanyi, L.; Ricci, G.; Festi, D.; Lalloni, L.; et al. Epidemiology of Gallstone Disease in Italy: Prevalence Data of the Multi-center Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am. J. Epidemiol.* 1995, 141, 158-165.

- [97] Cozzolongo, R.; Osella, A.; Elba, S.; Petruzzi, J.; Buongiorno, G.; Giannuzzi, V.; Leone, G.; Bonfiglio, C.; Lanzilotta, E.; Manghisi, O.G.; et al. Epidemiology of HCV Infection in the General Population: A Survey in a Southern Italian Town. *Am. J. Gastroenterol.* 2009, 104, 2740-2746.
- [98] Buckland, G.; González, C.A.; Agudo, A.; Vilardell, M.; Berenguer, A.; Amiano, P.; Ardanaz, E.; Arriola, L.; Barricarte, A.; Basterretxea, M.; et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Coronary Heart Disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 2009, 170, 1518-1529.
- [99] Tosti, V.; Bertozzi, B.; Fontana, L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018, 73, 318-326.
- [100] Hernaez, A. Increased Consumption of Virgin Olive Oil, Nuts, Legumes, Whole Grains, and Fish Promotes HDL Functions in Humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 2019, 63, e1800847.
- [101] van der Kamp, J.W. The HEALTHGRAIN definition of 'whole grain'. *Food Nutr. Res.* 2014, 58, 22100.
- [102] Maras, J.E.; Newby, P.; Bakun, P.J.; Ferrucci, L.; Tucker, K.L. Whole grain intake: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J. Food Compos. Anal.* 2009, 22, 53-58.
- [103] Shock, N. Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging; US Government Printing Office: Washington, DC, USA, 1984; NIH Publication No. 84-2450.
- [104] Sette, S.; D'Addezio, L.; Piccinelli, R.; Hopkins, S.; Le Donne, C.; Ferrari, M.; Mistura, L.; Turrini, A. Intakes of whole grain in an Italian sample of children, adolescents and adults. *Eur. J. Nutr.* 2015, 56, 521-533.
- [105] Ruggiero, E.; Bonaccio, M.; Di Castelnuovo, A.; Bonanni, A.; Costanzo, S.; Persichillo, M.; Bracone, F.; Cerletti, C.; Donati, M.B.; de Gaetano, G.; et al. Consumption of whole grain food and its determinants in a general Italian population: Results from the INHES study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2019, 29, 611-620. CrossRef
- [106] Seal, C.; Brownlee, I. Whole-grain foods and chronic disease: Evidence from epidemiological and intervention studies. *Proc. Nutr. Soc.* 2015, 74, 313-319. CrossRef
- [107] Costabile, A.; Klinder, A.; Fava, F.; Napolitano, A.; Fogliano, V.; Leonard, C.; Gibson, G.R.; Tuohy, K. Whole-grain wheat breakfast

- cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Br. J. Nutr.* 2007, 99, 110-120.
- [108] Giacco, R. Effects of the regular consumption of wholemeal wheat foods on cardiovascular risk factors in healthy people. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2010, 20, 186-194.
- [109] Juntunen, K.S.; Laaksonen, D.; Poutanen, K.S.; Niskanen, L.K.; Mykkänen, H.M. High-fiber rye bread and insulin secretion and sensitivity in healthy postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 77, 385-391.
- [110] Kelly, S.; Hartley, L.; Loveman, E.; Colquitt, J.L.; Jones, H.M.; Al-Khudairy, L.; Clar, C.; Germanò, R.; Lunn, H.R.; Frost, G.; et al. Whole grain cereals for the primary or secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017, 8, CD005051.
- [111] Kirwan, J.P.; Malin, S.; Scelsi, A.R.; Kullman, E.L.; Navaneethan, S.D.; Pagadala, M.R.; Haus, J.; Filion, J.; Godin, J.-P.; Kochhar, S.; et al. A Whole-Grain Diet Reduces Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. *J. Nutr.* 2016, 146, 2244-2251.
- [112] Marventano, S. Whole Grain Intake and Glycaemic Control in Healthy Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2017, 9, 769.
- [113] Canfora, E.; Jocken, J.W.; Blaak, E.E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015, 11, 577-591. [CrossRef](#)
- [114] Musa-Veloso, K. The effects of whole-grain compared with refined wheat, rice, and rye on the postprandial blood glucose response: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018, 108, 759-774.
- [115] Kirø, C. Higher Whole-Grain Intake Is Associated with Lower Risk of Type 2 Diabetes among Middle-Aged Men and Women: The Danish Diet, Cancer, and Health Cohort. *J. Nutr.* 2018, 148, 1434-1444.
- [116] Tjønneland, A.; Olsen, A.; Boll, K.; Stripp, C.; Christensen, J.; Engholm, G.; Overvad, K. Study design, exposure variables, and socioeconomic determinants of participation in Diet, Cancer and Health: A population-based prospective cohort study of 57,053 men and women in Denmark. *Scand. J. Public Health* 2007, 35, 432-441.

- [117] Maki, K.C.; Palacios, O.M.; Koecher, K.; Sawicki, C.M.; Livingston, K.A.; Bell, M.; Cortes, H.N.; McKeown, N.M. The Relationship between Whole Grain Intake and Body Weight: Results of Meta-Analyses of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2019, 11, 1245.
- [118] Ma, X.; Tang, W.-G.; Yang, Y.; Zhang, Q.-L.; Zheng, J.; Xiang, Y.-B. Association between whole grain intake and all-cause mortality: A meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget* 2016, 7, 61996–62005.
- [119] Zong, G. Whole Grain Intake and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation* 2016, 133, 2370–2380.
- [120] Wei, H.; Gao, Z.; Liang, R.; Li, Z.; Hao, H.; Liu, X. Whole-grain consumption and the risk of all-cause, CVD and cancer mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Br. J. Nutr.* 2016, 116, 514–525.
- [121] Benisi-Kohansal, S. Whole-Grain Intake and Mortality from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv. Nutr.* 2016, 7, 1052–1065.
- [122] Zhang, B.; Zhao, Q.; Guo, W.; Bao, W.; Wang, X. Association of whole grain intake with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis from prospective cohort studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018, 72, 57–65.
- [123] Ekmekcioglu, C. Nutrition and longevity—From mechanisms to uncertainties. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2019, 60, 3063–3082.
- [124] McKeown, N.M.; Livingston, K.; Sawicki, C.M.; Miller, K.B. Evidence mapping to assess the available research on fiber, whole grains, and health. *Nutr. Rev.* 2020, 78, 37–42.
- [125] Gopinath, B.; Flood, V.M.; Kifley, A.; Louie, J.C.Y.; Mitchell, P. Association Between Carbohydrate Nutrition and Successful Aging Over 10 Years. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016, 71, 1335–1340.
- [126] Attebo, K.; Mitchell, P.; Smith, W. Visual Acuity and the Causes of Visual Loss in Australia. *Ophthalmology* 1996, 103, 357–364.
- [127] Foscolou, A. The Association between Whole Grain Products Consumption and Successful Aging: A Combined Analysis of MEDIS and ATTICA Epidemiological Studies. *Nutrients* 2019, 11, 1221.

- [128] Panagiotakos, D.B. Ten-year (2002–2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: The AT-TICA Study. *Int. J. Cardiol.* 2015, 180, 178–184.
- [129] Tyrovolas, S. Successful aging, dietary habits, and health status of elderly individuals: A k-dimensional approach within the multi-national MEDIS study. *Exp. Gerontol.* 2014, 60, 57–63.
- [130] Fontana, L.; Kennedy, B.; Longo, V.D.; Seals, D.; Melov, S. Medical research: Treat ageing. *Nat. Cell Biol.* 2014, 511, 405–407.
- [131] Goldman, D.P. Substantial health and economic returns from delayed aging may warrant a new focus for medical research. *Health Aff.* 2013, 32, 1698–1705. CrossRef]
- [132] Longo, V.D.; Antebi, A.; Bartke, A.; Barzilai, N.; Brown-Borg, H.M.; Caruso, C.; Curiel, T.J.; de Cabo, R.; Franceschi, C.; Gems, D.; et al. Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell* 2015, 14, 497–510.
- [133] Fontana, L.; Partridge, L. Promoting Health and Longevity through Diet: From Model Organisms to Humans. *Cell* 2015, 161, 106–118.
- [134] Solon-Biet, S.M.; Mitchell, S.J.; de Cabo, R.; Raubenheimer, D.; Le Couteur, D.; Simpson, S.J. Macronutrients and caloric intake in health and longevity. *J. Endocrinol.* 2015, 226, R17–R28.
- [135] Weindruch, R.; Sohal, R.S. Caloric Intake and Aging. *N. Engl. J. Med.* 1997, 337, 986–994.
- [136] Heilbronn, L.K. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006, 295, 1539–1548.
- [137] Fontana, L.; Partridge, L.; Longo, V.D. Extending Healthy Life Span-From Yeast to Humans. *Science* 2010, 328, 321–326.
- [138] Heilbronn, L.K. Alternate-day fasting in nonobese subjects: Effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 81, 69–73.
- [139] Harvie, M.N.; Pegington, M.; Mattson, M.P.; Frystyk, J.; Dillon, B.; Evans, G.; Cuzick, J.; Jebb, S.; Martin, B.; Cutler, R.G.; et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young overweight women. *Int. J. Obes.* 2010, 35, 714–727.

- [140] Most, J.; Tosti, V.; Redman, L.M.; Fontana, L. Calorie restriction in humans: An update. *Ageing Res. Rev.* 2017, 39, 36–45.
- [141] de Cabo, R. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2541–2551.
- [142] Stanfel, M.N. The TOR pathway comes of age. *Biochim. Biophys. Acta* 2009, 1790, 1067–1074.
- [143] Zimmerman, J. Nutritional control of aging. *Exp. Gerontol.* 2003, 38, 47–52.
- [144] Mair, W.; Morante, I.; Rodrigues, A.P.C.; Manning, G.; Montminy, M.; Shaw, R.J.; Dillin, A. Lifespan extension induced by AMPK and calcineurin is mediated by CRTC-1 and CREB. *Nat. Cell Biol.* 2011, 470, 404–408.
- [145] Solon-Biet, S.M.; McMahon, A.C.; Ballard, J.W.O.; Ruohonen, K.; Wu, L.E.; Cogger, V.C.; Warren, A.; Huang, X.; Pichaud, N.; Melvin, R.; et al. The Ratio of Macronutrients, Not Caloric Intake, Dictates Cardiometabolic Health, Aging, and Longevity in Ad Libitum-Fed Mice. *Cell Metab.* 2020, 31, 654.
- [146] Fontana, L. The science of nutritional modulation of aging. *Ageing Res. Rev.* 2017, 39, 1–2.
- [147] Simpson, S.J.; Le Couteur, D.G.; James, D.; George, J.; Gunton, J.E.; Solon-Biet, S.; Raubenheimer, D. The Geometric Framework for Nutrition as a tool in precision medicine. *Nutr. Health Aging* 2017, 4, 217–226.
- [148] Raubenheimer, D.; Simpson, S.J.; Le Couteur, D.; Solon-Biet, S.; Coogan, S.C. Nutritional ecology and the evolution of aging. *Exp. Gerontol.* 2016, 86, 50–61. CrossRef
- [149] Lee, K.P.; Simpson, S.J.; Clissold, F.J.; Brooks, R.; Ballard, J.W.O.; Taylor, P.W.; Soran, N.; Raubenheimer, D. Lifespan and reproduction in *Drosophila*: New insights from nutritional geometry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008, 105, 2498–2503.
- [150] Archer, C.R.; Royle, N.; South, S.; Selman, C.; Hunt, J. Nutritional Geometry Provides Food for Thought. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2009, 64, 956–959.
- [151] Duffield, K.R. Macronutrient intake and simulated infection threat independently affect life history traits of male decorated crickets. *Ecol. Evol.* 2020, 10, 11766–11778.

- [152] Moatt, J.P.; Fyfe, M.A.; Heap, E.; Mitchell, L.J.M.; Moon, F.; Walling, C.A. Reconciling nutritional geometry with classical dietary restriction: Effects of nutrient intake, not calories, on survival and reproduction. *Aging Cell* 2019, 18, e12868.
- [153] Gibbs, V.K.; Smith, D.L. Nutrition and energetics in rodent longevity research. *Exp. Gerontol.* 2016, 86, 90–96.
- [154] Senior, A.M.; Solon-Biet, S.M.; Cogger, V.C.; Le Couteur, D.G.; Nakagawa, S.; Raubenheimer, D.; Simpson, S.J. Dietary macronutrient content, age-specific mortality and lifespan. *Proc. R. Soc. B Boil. Sci.* 2019, 286, 20190393.
- [155] Wali, J.A. Cardio-metabolic consequences of dietary carbohydrates: Reconciling contradictions using nutritional geometry. *Cardiovasc. Res.* 2021, 117, 386–401.
- [156] Pedersen, A.N.; Kondrup, J.; Børsheim, E. Health effects of protein intake in healthy adults: A systematic literature review. *Food Nutr. Res.* 2013, 57, 57. CrossRef]
- [157] Lee, D.; Son, H.G.; Jung, Y.; Lee, S.-J.V. The role of dietary carbohydrates in organismal aging. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016, 74, 1793–1803.
- [158] Seidemann, S.B.; Claggett, B.; Cheng, S.; Henglin, M.; Shah, A.; Steffen, L.M.; Folsom, A.R.; Rimm, E.B.; Willett, W.C.; Solomon, S.D. Dietary carbohydrate intake and mortality: A prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2018, 3, e419–e428.
- [159] Simpson, S.J.; Le Couteur, D.; Raubenheimer, D.; Solon-Biet, S.; Cooney, G.J.; Cogger, V.C.; Fontana, L. Dietary protein, aging and nutritional geometry. *Ageing Res. Rev.* 2017, 39, 78–86.
- [160] Le Couteur, D.G. The impact of low-protein high-carbohydrate diets on aging and lifespan. *Cell. Mol. Life Sci.* 2016, 73, 1237–1252.
- [161] Dehghan, M.; Mente, A.; Zhang, X.; Swaminathan, S.; Li, W.; Mohan, V.; Iqbal, R.; Kumar, R.; Wentzel-Viljoen, E.; Rosengren, A.; et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study. *Lancet* 2017, 390, 2050–2062. CrossRef]
- [162] Miller, V. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): A prospective cohort study. *Lancet* 2017, 390, 2037–2049.
- [163] Ramsden, C.; Domenichiello, A.F. PURE study challenges the definition of a healthy diet: But key questions remain. *Lancet* 2017, 390, 2018–2019.

- [164] Wali, J.A.; Milner, A.J.; Luk, A.W.S.; Pulpitel, T.J.; Dodgson, T.; Facey, H.J.W.; Wahl, D.; Kebede, M.A.; Senior, A.M.; Sullivan, M.A.; et al. Impact of dietary carbohydrate type and protein-carbohydrate interaction on metabolic health. *Nat. Metab.* 2021, 3, 810–828.
- [165] Murray, C.J.L. The state of US health, 1990–2010: Burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013, 310, 591–608.
- [166] Ford, D.W. Association between dietary quality and mortality in older adults: A review of the epidemiological evidence. *J. Nutr. Gerontol. Geriatr.* 2013, 32, 85–105.
- [167] Swaminathan, S.; Dehghan, M.; Raj, J.M.; Thomas, T.; Rangarajan, S.; Jenkins, D.; Mony, P.; Mohan, V.; Lear, S.; Avezum, A.; et al. Associations of cereal grains intake with cardiovascular disease and mortality across 21 countries in Prospective Urban and Rural Epidemiology study: Prospective cohort study. *BMJ* 2021, 372, m4948. CrossRef]
- [168] Masala, G.; Ceroti, M.; Pala, V.; Krogh, V.; Vineis, P.; Sacerdote, C.; Saieva, C.; Salvini, S.; Sieri, S.; Berrino, F.; et al. A dietary pattern rich in olive oil and raw vegetables is associated with lower mortality in Italian elderly subjects. *Br. J. Nutr.* 2007, 98, 406–415.
- [169] Carballo-Casla, A.; Ortolá, R.; García-Esquinas, E.; Oliveira, A.; Sotos-Prieto, M.; Lopes, C.; Lopez-Garcia, E.; Rodriguez-Artalejo, F. The Southern European Atlantic Diet and all-cause mortality in older adults. *BMC Med.* 2021, 19, 1–11.
- [170] Kennedy, E.T. Evidence for nutritional benefits in prolonging wellness. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 410S–414S.
- [171] Tessa, J. Physical frailty in older men: Prospective associations with diet quality and patterns. *Age Ageing* 2019, 48, 355–360.
- [172] Le Couteur, D.G. New Horizons: Dietary protein, ageing and the Okinawan ratio. *Age Ageing* 2016, 45, 443–447.
- [173] Mirzaei, H.; Suarez, J.A.; Longo, V.D. Protein and amino acid restriction, aging and disease: From yeast to humans. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014, 25, 558–566.
- [174] Willcox, D.C.; Willcox, B.J.; Hsueh, W.-C.; Suzuki, M. Genetic determinants of exceptional human longevity: Insights from the Okinawa Centenarian Study. *AGE* 2006, 28, 313–332.
- [175] Pes, G.M.; Tolu, F.; Dore, M.P.; Sechi, G.P.; Errigo, A.; Canelada, A.; Poulain, M. Male longevity in Sardinia, a review of historical sources supporting a causal link with dietary factors. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014, 69, 411–418.

- [176] Willcox, B.J.; Willcox, D.C.; Todoriki, H.; Fujiyoshi, A.; Yano, K.; He, Q.; Curb, J.D.; Suzuki, M. Caloric Restriction, the Traditional Okinawan Diet, and Healthy Aging: The Diet of the World's Longest-Lived People and Its Potential Impact on Morbidity and Life Span. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007, 1114, 434–455.
- [177] Maioli, M. Sourdough-leavened bread improves postprandial glucose and insulin plasma levels in subjects with im-paired glucose tolerance. *Acta Diabetol.* 2008, 45, 91–96.
- [178] Capurso, C.; Bellanti, F.; Buglio, A.L.; Vendemiale, G. The Mediterranean Diet Slows Down the Progression of Aging and Helps to Prevent the Onset of Frailty: A Narrative Review. *Nutrients* 2020, 12, 35.
- [179] Voelker, R. The Mediterranean Diet's Fight against Frailty. *JAMA* 2018, 319, 1971.
- [180] Bach-Faig, A.; Berry, E.M.; Lairon, D.; Reguant, J.; Trichopoulou, A.; Dernini, S.; Medina, F.X.; Battino, M.; Belahsen, R.; Miranda, G.; et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011, 14, 2274–2284.
- [181] McKeown, T. *The Role of Medicine: Dream, Mirage or Nemesis*; Blackwell: Oxford, UK, 1979.
- [182] Bunker, J.P. The role of medical care in contributing to health improvements within societies. *Int. J. Epidemiol.* 2001, 30, 1260–1263.
- [183] Borneo, R.; León, A.E. Whole grain cereals: Functional components and health benefits. *Food Funct.* 2012, 3, 110–119.

6 - FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE E COMPORTAMENTI DI VITA IN RELAZIONE ALLA LONGEVITÀ: UNO STUDIO DI RANDOMIZZAZIONE MENDELIANA

- [1] van den Berg N, Beekman M, Smith KR, Janssens A, Slagboom PE. Historical demography and longevity genetics: back to the future. *Ageing Res Rev* 2017; 38: 28–39.
- [2] van den Berg N, Rodríguez-Girondo M, van Dijk IK, et al Longevity defined as top 10% survivors and beyond is transmitted as a quantitative genetic trait. *Nat Commun* 2019; 10: 35.
- [3] Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D et al Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduc-

- tion: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121: 586-613.
- [4] Roth GA, Abate D, Abate KH et al Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736-88.
- [5] Brenn T. Survival to age 90 in men: the Tromso Study 1974-2018. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 2028.
- [6] Heir T, Erikssen J, Sandvik L. Life style and longevity among initially healthy middle-aged men: prospective cohort study. *BMC Public Health* 2013; 13: 831.
- [7] Wilhelmsen L, Svärdsudd K, Eriksson H et al Factors associated with reaching 90 years of age: a study of men born in 1913 in Gothenburg, Sweden. *Journal of Internal Medicine* 2011; 269: 441-51.
- [8] Yates LB, Djoussé L, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM. Exceptional longevity in men: modifiable factors associated with survival and function to age 90 years. *Arch Int Med* 2008; 168: 284-90.
- [9] Brandts L, van den Brandt PA. Sex-specific associations between smoking habits and reaching longevity: Netherlands Cohort Study. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18: 1249-58.
- [10] Terry DF, Pencina MJ, Vasan RS et al Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham Heart Study participants. *J Am Geriatrics Soc* 2005; 53: 1944-50.
- [11] Urtamo A, Jyväkorpi SK, Kautiainen H, Pitkälä KH, Strandberg TE. Major cardiovascular disease (CVD) risk factors in midlife and extreme longevity. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32: 299-304.
- [12] Burgess S, Thompson SG. Mendelian Randomization: Methods for Using Genetic Variants in Causal Estimation. New York: Chapman and Hall/CRC; 2015.
- [13] Joshi PK, Pirastu N, Kentistou KA et al Genome-wide meta-analysis associates HLA-DQA1/DRB1 and LPA and lifestyle factors with human longevity. *Nat Commun* 2017; 8: 910.
- [14] Deelen J, Evans DS, Arking DE et al A meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple longevity genes. *Nat Commun* 2019; 10: 3669.

- [15] Mahajan A, Taliun D, Thurner M et al Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet* 2018; 50: 1505–13.
- [16] Scott RA, Lagou V, Welch RP et al Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nat Genet* 2012; 44: 991–1005.
- [17] Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D et al Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet* 2018; 50: 1412–25.
- [18] Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S et al Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013; 45: 1274–83.
- [19] Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE et al Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in approximately 700000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 3641–9.
- [20] Liu M, Jiang Y, Wedow R et al Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nat Genet* 2019; 51: 237–44.
- [21] Walters RK, Polimanti R, Johnson EC et al Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2018; 21: 1656–69.
- [22] Zhong VW, Kuang A, Danning RD et al A genome-wide association study of bitter and sweet beverage consumption. *Hum Mol Genet* 2019; 28: 2449–57.
- [23] Klimentidis YC, Raichlen DA, Bea J et al Genome-wide association study of habitual physical activity in over 377,000 UK Biobank participants identifies multiple variants including CADM2 and APOE. *Int J Obesity* 2005; 2018: 1161–76.
- [24] Doherty A, Smith-Byrne K, Ferreira T et al GWAS identifies 14 loci for device-measured physical activity and sleep duration. *Nat Commun* 2018; 9: 5257.
- [25] Jansen PR, Watanabe K, Stringer S et al Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat Genetics* 2019; 51: 394–403.
- [26] Dashti HS, Jones SE, Wood AR et al Genome-wide association study identifies genetic loci for self-reported habitual sleep duration supported by accelerometer-derived estimates. *Nat Commun* 2019; 10: 1100.

- [27] Lee JJ, Wedow R, Okbay A et al Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nat Genet* 2018; 50: 1112–21.
- [28] Burgess S, Bowden J, Fall T, Ingelsson E, Thompson SG. Sensitivity analyses for robust causal inference from mendelian randomization analyses with multiple genetic variants. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2017; 28: 30–42.
- [29] Burgess S, Foley CN, Allara E, Staley JR, Howson JMM. A robust and efficient method for Mendelian randomization with hundreds of genetic variants. *Nat Commun* 2020; 11: 376.
- [30] Verbanck M, Chen CY, Neale B, Do R. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases. *Nat Genet* 2018; 50: 693–8.
- [31] Burgess S, Thompson SG. Multivariable Mendelian randomization: the use of pleiotropic genetic variants to estimate causal effects. *Am J Epidemiol* 2015; 181: 251–60.
- [32] FinnGen . FinnGen: Documentation of R2 release. 2020. <https://finngen.gitbook.io/documentation/v/master/>.
- [33] Burgess S. Sample size and power calculations in Mendelian randomization with a single instrumental variable and a binary outcome. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 922–9.
- [34] Yavorska OO, Burgess S. MendelianRandomization: an R package for performing Mendelian randomization analyses using summarized data. *Int J Epidemiol* 2017; 46: 1734–9.
- [35] Banack HR, Stokes A. The ‘obesity paradox’ may not be a paradox at all. *Int J Obesity* 2017; 41: 1162–3.
- [36] Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D et al Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776–786.
- [37] Sun YQ, Burgess S, Staley JR et al Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ (Clinical research ed.)* 2019; 364: 1042.
- [38] Preston SH, Stokes A. Obesity paradox: conditioning on disease enhances biases in estimating the mortality risks of obesity. *Epidemiol (Cambridge, Mass.)* 2014; 25: 454–61.

- [39] Stockwell T, Zhao J, Panwar S et al Do “moderate” drinkers have reduced mortality risk? A systematic review and meta-analysis of alcohol consumption and all-cause mortality. *J Stud Alcohol Drugs* 2016; 77: 185–98.
- [40] Lovato N, Lack L. Insomnia and mortality: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2019; 43: 71–83.
- [41] Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep* 2007; 30: 1245–53.
- [42] Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2012; 366: 1891–904.
- [43] Keeler E, Guralnik JM, Tian H, Wallace RB, Reuben DB. The impact of functional status on life expectancy in older persons. *J Gerontol* 2010; 65: 727–33.
- [44] Carter AR, Gill D, Davies NM et al Understanding the consequences of education inequality on cardiovascular disease: mendelian randomisation study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2019; 365: 1855.

7 - LA LONGEVITÀ UMANA È ASSOCIATA A MODELLI DI SONNO REGOLARI, AL MANTENIMENTO DEL SONNO A ONDE LENTE E A UN PROFILO LIPIDICO FAVOREVOLE

- [1] Anafi, R. C., Pellegrino, R., Shockley, K. R., Romer, M., Tufik, S., and Pack, A. I. (2013). Sleep is not just for the brain: transcriptional responses to sleep in peripheral tissues. *BMC Genomics* 14:362. doi: 10.1186/1471-2164-14-362
- [2] Ancoli-Israel, S. (1997). Sleep problems in older adults: putting myths to bed. *Geriatrics* 52, 20–30.
- [3] Barbieri, M., Gambardella, A., Paolisso, G., and Varricchio, M. (2008). Metabolic aspects of the extreme longevity. *Exp. Gerontol.* 43, 74–78. doi: 10.1016/j.exger.2007.06.003
- [4] Barzilai, N., Huffman, D. M., Muzumdar, R. H., and Bartke, A. (2012). The critical role of metabolic pathways in aging. *Diabetes* 61, 1315–1322. doi: 10.2337/db11-1300
- [5] Bliwise, D. L. (1993). Sleep in normal aging and dementia. *Sleep* 16, 40–81.

- [6] Boes, E., Coassin, S., Kollerits, B., Heid, I. M., and Kronenberg, F. (2009). Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review. *Exp. Gerontol.* 44, 136–160. doi: 10.1016/j.exger.2008.11.003
- [7] Buysse, D. J., Reynolds, C. F. 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., and Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 28, 193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
- [8] Campbell, I. G., and Feinberg, I. (2005). Homeostatic sleep response to naps is similar in normal elderly and young adults. *Neurobiol. Aging* 26, 135–144. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.021
- [9] Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., and Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology* 38, 232–242. doi: 10.1111/1469-8986.3820232
- [10] Chang-Quan, H., Bi-Rong, D., and Yan, Z. (2012). Association between sleep quality and cognitive impairment among Chinese nonagenarians/centenarians. *J. Clin. Neurophysiol.* 29, 250–255. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182570f2e
- [11] Cirelli, C. (2012). Brain plasticity, sleep and aging. *Gerontology* 58, 441–445. doi: 10.1159/000336149
- [12] Cole, R. J., Kripke, D. F., Gruen, W., Mullaney, D. J., and Gillin, J. C. (1992). Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep* 15, 461–469.
- [13] Cooke, J. R., and Ancoli-Israel, S. (2006). Sleep and its disorders in older adults. *Psychiatr. Clin. North Am.* 29, 1077–1093. abstract x-xi. doi: 10.1016/j.psc.2006.08.003
- [14] Cullen, P. (2000). Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am. J. Cardiol.* 86, 943–949. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01127-9
- [15] Czeisler, C. A. (2011). Impact of sleepiness and sleep deficiency on public health—utility of biomarkers. *J. Clin. Sleep Med.* 7, S6–S8. doi: 10.5664/jcsm.1340
- [16] de Souza, L., Benedito-Silva, A. A., Pires, M. L., Poyares, D., Tufik, S., and Calil, H. M. (2003). Further validation of actigraphy for sleep studies. *Sleep* 26, 81–85.
- [17] Dew, M. A., Hoch, C. C., Buysse, D. J., Monk, T. H., Begley, A. E., Houck, P. R., et al. (2003). Healthy older adults' sleep predicts all-

- cause mortality at 4 to 19 years of follow-up. *Psychosom. Med.* 65, 63-73. doi: 10.1097/01.PSY.0000039756.23250.7C
- [18] Edwards, B. A., O'Driscoll, D. M., Ali, A., Jordan, A. S., Trinder, J., and Malhotra, A. (2010). Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 31, 618-633. doi: 10.1055/s-0030-1265902
- [19] Espiritu, J. R. (2008). Aging-related sleep changes. *Clin. Geriatr. Med.* 24, 1-14. doi: 10.1016/j.cger.2007.08.007
- [20] Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- [21] Gu, D., Sautter, J., Pipkin, R., and Zeng, Y. (2010). Sociodemographic and health correlates of sleep quality and duration among very old Chinese. *Sleep* 33, 601-610.
- [22] Hachul, H., Andersen, M. L., Bittencourt, L. R., Santos-Silva, R., Conway, S. G., and Tufik, S. (2010). Does the reproductive cycle influence sleep patterns in women with sleep complaints? *Climacteric* 13, 594-603. doi: 10.3109/13697130903450147
- [23] Hoch, C. C., Reynolds, C. F. 3rd, Monk, T. H., Buysse, D. J., Yeager, A. L., Houck, P. R., et al. (1990). Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Sleep* 13, 502-511.
- [24] Horne, J. A., and Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* 4, 97-110.
- [25] Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., and Quan, S. (2007). *The AASM Manual the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- [26] Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545.
- [27] Katz, S., Ford, A. B., Moskowitz, R. W., Jackson, B. A., and Jaffe, M. W. (1963). Studies of illness in the aged. the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 185, 914-919. doi: 10.1001/jama.1963.03060120024016
- [28] Kontush, A., and Chapman, M. J. (2006). Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads

- of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol. Rev.* 58, 342–374. doi: 10.1124/pr.58.3.1
- [29] Lal, C., Strange, C., and Bachman, D. (2012). Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest* 141, 1601–1610. doi: 10.1378/chest.11-2214
- [30] Landolt, H. P., and Borbely, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clin. Neurophysiol.* 112, 369–377. doi: 10.1016/S1388-2457(00)00542-3
- [31] Levy, P., Bonsignore, M. R., and Eckel, J. (2009). Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur. Respir. J.* 34, 243–260. doi: 10.1183/09031936.00166808
- [32] Mazzotti, D. R., Guindalini, C., de Souza, A. A., Sato, J. R., Santos-Silva, R., Bittencourt, L. R., et al. (2012b). Adenosine deaminase polymorphism affects sleep EEG spectral power in a large epidemiological sample. *PLoS ONE* 7:e44154. doi: 10.1371/journal.pone.0044154
- [33] Mazzotti, D. R., Guindalini, C., Sosa, A. L., Ferri, C. P., and Tufik, S. (2012a). Prevalence and correlates for sleep complaints in older adults in low and middle income countries: a 10/66 Dementia Research Group study. *Sleep Med.* 13, 697–702. doi: 10.1016/j.sleep.2012.02.009
- [34] Mazzotti, D. R., Singulane, C. C., Ota, V. K., Rodrigues, T. P., Furu-ya, T. K., de Souza, F. J., et al. (2011). PPARalpha polymorphisms as risk factors for dyslipidemia in a Brazilian population. *Mol. Genet. Metab.* 102, 189–193. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.11.156
- [35] Morin, C. M., Belleville, G., Belanger, L., and Ivers, H. (2011). The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep* 34, 601–608.
- [36] Naidoo, N. (2009). Cellular stress/the unfolded protein response: relevance to sleep and sleep disorders. *Sleep Med. Rev.* 13, 195–204. doi: 10.1016/j.smrv.2009.01.001
- [37] Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., and Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 27, 1255–1273.
- [38] Pack, A. I., and Pien, G. W. (2011). Update on sleep and its disorders. *Annu. Rev. Med.* 62, 447–460. doi: 10.1146/annurev-med-050409-104056

- [39] Pellegrino, R., Sunaga, D. Y., Guindalini, C., Martins, R. C., Mazzotti, D. R., Wei, Z., et al. (2012). Whole blood genome-wide gene expression profile in males after prolonged wakefulness and sleep recovery. *Physiol. Genomics* 44, 1003–1012. doi: 10.1152/physiolgenomics.00058.2012
- [40] Roepke, S. K., and Ancoli-Israel, S. (2010). Sleep disorders in the elderly. *Indian J. Med. Res.* 131, 302–310.
- [41] Rosa Neto, J. C., Lira, F. S., Venancio, D. P., Cunha, C. A., Oyama, L. M., Pimentel, G. D., et al. (2010). Sleep deprivation affects inflammatory marker expression in adipose tissue. *Lipids Health Dis.* 9, 125. doi: 10.1186/1476-511X-9-125
- [42] Singh, R., Kiloung, J., Singh, S., and Sharma, D. (2008). Effect of paradoxical sleep deprivation on oxidative stress parameters in brain regions of adult and old rats. *Biogerontology* 9, 153–162. doi: 10.1007/s10522-008-9124-z
- [43] Smith, J. R., Karacan, I., and Yang, M. (1977). Ontogeny of delta activity during human sleep. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 43, 229–237. doi: 10.1016/0013-4694(77)90130-4
- [44] Tafaro, L., Cicconetti, P., Baratta, A., Brukner, N., Ettorre, E., Mari-gliano, V., et al. (2007). Sleep quality of centenarians: cognitive and survival implications. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 44(Suppl. 1), 385–389. doi: 10.1016/j.archger.2007.01.054
- [45] Taira, K., Tanaka, H., Arakawa, M., Nagahama, N., Uza, M., and Shirakawa, S. (2002). Sleep health and lifestyle of elderly people in Ogimi, a village of longevity. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 56, 243–244. doi: 10.1046/j.1440-1819.2002.01014.x
- [46] Tevy, M. F., Giebultowicz, J., Pincus, Z., Mazzocchi, G., and Vinciguerra, M. (2013). Aging signaling pathways and circadian clock-dependent metabolic derangements. *Trends Endocrinol. Metab.* 24, 229–237. doi: 10.1016/j.tem.2012.12.002
- [47] Tufik, S., Andersen, M. L., Bittencourt, L. R., and Mello, M. T. (2009). Paradoxical sleep deprivation: neurochemical, hormonal and behavioral alterations. Evidence from 30 years of research. *An. Acad. Bras. Cienc.* 81, 521–538. doi: 10.1590/S0001-37652009000300016
- [48] Van Cauter, E., Spiegel, K., Tasali, E., and Leproult, R. (2008). Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med.* 9(Suppl. 1), S23–S28. doi: 10.1016/S1389-9457(08)70013-3
- [49] Walker, A. R. (1996). Some thoughts on the influence of attitude on health and ageing. *J. R. Soc. Health* 116, 283–286.

- [50] Watt, D. (2014). "The biology of aging: implications for understanding the diseases of aging and healthcare in the 21st century," in *Handbook of Geriatric Neurology*, ed M. S. Anil Nair (Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell), 3–37.
- [51] Wauquier, A., van Sweden, B., Lagaay, A. M., Kemp, B., and Kamphuisen, H. A. (1992). Ambulatory monitoring of sleep-wakefulness patterns in healthy elderly males and females (greater than 88 years): the "Senieur" protocol. *J. Am. Geriatr. Soc.* 40, 109–114.
- [52] Yamazaki, M., Tomita, J., Takahama, K., Ueno, T., Mitsuyoshi, M., Sakamoto, E., et al. (2012). High calorie diet augments age-associated sleep impairment in *Drosophila*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 417, 812–816. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.12.041
- [53] Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., et al. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* 17, 37–49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4

8 - I FATTORI PSICO-COMPORTAMENTALI SONO RESPONSABILI DELLA LONGEVITÀ?

- [1] Baker, D. W., Wolf, M. S., Feinglass, J., Thompson, J. A., Gazmararian, J. A., and Huang, J. (2007). Health literacy and mortality among elderly persons. *Arch. Intern. Med.* 167, 1503–1509. doi: 10.1001/archinte.167.14.1503
- [2] Baltes, P. B., and Baltes, M. M. (1990). "Psychological perspectives on successful aging: the model of selective optimization with compensation," in *Successful Aging: Perspectives From the Behavioural Sciences*, eds P. B. Baltes, and M. M. Baltes, (Cambridge: Cambridge University Press).
- [3] Baltes, P. B., and Smith, P. (2003). New frontiers in the future of aging: from successful aging of the young old to the dilemmas of the fourth age. *Gerontology* 49, 123–135. doi: 10.1159/000067946
- [4] Bandura, A. (1978). The self system in reciprocal determinism. *Am. Psychol.* 33, 344–358. doi: 10.1037//0003-066x.33.4.344
- [5] Bandura, A. (1986). *Social Foundation of Thoughts and Actions*. Englewood Cliffs, CA: Prentice Hall.
- [6] Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., Wilson, R. S., Bienias, J. L., and Evans, D. A. (2004). Social resources and cognitive decline in

- a population of older african americans and whites. *Neurology* 63, 2322-2326. doi: 10.1212/01.wnl.0000147473.04043.b3
- [7] Batty, G. D., Deary, I. J., and Gottfredson, L. S. (2007). Premorbid (early life) IQ and later mortality risk: systematic review. *Ann. Epidemiol.* 17, 278-288. doi: 10.1016/j.annepidem.2006.07.010
- [8] Bearon, L. B. (1996). Successful Aging: what does the “good life” look like? the forum for family and consumer issues. *North. California S. U.* 1, 1-6.
- [9] Berkman, L. F. (1995). The role of social relations in health promotion. *Psychos. Med.* 57, 245-254. doi: 10.1097/00006842-199505000-00006
- [10] J. Birren, (ed.) (1996). *Encyclopedia of Gerontology. Aging, Age, and the Aged.* New York, NY: Pergamon Press.
- [11] Bogg, T. Y., and Roberts, B. W. (2004). Conscientiousness and health-related behaviors: a meta-analysis of the leading behavioral contributors to mortality. *Psychol. Bull.* 130, 887-919. doi: 10.1037/0033-2909.130.6.887
- [12] Bosma, H., van Boxtel, M. P., Ponds, R. W., Jelicic, M., Houx, P., Metsemakers, J., et al. (2002). Engaged lifestyle and cognitive function in middle and old-aged, non-demented persons: a reciprocal association? *Z Gerontol. Geriatr.* 35, 575-581. doi: 10.1007/s00391-002-0080-y
- [13] Bostock, S. Y., and Steptoe, A. (2012). Association between low functional health literacy and mortality in older adults: longitudinal cohort study. *BMJ* 344:e1602. doi: 10.1136/bmj.e1602
- [14] Butler, R. N., and Gleason, H. P. (1985). *Productive Aging: Enhancing Vitality in Later Life.* New York, NY: Springer Pub. Co.
- [15] Cacioppo, J. T., Berntson, G. G., Malarkey, W. B., Kiecolt-Glaser, J. K., Sheridan, J. F., Poehlmann, K. M., et al. (1998). Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hypothesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 840, 664-673. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09605.x
- [16] Calvin, C. M., Deary, I. J., Fenton, C., Roberts, B. A., Der, G., Leckenby, N., et al. (2011). Intelligence in youth and all-cause-mortality: systematic review with meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 40, 626-644. doi: 10.1093/ije/dyq190
- [17] Caprara, M. G., and Mendoza, N. M. (2019). “Promoting successful aging,” in *Cambridge Handbook of Successful Aging*, eds. Fernán-

- dez-Ballesteros, R., Robine, J.M., and Benethos, A. (New York, NY: Cambridge Press).
- [18] Carstensen, L. L., Turan, B., Scheibe, S., Ram, N., Ersner-Hersfield, H., Samanez-Larkin, G. R., et al. (2011). Emotional experience improves with age: evidence based on over 10 years of experience sampling. *Psychol. Aging* 26, 21–33. doi: 10.1037/a0021285
- [19] Cevenini, E., Cotichini, R., Stazi, M. A., Taccaceli, V., Palmas, M. G., Capri, M., et al. (2014). Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (GEnetics of Healthy Ageing). *Age* 36, 949–966. doi: 10.1007/s11357-013-9604-1
- [20] Chida, Y., and Steptoe, A. (2008). Positive psychological well-being and mortality: a quantitative review of prospective observational studies. *Psychos. Med.* 70, 741–756. doi: 10.1097/PSY.0b013e31818105ba
- [21] Christensen, K., Doblhammer, G., Rau, R., and Vaupel, J. W. (2009). Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 374, 1196–1208. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61460-4
- [22] I. J. Deary (ed.). (2009). Intelligence, health and death: the emerging field of cognitive epidemiology. *Intelligence* 37, 517–634.
- [23] Deary, I. J. (2010). Cognitive epidemiology: its rise, its current issues, and its challenges. *Pers. Individ. Dif.* 49, 337–343. doi: 10.1016/j.paid.2009.11.012
- [24] Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Penke, L., et al. (2009). Age-associated cognitive decline. *Br. Med. Bull.* 92, 135–152. doi: 10.1093/bmb/ldp033
- [25] Deary, I. J., Watson, R., and Hogston, R. A. (2003). Longitudinal cohort study of burnout and attrition in nursing students. *J. Adv. Nurs.* 43, 71–81. doi: 10.1046/j.1365-2648.2003.02674.x
- [26] Depp, C. A., and Jeste, D. V. (2006). Definitions and predictors of successful aging: a comprehensive review of larger quantitative studies. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 14, 6–20. doi: 10.1097/01.JGP.0000192501.03069.bc
- [27] Diehl, M., Hay, E. L., and Berg, K. M. (2011). The ratio between positive and negative affect and flourishing mental health across adulthood. *Aging Men. Health* 15, 882–893. doi: 10.1080/13607863.2011.569488
- [28] Erikson, E. H., Erikson, J. M., and Kivnick, H. Q. (1986). *Vital Involvement in Old Age*. New York, ny: w. W. Norton & co.

- [29] Fernández-Ballesteros, R. (2017). "Psicología y Envejecimiento: El comportamiento humano, ¿un factor causal de longevidad?," in Academia de Psicología de España. *Psicología para un mundo sostenible: Volumen I* (Madrid: Pirámide), 81–116.
- [30] Fernández-Ballesteros, R. (2019). "Successful aging and related terms," in *Cambridge Handbook of Successful Aging*, eds E. R. Fernández-Ballesteros, A. Benetos, and J. M. Robine (New York, NY: Cambridge Press).
- [31] Fernández-Ballesteros, R., Benetos, A., and Robine, J. M. (eds). (2019). *Cambridge Handbook of Successful Aging*, New York, NY: Cambridge Press.
- [32] Fernández-Ballesteros, R., and De Juan-Espinosa, M. (2000). "Socio-historical changes and intelligence gains," in *Environmental Effects on Cognitive Abilities*, eds R. J. Sternberg, and Y. E. L. Grigorenko, (Greenwich: JAI Press).
- [33] Fernández-Ballesteros, R., Molina, M. A., Schettini, R., and Santacreu, M. (2013). "The semantic network of aging well," in *Healthy Longevity. Annual Review of Gerontology and Geriatrics*, 33, 2013, eds J. M. Robine, C. Jagger, and E. M. Crimmins, (New York, NY: Springer).
- [34] Fernández-Ballesteros, R., and Staats, W. (1992). Paradigmatic behavioral assessment, treatment, and evaluation: answering the crisis in behavioral assessment. *Adv. Behav. Res. Ther.* 14, 1–29.
- [35] Fernández-Ballesteros, R., Zamarrón, M. D., Rudinger, G., Schroots, J. J., Hekkinen, E., Drusini, A., et al. (2004). Assessing competence: the european survey on aging protocol (ESAP). *Gerontology* 50, 330–347. doi: 10.1159/000079132
- [36] Fernández-Ballesteros, R., Zamarrón, M. D., Tárraga, L., Moya, R., and Iñiguez, J. (2003). Learning potential in healthy, mild cognitive impairment subjects and in alzheimer patients. *Eur. Psychol.* 8, 148–160.
- [37] Folkman, S., Lazarus, R. S., Gruen, R. J., and Delongis, A. (1986). Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms. *J. Pers. Soc. Psychol.* 50, 571–579. doi: 10.1037//0022-3514.50.3.571
- [38] Ford, S. F., Bergman, M. M., Boeing, H., Li, C., and Capewell, S. (2012). Healthy lifestyle behaviors and all-cause mortality among adults in the United States. *Prev. Med.* 55, 23–27. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.04.016

- [39] Fredrickson, B. L., and Levenson, R. W. (1998). Positive emotions speed recovery from the cardiovascular sequelae of negative emotions. *Cogn. Emot.* 12, 191–220. doi: 10.1080/026999398379718
- [40] Friedman, H. S., Tucker, J. S., Schwartz, J. E., Tomlinson-Keasey, C., Martin, L. R., Wingard, D. L. Y., et al. (1995). Psychosocial and behavioral predictors of longevity the aging and death of the “Termites”. *Am. Psycho.* 50, 69–78. doi: 10.1037//0003-066x.50.2.69
- [41] Fries, J., and Crapo, L. M. (1981). *Vitality and Aging*. New York, NY: Freeman & Co.
- [42] Fries, J. F. (1980). Aging, natural death, and the compression of morbidity. *New Engl. J. Med.* 303, 130–135. doi: 10.1056/NEJM198007173030304
- [43] Gergen, M. M., and Gergen, K. J. (2001). Positive aging: new images for a new age. *Ageing Int.* 27, 3–23. doi: 10.1007/s12126-001-1013-6
- [44] Gottfredson, L. S. (2004). Intelligence: is it the epidemiologists’ elusive “fundamental cause” of social class inequalities in health? *J. Personal. Soc. Psychol.* 86, 174–199. doi: 10.1037/0022-3514.86.1.174
- [45] Gottfredson, L. S., and Deary, I. J. (2004). Intelligence predicts health and longevity, but why? *Curr. Direct. Psychol. Sci.* 13, 1–4. doi: 10.1111/j.0963-7214.2004.01301001.x
- [46] Gottlieb, G. (1991). Experiential canalization of behavioral development: theory. *Dev. Psychol.* 27, 4–13. doi: 10.1037//0012-1649.27.1.4
- [47] Gould, R. L. (1981). *The Mismeasure of Man*. New York, NY: Norton.
- [48] Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Stehen, B., and Skoog, I. (2003). An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch. Intern. Med.* 163, 1524–1528.
- [49] Hambrick, D. Z. (2015). Research Confirms a Link Between Intelligence and Life Expectancy. Available at: <http://www.scientificamerican.com/search/?q=Research+Confirms+a+link+between+Intelligence&display=search&x=0&y=0> (accessed December 16, 2018).
- [50] Hershfield, H. E., Scheibe, S., Sims, T. L., and Carstensen, L. L. (2013). When feeling bad can be good: mixed emotions benefit physical health across adulthood. *Soc. Psychol. Personal. Sci.* 4, 54–61. doi: 10.1177/1948550612444616
- [51] Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson, R. S. Y., and Lindenberger, U. (2008). Enrichment effects on adult cognitive development. *Psychol. Sci.* 9, 1–65. doi: 10.1111/j.1539-6053.2009.01034.x

- [52] Hu, J., and Gruber, K. J. (2008). Positive and negative affect and health functioning indicators among older adults with chronic illnesses. *Issues Men. Health Nurs.* 29, 895-911. doi: 10.1080/01612840802182938
- [53] Jokela, M., Batty, D. G., Nyberg, S. T., Virtanen, M., Nabi, H., Singh-Manoux, A. Y., et al. (2013). Personality and all-cause mortality: individual-participant meta-analysis of 3,947 deaths in 76,150 adults. *Am. J. Epidemiol.* 178, 667-675. doi: 10.1093/aje/kwt170
- [54] Kern, M. L., Friedman, H. S., Martin, L. R., Reynolds, C. A. Y., and Luong, G. (2009). Conscientiousness, career success, and longevity: a lifespan analysis. *Ann. Behav. Med.* 37, 154-163. doi: 10.1007/s12160-009-9095-6
- [55] Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Winblad, B., et al. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 62, 1556-1560.
- [56] Krause, N., and Shaw, B. A. (2000). Role-specific feelings of control and mortality. *Psychol. Aging* 15, 617-626. doi: 10.1037//0882-7974.15.4.617
- [57] Levy, B. R., Slade, M. D., and Kasl, S. V. (2002a). Longitudinal benefit of positive self-perceptions of aging on functional health. *J. Gerontol.* 57B, 409-417. doi: 10.1093/geronb/57.5.P409
- [58] Levy, B. R., Slade, M. D., Kunkel, S. R., and Kasl, S. V. (2002b). Longevity increased by positive self-perceptions of aging. *J. Pers. Soc. Psychol.* 83, 261-270. doi: 10.1037//0022-3514.83.2.261
- [59] Lindahl-Jacobsen, R., and Christensen, K. (2019). "Gene-Lifestyle Interactions," in *Cambridge Handbook of Successful Aging*, eds. R. Fernández-Ballesteros, J. M. Robine, and A. Benethos (New York, NY: Cambridge Press).
- [60] Loefer, M., and Walach, H. (2012). The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality. a systematic review and meta-analysis. *Preven. Med.* 55, 163-170. doi: 10.1016/j.ypmed.2012.06.017
- [61] Martin, L. R., Friedman, H. S. Y., and Schwartz, J. E. (2007). Personality and mortality risk across the life span: the importance of conscientiousness as a biopsychosocial attribute. *Health Psychol.* 26, 428-438. doi: 10.1037/0278-6133.26.4.428
- [62] McGue, M., Skytthe, A., and Christensen, K. (2014). The nature of behavioural correlates of healthy ageing: a twin study of lifestyle

- in mid to late life. *Int. J. Epidemiol.* 43, 775–782. doi: 10.1093/ije/dyt210
- [63] Mendes de Leon, C. F., Glass, T. A., and Berkman, L.-F. (2003). Social engagement and disability in a community population of older adults. *Am. J. Epidemiol.* 157, 633–642. doi: 10.1093/aje/kwg028
 - [64] Newbury-Birch, D., and Kamali, F. (2001). Psychological stress, anxiety, depression, job satisfaction, and personality characteristics in preregistration house officers. *Postgrad Med. J.* 77, 109–111. doi: 10.1136/pmj.77.904.109
 - [65] Ong, A. D., Mroczek, D. K., and Riffin, C. (2011). The health significance of positive emotions in adulthood and later life. *Soc. Personal. Psychol. Compass* 5, 538–551. doi: 10.1111/j.1751-9004.2011.00370.x
 - [66] Ostir, G. V., Ottenbacher, K., and Markides, K. S. (2004). Onset of frailty in older adults and the protective role of positive emotion. *Psychol. Aging* 19, 402–408. doi: 10.1037/0882-7974.19.3.402
 - [67] O'Toole, B. I. (1990). Intelligence and behaviour and motor vehicle accident mortality. *Accid. Anal. Prev.* 22, 11–221.
 - [68] O'Toole, B. I. Y., and Stankov, L. (1996). Ultimate validity of psychological tests. *Pers. Individ. Differ.* 136, 99–716.
 - [69] Palmore, E. (1999). *Ageism: Negative and Positive*. New York, NY: Springer.
 - [70] Peel, N. M., McClure, R. J., and Bartlett, H. P. (2005). Behavioral determinants of health ageing. *Am. J. Prev. Med.* 28, 298–304. doi: 10.1016/j.amepre.2004.12.002
 - [71] Pressman, S. D., and Cohen, S. (2005). Does positive affect influence health? *Psychol. Bull.* 131:925. doi: 10.1037/0033-2909.131.6.925
 - [72] Pressman, S. D., Gallagher, M. W. Y., and Lopez, S. J. (2013). Is the emotion-health connection a “first-world problem”? *Psychol. Sci.* 24, 544–549. doi: 10.1177/0956797612457382
 - [73] Riley, J. C. (2005). Estimates of regional and global life expectancy, 1800–2001. *Popul. Dev. Rev.* 31, 537–543. doi: 10.1111/j.1728-4457.2005.00083.x
 - [74] Robine, J. M., and Saito. (2009). The number of Centenary in Europe. *Doc. Serv. Commun.* 21, 569–598.
 - [75] Roser, M. (2018). Life Expectancy. Available at: <https://ourworldindata.org/life-expectancy> (accessed December 16, 2018).

- [76] Rowe, J. W., and Kahn, R. L. (1987). Human aging: usual and successful. *Science* 237, 143–149. doi: 10.1126/science.3299702
- [77] Schaie, K. W. (2005a). *Developmental Influences on Adult Intelligence: the Seattle Longitudinal Study*. New York, NY: Oxford University Press.
- [78] Schaie, K. W. (2005b). What can we learn from longitudinal studies of adult development? *Res. Hum. Dev.* 2, 133–158. doi: 10.1207/s15427617rhd0203_4
- [79] Schroder, H., Reschke, K., Gärtner, A., Kaczmarek, L., Sek, H., Ziarko, M., et al. (2011). Psychosocial coping resources and health among Germans and Poles. *Pol. Psychol. Bull.* 42:114. doi: 10.2478/v10059-011-0016-8
- [80] Skinner, E. A. (1996). A guide to constructs of control. *J. Pers. Soc. Psychol.* 71, 549–570. doi: 10.1037/0022-3514.71.3.549
- [81] Skytthea, A., Valensinb, S., and Jeunea, B. (2011). Design, recruitment, logistics, and data management of the GEHA (genetics of healthy ageing) project. *Exp. Gerontol.* 46, 934–945. doi: 10.1016/j.exger.2011.08.005
- [82] Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Kemper, S. J., Nanayakkara, N., and Mortimer, J. A. (1999). “Linguistic ability in early life and longevity: findings from the nun study,” in *The Paradoxes of Longevity: Research and Perspectives in Longevity*, eds J. M. Robine, B. Forette, C. Franceschi, and M. Allard (Berlin, Heidelberg: Springer), 103–113.
- [83] Snowdon, D. A., Kemper, S. J., Mortimer, J. A., Greiner, L. H., Wekstein, D. R., and Markesbery, W. R. (1996). Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer’s disease in late life: findings from the nun study. *JAMA* 275, 528–532.
- [84] Staats, A. W. (1975). *Social Behaviorism*. Homewood, Ill: Dorsey Press.
- [85] Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8, 448–460.
- [86] Terman, L. M., and Oden, M. H. (1947). *Genetic Studies of Genius: the Gifted Child Grows up*. Stanford, CA: Stanford University Press.
- [87] Vaupel, J. W. (1997). The remarkable improvements in survival at older ages. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 352, 1799–1804. doi: 10.1098/rstb.1997.0164
- [88] Vaupel, W., Carey, J. R., Christensen, K., Johnson, T. E., Yashin, A. I., Holm, N. V., et al. (1998). Biodemographic trajectories of longevity. *Science* 280, 855–860. doi: 10.1126/science.280.5365.855

- [89] Watson, D., and Clark, L. A. (1984). Negative affectivity: the disposition to experience negative aversive emotional states. *Psychol. Bull.* 96, 465-490.
- [90] Watson, D., and Clark, L. A. (1992). On traits and temperament: general and specific factors of emotional experience and their relation to the five-factor model: issues and applications. *J. Pers.* 60, 441-476.
- [91] WHO (1997). WHOQOL: Measuring Quality of Life. Geneva: World Health Organization.
- [92] WHO (2002/2012). Active Ageing. A Policy Framework. Geneva: World Health Organization.
- [93] WHO (2015/2018). World Report on Ageing and Health. Geneva: World Health Organization.
- [94] Wilson, R. S., Krueger, K. R., Gu, L., Bienias, J. L., Mendes, de Leon, C. F., et al. (2005). Neuroticism, extraversion, and mortality in a defined population of older persons. *Psychos. Med.* 67, 841-845. doi: 10.1097/01.psy.0000190615.20656.83
- [95] Wilson, R. S., Mendes, Cf, and Bienias, J. L., and Da. (2004). Personality and mortality in old age. *J. Gerontol.* 59B, 110-116.
- [96] Zunzunegui, M. V., Alvarado, B. E., Del Ser, T., and Otero, A. (2003). Social networks, social integration, and social engagement determine cognitive decline in community-dwelling Spanish older adults. *J. Gerontol.* 58B, S93-S10.
- [97] Zunzunegui, M. V., Rodriguez-Laso, A., Otero, A., Pluijm, S. M. F., Nikula, S., Blumstein, J., et al. (2005). Disability and social ties: comparative findings of the CLESA study. *Eur. J. Ageing* 2, 40-48. doi: 10.1007/s10433-005-0021-x

9 - LA ZONA BLU SARDA È LA NUOVA SHANGRI-LA PER LA SALUTE MENTALE? EVIDENZE SUI SINTOMI DEPRESSIVI E I LORO CORRELATI NEL CORSO DELLA VITA TARDO-ADULTA

- [1] WHO (2020) Healthy ageing and the sustainable development goals. <https://www.who.int/ageing/sdgs/en/>. Accessed 5 Aug 2020
- [2] Baltes PB, Baltes MM (1990) Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In: Baltes PB, Baltes MM (eds) *Successful aging*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 1-34

- [3] Gu D, Feng Q, Sautter JM et al (2017) Concordance and discordance of self-rated and researcher-measured successful aging: Subtypes and associated factors. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 72:214–227. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw143>
- [4] Golja K, Daughert AM, Kavcic V (2020) Cognitive reserve and depression predict subjective reports of successful aging. *Arch Gerontol Geriatr* 90:104137. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104137>
- [5] Poulain M, Herm A, Pes GM (2013) The blue zones: areas of exceptional longevity around the world. *Vienna Year Popul Res* 11:87–108
- [6] Poulain M, Buettner D, Pes GM (2020) Blue Zones. In: Rattan S (ed) *Encyclopedia of biomedical gerontology*. Academic Press, pp 296–305
- [7] Poulain M, Pes G, Grasland C et al (2004) Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study. *Exp Gerontol* 39:1423–1429. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.06.016>
- [8] Heatherington T (1999) Street tactics: catholic ritual and the senses of the past in Central Sardinia. *Ethnology* 38:315–334
- [9] Pes GM, Tolu F, Dore MP et al (2015) Male longevity in Sardinia, a review of historical sources supporting a causal link with dietary factors. *Eur J of Clin Nutr* 69:411–418. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.230>
- [10] Hilton J (1933) *Lost horizon*. William Morrow
- [11] Fastame MC, Penna MP, Hitchcott PK (2015) Mental health in late adulthood: what can preserve it? *Appl Res Qual Life* 10:459–471. <https://doi.org/10.1007/s11482-014-9323-5>
- [12] Fastame MC, Ruiiu M, Mulas I (2021) Mental health and religiosity in the sardinian blue zone: life satisfaction and optimism for aging well. *J Relig Health* 60:2462. <https://doi.org/10.1007/s10943-021-01261-2>
- [13] Van den Berg AE, van Winsum-Westra M, De Vries S et al (2010) Allotment gardening and health: a comparative survey among allotment gardeners and their neighbors without an allotment. *Environ Health* 9:74. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-74>
- [14] Gopinath B, Kifley A, Flood VM et al (2018) Physical activity as a determinant of successful aging over ten years. *Sci Rep* 8:10522. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28526-3>

- [15] Cheng ST (2016) Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Curr Psychiatry Rep* 18:85. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
- [16] Fastame MC, Hitchcott PK, Penna MP (2018) The impact of leisure on mental health of Sardinian elderly from the 'blue zone': evidence for ageing well. *Aging Clin Exp Res* 30:169-180. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0768-x>
- [17] Fastame MC, Mulas I, Pau P (2021) Mental health and motor efficiency of older adults living in the Sardinia's Blue Zone: a follow-up study. *Int Psychogeriatr* 33:1277-1288. <https://doi.org/10.1017/S1041610220001659>
- [18] Pes GM, Tolu F, Poulain M et al (2013) Lifestyle and nutrition related to male longevity in Sardinia: an ecological study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23:212-219. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.05.004>
- [19] Boehm JK, Soo J, Zevon ES et al (2018) Longitudinal associations between psychological well-being and the consumption of fruits and vegetables. *Health Psychol* 37:959-967. <https://doi.org/10.1037/hea0000643>
- [20] Masana MF, Haro JM, Mariolis A et al (2018) Mediterranean diet and depression among older individuals: the multinational MEDIS study. *Exp Gerontol* 110:67-72. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.05.012>
- [21] Gopinath B, Flood VM, Burlutsky G et al (2016) Association between carbohydrate nutrition and prevalence of depressive symptoms in older adults. *Br J Nutr* 116:2109-2114. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004311>
- [22] Radloff LS (1977) The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1:385-401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- [23] Fastame MC, Manca C, Penna MP et al (2019) Numeracy skills and self-reported mental health in people aging well. *Psychiatr Q* 90:629-635. <https://doi.org/10.1007/s11126-019-09655-y>
- [24] Fastame MC, Melis S (2020) Numeracy skills, cognitive reserve, and psychological well-being: what relationship in late adult lifespan? *Behav Sci* 10:176. <https://doi.org/10.3390/bs10110176>
- [25] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the cli-

- nician. *J Psychiatr Res* 12:189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- [26] Magni E, Binetti G, Bianchetti A et al (1996) Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *Eur J Neurol* 3:198–202. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1996.tb00423.x>
- [27] Fava GA (1983) Assessing depressive symptoms across cultures: Italian validation of the CES-D self-rating scale. *J Clin Psychol* 39:249–251. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(198303\)39:2<249::AID-JCLP2270390218\[3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-4679(198303)39:2<249::AID-JCLP2270390218[3.0.CO;2-Y)
- [28] Fastame MC, Hitchcott PK, Penna MP (2017) Does social desirability influence psychological well-being: perceived physical health and religiosity of Italian elders? A developmental approach. *Aging Ment Health* 21:348–353. <https://doi.org/10.1080/13607863.2015.1074162>
- [29] Brysbaert M (2019) How many participants do we have to include in properly powered experiments? A tutorial of power analysis with reference tables. *J Cogn* 2:1–38. <https://doi.org/10.5334/joc.72>
- [30] Faul F, Erdfelder E, Lang AG et al (2007) G* Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 39:175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- [31] Pallant G (2016) SPSS survival manual: a step by step guide to data analysis using IBM SPSS. Routledge
- [32] Morton RW, Murphy KT, McKellar SR et al (2018) A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med* 52:376–384. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097608>
- [33] Wansink B, Cheney MM, Chan N (2003) Exploring comfort food preferences across age and gender. *Physiol Behav* 79:739–747. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00203-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00203-8)
- [34] Cohen J (1998) Statistical power analysis for the behavioral sciences, 2nd edn. Lawrence Erlbaum Associates
- [35] Killen A, Macaskill A (2015) Using a gratitude intervention to enhance well-being in older adults. *J Happiness Stud* 16:947–964. <https://doi.org/10.1007/s10902-014-9542-3>
- [36] Taekema DG, Gussekloo J, Maier AB et al (2010) Handgrip strength as a predictor of functional, psychological and social health. A pro-

- spective population-based study among the oldest old. *Age Ageing* 39:331–337. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq022>
- [37] Loretto L, Nivoli A, Bellizzi S et al (2021) Geospatial clustering of suicide mortality in Sardinia. *Curr Psychol*. <https://doi.org/10.1007/s12144-021-02448-2>
- [38] Azcueta R, Pinna M, Manchia M et al (2021) Suicidal risks in rural versus urban populations in Sardinia. *J Affect Disord* 295:1449–1455. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.024>
- [39] Hitchcott PK, Fastame MC, Ferrai J et al (2017) Psychological well-being in Italian families: an exploratory approach to the study of mental health across the adult life span in the Blue Zone. *Eur J Psychol* 13:441–454. <https://doi.org/10.5964/ejop.v13i3.1416>

10 - EVOLUZIONE DEI MODELLI DIETETICI ATTRAVERSO LA TRANSIZIONE NUTRIZIONALE NELLA ZONA BLU DELLA SARDEGNA E L'ASSOCIAZIONE CON GLI INDICATORI DI SALUTE NEGLI ANZIANI

- [1] Prince, M.J.; Wu, F.; Guo, Y.; Gutierrez Robledo, L.M.; O'Donnell, M.; Sullivan, R.; Yusuf, S. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015, 385, 549–562.
- [2] World Population Ageing 2019 Highlights; United Nations: New York, NY, USA, 2019.
- [3] Dowd, J.B.; Andriano, L.; Brazel, D.M.; Rotondi, V.; Block, P.; Ding, X.; Liu, Y.; Mills, M.C. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2020, 117, 9696–9698. CrossRef [PubMed]
- [4] Ettinger, W.H., Jr.; Fried, L.P.; Harris, T.; Shemanski, L.; Schulz, R.; Robbins, J. Self-reported causes of physical disability in older people: The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1994, 42, 1035–1044.
- [5] Fontana, L.; Partridge, L. Promoting health and longevity through diet: From model organisms to humans. *Cell* 2015, 161, 106–118.
- [6] Trichopoulou, A.; Kouris-Blazos, A.; Wahlqvist, M.L.; Gnardellis, C.; Lagiou, P.; Polychronopoulos, E.; Vassilakou, T.; Lipworth, L.;

- Trichopoulos, D. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995, 311, 1457–1460.
- [7] León-Muñoz, L.M.; García-Esquinas, E.; López-García, E.; Banegas, J.R.; Rodríguez-Artalejo, F. Major dietary patterns and risk of frailty in older adults: A prospective cohort study. *BMC Med.* 2015, 13, 11.
- [8] Trichopoulou, A.; Vasilopoulou, E. Mediterranean diet and longevity. *Br. J. Nutr.* 2000, 84 (Suppl. 2), S205–S209.
- [9] Willett, W.C.; Sacks, F.; Trichopoulou, A.; Drescher, G.; Ferro-Luzzi, A.; Helsing, E.; Trichopoulos, D. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995, 61 (Suppl. 6), S1402–S1406.
- [10] Trajkovska Petkoska, A.; Trajkovska-Broach, A. Mediterranean diet: A nutrient-packed diet and a healthy lifestyle for a sustainable world. *J. Sci. Food. Agric.* 2020.
- [11] Mantzioris, E.; Villani, A. Translation of a Mediterranean-style diet into the Australian dietary guidelines: A nutritional, ecological and environmental perspective. *Nutrients* 2019, 11, 2507.
- [12] Appel, L.J. Dietary patterns and longevity: Expanding the blue zones. *Circulation* 2008, 118, 214–215.
- [13] Poulain, M.; Pes, G.M.; Grasland, C.; Carru, C.; Ferrucci, L.; Baggio, G.; Franceschi, C.; Deiana, L. Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: The AKEA study. *Exp. Gerontol.* 2004, 39, 1423–1429.
- [14] Poulain, M.; Pes, G.; Salaris, L. A population where men live as long as women: Villagrande Strisaili Sardinia. *J. Aging Res.* 2011, 2011, 153756.
- [15] Poulain, M.; Herm, A.; Pes, G.M. The blue zones: Areas of exceptional longevity around the world. *Vienna Yearb. Popul. Res.* 2013, 11, 83–102.
- [16] Cavalli-Sforza, L.L.; Menotti, P.; Piazza, A. *The History and Geography of Human Genes*; Princeton University: Princeton, NJ, USA, 1994.
- [17] Caselli, G.; Pozzi, L.; Vaupel, J.W.; Deiana, L.; Pes, G.; Carru, C.; Franceschi, C.; Baggio, G. Family clustering in Sardinian longevity: A genealogical approach. *Exp. Gerontol.* 2006, 41, 727–736.
- [18] Vona, G. The peopling of Sardinia (Italy): History and effects. *Int. J. Anthropol.* 1997, 12, 71–87.
- [19] Poulain, M. Individual longevity versus population longevity. In *Centenarians: An Example of Positive Biology*; Caruso, C., Ed.; Springer Nature: Cham, Switzerland, 2019.

- [20] Popkin, B.M. Understanding the nutrition transition. *Urban Health Newsl.* 1996, 30, 3–19.
- [21] Bodirsky, B.L.; Dietrich, P.; Martinelli, E.; Stenstad, A.; Pradhan, P.; Gabrysch, S.; Mishra, A.; Weindl, I.; Le Mouél, C.; Rolinski, S.; et al. The ongoing nutrition transition thwarts long-term targets for food security, public health and environmental protection. *Sci. Rep.* 2020, 10, 19778.
- [22] Popkin, B.M. Technology, transport, globalization and the nutrition transition food policy. *Food Policy* 2006, 31, 554–569.
- [23] Buettner, D.; Skemp, S. Blue Zones: Lessons from the world's longest lived. *Am. J. Lifestyle Med.* 2016, 5, 318–321.
- [24] Nieddu, A.; Vindas, L.; Errigo, A.; Vindas, J.; Pes, G.M.; Dore, M.P. Dietary habits, anthropometric features and daily performance in two independent long-lived populations from Nicoya Peninsula (Costa Rica) and Ogliastra (Sardinia). *Nutrients* 2020, 6, 1621.
- [25] Tessier, S.; Gerber, M. Comparison between Sardinia and Malta: The Mediterranean diet revisited. *Appetite* 2005, 45, 121–126.
- [26] Tessier, S.; Gerber, M. Factors determining the nutrition transition in two Mediterranean islands: Sardinia and Malta. *Public Health Nutr.* 2005, 8, 1286–1292.
- [27] Pes, G.M.; Tolu, F.; Dore, M.P.; Sechi, G.P.; Errigo, A.; Canelada, A.; Poulain, M. Male longevity in Sardinia, a review of historical sources supporting a causal link with dietary factors. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015, 69, 411–418. CrossRef]
- [28] Salinari, G.; Ruii, G. The effect of disease burden on the speed of aging: An analysis of the Sardinian mortality transition. *Genus* 2018, 1, 9.
- [29] Pes, G.M.; Errigo, A.; Tedde, P.; Dore, M.P. Sociodemographic, clinical and functional profile of nonagenarians from two areas of Sardinia characterized by distinct longevity levels. *Rejuvenation Res.* 2020, 4, 341–348.
- [30] Norton, K.; Whittingham, N.; Carter, L.; Kerr, D.; Gore, C.; Marfell-Jones, M. Measurement Techniques in Anthropometry. *Anthropometrica* 1996, 1, 25–76.
- [31] World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1995.

- [32] Wang, J.; Thornton, J.C.; Kolesnik, S.; Pierson, R.N. Anthropometry in body composition: An overview. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000, 904, 317–326.
- [33] Linn, B.S.; Linn, M.W.; Gurel, L. Cumulative illness rating scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1968, 16, 622–626.
- [34] Vischer, A.S.; Burkard, T. Principles of blood pressure measurement—Current techniques; office vs ambulatory blood pressure measurement. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017, 956, 85–96.
- [35] Whelton, P.K.; Carey, R.M.; Aronow, W.S.; Casey, D.E.; Collins, K.J.; Dennison Himmelfarb, C.; DePalma, S.M.; Gidding, S.; Jamerson, K.A.; Jones, D.W.; et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 71, e127–e248.
- [36] Idler, E.L.; Benyamini, Y. Self-rated health and mortality: A review of twenty-seven community studies. *J. Health. Soc. Behav.* 1997, 38, 21–37.
- [37] Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975, 12, 189–198.
- [38] Molloy, D.W.; Standish, T.I. A guide to the standardized minimental state examination. *Int. Psychogeriatr.* 1997, 9 (Suppl. 1), 87–94.
- [39] Yesavage, J.A.; Brink, T.L.; Rose, T.L.; Lum, O.; Huang, V.; Adey, M.; Leirer, V.O. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* 1982–1983, 17, 37–49.
- [40] Sheikh, J.I.; Yesavage, J.A. 9/Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clin. Gerontol.* 1986, 5, 165–173.
- [41] Guralnik, J.M.; Simonsick, E.M.; Ferrucci, L.; Glynn, R.J.; Berkman, L.F.; Blazer, D.G.; Scherr, P.A.; Wallace, R.B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J. Gerontol.* 1994, 49, M85–M94.
- [42] Cohen, J. A power primer. *Psychol. Bull.* 1992, 112, 155–159.
- [43] Bujang, M.A.; Baharum, N. Sample Size Guideline for Correlation Analysis. *WJSS* 2016, 3, 37–46.

- [44] Brotzu, G. Food conditions. In Proceedings of the International Congress for the Study of the Problem of Underdeveloped Areas, Milan, Italy, 10-15 October 1954.
- [45] Willcox, D.C.; Willcox, B.J.; Hsueh, W.C.; Suzuki, M. Genetic determinants of exceptional human longevity: Insights from the Okinawa centenarian study. *Age* 2006, 4, 313–332.
- [46] Cengarle, L.; Tilloca, G.; Carta, A.; Manca, R. Study on some nutritional parameters of cold meat and salami from Sardinia and Corsica. *Chemistry* 2001, 30, 133–143.
- [47] Bouvard, V.; Loomis, D.; Guyton, K.Z.; Loomis, D.; Guyton, K.Z.; Grosse, Y.; Ghissassi, F.E.; Benbrahim-Tallaa, L.; Guha, N.; Mattock, H.; et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015, 16, 1599–1600.
- [48] Pes, G.M.; Fanciulli, G.; Delitala, A.P.; Piana, A.F.; Dore, M.P. Spatial association between gastric cancer mortality and goiter in sardinia. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2021, 1, 105–110.
- [49] Dore, M.P.; Sepulveda, A.R.; El-Zimaity, H.; Yamaoka, Y.; Osato, M.S.; Mototsugu, K.; Nieddu, A.M.; Realdi, G.; Graham, D.Y. Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep-implications for transmission to humans. *Am. J. Gastroenterol.* 2001, 5, 1396–1401.
- [50] Dore, M.P.; Bilotta, M.; Vaira, D.; Manca, A.; Massarelli, G.; Leandro, G.; Atzei, A.; Pisanu, G.; Graham, D.Y.; Realdi, G. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. *Dig. Dis. Sci.* 1999, 6, 1161–1164.
- [51] Bernstein, D.M.; Pernat, N.L.M.; Loftus, E.F. The false memory diet: False memories alter food preferences. In *Handbook of Behaviour, Food and Nutrition*; UC Irvine School of Law Research Paper No. 2011-34; Preedy, V.R., Watson, R.R., Martin, C.R., Eds.; Springer: New York, NY, USA, 2011; pp. 1645–1663.
- [52] Garcia-Closas, R.; Berenguer, A.; González, C.A. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. *Public Health Nutr.* 2006, 1, 53–60.
- [53] Peretti, G. Rapporti tra alimentazione e caratteri antropometrici. Studio statistico-biometrico in Sardegna. *Quad. Nutr.* 1943, 9, 69–130.
- [54] Cuesta-Triana, F.; Verdejo-Bravo, C.; Fernández-Pérez, C.; Martín-Sánchez, F.J. Effect of milk and other dairy products on the risk of frailty, sarcopenia, and cognitive performance decline in the elderly: A systematic review. *Adv. Nutr.* 2019, 10 (Suppl. 2), S105–S119.

- [55] Larsson, S.C.; Orsini, N. Red meat and processed meat consumption and all-cause mortality: A meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2014, 179, 282–289.
- [56] Marangoni, F.; Corsello, G.; Cricelli, C.; Ferrara, N.; Ghiselli, A.; Lucchin, L.; Poli, A. Role of poultry meat in a balanced diet aimed at maintaining health and wellbeing: An Italian consensus document. *Food. Nutr. Res.* 2015, 59, 2760.

11 - NUTRIGERONTOLOGIA: UNA CHIAVE PER OTTENERE UN INVECCHIAMENTO E UNA LONGEVITÀ DI SUCCESSO

- [1] Verburgh K. Nutrigerontology: why we need a new scientific discipline to develop diets and guidelines to reduce the risk of aging-related diseases. *Aging Cell.* 2015;14(1):17–24. doi:10.1111/accel.12284.
- [2] Avery P, Barzilai N, Benetos A, Bilianou H, Capri M, Caruso C, Franceschi C, Katsiki N, Mikhailidis DP, Panotopoulos G, Sikora E, Tzanetakou IP, Kolovou G. Ageing, longevity, exceptional longevity and related genetic and non genetics markers: panel statement. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(5):659–61.
- [3] Kolovou G, Barzilai N, Caruso C, Sikora E, Capri M, Tzanetakou IP, Bilianou H, Avery P, Katsiki N, Panotopoulos G, Franceschi C, Benetos A, Mikhailidis DP. The challenges in moving from ageing to successful longevity. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(5):662–73.
- [4] Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell.* 2015;161:106–18. doi:10.1016/j.cell.2015.02.020.
- [5] Santoro A, Pini E, Scurti M, Palmas G, Berendsen A, Brzozowska A, Pietruszka B, Szczecinska A, Cano N, Meunier N, de Groot CP, Feskens E, Fairweather-Tait S, Salvioli S, Capri M, Brigidi P, Franceschi C; NU-AGE Consortium. Combating inflammaging through a Mediterranean whole diet approach: the NU-AGE project's conceptual framework and design. *Mech Ageing Dev.* 2014;136–137:3–13. doi:10.1016/j.mad.2013.12.001.
- [6] Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science.* 2010;328(5976):321–6. doi:10.1126/science.1172539.
- [7] Longo VD, Antebi A, Bartke A, Barzilai N, Brown-Borg HM, Caruso C, Curiel TJ, de Cabo R, Franceschi C, Gems D, Ingram DK, John-

- son TE, Kennedy BK, Kenyon C, Klein S, Kopchick JJ, Lepperdinger G, Madeo F, Mirisola MG, Mitchell JR, Passarino G, Rudolph KL, Sedivy JM, Shadel GS, Sinclair DA, Spindler SR, Suh Y, Vijg J, Vin-
ciguerra M, Fontana L. Interventions to Slow Aging in Humans: Are
We Ready? *Aging Cell*. 2015;14(4):497–510. doi:10.1111/accel.12338.
- [8] Vasto S, Buscemi S, Barera A, Di Carlo M, Accardi G, Caruso C.
Mediterranean diet and healthy ageing: a Sicilian perspective. *Geron-
tology*. 2014;60(6):508–18. doi:10.1159/000363060.
- [9] Accardi G, Aiello A, Gargano V, Gambino CM, Caracappa S, Ma-
rineo S, Vesco G, Carru C, Zinellu A, Zarcone M, Caruso C, Can-
dore G. Nutraceutical effects of table green olives: a pilot study with
Nocellara del Belice olives. *Immun Ageing*. 2016;13:11. doi:10.1186/
s12979-016-0067-y.
- [10] Accardi G, Aiello A, Gambino CM, Virruso C, Caruso C, Candore
G. Mediterranean nutraceutical foods: Strategy to improve vascu-
lar ageing. *Mech Ageing Dev*. 2016 (16)30011–2. doi: 10.1016/j.
mad.2016.02.007. [Epub ahead of print]
- [11] Vasto S, Barera A, Rizzo C, Di Carlo M, Caruso C, Panotopoulos
G. Mediterranean diet and longevity: an example of nutraceuticals?
Curr Vasc Pharmacol. 2014;12(5):735–8.
- [12] Gupta S, Chauhan D, Mehla K, Sood P, Nair A. An overview of nu-
traceuticals: current scenario. *J Basic Clin Pharm*. 2010;1(2):55–62.
- [13] Calabrese EJ, Iavicoli I, Calabrese V. Hormesis: its impact on
medicine and health. *Hum Exp Toxicol*. 2013;32(2):120–52.
doi:10.1177/0960327112455069.
- [14] Chirumbolo S. Possible role of NF- κ B in hormesis during ageing.
Biogerontology. 2012;13(6):637–46. doi:10.1007/s10522-012-9402-7.
- [15] Zhang C, Lin G, Wan W, Li X, Zeng B, Yang B, Huang C. Resvera-
trol, a polyphenol phytoalexin, protects cardiomyocytes against ano-
xia/reoxygenation injury via the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int
J Mol Med*. 2012;29:557–63.
- [16] Aiello A, Dara Guccione G, Accardi G, Caruso C. What olive oil
for healthy ageing? *Maturitas*. 2015;80(2):117–8. doi:10.1016/j.matu-
ritas.2014.10.016.
- [17] Virruso C, Accardi G, Colonna-Romano G, Candore G, Vasto S,
Caruso C. Nutraceutical properties of extra-virgin olive oil: a natural
remedy for age-related disease? *Rejuvenation Res*. 2014;17(2):217–20.
doi:10.1089/rej.2013.1532.

- [18] Zheng A, Li H, Cao K, Xu J, Zou X, Li Y, Chen C, Liu J, Feng Z. Maternal hydroxytyrosol administration improves neurogenesis and cognitive function in prenatally stressed offspring. *J Nutr Biochem.* 2015;26(2):190–9.
- [19] European Community. Council Regulation No. 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk, to children's development, health. *Off J Eur Union.* 2012;L136:1–40.
- [20] Passarino G, De Rango F, Montesanto A. Human longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. *Immun Ageing.* 13:12.
- [21] Barera A, Buscemi S, Monastero R, Caruso C, Caldarella R, Ciaccio M, Vasto S. β -Glucans: ex vivo inflammatory and oxidative stress results after pasta intake. *Immun Ageing.* 13:14.
- [22] Carruba G, Cocciadiferro L, Di Cristina A, Granata OM, Dolcemascolo C, Campisi I, Zarcone M, Cinquegrani M, Traina A. Nutrition, aging and cancer: lessons from dietary intervention studies. *Immun Ageing.* 13:13.
- [23] Davinelli S, Maes M, Corbi G, Zarrelli A, Willcox DC, Scapagnini G. Dietary Phytochemicals and Neuro-inflammation: From Mechanistic Insights to Translational Challenges. *Immun Ageing.* 13:16.
- [24] Pae M, Meydani SN, Wu D. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. *Aging Dis.* 2012;3(1):91–129.
- [25] Albers R, Bourdet-Sicard R, Braun D, Calder PC, Herz U, Lambert C, Lenoir-Wijnkoop I, Méheust A, Ouwehand A, Phothirath P, Sako T, Salminen S, Siemensma A, van Loveren H, Sack U. Monitoring immune modulation by nutrition in the general population: identifying and substantiating effects on human health. *Br J Nutr.* 2013;110:S1–30.
- [26] Navas-Carretero S, Martinez JA. Cause-effect relationships in nutritional intervention studies for health claims substantiation: guidance for trial design. *Int J Food Sci Nutr.* 2015;66 Suppl 1:S53–61.

12 - INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER LA RICERCA SULL'INVECCHIAMENTO E LA LONGEVITÀ: RECENTI PROGRESSI E PROSPETTIVE

- [1] Akkus et al.: Deep learning for brain MRI segmentation: state of the art and future directions. *J. Digit. Imaging,* 30 (2017), pp. 449-459

- [2] Alaimo et al.: Recommendation techniques for drug-Target interaction prediction and drug repositioning. *Methods in Molecular Biology* (2016), pp. 441-462
- [3] Alexander et al.: Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 14 (2017), pp. 356-365
- [4] Aliper et al.: Deep learning applications for predicting pharmacological properties of drugs and drug repurposing using transcriptomic data. *Mol. Pharm.*, 13 (2016), pp. 2524-2530
- [5] Altmann et al.: Permutation importance: a corrected feature importance measure. *Bioinformatics*, 26 (2010), pp. 1340-1347
- [6] Altman: An introduction to kernel and nearest-neighbor nonparametric regression. *Am. Stat.*, 46 (1992), pp. 175-185
- [7] Arita et al.: Mitochondrial localization of catalase provides optimal protection from H₂O₂-induced cell death in lung epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 290 (2006), pp. L978-86
- [8] Artemov et al.: A method for predicting target drug efficiency in cancer based on the analysis of signaling pathway activation. *Oncotarget*, 6 (2015), pp. 29347-29356
- [9] Arulkumaran et al.: Deep reinforcement learning: a brief survey. *IEEE Signal Process. Mag.*, 34 (2017), pp. 26-38
- [10] Ayyadevara and Kishore Ayyadevara: Gradient boosting machine. *Pro Machine Learning Algorithms* (2018), pp. 117-134
- [11] Badrinarayanan et al.: SegNet: a deep convolutional encoder-decoder architecture for image segmentation. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 39 (2017), pp. 2481-2495
- [12] Bai et al.: Overexpression of catalase in cytosolic or mitochondrial compartment protects HepG2 cells against oxidative injury. *J. Biol. Chem.*, 274 (1999), pp. 26217-26224
- [13] Bär et al.: Telomerase gene therapy rescues telomere length, bone marrow aplasia, and survival in mice with aplastic anemia. *Blood*, 127 (2016), pp. 1770-1779
- [14] Bektas et al.: Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J. Leukoc. Biol.*, 102 (2017), pp. 977-988
- [15] Bellavista and Franceschi: Neuroimmune system: aging. *Encyclopedia of Neuroscience* (2009), pp. 471-476

- [16] Bennett et al.: Cell-free DNA and next-generation sequencing in the service of personalized medicine for lung cancer. *Oncotarget*, 7 (2016), pp. 71013-71035
- [17] Bermudez et al.: Accurate Age Estimation in a Pediatric Population Using Deep Learning on T1-weighted MRI Structural Features. (2017)
- [18] Bjerrum and Threlfall: Molecular Generation with Recurrent Neural Networks (RNNs). *arXiv Preprint arXiv:1705.04612*. (2017)
- [19] Bobrov et al.: PhotoAgeClock: deep learning algorithms for development of non-invasive visual biomarkers of aging. *Aging (Albany NY)* (Nov) (2018), 10.18632/aging.101629
- [20] Boccardi and Herbig: Telomerase gene therapy: a novel approach to combat aging. *EMBO Mol. Med.*, 4 (2012), pp. 685-687
- [21] Bolotin et al.: Antigen receptor repertoire profiling from RNA-seq data. *Nat. Biotechnol.*, 35 (2017), pp. 908-911
- [22] Breiman: Random forest. *Mach. Learn.*, 45 (1) (2001), pp. 5-32
- [23] Budovsky et al.: LongevityMap: a database of human genetic variants associated with longevity. *Trends Genet.*, 29 (2013), pp. 559-560
- [24] Bulati et al.: B cells and immunosenescence: a focus on IgG+IgD-CD27- (DN) B cells in aged humans. *Ageing Res. Rev.*, 10 (2011), pp. 274-284
- [25] Capper et al.: DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*, 555 (2018), pp. 469-474
- [26] Ching et al.: Opportunities and obstacles for deep learning in biology and medicine. *J. R. Soc. Interface*, 15 (2018), 10.1098/rsif.2017.0387
- [27] Chollet: Xception: deep learning with depthwise separable convolutions. *2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* (2017), 10.1109/cvpr.2017.195
- [28] Cohen et al.: Deep biomarkers of aging are population-dependent. *Aging*, 8 (2016), pp. 2253-2255
- [29] Cole et al.: Predicting Brain Age with Deep Learning from Raw Imaging Data Results in a Reliable and Heritable Biomarker. *arXiv:1612.02572 [stat.ML]*. (2016)
- [30] Cortes and Vapnik: Support-vector networks. *Mach. Learn.*, 20 (1995), pp. 273-297
- [31] Dai et al.: Highly efficient direct conversion of human fibroblasts to neuronal cells by chemical compounds. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 56 (2015), pp. 166-170

- [32] Dalton: Signaling networks in human pluripotent stem cells. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 25 (2013), pp. 241-246
- [33] Daniel et al.: Converting cell fates: generating hematopoietic stem cells de novo via transcription factor reprogramming. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1370 (2016), pp. 24-35
- [34] Deca and Koene: Experimental enhancement of neurphysiological function. *Front. Syst. Neurosci.*, 8 (2014), p. 189
- [35] Demetrius: Adaptive value, entropy and survivorship curves. *Nature*, 275 (1978), pp. 213-214
- [36] Di Meo et al.: Proteomics and peptidomics: moving toward precision medicine in urological malignancies. *Oncotarget*, 7 (2016), pp. 52460-52474
- [37] Dolejs: The extension of Gompertz law's validity. *Mech. Ageing Dev.*, 99 (1997), pp. 233-244
- [38] Douaisi et al.: CD31, a valuable marker to identify early and late stages of t cell differentiation in the human Thymus. *J. Immunol.*, 198 (2017), pp. 2310-2319
- [39] Fabris et al.: A review of supervised machine learning applied to ageing research. *Biogerontology*, 18 (2017), pp. 171-188
- [40] Fan and Zhang: lncRNA-MFDL: identification of human long non-coding RNAs by fusing multiple features and using deep learning. *Mol. Biosyst.*, 11 (2015), pp. 892-897
- [41] Flament et al.: Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 6 (2013), pp. 221-232
- [42] Fleming: How artificial intelligence is changing drug discovery. *Nature*, 557 (2018), pp. S55-S57
- [43] Fratello and Tagliaferri: Decision trees and random forests. *Reference Module in Life Sciences* (2018)
- [44] Friedman: Greedy function approximation: a gradient boosting machine. *Mach. Ann. Stat.*, 29 (2001), pp. 1189-1232
- [45] Fulop et al.: Potential role of immunosenescence in cancer development. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1197 (2010), pp. 158-165
- [46] Gawehn et al.: Deep learning in drug discovery. *Mol. Inform.*, 35 (2015), pp. 3-14
- [47] Gleeson et al.: Assessment of pancreatic neuroendocrine tumor cytologic genotype diversity to guide personalized medicine using

- a custom gastroenteropancreatic next-generation sequencing panel. *Oncotarget*, 8 (2017), pp. 93464-93475
- [48] Gómez-Bombarelli et al.: Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules. *ACS Cent. Sci.*, 4 (2018), pp. 268-276
- [49] Goodfellow: NIPS 2016 Tutorial: Generative Adversarial Networks. arXiv:1701.00160v4 [cs.LG]. (2017)
- [50] Goodfellow et al.: Generative adversarial nets. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* (2014), pp. 2672-2680
- [51] Guimaraes et al.: Objective-Reinforced Generative Adversarial Networks (ORGAN) for Sequence Generation Models. arXiv Preprint arXiv:1705.10843. (2017)
- [52] Gupta et al.: Unsupervised Meta-Learning for Reinforcement Learning. arXiv:1806.04640 [cs.LG]. (2018)
- [53] Hannum et al.: Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol. Cell*, 49 (2013), pp. 359-367
- [54] He et al.: Delving deep into rectifiers: surpassing human-level performance on ImageNet classification. 2015 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV) (2015), 10.1109/iccv.2015.123
- [55] Henson and Akbar: KLRG1-more than a marker for T cell senescence. *Age*, 31 (2009), pp. 285-291
- [56] Ho: Random decision forests. Proceedings of 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition. Presented at the 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition (1995), pp. 278-282
- [57] Hodos et al.: In silico methods for drug repurposing and pharmacology. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 8 (2016), pp. 186-210
- [58] Horvath: DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.*, 14 (2013), p. R115
- [59] Hu et al.: Deep learning for image-based cancer detection and diagnosis – a survey. *Pattern Recognit.*, 83 (2018), pp. 134-149
- [60] Iglesias-Bartolome and Gutkind: Signaling circuitries controlling stem cell fate: to be or not to be. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 23 (2011), pp. 716-723
- [61] Ionov: A high throughput method for identifying personalized tumor-associated antigens. *Oncotarget*, 1 (2010), pp. 148-155

- [62] Issa et al.: Big data: the next frontier for innovation in therapeutics and healthcare. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 7 (2014), pp. 293-298
- [63] Jiang et al.: Induced pluripotent stem cell (iPSCs) and their application in immunotherapy. *Cell. Mol. Immunol.*, 11 (2014), pp. 17-24
- [64] Jones et al.: Diversity of ageing across the tree of life. *Nature*, 505 (2014), pp. 169-173
- [65] Kadurin et al.: The cornucopia of meaningful leads: applying deep adversarial autoencoders for new molecule development in oncology. *Oncotarget*, 8 (2017), pp. 10883-10890
- [66] Kadurin et al.: druGAN: an advanced generative adversarial autoencoder model for de novo generation of new molecules with desired molecular properties in silico. *Mol. Pharm.*, 14 (2017), pp. 3098-3104
- [67] Kennedy et al.: Immunosenescence-related transcriptomic and immunologic changes in older individuals following influenza vaccination. *Front. Immunol.*, 7 (2016), p. 450
- [68] Khatri et al.: Ten years of pathway analysis: current approaches and outstanding challenges. *PLoS Comput. Biol.*, 8 (2012), Article e1002375
- [69] Kim et al.: Opening up the blackbox: an interpretable deep neural network-based classifier for cell-type specific enhancer predictions. *BMC Syst. Biol.*, 10 (Suppl 2) (2016), p. 54
- [70] Kogan et al.: Stability analysis of a model gene network links aging, stress resistance, and negligible senescence. *Sci. Rep.*, 5 (2015), p. 13589
- [71] Kolesov et al.: On multilabel classification methods of incompletely labeled biomedical text data. *Comput. Math. Methods Med.*, 2014 (2014)
- [72] Kourou et al.: Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 13 (2015), pp. 8-17
- [73] Kramer: K-nearest neighbors. *Intelligent Systems Reference Library* (2013), pp. 13-23
- [74] Kulkarni: reinforcement and deep reinforcement machine learning. *Intelligent Systems Reference Library* (2017), pp. 59-83
- [75] Larbi and Fulop: From “truly naïve” to “exhausted senescent” T cells: when markers predict functionality. *Cytometry A*, 85 (2014), pp. 25-35
- [76] Lee et al.: Molecular alterations in prostate cancer and association with MRI features. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 20 (2017), pp. 430-435

- [77] Lee et al.: Deep learning in medical imaging: general overview. Korean J. Radiol., 18 (2017), pp. 570-584
- [78] Lenselink et al.: Beyond the hype: deep neural networks outperform established methods using a ChEMBL bioactivity benchmark set. J. Cheminform., 9 (2017), p. 45
- [79] Leung et al.: Machine learning in genomic medicine: a review of computational problems and data sets. Proc. IEEE, 104 (2016), pp. 176-197
- [80] Levine et al.: An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. Aging, 10 (2018), pp. 573-591
- [81] Li and Duan: Mitochondria-targeted antiaging gene therapy with adeno-associated viral vectors. Methods Mol. Biol., 1048 (2013), pp. 161-180
- [82] Listgarten et al.: Prediction of off-target activities for the end-to-end design of CRISPR guide RNAs. Nat. Biomed. Eng., 2 (2018), pp. 38-47
- [83] Liu et al.: PEDLA: predicting enhancers with a deep learning-based algorithmic framework. Sci. Rep., 6 (2016), p. 28517
- [84] Liu et al.: Applications of deep learning to MRI images: a survey. Big Data Min. Anal., 1 (2018), pp. 1-18
- [85] Liu: Life equations for the senescence process. Biochem. Biophys. Rep., 4 (2015), pp. 228-233
- [86] Li et al.: Subpathway analysis based on signaling-pathway impact analysis of signaling pathway. PLoS One, 10 (2015), Article e0132813
- [87] Li et al.: Deep feature selection: theory and application to identify enhancers and promoters. J. Comput. Biol., 23 (2016), pp. 322-336
- [88] Loh and Lim: A precarious balance: pluripotency factors as lineage specifiers. Cell Stem Cell, 8 (2011), pp. 363-369
- [89] Malik and Rao: A review of the methods for human iPSC derivation. Methods Mol. Biol., 997 (2013), pp. 23-33
- [90] Mamoshina et al.: Population specific biomarkers of human aging: a big data study using South Korean, Canadian and Eastern European patient populations. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. (2018), 10.1093/gerona/gly005
- [91] Mamoshina et al.: Applications of deep learning in biomedicine. Mol. Pharm., 13 (2016), pp. 1445-1454

- [92] Mamoshina et al.: Machine learning on human muscle transcriptomic data for biomarker discovery and tissue-specific drug target identification. *Front. Genet.*, 9 (2018), p. 242
- [93] Mamoshina et al.: Blood Biochemistry Analysis to Detect Smoking Status and Quantify Accelerated Aging in Smokers. *Scientific Reports*, 2018. in print (2018)
- [94] Mason et al.: S.A. Solla, T.K. Leen, K. Müller (Eds.), *Advances in Neural Information Processing Systems 12*, MIT Press (1999), pp. 512-518.
- [95] Maxmen: Machine learning predicts the look of stem cells. *Nature* (2017), 10.1038/nature.2017.21769
- [96] McCue and McCoy: The scope of big data in one medicine: unprecedented opportunities and challenges. *Front. Vet. Sci.*, 4 (2017), p. 194
- [97] Mitnitski: Epigenetic Biomarkers for Biological Age, in: *Epigenetics of Aging and Longevity*. Elsevier (2018), pp. 153-170
- [98] Mnih et al.: Human-level control through deep reinforcement learning. *Nature*, 518 (2015), pp. 529-533
- [99] Morrisette-Thomas et al.: Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mech. Ageing Dev.*, 139 (2014), pp. 49-57
- [100] Moskalev et al.: A review of the biomedical innovations for healthy longevity. *Aging*, 9 (2017), pp. 7-25
- [101] Moskalev et al.: Geroprotectors.org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease. *Aging*, 7 (2015), pp. 616-628
- [102] Moskalev et al.: Aging Chart: a Community Resource for Rapid Exploratory Pathway Analysis of Age-related Processes, *Nucleic Acids Res* 44,(Database Issue). (2016), pp. D894-D899
- [103] Muñoz-Lorente et al.: AAV9-mediated telomerase activation does not accelerate tumorigenesis in the context of oncogenic K-Ras-induced lung cancer. *PLoS Genet.*, 14 (2018), Article e1007562
- [104] National Research Council (US) Committee on Population: *Between Zeus and the Salmon: The Biodemography of Longevity*. National Academies Press (US), Washington (DC) (2012)
- [105] Neuber et al.: Telomere length measurement and determination of immunosenescence-related markers (CD28, CD45RO, CD45RA, in-

- terferon-gamma and interleukin-4) in skin-homing T cells expressing the cutaneous lymphocyte antigen: indication of a non-ageing T-cell subset. *Immunology*, 109 (2003), pp. 24-31
- [106] Ng and Surani: The transcriptional and signalling networks of pluripotency. *Nat. Cell Biol.*, 13 (2011), pp. 490-496
- [107] Nguyen et al.: System design perspective for human-level agents using deep reinforcement learning: a survey. *IEEE Access*, 5 (2017), pp. 27091-27102
- [108] Nguyen et al.: Interleukin-7 and immunosenescence. *J. Immunol. Res.*, 2017 (2017), Article 4807853
- [109] Nielsen: Systems biology of metabolism: a driver for developing personalized and precision medicine. *Cell Metab.*, 25 (2017), pp. 572-579
- [110] Niklinski et al.: Systematic biobanking, novel imaging techniques, and advanced molecular analysis for precise tumor diagnosis and therapy: the Polish MOBIT project. *Adv. Med. Sci.*, 62 (2017), pp. 405-413
- [111] Nowick and Stubbs: Lineage-specific transcription factors and the evolution of gene regulatory networks. *Brief. Funct. Genomics*, 9 (2010), pp. 65-78
- [112] Opal et al.: The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin. Infect. Dis.*, 41 (Suppl 7) (2005), pp. S504-12
- [113] Ozerov et al.: In silico pathway activation network decomposition analysis (iPANDA) as a method for biomarker development. *Nat. Commun.*, 7 (2016), p. 13427
- [114] Pawelec: Age and immunity: what is “immunosenescence”? *Exp. Gerontol.*, 105 (2018), pp. 4-9
- [115] Pawelec: Immunosenescence and cancer. *Biogerontology*, 18 (2017), pp. 717-721
- [116] Pawelec et al.: Immunosenescence and cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 75 (2010), pp. 165-172
- [117] Pereira et al.: Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in MRI images. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 35 (2016), pp. 1240-1251
- [118] Pretorius and Bester: Viscoelasticity as a measurement of clot structure in poorly controlled type 2 diabetes patients: towards a precision and personalized medicine approach. *Oncotarget*, 7 (2016), pp. 50895-50907

- [119] Polykovskiy et al.: Entangled conditional adversarial autoencoder for de-novo drug discovery. *Mol. Pharm.*, 15 (10) (2018), pp. 4398-4405
- [120] Pyrkov et al.: Extracting biological age from biomedical data via deep learning: too much of a good thing?. *Sci. Rep.*, 8 (2018), p. 5210
- [121] Redman et al.: Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metab.*, 27 (2018), pp. 805-815
- [122] Rifaioğlu et al.: Recent applications of deep learning and machine intelligence on in silico drug discovery: methods, tools and databases. *Brief. Bioinform.* (2018), 10.1093/bib/bby061
- [123] Rosenstiel et al.: Systematic expression profiling of innate immune genes defines a complex pattern of immunosenescence in peripheral and intestinal leukocytes. *Genes Immun.*, 9 (2008), pp. 103-114
- [124] Saint-André et al.: Models of human core transcriptional regulatory circuitries. *Genome Res.*, 26 (2016), pp. 385-396
- [125] Sanchez-Lengeling et al.: Optimizing distributions over molecular space. An objective-reinforced generative adversarial network for inversedesign chemistry (ORGANIC). *ChemRxiv preprint* (2017), Article 5309668
- [126] Schumacher: Epigenetics of aging and longevity. *Epigenetics of Aging and Longevity*, Elsevier (2018), pp. 499-509
- [127] Scudellari: How iPS cells changed the world. *Nature*, 534 (2016), pp. 310-312
- [128] Segler et al.: Planning chemical syntheses with deep neural networks and symbolic AI. *Nature*, 555 (2018), pp. 604-610
- [129] Shaikhina et al.: Machine learning for predictive modelling based on small data in biomedical engineering. *IFAC-PapersOnLine*, 48 (2015), pp. 469-474
- [130] Silva and Smith: Capturing pluripotency. *Cell*, 132 (2008), pp. 532-536
- [131] Si-Tayeb et al.: Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells. *Hepatology*, 51 (2010), pp. 297-305
- [132] Sniećinski and Seghatchian: Artificial intelligence: a joint narrative on potential use in pediatric stem and immune cell therapies and regenerative medicine. *Transfus. Apher. Sci.*, 57 (2018), pp. 422-424
- [133] Soleimani et al.: Human gene therapy - the future of health care. *Hamdan Med. J.*, 8 (2015), p. 101

- [134] Sotgia and Lisanti: Mitochondrial biomarkers predict tumor progression and poor overall survival in gastric cancers: companion diagnostics for personalized medicine. *Oncotarget*, 8 (2017), pp. 67117-67128
- [135] Spencer et al.: A deep learning network approach to ab initio protein secondary structure prediction. *IEEEACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.*, 12 (2015), pp. 103-112
- [136] Stahl and Brown: Cell therapy strategies to combat immunosenescence. *Organogenesis*, 11 (2015), pp. 159-172
- [137] Tacutu et al.: Human ageing genomic resources: new and updated databases. *Nucleic Acids Res.*, 46 (2018), pp. D1083-D1090
- [138] Takahashi et al.: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131 (2007), pp. 861-872
- [139] Takahashi and Yamanaka: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126 (2006), pp. 663-676
- [140] Takeda et al.: Direct conversion of human fibroblasts to brown adipocytes by small chemical compounds. *Sci. Rep.*, 7 (2017), p. 4304
- [141] Tantin: Oct transcription factors in development and stem cells: insights and mechanisms. *Development*, 140 (2013), pp. 2857-2866
- [142] Torabi Moghadam et al.: Combinatorial identification of DNA methylation patterns over age in the human brain. *BMC Bioinformatics*, 17 (2016), p. 393
- [143] Tarkhov et al.: Strehler-Mildvan correlation is a degenerate manifold of Gompertz fit. *J. Theor. Biol.*, 416 (2017), pp. 180-189
- [144] Tetko et al.: BIGCHEM: challenges and opportunities for big data analysis in chemistry. *Mol. Inform.*, 35 (2016), pp. 615-621
- [145] Torrey and Shavlik: Transfer learning. E.S. Olivas, J.D.M. Guerrero, M. Martinez-Sober, J.R. Magdalena-Benedito, A.J. Serrano López (Eds.), *Handbook of Research on Machine Learning Applications and Trends*, IGI Global (2010), pp. 242-264
- [146] Thomson et al.: Pluripotency factors in embryonic stem cells regulate differentiation into germ layers. *Cell*, 145 (2011), pp. 875-889
- [147] Trtica-Majnaric et al.: Prediction of influenza vaccination outcome by neural networks and logistic regression. *J. Biomed. Inform.*, 43 (2010), pp. 774-781
- [148] Tsigelny: Artificial intelligence in drug combination therapy. *Brief. Bioinform.* (2018), 10.1093/bib/bby004

- [149] Tu and Rao: Mechanisms underlying t cell immunosenescence: aging and cytomegalovirus infection. *Front. Microbiol.*, 7 (2016), p. 2111
- [150] Vandenbergh et al.: Relevance of deep learning to facilitate the diagnosis of HER2 status in breast cancer. *Sci. Rep.* (2017), p. 7, 10.1038/srep45938
- [151] Van der Burgh et al.: Deep learning predictions of survival based on MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.*, 13 (2017), pp. 361-369
- [152] Vanhaelen: . Vanhaelen: Evolutionary theories of aging a systemic and mechanistic perspective. S.I. Ahmad (Ed.), *Aging: Exploring a Complex Phenomenon*, CRC Press Taylor&Francis group (2018), pp. 43-72
- [153] Vanhaelen: Aging as an optimization between cellular maintenance requirements and evolutionary constraints. *Curr. Aging Sci.*, 8 (2015), pp. 110-119
- [154] Vanhaelen et al.: A comparative review of computational methods for pathway perturbation analysis: dynamical and topological perspectives. *Mol. Biosyst.*, 13 (2017), pp. 1692-1704
- [155] Vanhaelen et al.: Design of efficient computational workflows for in silico drug repurposing. *Drug Discov. Today*, 22 (2016), pp. 210-222
- [156] Ventura et al.: Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. *Clin. Mol. Allergy*, 15 (2017), p. 21
- [157] Walker et al.: Prediction and testing of novel transcriptional networks regulating embryonic stem cell self-renewal and commitment. *Cell Stem Cell*, 1 (2007), pp. 71-86
- [158] Walker and Stanford: Transcriptional networks regulating embryonic stem cell fate decisions. *Regulatory Networks in Stem Cells* (2009), pp. 87-100
- [159] Walker and Duncan: Estimation of the probability of an event as a function of several independent variables. *Biometrika*, 54 (1967), p. 167
- [160] Wallach et al.: A conceptual and computational model of moral decision making in human and artificial agents. *Top. Cogn. Sci.*, 2 (3) (2010), pp. 454-485
- [161] Wang et al.: Predicting age by mining electronic medical records with deep learning characterizes differences between chronological and physiological age. *J. Biomed. Inform.*, 76 (2017), pp. 59-68

- [162] Wei et al.: Neural networks for the prediction of organic chemistry reactions. *ACS Cent. Sci.*, 2 (2016), pp. 725-732
- [163] West et al.: Use of deep neural network ensembles to identify embryonic-fetal transition markers: repression of in embryonic and cancer cells. *Oncotarget*, 9 (2018), pp. 7796-7811
- [164] Xu et al.: Prediction of vascular tissue engineering results with artificial neural networks. *J. Biomed. Inform.*, 38 (2005), pp. 417-421
- [165] Xu and Larbi: Markers of t cell senescence in humans. *Int. J. Mol. Sci.* (2017), p. 18, 10.3390/ijms18081742
- [166] Xu et al.: Deep learning for drug-induced liver injury. *J. Chem. Inf. Model.*, 55 (2015), pp. 2085-2093
- [167] Yamanaka: Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell*, 10 (2012), pp. 678-684
- [168] Yeo and Ng: The transcriptional regulation of pluripotency. *Cell Res.*, 23 (2013), pp. 20-32
- [169] Yi et al.: Functional analysis of non-hotspot AKT1 mutants found in human breast cancers identifies novel driver mutations: implications for personalized medicine. *Oncotarget*, 4 (2013), pp. 29-34
- [170] Yin et al.: Integrative analysis of novel hypomethylation and gene expression signatures in glioblastomas. *Oncotarget*, 8 (2017), pp. 89607-89619
- [171] Yu et al.: SeqGAN: Sequence Generative Adversarial Nets With Policy Gradient. *arXiv Preprint arXiv:1609.05473*. (2017)
- [172] Yue et al.: Machine learning with applications in breast Cancer diagnosis and prognosis. *Des. Codes Cryptogr., Large-Scale Numer. Optim.*, 2 (2018), p. 13
- [173] Zabolotneva et al.: A systematic experimental evaluation of microRNA markers of human bladder cancer. *Front. Genet.*, 4 (2013), p. 247
- [174] Zhang et al.: A deep learning framework for modeling structural features of RNA-binding protein targets. *Nucleic Acids Res.*, 44 (2016), p. e32
- [175] Zhavoronkov and Cantor: Methods for structuring scientific knowledge from many areas related to aging research. *PLoS One*, 6 (2011), Article e22597
- [176] Zhavoronkov et al.: Deep biomarkers of human aging: application of deep neural networks to biomarker development. *Aging*, 8 (2016), pp. 1021-1033

- [177] Zhavoronkov et al.: Reinforced adversarial neural computer for de novo molecular design. *J. Chem. Inf. Model.*, 58 (2018), pp. 1194-1204
- [178] Zhavoronkov et al.: Adversarial threshold neural computer for molecular de novo design. *Mol. Pharm.* (2018), 10.1021/acs.molpharmaceut.7b01137
- [179] Zhou and Wu: Deep Meta-Learning: Learning to Learn in the Concept Space. (2018)

13 - SVILUPPO DI UN KIT DI STRUMENTI PER LA VALUTAZIONE DI UNO STILE DI VITA SANO PER IL PUBBLICO IN GENERALE

- [1] United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing 2017 (ST/ESA/SER.A/408) (2017). Available online at: https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Report.pdf (accessed May 23, 2019).
- [2] United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. World population prospects: the 2017 revision, key findings and advance tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248. (2017). Available online at: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf (accessed May 23, 2019).
- [3] European Commission. Ageing Report. (2018). Available online at: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/economy-finance/ip065_en.pdf (accessed January 2, 2019).
- [4] World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva (2008).
- [5] Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. (2009) 374:1196-208. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61460-4
- [6] Prochaska JJ, Nigg CR, Spring B, Velicer WF, Prochaska JO. The benefits and challenges of multiple health behavior change in research and in practice. *Prev Med*. (2010) 50:26-9. doi: 10.1016/j.ypmed.2009.11.009
- [7] Bousquet J, Malva J, Nogues M, Mañas LR, Vellas B, Farrell J, et al. Operational definition of Active and Healthy Aging (AHA): the European Innovation Partnership (EIP) on AHA reference site questionnaire: Montpellier October 20-21, 2014, Lisbon July 2, 2015. *J Am Med Dir Assoc*. (2015) 16:1020-6. doi: 10.1016/j.jamda.2015.09.004

- [8] Malva JO, Bousquet J. Operational definition of active and healthy ageing: roadmap from concept to change of management. *Maturitas*. (2016) 84:3-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.11.004
- [9] Patnode CD, Evans CV, Senger CA, Redmond N, Lin JS. Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults without known cardiovascular disease risk factors: updated evidence report and systematic review for the us preventive services task force. *JAMA*. (2017) 318:175-93. doi: 10.1001/jama.2017.3303
- [10] Yates LB, Djoussé L, Kurth T, Buring JE, Gaziano JM. Exceptional longevity in men: modifiable factors associated with survival and function to age 90 years. *Arch Intern Med*. (2008) 168:284-90. doi: 10.1001/archinternmed.2007.77
- [11] Södergren M. Lifestyle predictors of healthy ageing in men. *Maturitas*. (2013) 75:113-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.011
- [12] Salvador-Carulla L, Cano Sánchez A, Cabo-Soler J, De Teresa C. Longevidad: Tratado Integral Sobre Salud en la Segunda Mitad de la Vida. Ed Médica Panamericana. Madrid: Libro completo. Colección. Tratados de Medicina (2004).
- [13] Grandes G, Sanchez A, Cortada JM, Balague L, Calderon C, Arrazola A, et al. Is integration of healthy lifestyle promotion into primary care feasible? Discussion and consensus sessions between clinicians and researchers. *BMC Health Serv Res*. (2008) 8:213. doi: 10.1186/1472-6963-8-213
- [14] Malva JO, Amado A, Rodrigues A, Mota-Pinto A, Cardoso AF, Teixeira AM, et al. The quadruple helix-based innovation model of reference sites for active and healthy ageing in europe: the Ageing@Coimbra case study. *Front Med*. (2018) 5:132. doi: 10.3389/fmed.2018.00132
- [15] Boehler CE, de Graaf G, Steuten L, Yang Y, Abadie F. Development of a web-based tool for the assessment of health and economic outcomes of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing (EIP on AHA). *BMC Med Inform Decis Mak*. (2015) 15(Suppl. 3):S4. doi: 10.1186/1472-6947-15-S3-S4
- [16] Sá-Moura B, Couceiro P, Catarino L, Guardado D, De Britom M, Gomes B, et al. Bridging health and social care with the citizens - the case of EIT health project “Healiqs4cities” and “Praça Vida+”, in Portugal. *Care Weekly*. (2018) 2:21-4. doi: 10.14283/cw.2018.9
- [17] Salvador-Carulla L, Walsh CO, Alonso F, Gómez R, de Teresa C, Cabo-Soler JR, et al. eVITAL: a preliminary taxonomy and electro-

- nic toolkit of health-related habits and lifestyle. *Sci World J.* (2012) 2012:379752. doi: 10.1100/2012/379752
- [18] Alonso F, Walsh CO, Salvador-Carulla L; eVITAL group. Methodology for the development of a taxonomy and toolkit to evaluate health-related habits and lifestyle (eVITAL). *BMC Res Notes.* (2010) 3:83. doi: 10.1186/1756-0500-3-83
 - [19] Schulze MB. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia.* (2018) 62:558–66. doi: 10.1007/s00125-018-4787-8
 - [20] Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Ferrucci L, Mercer SW, Marenghi A, Onder G, et al. Multimorbidity and functional impairment: bidirectional interplay, synergistic effects and common pathways. *J Intern Med.* (2018) 285:255–71. doi: 10.1111/joim.12843
 - [21] Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res.* (2011) 20:1727–36. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x
 - [22] Rosenberg M. *Society and the Adolescent Self-Image.* Princeton, NJ: Princeton University Press (1965).
 - [23] Schmitt DP, Allik J. Simultaneous administration of the Rosenberg Self-Esteem Scale in 53 nations: exploring the universal and culture-specific features of global self-esteem. *J Pers Soc Psychol.* (2005) 89:623–42. doi: 10.1037/0022-3514.89.4.623
 - [24] Costa PT, McCrae RR. *The NEO-PI/FFI Manual Supplement.* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources (1988).
 - [25] Cutrona CE, Russell DW. The provisions of social relationships and adaptation to stress. *Adv Pers Relat.* (1987) 1:37–67.
 - [26] Ware JE, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* (1996) 34:220–33. doi: 10.1097/00005650-199603000-00003
 - [27] Zigmond AS, Snaith P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* (1983) 67:361–70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
 - [28] Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatric Res.* (1982–1983) 17:37–49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4

- [29] Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* (1983) 24:385–96. doi: 10.2307/2136404
- [30] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* (1975) 12:189–98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- [31] Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology.* (2001) 56:S20–8. doi: 10.1212/WNL.56.suppl_1.S20
- [32] Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* (1991) 14:540–5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
- [33] Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* (1989) 28:193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
- [34] Furtado GE, Caldo A, Rieping T, Filaire E, Hogervorst E, Teixeira AMB, et al. Physical frailty and cognitive status over-60 age populations: a systematic review with meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* (2018) 78:240–8. doi: 10.1016/j.archger.2018.07.004
- [35] Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr.* (2004) 79:379–84. doi: 10.1093/ajcn/79.3.379
- [36] Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr.* (2005) 81:555–63. doi: 10.1093/ajcn/81.3.555
- [37] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* (2016) 37:2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
- [38] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes:

- a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. (2012) 35:1364–79. doi: 10.2337/dc12-0413
- [39] Evans PH, Greaves C, Winder R, Fearn-Smith J, Campbell JL. Development of an educational 'toolkit' for health professionals and their patients with prediabetes: the WAKEUP study (Ways of Addressing Knowledge Education and Understanding in Pre-diabetes). *Diabet Med*. (2007) 24:770–7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02130.x
 - [40] Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. (2011) 43:1334–59. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213feb
 - [41] Pederson BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. (2015) 25(Suppl. 3):1–72. doi: 10.1111/sms.12581
 - [42] Diener E. Subjective well-being. *Psychol Bull*. (1984) 95:542–75. doi: 10.1037//0033-2909.95.3.542
 - [43] Lyubomirsky S, Ross L. Hedonic consequences of social comparison: a contrast of happy and unhappy people. *J Pers Soc Psychol*. (1997) 73:1141–57. doi: 10.1037//0022-3514.73.6.1141
 - [44] Bradburn NM. *The Structure of Psychological Well-Being*. Chicago, IL: Alpine (1969).
 - [45] Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The satisfaction with life scale. *J Pers Assess*. (1985) 49:71–5. doi: 10.1207/s15327752jpa4901_13
 - [46] McIntosh J, Alonso A, MacLure K, Stewart D, Kempen T, Mair A, et al. A case study of polypharmacy management in nine European countries: implication for change management and implementation. *PLoS ONE*. (2017) 12:e0188348. doi: 10.1371/journal.pone.0195232
 - [47] O'Keeffe M, Kelly M, O'Herlihy E, O'Toole PW, Kearney PM, Timmons S, et al. Potentially modifiable determinants of malnutrition in older adults: a systematic review. *Clin Nutr*. (2018). doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.007. [Epub ahead of print].
 - [48] Fico G, Gaeta E, Arredondo MT, Pecchia L. Analytic hierarchy process to define the most important factors and related technologies for

- empowering elderly people in taking an active role in their health. *J Med Syst.* (2015) 39:98. doi: 10.1007/s10916-015-0300-9
- [49] Murray E, May C, Mair F. Development and formative evaluation of the e-Health Implementation Toolkit (e-HIT). *BMC Med Inform Decis Mak.* (2010) 10:61. doi: 10.1186/1472-6947-10-61
- [50] Colombo F, Aroldi P, Carlo S. “Stay Tuned”: the role of ICTs in elderly life. *Stud Health Technol Inform.* (2014) 203:145–56. doi: 10.3233/978-1-61499-425-1-145
- [51] Vrijhoef HJ, de Belvis AG, de la Calle M, de Sabata MS, Hauck B, Montante S, et al. IT-supported integrated care pathways for diabetes: a compilation and review of good practices. *Int J Care Coord.* (2017) 20:26–40. doi: 10.1177/2053434517714427

LE FONTI DI QUESTO NUMERO

1. AGEING RESEARCH REVIEWS

Pubblica articoli su argomenti specifici selezionati dall'ampio campo della ricerca sull'invecchiamento, con particolare attenzione ai meccanismi cellulari e molecolari del processo di invecchiamento e alle malattie legate all'età come il cancro, le malattie cardiovascolari, il diabete e le malattie neurodegenerative. Anche le applicazioni della ricerca di base sull'invecchiamento all'estensione della durata della vita e alla prevenzione delle malattie sono trattate in questa rivista.

2. JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE

Il Journal of Internal Medicine (JIM), con il suo International Advisory Board, è diventato una rivista di grande successo da quando è stato lanciato nella sua forma rivista nel 1989. Contiene articoli clinici originali nell'ambito dell'ampio campo della medicina generale e interna e delle sue sottospecialità.

3. FRONTIERS IN AGING NEUROSCIENCE

È una rivista leader nel suo campo, che pubblica ricerche rigorosamente peer-reviewed che migliorano la nostra comprensione dei meccanismi dell'invecchiamento del sistema nervoso centrale e delle malattie neurali legate all'età. Questa rivista multidisciplinare ad accesso aperto è in prima linea nella diffusione e nella comunicazione di conoscenze scientifiche e scoperte di grande impatto a ricercatori, accademici, clinici e al pubblico di tutto il mondo.

4. NUTRIENTS

È un forum avanzato internazionale, peer-reviewed e open access per la pubblicazione di studi relativi alla nutrizione umana. Pubblica recensioni, articoli di ricerca regolari e brevi comunicazioni su diverse aree tematiche come macro e micro nutrienti, aspetti della nutrizione umana, disturbi dell'alimentazione e nutrizione sportiva.

5. IMMUNITY & AGEING

Pubblicato dal 2004, è una rivista specializzata open access dedicata all'aumento delle conoscenze sull'impatto dell'invecchiamento sul sistema immunitario, sulla longevità dell'organismo e sul potenziale degli interventi per aumentare la salute. La rivista accoglie con favore contributi che si occupano di qualsiasi aspetto dell'invecchiamento negli organismi umani e modelli che si riferisca alla funzione immunitaria.

6. FRONTIERS IN MEDICINE

Frontiers in Medicine pubblica ricerche rigorosamente peer-reviewed che collegano la ricerca di base alla pratica clinica e alla cura dei pazienti, oltre a tradurre i progressi scientifici in nuove terapie e strumenti diagnostici. Oltre ai documenti che forniscono un collegamento tra la ricerca di base e la pratica clinica, un'enfasi particolare viene data agli studi che sono direttamente rilevanti per la cura del paziente.

7. ONCOTARGET

È una rivista peer-reviewed che mira a massimizzare l'impatto della ricerca attraverso un'approfondita revisione tra pari; eliminare i confini tra le specialità collegando diversi campi dell'onco-

logia, della ricerca sul cancro e delle scienze biomediche; e promuovere l'applicazione della scienza di base e clinica. Il termine "oncotarget" comprende tutte le molecole, i percorsi, le funzioni cellulari, i tipi cellulari e persino i tessuti che possono essere visti come bersagli rilevanti per il cancro e altre malattie.

8. FRONTIERS IN PSYCHOLOGY

È la più grande rivista nel suo campo, che pubblica ricerche rigorosamente peer-reviewed nelle scienze psicologiche, dalla ricerca clinica alle scienze cognitive, dalla percezione alla coscienza, dagli studi di imaging ai fattori umani e dalla cognizione animale alla psicologia sociale.

9. AGING CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

La rivista offre un forum multidisciplinare sul campo in evoluzione della gerontologia e della geriatria. Le aree coperte dalla rivista includono: biogerontologia, neuroscienze, epidemiologia, gerontologia clinica e valutazione geriatrica, gerontologia sociale, economica e comportamentale. "Aging Clinical and Experimental Research" esce bimestrale e pubblica articoli di revisione, articoli originali e case report.

10. BEHAVIORAL SCIENCES

È una rivista peer-reviewed che pubblica articoli originali, revisioni critiche e sistematiche, note di ricerca e brevi comunicazioni nell'area della psichiatria, delle neuroscienze, della psicologia, delle scienze cognitive e comportamentali e della biologia comportamentale. Il suo obiettivo è incoraggiare gli scienziati a pubblicare i loro risultati sperimentali e teorici nel modo più dettagliato possibile.