

## Modelli dietetici ottimali per un invecchiamento sano

(Fonte: <https://www.nature.com/> 24 Marzo 2025)

### Astratto

Con l'invecchiamento della popolazione globale, è fondamentale identificare diete che, oltre a prevenire le malattie non trasmissibili, promuovano in modo ottimale un invecchiamento sano. Qui, utilizzando i dati del questionario longitudinale del Nurses' Health Study (1986-2016) e dell'Health Professionals Follow-Up Study (1986-2016), abbiamo esaminato l'associazione dell'aderenza a lungo termine a otto modelli dietetici e del consumo di alimenti ultraprocesati con l'invecchiamento sano, valutato in base a misure di salute cognitiva, fisica e mentale, nonché di vivere fino a 70 anni senza malattie croniche. Dopo un massimo di 30 anni di follow-up, 9.771 (9,3%) dei 105.015 partecipanti (66% donne, età media = 53 anni (s.d. = 8)) hanno raggiunto un invecchiamento sano. Per ogni modello dietetico, una maggiore aderenza è stata associata a maggiori probabilità di invecchiamento sano e dei suoi domini. Gli odds ratio per il quintile più alto rispetto a quello più basso variavano da 1,45 (intervallo di confidenza al 95% (CI) = 1,35-1,57; dieta salutare a base vegetale) a 1,86 (IC 95% = 1,71-2,01; Indice alternativo di alimentazione sana). Quando la soglia di età per l'invecchiamento sano è stata spostata a 75 anni, la dieta Alternative Healthy Eating Index ha mostrato la più forte associazione con l'invecchiamento sano, con un odds ratio di 2,24 (IC 95% = 2,01-2,50). L'assunzione più elevata di frutta, verdura, cereali integrali, grassi insaturi, noci, legumi e latticini a basso contenuto di grassi era collegata a maggiori probabilità di invecchiamento sano, mentre l'assunzione più elevata di grassi trans, sodio, bevande zuccherate e carni rosse o lavorate (o entrambe) era inversamente associata. I nostri risultati suggeriscono che i modelli dietetici ricchi di alimenti a base vegetale, con l'inclusione moderata di alimenti sani di origine animale, possono migliorare l'invecchiamento sano generale, guidando le future linee guida dietetiche.

### Principale

La popolazione statunitense di anziani è aumentata costantemente negli ultimi decenni; Tuttavia, l'80% degli anziani ha almeno una condizione di salute cronica, evidenziando le complesse sfide sanitarie che questo cambiamento demografico deve affrontare<sup>1</sup>. Promuovere l'invecchiamento in buona salute è una priorità globale<sup>1,2</sup>. Questo impegno è guidato dall'obiettivo di promuovere un'elevata qualità della vita, sostenere un contributo continuo alla società e ridurre i costi sanitari. La dieta è il primo fattore di rischio comportamentale per le malattie non trasmissibili e il carico di mortalità a livello globale<sup>3</sup> e il secondo dopo l'uso di tabacco negli anziani statunitensi <sup>4</sup>. Recentemente, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto che dare priorità alla conservazione della capacità funzionale e alla prevenzione del declino della capacità dovrebbe essere centrale per il modello di invecchiamento sano<sup>5</sup>. Questo cambiamento si allontana dal

tradizionale approccio all'invecchiamento incentrato sulla malattia, con l'obiettivo di offrire agli anziani un'assistenza migliorata<sup>5</sup>. Gli studi di intervento e gli studi osservazionali hanno fornito prove convincenti che una dieta di migliore qualità è benefica per la prevenzione delle malattie cardiovascolari<sup>6,7</sup>, diabete di tipo 2<sup>8</sup> e mortalità prematura<sup>9</sup>. Gli studi hanno anche valutato gli effetti o le associazioni di alimenti e sostanze nutritive con i risultati delle prestazioni cognitive e fisiche legate all'età<sup>10,11</sup> e sintomi depressivi<sup>12,13,14</sup>. Tuttavia, pochi studi hanno esaminato l'associazione dei modelli dietetici con un modello multidimensionale di invecchiamento sano<sup>15,16,17,18,19,20</sup>. L'esame e il contrasto dei modelli dietetici in relazione all'invecchiamento sano informerà le raccomandazioni di salute pubblica volte a promuovere la salute e il benessere generale degli anziani, comprendendo la salute cognitiva, fisica e mentale e la prevenzione delle malattie croniche.

In questo studio, abbiamo esaminato l'associazione tra l'aderenza a lungo termine a otto modelli dietetici sani, tra cui l'Indice di alimentazione sana alternativa (AHEI), l'Indice Mediterraneo alternativo (aMED), gli approcci dietetici per fermare l'ipertensione (DASH), l'intervento DASH mediterraneo per il ritardo neurodegenerativo (MIND), la dieta salutare a base vegetale (hPDI), l'indice di dieta per la salute planetaria (PHDI), il modello dietetico empiricamente infiammatorio (EDIP), l'indice dietetico empirico per l'iperinsulinemia (EDIH) e il consumo di alimenti ultraprocesati (UPF) e l'invecchiamento in buona salute dopo 30 anni in due grandi coorti prospettive statunitensi. Abbiamo quindi esaminato queste associazioni in sottogruppi specifici, inclusa la stratificazione in base a sesso, ascendenza, stato socioeconomico (SES) e fattori di stile di vita. Abbiamo anche esaminato le associazioni di singoli alimenti e nutrienti che contribuiscono a tali modelli dietetici.

## Risultati

Dei 105.015 partecipanti, 70.091 erano donne (NHS) e 34.924 uomini (HPFS) (Fig. 1). Dopo un follow-up fino a 30 anni, 9.771 (9,3%) partecipanti hanno raggiunto un invecchiamento sano, 7.602 (10,8%) nel NHS e 2.169 (6,2%) nell'HPFS. Nelle coorti aggregate, 39.769 (37,9%) hanno raggiunto l'età di 70 anni, 23.908 (22,8%) sono rimasti liberi da 11 malattie croniche, 35.555 (33,9%) hanno mantenuto intatta la funzione cognitiva, 29.543 (28,1%) hanno mantenuto intatta la funzione fisica e 27.842 (26,5%) hanno mantenuto intatta la salute mentale.

Le caratteristiche standardizzate per età della popolazione in studio sono mostrate nella Tabella 1 (dati aggregati) e nelle Tabelle 1 e 2 dei dati estesi (secondo la coorte). I partecipanti al quintile con il punteggio del modello dietetico aggiustato per l'energia più alto avevano maggiori probabilità di avere un SES più alto, usare multivitaminici, avere un livello più elevato di attività fisica e un indice di massa corporea (BMI) leggermente inferiore; Avevano anche meno probabilità di avere una storia di depressione rispetto al quintile più basso. I partecipanti nel quintile più alto per AHEI, MIND, hPDI, PHDI, EDIH inverso (rEDIH) e EDIP inverso (rEDIP) hanno consumato più alcol,

mentre quelli nel quintile più alto per DASH e aMED hanno consumato meno. Mentre una percentuale più elevata di partecipanti erano donne nel quintile più alto per aMED, PHDI, rEDIH e rEDIP, una percentuale più alta erano uomini nel quintile più alto per AHEI, DASH, MIND e hPDI. Dati estesi Fig. [1](#) mostra le correlazioni di Spearman tra tutti i punteggi dei modelli dietetici e il consumo di UPF.

Una maggiore aderenza a tutti i modelli dietetici è stata associata a maggiori probabilità di invecchiamento in buona salute (Fig. [2](#) e la tabella [3](#) dei dati estesi); componenti dei modelli dietetici sono mostrati in Fig. [3](#). Gli odds ratio (OR) aggiustati per più variabili (intervalli di confidenza (CI) al 95%) che confrontano il quintile più alto con il più basso variavano da 1,45 (1,35-1,57;  $P < 0,0001$ ) a 1,86 (1,71-2,01;  $P < 0,0001$ ). L'AHEI ha mostrato l'associazione più forte, seguito dall'rEDIH; l'hPDI ha mostrato l'associazione più debole. Sulla base delle differenze negli OR tra coppie di punteggi e *t-test* accoppiati, l'AHEI ha mostrato maggiori probabilità di invecchiamento sano rispetto a MIND, hPDI e rEDIP. Anche l'aMED, DASH, PHDI e rEDIH hanno dimostrato maggiori probabilità di invecchiamento in buona salute rispetto all'hPDI (Fig. [2](#)). Utilizzando i punteggi dei modelli dietetici modellati come variabili continue, le associazioni con l'invecchiamento sano erano anche le più forti per l'AHEI e le più deboli per l'hPDI (Extended Data Table [3](#)). L'OR (IC 95%) per unità di aumento standardizzata (che rappresenta l'incremento tra il 10° e il 90° percentile) variava da 1,40 (1,32-1,49) a 1,71 (1,60-1,82). I rischi assoluti, calcolati in base alla prevalenza dell'invecchiamento in buona salute e agli OR aggiustati, indicavano dall'8,4% al 12,4% di probabilità di raggiungere un invecchiamento in buona salute tra gli individui con una maggiore aderenza ai modelli dietetici (Tabella [4](#) dei dati estesi).

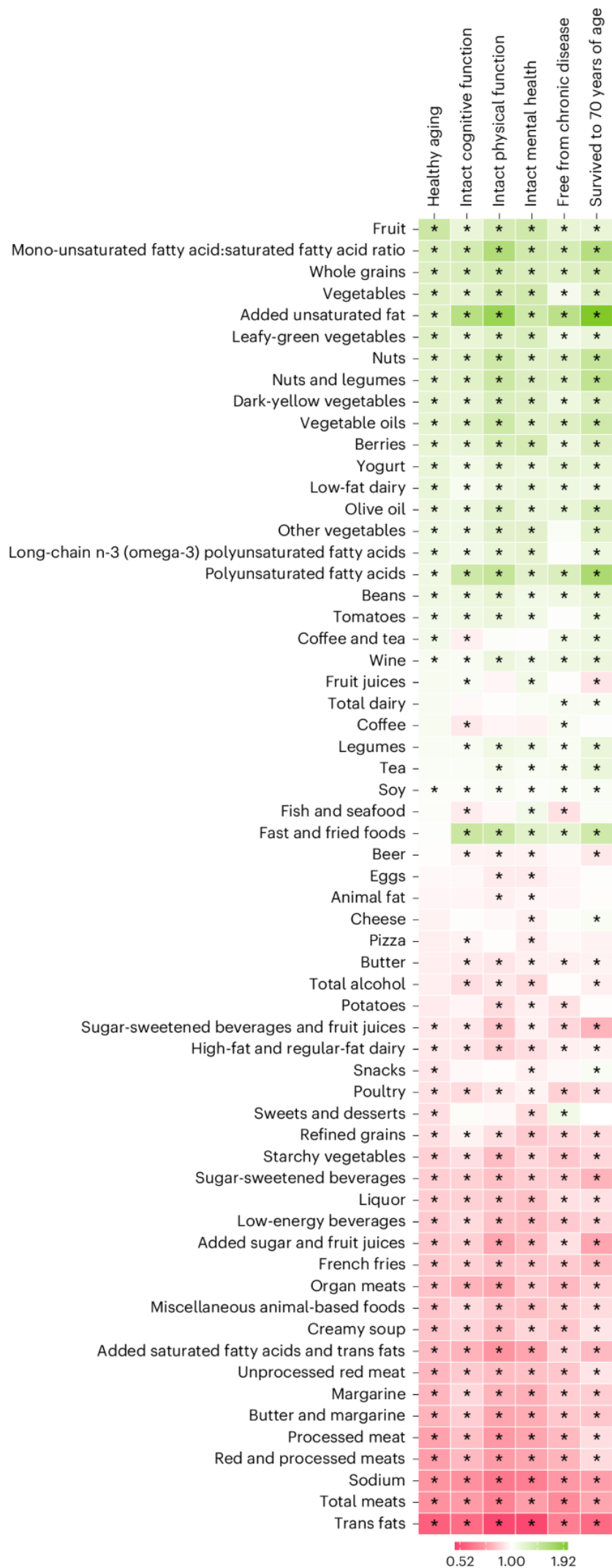


**Rosa:** punti più bassi o pesi negativi sono stati assegnati a maggiori assunzioni di questo fattore dietetico; **verde:** punti più alti o pesi positivi sono stati assegnati a maggiori assunzioni di questo fattore dietetico; **Grigio:** punti più alti o pesi positivi sono stati assegnati a un'assunzione moderata. L'EDIH e l'EDIP sono presentati come punteggi invertiti per consentire il confronto con altri punteggi dietetici.

Quando si esaminano le associazioni con ciascun dominio di invecchiamento sano, una maggiore aderenza a tutti i modelli dietetici è stata associata a tutti i singoli domini (Fig. 2 e la tabella 3 dei dati estesi). Gli OR significativi aggiustati per più variabili (IC 95%) che confrontano il quintile più alto con quello più basso variavano da 1,22 (1,15-1,28;  $P < 0,0001$ ) a 1,65 (1,57-1,74;  $P < 0,0001$ ) per una salute cognitiva intatta, con il PHDI che mostra l'associazione più forte e l'hPDI che mostra l'associazione più debole. Per la funzione fisica intatta, gli OR (IC 95%) variavano da 1,38 (1,30-1,46;  $P < 0,0001$ ) a 2,30 (2,16-2,44;  $P < 0,0001$ ), con l'AHEI che mostra l'associazione più forte e il rEDIP che mostra l'associazione più debole. Per la salute mentale intatta, gli OR (IC 95%) variavano da 1,37 (1,30-1,45;  $P < 0,0001$ ) a 2,03 (1,92-2,15;  $P < 0,0001$ ), con l'AHEI che mostra l'associazione più forte e l'hPDI che mostra l'associazione più debole. Per essere privi di malattie croniche, gli OR (IC 95%) variavano da 1,32 (1,25-1,40;  $P < 0,0001$ ) a 1,75 (1,65-1,87;  $P < 0,0001$ ), con l'rEDIH che mostra l'associazione più forte e l'hPDI che mostra l'associazione più debole. Per sopravvivere fino all'età di 70 anni, gli OR (IC 95%) variavano da 1,33 (1,26-1,41;  $P < 0,0001$ ) a 2,17 (2,05-2,30;  $P < 0,0001$ ), con il PHDI che mostra l'associazione più forte e l'hPDI che mostra l'associazione più debole.

La Figura 4 illustra le associazioni tra i fattori dietetici individuali e l'invecchiamento in buona salute e i suoi domini individuali. Mentre una maggiore assunzione di frutta, cereali integrali, verdure, grassi insaturi aggiunti, noci, legumi e latticini a basso contenuto di grassi era associata a maggiori probabilità di invecchiamento sano, una maggiore assunzione di grassi trans, sodio, carni totali e carni rosse e lavorate era associata a probabilità più basse. Questi alimenti o nutrienti sono stati anche costantemente associati a ciascun dominio di invecchiamento sano. L'assunzione di grassi insaturi, compresi gli acidi grassi polinsaturi, è stata particolarmente associata alla sopravvivenza fino all'età di 70 anni e all'integrità delle funzioni fisiche e cognitive.

**Fig. 4: Associazioni aggiustate per più variabili tra fattori dietetici e invecchiamento sano e i suoi domini nel set di dati aggregato principale ( $n = 105.015$ ).**



0.52 1.00 1.92

Ogni quadrato della heatmap rappresenta la sala operatoria confrontando il 90° e il 10° percentile per ciascuno dei fattori dietetici. Le regressioni logistiche sono state utilizzate per stimare gli OR e sono state aggiustate per età al basale (1986), coorte (sesso), BMI ( $\text{kg m}^{-2}$ ), ascendenza (europea, asiatica, afroamericana, altra), fumatrice (mai, ex, fumatore attuale: 1-14 sigarette al giorno, 15-24 sigarette al giorno e  $\geq 25$  sigarette al giorno), assunzione di alcol (g al giorno), attività fisica (settimana  $\text{MET}\cdot\text{h}^{-1}$ ), uso di multivitaminici (sì/no), storia familiare di infarto del miocardio (sì/no), storia familiare di diabete di tipo 2, storia familiare di cancro, storia familiare di demenza (sì/no), stato postmenopausale (sì/no) e uso di ormoni della menopausa (no, uso di ormoni passato o attuale; solo donne), SES al basale, stato civile (sì/no), vivere da soli (sì/no) e storia di depressione (sì/no) nelle coorti raggruppate. Gli OR maggiori di 1,0 sono indicati in verde; Gli OR inferiori a 1,0 sono indicati in rosa; Un colore più scuro indica un'associazione più forte. \*I valori  $P$  a due lati sono corretti per confronti multipli utilizzando un tasso di false scoperte ( $\text{FDR}$ )  $< 0,05$ .

Mentre l'aderenza a tutti i modelli dietetici era significativamente associata a un invecchiamento sano sia negli uomini che nelle donne, le associazioni erano più forti nelle donne (*interazione  $P$* : da 0,0226 a  $< 0,0001$ ; Fico. 5) ad eccezione di rEDIH e rEDIP (nessuna interazione). Le associazioni erano anche più forti nei fumatori (per AHEI, aMED, DASH, MIND, hPDI; *Interazione  $P$*  da 0,047 a  $< 0,0001$ ), in partecipanti con un BMI superiore a  $25 \text{ kg m}^{-2}$  (per AHEI, MIND, hPDI, rEDIH, rEDIP;  $P$  da 0,042 a  $< 0,0001$ ) e nei partecipanti con un livello di attività fisica inferiore alla mediana (per AHEI, aMED, DASH, MIND, hPDI, PHDI, rEDIP; *Interazione  $P$*  da 0,038 a  $< 0,0001$ ; Fico. 5). È stata osservata un'interazione significativa tra SES e rEDIH (*interazione  $P$*  = 0,013) e rEDIP (*interazione  $P$*  = 0,017). Non è stata trovata alcuna interazione per l'ascendenza (europea contro non europea).

Le analisi secondarie hanno mostrato coerenza con i risultati principali. Quando si utilizza un limite di età più elevato di 75 anni, l'AHEI ha anche mostrato l'associazione più forte (Extended Data Table 5). Quando si applicano pesi lineari ai punteggi dei modelli dietetici, i risultati sono stati coerenti con l'analisi principale (Extended Data Table 6).

Un consumo più elevato di UPF (confrontando il quintile più alto con il più basso) è stato associato a probabilità inferiori del 32% di invecchiamento sano ( $\text{IC } 95\% = 27\text{-}37\%$ ; Tabella dei dati estesa 7). Un maggiore consumo di UPF è stato anche associato a minori probabilità di mantenere intatte le funzioni cognitive, le funzioni fisiche e la salute mentale, vivendo liberi da malattie croniche e raggiungendo l'età di 70 anni (Tabella 7 dei dati estesi).

## Discussione

In due grandi coorti prospettiche di donne e uomini statunitensi, abbiamo scoperto che una maggiore aderenza ai modelli dietetici, vale a dire AHEI, aMED, DASH, MIND, hPDI, PHDI, rEDIP e rEDIH, durante la mezza età era associata a maggiori probabilità di invecchiamento sano dopo un follow-up di 30 anni. Tra i modelli dietetici, l'AHEI era il più fortemente associato



all'invecchiamento sano e l'hPDI era il meno associato. Rispetto ai partecipanti nel quintile più basso, coloro che si trovavano nel quintile AHEI più alto (punteggio medio aggiustato per l'energia =  $68,6 \pm 4,6$ ) avevano l'86% in più di probabilità di raggiungere un invecchiamento sano utilizzando un limite di età di 70 anni e 2,24 volte maggiori probabilità utilizzando un limite di età di 75 anni. L'AHEI è stato seguito da vicino da rEDIH, aMED, DASH, PHDI, MIND, rEDIP e infine dall'hPDI. Le associazioni erano indipendenti da altri fattori dello stile di vita, tra cui il livello di attività fisica, il fumo e l'IMC. L'AHEI era anche il più fortemente associato al mantenimento della funzione fisica intatta e della salute mentale tra i singoli domini di invecchiamento sano. Il PHDI era più fortemente associato al mantenimento di una salute cognitiva intatta e alla sopravvivenza fino all'età di 70 anni. L'EDIH era il più fortemente associato all'essere liberi da malattie croniche. Un'assunzione più elevata di UPF era inversamente correlata a punteggi di qualità della dieta più elevati ed era anche associata a minori probabilità di invecchiamento sano. **I nostri risultati forniscono prove a sostegno del fatto che l'aderenza a modelli dietetici sani rappresenta una potenziale strategia per un invecchiamento sano, modelli che sono particolarmente ricchi di frutta, verdura, cereali integrali, grassi insaturi, noci e legumi, che includono alcuni prodotti lattiero-caseari e che sono più bassi di grassi trans, sodio e carni rosse e lavorate.** Sebbene tutti i modelli dietetici condividano somiglianze come promuovere l'assunzione di frutta, verdura e cereali integrali, riducendo al contempo la quantità di carni rosse e lavorate, ogni modello enfatizza componenti specifici. Ad esempio, mentre la dieta aMED si concentra sugli alimenti mediterranei di base dell'olio d'oliva, del pesce e delle noci<sup>21</sup>, MIND evidenzia ulteriormente i benefici cognitivi dei frutti di bosco<sup>22</sup>. La dieta DASH dà la priorità alla restrizione di sodio per il controllo della pressione sanguigna<sup>23</sup>, il PHDI pone l'accento sugli alimenti sani a basse emissioni di gas serra, come gli alimenti proteici di origine vegetale<sup>24</sup> e l'hPDI attribuisce in modo univoco un punteggio positivo agli alimenti sani a base vegetale e un punteggio negativo agli alimenti di origine animale<sup>25</sup>. In un precedente rapporto, l'aderenza all'AHEI e all'aMED, valutata nel 1984-1986, era associata a probabilità maggiori del 34% (IC 95% = 9-66%) e del 46% (IC 95% = 17, 83%) di invecchiamento sano, rispettivamente, nel NHS ( $n = 10.670$ ; follow-up a 15 anni)<sup>19</sup>. Questa analisi ha esaminato due modelli dietetici con invecchiamento sano nel 2000 utilizzando la stessa definizione dello studio attuale, ma l'intervista telefonica per lo stato cognitivo è stata utilizzata per valutare il dominio della salute cognitiva. La nostra analisi, che ha incluso sia l'NHS che l'HPFS, ha comportato una valutazione dietetica a lungo termine di otto modelli dietetici per un periodo di 14 anni, con una valutazione dell'invecchiamento sano condotta 30 anni dopo il basale. I risultati hanno mostrato associazioni coerenti e più forti per questi due punteggi (84% di probabilità in più per AHEI e 62% per aMED). L'associazione tra modelli alimentari e invecchiamento sano è stata esaminata anche in altre popolazioni, in particolare in Francia<sup>16</sup> Australia<sup>Ore 17,18</sup> Cina<sup>15</sup> e Israele<sup>20</sup> e ha corroborato le nostre scoperte. Nello studio SUPplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants ( $n = 3.012$ , 38% di età sana, follow-up a 13 anni) e nel Singapore Chinese

Health Study (SCHS) ( $n = 14.159$ , 20% di età sana, follow-up a 20 anni), una maggiore aderenza a una dieta in stile mediterraneo è stata associata a una maggiore probabilità del 36% (IC 95% = 12-65%; terzile 3 vs terzile 1) e del 53% (IC 95% = 35-73%; quartile 4 vs quartile 1) di raggiungere un invecchiamento sano, rispettivamente. L'AHEI, l'HEI 2015 e l'aderenza alle linee guida dietetiche nazionali australiane sono stati similmente associati a un invecchiamento sano con OR che vanno da 1,34 a 1,73 nello SCHS, l'Israeli National Health and Nutrition Survey of Older Adults ( $n = 1.770$ , 13,7% di anziani sani; 40% escludendo i decessi; follow-up mediano di 12,6 anni) e il Blue Mountains Eye Study ( $n = 1.609$ , 15,5% di età sana, follow-up a 10 anni). Tra i modelli dietetici esaminati anche in altre coorti, abbiamo trovato interazioni significative tra sesso e DASH, aMED, AHEI e hPDI; tra il livello di attività fisica e l'AHEI, aMED e hPDI; tra il fumo e l'AHEI, aMED, DASH e hPDI; e tra BMI e AHEI e hPDI. Le differenze nelle popolazioni dello studio per quanto riguarda il sesso, i fattori dello stile di vita e l'IMC possono spiegare le variazioni osservate nelle sale operatorie tra gli studi. I metodi per valutare la dieta variavano da uno studio all'altro, così come le definizioni di invecchiamento sano. Le differenze includevano limiti di età, questionari o misure utilizzate per valutare i domini, considerazione delle malattie croniche e l'inclusione o l'esclusione di ulteriori misure cliniche. Inoltre, alcuni studi hanno escluso individui deceduti dalla popolazione campione, con conseguente potenziale variazione della proporzione di anziani sani e discrepanze nella classificazione degli anziani sani. La standardizzazione di un risultato composito di invecchiamento in buona salute è garantita per consentire un corretto confronto degli studi di ricerca; i decessi devono essere considerati come normali anziani ed essere inclusi nelle analisi per evitare bias di selezione.

Utilizzando un approccio basato sui dati, Hodge et al.[18](#) ha individuato quattro modelli dietetici associati a un invecchiamento sano nel Melbourne Collaborative Cohort Study ( $n = 6.308$ , 18,6% di età sana; follow-up mediano di 11,7 anni per i sopravvissuti). Il modello dietetico che ha mostrato la più forte associazione positiva con l'invecchiamento sano consisteva prevalentemente nella frutta, mentre il modello inversamente associato all'invecchiamento sano presentava principalmente carne rossa. Assman et al.[16](#) ha esaminato i fattori dietetici individuali della dieta in stile mediterraneo e la loro associazione con l'invecchiamento sano nella coorte SUPplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants e ha scoperto che una maggiore assunzione di frutta e verdura è favorevolmente associata a un invecchiamento sano e carne e alcol sono associati sfavorevolmente[16](#). **Questi risultati concordano con i nostri risultati che mostrano che una maggiore assunzione di frutta (in generale e bacche) e verdura (in generale, verde a foglia verde e giallo scuro) era associata a maggiori probabilità di invecchiamento sano, mentre una maggiore assunzione di grassi trans, sodio, carni (totali, rosse e lavorate e non trasformate) e liquori era associata a minori probabilità di invecchiamento sano.** Nel Blue Mountains Eye Study, Gopinath et al.[26](#) ha trovato un'associazione solo per la frutta (invecchiamento sano OR = 1,57, IC 95% = 1,06-2,34; quartili 2 + 3 rispetto al quartile 1; non

significativa per il quartile 4 rispetto al quartile 1) tra i singoli fattori dietetici esaminati. Nel presente studio, la maggior parte dei singoli alimenti associati all'invecchiamento sano erano costantemente associati ai domini dell'invecchiamento sano individualmente, ad eccezione di alcuni tra cui cibi veloci e fritti fuori casa e spuntini, che erano positivamente associati alla sopravvivenza fino all'età di 70 anni. Sebbene il consumo di cibi fritti sia stato associato ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, le prove suggeriscono che non c'è alcuna associazione con un rischio di mortalità per tutte le cause. L'aspetto sociale legato al mangiare fuori casa può spiegare parte dell'associazione con la vita fino all'età di 70 anni<sup>27</sup>, anche se sono necessarie ulteriori ricerche in questo settore per spiegare queste associazioni.

I nostri risultati hanno mostrato che ogni modello dietetico esaminato era associato a ogni specifico componente individuale dell'invecchiamento sano. Uno studio prospettico ha anche esaminato le associazioni dei modelli dietetici, in particolare aMED, DASH, AHEI, PDI e hPDI, con i domini dell'invecchiamento sano<sup>15</sup>. Coerentemente con i nostri risultati, Zhou et al.<sup>15</sup> ha trovato associazioni significative tra aMED, DASH, AHEI e hPDI e il mantenimento della funzione cognitiva intatta; AHEI e DASH per rimanere liberi da malattie croniche; aMED, DASH, AHEI, hPDI e PDI per il mantenimento della funzione fisica e della salute mentale (nessuna depressione clinica) nello studio SCHS. Tuttavia, non è stata trovata alcuna associazione tra aMED, PDI e hPDI e la componente della malattia cronica e la PDI e la componente della funzione cognitiva. Ampie prove provenienti da interventi e studi osservazionali supportano che una maggiore aderenza a modelli alimentari sani è protettiva o associata a un minor rischio di malattie croniche<sup>28</sup>. Si stanno anche accumulando prove a sostegno dell'associazione di modelli dietetici e fattori dietetici con la salute mentale, fisica e cognitiva (esaminati in ref. [Ore 29,30](#)). Al di là delle tradizionali misure dell'età cronologica o del carico di malattia, l'invecchiamento in buona salute è multiforme, come riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel suo primo rapporto mondiale sull'invecchiamento e la salute<sup>31</sup>. Mentre l'esame dei domini isolati fornisce informazioni più mirate sui potenziali meccanismi, lo studio dell'invecchiamento in buona salute come risultato multicomponente può informare le strategie olistiche di salute<sup>32</sup>. I nostri risultati ci consentono di catturare la natura multidimensionale dell'invecchiamento e di valutare in modo completo i modelli dietetici e le associazioni di assunzione di cibo.

I punti di forza di questo studio includono il disegno prospettico e l'ampia dimensione della popolazione per analisi robuste. Misurazioni ripetute delle variabili relative alla dieta, al peso corporeo e allo stile di vita ci hanno permesso di considerare l'aderenza a lungo termine a modelli dietetici sani e potenziali fattori confondenti, e di mitigare gli errori di misurazione casuali. Il lungo follow-up di 30 anni ha permesso di esaminare la dieta di mezza età e la sua associazione con un invecchiamento sano in età avanzata. Tuttavia, i risultati di questo studio devono essere interpretati nel contesto dei suoi limiti. In primo luogo, sebbene sia stato considerato un ritardo di 6 anni tra l'ultimo aggiornamento della dieta e la valutazione dell'invecchiamento in buona salute,

la causalità inversa non può essere completamente esclusa. Sebbene sia plausibile che una maggiore aderenza a diete sane possa essere indicativa di un SES più elevato e di uno stile di vita complessivamente sano, i nostri risultati sono rimasti coerenti dopo aver tenuto conto di tali fattori. Tuttavia, il confondimento residuo può ancora esistere a causa di altri fattori non misurati, come le influenze ambientali, sebbene i valori E indicano che i nostri risultati sono robusti fino al potenziale confondimento. Inoltre, i domini cognitivi e delle funzioni fisiche sono stati valutati utilizzando questionari auto-riportati convalidati invece di misurazioni oggettive, il che limita la valutazione e la classificazione approfondite. Infine, la nostra popolazione includeva professionisti della salute, il che può limitare la generalizzabilità dei nostri risultati. Replicare le analisi in popolazioni con SES e antenati diversi offrirebbe ulteriori informazioni sulla loro generalizzabilità. Una maggiore aderenza a lungo termine a una dieta sana durante la mezza età è stata associata a maggiori probabilità di invecchiamento sano e dei suoi domini individuali negli adulti statunitensi. Tra gli otto modelli dietetici esaminati in questo studio, una dieta che è stata sviluppata per prevedere il rischio di malattie croniche misurato dall'AHEI può conferire il massimo beneficio per un invecchiamento sano sia negli uomini che nelle donne. Oltre alla prevenzione delle malattie croniche, i nostri risultati estendono le raccomandazioni per promuovere un invecchiamento sano generale, comprendendo la salute cognitiva, fisica e mentale.

## Metodi

### Popolazione oggetto dello studio

Le analisi sono state eseguite presso il NHS e l'HPFS. L'NHS è stato istituito nel 1976 e comprendeva 121.700 infermiere registrate negli Stati Uniti di età compresa tra 30 e 55 anni<sup>33</sup>. L'HPFS è stato avviato nel 1986 e ha reclutato 51.525 professionisti sanitari maschi di età compresa tra 40 e 75 anni<sup>34</sup>. I dettagli sulle coorti sono stati pubblicati in precedenza<sup>33,34</sup>. Le valutazioni biennali dei fattori dello stile di vita e dell'anamnesi sono state condotte attraverso questionari inviati per posta, mantenendo un tasso di follow-up superiore al 90%. L'elevata validità e riproducibilità delle informazioni sanitarie auto-riportate nelle coorti è stata segnalata in precedenza<sup>35,36,37</sup>. Per entrambe le coorti, la linea di base per questa analisi era il 1986, cioè quando i questionari sulla frequenza alimentare (FFQ) hanno permesso di calcolare tutti i punteggi dei modelli dietetici. La Figura 1 mostra il diagramma di flusso dello studio. I partecipanti inclusi in questa analisi avevano risposto ai questionari del 1986 e avevano la possibilità di raggiungere i 70 anni alla fine del follow-up (età compresa tra 39 e 69 anni al basale;  $n = 9.920$  esclusi). - Partecipanti con una storia di una o più delle 11 principali malattie croniche, tra cui cancro (ad eccezione dei tumori della pelle non melanoma), diabete, infarto del miocardio, malattia coronarica, insufficienza cardiaca congestizia, ictus, insufficienza renale, broncopneumopatia cronica ostruttiva, morbo di Parkinson, sclerosi multipla e sclerosi laterale amiotrofica, al basale ( $n = 8.953$ ), con dati mancanti per uno o più punteggi del modello dietetico tra il 1986 e il 2010, o che hanno riportato assunzioni

di energia totale non plausibili (<500 o >3.500 kcal d<sup>-1</sup> per le donne e <800 o >4.200 kcal d<sup>-1</sup> per gli uomini) (*n* = 15.016) e con un fenotipo di invecchiamento in buona salute mancante (*n* = 34.321). Il protocollo di studio è stato approvato dai comitati di revisione istituzionale (IRB) del Brigham and Women's Hospital (BWH), dalla Harvard T.H. Chan School of Public Health (HSPH) e dai registri partecipanti (protocollo IRB n. 2001P001945/BWH e 10372) come richiesto. Secondo le procedure di lunga data approvate dall'IRB presso BWH e HSPH, il completamento e la restituzione del basale e dei successivi questionari di follow-up implica il consenso. Prima del 2006, le pratiche di consenso variavano e molte raccolte erano condotte con il consenso implicito. Per questi studi è stata concessa una deroga alla documentazione per il consenso informato. Per l'acquisizione della cartella clinica era necessario il consenso informato scritto.

### Valutazione dietetica

L'assunzione alimentare è stata misurata utilizzando un FFQ convalidato con più di 130 articoli somministrati nel 1986 e successivamente ogni 4 anni. La validità e l'affidabilità dell'FFQ per misurare l'assunzione di nutrienti, alimenti e gruppi di alimenti sono state riportate in precedenza<sup>38,39</sup>. Ai partecipanti è stato chiesto con quale frequenza hanno consumato alimenti specifici negli ultimi 12 mesi. I nutrienti sono stati calcolati utilizzando i database di composizione alimentare del Dipartimento dell'Agricoltura degli Stati Uniti (USDA) e dell'Università di Harvard<sup>40</sup> e integrato con analisi biochimiche. Sulla base delle assunzioni di nutrienti e alimenti riportate, sono stati calcolati otto punteggi del modello dietetico, tra cui AHEI, aMED, DASH, MIND, hPDI, PHDI, EDIP e EDIH, nonché il consumo di UPF. I punteggi AHEI, aMED, DASH, MIND, hPDI e PHDI e il consumo di UPF sono stati sviluppati sulla base delle raccomandazioni dietetiche e delle prove disponibili. I punteggi hanno mostrato validità e riproducibilità da moderata ad alta<sup>41</sup> e sono stati associati al rischio di esiti per la salute<sup>28,42,43,44</sup>. L'EDIP e l'EDIH sono stati derivati empiricamente utilizzando biomarcatori di infiammazione cronica<sup>45</sup> e iperinsulinemia<sup>46</sup> rispettivamente. Il punteggio AHEI è stato calcolato in base all'assunzione di 11 alimenti e sostanze nutritive che sono stati associati positivamente o inversamente al rischio di malattie croniche, tra cui frutta, verdura, noci e legumi, alcol, carne rossa e lavorata, cereali integrali, sodio, grassi trans e acidi grassi a catena lunga n-3 (omega-3)<sup>47</sup>. Ogni componente è stato valutato su una scala da 0 a 10 e l'AHEI variava da 0 a 110, un punteggio più alto che indica una migliore qualità complessiva della dieta. L'aderenza alla dieta mediterranea è stata valutata utilizzando una versione modificata del punteggio aMED a 9 punti<sup>21</sup>. Il punteggio è stato calcolato in base all'aderenza a nove alimenti (con un'assunzione maggiore o minore) che caratterizzano la dieta mediterranea: verdure; legumi; frutta; noci; cereali integrali; pesce; consumo moderato di alcol; minore assunzione di carne rossa e lavorata; e acidi grassi da monoinsaturi a saturi<sup>21</sup>. Il punteggio aMED modificato variava da 0 a 9, un punteggio più alto che denota una maggiore aderenza alla dieta mediterranea<sup>21</sup>. Il punteggio DASH, progettato per aiutare a prevenire o curare l'ipertensione, si basava su otto fattori dietetici,

tra cui l'assunzione di frutta, verdura, noci e legumi, latticini a basso contenuto di grassi, assunzione di cereali integrali, basso contenuto di sodio, bevande zuccherate e carni rosse lavorate e non lavorate<sup>23</sup>. A ciascun componente è stato attribuito un punteggio compreso tra 0 e 5 in base ai quintili di distribuzione dell'assunzione. Il punteggio complessivo variava da otto (aderenza più bassa) a 40 (aderenza più alta). Il punteggio MIND includeva dieci fattori dietetici salutari per il cervello, tra cui verdure a foglia verde, altre verdure, bacche, noci, cereali integrali, pesce, fagioli, pollame, vino (in quantità limitate) e olio d'oliva, e cinque fattori meno salutari, tra cui burro e margarina, formaggio, carne rossa, cibi veloci / fritti, pasticcini e dolci<sup>22</sup>. A ciascuno sono stati attribuiti punti di 0, 0,5 o 1 e il punteggio MIND totale variava da 0 a 15, un punteggio più alto che indicava una maggiore aderenza. L'hPDI è stato progettato per riflettere l'aderenza a una dieta sana a base vegetale<sup>48</sup>; Includeva 18 fattori dietetici e variava da 18 (aderenza più bassa) a 90 (aderenza più alta). Il PHDI è stato derivato in base all'aderenza alla dieta di riferimento inclusa nel rapporto EAT-Lancet<sup>49</sup>. La dieta di riferimento si basava sull'evidenza dei risultati sulla salute e sul rispetto dei limiti planetari per le emissioni di gas serra e altri parametri ambientali<sup>24</sup>. I criteri di punteggio includevano 15 fattori dietetici. Per ogni fattore dietetico, il punteggio variava da 0 a 10, ad eccezione dei legumi non a base di soia e degli alimenti a base di soia, che hanno contribuito a un punteggio massimo di 5. Il punteggio PHDI totale variava da 0 (non aderenza) a 140 (perfetta aderenza). L'EDIP è stato valutato sulla base di 18 fattori dietetici correlati all'infiammazione<sup>50</sup>. L'EDIH includeva 18 fattori dietetici correlati all'iperinsulinemia<sup>46</sup>. Dato che punteggi EDIH ed EDIP più elevati denotano rispettivamente una maggiore iperinsulinemia e modelli dietetici infiammatori, l'orientamento dei punteggi è stato invertito per facilitare il confronto con altri punteggi dietetici e sono stati indicati come rEDIH e rEDIP. La Figura 3 è una rappresentazione visiva dei modelli dietetici e dei loro fattori dietetici.

Anche i prodotti alimentari sono stati classificati secondo il sistema di classificazione NOVA<sup>51</sup>. È stato calcolato l'apporto energetico medio giornaliero degli UPF e la percentuale dell'energia giornaliera totale degli UPF è stata determinata in base all'apporto energetico totale medio.

#### Valutazione dell'invecchiamento in buona salute

Basato sul costrutto di "invecchiamento di successo" descritto da Rowe & Kahn<sup>52</sup> e rapporti precedenti<sup>19,53,54,55,56</sup>, un fenotipo di invecchiamento sano è stato definito come la sopravvivenza fino all'età di 70 anni senza la presenza di 11 principali malattie croniche e senza compromissione della funzione cognitiva, della funzione fisica o della salute mentale. I partecipanti che non soddisfacevano i criteri del fenotipo o che sono morti prima del 2016 sono stati considerati come normali anziani. Coloro che sono morti dopo il 2016, ma avevano una valutazione completa del fenotipo, sono stati inclusi nelle analisi. La funzione cognitiva è stata valutata utilizzando un questionario convalidato sul declino cognitivo soggettivo<sup>57</sup> in cui la segnalazione di uno o meno di sette (NHS) o sei (HPFS) problemi cognitivi è stata considerata come funzione cognitiva intatta. La funzione fisica è stata valutata utilizzando l'indagine in forma breve di 36 voci<sup>58</sup> sottosezione sulle



limitazioni fisiche che comprende dieci domande. I partecipanti che hanno riferito di non essere limitati nel salire una rampa di scale, camminare per un isolato, camminare per più di un miglio, passare l'aspirapolvere, spostare un tavolo, camminare per diversi isolati, fare il bagno o vestirsi e essere un po' o non limitati nel salire diverse rampe di scale, correre, sollevare, piegarsi, inginocchiarsi, chinarsi e sollevare generi alimentari, sono stati considerati come aventi una funzione fisica intatta. La salute mentale è stata valutata utilizzando la scala della depressione geriatrica a 15 voci, che varia da 0 a 15 con un punteggio più basso che indica meno sintomi depressivi<sup>59</sup>. La segnalazione di 1 o meno sintomo depressivo (valore mediano di entrambe le coorti) è stata considerata come una salute mentale intatta. Le 11 principali malattie croniche sono state selezionate in quanto sono le principali cause di mortalità negli Stati Uniti<sup>60</sup> o sono considerati altamente debilitanti. Sono stati anche quelli accertati al basale e durante i follow-up. Le diagnosi cliniche delle principali malattie croniche sono state riportate dai partecipanti o dai parenti più stretti del deceduto e sono state poi accertate da un medico attraverso cartelle cliniche, referti patologici o richieste di questionari supplementari, che sono molto valide in queste coorti<sup>61</sup>. Nel NHS, la funzione cognitiva è stata valutata nel 2014; Nel 2016 sono state valutate la presenza di malattie croniche, la funzione fisica e la salute mentale. Nell'HPFS, tutti i domini sono stati valutati nel 2016.

### Valutazione delle covariate

Ogni 2 anni, i partecipanti hanno compilato un questionario che riguardava il peso corporeo, l'ascendenza, lo stato di fumatore, l'attività fisica, l'uso di multivitaminici, la storia familiare di malattie croniche, tra cui l'infarto del miocardio, il diabete di tipo 2, il cancro e la demenza, lo stato postmenopausale e l'uso di ormoni nelle donne, lo stato civile, il vivere da soli e la storia di depressione (basata sull'uso di farmaci antidepressivi e sull'autovalutazione della depressione). I questionari sono disponibili online [all'indirizzo](#)

<https://nurseshealthstudy.org/participants/questionnaires> per l'NHS e [all'indirizzo](#)

<https://www.hsph.harvard.edu/hpfs/hpfs-questionnaires/> per l'HPFS. L'IMC è stato calcolato dividendo il peso (kg) per l'altezza (m<sup>2</sup>). Il SES è stato calcolato come un punteggio composto utilizzando l'indirizzo geocodificato del partecipante, combinando il reddito familiare del censimento degli Stati Uniti, il valore della casa, il diploma universitario, l'ascendenza, le unità abitative occupate e la disoccupazione, e se le famiglie ricevevano interessi o dividendi<sup>62</sup>.

### Analisi statistica

La durata del follow-up è stata calcolata dalla data in cui è stata restituita la prima FFQ fino alla data del decesso del partecipante o alla data di valutazione per l'invecchiamento in buona salute nel 2016, a seconda di quale evento si sia verificato per primo. L'analisi principale ha utilizzato la media dei punteggi dei modelli dietetici disponibili tra il 1986 e il 2010 come esposizione per catturare l'assunzione a lungo termine e consentire un intervallo di 6 anni tra le esposizioni e gli

esiti. Il metodo residuo è stato utilizzato per regolare i punteggi del modello dietetico per l'assunzione totale di energia, compresa l'energia derivante dall'alcol<sup>63</sup> e sono stati calcolati i quintili. I valori mancanti per le covariate sono stati sostituiti con il valore mediano specifico della coorte. Poiché i risultati sono binari e misurati in un unico punto temporale, sono stati utilizzati modelli di regressione logistica per stimare gli OR e il 95% degli IC dell'invecchiamento sano e dei suoi singoli domini in base ai quintili dei punteggi dei modelli dietetici aggiustati per l'energia, con l'età al basale nel 1986 come covariata (modello base). Il modello aggiustato per più variabili è stato ulteriormente aggiustato per l'ascendenza riportata al basale (europea, asiatica, afroamericana, altra), il SES (punteggio composito) e lo stato civile (sì/no), i multivitaminici mai usati (sì/no), il fatto di aver vissuto da soli (sì/no), la storia familiare di demenza (sì/no), l'infarto del miocardio, il cancro e il diabete (sì/no) e l'anamnesi medica di depressione (sì/no), diabete e CVD (sì/no), Condizione di fumatore nel 2010 (mai, ex, fumatore attuale: 1-14 sigarette al giorno, 15-24 sigarette al giorno e  $\geq 25$  sigarette al giorno), stato di postmenopausa (sì/no) e uso di ormoni della menopausa (no, uso passato o attuale di ormoni; solo donne) e BMI medio (1986-2010) ( $\text{kg m}^{-2}$ ), attività fisica (settimana  $\text{MET-h}^{-1}$ ) e l'assunzione di alcol (g al giorno) per DASH, hPDI e PHDI. Un OR superiore a 1 indicava una maggiore probabilità di invecchiamento sano. Sono state esaminate anche le associazioni che utilizzano i modelli come variabili continue, standardizzate in base al loro rispettivo incremento dal 10° al 90° percentile. Le analisi sono state eseguite in ciascuna coorte e nelle coorti raggruppate. Le analisi nelle coorti aggregate sono state ulteriormente aggiustate per coorte (sesso). I rischi assoluti in entrambi i quintili sono stati calcolati utilizzando la percentuale di persone di età sane nel primo trimestre e la sala operatoria aggiustata per più variabili che confronta il rapporto tra il 5° trimestre e il 1° trimestre. I valori E e il limite inferiore o superiore sono stati calcolati per le OR per valutare il potenziale impatto del confondimento non misurato sulle associazioni osservate. Un valore E più alto denota una prova più forte che sarebbe necessario un confondimento non misurato per spiegare completamente l'associazione osservata. Le analisi dei sottogruppi prespecificati sono state condotte in base alla coorte (sesso), BMI ( $< 25$  rispetto a  $\geq 25 \text{ kg m}^{-2}$ ), l'attività fisica (superiore/inferiore alla mediana), il fumo (sì/no), il SES (superiore/inferiore alla mediana) e l'ascendenza (europea/non europea). Le potenziali interazioni tra sottogruppi sono state valutate utilizzando modelli di interazione, tra cui il prodotto del sottogruppo e l'esposizione. Come analisi secondarie, sono stati valutati l'associazione dei punteggi dei modelli dietetici con l'invecchiamento sano utilizzando un limite di età di 75 anni e l'associazione del consumo di UPF con l'invecchiamento in buona salute ( $> 70$  anni). Come analisi di sensibilità, abbiamo applicato pesi lineari ai punteggi dei modelli dietetici in sette punti temporali, che vanno dal 1986 al 2010, assegnando il peso più alto all'anno più vicino alla valutazione dell'invecchiamento in buona salute (2010) e il peso più basso al 1986. Anche l'assunzione nei singoli gruppi di alimenti e i nutrienti che riflettono i punteggi del modello dietetico sono stati aggiustati per l'energia e standardizzati in base al rispettivo incremento dal 10°



al 90° percentile. Le associazioni tra il gruppo alimentare aggiustato per l'energia e l'assunzione di nutrienti con l'invecchiamento sano e i suoi domini sono state esaminate utilizzando regressioni logistiche, tenendo conto delle covariate descritte nel modello aggiustato per più variabili. Dato che tutti i fattori dietetici si trovano anche nei punteggi dei modelli, i modelli non sono stati aggiustati per alcuna misura della qualità della dieta. I valori *di P* sono stati corretti per FDR utilizzando il metodo Benjamini-Hochberg; un  $P < 0,05$  corretto per FDR è stato considerato statisticamente significativo.

Le analisi sono state eseguite con SAS v.9.4 (SAS Institute) e R v.4.2.0. I test statistici erano a due facce e  $P < 0,05$  era considerato statisticamente significativo.