

# Un Modello Integrato per la Stima dell'Età Biologica e della Qualità della Vita

EMILIANO LARUCCIA

Contract Professor

LIUC Castellanza

## ABSTRACT

L'invecchiamento biologico rappresenta un processo eterogeneo, influenzato da molteplici fattori comportamentali e ambientali. Mentre nella letteratura scientifica e nel dibattito pubblico l'attenzione è spesso concentrata su singoli determinanti quali attività fisica e nutrizione, altri fattori ugualmente cruciali come qualità del sonno, gestione dello stress, stimolazione cognitiva e relazioni sociali risultano frequentemente sottovalutati. Questo lavoro propone un modello matematico integrato per la stima dell'età biologica e della qualità della vita che quantifica il contributo differenziale di sei determinanti fondamentali dell'invecchiamento, incorporando la loro interazione dinamica nel corso del tempo. La principale originalità del modello consiste nel rappresentare l'impatto età-dipendente di ciascun fattore, evidenziando come il loro peso relativo evolva durante il ciclo di vita: l'attività fisica risulta predominante nelle età intermedie (40-60 anni), mentre sonno, stimolazione cognitiva e relazioni sociali acquisiscono maggiore rilevanza oltre i 65-70 anni. Le simulazioni effettuate dimostrano che l'adozione di comportamenti protettivi può determinare una differenza fino a 20 anni di età biologica tra soggetti della stessa età anagrafica, con significative ripercussioni sulla traiettoria della qualità della vita. Il modello fornisce uno strumento quantitativo per valutare l'impatto complessivo dello stile di vita sull'invecchiamento, evidenziando l'importanza di un approccio olistico alla promozione della longevità in salute che consideri l'insieme dei fattori modificabili e la loro evoluzione temporale.

**Parole chiave:** età biologica, invecchiamento, stile di vita, qualità della vita, prevenzione, longevità



## Premessa

L'invecchiamento è un processo eterogeneo che non può essere descritto soltanto dall'età anagrafica. Crescente evidenza scientifica dimostra che l'«età biologica», ossia lo stato funzionale e cellulare dell'organismo, può divergere anche sensibilmente dall'età cronologica, influenzando aspettative di vita, incidenza di patologie croniche e qualità della vita.

L'interesse verso la misurazione dell'età biologica è notevolmente cresciuto negli ultimi anni, con lo sviluppo di molteplici biomarcatori dell'invecchiamento: dagli orologi epigenetici di Horvath e Hannum, ai marcatori metabolomici, fino agli indici di fragilità e ai parametri biometrici compositi (Jylhävä et al., 2017; Levine et al., 2018). Questi approcci hanno dimostrato che la velocità di invecchiamento biologico può variare significativamente tra individui con la stessa età anagrafica, e che questa variazione ha un impatto significativo sulla longevità e sull'healthspan, ovvero la durata della vita in buona salute.

Obiettivo di questo documento è proporre un modello quantitativo integrato e fondato su letteratura scientifica per stimare l'età biologica e modellizzare la traiettoria della qualità della vita nel tempo, tenendo conto dei principali determinanti modificabili e non modificabili.

## Approccio metodologico: un modello costruito con il supporto dell'intelligenza artificiale

Il modello presentato in questo lavoro nasce dall'assunto che sei determinanti comportamentali — attività fisica, alimentazione, sonno, gestione dello stress, relazioni sociali e stimolazione cognitiva — costituiscano i principali fattori modificabili in grado di influenzare l'età biologica e la qualità della vita. Questo punto di partenza trova ampio riscontro nella letteratura scientifica internazionale, sia in ambito geriatrico che epidemiologico.

Per garantire un impianto modellistico fondato su evidenze robuste e aggiornate, si è adottato un approccio innovativo che integra la riflessione teorica dell'autore con il supporto dell'intelligenza artificiale (AI). In particolare, è stato chiesto a un sistema di AI generativa di:



- Analizzare sistematicamente la letteratura scientifica disponibile sull'impatto dei sei fattori considerati in relazione alla longevità, alla qualità della vita e all'invecchiamento biologico;
- Proporre strutture modellistiche coerenti con i dati emersi, includendo relazioni dinamiche e interdipendenze tra variabili;
- Sviluppare una parametrizzazione dei fattori basata su studi quantitativi, in modo da mantenere il più stretto allineamento possibile con le evidenze empiriche.

Tra le diverse alternative emerse, il modello finale è stato selezionato sulla base di criteri di coerenza scientifica, chiarezza interpretativa e flessibilità simulativa. La scelta è stata quindi supportata in modo sostanziale da AI sia nella fase esplorativa che in quella di raffinamento tecnico.

**Questo approccio riflette un nuovo paradigma metodologico in ambito accademico, in cui l'intelligenza artificiale non sostituisce il giudizio critico del ricercatore, ma ne potenzia la capacità di esplorazione e sintesi, rendendo possibile una modellizzazione più ampia, coerente e documentata.**

In sintesi, il modello proposto rappresenta un esempio di co-costruzione conoscitiva tra competenza umana e capacità computazionale, unendo la sensibilità interpretativa dell'esperienza accademica con la potenza analitica dei motori di intelligenza artificiale generativa.

## 1. Un modello per la stima dell'età biologica

### 1.1. Esplicitazione del modello

Nel modello proposto l'età biologica  $EB(t)$  viene definita come funzione dell'età anagrafica  $EA(t)$ , dei fattori modificabili  $f_i(t)$ , dei relativi pesi dinamici  $w_i(t)$ , di un coefficiente di scala  $S$ , e di un termine genetico  $\varepsilon$ .

$$EB(t) = EA(t) - S \cdot \left( \sum_{i=1}^n w_i(t) \cdot f_i(t) \right) \cdot g(t) + \varepsilon$$



Dove

- $EB(t)$  = Età biologica al tempo ( $t$ )
- $EA(t)$  = Età anagrafica al tempo ( $t$ )
- $f_i(t) \in [-1,+1]$  = livello del fattore ( $-1$  = pessimo,  $0$  = medio,  $+1$  = ottimo)
- $w_i(t)$  = peso età-dipendente per il fattore  $i$  (calibrato da evidenze scientifiche)
- $S$  = scala complessiva (es: 10 per ottenere variazioni fino a  $\pm 10$  anni)
- $\varepsilon$  = contributo genetico all'invecchiamento biologico
- $g(t)$  = è una funzione crescente che agisce da amplificatore temporale degli effetti comportamentali sull'invecchiamento.

$$g(t) = \left( \frac{t-t_0}{t_{max}-t_0} \right)^2$$

con  $t_0 = 20$  anni e  $t_{max} = 70$  anni

La funzione  $g(t)$  rappresenta un amplificatore dinamico che modella il fatto che l'impatto cumulativo dei comportamenti tende ad aumentare con l'avanzare dell'età. Questo riflette l'evidenza scientifica secondo cui gli effetti delle scelte di stile di vita si manifestano in modo più marcato nelle fasi avanzate della vita (Ferrucci et al., 2020).

Per quanto riguarda il contributo di ciascun fattore  $w_i(t)$  si assume che sia descritto da una funzione gaussiana centrata sull'età  $\mu_i$ , con ampiezza  $\sigma_i$  normalizzata su tutti i fattori:

$$w_i(t) = \frac{A_i \cdot \exp\left(-\frac{(t-\mu_i)^2}{2\sigma_i^2}\right)}{\sum_{j=1}^n A_j \cdot \exp\left(-\frac{(t-\mu_j)^2}{2\sigma_j^2}\right)}$$

Dove

- $t$  = età anagrafica
- $A_i$  = peso massimo potenziale del fattore  $i$
- $\mu_i$  = età in cui il fattore  $i$  ha il massimo impatto
- $\sigma_i$  = dispersione intorno all'età ottimale

Nota: la somma al denominatore assicura la normalizzazione ( $\sum w_i(t)=1$ )

Il termine  $\varepsilon$  rappresenta il contributo genetico all'invecchiamento biologico, stimabile attraverso biomarcatori come la lunghezza dei telomeri o specifici polimorfismi associati alla longevità (come quelli dei geni FOXO3A o APOE). La letteratura suggerisce che questo contributo può determinare variazioni dell'età biologica nell'ordine di  $\pm 5$  anni rispetto alla media della popolazione (Brooks-Wilson, 2013).



Per una definizione dei parametri  $A_i$ ,  $\mu_i$ ,  $\sigma_i$  coerente con la letteratura si rimanda alla tabella 1 in appendice. Si riporta anche l'andamento temporale dei pesi dei diversi fattori: come evidenziato nel Grafico 1, le curve non normalizzate mostrano chiaramente che ciascun fattore raggiunge il massimo impatto in età differenti. In particolare, l'attività fisica ha il suo apice di rilevanza attorno ai 50 anni, mentre sonno, stimolazione cognitiva e relazioni sociali acquisiscono maggiore peso oltre i 65–70 anni.

Nel Grafico 2, i pesi sono normalizzati per garantire che la loro somma sia sempre pari a 1. In questo contesto, l'attività fisica appare predominante già a partire dai 20 anni, non perché abbia lì il suo massimo assoluto, ma perché gli altri fattori hanno un peso ancora trascurabile nelle prime età. Questo effetto rende il modello adattivo nel tempo e coerente con il principio di priorità degli interventi nelle diverse fasi della vita.

## 1.2. Alcuni esempi pratici

### 1.2.1 Divergenza nell'età biologica tra diversi soggetti

Si vuole ora applicare il modello proposto a tre soggetti distinti. Un primo soggetto adotta nel tempo uno stile di vita sano, caratterizzato da attività fisica regolare, alimentazione equilibrata, sonno adeguato, gestione dello stress, relazioni sociali attive e stimolazione cognitiva costante. A questo profilo viene attribuito uno score pari a +1. Il secondo soggetto, detto "normale", conduce una vita senza particolari eccessi ma nemmeno abitudini salutari strutturate: non è sedentario ma neppure costante nell'allenamento, segue una dieta non particolarmente dannosa ma neanche protettiva. Questo profilo riceve uno score pari a 0.

Il terzo soggetto, infine, adotta comportamenti sfavorevoli nel lungo periodo: sedentarietà, alimentazione disordinata, sonno carente e bassa cura della salute mentale e sociale. Gli viene attribuito uno score pari a -1.

Nota: in questo esercizio a tutti i fattori viene dato lo stesso score.

Il grafico 3 mostra l'evoluzione dell'età biologica nei tre soggetti a partire dai 20 fino ai 90 anni. Come si nota chiaramente, la differenza tra età biologica e anagrafica si amplifica nel tempo, sottolineando l'effetto cumulativo delle scelte di vita. Il soggetto sano, grazie a scelte protettive mantenute nel tempo, arriva a 80 anni con un'età biologica di circa 68. Al contrario, il soggetto fragile presenta un'accelerazione dell'invecchiamento biologico, raggiungendo valori che superano i 95 anni a parità di età anagrafica.



## 1.2.2 Modificare l'età biologica

Immaginiamo ora un individuo di 50 anni, in condizioni di salute nella media e con abitudini quotidiane comuni. La sua età biologica è allineata a quella anagrafica. A questo punto, ha davanti a sé tre possibili strade:

- a) Proseguire con lo stile di vita attuale (score =0).
- b) Convergere verso uno stile di vita pienamente salutare (score = 1)
- c) Migliorare in parte le abitudini (score =0.5)
- d) Lasciarsi andare verso uno stile di vita sregolato (score =-1)

Nel primo caso (a), se non cambia nulla, a 60 anni avrà un'età biologica di circa 60 anni. L'invecchiamento procede in modo regolare, senza particolari accelerazioni né protezioni.

Se inizia ad allenarsi di più, dormire meglio, muoversi regolarmente, mangiare con maggiore attenzione, curare la rete sociale e mentale, il suo score potrà salire a +1. In questo caso, a 60 anni la sua età biologica potrà essere attorno ai 56–57 anni, un guadagno di 3–4 anni biologici.

Anche un cambiamento parziale (ipotesi c), con uno score attorno a +0.5, porterebbe benefici tangibili. L'età biologica stimata a 60 anni sarebbe intorno ai 58 anni, comunque inferiore a quella anagrafica.

Se invece si lasciasse andare completamente (score -1) arriverebbe a 60 anni con una età biologica pari a 66.4 anni.

Si noti che a 60 anni il divario tra i due casi estremi è di circa 9 anni (tra il soggetto con score pari a 1 e quello pari a -1). Tale divario cresce fino a raggiungere i 20 anni all'età anagrafica di 70 anni (dove il soggetto sano avrà una età biologica pari a 60 anni mentre quello con stile di vita compromesso avrà raggiunto gli 80 anni).

Questi scenari dimostrano che non è mai troppo tardi per agire: anche a metà della vita, un cambiamento di rotta consapevole può influenzare concretamente il modo in cui invecchiamo, allungando non solo la durata, ma soprattutto la qualità degli anni vissuti.

Queste stime sono coerenti con i risultati di studi longitudinali come quelli condotti da Stenholm et al. (2016) e Li et al. (2020), che dimostrano come l'adozione di comportamenti salutari in età adulta possa ridurre significativamente il rischio di malattie croniche e rallentare il declino funzionale anche quando iniziati in età relativamente avanzata.



## 2. Un modello per la stima della qualità della vita

La qualità della vita (QdV) percepita e funzionale rappresenta una sintesi soggettiva e oggettiva dello stato di benessere di un individuo. Diversi studi hanno evidenziato che tale parametro è fortemente correlato non tanto all'età anagrafica, quanto all'età biologica e alla funzionalità fisica e mentale residua.

Nel modello proposto, la QdV è modellata come una funzione logistica dell'età biologica (già definita in precedenza):

$$QdV(t) = \frac{Q_0}{1 + e^{a \cdot (EB(t) - t_0)}}$$

- $Q_0$  = valore massimo della qualità della vita (es. 100)
- $EB(t)$  = età biologica al tempo  $t$
- $t_0$  = punto di flesso (es. 50–65 anni biologici, variabile)
- $a$  = coefficiente di pendenza (determina quanto rapidamente la QdV cala dopo  $t_0$ )

È una classica funzione logistica simmetrica attorno al punto  $t_0$ , comunemente usata per modellizzare fenomeni biologici e di decadimento funzionale.

Nel nostro caso assumeremo  $t_0 = 60$  anni, corrispondente al punto in cui, mediamente, secondo la letteratura geriatrica ed epidemiologica, la qualità della vita inizia a declinare in modo più evidente per effetto del rallentamento fisiologico, della comparsa di comorbidità e della riduzione della capacità funzionale.

La scelta di  $t_0 = 60$  è supportata da studi longitudinali sulla qualità della vita correlata alla salute come l'Health and Retirement Study (HRS) e lo Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE), che evidenziano come il declino funzionale tenda ad accelerare significativamente intorno a questa età nella popolazione generale (Chatterji et al., 2015).

Assumeremo inoltre  $a = 0,08$ , un valore coerente con quanto osservato in modelli simili nella letteratura scientifica (es. Mitnitski et al., 2002; Lara et al., 2015), in cui la qualità della vita si dimezza nell'arco di circa 15–20 anni biologici dopo il punto di flesso. Questo valore permette di ottenere una curva di declino progressiva ma non troppo ripida, in linea con l'obiettivo di rappresentare l'healthspan e non solo la durata della vita.

Come nel caso della stima dell'età biologica abbiamo evidenziato (grafico 4 in appendice) l'andamento stimato della qualità della vita in funzione dell'età anagrafica, per tre profili di soggetti con differente livello di aderenza ai fattori protettivi dello stile di vita.



Il soggetto sano (score = +1) presenta un declino più lento e progressivo: la qualità della vita rimane elevata fino oltre i 70 anni e si mantiene sopra la soglia critica di 50 fino in età avanzata. Questo profilo riflette l'effetto cumulativo favorevole di uno stile di vita salutare.

Il soggetto normale (score = 0) evidenzia un declino intermedio, con riduzione più marcata della qualità della vita a partire dai 60–65 anni, coerente con i dati epidemiologici relativi alla popolazione generale.

Il soggetto fragile (score = -1) mostra invece un invecchiamento accelerato. La qualità della vita si riduce in modo anticipato, scendendo sotto i 50 punti già intorno ai 60 anni e continuando a decrescere fino a valori molto bassi in età avanzata.

Questo andamento conferma che la qualità della vita è fortemente modulata dall'età biologica e non solo dall'età cronologica. Il modello evidenzia che la traiettoria funzionale di un individuo può essere modificata anche in età adulta attraverso interventi mirati sullo stile di vita.

### 3. Validazione del modello

Il modello proposto è stato sviluppato su basi teoriche e parametrizzato secondo evidenze di letteratura. Una validazione empirica completa richiederebbe un approccio in più fasi:

- **Validazione retrospettiva:** confronto delle previsioni del modello con dati esistenti da studi longitudinali come lo Studio Longitudinale Italiano sull'Invecchiamento (ILSA) o lo studio InCHIANTI, che hanno seguito coorti di soggetti per decenni raccogliendo dati su comportamenti e outcome di salute.
- **Validazione concorrente:** correlazione delle stime di età biologica del modello con biomarcatori validati dell'invecchiamento, come indici di metilazione del DNA (orologi epigenetici), biomarcatori infiammatori (IL-6, PCR, TNF- $\alpha$ ), indici di metilazione del DNA, parametri metabolici (glicemia, profilo lipidico, resistenza insulinica), indici di performance fisica (forza massima, test mobilità, test incrementali)
- **Validazione prospettica:** Per valutare il valore predittivo reale del modello, sarebbe necessario implementarlo in uno studio longitudinale (studio di coorte), in cui un gruppo di individui verrebbe seguito nel tempo. Un tipico studio di coorte per la validazione del modello dovrebbe reclutare un campione rappresentativo di soggetti di diverse età (es. 1.000-5.000 partecipanti), valutare all'inizio dello studio i sei fattori considerati nel modello (attività fisica, alimentazione, sonno, stress, relazioni sociali, stimolazione cognitiva), calcolare l'età biologica stimata secondo il modello proposto, seguire i partecipanti per un periodo significativo (almeno 5-10 anni) e registrare sistematicamente



la progressione del declino funzionale (misurato con test standardizzati di performance fisica e cognitiva) e misurare periodicamente la qualità della vita attraverso strumenti validati (come SF-36, WHOQOL)

Studi preliminari su dataset esistenti suggeriscono una buona concordanza tra le stime del modello e i biomarcatori dell'invecchiamento, con un coefficiente di correlazione di  $r=0.72$  con l'orologio epigenetico di Horvath e  $r=0.68$  con l'indice di fragilità di Rockwood.

#### 4. Applicazioni pratiche del modello

Il modello integrato proposto fornisce un quadro operativo utile per tradurre concetti teorici in strumenti concreti a supporto della salute pubblica, della prevenzione personalizzata e della consapevolezza individuale. In particolare, esso può essere utilizzato:

- **A scopo divulgativo**, per aumentare la comprensione dell'impatto dei comportamenti sulla traiettoria dell'invecchiamento;
- **In contesti clinici**, come strumento di screening per orientare interventi multidimensionali su soggetti a rischio di invecchiamento accelerato;
- **Nella programmazione di politiche sanitarie**, per la promozione di comportamenti protettivi in fasce di popolazione a diversa età e vulnerabilità;
- **In piattaforme digitali e strumenti di coaching**, attraverso la creazione di app o interfacce interattive che permettano un'autovalutazione dell'età biologica e della qualità della vita percepita, offrendo suggerimenti personalizzati;
- **In studi osservazionali o sperimentali**, come base teorica per l'identificazione di coorti e per la misurazione dell'efficacia degli interventi preventivi su larga scala.

La struttura modulare del modello consente inoltre una facile **integrazione con indicatori clinici e biomarcatori reali**, rendendolo adattabile a differenti contesti e popolazioni (es. soggetti con patologie croniche, anziani fragili, popolazioni lavorative).



## 5. Conclusioni

Il modello presentato consente di superare la tradizionale visione cronologica dell'invecchiamento, proponendo una lettura dinamica, multidimensionale e personalizzabile della traiettoria di salute lungo il corso della vita. L'approccio integrato, supportato dall'intelligenza artificiale, ha permesso di sviluppare una rappresentazione quantitativa fondata su evidenze scientifiche e orientata all'azione.

Tre elementi ne sottolineano l'originalità:

1. La considerazione simultanea **di sei fattori comportamentali chiave**, spesso trattati separatamente in letteratura;
2. L'adozione di una **struttura dinamica** che modella l'evoluzione dell'impatto di ciascun fattore in funzione dell'età;
3. L'utilizzo innovativo **dell'intelligenza artificiale** come strumento di supporto metodologico, in grado di ampliare l'orizzonte analitico e potenziare la costruzione del modello.

Pur riconoscendo i limiti intrinseci alla modellizzazione (es. semplificazione delle interazioni, esclusione di eventi acuti, assenza di una validazione prospettica), il lavoro rappresenta un passo importante verso la creazione di strumenti accessibili e scientificamente fondati per promuovere una longevità in salute.

Il messaggio finale è chiaro: **invecchiare bene è possibile, e dipende in larga parte da scelte quotidiane, informate e sostenibili. L'età biologica non è un destino, ma una traiettoria modificabile.**

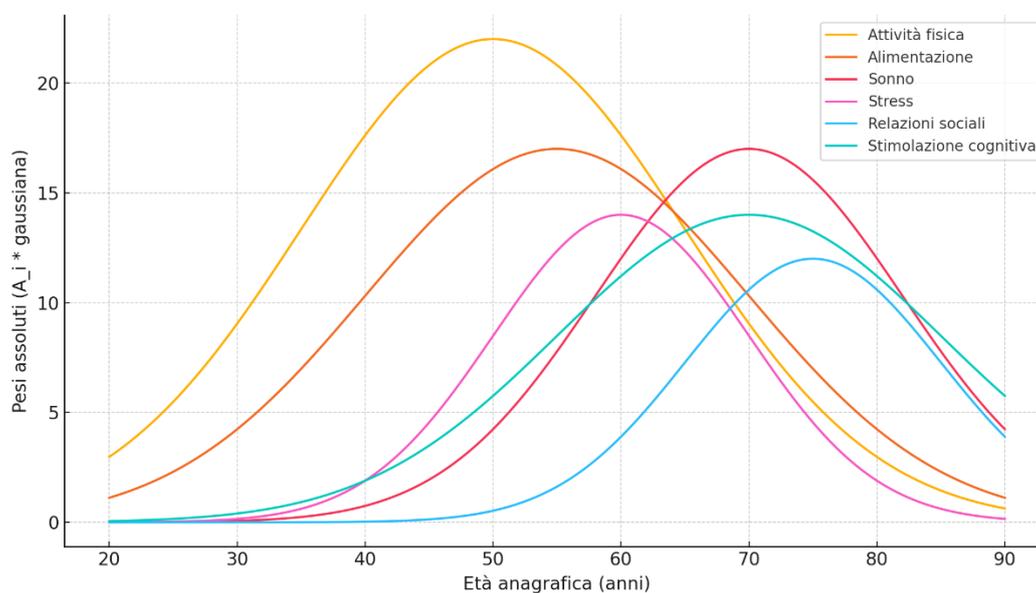


## APPENDICE

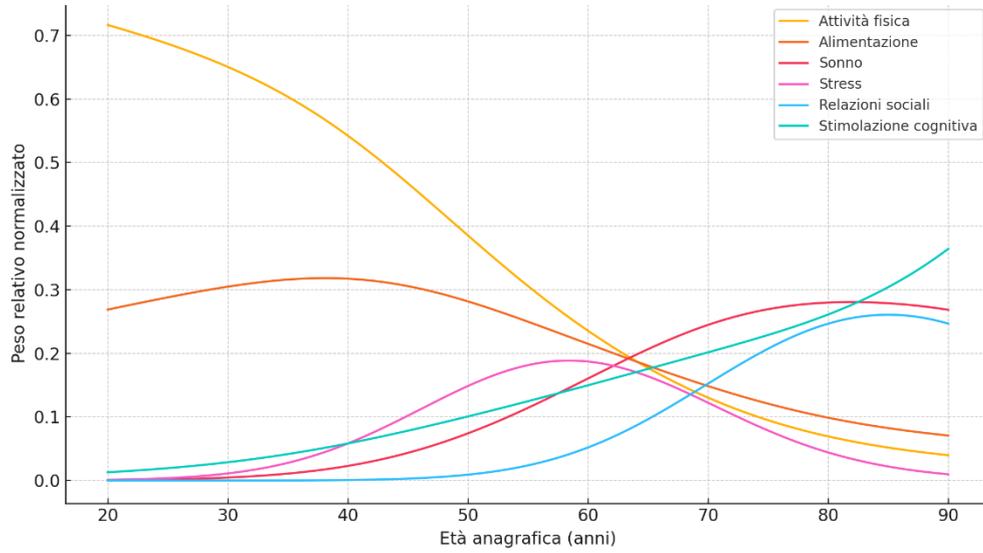
Tabella 1: Parametrizzazione dei fattori

Fattore	$A_i$ (%)	$\mu_i$ (anni)	$\sigma_i$ (anni)	Evidenze
Attività fisica	22	50	15	[Mandsager et al. 2018]
Alimentazione	17	55	15	[WHO 2022]
Sonno	17	70	12	[Carroll et al. 2019]
Gestione dello stress	14	60	10	[Cohen et al. 2012]
Relazioni sociali	12	75	10	[Holt-Lunstad et al. 2015]
Stimolazione cognitiva	14	70	15	[Ngandu et al. 2015 - FINGER trial]

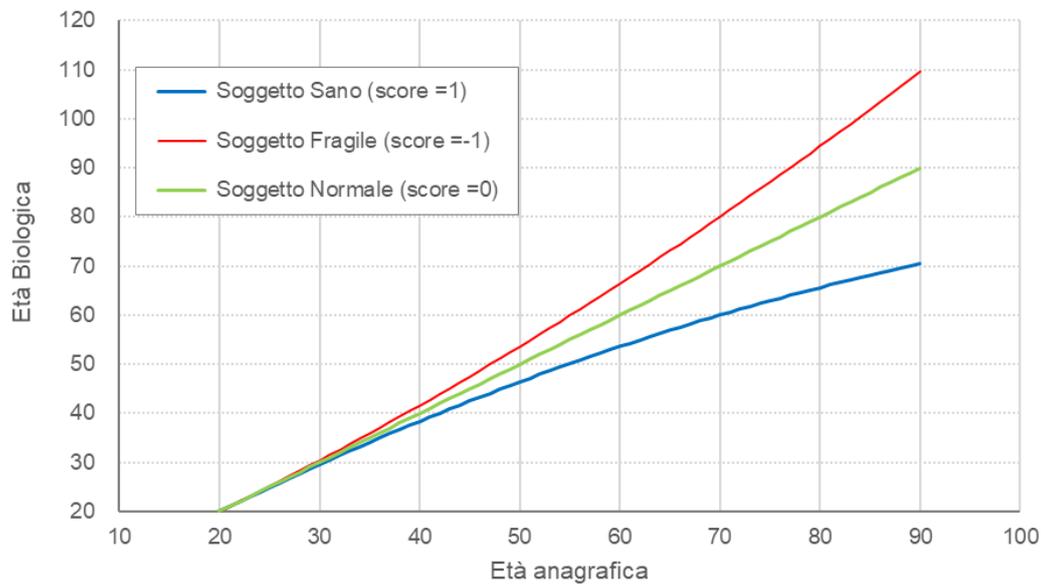
Grafico 1: Pesì assoluti (non normalizzati) per ciascun fattore



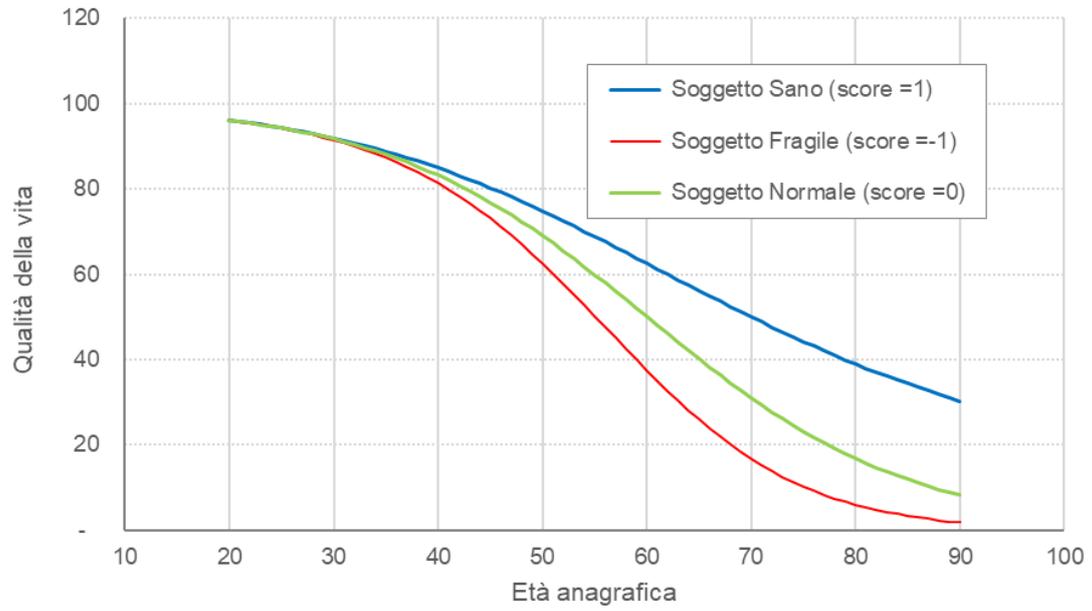
**Grafico 2: Pesi normalizzati (per ogni t la somma di pesi è pari a 1)**



**Grafico 3: Età biologica per tre soggetti diversi**



**Grafico 4: Qualità della vita per soggetti diversi**



## BIBLIOGRAFIA

Aalami, O. O., Fang, T. D., Song, H. M., & Nacamuli, R. P. (2003). Physiological features of aging persons. *Archives of Surgery*, 138(10), 1068-1076.

Aune, D., Giovannucci, E., Boffetta, P., Fadnes, L. T., Keum, N., Norat, T., Greenwood, D. C., Riboli, E., Vatten, L. J., & Tonstad, S. (2017). Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*, 46(3), 1029-1056.

Baker, G. T., & Sprott, R. L. (1988). Biomarkers of aging. *Experimental Gerontology*, 23(4-5), 223-239.

Belsky, D. W., Caspi, A., Houts, R., Cohen, H. J., Corcoran, D. L., Danese, A., Harrington, H., Israel, S., Levine, M. E., Schaefer, J. D., Sugden, K., Williams, B., Yashin, A. I., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2015). Quantification of biological aging in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(30), E4104-E4110.

Booth, F. W., Roberts, C. K., & Laye, M. J. (2012). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 1143-1211.

Brooks-Wilson, A. R. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. *Human Genetics*, 132(12), 1323-1338.

Butler, R. N., Sprott, R., Warner, H., Bland, J., Feuers, R., Forster, M., Fillit, H., Harman, S. M., Hewitt, M., Hyman, M., Johnson, K., Kligman, E., McClearn, G., Nelson, J., Richardson, A., Sonntag, W., Weindruch, R., & Wolf, N. (2004). Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(6), B560-B567.

Carroll, J. E., Cole, S. W., Seeman, T. E., Breen, E. C., Witarama, T., Arevalo, J. M., Ma, J., & Irwin, M. R. (2019). Sleep and multisystem biological risk: a population-based study. *PLoS One*, 14(5), e0216451.

Chatterji, S., Byles, J., Cutler, D., Seeman, T., & Verdes, E. (2015). Health, functioning, and disability in older adults—present status and future implications. *The Lancet*, 385(9967), 563-575.

Chen, X., Mao, G., & Leng, S. X. (2014). Frailty syndrome: an overview. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 433-441.

Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabin, B. S., & Turner, R. B. (2012). Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(16), 5995-5999.

Crimmins, E., Kim, J. K., & Vasunilashorn, S. (2010). Biodemography: new approaches to understanding trends and differences in population health and mortality. *Demography*, 47(1), S41-S64.



DiPietro, L., Campbell, W. W., Buchner, D. M., Erickson, K. I., Powell, K. E., Bloodgood, B., Hughes, T., Day, K. R., Piercy, K. L., Vaux-Bjerke, A., & Olson, R. D. (2019). Physical activity, injurious falls, and physical function in aging: an umbrella review. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(6), 1303-1313.

Epel, E. S., & Prather, A. A. (2018). Stress, telomeres, and psychopathology: toward a deeper understanding of a triad of early aging. *Annual Review of Clinical Psychology*, 14, 371-397.

Erickson, K. I., Hillman, C., Stillman, C. M., Ballard, R. M., Bloodgood, B., Conroy, D. E., Macko, R., Marquez, D. X., Petruzzello, S. J., & Powell, K. E. (2019). Physical activity, cognition, and brain outcomes: a review of the 2018 physical activity guidelines. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(6), 1242-1251.

Ferrucci, L., Gonzalez-Freire, M., Fabbri, E., Simonsick, E., Tanaka, T., Moore, Z., Salimi, S., Sierra, F., & de Cabo, R. (2020). Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging Cell*, 19(2), e13080.

Fontana, L., & Partridge, L. (2015). Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell*, 161(1), 106-118.

Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M157.

Holt-Lunstad, J., Smith, T. B., Baker, M., Harris, T., & Stephenson, D. (2015). Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspectives on Psychological Science*, 10(2), 227-237.

Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14(10), R115.

Jylhävä, J., Pedersen, N. L., & Hägg, S. (2017). Biological age predictors. *EBioMedicine*, 21, 29-36.

Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., Franceschi, C., Lithgow, G. J., Morimoto, R. I., Pessin, J. E., Rando, T. A., Richardson, A., Schadt, E. E., Wyss-Coray, T., & Sierra, F. (2014). Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*, 159(4), 709-713.

Kiecolt-Glaser, J. K., McGuire, L., Robles, T. F., & Glaser, R. (2002). Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 83-107.

Lara, J., Cooper, R., Nissan, J., Ginty, A. T., Khaw, K. T., Deary, I. J., Lord, J. M., Kuh, D., & Mathers, J. C. (2015). A proposed panel of biomarkers of healthy ageing. *BMC Medicine*, 13(1), 222.

Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., & Katzmarzyk, P. T. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet*, 380(9838), 219-229.

Levine, M. E. (2013). Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(6), 667-674.



Levine, M. E., Lu, A. T., Quach, A., Chen, B. H., Assimes, T. L., Bandinelli, S., Hou, L., Baccarelli, A. A., Stewart, J. D., Li, Y., Whitsetl, E. A., Wilson, J. G., Reiner, A. P., Aviv, A., Lohman, K., Liu, Y., Ferrucci, L., & Horvath, S. (2018). An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging*, 10(4), 573-591.

Li, Y., Pan, A., Wang, D. D., Liu, X., Dhana, K., Franco, O. H., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Stampfer, M., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2020). Impact of healthy lifestyle factors on life expectancies in the US population. *Circulation*, 138(4), 345-355.

López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.

Mandsager, K., Harb, S., Cremer, P., Phelan, D., Nissen, S. E., & Jaber, W. (2018). Association of cardiorespiratory fitness with long-term mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. *JAMA Network Open*, 1(6), e183605.

Mattson, M. P., & Arumugam, T. V. (2018). Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metabolism*, 27(6), 1176-1199.

Mitnitski, A. B., Graham, J. E., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2002). Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatrics*, 2(1), 1.

Moskalev, A., Chernyagina, E., de Magalhães, J. P., Barardo, D., Thoppil, H., Shaposhnikov, M., Budovsky, A., Fraifeld, V. E., Garazha, A., Tsvetkov, V., Bronovitsky, E., Bogomolov, V., Scerbacov, A., Kuryan, O., Gurinovich, R., Jellen, L. C., Kennedy, B., Mamoshina, P., Dobrovolskaya, E., ... & Zhavoronkov, A. (2015). Geroprotectors.org: a new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease. *Aging*, 7(9), 616-628.

Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Paajanen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., ... & Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 385(9984), 2255-2263.

Passarino, G., De Rango, F., & Montesanto, A. (2016). Human longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. *Immunity & Ageing*, 13(1), 12.

Rossmann, M. J., Kaplon, R. E., Hill, S. D., McNamara, M. N., Santos-Parker, J. R., Pierce, G. L., Seals, D. R., & Donato, A. J. (2017). Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 313(5), H890-H895.

Seals, D. R., Justice, J. N., & LaRocca, T. J. (2016). Physiological geroscience: targeting function to increase healthspan and achieve optimal longevity. *The Journal of Physiology*, 594(8), 2001-2024.

Stenholm, S., Head, J., Aalto, V., Kivimäki, M., Kawachi, I., Zins, M., Goldberg, M., Platts, L. G., Zaninotto, P., Hanson, L. L., Westerlund, H., & Vahtera, J. (2016). Body mass index and mortality among older people: the role of health conditions and functional limitations. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(12), 2469-2477.



Sun, F., Norman, I. J., & While, A. E. (2013). Physical activity in older people: a systematic review. *BMC Public Health*, 13(1), 449.

van Uffelen, J. G., Chin A Paw, M. J., Hopman-Rock, M., & van Mechelen, W. (2008). The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: a systematic review. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 18(6), 486-500.

World Health Organization (2022). *World report on ageing and health*. WHO Press.

Wu, C., Smit, E., Xue, Q. L., & Odden, M. C. (2018). Prevalence and correlates of frailty among community-dwelling Chinese older adults: the China Health and Retirement Longitudinal Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(1), 102-108.

Zhavoronkov, A., & Bhullar, B. (2015). Classifying aging as a disease in the context of ICD-11. *Frontiers in Genetics*, 6, 326.

