



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**A INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NO
ENVELHECIMENTO**

Filipa Costa Bastos

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

e-mail: filipabastos.c@gmail.com

Índice

Abreviaturas	4
Resumo	6
Abstract.....	7
1. Introdução	9
2. Materiais e Métodos	11
3. A inflamação e o envelhecimento	12
3.1. NF-kB.....	13
3.2. <i>Stress</i> oxidativo.....	14
3.3. Mitocôndria e <i>Stress</i> Oxidativo	16
3.4. Autofagia	17
3.5. Imunossenescência.....	19
3.6. Insulina/IGF-1 e inflamação	20
3.7. Biomarcadores inflamatórios.....	20
4. A influência da nutrição na inflamação e envelhecimento	22
4.1. Hidratos de Carbono.....	23
4.2. Proteínas	25
4.3. Lípidos.....	27
4.3.1 Ácidos Gordos Saturados	28
4.3.2. Ácidos Gordos Trans.....	28
4.3.3. Ácidos Gordos Monossaturados	29
4.3.4. Ácidos Gordos Poliinsaturados.....	30

4.4. Micronutrientes	35
4.4.1. Vitaminas.....	35
4.4.1.1 Carotenoides e Vitamina A.....	36
4.4.1.2. Vitamina E e alfa-tocoferol.....	36
4.4.1.3. Vitamina C	38
4.4.2. Minerais	38
4.2.2.1. Magnésio	39
4.2.2.2. Selénio.....	39
4.4.2.3. Zinco	40
4.5. Fitoquímicos	42
4.5.1. Resveratrol.....	45
6. Obesidade.....	47
7. A Dieta Mediterrânea como um exemplo de Padrão de dieta.....	52
8. Conclusão	55
Agradecimentos.....	57
Referências Bibliográficas	58

Abreviaturas

AA – Ácido Araquidónico

AGE – *Advanced Glycation Endproducts*

AGM – *Ácidos Gordos Monossaturados*

AGPI – *Ácidos Gordos Polinsaturados*

AGS – *Ácidos Gordos Saturados*

AGT – *Ácidos Gordos Trans*

AL – Ácido Linoleico

ALA – Ácido Linolénico

AMPK – *AMP-activated protein kinase*

CG – Carga Glicémica

DCV – Doenças Cardio-Vasculares

DHA – Ácido Docosahexanóico

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

EPA – Ácido Eicosapentanóico

GAV – Gordura Abdominal Visceral

IGF-1 – *Insulin-like Growth Factor 1*

FoxO – *Forkhead box protein O*

GPx – Glutathione Peroxidase

HC – Hidratos de Carbono

IG – Índice Glicémico

IL – Interleucina

LT – Leucotrieno

mTOR – *Mammalian Target of Rapamycin*

NF-κB – *Factor Nuclear Kappa B*

PCR – Proteína C reactiva

PG – Prostaglandina

ROS –*Reactive Oxygen Species*

SIRT – Sirtuína

SOD – Superóxido Dismutase

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor alfa*

Resumo

A esperança média de vida tem vindo a aumentar. Este aumento, mais evidente nos países desenvolvidos, torna o envelhecimento populacional uma realidade. Os indivíduos com mais de 85 anos têm percentualmente um crescimento ainda maior que a população entre os 65 e os 85 anos. No entanto, o aumento da esperança média de vida, não é sinónimo de melhor qualidade de vida. As várias patologias crónicas dos idosos, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e outras doenças degenerativas, são consideradas a “epidemia” do século XXI e quase todas estas patologias partilham um mecanismo fisiopatológico comum, uma resposta inflamatória marcada. Mas afinal qual será a causa deste aumento de incidência de patologias crónicas ligadas ao envelhecimento?

Apesar de os cuidados de saúde terem melhorado nos últimos anos, os hábitos de vida da população em geral cada vez se tornam menos saudáveis, nomeadamente a nível da alimentação. É sabido que existem vários componentes da dieta que modulam a resposta inflamatória. O consumo de determinados nutrientes pode levar à produção de compostos anti-inflamatórios, mas desequilíbrios na proporção e ingestão de outros nutrientes nefastos podem levar a maior produção de mediadores inflamatórios. Além disso, sabe-se que a resposta inflamatória crónica de baixo grau, observada com o envelhecimento, é um fator de desenvolvimento de doenças relacionadas com o envelhecimento. Surgiu então o conceito de *inflammageing* (a junção numa só palavra de *inflammation* e *ageing*).

O presente trabalho tem como objetivo uma revisão sobre a influência da nutrição na resposta inflamatória e no envelhecimento, no ponto de vista fisiopatológico. Pretende-se uma avaliação dos principais mecanismos inflamatórios associados ao envelhecimento e quais os componentes nutricionais que os podem potenciar ou suprimir, para melhor compreensão do papel da nutrição num envelhecimento saudável.

Palavras-Chave: Dieta, Fenómeno Fisiológico Nutricional, Inflamação, Envelhecimento, *Inflammageing*, Stress Oxidativo, Longevidade.

Abstract

The average lifespan has been increasing. This is more evident in the developed countries and is turning the population aging into reality. Individuals with 85 years or more have a larger growth in percentage terms than the population between 65 and 85 years. However, lifespan extension doesn't necessarily mean a better life quality. Chronic age-related diseases, like cardiovascular disease, type 2 diabetes and other degenerative diseases, are considered the XXI century "epidemic" and almost all of them share a pronounced inflammatory response as a common pathophysiologic mechanism. So, what is the cause of the increased incidence of these chronic age-related pathologies?

Despite all the improvements in health care services observed in the last century, population lifestyle is becoming unhealthier, namely in terms of diet. It is well known that intake of certain nutrients may lead to the production of anti-inflammatory compounds. Nevertheless, an imbalance and intake of other nefarious nutrients may lead to overproduction of inflammatory mediators. Furthermore, low-grade chronic inflammatory response, observed with ageing, is a known risk factor for the development of age-related diseases. Then came the concept of *inflammageing* (the combination of the words inflammation and ageing).

The purpose of this work is to understand the role of nutrition in a healthy ageing. The influence of nutrition in the inflammatory response and ageing is reviewed from a pathophysiologic standpoint, focusing the principal inflammatory mechanisms related to ageing and which nutritional compounds may potentiate or suppress them.

Key-words: Diet, Nutritional Physiological Phenomena, Inflammation, Ageing, *Inflammageing*, Oxidative Stress, Lifespan.

1. Introdução

O envelhecimento é um processo inevitável a todo o ser vivo. No entanto, ainda é um assunto muito pouco percebido pelas ciências biológicas. É fisiologicamente caracterizado por uma disfunção progressiva de vários mecanismos e sistemas (1). As células e tecidos perdem o seu mecanismo de controlo de qualidade e ocorre um declínio progressivo de várias capacidades funcionais no organismo, o que compromete a capacidade de responder a agentes stressantes internos ou externos. Acumulam-se defeitos e mutações no ADN (ácido desoxirribonucleico), com alterações genéticas que conduzem à diminuição da expressão ou expressão alterada de genes de resistência ao *stress* e genes de sobrevivência, essenciais para a homeostase (2).

Vários estudos epidemiológicos mostraram que o envelhecimento é acompanhado por um estado de inflamação crónica de baixo grau (1), definido cientificamente por *inflammaging*. Este estado denota uma resposta inflamatória basal que vai aumentando com a idade e parece ser um importante fator promotor de doenças relacionadas com o envelhecimento, como DCV (doenças cardiovasculares), DM2 (diabetes mellitus tipo 2), cancro (3) e outras doenças degenerativas.

Apesar da esperança média de vida ter vindo a sofrer um aumento nas últimas décadas, não tem sido acompanhado por uma maior qualidade de vida do indivíduo (4,5). Na verdade, estamos hoje perante uma “epidemia” de patologia crónica e de várias incapacidades associadas ao envelhecimento. Um número cada vez maior de idosos passará as suas últimas duas décadas de vida a conviver com as consequências debilitantes das doenças crónicas. Estimativas efetuadas no âmbito do “Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável” da Direção-Geral de Saúde, em 2010, indicaram que os hábitos alimentares inadequados em Portugal foram responsáveis por 11,96% e 15,27% de anos de vida

prematuramente perdidos, ajustados pela incapacidade, no sexo feminino e masculino, respetivamente (6).

No entanto, o processo de envelhecimento não é linear. Podemos observar amplas variações nas manifestações, nas complicações e na velocidade de envelhecimento entre diferentes pessoas. Há registos de pessoas com mais de 90 anos, saudáveis mental e fisicamente, quando outras apresentam doenças inflamatórias crónicas a partir dos 60 anos ou menos. O envelhecimento tem uma influência genética de cerca de 25%, sendo os restantes 75% afetos aos fatores ambientais, nomeadamente alimentação e estilo de vida (7). Hoje, os nossos genes ainda são bastante similares aos dos nossos antepassados ancestrais do período Paleolítico, há 40000 anos atrás (8). Portanto, este declínio na qualidade de vida estará associado à influência dos fatores ambientais, principalmente a alimentação. De facto, as sociedades ocidentais atuais viram os seus hábitos alimentares alterados em pouco tempo. Há um consumo excessivo de alimentos ricos em gorduras saturadas e trans, hidratos de carbono refinados e alimentos processados, com baixa ingestão de substâncias consideradas protetoras presentes nas frutas e vegetais. E estas são as sociedades onde a incidência das doenças crónicas inflamatórias associadas ao envelhecimento é maior (9,10). Por outro lado, determinados padrões de dieta, como a dieta Mediterrânica e Asiática, ricas em gordura monossaturada e polinsaturada, fibras e alimentos com compostos bioativos, têm sido associados a maiores níveis de saúde e longevidade (11). Concluiu-se que a nutrição pode atuar como um fator de risco para o aparecimento de doenças crónicas degenerativas, mesmo a partir de uma idade jovem (12–14).

É sobre este parâmetro, a nutrição, que se baseia este trabalho, que tem como objetivo uma revisão sobre a influência da nutrição na resposta inflamatória e no envelhecimento, para melhor compreensão do papel da nutrição num envelhecimento saudável.

2. Materiais e Métodos

As referências bibliográficas desta revisão foram obtidas, inicialmente, a partir de uma pesquisa em artigos publicados nas bases eletrônicas de referência – EBSCOhost (BioMed, MEDLINE, PUBMED). As palavras-chave foram *aging, aged, inflammation, food, diet, nutrition process, nutrition physiological phenomena, nutritional status*. Houve preferência por artigos publicados nos últimos 10 anos e nas línguas Inglesa ou Portuguesa. A seleção dos artigos baseou-se, essencialmente, numa leitura dos *abstract* para avaliar se o tema em estudo era alvo de discussão. Posteriormente, foi feita a leitura integral dos artigos selecionados, entre os quais se encontram artigos científicos e artigos de revisão, e foi efetuada uma nova recolha de referências baseada em livros para uma melhor contextualização e complementação.

Foram, igualmente, consultados *sites* internacionais e nacionais de referência e que surgiram na pesquisa Web como resultados importantes – Direção-Geral de Saúde, *MedlinePlus, National Institute on Aging*.

3. A inflamação e o envelhecimento

A inflamação é um mecanismo inato de defesa do organismo. Vai promover a homeostase, protegendo o organismo da agressão, como invasão microbiana ou agentes químicos ou físicos, promovendo a reparação e recuperação da função tecidual. Um sistema imunitário saudável responderá apropriadamente a este insulto, promovendo uma resposta inflamatória orquestrada por uma rede complexa de mediadores e células inflamatórias. Estes, em conjunto, vão ativar várias vias de sinalização, regular a expressão de vários genes importantes na resposta inflamatória e dirigir as diferentes interações celulares. A magnitude da produção destes mediadores tem variações interindividuais, devido à heterogeneidade genética, o que pode explicar que duas pessoas diferentes reajam de forma diferente ao mesmo insulto (2).

O processo inflamatório, geralmente, é um processo auto-controlado, com uma interação entre diferentes citocinas, algumas funcionando como mediadores pró-inflamatórios e outras como mediadores anti-inflamatórios. Os mediadores pró-inflamatórios, como o TNF- α (do inglês *Tumor Necrosis Factor alfa*), a IL-1 (Interleucina-1) e IL-6, são libertados para a circulação e promovem uma resposta de fase aguda. Localmente, vão ativar vias de sinalização inflamatória, recrutar células inflamatórias juntamente com quimiocinas e induzir expressão de moléculas de adesão. Já os mediadores anti-inflamatórios, como a IL-10, vão inibir a libertação de citocinas pró-inflamatórias e diminuir a atividade das células inflamatórias, funcionando como um “turn off” da resposta inflamatória.

Quando a saúde do tecido envolvido não consegue ser restabelecida, esta inflamação torna-se crónica. Apesar da resposta inflamatória ser um mecanismo de sobrevivência, quando crónica ou excessivamente estimulada pode ser deletéria para os tecidos e para todo o organismo, com uma acumulação de efeitos colaterais lenta, muitas vezes assintomática

durantes anos. Foi sugerido que este tipo de inflamação crónica de baixo grau é a causa do envelhecimento, tendo-lhe sido atribuído o termo de *inflammageing* (15). O termo define um estado de constante aumento da resposta inflamatória basal, mesmo na ausência de infeção aguda ou outro agente agressor, com aumento dos níveis séricos de vários marcadores inflamatórios, como PCR (Proteína C Reativa), TNF- α e IL-6, marcadores implicados também em muitas doenças. Este estado inflamatório, ou *inflammageing*, também é um reconhecido fator de risco na patogénese de várias doenças relacionadas com o envelhecimento, como DCV, DM2, cancro e outras doenças degenerativas, com consequente incapacidade funcional (15).

3.1. NF-kB

A ativação da via de sinalização do fator de transcrição NF-kB (do inglês, *factor nuclear kappa B*) é considerada fulcral na resposta inflamatória e na defesa do organismo humano. Quase todas as agressões que aceleram o envelhecimento são conhecidos ativadores deste sistema de sinalização. O NF-kB funciona como um sensor plasmático e é ativado por sinais de perigo, internos (*stress* oxidativo, dano tecidual, etc.) ou externos, induzindo a produção de mediadores inflamatórios, como a IL-6 e o TNF- α (2).

O NF-kB recebe sinais dos recetores de reconhecimento padrão PRR (do inglês *pattern recognition receptor*) e organiza a resposta transcricional contra o perigo agudo. Encontra-se muito ativado em doenças relacionadas com o envelhecimento. Proteínas associadas à longevidade, por exemplo, o AMPK (do inglês *AMP-activated protein kinase*), o FoxO (do inglês *Forkhead box protein O*) e a SIRT1 (sirtuína 1) (Fig.1), e antioxidantes inibem o NF-kB (16). Com a idade, parece haver uma retenção de proteínas NF-kB no núcleo das células ou um aumento da ativação nas células inflamatórias, ou seja, numa idade

avançada, existe uma ativação de base permanente, que promove uma “catástrofe” do sistema imunoinflamatório e ativa várias vias inflamatórias. Deste modo, o processo de envelhecimento é exacerbado e o risco para doenças degenerativas associadas ao envelhecimento aumenta. Aliás, os genes que induzem a transcrição do NF-kB são os que mais frequentemente estão ativados no processo do envelhecimento (2).

3.2. Stress oxidativo

O nosso organismo produz fisiologicamente espécies reativas de oxigênio ROS (do inglês *reactive oxidative species*) em diversas funções celulares e que terão efeitos benéficos, mas também, em oposição, deletérios, se se acumularem no organismo. Além dos danos no ADN (17), podem provocar oxidação lipídica com consequente disfunção das membranas celulares, oxidação proteica com diminuição da atividade enzimática, entre outros danos moleculares. Estas moléculas danificadas podem ativar o NF-kB através da ligação aos recetores DAMP (do inglês *Damage-associated Molecular Pattern*) e contribuir para a inflamação. Cria-se, assim, um estado de oxi-inflamação que pode contribuir para a aceleração do envelhecimento (2).

Para o ideal funcionamento do organismo deve existir um balanço oxidante/antioxidante. Para isso, existem mecanismos de defesa antioxidantes que permitem neutralizar o excesso de moléculas oxidantes. Estes mecanismos têm capacidade imunomoduladora. Atingem fatores ubiquitários intracelulares implicados na oxidação e inflamação, como o NF-kB, e otimizam a função imunitária e o equilíbrio oxidante-antioxidante. Perdas deste equilíbrio podem ser devidas a aumento da produção de ROS ou a ineficiência ou deficiência de defesas antioxidantes (1).

Os antioxidantes são, por exemplo, enzimas que removem radicais livres, proteínas que diminuem a disponibilidade de agentes pró-oxidativos ou “varredores” de radicais livres, como a vitamina C e E (18). Os efeitos positivos destes compostos têm-se mostrado mais evidentes nas células imunoinflamatórias e em indivíduos mais velhos cronológica e biologicamente, onde o *stress* oxidativo é mais evidente (2).

Existem antioxidantes endógenos e exógenos. Os endógenos são produzidos e reciclados dentro do organismo e podem ser enzimáticos ou não enzimáticos. Dentro dos enzimáticos, podemos contar com a SOD (superóxido dismutase), CAT (catalase), GPx (glutathione peroxidase), GR (glutathione reductase), Trx (tioredoxina) e Prx (piridoxina). Dentro dos não-enzimáticos, temos a GSH (glutathione) como o mais importante e que pode interagir diretamente com os radicais livres, removendo-os. Existem, ainda, pequenas quantidades de antioxidantes tiólicos e sulfúricos, como a tioprolina e a taurina. A principal ROS produzida na mitocôndria é o O_2^- (ânion superóxido). Este ânion é rapidamente convertido a peróxido de hidrogênio pelas enzimas intracelulares SOD1, no citosol, e SOD2, na matriz da mitocôndria, para depois ser desativado e transformado em água e oxigênio pela CAT ou GPx (1).

Os antioxidantes exógenos também são importantes, nomeadamente quando os níveis dos antioxidantes endógenos se encontram diminuídos por excesso de ROS. Estes podem ser obtidos através da sua ingestão, pelo consumo de determinados alimentos ou por suplementação. Os mais conhecidos são os polifenóis, carotenóides e vitaminas C e E (2).

A maioria destes antioxidantes atua em sinergia, com interações entre antioxidantes endógenos e exógenos.

Existe uma correlação entre a idade cronológica e a geração de ROS e tecidos lesados por reações de *stress* oxidativo (1). Além disso, a capacidade do organismo responder a agentes stressores vai diminuindo com o envelhecimento (19). Estes dois motivos vão ajudar ao desequilíbrio oxidante-antioxidante, com as consequências já mencionadas. Apesar de a

alimentação ser capaz de gerar oxidantes, também é uma importante fonte de antioxidantes que podem ajudar a retardar o envelhecimento. Estudos realizados com adultos prematuramente envelhecidos e humanos e ratos idosos mostraram que a administração de antioxidantes como as vitaminas C e E, os polifenóis e os precursores de glutathione reduzida, sob a forma de suplemento ou através de alimentos ricos nestes compostos, levou à melhoria da função imunitária e à diminuição do *stress* oxidativo em leucócitos e outras células do organismo (7).

3.3. Mitocôndria e *Stress* Oxidativo

A teoria provavelmente mais aceita para o envelhecimento é a teoria dos radicais livres. Ela postula que o envelhecimento é consequência da acumulação de danos devido a eventos oxidantes deletérios nas biomoléculas causados pela alta reatividade dos radicais livres (17). Estes são produzidos majoritariamente na mitocôndria, durante a produção de energia. Curiosamente, um dos primeiros alvos destes radicais livres é o ADN mitocondrial. Com a idade, surgem mutações no ADN mitocondrial que conduzem à disfunção mitocondrial, com perda da sua competência bioenergética e aumento da produção de moléculas oxidativas e ROS. Consequentemente, aumenta o *stress* oxidativo e é potenciada a resposta inflamatória. Estas ROS induzem a formação de complexos multiproteicos, chamados inflamassomas que estão envolvidos na apoptose celular, e provocam a libertação de várias citocinas que ativam a via de sinalização do NF- κ B. Consequentemente, há aumento da expressão de citocinas inflamatórias. Particularmente, o aumento dos níveis TNF- α vai inibir a mTOR (do inglês *mammalian target of rapamycin*), um inibidor de autofagia (1), contribuindo para o processo de *inflammageing*.

3.4. Autofagia

A autofagia é um mecanismo evolucionariamente conservado essencial à manutenção celular. Funciona como uma limpeza celular. Consiste na proteólise lisossomal de organelos envelhecidos e disfuncionais, em resposta à privação de nutrientes. Além de fornecer energia às células em privação de nutrientes, remove proteínas danificadas e mitocôndrias disfuncionais (2).

Este mecanismo está diminuído em indivíduos idosos e na patogenia de doenças crônicas associadas ao envelhecimento. Como consequência, há uma acumulação de moléculas e organelos danificados e maior produção de ROS, com as consequências inerentes a este processo, como o aumento da inflamação e da morte celular, o comprometimento da resposta imunoinflamatória, a aceleração do envelhecimento e o aumento da incidência de doenças degenerativas e neoplásicas (20).

Estudos de restrição calórica com ratos mostraram que a autofagia está aumentada em animais com maior longevidade (1). No entanto, compostos fenólicos foram capazes de mimetizar este efeito, como veremos mais à frente (1,21,22). Um dos reguladores deste processo é o mTOR, que inibe a autofagia. Já a SIRT1 (sirtuína 1) é considerada como potente ativadora deste processo, pela capacidade de inibir a atividade mTOR (1) (Fig.1).

A SIRT1 é uma desacetilase proteica NAD⁺-dependente (nicotinamida adenina dinucleotídeo dependente), codificada pelo gene SIRT1, ativada pela AMPK (do inglês *AMP-activated protein kinase*) (11) e responsável pelo controlo da atividade de várias proteínas importantes no envelhecimento. Além de ativar a autofagia, inibe o NF-κB, diminuindo a resposta inflamatória. Vários fitoquímicos têm a capacidade de ativar a autofagia via SIRT1 (1).

A AMPK é uma enzima que funciona como sensor de energia metabólica, monitorizada por alterações na razão AMP/ATP (adenosina monofostato/adenosina

trifosfato). Controla várias funções de manutenção celular, entre elas a autofagia e a resistência ao *stress*. Ativa os fatores de transcrição FoxO, que vão estimular a expressão de genes e síntese de várias proteínas envolvidas na autofagia (2). Considera-se que os FoxO são genes de sobrevivência e longevidade, devido à sua capacidade de eliminar ROS e reparar o dano do ADN (11). A AMPK ainda atenua as alterações inflamatórias, pois suprime a via de sinalização do NF-kB. Com o envelhecimento, há um declínio significativo da sensibilidade à ativação de AMPK (2).

Tanto a AMPK como a SIRT1 podem ainda regular a via do IGF-1 (do inglês, *Insulin-like Growth Factor 1*). A ativação da AMPK vai inibir a sinalização da via IGF-1 e a sua síntese proteica através da fosforilação do substrato-1 do recetor de insulina (1).

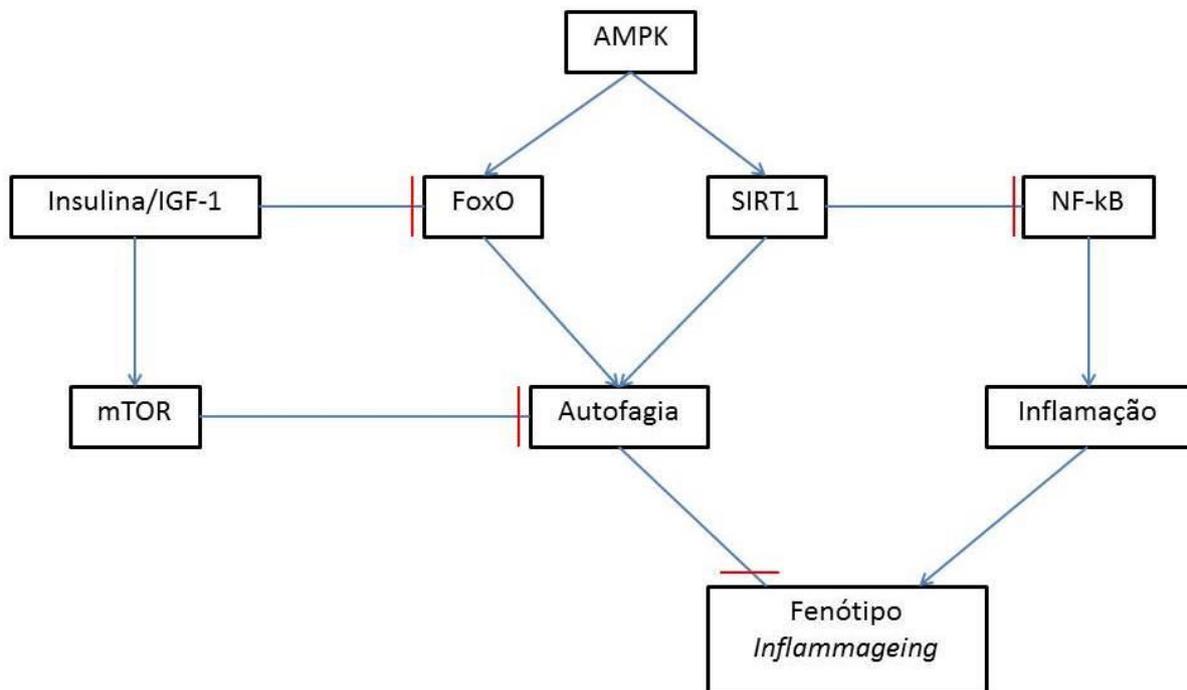


Fig. 1 – Representação esquemática dos vários fatores que regulam a autofagia e a via de sinalização do NF-kB para a geração dum fenótipo de *inflammaging*. AMPK, do inglês *AMP-activated protein kinase* FoxO, do inglês, *Forkhead box protein O*. IGF-1, do inglês, *Insulin-like Growth Factor 1*. NF-kB, do inglês, *Factor Nuclear Kappa B*. mTOR, do inglês, *Mammalian Target of Rapamycin*. SIRT1, sirtuína-1.

3.5. Imunossenescência

A imunossenescência é a alteração do sistema imunoinflamatório que ocorre com base numa situação de *stress* inflamatório e oxidativo crônico associada ao envelhecimento ou à presença de doenças crônicas inflamatórias (7). Devido à involução do timo e às alterações clonais dos subsistemas de células T, vai haver uma diminuição da imunidade adaptativa ou adquirida (23). No entanto, a imunidade inata está aumentada, induzindo um fenótipo secretório inflamatório associado a imunossenescência (2).

As células do sistema imunitário inato têm PRR, entre eles os recetores TLR (do inglês *Toll-like receptors*). Estes recetores ligam-se e identificam Padrões Moleculares Associados a Patogêneos PAMPs (do inglês *Pathogen-associated Molecular Patterns*), associados a agentes microbianos e externos, e Padrões Moleculares Associados a Dano DAMPs (do inglês *Damage-associated Molecular Pattern*), que podem corresponder a restos celulares apoptóticos, fragmentos de matriz extracelular e moléculas anormais com alterações acumuladas ao longo do envelhecimento, ou seja agentes internos. Esta ligação desencadeia uma resposta imunoinflamatória dependente de PRR, com a libertação de mediadores inflamatórios através da via de sinalização do NF- κ B, como IL-6 e TNF- α . Além disso, estes mesmos mediadores podem ativar novamente a sinalização NF- κ B, ampliando ainda mais a resposta inflamatória. Mais uma vez, a magnitude de produção dos vários mediadores pró-inflamatórios está sujeita a variabilidade interindividual e heterogeneidade genética (2).

Estudos animais demonstraram que sujeitos com imunossenescência prematura e níveis altos de *stress* inflamatório e oxidativo nas suas células imunoinflamatórias e outras células, apresentaram menor longevidade comparado com outros sujeitos com a mesma idade cronológica (7).

3.6. Insulina/IGF-1 e inflamação

A IGF-1 é uma hormona anabólica, sintetizada no fígado pela estimulação da hormona de crescimento GH. A sua produção também pode ser estimulada pela produção de insulina. Cerca de 99% da IGF-1 circula ligada a uma das seis proteínas da família das IGPBP (proteínas de ligação a IGF) que regulam a sua ação (24).

Tanto a insulina como a IGF-1 têm importantes funções: atuam no metabolismo da glicose, na síntese proteica e na proliferação celular (24). Ambas influenciam a inflamação e o envelhecimento via NF-kB, com níveis mais elevados de insulina e IGF-1 a mostrarem aumento da resposta inflamatória por ativação da via do NF-kB. Também vão inibir a autofagia, pela ativação do mTOR e inibição do FoxO. Consequentemente, haverá ainda maior ativação da resposta inflamatória via NF-kB, pela acumulação de DAMPs, como vimos anteriormente (2).

Os níveis de IGF-1 tendem a diminuir com a idade (24). No entanto, tendo em conta o elevado consumo de alimentos com capacidade de causar hiperglicémia e aumentar os níveis de insulina, a produção de IGF-1 também aumenta. Níveis elevados de IGF-1 estão associados a maior inflamação, com conseqüente risco de doenças crónicas inflamatórias e maior risco de neoplasias. Baixos níveis de IGF-1 foram inversamente relacionados com longevidade (1), o que pode ser explicado pela diminuição da resposta inflamatória, mas também pelo fato de que a inibição da via de sinalização de IGF-1 pode potenciar a ação do FoxO como gene de sobrevivência (25).

3.7. Biomarcadores inflamatórios

Há um claro aumento dos níveis séricos de vários biomarcadores inflamatórios em indivíduos mais velhos, apesar de ainda não se saber o seu papel exato no envelhecimento. Mesmo em idosos saudáveis foi observado o aumento de IL-6 e TNF- α (2).

Dois dos biomarcadores inflamatórios mais estudados são o TNF- α e a PCR.

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória capaz de provocar apoptose celular, secretada maioritariamente por macrófagos. O aumento da sua expressão vai provocar um aumento de IL-6 e IL-8, por várias vias (2).

A PCR é uma proteína plasmática reagente de fase aguda, produzida maioritariamente pelo fígado. A sua produção é regulada por citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1 e TNF- α , durante a resposta inflamatória de fase aguda. É considerado um marcador estável de inflamação sistémica, com uma semivida de 19h. Pode ligar-se a lipopolissacarídeos para aumentar a *clearance* do patógeno e participa na ativação da cascata do complemento, estimulando a resposta dos macrófagos e a produção de ROS.

Nenhum destes biomarcadores está bem estabelecido para ser usado como marcador ideal de envelhecimento. Idealmente, seria estudado um perfil de biomarcadores capaz de prever uma idade biológica, que seria um indicador de saúde e longevidade mais relevante que a idade cronológica, e utilizado para perceber melhor a trajetória do envelhecimento. No entanto, tem sido difícil definir qual o biomarcador ideal. São várias as explicações avançadas para isso. Por um lado, há a considerar a variabilidade interindividual. Por outro, há que atentar ao facto de que a maioria dos biomarcadores não são verdadeiros marcadores de idade, uma vez que se encontram elevados em caso de doença (26). É necessária mais investigação nesta área.

4. A influência da nutrição na inflamação e envelhecimento

Apesar da inevitabilidade do envelhecimento, como já mencionado, os fatores ambientais têm uma grande responsabilidade em modular a trajetória e velocidade deste. Vários estudos mostram que intervenções no estilo de vida, nomeadamente na alimentação, podem potenciar um envelhecimento saudável e diminuir o risco de doenças associadas ao envelhecimento (20,27,28,29). Desta forma, torna-se importante perceber melhor o modo como cada nutriente ou o conjunto de vários nutrientes influencia a inflamação ligada ao envelhecimento e a várias doenças crónicas.

Os alimentos que comemos são compostos por três macronutrientes, hidratos de carbono, proteínas e lípidos, e vários micronutrientes, como vitaminas e minerais, podendo ainda conter alguns fitoquímicos, tudo em proporções variáveis consoante o tipo de alimento. Na nossa alimentação, além da quantidade total de cada macronutriente, é também importante a qualidade destes, uma vez que, por exemplo, os hidratos de carbono e os lípidos não são todos iguais, com alguns mais benéficos que outros, como explicado posteriormente.

Mesmo cumprindo ou excedendo as calorias necessárias para suprir a energia gasta, muitos não têm necessariamente dietas de qualidade que vão de encontro às necessidades de micronutrientes e componentes antioxidantes (10).

É importante apostar num consumo de uma quantidade adequada e na qualidade de macro e micronutrientes. Vários estudos mostram que alterações na quantidade e qualidade dos nutrientes e no aporte calórico trouxeram resultados positivos na proteção contra doenças associadas ao envelhecimento, manutenção da vitalidade e aumento da longevidade, quer em termos quantitativos quer em termos qualitativos (19).

4.1. Hidratos de Carbono

Os HC (hidratos de carbono) são uma das principais fontes de energia do nosso organismo. Como forma de avaliar o seu impacto após o consumo, existem dois conceitos: o (IG) índice glicémico e a CG (carga glicémica). O IG avalia a qualidade dos hidratos de carbono presentes num alimento. Compara o efeito pós-prandial na glicose sanguínea de 50g de hidratos de carbono de determinado alimento com o efeito da ingestão de 50g de um alimento referência, a glicose pura. A CG de um alimento é calculada multiplicando o seu índice glicémico pela quantidade de hidratos de carbono presente nesse alimento. São considerados alimentos de elevado IG/CG aqueles que são ricos em amidos e açúcares refinados, e os de baixo IG/CG aqueles alimentos ricos em cereais integrais e fibras (10).

Após realização de vários estudos, foi proposto que aumentos agudos dos níveis de glicose sanguínea, induzidos pela ingestão de alimentos com elevada CG, podem conduzir a uma produção excessiva de ROS e aumentar a inflamação. O consumo regular deste tipo de HC foi associado a níveis crónicos de *stress* oxidativo (22). Já o consumo de cereais integrais e fibra mostrou uma relação inversa com biomarcadores inflamatórios, como a PCR e o recetor 2 de TNF- α . Num estudo aleatório cruzado, realizado por Kelly KR *et al.* (10), adultos obesos com idade igual ou superior a 65 anos e com resistência à insulina foram divididos em dois grupos, um com uma dieta rica em alimentos de elevado IG e outro com uma dieta rica em alimentos de baixo IG, durante 12 semanas. Adicionalmente, todos os participantes realizaram uma hora de exercício aeróbio 5 dias por semana. Apenas o grupo com a dieta rica em alimentos de baixo índice glicémico demonstrou uma diminuição da secreção de IL-6 e TNF- α pelas células mononucleares periféricas, apesar de em ambos os grupos se ter verificado uma diminuição de peso semelhante e uma diminuição dos níveis de glicose em jejum e de insulina (10). Podemos presumir que uma dieta que privilegie o consumo de alimentos de baixo IG está associada a uma menor produção de mediadores inflamatórios,

independentemente de outros fatores que afetem a composição corporal ou a diminuição de peso.

Os aumentos agudos dos níveis de glicose sanguínea surgem na sequência dos picos de insulina, após uma refeição rica em HC refinados, por exemplo. A insulina pode aumentar a secreção de IL-6 pelos adipócitos humanos e pelas células mononucleares periféricas. Além desta ação direta da insulina, também pode haver um estímulo da atividade simpática, por ação central, aumentando a exposição dos adipócitos às catecolaminas. Associadamente, refeições que provocam grandes picos de insulina, geralmente são seguidas por hipoglicémias algumas horas mais tarde. Esta hipoglicémia pode induzir um grande aumento de produção de epinefrina, uma catecolamina. As catecolaminas têm o mesmo efeito que a insulina a este nível, portanto, também aumentam a secreção de IL-6. Conclui-se, assim, que os níveis de insulina pós-prandial têm um importante efeito sobre a secreção de IL-6 pelo tecido adiposo, que, por sua vez, regula a síntese de PCR, proteína inflamatória de fase aguda (30).

O aumento da produção de insulina também vai levar ao aumento da produção de IGF-1. A consequente diminuição da autofagia e ativação da via do NF-kB potenciam um estado inflamatório (2,24).

A maior disponibilidade de glicose sanguínea, aquando duma hiperglicemia, potencia a formação de AGE (*Advanced Glycation Endproducts*) (31), assunto abordado mais à frente.

Podemos concluir que a nossa escolha alimentar deve recair sobre os alimentos de baixo IG/CG, no que diz respeito a hidratos de carbono. Desta forma, o nosso organismo conseguirá manter um nível de insulina baixo a moderado durante todo o dia, o que, por sua vez, estará associado a níveis séricos de IL-6 e PCR abaixo da média, independentemente do impacto dessa dieta no tecido adiposo a longo prazo. O consumo crónico deste tipo de HC promoverá a inflamação crónica, e, como tal, o aparecimento das doenças crónicas de base inflamatória. Foi demonstrado que o IG pode estar positivamente relacionado com o risco

para DCV e DM2 (14,30). No entanto, mais investigação será necessária para melhor compreender a relação entre IG/CG e inflamação.

Poucos estudos foram realizados sobre a percentagem do VCT (valor calórico total) de HC na dieta, nomeadamente a restrição de HC, e o efeito na inflamação. No entanto, dietas ricas em HC já foram associadas a efeitos pró-inflamatórios. Contrariamente, dietas com restrição em HC mostraram efeitos anti-inflamatórios em animais. Um estudo comparou dois grupos de doentes com DM2, um com uma dieta baixa em gorduras e rica em HC (55-60% do VCT) e outro com uma dieta baixa em HC (20% do VCT) e rica em gordura. Seis meses após o início da alteração alimentar, apesar de ambos terem conseguido perder peso, apenas o grupo com uma dieta restrita em HC teve efeitos benéficos no controlo da glicémia e redução significativa de níveis de IL-6 (32). Concluindo, parece que não só a qualidade, mas também a quantidade de HC na dieta podem ter impacto na inflamação.

4.2. Proteínas

As proteínas têm maioritariamente função enzimática e estrutural. São importantes na sinalização celular, resposta imunitária e ciclo celular.

As proteínas estão sujeitas à reação de Maillard, uma reação de glicosilação não enzimática (17) que forma produtos intermediários reativos que, posteriormente, por rearranjo formam proteínas modificadas AGE irreversíveis por associação com açúcares redutores. Esta reação pode acontecer endogenamente em organismos vivos ou em alimentos com proteína sujeitos a processamento térmico, sendo depois ingeridos como AGEs pré-formados. Alimentos contendo AGEs vêem a biodisponibilidade das suas proteínas e minerais diminuída e podem afetar a atividade de enzimas digestivas. O consumo destes alimentos tem vindo a aumentar nas últimas décadas, devido à industrialização alimentar (31).

A reação endógena de oxidação direta de aminoácidos que gera os intermediários reativos que vão dar origem aos AGE é induzida por *stress* oxidativo e hiperglicemia, quando há maior disponibilidade de açúcares redutores para a reação (17) (situação comum em doentes com DM mal controlada). A influência da hiperglicemia na formação destes compostos mostra a importância do equilíbrio da dieta na quantidade e qualidade dos nutrientes, nomeadamente HC, privilegiando os complexos com menor impacto na glicémia.

A concentração de AGE também pode aumentar quando a excreção renal está diminuída, como na insuficiência renal (33).

Os AGE podem provocar alterações da função celular e uma estimulação celular não adequada. Têm a capacidade de ativar o NF- κ B através da sua ligação aos RAGE (receptores de AGE) (PRR específicos para RAGE) levando à libertação de vários mediadores inflamatórios e ao aumento do *stress* oxidativo. Os AGEs também podem conduzir à perda de funcionalidade dos tecidos que independentes de insulina e, por isso, expostos a maiores concentrações de glicose, como o cristalino, a membrana basal das arteríolas, as células nervosas e o tecido intersticial da pele (31). Também podem provocar a rigidez e perda de elasticidade dos tecidos, pela ligação das proteínas anormais. A glicosilação das proteínas do colagénio e da elastina pode ter um papel na patologia vascular (2).

O consumo de AGEs foi associado a maior concentração de marcadores inflamatórios (TNF- α e PCR), a complicações de DM, a nefropatias, disfunção endotelial, patologias neurodegenerativas e aterosclerose (31), patologias onde também se verificou maior acumulação de AGEs nos tecidos. Esta acumulação também se observou em sujeitos mais velhos (2). No entanto, ainda existe controvérsia sobre este assunto, pois também se descobriu que algumas substâncias deste grupo têm atividade antimutagénica, anticariogénica e antioxidante (31).

Quanto ao tipo de proteína ingerido e o seu efeito nos parâmetros bioquímicos inflamatórios, existe pouca informação, principalmente em adultos jovens saudáveis. Vallianou *et al.* estudaram o efeito do consumo de proteína animal ou proteína vegetal em adultos aparentemente saudáveis na Grécia, não tendo encontrado uma associação significativa entre o tipo de proteína ingerida e marcadores bioquímicos de inflamação de baixo grau (34).

4.3. Lípidos

Este é o grupo de macromoléculas mais estudado no que toca à associação entre nutrição e inflamação, nomeadamente os ácidos gordos polinsaturados.

Os lípidos ou ácidos gordos são macromoléculas com função energética, através da sua oxidação lipídica na mitocôndria, e função estrutural, sendo parte integrante dos fosfolípidos das membranas celulares. De uma forma geral, podem ser divididos em três tipos: AGS (ácidos gordos saturados) sem ligações duplas, apenas com ligações simples entre átomos de carbono; AGM (ácidos gordos monossaturados) com uma ligação dupla; e AGPI (ácidos gordos polinsaturados) com duas ou mais ligações duplas. Neste último grupo podemos distinguir os ómega-3 e ómega-6, com base na presença de ligações insaturadas na posição n-3 ou n-6. Existem, ainda, os AGT (ácidos gordos trans) com isómeros trans formados durante o processo de hidrogenação (2).

Podemos ainda considerar que existem ácidos gordos não essenciais, cujo organismo tem a capacidade de sintetizar endogenamente através de uma série de enzimas, como as elongases e dessaturases, e ácidos gordos essenciais, aqueles que o organismo não consegue sintetizar e têm de ser obtidos a partir da dieta. Os ómega-3 e ómega-6 fazem parte deste último grupo, sendo mais encontrados em óleos vegetais, uma vez que as dessaturases

específicas para a sua formação se encontram naturalmente presentes em vegetais. Os ácidos gordos existentes no organismo podem ser provenientes da dieta ou serem produzidos e transformados endogenamente (35).

O consumo de gordura tem vindo a aumentar nos últimos tempos, com maior percentagem de consumo de AGS e AGPI ómega-6, em detrimento dos AGPI ómega-3, principalmente nas sociedades ocidentais. Alguns estudos indicam uma associação desta mudança na alimentação com o aumento da incidência de doenças associadas ao envelhecimento (8). De facto, a qualidade de gordura na dieta tem vindo a ser considerada como um fator importante na indução de um estado de *inflammageing*. Sabe-se que alguns ácidos gordos têm a capacidade de modular a produção de mediadores pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios e várias vias intervenientes na resposta inflamatória (2).

4.3.1 Ácidos Gordos Saturados

Os AGS estão presentes maioritariamente em produtos de origem animal, como carnes com maior teor de gordura e laticínios. São considerados como pró-inflamatórios. Este tipo de ácidos gordos vai induzir a dimerização e recrutamento de proteínas sinalizadoras relacionadas com um tipo de TLR, mimetizando endotoxinas (2). Como já mencionado, os TLRs vão ativar o NF-kB, levando ao aumento da expressão de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF- α . Vários estudos epidemiológicos verificaram uma associação entre uma dieta rica neste tipo de gorduras e elevação dos marcadores inflamatórios PCR e IL-6 (27,30).

4.3.2. Ácidos Gordos Trans

Os AGT são formados a partir do processo de hidrogenação de ácidos gordos, industrial ou natural (no processo de ruminação dos animais). Estão maioritariamente presentes em produtos industrializados, nomeadamente margarinas feitas a partir de óleos

vegetais que têm de sofrer este processo para se tornarem sólidos a temperatura ambiente. Existem também em produtos de origem animal, como carnes e laticínios com elevado teor de gordura, mas em pequenas quantidades. Além do efeito negativo no perfil lipídico, vários estudos sugerem que este tipo de gorduras pode influenciar a produção de mediadores inflamatórios. Foram demonstradas associações entre o consumo de AGT e o aumento dos níveis séricos de PCR, IL-6 e moléculas de adesão (VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular tipo 1), ICAM-1 (molécula de adesão intercelular tipo 1) e E-seletina), podendo causar, inclusivamente, disfunção endotelial (30).

Os efeitos dos AGT na inflamação e disfunção endotelial podem ser devidos à sua incorporação nos fosfolípidos das membranas celulares de monócitos, macrófagos, adipócitos e células do endotélio vascular, com alterações da função de alguns recetores e vias de sinalização de transcrição (27).

Os AGT podem também interferir na dessaturação e alongamento dos AGPI ómega-3 e ómega-6, diminuindo a quantidade dos seus metabolitos (EPA, DHA e AA) no metabolismo humano (8).

4.3.3. Ácidos Gordos Monossaturados

As maiores fontes de AGM são o azeite e os frutos secos. Não há muitos dados provenientes de estudos sobre os AGM. Alguns estudos epidemiológicos não mostraram uma relação significativa entre o consumo de AGM e marcadores inflamatórios específicos (30). No entanto, outros mostraram uma melhoria do controlo glicémico (27), que pode ter influência na resposta inflamatória ao garantir níveis de insulina mais estáveis. Também foi observada uma associação inversa entre o consumo de azeite e a expressão de TNF- α , assim como uma redução significativa da concentração de IL-6 com uma dieta com substituição de AGS por AGM na mesma proporção (27).

4.3.4. Ácidos Gordos Poliinsaturados

Os AGPI são o tipo de ácido gordo mais estudado no que toca à sua relação com a inflamação (14). São ácidos gordos essenciais, uma vez que não conseguem ser produzidos nas células de mamíferos. São precursores de várias moléculas importantes na função celular (35).

Existem dois tipos principais de AGPI, os ómega-6 e os ómega-3, fisiológica e metabolicamente diferentes (8). A forma mais simples de ómega-6 é o AL (ácido linoleico), presente em óleos de sementes de plantas, como óleo de milho, girassol e soja. A forma mais simples de ómega-3 é ALA (ácido alfa-linolénico), presente em nozes, linhaça, sementes de chia, óleo de canola e vegetais de folha verde escura (35).

O consumo de AL tem vindo a aumentar na dieta ocidental, dada a maior produção de alimentos industrializados contendo óleos ricos neste ácido gordo. Também é de notar que a alimentação de animais criados para alimentação humana tem vindo a sofrer alterações, com maior consumo de rações ricas em ómega-6, o que influencia a quantidade de ómega-6 final presente na carne que comemos (36).

Dentro do organismo, através de elongases e dessaturases, eles vão ser convertidos noutros ácidos gordos e, posteriormente, em mediadores capazes de modular a resposta inflamatória (Fig.2). O AL é transformado em AA (ácido araquidónico) e o ALA em EPA (ácido eicosapentanóico) e DHA (ácido docosahexanóico). Os substratos partilham uma enzima comum, a delta-6-dessaturase (35). No entanto, há estudos que dizem que a conversão humana de ALA para EPA e DHA é muito ineficiente (2), devendo a dieta conter fontes destes ácidos gordos, como peixes de água fria e os seus óleos (27). O DHA é um importante constituinte das membranas celulares no cérebro e retina, sendo crítico para o processo de neurogénese (8).

O AA, o EPA e o DHA são precursores de outros grupos de moléculas. Estes ácidos gordos são transportados para células circulantes e vários tecidos onde são incorporados nos fosfolípidos das membranas celulares. Posteriormente, são libertados sob a ação da fosfolipase A2 e convertidos em eicosanóides por enzimas da família das COX (ciclo-oxigenases) e LOX (lipo-oxigenases). Diferentes substratos dão origem a diferentes tipos de moléculas (36).

A partir do AA, pela ação da COX-2, é produzida PGE2 (prostaglandina E2). Esta molécula é importante no desenvolvimento e na funcionalidade de vários órgãos (8). Tem ações maioritariamente inflamatórias, como induzir o aumento da produção de IL-6 pelos macrófagos. No entanto, por intermédio das enzimas da família LOX, a PGE2 diminui a síntese de LTB-4 (leucotrieno B da série 4), um eicosanóide inflamatório, e aumenta a formação de lipoxinas (2). As lipoxinas são mediadores lipídicos anti-inflamatórios que vão inibir a produção de citocinas inflamatórias, a proliferação de células imunes e a migração de leucócitos (8). Concluindo, a síntese de PGE2 vai ter efeitos pró-inflamatórios, mas também anti-inflamatórios. Pela ação da 5-LOX também é formado LTB4 a partir do AA, que vai levar ao aumento da produção de ROS e da expressão de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6). No final, o efeito do ómega-6 é maioritariamente pró-inflamatório (2).

O EPA vai dar origem a PGE3 e LTB5, moléculas com ação pró-inflamatória, mas menor que a dos derivados de AA. Também vai dar origem a E-resolvinas, mediadores lipídicos anti-inflamatórios. O DHA dá origem a D-resolvinas e protectinas, ambos com propriedades anti-inflamatórias. As resolvinas e protectinas vão diminuir a quimiotaxia dos neutrófilos e a produção de citocinas e ROS, entre outras ações anti-inflamatórias (8).

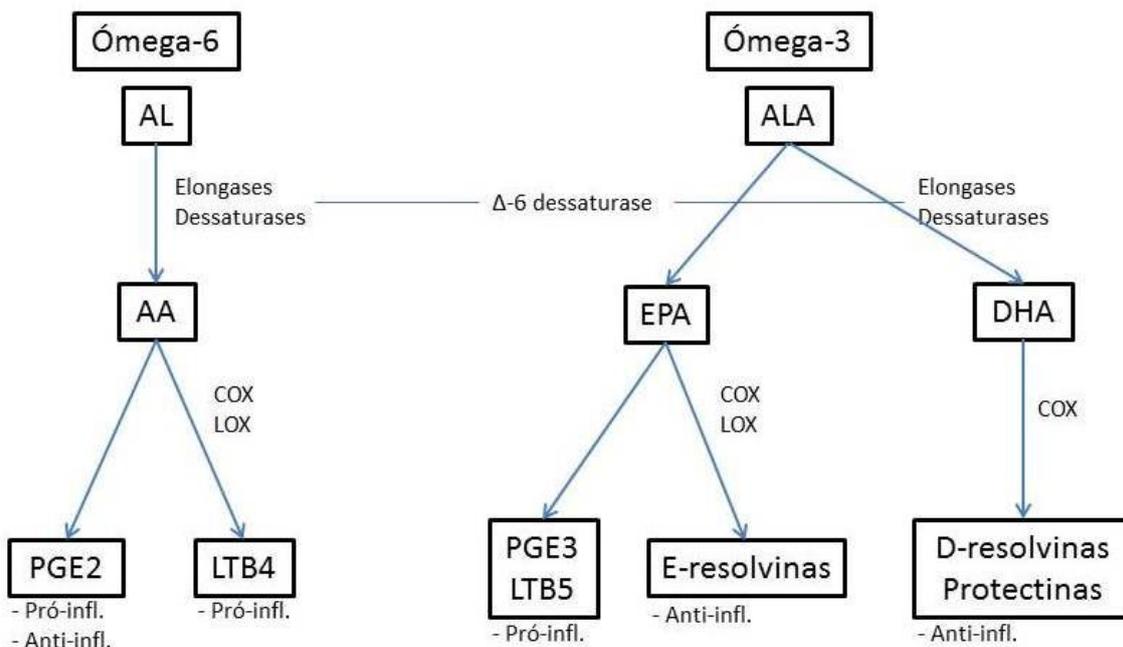


Fig. 2 Metabolismo de ômega-6 e ômega-3. AA, ácido araquidônico. AL, ácido linoleico. ALA, ácido alfa-linoléico. DHA, ácido docosahexanoico. EPA, ácido eicosapentanoico. LTB4, leucotrieno B4. LTB5, leucotrieno B5. PGE2, prostaglandina E2. PGE3, prostaglandina E3.

Devido à incorporação destes ácidos gordos nos fosfolípidos de membranas celulares, a composição destas membranas vai refletir a composição da dieta e depender da razão de ômega-6/ômega-3 ingerido. Portanto, a produção *in vivo* de mediadores inflamatórios vai ser regulada pela disponibilidade de substrato. Uma dieta rica em EPA e DHA diminuirá a disponibilidade de AA para incorporação nos fosfolípidos, com membranas celulares com maior quantidade de EPA e DHA relativamente a AA. Logo, haverá menor quantidade relativa de AA para síntese dos eicosanóides pró-inflamatórios, ao mesmo tempo que uma maior quantidade de moléculas anti-inflamatórias ou com menor ação pró-inflamatória é produzida, ou seja, uma prevalência da ação anti-inflamatória (36). Além desta competição entre AA e EPA/DHA para incorporação na membrana celular, também existe uma competição pela enzima delta-6-dessaturase, comum ao metabolismo de AA e ALA, precursores dos primeiros (35).

Sendo estes ácidos gordos essenciais, obtidos a partir da dieta, vários estudos referem a importância numa alimentação com níveis adequados de ambos. Idealmente, a razão de ómega-6/ómega-3 proveniente da dieta seria de 1/1. O balanço ideal existiu por muito tempo na evolução humana, no entanto, com a alteração da alimentação devido à industrialização alimentar e maior consumo de produtos processados com ingredientes ricos em ómega-6, a razão, atualmente, nas sociedades ocidentais, é de 15-20/1. No entanto, noutras populações ainda se consome maioritariamente uma dieta rica em ómega-3, como é o caso dos Esquimós da Gronelândia, população com uma alimentação baseada em peixe rico em EPA e DHA e com uma baixa incidência de DCV, asma, DM2 e esclerose múltipla. Foi a partir desta constatação que cresceu o interesse no estudo do ómega-3 (8). O consumo de gorduras numa razão alta ómega-3/ómega-6 às refeições diminui os níveis de citocinas pós-prandiais, de adesão molecular e de outros marcadores de balanço oxidante/antioxidante (10).

Mais estudos mostram efeitos benéficos associados ao consumo de ómega-3. Em adultos saudáveis, o baixo consumo de ALA associou-se a maiores concentrações de PCR, o baixo consumo de EPA a maiores concentrações de IL-6 e a ingestão total de ómega-3 a menores concentrações de IL-6, TNF- α , PCR e outros marcadores inflamatórios (27). Num estudo intervencional, uma substituição isocalórica de LA por ALA reduziu os níveis do recetor solúvel de IL-6 em jejum (30). Os ómega-3, em altas doses, também podem diminuir o nível sérico de triglicéridos e colesterol, com consequente ação antitrombótica. Também podem ter uma ação nas células T, nas células dendríticas e nas células fagocitárias, estabelecendo uma ligação entre imunidade inata e adquirida, mas ainda não se conhecem bem os mecanismos envolvidos (8). A suplementação com óleo de peixe rico em EPA e DHA diminui a produção de TNF e IL pelos leucócitos. Dietas ricas em ALA foram associadas a menor grau de inflamação vascular (35). Em contraste, células envolvidas na inflamação são tipicamente ricas em AA (37). Um estudo analisou o efeito numa dieta rica em óleo de milho

(rico em ω -6) e duma dieta rica em óleo de peixe (rico em ω -3) em ratos idosos com resistência à insulina com tratamento com rosiglitazona. Apesar de se ter verificado um melhor controlo da glicémia nos dois grupos, o grupo com a dieta rica em óleo de peixe registou diminuição dos níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α e aumento dos níveis de IL-10 e adiponectina, além de outros efeitos benéficos cardíacos. O grupo com dieta rica em óleo de milho teve efeitos cardíacos negativos (38).

No entanto, em alguns estudos não foi observada uma associação entre a razão de ω -6/ ω -3 e a inflamação crónica, sendo inconclusiva a investigação conduzida nesta área. Alguns ensaios clínicos não mostraram associação entre o consumo de LA dietético e os níveis de marcadores inflamatórios em indivíduos saudáveis com mais de 1 ano. Uma meta-análise sobre benefícios do ω -3 na prevenção de DCV também não encontrou benefícios na saúde dos doentes (36). Há pouca evidência que o consumo de AA pré-formado influencie as concentrações sanguíneas de EPA e DHA ou contribua diretamente para o aumento dos marcadores de inflamação crónica (39). Esta falta de associação entre o consumo de ω -6 e 3 e efeitos pró e anti-inflamatórios, respetivamente, pode ser devida a várias causas. As vias de síntese de fosfolípidos são reguladas a vários níveis e controladas por outros nutrientes ou metabolitos. Os vários fatores que podem afetar esta síntese incluem o processo digestivo que pode alterar o perfil de ácidos gordos ingeridos ao diminuir o número de ligações duplas de carbono, a competição na absorção de AGPI por outros processos fisiológicos, o suprimento de AGPI não dietéticos, a seletividade das enzimas sintetizadoras de fosfolípidos, a homeostase da glucose e o próprio estado do indivíduo, como a obesidade ou o estado reprodutivo (36).

Além da síntese de mediadores lipídicos inflamatórios, os ω -3 também podem modular diretamente a via de sinalização que leva à ativação de fatores transcricionais como o

NF-kB, alterando a expressão de genes inflamatórios (2,35). Outra ação direta documentada é a capacidade de suprimir a expressão de genes lipogénicos e glicolíticos (8).

Apesar de não existirem estudos de doses realizados, uma das revisões sugere que para obter uma ação anti-inflamatória, a dose de EPA e DHA consumida deveria ser de cerca de 30mg/kg x dia ou mais de 2g/dia, uma dose difícil de alcançar apenas com alimentação, pelo que sugere a suplementação destes AGPI (37).

4.4. Micronutrientes

Os micronutrientes são elementos necessários, em pequenas quantidades, ao funcionamento e manutenção do organismo obtidos através da alimentação. As vitaminas e minerais fazem parte deste grupo e alguns têm capacidades antioxidantes e anti-inflamatórias, devendo ser incluídos diariamente na alimentação.

4.4.1. Vitaminas

As vitaminas funcionam como importantes antioxidantes na defesa do organismo, principalmente quando os níveis de antioxidantes endógenos se encontram diminuídos, seja pela idade avançada ou por já estarem a ser utilizados no combate a um insulto (2). Foi verificada uma relação positiva entre a concentração de antioxidantes vitamina A e vitamina E nos tecidos e a longevidade nos mamíferos (18).

As principais vitaminas estudadas como antioxidantes são a Vitamina A ou carotenoides, a vitamina E e a vitamina C.

4.4.1.1 Carotenoides e Vitamina A

A vitamina A é uma vitamina lipossolúvel, derivada dos carotenoides. Ela pode ser encontrada como pró-vitamina (alfa-caroteno, beta-caroteno, e beta-cryptoxantina) em vegetais verde-escuro e fortemente laranja, como a cenoura, batata-doce, abóbora, espinafres, e brócolos (10). Este caroteno não é destruído pela cozedura, ao contrário da vitamina C (17). No organismo humano, o retinol é a forma mais ativa da vitamina A. Ela tem várias funções no organismo, interferindo com o sistema imunitário, proliferação e diferenciação celulares. Como antioxidante, consegue neutralizar as ROS e diminuir a peroxidação lipídica (30).

Outros compostos da família dos carotenoides são o licopeno, a luteína, a cantaxantina e a astaxantina. O licopeno é o que tem maior poder antioxidante. Estudos referenciados na revisão efetuada por Kontogianni *et al.* (30) mostraram que estes carotenoides administrados sem atividade de pró-vitamina A, eram tão ou mais ativos que os beta-carotenos com pró-vitamina A e aumentavam a resposta imunitária em animais e humanos (30). No *Women's Health and Ageing Studies I e II*, foram registados aumentos da concentração sérica de IL-6 na sequência de avaliações que mostraram baixos níveis séricos de carotenoides (40). Também foi demonstrado que os carotenoides estavam associados a uma diminuição dos níveis de PCR (41).

A atividade antioxidante dos carotenoides é potenciada quando acompanhada de vitamina C (40).

4.4.1.2. Vitamina E e alfa-tocoferol

A vitamina E é outra vitamina lipossolúvel e é um grupo de 8 compostos. O alfa-tocoferol é o mais abundante e o que tem maior atividade biológica. No entanto, a administração da mistura destes compostos é mais benéfica do que a administração de forma isolada em suplementos de alfa-tocoferol. Esta vitamina pode ser encontrada em óleo de

gérmen de trigo, de milho e de sementes de girassol, amêndoas, nozes, amendoins, espinafres e brócolos (10).

A vitamina E é incorporada na porção lipídica das membranas celulares e de outras moléculas. Ao diminuir os danos oxidativos e prevenir a peroxidação lipídica, vai proteger os AGPI dos fosfolípidos das membranas celulares e as lipoproteínas do plasma. Também tem a capacidade de inibir a ativação plaquetária e a adesão dos monócitos, sendo o antioxidante presente em maior quantidade nas LDL (lipoproteínas de baixa densidade), e de diminuir a produção de citocinas inflamatórias.

Após ser oxidada e antes de ser decomposta, pode ser reduzida de novo para reutilização pela vitamina C, dependendo das concentrações disponíveis destas substâncias (17).

A vitamina E é considerada um dos nutrientes mais efetivos na função das células imunes. Ela reverte o declínio das células T, especialmente células T *naive*, associado ao envelhecimento e imunossenescência. Este efeito pode ser por ação direta nas células T ou indiretamente através da inibição de produção de PGE2 pelos macrófagos (23).

A suplementação de vitamina E em idosos melhora a resposta imunitária e a resistência ao *stress* oxidativo e pode prevenir alterações transcricionais que ocorrem com o envelhecimento (18). Contudo, existem evidências contraditórias. Por exemplo, um estudo de revisão realizado por Nanri *et al* concluiu que a vitamina E parece não afetar os níveis de PCR (41).

O déficit desta vitamina é raro, mas a suplementação acima da dose diária recomendada pode ter efeitos benéficos na função das células imunes, principalmente em idosos (23).

4.4.1.3. Vitamina C

A vitamina C, ou ácido ascórbico, é uma vitamina hidrossolúvel encontrada em várias frutas e vegetais, como morango, kiwi, citrinos, tomate, pimento vermelho e brócolos (10).

Foram registados níveis mais baixos de vitamina C em indivíduos mais velhos, possivelmente devido a défice na dieta, mas também pelo efeito do envelhecimento e doenças crónicas inflamatórias, mecanismos que vão aumentar o *stress* oxidativo e a quantidade de radicais livres com necessidade de serem neutralizados (17). A vitamina C tem a capacidade de neutralizar e eliminar radicais livres e prevenir a sua entrada nas partículas de LDL. Também vai diminuir a adesão de monócitos e os níveis de PCR (41).

Esta vitamina é muito instável, podendo ser destruída pela cozedura dos alimentos e reagir com o oxigénio em contacto com ar ou água (17), pelo que os alimentos ricos nesta vitamina devem ser consumidos próximo do seu estado natural.

Como já referido, a vitamina C tem a capacidade de regenerar a vitamina E (17) e potenciar a ação dos carotenoides (40), pelo que o maior benefício antioxidante será conseguido com uma ingestão de quantidades adequadas destes 3 antioxidantes.

4.4.2. Minerais

Os minerais são substâncias inorgânicas que, como tal, não podem ser produzidas pelo organismo. Os principais minerais com capacidade de influenciar a resposta inflamatória são o magnésio, o selénio e o zinco. Estes têm um papel importante em várias funções nas células e tecidos humanos. Sabe-se que um défice de aporte de sais minerais, além de outros prejuízos, pode exacerbar a diminuição de IGF-1 que ocorre com a idade. O aporte adequado destes três minerais, juntamente com um aporte adequado proteico e energético, podem manter os níveis de IGF-1 e modular a atividade desta, o que é especialmente importante em

indivíduos mais velhos, não só para otimizar a resposta inflamatória como também para contrariar a natural perda de massa muscular (24).

4.2.2.1. Magnésio

O magnésio participa em várias vias metabólicas e é um cofator importante para a síntese proteica e de ácidos nucleicos. Existe nos mesmos alimentos que são ricos em fibra (41). Com a idade, a eficácia de absorção do magnésio pelo intestino e de reabsorção renal vai diminuindo, processos também influenciados pelo metabolismo da vitamina D, disfunção renal e alguns medicamentos (24).

O consumo de magnésio foi associado à diminuição dos níveis séricos de PCR (12,24,41). Também foi referida uma melhoria da função endotelial em doentes com doença arterial coronária e da sensibilidade à insulina em doentes com DM2 (41). Baixos níveis de magnésio foram associados a maiores concentrações de PCR, IL-6 e TNF- α , ao aumento do *stress* oxidativo e a disfunção imune (24).

4.2.2.2. Selénio

O selénio é formado pela integração de 25 selenoproteases, envolvidas na família das GPx, um grupo de enzimas antioxidantes. Ele é um fator essencial de várias vias metabólicas, tem várias funções nas células e tecidos e um importante papel no equilíbrio oxidante-antioxidante. Como fontes primárias de selénio temos alimentos ricos em proteína, incluindo vísceras de animais e marisco (18). Também existe em cereais e grãos, leite e derivados, vegetais e fruta. O conteúdo em selénio destes alimentos é influenciado pela localização geográfica, período sazonal, conteúdo proteico da dieta, procedimentos culinários, entre outros. A sua biodisponibilidade também vai depender da forma química com que é absorvido, do estado nutricional e de hábitos tabágicos (27). No organismo, ele está

concentrado nos tecidos envolvidos na resposta imune, como os nódulos linfáticos e o baço (30).

Após ser transformado nos seus metabolitos bioativos, atua no NF-kB modulando a expressão de citocinas inflamatórias, em vias de transdução, em *checkpoints* do ciclo celular e na apoptose (24). Também diminui a proliferação e diferenciação de linfócitos e células NK (do inglês *Natural Killer*). Como antioxidante, atua como cofator da GPx (30), previne a formação de ROS e degeneração celular (24) e diminui a peroxidação lipídica (27). Um déficit de selênio irá diminuir a atividade da GPx e aumentar o *stress* oxidativo e o dano do ADN, proteínas e lípidos celulares. Isto conduzirá à ativação do NF-kB que pode piorar o déficit de selênio, formando-se um ciclo. A ativação do NF-kB vai elevar os níveis de IL-6 que estimula a produção de IGF-1 (24).

A suplementação com selênio diminui a expressão de COX-2 e TNF- α , sugerindo um efeito anti-inflamatório (27). O déficit de selênio foi associado a aumento do risco da mortalidade, déficit cognitivo e miocardiopatias (24).

Apesar de ser um mineral importante, a ingestão excessiva de selênio provocou efeitos tóxicos nos tecidos e foi associada a imunidade inata e adquirida diminuídas (30).

O selênio tem a capacidade de regenerar o alfa-tocoferol (41) e vê a sua capacidade antioxidante potenciada quando em conjunto com outras vitaminas antioxidantes, como a vitamina A, C e E (18).

4.4.2.3. Zinco

O zinco está envolvido em várias funções celulares, como transdução de sinal, transcrição e replicação, e tem uma grande influência no sistema imunitário. Como fontes de zinco temos, principalmente, produtos animais, embora também esteja presente em menor quantidade nas frutas e vegetais.

O zinco é um cofator da SOD, um antioxidante endógeno, e tem um papel modulador sobre os leucócitos relacionados com a expressão de citocinas (27). O seu défice, *in vivo*, diminui a quimiotaxia dos neutrófilos, resultando na diminuição da atividade das células NK, da fagocitose dos macrófagos e neutrófilos e na geração de maiores quantidades de moléculas oxidativas. Também foi demonstrado que o défice deste mineral afeta a atividade biológica de várias citocinas inflamatórias, nomeadamente IL-1, IL-6 e TNF- α (30). Foi demonstrado, *in vitro*, a capacidade do zinco diminuir a lesão oxidativa em frações de membrana celular (24).

Apesar de importante, este mineral ingerido em excesso pode ser deletério para o organismo, provocando anemia, atraso de crescimento, défice de cobre e imunossupressão (30), pelo que devem ser tomadas precauções com a utilização de suplementos de zinco a longo prazo.

Concluindo, parece existir uma relação entre o consumo de micronutrientes e resposta inflamatória. Estudos observacionais verificaram que a ingestão de antioxidantes como as vitaminas C e E e o selénio estava associada a uma diminuição da concentração sérica de PCR. Também maiores concentrações plasmáticas de Vitaminas A, C e E e selénio foram associadas à diminuição deste marcador inflamatório e ao menor risco de desenvolver síndrome metabólico. Estudos com suplementação de vitamina C e alfa-tocoferol em três grupos de indivíduos (um grupo de doentes com hipercolesterolemia, outro de doentes com doença cardíaca e outro de indivíduos saudáveis) atestaram uma diminuição dos níveis de IL-6, TNF- α e PCR em todos os grupos (27).

A ingestão dietética destes antioxidantes parece ser mais importante que a sua suplementação. A longo prazo e em excesso, verificamos que alguns podem ter efeitos negativos no organismo. Além disso, nem sempre o aumento do aporte diário destes se traduziu em benefícios para a saúde (12,42).

4.5. Fitoquímicos

Os fitoquímicos não são considerados nutrientes essenciais. A maioria são compostos naturais, secundários a metabolitos de plantas (2). Estão presentes em várias frutas e vegetais, mas também em cereais, nozes, cacau e bebidas como chá, vinho tinto e café. Geralmente, é ingerido mais de 1g/dia com uma dieta normal (1).

Tem vindo a crescer o interesse nestes compostos, que alguns chamam de bioativos, devido aos efeitos benéficos e protetores que têm mostrado em várias patologias. Há casos bem estudados sobre a sua capacidade de prevenir ou tratar doenças crónicas, como cancro, DCV, obesidade, DM, disfunções neurológicas (1) incluindo Doença de Alzheimer (43).

Os mecanismos propostos para o seu efeito na saúde são: atividade antioxidante direta ou aumento da expressão de proteínas antioxidantes; atenuação da sinalização de *stress* ao retículo endoplasmático; bloqueio de citocinas pró-inflamatórias; bloqueio de fatores de transcrição relacionados com doenças metabólicas; indução da expressão de genes metabólicos; ativação de fatores de transcrição que antagonizam a inflamação (2). Ou seja, vão modular vias que controlam a inflamação, os níveis de energia e a resposta ao *stress* oxidativo e metabólico, promovendo um envelhecimento saudável e a sobrevivência do organismo (21). Apesar de estudos recentes mostrarem que alguns compostos bioativos dos alimentos podem ter propriedades antienvhecimento, ainda é um assunto não totalmente compreendido (1).

Existem 7 categorias de fitoquímicos: compostos fenólicos, terpenos, betalainas, organosulfatos, compostos sulfúricos/glucosinolatos inodoros, inibidores proteicos e outros ácidos orgânicos. Os dois primeiros são os mais estudados.

Os compostos fenólicos também são chamados de polifenóis, onde estão incluídos a EGCG (epigallocatequina-3-galato), a substância do grupo das catequinas mais abundante no chá verde, as antocianinas presentes em bagas, as isoflavonas da soja, a epicatequina do

cacau, a quercetina, a curcumina, presente no açafrão, e o resveratrol, um composto da classe dos estilbenos presente na casca das uvas e no vinho. No grupo dos terpenos, temos o limonelo presente em óleos de citrinos e cerejas, as saponinas provenientes dos legumes, e os carotenos pró-vitamina A, alfa-tocoferol e ômega-3, já abordados (1). Os terpenos, além de conseguirem inibir diretamente o NF-kB, criam um efeito hormesis (fenômeno em que as respostas adaptativas a agentes agressores mínimos melhoram a capacidade funcional das células e organismos). Baixas doses destes fitoquímicos estimulam uma resposta ao *stress* celular que vai fazer com que seja criada uma resistência ao *stress* adaptativa. Este efeito envolve a ativação de AMPK e consequente aumento da expressão de genes de sobrevivência (FoxO, sirtuínas, p53) (2).

Os polifenóis podem atuar por vários mecanismos que promovem benefícios para a saúde e longevidade. Interferem com o balanço oxidante-antioxidante de 3 formas: destroem diretamente as ROS, aumentam a produção de antioxidantes e regulam a via Nrf2 (do inglês, *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*). Vários fitoquímicos antioxidantes podem destruir diretamente as ROS. Esta capacidade é devida aos grupos hidroxilo e a capacidade de destruição está dependente do número e posição dos grupos hidroxilo e da glicosilação das moléculas fitoquímicas. A quercetina, encontrada nas maçãs, cebolas, no chá e em plantas medicinais, tem essa capacidade, sendo um antioxidante seis vezes mais potente que a vitamina C. Os fitoquímicos também aumentam a atividade da SOD e GSH, promovendo indiretamente um estado antioxidante enzimático e não enzimático, respectivamente. Assim, será atenuada a formação de radicais livres e *stress* oxidativo, um dos principais fatores de envelhecimento. O Nrf2 é um fator transcricional com um papel importante na regulação de genes de várias enzimas antioxidantes, incluindo HO-1 (heme-oxigenase-1), NAD(P)H (nicotinamida adenina dinucleotídeo (fosfato) reduzida) e GSH-transferases (2). Alguns componentes bioativos, como os compostos fenólicos, conseguem o Nrf2. Esta ativação pelos

compostos fenólicos pode ser ainda mais importante na redução do *stress* oxidativo que a capacidade de destruir diretamente os radicais livres (1).

Todos os fitoquímicos já referidos mostraram ser capazes de ativar a AMPK, embora ainda não se saiba ao certo qual o mecanismo. A AMPK, como já visto, vai ativar a SIRT1, levando ao aumento da autofagia, com conseqüente melhoria da função celular. Tanto a AMPK como a SIRT1 podem ainda regular a via IGF-1 (2). Os fitoquímicos também têm um papel nesta via. Os níveis de IGF-1 foram diminuídos em ratos diabéticos tratados com EGCG, sem alteração da expressão hepática de mRNA de IGF-1. O resveratrol mostrou ativar a AMPK (44). Uma hipótese de mecanismo de ação é a de os fitoquímicos, através da ativação da AMPK, inibirem a sinalização de IGF-1e a sua síntese proteica após fosforilação do substrato-1 do recetor de insulina. A EGCG pode afetar a ligação entre a IGF-1 e as suas proteínas transportadoras IGFBPs que preveniriam a sua proteólise e aumentariam o seu tempo de semivida (1).

Os fitoquímicos podem ter efeito anti-inflamatório inibindo diretamente o NF- κ B, com conseqüente diminuição dos marcadores pró-inflamatórios e de adesão dos monócitos. Estudos com EGCG revelaram a atenuação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias. A ingestão de epicatequina também diminuiu os níveis séricos de IL-1 e PCR e promoveu a sobrevivência em estudos animais (1).

Finalmente, os fitoquímicos induzem autofagia em vários tipos celulares. Como já referido, pela ativação do AMPK e posterior ativação da SIRT1, vão bloquear a atividade mTOR, induzindo autofagia. A curcumina, resveratrol, quercetina e catequinas são polifenóis considerados ativadores da SIRT1 pela capacidade de ativar o AMPK. No entanto, os estudos com polifenóis que registaram este efeito foram realizados *in vitro* (45), não sabendo se *in vivo* estes compostos também conseguem ativar a autofagia.

Os polifenóis também mostraram proteger contra o dismetabolismo pós-prandial associado ao aumento dos níveis de PCR (46).

Muitos polifenóis têm pouca biodisponibilidade, mas têm a capacidade de se acumular *in vivo* em tecidos específicos e de uma forma dose dependente (44).

4.5.1. Resveratrol

Abordar-se-à mais pormenorizadamente o resveratrol, por ser um dos fitoquímicos mais bem estudados. Dentre as suas fontes, o vinho é onde se encontra em maior quantidade, com cerca de 30 mg/l, mas também existe na casca de uvas, amendoins, várias bagas e cacau (2). O interesse neste fitoquímico começou aquando duma observação epidemiológica paradoxal. Os franceses, cuja dieta é rica em gordura saturada proveniente do queijo, considerada pró-inflamatória, mas com ingestão regular de vinho, mostraram uma menor incidência de DCV e aumento da longevidade (1).

Estudos em animais sugeriram que o resveratrol poderia mimetizar as alterações fisiológicas e transcricionais que ocorrem com a restrição calórica, definida como a diminuição da ingestão da quantidade de macronutrientes, mantendo a quantidade de micronutrientes necessária e com efeitos positivos na inflamação e longevidade. Em ratos obesos, foram evidentes várias alterações fisiológicas com benefícios na saúde e que promovem longevidade, sem associação a perda de peso. Ratos velhos com uma dieta rica em gordura aos quais foi administrado resveratrol diminuíram a sua resistência à insulina, os níveis de *stress* oxidativo e de inflamação, a disfunção vascular e o declínio da coordenação motora (1).

Existem poucos estudos realizados em humanos, mas os resultados são animadores (44). Há pouca evidência de que o resveratrol tenha a capacidade de aumentar a longevidade humana, mas os estudos que existem em humanos são de relativa curta duração. No entanto,

mostraram que este fitoquímico diminui o *stress* oxidativo e a inflamação, melhora a resistência à insulina e o fluxo sanguíneo e diminui a incidência de eventos cardiovasculares (1). A suplementação com resveratrol, durante 6 semanas, suprimiu a ligação ao NF-kB, diminuiu a formação de ROS, diminuiu os níveis de TNF- α e IL-6 nas células mononucleares e os níveis de PCR e TNF- α no plasma. A administração de uma dose de suplemento de resveratrol com uma refeição rica em HC e gordura em indivíduos saudáveis reduziu a resposta inflamatória e oxidativa subsequente, podendo indicar capacidade do resveratrol em diminuir o risco de aterosclerose e DM (44). O resveratrol é capaz de ativar a SIRT1, via AMPK, promovendo a autofagia (1,2,11,17). Inibe o NF-kB indiretamente, pela ativação dos genes de sobrevivência, neutralizando níveis elevados de inflamação (2). Também há estudos que sugerem que possa diminuir a síntese de colesterol e triglicerídeos e melhorar a função endotelial (11). Mais estudos estão a decorrer para avaliar o efeito destes fitoquímicos em várias doenças associadas ao envelhecimento (1).

Concluindo, o resveratrol parece ser um promissor composto antienvhecimento. No entanto, mais investigação é necessária para comprovar os seus efeitos no ser humano a longo prazo.

Os fitoquímicos podem ser potentes compostos antienvhecimento e promover a saúde e longevidade, pelos vários mecanismos referidos. No entanto, este potencial pode variar conforme os compostos e a individualidade genética. Idealmente, seria encontrada a mistura ideal destes compostos que pudesse atuar na promoção de saúde (21). Mais estudos são necessários para perceber melhor o modo de ação e a dose certa destes compostos e para esclarecer os resultados controversos. Uma das dificuldades no estudo destes compostos e a sua influência na saúde humana é o facto de as dietas normais conterem doses muito mais baixas que aquelas administradas em estudos animais ou com culturas de células (11).

6. Obesidade

Na população portuguesa existe uma proporção muito elevada de crianças e adultos com pré-obesidade e obesidade, baseada na avaliação do estado nutricional pelo IMC (razão entre o peso corporal, em quilogramas, e a altura, em centímetros ao quadrado). Em Portugal, os registos de utentes inscritos em Cuidados de Saúde Primários mostram uma percentagem de 5,09% de pessoas com registo de obesidade e de 3,98% com registo de pré-obesidade, em 2013, valores que têm vindo a aumentar desde 2011. A taxa de mortalidade devido a obesidade foi de 2,2%, em 2012 (6).

Como já referido anteriormente, não importa só a qualidade dos alimentos que ingerimos, mas também a quantidade. Nos últimos anos, temos assistido a um aumento da ingestão calórica para valores acima das necessidades energéticas, principalmente nos países desenvolvidos. A população é maioritariamente sedentária e tem uma dieta de pobre qualidade, nomeadamente com uma elevada ingestão de produtos industrializados muito calóricos, mas com pouco interesse nutricional. O resultado desta combinação será o aumento de peso e a obesidade (10). Esta epidemia global de obesidade está a tornar-se num problema de saúde pública, devido às comorbilidades associadas, como DCV, resistência à insulina e DM2 (47). Também foi observada uma maior incidência de infeções e alguns tipos de neoplasias em indivíduos obesos, o que pode sugerir uma função imunitária debilitada deste grupo de indivíduos (7).

O aumento de peso resulta da acumulação de excesso de lípidos sob a forma de triglicéridos, originados pelo excedente calórico, geralmente devido à ingestão de excesso de HC e/ou lípidos. Esta acumulação de lípidos provoca um aumento do tamanho dos adipócitos (hipertrofia), levando à disfunção celular com expressão de um perfil inflamatório anormal. Alguns autores referem que existe igualmente um aumento do número de adipócitos

(hiperplasia) que também pode contribuir para esse perfil inflamatório anormal, mas este dado não é tão consistente na literatura (47).

De facto, os adipócitos são capazes de secretar citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , cuja produção aumenta com a acumulação de tecido adiposo. A sua secreção de leptina também é proporcional ao tamanho do tecido adiposo. Esta hormona peptídica citocina-*like* estimula os monócitos a produzirem IL-6, TNF- α e IL-12, aumentando a resposta inflamatória (47). O aumento da secreção de leptina provoca uma resistência a esta, com a diminuição da oxidação de ácidos gordos no músculo, contribuindo para a deposição de gordura ectópica em órgãos como o fígado, coração e músculo (48). Os adipócitos hipertrofiados também atraem macrófagos que sintetizam mais mediadores pró-inflamatórios (48), aumentando ainda mais a inflamação sistémica. No total, mais de 50 moléculas inflamatórias foram associadas à obesidade. Além disso, o tecido adiposo ainda está envolvido em várias vias metabólicas e fisiológicas além da inflamação, como sensibilidade à insulina e homeostase vascular. Em contrapartida, os adipócitos secretam uma hormona anti-inflamatória, a adiponectina, cuja produção diminui com o aumento do tamanho do tecido adiposo. O tecido adiposo é considerado, assim, um órgão endócrino ativo e a obesidade um estado de inflamação sistémica de baixo grau ou “metainflamação” (inflamação ativada metabolicamente) (47).

Com a acumulação de gordura, a capacidade antioxidante dos adipócitos diminui e a produção de ROS aumenta. Ou seja, a obesidade amplia o *stress* oxidativo e a inflamação. O estudo ATTICA revelou que homens obesos ou com excesso de peso apresentavam menos 6% de capacidade antioxidante sérica que homens com peso normal (10). Foi demonstrado que as células imunitárias de ratos obesos apresentavam maiores níveis de *stress* oxidativo e imunossenescência prematura, características associadas a estados inflamatórios (7).

A acumulação de gordura não se dá de igual forma em todo o corpo. Num modelo de composição corporal dividido em dois compartimentos temos a massa gorda, maioritariamente constituída por tecido adiposo, e a massa magra ou livre de gordura, constituída por músculo, osso e água (10). Na obesidade, assim como acontece naturalmente com o envelhecimento, a composição corporal altera-se com um aumento da massa gorda e diminuição da massa magra (10,47,48). Além disso, principalmente com o envelhecimento, há uma tendência para a redistribuição da gordura corporal: diminuem os depósitos de GSC (gordura subcutânea) e aumentam os depósitos de GAV (gordura abdominal visceral), armazenada ao redor dos órgãos internos, profundamente na cavidade abdominal (10). O perímetro abdominal pode ser usado como preditor de GAV e indicador de obesidade, com o seu aumento a indicar um aumento de GAV. A Federação Internacional de Diabetes recomenda um perímetro inferior a 80 cm para as mulheres europeias e inferior a 94 cm para os homens europeus (49).

Existem diferenças entre estes dois depósitos de gordura. A GAV produz maior quantidade de adipocinas inflamatórias. Os macrófagos ativados pela GAV secretam maiores quantidades de TNF- α , IL-1 e IL-6. A adiposidade central mostrou maior associação com a diminuição da capacidade antioxidante que a adiposidade geral. Estudos populacionais mostraram uma associação positiva entre o aumento de perímetro abdominal e níveis séricos de biomarcadores inflamatórios em adultos com 65 anos ou mais residentes em lares de idosos. A medição da gordura do tronco por DEXA (do inglês, *dual-energy x-ray absorptiometry*) e da GAV por TC (tomografia computadorizada) mostraram correlação positiva entre obesidade central e inflamação sistémica (10). Foi demonstrada uma correlação positiva entre o aumento da GAV e os níveis circulantes de PCR e leptina (47). Outro estudo mostrou que a PCR e IL-6 têm uma associação positiva com a massa gorda total e uma associação negativa com a massa muscular (48). A acumulação de GAV pode levar a

distúrbios metabólicos. Pensa-se que a GAV conduz à produção de citocinas pró-inflamatórias que promovem resistência à insulina periférica por interferência com vias de sinalização da insulina. Também pode haver libertação de adipocinas para a veia porta hepática, o que promove resistência à insulina hepática (10). Conclui-se que a obesidade, principalmente com acumulação de GAV, é um importante fator de risco metabólico e de comorbilidades associadas, como as DVC, resistência à insulina, DM2 e neoplasias.

Também ocorre acumulação de triglicéridos em tecido não adiposo, como, por exemplo, o intramuscular e intrahepático (10). A acumulação intramuscular de triglicéridos, além de impedir a absorção de glicose mediada por insulina pelo músculo, vai levar a disfunção mitocondrial, com aumento da produção de ROS no músculo esquelético (10). Estudos demonstraram que indivíduos com infiltração de gordura no tecido muscular e o aumento de depósitos de gordura ao redor do músculo avaliadas por TC da coxa, apresentavam menor força, maior incapacidade de mobilidade e resistência à insulina (48). Adicionalmente, também se sabe que o TNF- α , a IL-6 e a IL-1 (que estão aumentados em indivíduos com obesidade) têm efeitos catabólicos no músculo esquelético. No estudo *ABC Healthy* com idosos entre os 70 e os 79 anos, participantes com altos níveis de IL-6, PCR e TNF- α apresentaram menos massa magra medida por TC (10).

A obesidade pode mascarar uma situação de sarcopenia, ou seja, perda de força e massa muscular. A combinação do excesso de peso com sarcopenia foi designada por obesidade sarcopénica, definida pela primeira vez por Baumgartner et al. como a diminuição da massa muscular com IMC superior a 30 kg/m² (10). De facto, o músculo e o tecido adiposo estão interconectados do ponto de vista patológico. Dados recentes sugerem que os peptídeos produzidos pelo tecido adiposo têm um papel importante na fisiopatologia da obesidade sarcopénica, mas é necessária mais investigação nesta área. Estas duas condições podem

potenciar-se uma à outra, maximizando o efeito na incapacidade, morbidade e mortalidade (48).

O conteúdo de TG no músculo também pode estar ligado à inflamação, fator que promove o catabolismo, com um músculo infiltrado de gordura a apresentar-se mais inflamado (10). O aumento da produção de várias substâncias inflamatórias pelo tecido adiposo aumentado, como o TNF- α e a leptina, além das ações já descritas, também pode afetar a secreção da GH (hormona de crescimento), conduzindo à progressiva perda de massa muscular e ganho de massa gorda. Parece haver, assim, um ciclo vicioso entre a perda de músculo e o aumento da massa gorda, com constante produção de substâncias inflamatórias. No estudo NHANES 1999-2002, os participantes com fenótipo de obesidade sarcopénica eram os que apresentavam níveis de PCR circulante mais elevados, comparando com participantes só com obesidade ou só com sarcopenia (10). Os altos níveis de massa gorda com baixos níveis de massa magra resultam em limitações funcionais com incapacidade de mobilidade e desordens metabólicas (48).

A evidência sugere que uma dieta rica em fontes de vitaminas C e E, carotenoides e flavonoides, com uma quantidade adequada de proteína de alta qualidade para preservar a massa muscular, HC de baixo IG/CG e com alimentos ricos em ω -3 pode ajudar a diminuir a inflamação relacionada com a obesidade e ter um impacto favorável na composição corporal, nomeadamente em idosos (10,47). Idosos obesos podem necessitar de maiores quantidades de antioxidantes na dieta que idosos de peso normal, para contrabalançar a diminuição da capacidade antioxidante dos adipócitos e o aumento da produção de ROS e adipocinas pró-inflamatórias (10).

A diminuição de peso também é importante. Esta mostrou uma diminuição dos marcadores inflamatórios (PCR, TNF- α , IL-6 e leptina) e um aumento do marcador anti-

inflamatório adiponectina (10,47), além de melhorar a função e preservar a massa muscular, pelo menos ao nível da coxa (48).

Mais importante que o tratamento desta patologia, é a sua prevenção através de um estilo de vida saudável, com atividade física regular, um consumo energético adequado às necessidades e uma distribuição dietética adequada de macro e micronutrientes.

7. A Dieta Mediterrânica como um exemplo de Padrão de dieta

Os nutrientes não atuam de forma isolada. Ao longo do dia vamos fazendo uma combinação de vários alimentos com vários nutrientes e compostos com efeitos diferentes no nosso organismo. A nossa alimentação é baseada num padrão, geralmente adquirido na sociedade e cultura onde estamos inseridos.

Dada a influência que a alimentação pode ter no envelhecimento, o padrão dietético pode ser visto como um fator de risco para inflamação e alterações nos biomarcadores inflamatórios ao longo do tempo (50). A alteração de padrões dietéticos parece ser mais vantajosa na promoção de saúde que a alteração de apenas um nutriente ou alimento. Alguns nutrientes podem ter efeitos sinérgicos e antagonistas quando combinados entre si (28,50,51). A combinação adequada de macro e micronutrientes parece ter maiores benefícios.

Um dos padrões dietéticos mais estudados e aquele que nos é mais próximo é a dieta Mediterrânica. A dieta Mediterrânica foi desenvolvida numa área de plantação de azeitonas na região Mediterrânica no final dos anos 50, depois da Segunda Guerra Mundial e antes da chegada da cultura de *fast-food*. O azeite é uma das bases desta dieta, um alimento com grandes quantidades de ácidos gordos estáveis e não facilmente oxidáveis e vários

antioxidantes (14). A dieta Mediterrânea tradicional é rica em gorduras, principalmente monossaturadas e polinsaturadas, com uma razão favorável de ômega-6/ômega-3, e baixa em HC, dando preferência aos HC complexos. É igualmente rica em fibras e antioxidantes presentes na fruta e vegetais e inclui o consumo moderado de vinho (22,30). Vários alimentos típicos na dieta Mediterrânea são ricos em polifenóis, que como já vimos podem ter um potencial antienvhecimento. Por exemplo, o vinho contém resveratrol, o azeite contém hidroxitirosol, um composto fenólico e as cebolas contêm quercetina (11).

Vários estudos intervencionais verificaram uma associação inversa significativa entre a dieta Mediterrânea e os níveis de marcadores inflamatórios, especialmente a PCR, e de *stress* oxidativo (12,30,40,41,50). Foi observada uma associação inversa entre o consumo de uma dieta Mediterrânea e os níveis dos marcadores inflamatórios, como a IL-6, PCR, TNF- α , adiponectina, sICAM-1 (do inglês *soluble intercellular adhesion molecule 1*), sVCAM-1 (do inglês *soluble vascular adhesion molecule 1*) e E-selectina, geralmente independente de perda de peso e dos fatores de risco para DCV. A dieta Mediterrânea também foi associada a menor risco de síndrome metabólica. (46). Verificou-se uma diminuição do risco de mortalidade, independentemente da localização geográfica (5,20). Vários estudos observacionais demonstraram que a dieta Mediterrânea está associada a menor incidência de doenças inflamatórias crônicas, DCV, síndrome metabólica e doenças neurodegenerativas, além de estar relacionada com melhor composição corporal (13,14,20,28,30).

Conclui-se que a dieta Mediterrânea pode ser um padrão de dieta bom para diminuir a inflamação crônica de baixo grau subjacente ao envelhecimento e a doenças associadas ao envelhecimento.

Em oposição à dieta Mediterrânea temos, por exemplo, a dieta ocidental, rica em HC refinados, gorduras saturadas e trans, com défices de vitaminas e minerais que tem sido

associada ao aumento dos marcadores inflamatórios (46), inflamação crônica de baixo grau e várias doenças como DCV, DM2, síndrome metabólico e doenças neurodegenerativas (50).

Outros padrões alimentares também mostraram benefícios na saúde e longevidade. A dieta típica asiática também integra vários compostos benéficos como as isoflavonas provenientes da soja, a curcumina, as catequinas do chá verde e vitaminas antioxidantes e ômega-3 das algas (11). Também há estudos sobre a dieta da população de Okinawan, uma região do sul do Japão conhecida pela sua elevada esperança média de vida e baixo risco de doenças associadas ao envelhecimento que segue uma dieta com restrição calórica, mas nutricionalmente densa, com ênfase em alimentos ricos em fitoquímicos (22).

Mais estudos para avaliar a influência de padrões dietéticos no envelhecimento estão em desenvolvimento (28). Existe, inclusive, um projeto chamado NU-AGE cujo objetivo é estudar, durante um ano, de uma forma compreensiva e integrativa o efeito da dieta Mediterrânica. A dieta aplicada neste estudo será especialmente desenhada de acordo com as necessidades nutricionais de pessoas com 65 ou mais anos. Os autores pretendem perceber o efeito da dieta no atraso do declínio da função ao nível de diferentes órgãos e sistemas que ocorrem com o envelhecimento (28,29).

8. Conclusão

Os hábitos alimentares têm vindo a alterar-se nos últimos tempos. As sociedades ocidentais passaram a ter uma alimentação baseada em alimentos considerados inflamatórios e a consumirem um excesso de calorias, o que conduziu ao aumento da incidência de obesidade. As doenças inflamatórias crónicas e a mortalidade associada também têm vindo a aumentar a sua incidência nestas sociedades. Por outro lado, padrões dietéticos mantidos há alguns anos com base em alimentos saudáveis e considerados benéficos para a saúde continuam a associar-se a populações mais saudáveis e com maior longevidade, como é o caso da dieta Mediterrânica e da dieta de Okinawan.

É bem aceite a influência da nutrição na resposta inflamatória e no envelhecimento. Quase todos os nutrientes e não-nutrientes que ingerimos têm um papel importante na regulação da resposta imunitária e inflamatória “ótima” e no equilíbrio oxidante-antioxidante (30), com uma ação benéfica ou negativa. Mas é a combinação adequada dos vários macro e micronutrientes que vai dar o balanço final. Aí reside uma das principais dificuldades na investigação sobre a nutrição. Os nutrientes não atuam isoladamente, relacionam-se de forma sinérgica ou antagonista e a combinação de vários pode ter um efeito diferente da soma do efeito de cada um deles. E os alimentos também não são compostos por apenas um nutriente ou micronutriente, mas sim por uma mistura de vários. Uma refeição com proteína de qualidade, ênfase no ômega-3 como fonte de gordura e substituição de açúcares simples e HC refinados por HC complexos e vegetais e fruta ricos em vitamina C, E, carotenoides e flavonoides parece uma boa opção.

É reconhecido que o envelhecimento da sociedade humana é um fenómeno mundial, cada vez mais acentuado e com profundo impacto na economia e bem-estar social (52). Isto tem sido um impulso para a continuidade de projetos de investigação em várias áreas do envelhecimento, numa tentativa de encontrar formas de o retardar e diminuir as complicações

a ele associadas. Através desta investigação, deve-se procurar perceber melhor a ligação entre os mecanismos biológicos que ligam a dieta e envelhecimento, tentar descobrir marcadores ou perfis de marcadores fiáveis para avaliar o envelhecimento, que possam funcionar como *outcomes* em futuros estudos intervencionais, e trabalhar no sentido de desenvolver estratégias e recomendações dietéticas para toda a população, efetivas em atrasar a incapacidade e aparecimento de doenças relacionadas com a idade. Apesar de as intervenções dietéticas serem benéficas em todas as idades, serão provavelmente mais eficazes as que se focarem nas populações jovens. Os hábitos alimentares pouco saudáveis parecem estar cada vez mais presentes desde cedo e têm tendência para prevalecer e condicionar a juventude e idade adulta. É importante prevenir e atuar cedo, em idades precoces. O objetivo não deverá ser procurar o elixir da longevidade ou imortalidade, mas sim viver mais tempo com qualidade de vida.

Agradecimentos

À Dr^a Helena Donato, diretora do Serviço de Documentação dos CHUC, que gentilmente nos deu formação na área de “Publicação Científica”.

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto, minha orientadora, por ter contribuído para o meu processo de aprendizagem que foi desenvolver este trabalho.

Aos meus amigos Joana Tenente e João Caldeira, pela leitura atenta final do meu trabalho.

Referências Bibliográficas

1. Si H, Liu D. Dietary antiaging phytochemicals and mechanisms associated with prolonged survival [Internet]. *Journal of Nutritional Biochemistry*. Elsevier Inc.; 2014 [cited 2014 Sep 13]. p. 581–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24742470>
2. Meyer KC. Inflammation, Advancing Age and Nutrition. *Inflammation, Advancing Age and Nutrition*. 2014.
3. Vasto S, Carruba G, Lio D, Colonna-Romano G, Di Bona D, Candore G, et al. Inflammation, ageing and cancer. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2009 [cited 2014 Sep 2];130(1-2):40–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18671998>
4. McDonald RB, Ruhe RC. Aging and longevity: Why knowing the difference is important to nutrition research [Internet]. *Nutrients*. 2011 [cited 2014 Sep 13]. p. 274–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3257745&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Ford DW, Jensen GL, Hartman TJ, Wray L, Smiciklas-Wright H. Association between dietary quality and mortality in older adults: a review of the epidemiological evidence. *J Nutr Gerontol Geriatr* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 13];32(2):85–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23663210>
6. Direcção-Geral da Saúde. Alimentação Saudável em números – 2014. 2014.
7. De la Fuente M. Murine models of premature ageing for the study of diet-induced immune changes: improvement of leucocyte functions in two strains of old prematurely ageing mice by dietary supplementation with sulphur-containing antioxidants. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2010 Nov [cited 2014 Sep 13];69(4):651–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875196>
8. Simopoulos AP. Evolutionary aspects of Diet: The omega-6/omega-3 ratio and the brain. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Sep 13];44(2):203–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21279554>
9. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, Metabolites, and “Western-Lifestyle” Inflammatory Diseases. *Immunity* [Internet]. 2014 Jun 19 [cited 2014 Jul 10];40(6):833–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24950203>
10. Ellis A, Crowe K, Lawrence J. Obesity-related inflammation: implications for older adults. *J Nutr Gerontol Geriatr* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 13];32(4):263–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224937>
11. Pallauf K, Giller K, Huebbe P, Rimbach G. Nutrition and healthy ageing: Calorie restriction or polyphenol-rich “mediterrAsian” diet? *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2013 Jan;2013:707421. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3771427&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

12. Wärnberg J, Nova E, Romeo J, Moreno L a, Sjöström M, Marcos A. Lifestyle-related determinants of inflammation in adolescence. *Br J Nutr* [Internet]. 2007 Oct [cited 2014 Sep 13];98 Suppl 1:S116–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922948>
13. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The Effects of Diet on Inflammation. Emphasis on the Metabolic Syndrome [Internet]. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 [cited 2014 Sep 13]. p. 677–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904534>
14. Jokiel PL, Rodgers KS, Kuffner IB, Andersson AJ, Cox EF, Mackenzie FT. Ocean acidification and calcifying reef organisms: A mesocosm investigation. *Coral Reefs* [Internet]. 2008 Jan;27(1):473–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2682451&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-ageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Aug 31];16(1):14–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23132168>
16. Grompone G, Martorell P, Llopis S, González N, Genovés S, Mulet AP, et al. Anti-Inflammatory *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 Strain Protects against Oxidative Stress and Increases Lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Aug 24];7(12):e52493. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3530454&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Luís C, Teixeira MA. *Influência da Nutrição no Envelhecimento: A Caminho da Longevidade*. 2010.
18. Marta F, Cardoso DO. *Nutrição e Longevidade Nutrition and Longevity*. 2009.
19. Roth GS, Ingram DK, Joseph J a. Nutritional interventions in aging and age-associated diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2007 [cited 2014 Sep 13]. p. 369–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986597>
20. Mathers JC. Nutrition and ageing: knowledge, gaps and research priorities. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Sep 13];72(2):246–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23312402>
21. Mastaloudis A, Wood SM. Age-related changes in cellular protection, purification, and inflammation-related gene expression: Role of dietary phytonutrients. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 Sep 13];1259(1):112–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22758643>

22. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Suzuki M. The Okinawan diet: health implications of a low-calorie, nutrient-dense, antioxidant-rich dietary pattern low in glycemic load. *J Am Coll Nutr.* 2009;28 Suppl(4):500S – 516S.
23. Wu D, Meydani SN. Age-associated changes in immune and inflammatory responses: impact of vitamin E intervention. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Sep 6];84(4):900–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2538592&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Maggio M, De Vita FD, Lauretani F, Buttò V, Bondi G, Cattabiani C, et al. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty [Internet]. *Nutrients.* 2013 [cited 2014 Sep 8]. p. 4184–205. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3820068&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Robertson LT, Mitchell JR. Benefits of short-term dietary restriction in mammals [Internet]. *Experimental Gerontology.* Elsevier Inc.; 2013 [cited 2014 Sep 2]. p. 1043–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376627>
26. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr* [Internet]. 2013 Jan;109 Suppl:S1–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343744>
27. Bressan J, Hermsdorff HHM, Zulet MÁ, Martínez JA. Impacto hormonal e inflamatório de diferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2009. p. 572–81.
28. Berendsen A, Santoro A, Pini E, Cevenini E, Ostan R, Pietruszka B, et al. Reprint of: A parallel randomized trial on the effect of a healthful diet on inflammaging and its consequences in European elderly people: Design of the NU-AGE dietary intervention study. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2014 [cited 2014 Sep 13];136-137(11-12):14–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24211360>
29. Santoro A, Pini E, Scurti M, Palmas G, Berendsen A, Brzozowska A, et al. Combating inflammaging through a Mediterranean whole diet approach: The NU-AGE project's conceptual framework and design. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2014 [cited 2014 Sep 11];136-137:3–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342354>
30. Kontogianni MD, Zampelas A, Tsigos C. Nutrition and inflammatory load. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2006 [cited 2014 Sep 13]. p. 214–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148742>
31. Shibao J, Bastos DHM. Maillard reaction products in foods: Implications for human health [Produtos da reação de Maillard em alimentos: Implicações para a saúde]. *Rev Nutr* [Internet]. 2011;24(6):895–904. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84865074339&partnerID=40&md5=02e6e244369da034aef6e283e57e05f7>

32. Jonasson L, Guldbrand H, Lundberg AK, Nystrom FH. Advice to follow a low-carbohydrate diet has a favourable impact on low-grade inflammation in type 2 diabetes compared with advice to follow a low-fat diet. *Ann Med* [Internet]. 2014;46(3):182–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4025600&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Meek RL, LeBoeuf RC, Saha S a, Alpers CE, Hudkins KL, Cooney SK, et al. Glomerular cell death and inflammation with high-protein diet and diabetes. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Sep 13];28(7):1711–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3707525&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Vallianou NG, Bountziouka VP, Georgousopoulou E, Evangelopoulos A a, Bonou MS, Vogiatzakis ED, et al. Influence of protein intake from haem and non-haem animals and plant origin on inflammatory biomarkers among apparently-healthy adults in Greece. *J Heal Popul Nutr* [Internet]. 2013 Dec;31(4):446–54. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3905638&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
35. Lorgeril MDE. Essential polyunsaturated fatty acids, inflammation, atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Subcell Biochem*. 2007. p. 283–97.
36. Raphael W, Sordillo LM. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammation: The role of phospholipid biosynthesis [Internet]. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013 [cited 2014 Jul 31]. p. 21167–88. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3821664&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Jul 12];75(3):645–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3575932&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Halade G V., Williams PJ, Lindsey ML, Fernandes G. Fish oil decreases inflammation and reduces cardiac remodeling in rosiglitazone treated aging mice. *Pharmacol Res*. 2011;63(4):300–7.
39. Johnson GH, Fritsche K. Effect of Dietary Linoleic Acid on Markers of Inflammation in Healthy Persons: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. Elsevier; 2012 Jul [cited 2014 Sep 1];112(7):1029–41, 1041.e1–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889633>
40. Inzitari M, Doets E, Bartali B, Benetou V, Di Bari M, Visser M, et al. Nutrition in the age-related disablement process. *J Nutr Heal Aging* [Internet]. 2011 Aug;15(8):599–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968852>

41. Nanri A, Moore MA, Kono S. Impact of C-reactive protein on disease risk and its relation to dietary factors. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2007;8(2):167–77.
42. Minor RK, Allard JS, Younts CM, Ward TM, De Cabo R. Dietary interventions to extend life span and health span based on calorie restriction [Internet]. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences.* 2010 [cited 2014 Sep 13]. p. 695–703. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2884086&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
43. Wärnberg J, Gomez-Martinez S, Romeo J, Díaz LE, Marcos A. Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2009 [cited 2014 Sep 4]. p. 164–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236339>
44. Ribarič S. Diet and aging [Internet]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2012 [cited 2014 Sep 3]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3425961&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
45. Park LK, Friso S, Choi S-W. Nutritional influences on epigenetics and age-related disease [Internet]. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2012 [cited 2014 Jul 18]. p. 75–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051144>
46. Ahluwalia N, Andreeva V a, Kesse-Guyot E, Hercberg S. Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome [Internet]. *Diabetes and Metabolism.* Elsevier Masson SAS; 2013 [cited 2014 Sep 13]. p. 99–110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23062863>
47. Forsythe LK, Wallace JMW, Livingstone MBE. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2008 Dec [cited 2014 Sep 13];21(2):117–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19087366>
48. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2008. p. 388–95.
49. Martins R a, Jones JG, Cumming SP, Silva CE, Manuel J, Teixeira AM, et al. Glycated hemoglobin and associated risk factors in older adults. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012;11(1):13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-11-13>
50. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: A systematic literature review. *Nutr Rev* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Sep 13];71(8):511–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23865797>
51. Caracciolo B, Xu W, Collins S, Fratiglioni L. Cognitive decline, dietary factors and gut-brain interactions. *Mech Ageing Dev* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2014 [cited

2014 Jul 30];136-137:59–69. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333791>

52. Mota-Pinto A, Rodrigues V, Botelho A, Veríssimo MT, Morais A, Alves C, et al. A socio-demographic study of aging in the Portuguese population: The EPEPP study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52(3):304–8.