



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

TÂNIA ISABEL SANTOS COELHO

***Influência da Nutrição na Resposta Inflamatória e no
Envelhecimento***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO
PROFESSORA DOUTORA CATARINA A. DOS REIS VALE GOMES

NOVEMBRO/2017



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

***Influência da Nutrição na Resposta Inflamatória e no
Envelhecimento***

TÂNIA ISABEL SANTOS COELHO¹

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO²

PROFESSORA DOUTORA CATARINA A. DOS REIS VALE GOMES³

^{1,2,3}Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹taniaiscoelho@sapo.pt

²apinto@uc.pt

³catarina.gomes@fmed.uc.pt

NOVEMBRO/2017

Índice

Resumo.....	4
Palavras-Chave:.....	5
Abstract	6
Keywords:	7
Introdução.....	8
Material e Métodos.....	11
Resultados e Discussão	12
1. Inflamação – Considerações Gerais	12
2. Envelhecimento	13
2.1. Síndrome de Fragilidade	14
2.2. Imunossenescência, inflamação e envelhecimento.....	14
2.3. Causas do inflammaging.....	16
2.3.1. Tecido adiposo.....	16
2.3.2. ROS (reactive oxygen species).....	17
2.3.3. Senescência.....	20
2.3.4. Encurtamento dos telômeros	21
2.3.5. Modificações Epigenéticas	21
2.3.6. Sirtuínas.....	24
2.3.7. Microbiota intestinal.....	25
2.4. Patologias.....	28
3. Nutrição	31
3.1. Nutrientes e alimentos com ação anti-inflamatória	33

3.1.1. Fruta e Vegetais	33
3.1.2. Ácidos Gordos ricos em ómega-3	34
3.1.3. Ácidos Gordos Monoinsaturados	35
3.1.4. Suplementação Proteica.....	35
3.1.5. Propólio	36
3.1.6. RNSP, composto medicinal do Tibete.....	36
3.1.7. Vitamina E.....	36
3.1.8. Fibras	37
3.1.9. Farinhas naturais versus Farinhas Refinadas.....	37
3.1.10. Polifenóis.....	38
3.1.11. Probióticos.....	40
3.1.12. Citrulina.....	41
3.1.13. Licopeno	42
3.1.14. “Functional Foods” (alimentos enriquecidos).....	43
3.1.15. Carnosina.....	43
3.1.16. Ferro	44
3.1.17. Micronutrientes.....	45
3.2. Nutrientes e alimentos com ação pró-inflamatória	47
3.2.1. Ácidos Gordos Saturados	47
3.2.2. AGEs (Advanced glycation end products).....	47
3.3. Regimes Dietéticos	50
3.3.1. Dieta Mediterrânica.....	50

3.3.2. Dieta de Okinawa.....	52
3.3.3. Dieta DASH.....	53
3.3.4. Restrição Calórica	53
3.3.5. Dieta Ocidental.....	56
4. Investigações Futuras Necessárias.....	58
Conclusões	59
Agradecimentos.....	61
Bibliografia.....	62

Resumo

O aumento da esperança média de vida conduziu a um aumento da população idosa e a um conjunto de doenças crónicas que está associado ao processo do envelhecimento, como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, doença de Alzheimer, entre outras, constituindo o próprio envelhecimento um fator de risco para o seu desenvolvimento.

Associado ao envelhecimento e com papel na etiologia destas patologias verifica-se uma alteração na resposta inflamatória para um estado denominado *inflammaging* que se define como uma resposta inflamatória crónica, sistémica, de baixo grau e associada ao envelhecimento.

Existem ainda outros mecanismos envolvidos no envelhecimento e também no aparecimento deste fenómeno de *inflammaging* como o aumento de ROS (*reactive oxygen species*), a senescência celular, o encurtamento dos telómeros, as modificações epigenéticas, alterações na atividade das sirtuínas e alterações a nível da microbiota intestinal. Estes mecanismos e o próprio fenómeno de *inflammaging* podem ser modificados através de alterações dietéticas, uma vez que existem alimentos com propriedades anti- e pró-inflamatórias, sendo as intervenções dietéticas um potencial alvo de interesse para atrasar o envelhecimento e o surgimento das patologias a ele associadas.

Assim sendo, o objetivo principal deste trabalho será mostrar a influência da nutrição na inflamação e no envelhecimento.

Para tal, foi realizada uma pesquisa na PubMed com os termos Mesh “*inflammation*”, “*aging*” e “*diet, food and nutrition*” e os filtros de idioma Inglês e Português e o de estudos em humanos. Foram considerados os resultados correspondentes aos últimos 5 anos.

Neste contexto foram estudados alguns alimentos ou nutrientes isolados que demonstraram ter efeitos benéficos na saúde, como as frutas e legumes, os ácidos gordos ricos em ómega-3, o propólio, o RNSP (Ratanasampil), a vitamina E, as fibras, as farinhas naturais,

os polifenóis, os probióticos, a citrulina, o licopeno, as “*functional food*” (alimentos naturais enriquecidos), a carnosina e alguns micronutrientes como o zinco e o selênio, mas também com efeitos deletérios na saúde como os AGEs (*Advanced glycation end products*).

Para além do estudo de nutrientes isolados foram também estudados regimes dietéticos no seu todo, tendo alguns demonstrados efeitos positivos na prevenção de doenças associadas ao envelhecimento. Alguns exemplos são a dieta mediterrânica, a restrição calórica, a dieta de Okinawa e a dieta DASH (*dietary approaches to stop hypertension*). Em oposição, a dieta ocidental apresenta efeitos deletérios.

Neste campo ainda são necessárias algumas investigações, especialmente em humanos, visto que por vezes é difícil chegar a conclusões por problemas de adesão ao regime em estudo ou por pequeno tamanho da amostra. Apesar destas dificuldades, trata-se de uma área de interesse crescente.

Palavras-Chave: Inflamação; Envelhecimento; Nutrição; Dieta; Fisiopatologia; Doenças Crónicas.

Abstract

The increase in life expectancy led to an increase in elderly population, as well as in a group of chronic diseases associated with aging, such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes *mellitus*, Alzheimer's disease, among others, being aging itself a risk factor for their development.

A change in the immune system characterized by a systemic low-grade inflammatory response known as *inflammaging* is associated with aging and has a role on the development of these diseases.

There are other mechanisms with a role on aging and on the development of *inflammaging*, such as ROS increase, cellular senescence, shortening of telomeres, epigenetic modifications, alterations in sirtuins activity and changes in intestinal microbiota. These mechanisms, as well as inflammation itself can be modified through dietary changes, since there are foods with anti and pro-inflammatory properties, being these dietary interventions a potential target of interest on delaying aging and the development of aging-related diseases.

Therefore, the objective of this paper will be to show the influence of nutrition on inflammation and aging.

To accomplish that goal, it was conducted a research on PubMed, using the Mesh terms "*inflammation*", "*aging*" and "*diet, food and nutrition*" and the filters English, Portuguese and humans. The results of the last 5 years were taken in consideration.

In this context, some isolated nutrients such as fruit and vegetables, omega-3-rich fatty acids, propolis, RNSP (Ratanasampil), vitamin E, natural flours, polyphenols, probiotics, citruline, lycopene, functional foods, carnosine and some micronutrients showed beneficial effects on health; however, others like AGEs showed a deleterious effect.

In addition to this study of isolated nutrients, dietary regimens were also studied, with some demonstrating positive effects on preventing age-associated diseases, such as the

Mediterranean diet, caloric restriction, Okinawa diet and DASH diet, while others demonstrated deleterious effects, such as Western diet.

On this field, some research is still necessary, especially in humans, since it is sometimes difficult to reach conclusions due to problems of compliance to the regimen under study or small sample size. However, this is an area of growing interest.

Keywords: Inflammation; Aging; Diet, Food and Nutrition; Physiopathology; Chronic Diseases.

Introdução

Ao longo do último século a esperança média de vida tem vindo a aumentar, bem como a prevalência de doenças associadas ao envelhecimento (doenças cardiovasculares,¹⁻⁴ neoplasias,¹⁻⁶ doença de Alzheimer,¹ diabetes *mellitus*,^{1-3,5,7} osteoporose,¹ patologia oftalmológica,^{1,8} doenças auto-imunes),² constituindo o próprio envelhecimento um fator de risco para o seu desenvolvimento.^{1,5,9}

Nas últimas décadas tem-se verificado um aumento da população idosa, em relação à população total da União Europeia (até 2030 espera-se que aumente de 25% para 45%).¹⁰ Por este motivo está a trabalhar-se na implementação de políticas de saúde preventivas e eficazes, com interesse crescente no processo de envelhecimento e como o mesmo pode ser modificado, com o objetivo de se conseguir um envelhecimento saudável e em alinhamento com a promoção da diminuição da incidência de doenças associadas ao envelhecimento.^{10,11}

Tendo em conta o número de mortes associadas a doenças crónicas, há um interesse socioeconómico em prevenir a sua incidência, o que pode ser feito através de alterações no estilo de vida (nutrição, atividade física e hábitos tabágicos). Por este motivo, as alterações na nutrição são vistas como o mais importante fator de risco modificável.¹²

Com o envelhecimento, a resposta inflamatória altera-se e assume maioritariamente um carácter de cronicidade,^{5,6,13,14} sistémico e de baixo grau designado por *inflammaging*.^{2,14-}

18

Este estado pró-inflamatório vai afetar vários órgãos e sistemas, contribuindo por exemplo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares,^{7,16,19-21} doença de Alzheimer,²² neoplasias associadas ao envelhecimento^{6,7,16,20,23,24} e síndrome de fragilidade.²³

A nutrição, com reconhecida interferência no envelhecimento^{2,25-28} é também influenciada pela perda de capacidade de mastigação e mudanças na fisiologia do aparelho gastrointestinal, que surgem com a idade e que contribuem para défices de alguns nutrientes

importantes.^{20,29} Alguns destes nutrientes apresentam propriedades anti-inflamatórias, tendo assim um papel importante na prevenção do *inflammaging*^{20,29,30} e, conseqüentemente, de doenças crônicas.¹⁶

Outros mecanismos, potencialmente modificáveis pela nutrição, associados ao envelhecimento e ao estado pró-inflamatório que o acompanha, são o aumento das ROS (*reactive oxygen species*),^{9,12,15,18,22,24,31-36} a senescência celular,^{1,2,6,7,9,18,22,37,38} o encurtamento dos telômeros,^{3,25,28,30} as modificações epigenéticas (como alterações na metilação do ADN (ácido desoxirribonucleico) e na atividade de microARNs (ácido ribonucleico)),^{3,16-18,29,39} as sirtuínas,^{3,5,24,28,33} e as alterações da microbiota intestinal.^{6,14,17,18,23,31,34,37,38,40}

Vários estudos avaliam tanto o efeito de nutrientes isolados como o efeito dos regimes dietéticos completos na inflamação e nas doenças relacionadas com o envelhecimento.^{12,15,18,37,41}

Alguns dos alimentos e nutrientes estudados são as frutas e os vegetais,^{26,34} os ácidos gordos, nomeadamente ácidos gordos ricos em ómega-3 (DHA (ácido docohexanóico) e EPA (ácido eicosapentanóico)),^{8, 17, 25, 26, 34, 42, 43} ácidos gordos monoinsaturados²⁶ e ácidos gordos saturados,^{26, 34} a suplementação proteica,¹⁵ o propólio,²² o RNSP (Ratanasampil),²² a vitamina E,^{6,12,22,34} as fibras,^{17,26,31} as farinhas naturais,²⁶ os polifenóis,^{5,12,16,17,22,24,26,32-34} os probióticos,^{14,16,23,31,35,38,40} a cirtrulina,⁴⁴ o licopeno,^{6,36} as *functional foods*,¹³ os AGEs (*Advanced glycation end products*),²⁷ a carnosina,²⁸ o ferro^{45,46} e alguns micronutrientes como o zinco^{20,29,47,48} e o selénio.^{47,48}

Os regimes dietéticos estudados englobam a dieta mediterrânica,^{2,3,6,12,13,17,24,25,34,36,41,43,49,50} a restrição calórica,^{3,5,12,16,24,30,33,51,52} a dieta de Okinawa,¹² a dieta ocidental^{12,17} e a dieta DASH (*dietary approaches to stop hypertension*).¹²

O objetivo primário deste trabalho será, com base numa revisão da literatura dos últimos 5 anos, mostrar a influência da nutrição na inflamação e no envelhecimento.

Os objetivos secundários são demonstrar o modo como a nutrição, um fator facilmente modificável, pode contribuir para um envelhecimento saudável, através da melhoria da qualidade de vida da população idosa.

Material e Métodos

Para realizar esta revisão de literatura foi realizada uma pesquisa na PubMed utilizando os termos Mesh “*inflammation*”, “*aging*” e “*diet, food and nutrition*”. Foram utilizados os filtros de idioma Inglês e Português, o filtro de estudos em humanos e o filtro para artigos publicados nos últimos 5 anos.

Foram obtidos 66 resultados, tendo sido excluídos os que não demonstraram ser relevantes para o tema.

Pontualmente serão utilizadas referências consideradas importantes e que não se enquadram nestes filtros.

Resultados e Discussão

1. Inflamação – Considerações Gerais

A resposta inflamatória consiste num processo fisiológico do organismo que surge em consequência de uma agressão. Tem um efeito benéfico quando ocorre na medida correta de resposta ao estímulo ou um efeito deletério, se ocorrer de forma excessiva e contínua.⁵³

Uma resposta inflamatória aguda é considerada fisiológica;¹⁷ no entanto, uma resposta inflamatória crónica (que pode durar semanas, meses ou anos), quer local quer sistémica,¹⁸ pode resultar num dano celular,²⁴ associando-se ao desenvolvimento de várias patologias e à diminuição da sobrevida humana.¹⁸

O balanço entre as moléculas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias tem um papel primordial no controlo da progressão de doenças e na resolução da resposta inflamatória.⁸

Existem alguns intervenientes no processo de inflamação que importa esclarecer no âmbito deste trabalho.

As ROS são um dos sinais celulares mais importantes na ativação da resposta inflamatória. São produzidas por várias células, nomeadamente neutrófilos, e podem estar implicadas no surgimento de lesão celular em vários tecidos. Existem vários antioxidantes, que têm como objetivo a proteção do efeito deletério das ROS, como por exemplo a catalase, a superóxido dismutase e o glutatião.⁵³

Outra via de grande importância na resposta inflamatória é a via do NF-κB (fator nuclear kappa B). Quando ativado sofre translocação para o núcleo e ligação ao ADN, levando ao aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias através da indução de genes de resposta inflamatória e imunitária.⁵³

As citocinas, que serão várias vezes referidas, são pequenos péptidos usados na comunicação intercelular, destacando-se na resposta inflamatória as interleucinas 1, 6 e o

TNF- α (fator de necrose tumoral α) com um papel pró-inflamatório⁵³ e a IL-10, com um papel anti-inflamatório.⁴⁰

2. Envelhecimento

O envelhecimento é um processo fisiológico dinâmico^{18, 48} em que há acumulação de vários défices,²⁸ com perda progressiva da reserva funcional,³³ processo sujeito a significativa variabilidade interindividual⁴ atingindo os diferentes órgãos e sistemas de forma heterogénea mesmo a nível individual, e que vários autores defendem que tem início após a fase de crescimento evoluindo até à morte.^{3, 9, 11}

O aumento da população idosa deve-se às melhorias do estilo de vida e dos cuidados de saúde, sendo previsível que até 2100 um terço da população mundial tenha 60 anos ou mais.⁴³

Esta população idosa constitui um grupo vulnerável para certas patologias, constituindo o próprio envelhecimento um fator de risco,^{54, 55} nomeadamente para doenças crónicas.^{1, 5}

Tendo em conta o aumento demográfico da população idosa, a maior prevalência de certas patologias crónicas e o declínio das capacidades cognitivas neste grupo,⁴³ surgiu um interesse crescente em entender quais os mecanismos envolvidos no envelhecimento, e se estes seriam os mesmos envolvidos na longevidade e inerentemente na prevenção de patologia crónica, para perceber de que forma se poderia atuar, com o objetivo de promover um envelhecimento saudável.⁹

Vários mecanismos surgiram para explicar o envelhecimento⁴⁷ e a sua associação com uma maior prevalência de doenças crónicas, nomeadamente o estado inflamatório crónico de baixo grau,^{11, 52, 56} o encurtamento dos telómeros,^{25, 30} o processo de imunosenescência,² o aumento do *stress* oxidativo^{9, 18, 31} e a alteração nos padrões de metilação.^{16, 24, 29, 39, 56}

2.1. Síndrome de Fragilidade

O síndrome de fragilidade é definido como um aumento da vulnerabilidade⁴⁷ que caracteriza um subgrupo de adultos que se encontram em risco de desenvolver por exemplo um declínio funcional, incapacidade, agravamento das doenças crônicas e mortalidade,^{7, 14, 21} sendo que afeta predominantemente os órgãos e sistemas relacionados com consumo de energia e mobilidade (sistema músculo-esquelético e sistema nervoso periférico).⁹ É um síndrome em que se verifica uma diminuição da capacidade de recuperação perante as adversidades e um aumento da vulnerabilidade.¹

Trata-se de uma condição mais prevalente com o avançar da idade; no entanto, a maior parte dos indivíduos idosos não chega a atingir este estado de fragilidade, uma vez que este conceito implica uma perda de cerca de 70% da capacidade funcional.⁹ Esta perda de capacidade funcional deve-se sobretudo a alterações hormonais e à inflamação, que podem ser moduladas por fatores ambientais.⁹

Há evidência da associação de certas doenças crônicas com o síndrome da fragilidade pela partilha de mecanismos fisiológicos, nomeadamente inflamação, resistência à insulina, défices nutricionais e alteração da mobilidade.⁹

Foram criados alguns modelos de definição de síndrome fragilidade, nomeadamente o modelo biológico e o modelo cognitivo. O modelo biológico propõe que o síndrome de fragilidade tem uma base biológica que se torna manifesta durante períodos de *stress*. O modelo cognitivo considera diferentes variáveis, sendo os indivíduos mais frágeis aqueles que acumulam mais variáveis (biológicas, sociais, cognitivas, funcionais e de saúde).⁷

2.2. Imunossenescência, inflamação e envelhecimento

A imunossenescência (declínio gradual do sistema imunitário com o envelhecimento)^{6,}
^{18,29} afeta tanto o sistema imunitário inato como o adquirido.²

Com o envelhecimento verifica-se uma alteração do sistema imune com disfunção e diminuição da produção de linfócitos T e B, devido essencialmente a atrofia do timo (por infiltração de tecido adiposo).⁵³ Desta forma, os idosos encontram-se mais suscetíveis a infeções (devido à diminuição de produção de imunoglobulinas contra agentes patogénicos).³⁸ Esta suscetibilidade a infeções conduz ao aumento de citocinas pró-inflamatórias que contribui para o estabelecimento de um estado inflamatório crónico e sistémico associado ao envelhecimento.²

Tem sido também colocada a hipótese de a imunossenescência se dever à contínua exposição, ao longo da vida, a vários antigénios. Esta exposição leva à acumulação de células de memória efectoras, que produzem citocinas pró-inflamatórias.¹⁸

O processo de senescência ocorre também ao nível das células da microglia (células do sistema fagocítico mononuclear residentes a nível cerebral),²² estando envolvido no desenvolvimento de doença de Alzheimer bem como de outras demências. As células da microglia senescentes produzem citocinas pró-inflamatórias (contrariamente às anti-inflamatórias produzidas pela microglia de organismos mais jovens), mediando a neuro-inflamação que promove a deposição de amiloide β .²²

Desta forma, durante o envelhecimento a resposta inflamatória altera-se para um estado inflamatório crónico^{5,6,13,14} sistémico de baixo grau, que é caracterizado por um aumento dos marcadores de inflamação^{27,45,54,57} como a IL-6 (interleucina 6), o TNF- α , a PCR (proteína C reativa), entre outros. Este conceito é designado por *inflammaging*.^{2,10,14-18,29,31,34,38,41,58}

A resposta inflamatória tem, segundo alguns autores, uma associação ao estado nutricional, incluindo situações de malnutrição e de obesidade.²¹

O aumento das citocinas pró-inflamatórias associado ao envelhecimento conduz à ativação de macrófagos (células do sistema fagocítico mononuclear) e a uma cascata de

reações que vai culminar na produção de ROS (espécies reativas de oxigênio).¹⁷ Este estado pró-inflamatório é, na grande maioria das vezes uma resposta benéfica, fisiológica, de reparação de lesões.^{30,59} No entanto, a persistência do mesmo, como se verifica no envelhecimento, torna-se prejudicial,¹⁸ tendo um importante papel no desenvolvimento de várias doenças associadas ao envelhecimento.^{21,41,54}

2.3. Causas do *inflammaging*

Várias causas são apontadas para o desenvolvimento da inflamação crônica de baixo grau relacionada com o envelhecimento, nomeadamente o aumento do tecido adiposo,^{26,32} o aumento das células senescentes,¹ a estimulação de alguns genes pró-inflamatórios,⁹ o aumento do *stress* oxidativo,^{15,24} as alterações na metilação do ADN,¹⁶ modificações na atividade das sirtuínas⁵ e alterações na microbiota intestinal.^{14,18,23,34}

2.3.1. Tecido adiposo

O tecido adiposo sofre alterações com o envelhecimento, ocorrendo um aumento progressivo da massa gorda associado à sua redistribuição, com aumento da gordura visceral³² e diminuição da gordura subcutânea, que ocorre independentemente das variações de peso.^{26,59} Verifica-se também, com o envelhecimento, uma tendência para aumento do peso corporal.³²

Há também deposição de tecido adiposo em muitos outros sistemas, nomeadamente tecido adiposo intrahepático,⁵⁴ intrapancreático, epicárdico, no seio renal e na medula óssea.^{26,59} A deposição de lípidos pode conduzir à lesão dos órgãos onde ocorre. Aumenta também o risco de morte associado a certas patologias, como por exemplo a hipertensão e diabetes.⁵⁴

Paralelamente a este aumento da massa gorda verifica-se uma diminuição da massa e da força muscular (sarcopenia),^{6,47,58} havendo uma infiltração de tecido adiposo de características semelhantes ao tecido adiposo visceral⁹ no tecido muscular.^{26,59}

Uma das causas apontadas para o desenvolvimento deste estado inflamatório é o aumento de tecido adiposo associado ao envelhecimento, sendo que esta parece ser uma das causas predominantes,⁹ que irá exercer o seu efeito através da secreção de adipocitocinas que vão, de forma autócrina e parácrina, afetar muitos outros sistemas.²⁶ O tecido adiposo produz citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α ²¹ e a sua produção aumenta com o aumento da deposição de tecido adiposo, contribuindo assim para o aumento do *stress* oxidativo e da inflamação, sendo que o tecido adiposo visceral secreta mais citocinas pró-inflamatórias comparativamente com o subcutâneo.⁵⁹ O tecido adiposo também produz leptina, que vai contribuir para o aumento de inflamação pela estimulação dos monócitos a produzir IL-6, TNF α e IL-12.⁵⁹ Um IMC (índice de massa corporal) superior a 30 kg/m² a partir dos 65 anos está associado a um ligeiro aumento do risco de mortalidade.⁴⁵

2.3.2. ROS (*reactive oxygen species*)

Outro possível mecanismo para a origem do estado de *inflammaging* consiste num desequilíbrio no balanço oxidativo.

A presença de ROS é importante, uma vez que estas intervêm em vários processos celulares, contribuindo para a sobrevivência da célula. No entanto, quando em excesso (como ocorre numa situação de disfunção mitocondrial) tornam-se prejudiciais.^{9,18,55}

O *stress* oxidativo tem um papel importante no envelhecimento, afetando a velocidade a que este acontece.³¹

O aumento do *stress* oxidativo com o envelhecimento conduz à ativação da via do NF-kB (via mais sensível ao *stress* oxidativo), levando ao aumento de citocinas pró-inflamatórias.¹⁵

²⁴ Por outro lado, o aumento destas citocinas pró-inflamatórias verificado no envelhecimento conduz ao aumento da produção de ROS pela ativação de macrófagos (ativação do sistema imune inato)^{30,59} e pela inibição de antioxidantes como SOD1 (superóxido dismutase 1) e SOD3,²² estabelecendo-se assim um ciclo vicioso (Figura 1).¹⁵

Há também uma teoria que defende que o envelhecimento origina falhas nos mecanismos protetores contra as ROS, especialmente a nível mitocondrial, conduzindo ao seu aumento. A mitocôndria é a principal fonte de ROS e também o seu principal alvo, criando-se assim um ciclo vicioso.³³

Por outro lado, há estudos que demonstram que as ROS podem ser benéficas para a célula, aumentando a esperança média de vida e prevenindo ou atrasando algumas doenças associadas ao envelhecimento, dependendo da sua quantidade. Menos ROS estão associadas à indução de uma resposta adaptativa, enquanto que quantidades mais elevadas estão associadas à indução de dano.³³ Esta capacidade de níveis mais baixos de *stress* celular induzirem uma resposta adaptativa benéfica é designada por *hormesis*.^{12,33}

Há também estudos que demonstram que a resposta depende da localização das ROS. Quando se encontram na mitocôndria podem contribuir para aumentar a esperança média de vida; no entanto, se estiverem localizadas no citoplasma, podem conduzir à sua diminuição.³³

Com o envelhecimento há um aumento progressivo de ROS até que a desregulação do *stress* oxidativo por desequilíbrio em relação aos antioxidantes³³ se associa a algumas patologias relacionadas com o envelhecimento, nomeadamente a Doença de Alzheimer. O excesso de ROS devido a uma disfunção mitocondrial nas células da microglia, origina a estimulação da neuro-infamação (com aumento de IL-1, IL-6 e TNF- α). A neuro-inflamação, juntamente com o *stress* oxidativo prolongado, conduz à acumulação de amiloide β e tau fosforilado, estabelecendo assim a ponte entre uma das doenças associadas ao

envelhecimento, o processo de inflamatório e o *stress* oxidativo. A disfunção da microglia é vista tanto como uma causa como uma consequência do *stress* oxidativo.²²

Há dois componentes envolvidos na regulação do *stress* oxidativo: as enzimas antioxidantes e os nutrientes antioxidantes (vitamina A, C e E, cobre, selênio, zinco, manganésio) que funcionam como cofatores das enzimas. O consumo de nutrientes antioxidantes pode conduzir à diminuição do *stress* oxidativo e consequentemente à diminuição do risco de desenvolver doença de Alzheimer.³⁴

O aumento das ROS está também associado a outras patologias relacionadas com o envelhecimento como diabetes *mellitus*, algumas neoplasias e algumas doenças gastrointestinais (úlceras gástrica e duodenal, pancreatite ou doença inflamatória intestinal).³⁵

A procura de uma abordagem nutricional com capacidade de contrariar o *stress* oxidativo tem sido cada vez de maior interesse. Nesse sentido foram estudados os probióticos,³⁵ os polifenóis¹⁶ e o licopeno,³⁶ que demonstraram capacidade de diminuir o *stress* oxidativo.

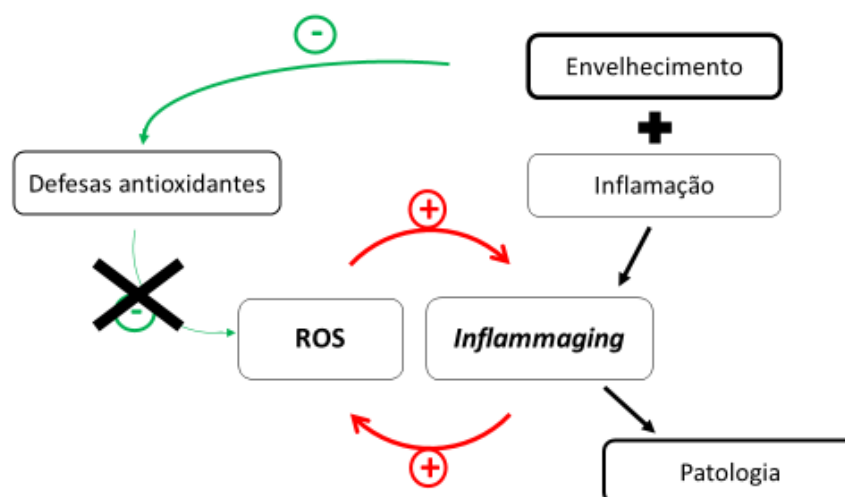


Figura 1: Influência do envelhecimento no *stress* oxidativo (ROS – espécies reativas de oxigênio).

2.3.3. Senescência

A senescência celular diz respeito a um estado de paragem do crescimento celular.¹ Pode ser induzida pela replicação celular, pelo encurtamento dos telómeros do ADN, por lesões do ADN, ROS, entre outros agentes causadores de *stress* celular associados à mitose.¹

A indução da senescência está dependente da ativação de vias supressoras tumorais (como a via do p16^{INK4a}/retinoblastoma ou p53/p21), sendo um mecanismo que impede o crescimento de células malignas. Com o envelhecimento há uma acumulação de células senescentes.¹ Estas células vão afetar a estrutura e função de vários tecidos, conduzindo a patologia, constituindo assim um exemplo de um mecanismo com pleiotropia antagonista (constitui vantagem em idade mais jovem, mas torna-se prejudicial com o envelhecimento, podendo o mesmo mecanismo ter efeitos nefastos) (Figura 2).^{1,9}

Um potencial candidato a marcador do envelhecimento é o conjunto gene/proteína CDK2A/p16. Este conjunto gene/proteína constitui uma via supressora tumoral que conduz à paragem do ciclo celular. As células senescentes que expressam este marcador estimulam citocinas pró-inflamatórias.¹

Estas células senescentes contribuem para o envelhecimento por 3 vias:¹

1. Apresentam morfologia e expressão genética alterada e conseqüentemente comprometem o normal funcionamento dos tecidos.¹

2. Diminuem o potencial regenerativo das células estaminais e dos progenitores indiferenciados.¹

3. São responsáveis pelo fenótipo secretor associado à senescência:^{7,18} as células senescentes produzem citocinas,⁹ quimiocinas, proteases remodeladoras da matriz celular e fatores de crescimento, contribuindo para o *inflammaging*.^{1,37}

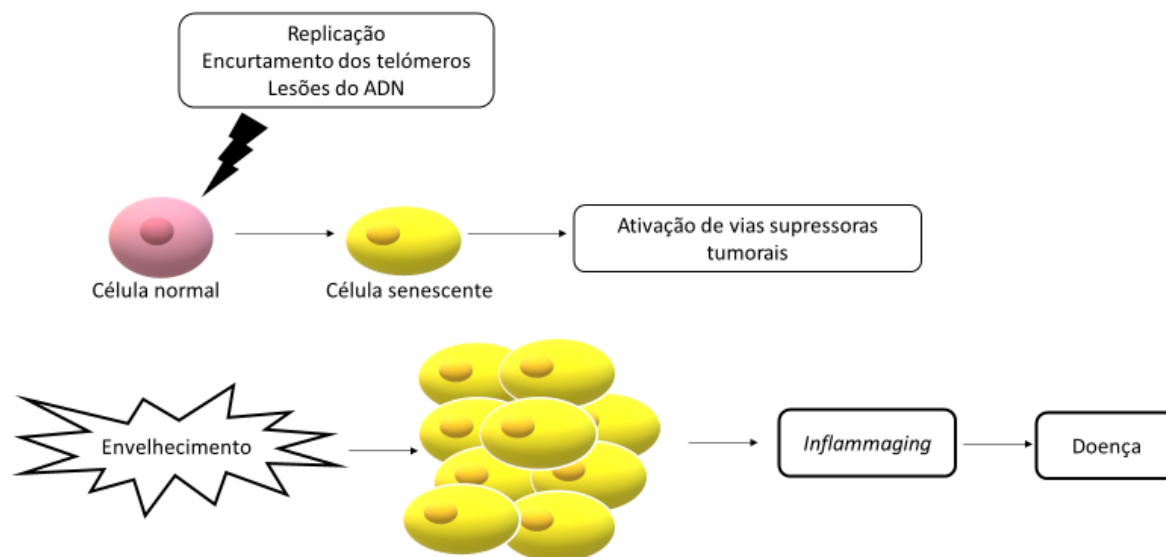


Figura 2. Influência da senescência no processo de *inflammaging*.

2.3.4. Encurtamento dos telómeros

Os telómeros são sequências localizadas na porção terminal dos cromossomas⁶⁰ e que os protegem de danos durante a replicação do ADN.⁶ Após cada divisão celular sofrem uma diminuição de tamanho.⁶⁰ Desta forma, o tamanho residual dos telómeros é um indicador do potencial de longevidade^{3,30} e permite estimar a idade celular.²⁵ Telómeros mais curtos foram associados ao desenvolvimento de patologias, como doenças cardiovasculares, neoplasias, entre outras.⁶⁰

O *inflammaging* e senescência estão associados ao encurtamento dos telómeros.²⁸

A nutrição e o estilo de vida influenciam o comprimento dos telómeros,²⁵ uma vez que quanto mais células forem recrutadas para combater a inflamação (dietas ricas em nutrientes pró-inflamatórios), mais rapidamente se dá o encurtamento dos telómeros.³⁰

2.3.5. Modificações Epigenéticas

Epigenética refere-se a modificações na expressão genética ou no fenótipo celular provocadas por outros mecanismos que não alterações na sequência de ADN.^{3,56}

Modificações epigenéticas são alterações hereditárias, mas reversíveis, na estrutura da cromatina e na expressão genética. Estas modificações têm um papel importante durante o desenvolvimento e nos estádios iniciais da vida e parecem ser causa e consequência de algumas alterações fenotípicas que caracterizam o envelhecimento.¹⁶

Alterações nos padrões de metilação do ADN são uma das modificações epigenéticas com influência no envelhecimento.¹⁶

Com o envelhecimento, o nível global de ADN metilado diminui.^{29,56} Foi demonstrado que os idosos portadores do síndrome de fragilidade apresentavam níveis mais baixos de metilação comparativamente com idosos saudáveis. Isto sugere que níveis mais baixos de metilação conduzem ao declínio funcional observado no envelhecimento.¹⁶

Paralelamente à hipometilação global, existem alguns genes promotores que sofrem aumento da metilação com o envelhecimento.^{29,56} Esta é uma via comum com o desenvolvimento de neoplasias, visto que estes promotores também se encontram hipermetilados em algumas neoplasias.¹⁶ A hipermetilação pode levar ao silenciamento de genes supressores tumorais, conduzindo ao desenvolvimento de neoplasias.³⁹

A inibição de metiltransferases de ADN (enzimas responsáveis pela metilação do ADN) pode reverter a hipermetilação de promotores³⁹ o que parece ser conseguido por polifenóis.^{24,39}

A hipermetilação também ocorre ao nível de alguns transportadores de zinco, provocando a deficiência de zinco e consequente inflamação verificadas no envelhecimento.²⁹

A inflamação é também um fator concorrente para a alteração na metilação do ADN.³⁹

Alterações na expressão de metiltransferases de ADN são específicas de cada tecido e traduzem a heterogeneidade do processo de envelhecimento. Foi demonstrado que alguns *loci* são geneticamente mais estáveis que outros e que a capacidade de manter os padrões de metilação difere entre indivíduos, podendo ser geneticamente determinada.¹⁶

Os padrões de metilação são estabelecidos durante a gametogênese, a fertilização e o desenvolvimento intrauterino e são particularmente sensíveis a alterações ambientais (nomeadamente nutricionais), que ocorrem durante estes períodos. Apesar disso, também se verifica uma plasticidade epigenética durante a vida adulta, podendo ser um alvo interessante de intervenção.¹⁶

O papel da metilação do ADN no *inflammaging* ainda não está completamente estabelecido. No entanto, parece haver uma associação entre a hipometilação global e o aumento dos marcadores da inflamação.¹⁶

Existem alguns nutrientes cuja influência na metilação do ADN foi estudada, como por exemplo o ácido fólico, que é um importante dador de radicais metilo para a metilação.³

A metilação do ADN não é a única alteração epigenética que tem sido estudada, tendo sido também observadas alterações a nível dos microARNs.²⁴ Os micro ARNs são pequenas sequências de ARN não codificantes, que atuam como repressores a nível da pós transcrição, regulando vários processos celulares (inflamação, apoptose, imunidade, entre outros).¹⁸

Os microARNs que influenciam a inflamação têm um papel no controlo da via do NF-kB, conduzindo ao aumento da PCR ou de citocinas pró-inflamatórias.¹⁸

Verifica-se alteração da expressão destes microARNs em várias doenças associadas ao envelhecimento. Isto indica que a alteração na expressão, especialmente dos micro ARNs que influenciam a inflamação, pode estar relacionada com o declínio funcional verificado com o envelhecimento.^{16, 17}

A epigenética (expressão de microARNs, metilação do ADN) pode ser alterada por vários fatores ambientais, fármacos, agentes patogénicos, tabaco e pela nutrição (polifenóis).^{16, 24}

2.3.6. Sirtuínas

As sirtuínas são uma família de desacetilases de histonas dependentes de NAD⁺ (dinucleótido de nicotinamida e adenina), que são importantes reguladores da esperança média de vida e do envelhecimento.²⁸ Há estudos que demonstram que as sirtuínas influenciam várias funções celulares: recombinação e reparação do ADN, apoptose, resposta celular ao *stress*, secreção de insulina entre outros.^{3,33}

Alterações na acetilação de histonas contribui para a patogénese de doenças nas quais a inflamação tem um papel preponderante.²⁴

A sirtuína 2 e os seus homólogos (sirtuínas 1 a 7) regulam vias relacionadas com o metabolismo, sobrevivência da célula e longevidade e estão implicadas na resposta à restrição calórica.³³

A sirtuína 1 é a sirtuína mais homóloga da sirtuína 2. Para além de atuar como desacetilase de histonas afeta muitos outros substratos: proteína p53, NF-kB e a família FoxO (proteínas que afetam a resistência da célula ao *stress*).³³ Está também envolvida em processos de regulação epigenética, reparação do ADN, envelhecimento e defesa contra doenças neurodegenerativas, entre outros.⁵⁶

Está relacionada com hormonas que controlam o apetite (nomeadamente com a leptina). Os níveis de sirtuína 1, ao nível do hipocampo, aumentam após a alimentação e diminuem durante o jejum.⁵⁶ Foi colocada a hipótese da sirtuína 1 estar relacionada com a resistência ao *stress* conferida pela restrição calórica.³³

A sirtuína 6 é um membro da família das sirtuínas que demonstrou ter um papel no controlo do envelhecimento, no metabolismo e na reparação do ADN.⁵

Através da desacetilação de uma das suas subunidades conduz à supressão da atividade do NF-kB. Nas células em que há um aumento da expressão de sirtuína 6, o NF-kB

encontra-se maioritariamente no citoplasma, o que está relacionado com uma supressão da inflamação e senescência, e como tal, estas células encontram-se num estado mais jovem.⁵

O aumento da expressão de sirtuína 6 atrasa a senescência celular, enquanto que a diminuição acelera a senescência. O aumento de expressão desta sirtuína está também associado ao aumento da apoptose em células neoplásicas, mas não em células normais (no entanto os resultados quanto à depleção de sirtuína 6 e resistência à apoptose são contraditórios).⁵ Desta forma, o aumento da sua expressão está associado ao aumento da esperança média de vida.⁵

A atividade das sirtuínas pode ser alterada por nutrientes, nomeadamente pelo resveratrol (um polifenol).²⁴

Os fatores de transcrição FoxO são alvo da ação das sirtuínas e estão muito relacionados com a insulina, IGF-1 (*insulin-like growth factor*) e homeostase energética. Estão implicados no benefício verificado com a restrição calórica.⁵⁶

2.3.7. Microbiota intestinal

Outro contributo para o *inflammaging* são as alterações na microbiota intestinal^{2, 23} que seriam responsáveis por uma desregulação do sistema imunitário.³¹

A microbiota intestinal é o conjunto dos microrganismos (incluindo bactérias, vírus e protozoários) que existem a nível do intestino. Forma um ambiente interno em constante interação com o hospedeiro e tem influência na maturação do sistema imunitário.^{6, 31}

É responsável pela degradação de algumas substâncias mais complexas da dieta, contribuindo para a absorção de certos micronutrientes e para o correto metabolismo.¹⁷

A microbiota intestinal está sujeita a permanente renovação.²³ Sofre alterações desde o nascimento, com aumento de complexidade até à vida adulta. Em idosos voltam a verificar-se

alterações na microbiota³¹ relacionadas com a dieta,^{17,34,37,38} com fármacos (especialmente antibióticos e anti-inflamatórios não esteróides) e com a permanência em hospitais ou lares.¹⁴

Com o envelhecimento ocorre diminuição da capacidade de mastigação e da produção de saliva. Estas alterações levam a diminuição do aporte de nutrientes que suportam o crescimento da microbiota intestinal.³⁷ Também a diminuição da motilidade intestinal verificada em idosos,³¹ altera a absorção de nutrientes, contribuindo para alterações na microbiota.¹⁴

A microbiota contribui, a nível intestinal, para a manutenção do sistema imunitário a nível da mucosa,³¹ preservação da fisiologia normal,³⁴ proteção contra a colonização por agentes patogénicos, digestão de polissacarídeos, manutenção da estrutura da mucosa e regulação da função nervosa entérica.³⁷

A microbiota dos adultos é composta maioritariamente por *Bacterioides* e *Firmicutes*.^{14,31,34,37}

Durante o envelhecimento ocorrem alterações na microbiota intestinal.¹⁸ Estas alterações são variáveis interindividualmente³⁸ e surgem maioritariamente após os 60 anos; no entanto, ainda não se conseguiu perceber qual o seu significado.²³

As modificações na microbiota não dependem apenas do envelhecimento. Uma diminuição das espécies de *Bacterioides*, por exemplo, está relacionada com o síndrome de fragilidade, tratamento antibiótico e internamento hospitalar e não exclusivamente com o próprio envelhecimento.³⁷

Nos idosos centenários há um rearranjo das populações de *Firmicutes* e um aumento de anaeróbios facultativos potencialmente patogénicos³⁷ que está associado ao *inflammaging*.^{14,18,23,34}

A microbiota intestinal não só contribui para o *inflammaging* como também é influenciada por este.^{14,38} Os fenómenos de *inflammaging* e imunossenescência são apontados

como os principais responsáveis pelas alterações na microbiota verificadas durante o envelhecimento.¹⁷

Com o envelhecimento verifica-se uma diminuição na ingestão de fibras, o que conduz a modificações nas espécies de *clostridium*. Daqui resulta uma diminuição da produção, a nível do trato gastrointestinal, de ácidos gordos de cadeia curta (principal produto de fermentação da microbiota intestinal).^{34,37}

Os ácidos gordos de cadeia curta são a maior fonte de energia para o enterócito e estão implicados na proteção contra a doença inflamatória intestinal. A sua diminuição afeta negativamente o envelhecimento, visto que compromete o normal funcionamento dos sistemas nervoso e imunitário^{14,37} e a integridade da barreira intestinal. Parecem também ativar a via do NF-kB, contribuindo para a inflamação.³¹

As modificações nas espécies de *clostridium* estão ainda associadas a diminuição da quantidade e função de linfócitos T reguladores na mucosa intestinal, conduzindo à diminuição da proteção da inflamação e da resposta alérgica.³¹

Há estudos que demonstram que a composição da microbiota se correlaciona com o síndrome de fragilidade, com o estado nutricional, com os marcadores de inflamação³⁴ e que afeta o sistema imunitário, nomeadamente a imunossenescência¹⁴ e o *inflammaging*³⁷. A diminuição da microbiota intestinal está associada ao aumento da incidência de síndrome de fragilidade nos idosos.²³

Uma vez que a microbiota intestinal protege o organismo de agentes patogénicos,¹⁴ o desenvolvimento de certas patologias (pneumonias, infeções urinárias, neoplasias)¹⁷ pode estar associado às alterações nela verificadas durante o envelhecimento.²³

Foi proposto que as alterações na microbiota intestinal tivessem impacto em muitos outros sistemas (tecido adiposo, músculo, coração, sistemas endócrino e nervoso) levando ao

desenvolvimento de várias patologias: doenças cardiovasculares, ansiedade, depressão,¹⁴ obesidade, diabetes.³⁴

Há um estudo em ratos que associa a microbiota intestinal à ativação da microglia responsável pela neuro-inflamação e declínio cognitivo verificados no envelhecimento.³⁴ É proposta a existência de um eixo intestino-cérebro através do qual os metabolitos da microbiota intestinal influenciam o desenvolvimento e normal funcionamento cerebrais. Desta forma as alterações na microbiota podem ter um papel no desenvolvimento de depressão e alterações cognitivas em idosos portadores de síndrome de fragilidade.³⁷

2.4. Patologias

A alteração da inflamação para o estado pró-inflamatório, sistémico, crónico, de baixo grau anteriormente referido (*inflammaging*) vai contribuir para o desenvolvimento de várias patologias com um forte componente inflamatório: doenças cardiovasculares,^{7, 16,19-21} doenças neurodegenerativas,^{7,16,18,20,30,38} neoplasias,^{6,7,16,20,23,24} sarcopenia,^{16,18,41,59} doenças auto-imunes,³⁰ diabetes *mellitus* tipo 2,^{16,18,30,41} estando também envolvido no desenvolvimento do síndrome de fragilidade.^{1,9,16,18,21}

Assim sendo, a inflamação constitui um ponto chave no desenvolvimento de doenças crónicas e de síndrome de fragilidade,⁷ estando associada ao envelhecimento sob controlo genético e tendo um efeito deletério na longevidade.²

Tratando-se de um processo sistémico, vai afetar vários órgãos e sistemas conduzindo ao aparecimento de patologia (Figura 3):

1. Contribui para o envelhecimento arterial, constituindo este um fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e HTA (hipertensão arterial),⁵² estabelecendo-se assim um fator importante para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.^{19,20}

2. Provoca alterações no sistema imunitário, facilitando a ocorrência de doenças autoimunes e a rejeição de órgãos e tecidos no caso de transplante;³⁰ contribui também para o fenômeno de imunossenescência.²

3. Contribui para a sarcopenia. Apesar do mecanismo molecular ainda não se encontrar completamente esclarecido¹⁵ e a sarcopenia ter uma etiologia multifatorial, a inflamação é um dos elementos chave para o seu desenvolvimento,⁶ uma vez que as citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1) têm uma ação catabólica.⁵⁹ Foi demonstrado *in vitro*, que esta ação catabólica pode ser atribuída em parte à ativação da via do NF-kB pelo TNF- α (após degradação do seu inibidor, I κ B), com consequente ativação do sistema ubiquitina-proteossoma, que sob condições de inflamação pode levar à degradação de proteínas normais e consequentemente à perda de massa muscular. Esta ativação da via do NF-kB está também associada a uma diminuição da síntese de massa muscular pós-prandial em idosos. Desta forma o processo de *inflammaging* está relacionado, por um lado, com o aumento do catabolismo e por outro com diminuição da síntese de massa muscular pós-prandial, o que justifica o benefício da suplementação proteica.¹⁵

O NF-kB é um fator de transcrição associado não só à sarcopenia, mas também à inflamação, à apoptose e ao próprio envelhecimento, verificando-se que a sua translocação para o núcleo conduz ao desenvolvimento de muitas doenças associadas ao envelhecimento.^{5.}

6

4. Contribui para a neuro-inflamação pela libertação de mediadores pró-inflamatórios como IL-1 β . Estes ativam as células da microglia (células do sistema imune inato residentes no sistema nervoso central, nomeadamente no cérebro),³⁴ provocando o aumento da produção de ROS e contribuindo para o desenvolvimento, por exemplo, de doença de Alzheimer.²²

5. Contribui para a insulinoresistência uma vez que o aumento de TNF- α diminui a ação da insulina no tecido adiposo e no tecido muscular.²¹

6. Contribui para o aparecimento de neoplasias associadas ao envelhecimento e sua metastização.^{6,20,23}

7. Contribui para o síndrome de fragilidade.²³

8. Contribui para o declínio da função renal observado com o envelhecimento.⁶

9. Parece contribuir para a degenerescência macular associada à idade, umas das causas de cegueira associada ao envelhecimento; esta patologia deve-se predominantemente ao papel da inflamação local, no entanto a inflamação sistêmica associada ao envelhecimento também contribui para o seu desenvolvimento.⁸

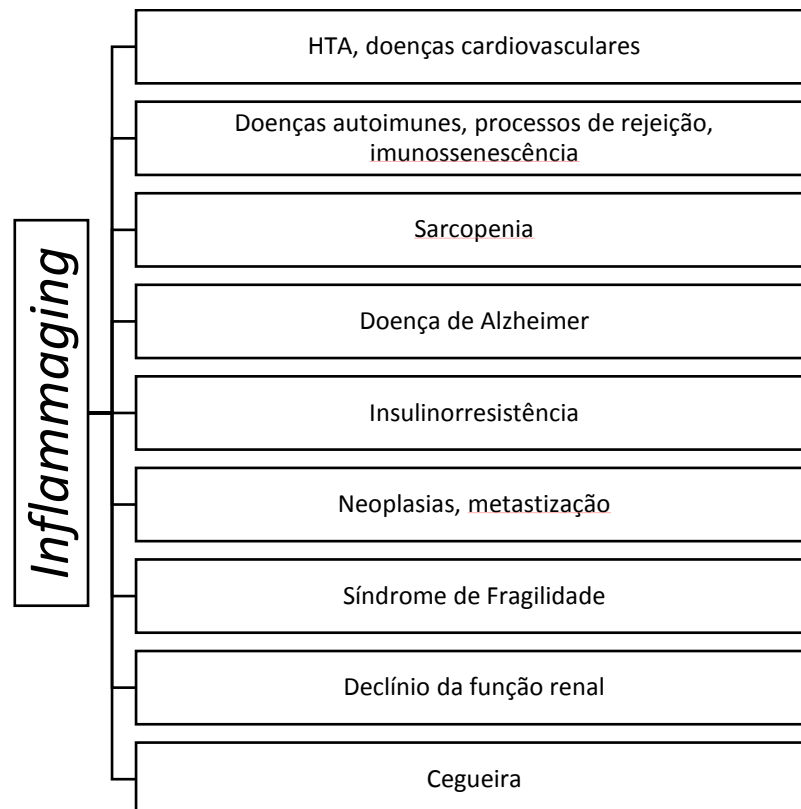


Figura 3. Efeitos deletérios da inflamação no envelhecimento.

(**Legenda:** HTA – hipertensão arterial).

O *inflammaging* é um alvo de grande interesse, que pode ser modificado, nomeadamente por intervenção farmacológica, exercício físico ou nutrição.¹⁵

Existe evidência de que as intervenções dietéticas podem contrariar o processo de envelhecimento através da diminuição de marcadores inflamatórios,¹⁸ existindo alimentos que demonstraram ter capacidade de diminuir a inflamação, como por exemplo o licopeno.⁶

Assim sendo, e visto que o processo de *inflammaging* parece ter um caráter reversível, uma estratégia para a sua modulação, seria através de alterações nutricionais que culminariam numa diminuição do estímulo da inflamação ou da resposta ao mesmo.¹⁸

3. Nutrição

A nutrição pode afetar a expressão de moléculas pró-inflamatórias, tanto a nível do sangue como da microbiota intestinal,³⁰ e tem um papel na reversão do *inflammaging*.¹⁶

Existem certos alimentos com capacidades pró-inflamatórias (alimentos com elevado índice glicémico),³⁰ enquanto outros apresentam capacidades anti-inflamatórias e antioxidantes (vitamina C, vitamina E, polifenóis, curcumina, ácidos gordos ricos em ómega-3).²⁵

Uma dieta predominantemente pró-inflamatória pode levar a um envelhecimento mais rápido, uma vez que ocorre maior recrutamento de células para combater a inflamação³⁰ e por isso um encurtamento mais rápido dos telómeros.²⁵ Uma dieta rica em substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias contribui para a diminuição da velocidade de encurtamento dos telómeros, podendo atrasar o envelhecimento.²⁵

Nos últimos 30 anos, a dieta tem evoluído no sentido do aumento da ingestão de óleos refinados ricos em ácido linoleico e de hidratos de carbono com elevado índice glicémico. Uma vez que a insulina catalisa a conversão de ácido linoleico em ácido araquidónico, este tipo de dieta promove a inflamação. Paralelamente houve diminuição da ingestão de ácidos gordos ricos em ómega-3 e polifenóis, que constituem fatores protetores da inflamação.³⁰

O excesso de nutrientes e de energia resultantes da evolução da dieta provoca uma inflamação metabólica, designada de *metaflammation* que é um fator desencadeante de algumas patologias: obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, e resistência à insulina.¹⁸ A relação da *metaflammation* com o *inflammaging* ainda não é clara, e necessita de ser melhor estudada.¹⁸

O desenvolvimento de doenças crónicas é influenciado pela nutrição, pelo *stress* e pelo consumo de medicamentos (alguns analgésicos e anti-inflamatórios previnem o processo de reparação).³⁰

A nutrição tem também influência no tecido adiposo, podendo provocar alterações na sua distribuição que, como já foi referido, sofre modificações com o envelhecimento.²⁶

Por outro lado, com o envelhecimento verificam-se alterações na nutrição. Há diminuição da ingestão de carne, peixe, ovos, fruta e vegetais e aumento do consumo de lacticínios. Outros nutrientes encontram-se abaixo dos níveis recomendados:⁴¹ vitaminas E, C, D, B1, B12, polifenóis, carotenóides, ferro, potássio e cálcio, entre outros. Verifica-se diminuição da variedade da dieta pela exclusão de um ou mais grupos alimentares, o que leva a agravamento do estado nutricional e representa um fator de risco para o desenvolvimento de patologias.²⁶

A nutrição influencia a atividade de enzimas que catalisam modificações epigenéticas. Neste sentido, foi estudada a influência da restrição calórica e de dietas enriquecidas com componentes bioativos na metilação do ADN. Existe também evidência que a nutrição altera a expressão de microARNs, tendo sido estudado o papel dos polifenóis e de agentes probióticos.¹⁶

Em termos demográficos é notório o papel da nutrição na longevidade por existirem zonas do globo em que a esperança média de vida é superior à de outras regiões. Estas regiões

onde a esperança média de vida é superior designam-se “*blue zones*”. Verificou-se que as “*blue zones*” partilham os mesmos hábitos dietéticos saudáveis.^{3,12}

Alterações a nível da dieta induzem alterações na microbiota intestinal.³⁷ A diversidade da dieta está positivamente relacionada com a diversidade da microbiota intestinal que, como já foi referido, é importante para a manutenção de um envelhecimento saudável. Com o envelhecimento há alterações na nutrição (diminuição do consumo de fruta, vegetais e fibras) que são responsáveis por parte das alterações na microbiota.²³

Por estes motivos, há um interesse crescente em estudar o papel das intervenções nutricionais na modificação dos mecanismos das doenças associadas ao envelhecimento,¹⁶ de forma a promover um envelhecimento saudável.¹

3.1. Nutrientes e alimentos com ação anti-inflamatória

3.1.1. Fruta e Vegetais

As dietas ricas em fruta e vegetais estão associadas a diminuição do estado inflamatório. Os fitoquímicos, presentes nestas dietas, apresentam efeito anti-inflamatório a nível do tecido adiposo, através da sua ação em várias vias, nomeadamente na via do NF-kB.²⁶

Uma dieta rica em vegetais está associada a diminuição do risco de demência. Ao potenciar a ação da insulina, esta dieta diminui o risco de obesidade, um dos fatores de risco para o desenvolvimento de demência.³⁴

Foi também demonstrado que um consumo de fruta e vegetais apresenta benefício a nível cardiovascular através da sua influência a nível do colesterol.¹⁹

3.1.2. Ácidos Gordos ricos em ômega-3

Os ácidos gordos ricos em ômega-3 são um grupo de ácidos gordos essenciais que não são produzidos em quantidade suficiente para o bom estado de saúde; logo, é necessário que sejam ingeridos na dieta.⁴² Encontram-se em elevada quantidade no peixe.⁴³ São reconhecidos pelo seu potencial anti-inflamatório e estão associados à diminuição da incidência de doenças cardiovasculares, neoplasias,¹⁷ diabetes *mellitus*, doenças neurológicas, doenças autoimunes⁸ e osteoporose⁴² e ao aumento da esperança de vida.²⁵

Estes benefícios podem ser explicados pela sua atividade anti-inflamatória (pela via do PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) que inibe a transcrição de citocinas pró-inflamatórias),²⁶ que contribui para a diminuição da velocidade de encurtamento dos telômeros. A suplementação com estes ácidos gordos parece estar associada à diminuição do encurtamento dos telômeros.²⁵

DHA e EPA são dois exemplos de ácidos gordos ricos em ômega-3 que podem ser encontrados em peixes gordos como o salmão ou em suplementos de óleo de peixe.⁴² Têm um papel importante no neurodesenvolvimento e reparação de dano neuronal.⁸ Diminuem a resposta pró-inflamatória e aumentam a resposta anti-inflamatória a nível da microglia, uma vez que inibem a libertação de TNF- α e NO, prevenindo a doença de Alzheimer.²² Contribuem também para a prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares⁴² e têm um papel na inibição da via do NF-kB.¹⁷

Uma vez que o DHA é um componente importante dos fosfolípidos das membranas a nível do cérebro, uma dieta com níveis adequados de ômega-3 ajuda a manter a integridade e função neuronal e previne o envelhecimento cerebral. Assim, o consumo de DHA na dieta está inversamente relacionado com a incidência de demência.³⁴

Há um estudo em ratos sobre a suplementação com ácidos gordos ricos em ômega-3 para terapêutica de degenerescência macular relacionada com o envelhecimento. Foi

demonstrado que a suplementação tem efeito protetor do desenvolvimento desta patologia através da diminuição da inflamação. Em alguns casos verifica-se redução do tamanho das lesões da retina.⁸

3.1.3. Ácidos Gordos Monoinsaturados

O ácido oleico (presente em óleos vegetais) é um exemplo deste grupo de ácidos gordos, que previne a indução da deposição de tecido adiposo pela dieta, diminui a secreção de citocinas pró-inflamatórias e melhora a sensibilidade à insulina em indivíduos obesos.²⁶

3.1.4. Suplementação Proteica

Tem sido estudada como um meio de atenuar a sarcopenia associada ao envelhecimento. Nos indivíduos idosos há menor sensibilidade à aminoacidémia pós-prandial, o que condiciona uma diminuição da síntese de massa muscular; logo, é necessária maior ingestão proteica para estimular a síntese de músculo.¹⁵

As proteínas lácticas demonstraram propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Foi realizado um estudo em humanos com suplementação com soro de leite: verificou-se que os indivíduos suplementados apresentavam, após o exercício físico (que induz uma resposta inflamatória aguda e produção de ROS), uma diminuição de IL-6 e PCR nas primeiras 4 horas, mantendo a capacidade antioxidante.¹⁵

Há um estudo sobre suplementação com proteína de soja em mulheres pós-menopausa, que não demonstrou alterações nos seguintes marcadores inflamatórios: IL-2, E-selectina, P-selectina, VCAM-1 e molécula de adesão intracelular.¹⁵

Os alimentos ricos em soja também contêm fitoestrogénios, nomeadamente isoflavonóides, que já provaram, em humanos, ter capacidade de diminuir o *stress* oxidativo.¹⁵

Num estudo em animais os isoflavonóides demonstraram diminuir a ativação da via do NF-kB, conduzindo a diminuição da inflamação. No entanto, num estudo em mulheres pós-menopáusicas, a suplementação com proteína de soja enriquecida com isoflavonóides não obteve efeito nos marcadores de inflamação. A diminuição dos marcadores da inflamação em mulheres pós-menopáusicas só foi conseguida através de suplementação com nozes de soja; logo, não se consegue chegar a conclusões, visto que também são ricas em outros componentes (proteína de soja, gordura, fitoestrogénios).¹⁵

3.1.5. Propólio

Trata-se de uma substância resinosa que se encontra no mel que apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Ao diminuir a formação de ROS pelas mitocôndrias, inibe a via do NF-kB, levando a diminuição da secreção de IL-1 β , TNF- α e IL-6 pela microglia. Desta forma previne o envelhecimento das células da microglia e torna-se um fator protetor do desenvolvimento de doença de Alzheimer.²²

3.1.6. RNSP, composto medicinal do Tibete

RNSP (Ratanasampil) é de um composto medicinal constituído por 70 componentes naturais, incluindo açafraão e *Glycyrrhiza uralensis* (uma planta chinesa).⁶¹ É usado no Tibete para tratar doenças cerebrovasculares. Diminui os mediadores pró-inflamatórios (IL-1 β , TNF- α e IL-6) e melhora a função cognitiva em doentes portadores de doença de Alzheimer.²²

3.1.7. Vitamina E

Encontra-se maioritariamente em alimentos com elevada quantidade de gordura, como óleo e nozes, mas também na batata doce (vegetal pobre em gordura).¹²

Estudos demonstram que a vitamina E tem papel neuroprotetor, visto que diminui a produção de TNF- α e óxido nítrico pelas células da microglia,²² diminuindo o risco de doença de Alzheimer.³⁴

No entanto, a suplementação de vitamina E não demonstrou capacidade de prevenir demência e em alguns casos demonstrou um efeito prejudicial associado a doses elevadas. A não obtenção de benefício pode dever-se à suplementação de elevada dose de uma forma de vitamina E, por oposição à mistura de várias formas obtida pela dieta.³⁴

A vitamina E melhora a imunidade celular em idosos saudáveis e previne o encurtamento dos telómeros; logo, os seus efeitos não se devem exclusivamente ao efeito direto na inflamação.⁶

3.1.8. Fibras

Dietas ricas em fibras demonstraram uma relação inversa com o IMC e com a percentagem de massa gorda e são protetoras do desenvolvimento de síndrome metabólica, diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares.²⁶

Suplementação da dieta com fibras diminui os níveis de PCR, sendo este efeito possivelmente mediado pela microbiota intestinal; no entanto, o mecanismo exato não está esclarecido.³¹

Uma dieta rica em fibras, como é o caso da dieta mediterrânica, parece diminuir a incidência de cancro colorretal pela sua ação anti-inflamatória.¹⁷

3.1.9. Farinhas naturais versus Farinhas Refinadas

A ingestão de sementes está inversamente associada aos marcadores do processo de *inflammaging* e à deposição de tecido adiposo subcutâneo, enquanto que a ingestão de farinhas refinadas está associada à deposição de tecido adiposo subcutâneo e visceral.²⁶

3.1.10. Polifenóis

Polifenóis são um grupo heterogêneo de substâncias naturais conhecidas por terem efeitos positivos na saúde: antioxidantes,³² antiaterogênicos, antineoplásicos e anti-inflamatórios.¹⁷ Diminuem o risco de desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento (neoplasias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas,³⁴ obesidade, osteoporose, entre outras).¹⁶

Os polifenóis encontram-se na fruta, vegetais, chá, especiarias e azeite,³⁴ e são regularmente consumidos na dieta mediterrânea.³²

Atuam como sequestradores de radicais livres, e inibem algumas vias da inflamação, levando à diminuição da produção de ácido araquidônico e de prostaglandinas pró-inflamatórias.¹⁷ Demonstraram também diminuir a produção de óxido nítrico pela inibição da enzima óxido nítrico sintetase.¹⁷

Um dos mecanismos que pode estar envolvido no seu efeito de diminuição do risco de neoplasias é a redução da hipermetilação de certos genes²⁴ (CDKN2A e RARB), através da inibição da Dnmt1 (uma ADN metiltransferase).¹⁶

Promovem também a ativação de sirtuínas e da via do IGF-1 (através da ativação do fator de transcrição FOXO3). Desta forma os polifenóis podem ser considerados miméticos da restrição calórica (como será visto posteriormente).^{12,24}

Pela sua capacidade de regulação do *stress* oxidativo conferem proteção contra doença de Alzheimer e, pela sua ação anti-inflamatória, conferem proteção contra doenças cardiovasculares.³⁴

Num estudo em que foi feita suplementação da dieta com polifenóis, estes demonstraram capacidade de diminuir a progressão para graus mais avançados de obesidade em voluntários de meia idade, provavelmente devido a uma estimulação da lipólise. Desta forma contrariam a tendência para o aumento do peso verificada durante o envelhecimento.³²

Outra teoria para explicar o efeito dos polifenóis é a que engloba o conceito de *xenohormesis*. Segundo esta teoria, plantas sujeitas a *stress* ambiental desenvolvem uma resposta química sob a forma de polifenol, que confere depois resistência ao *stress* ao humano que as ingerir.²⁴

Resveratrol é um polifenol que faz parte do vinho tinto,²⁶ sendo esta a maior fonte dietética de resveratrol.³³ É produzido em elevada quantidade por plantas sujeitas a *stress* ambiental.³³ Também se encontra nos amendoins, mirtilos, pele das uvas e framboesas. Apresenta capacidades anti-inflamatórias, antioxidantes, de diminuir a lipogénese,¹⁹ antineoplásicas, anti-mutagénicas, cárdio-protetoras e neuro-protetoras contribuindo para a melhoria do estado global de saúde.^{26,33}

In vitro foi demonstrada a capacidade do resveratrol ativar a sirtuína 1 e inibir a cicloxigenase, podendo aumentar a esperança de vida pelas mesmas vias da restrição calórica (podendo funcionar como seu mimético). No entanto, em bactérias e ratos não demonstrou capacidade de ativar diretamente sirtuínas nem de aumentar a esperança média de vida.³³

A quercetina pertence ao grupo dos flavonóides (metabolitos secundários dos polifenóis). Pode ser encontrada na maçã, mirtilos, amoras, cebola, vinho tinto, citrinos, alho e salsa. Apresenta propriedades anti-inflamatórias ao nível do tecido adiposo:¹⁷ inibe a via do NF-kB e previne a infiltração de macrófagos a nível dos adipócitos. Estimula a apoptose de adipócitos maduros, prevenindo a sua deposição.²⁶ Tem um papel protetor a nível dos miofibroblastos, pois aumenta a atividade de enzimas antioxidantes e inibe a via do NF-kB (através da estimulação de um microARN), resultando em inibição da inflamação.¹⁶

A curcumina é um composto fenólico que constitui um componente ativo do açafrão da Índia e que, através da supressão da via do NF-kB, apresenta propriedades anti-inflamatórias,⁵ impedido a formação de gordura.²⁶ Atua também como antioxidante: neutraliza ROS e estimula a expressão de genes de resposta celular ao *stress* (glutathione

sintetase e heme oxigenase), o que aumenta a proteção celular e a longevidade. É também antineoplásico através da alteração da expressão de microARNs em linhas celulares pancreáticas.^{17, 24} Pela inibição da formação de oligômeros de amiloide β , previne a doença de Alzheimer.¹²

3.1.11. Probióticos

Probióticos são suplementos dietéticos que têm como alvo a microbiota intestinal que está associada à longevidade.¹⁴ Consistem em microrganismos vivos que, quando administrados em quantidade adequada, conferem um benefício ao seu hospedeiro.³⁵

A administração de probióticos está recomendada, em alguns casos, para corrigir alterações da microbiota intestinal nos idosos.²³ Contribui para a melhoria do sistema imunitário (compensa os efeitos da imunossenescência através da melhoria do sistema imune adaptativo),³⁸ para a diminuição da inflamação¹⁴ (diminui os níveis de IL-6, IL-8 e TNF- α)³⁸ e para a diminuição do *stress* oxidativo.³⁵

Algumas estirpes de *lactobacillus* alteraram a expressão de microARNs, o que modifica a expressão de células dendríticas, melhorando a resposta imunitária.¹⁶

Melhoraram o trânsito intestinal, diminuem a obstipação e a diarreia associada à desregulação das espécies *clostridium* (revertem o aumento de algumas espécies oportunistas de *clostridium* que se verifica com o envelhecimento).¹⁴

Os probióticos demonstraram, em animais, capacidade de diminuir os fatores de risco cardiovasculares (diminuem a hipercolestolemia, diabetes e obesidade),¹⁴ e atividade antineoplásica.³⁵

Foi realizado um estudo em que foi feita administração de uma mistura de *lactobacillus* e *bifidobacterium* (estão diminuídas no envelhecimento) a adultos entre os 65 e os 80 anos de idade. A administração destas espécies estava associada a um aumento de IL-10

(citocina anti-inflamatória) e à manutenção da quantidade de linfócitos CD4+. Estes efeitos benéficos pareciam dever-se a alterações na microbiota que ocorriam com a administração, que passava a ter características semelhantes à microbiota de adultos mais jovens.⁴⁰

Há também um estudo feito em ratos que demonstra que a administração desta mistura diminui o INF- γ e a via do NF-kB e aumenta a IL-10, contribuindo para a diminuição da severidade da doença inflamatória intestinal.³¹

3.1.12. Citrulina

É um aminoácido interveniente no ciclo da ureia capaz de melhorar alguns dos efeitos deletérios do envelhecimento. Diminui o *inflammaging*, atua como antioxidante, atrasa o envelhecimento cerebral e contribui para a manutenção da massa muscular e diminuição da massa gorda.⁴⁴

A citrulina é um precursor da arginina que é depois utilizada preferencialmente para a produção de óxido nítrico pelos macrófagos. É também capaz de regular a produção de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente IL-6.⁴⁴

Durante o envelhecimento aumenta a insulinoresistência, conduzindo ao aumento da produção de óxido nítrico. A citrulina tem capacidade de afetar o metabolismo da insulina; no entanto, num estudo em ratos, a suplementação com citrulina não exerceu quaisquer efeitos a nível da insulinoresistência, da glicémia ou do óxido nítrico.⁴⁴

Noutro estudo em animais, a suplementação com citrulina demonstrou capacidade de alterar a produção de óxido nítrico, mas apenas ligeiramente.⁴⁴

3.1.13. Licopeno

É um hidrato de carbono polinsaturado presente nas frutas e vegetais vermelhos (tomate, papaia, melancia, pimento). A maior fonte dietética de licopeno são os produtos que contêm tomate cozido.³⁶

Há estudos que indicam que o licopeno confere proteção contra neoplasias (nomeadamente cancro da próstata),¹⁷ aterosclerose, diabetes e algumas doenças inflamatórias, através da sua capacidade de neutralizar ROS.³⁶

Durante o envelhecimento os níveis de licopeno diminuem devido a uma alteração na sua absorção intestinal. Para que ocorra uma correta absorção de licopeno é necessário que o epitélio gastrointestinal esteja íntegro e que haja preservação da ação das enzimas intestinais. Por este motivo, alterações na microbiota, alteração na secreção de ácido e alterações das enzimas intestinais podem conduzir a défice de licopeno. Assim, há uma elevada prevalência de deficiência de licopeno em idosos e portadores de doenças cardiovasculares.³⁶

A suplementação com licopeno previne a ativação de genes envolvidos no processo de envelhecimento, suprimindo, por exemplo, a ativação da cascata mTOR/AMPK relacionada com o envelhecimento. Demonstrou capacidade de prevenir a incidência de osteoporose e tem havido um interesse crescente em estudar a associação entre o seu consumo e a diminuição da incidência de doenças cardiovasculares. Assim, o consumo de licopeno parece ter um efeito positivo na diminuição da incidência de enfarte agudo do miocárdio, angina de peito e insuficiência coronária. Os mecanismos de ação a nível do sistema cardiovascular passam pela normalização dos níveis de óxido nítrico, inibição da síntese de colesterol e diminuição do dano inflamatório.³⁶

Há também um estudo em ratos que estabelece a importância do licopeno na diminuição dos níveis de TNF- α a nível do rim, contribuindo para melhorar a função renal.⁶

É necessário desenvolver uma estratégia nutricional associada a produtos farmacêuticos para tentar normalizar os níveis de licopeno, visto que, pela complexidade da absorção intestinal, é pouco provável que uma intervenção apenas a nível da nutrição seja suficiente.³⁶

3.1.14. “*Functional Foods*” (alimentos enriquecidos)

São alimentos naturais enriquecidos com determinados nutrientes e que parecem ser um bom método de obter efeitos sinérgicos na melhoria do estado de saúde.¹³

Um estudo realizado em atletas usou uma bebida que tinha como base amêndoas e azeite suplementado com DHA e vitamina E. Foi avaliada, num grupo de atletas jovens e num grupo de atletas mais velhos, a capacidade máxima de exercício físico antes e após 5 semanas de suplementação. Não foram verificadas alterações em nenhum dos parâmetros relacionados com o exercício físico em qualquer um dos grupos. Apesar disso, foi verificada uma alteração na composição de ácidos gordos nos eritrócitos, com um aumento de DHA. Foi ainda observado um aumento da resposta inflamatória após o exercício físico; no entanto, os resultados deste estudo são limitados, uma vez que o número de atletas que completou o estudo foi muito reduzido.¹³

3.1.15. Carnosina

É um péptido endógeno sintetizado pelo tecido muscular e pelos astrócitos (células da glia) a nível cerebral. A sua concentração a nível muscular parece estar relacionada com as diferenças na esperança média de vida das diferentes espécies: maiores concentrações estão associadas a maiores esperanças médias de vida. Foi também observado que a concentração de carnosina a nível muscular diminui com o envelhecimento.²⁸

Tem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, estando disponível como suplemento alimentar. A suplementação com carnosina ajuda à manutenção dos seus níveis plasmáticos durante o envelhecimento, o que parece ter um efeito positivo na saúde.²⁸

A adição de carnosina a linhas celulares de fibroblastos diminui o encurtamento dos telómeros associado ao envelhecimento.²⁸

3.1.16. Ferro

O ferro é um elemento essencial para o bom funcionamento do organismo: é importante, por exemplo, para a formação dos glóbulos vermelhos e para o correto funcionamento do sistema imunitário.⁴⁵

Existe uma associação entre o ferro do organismo e algumas patologias. O excesso de reservas de ferro está associado ao desenvolvimento de diabetes *mellitus*, doenças hepáticas crónicas e neoplasias. Por outro lado, o seu défice está associado ao desenvolvimento de anemia. A anemia é também muitas vezes observada em indivíduos com patologias acompanhadas por inflamação, como por exemplo, doença renal crónica, insuficiência cardíaca e doença inflamatória intestinal.⁴⁶

Durante o envelhecimento os níveis de ferro do organismo diminuem⁴⁵ e depois dos 50 anos aumenta o risco de desenvolvimento de anemia. Isto pode conduzir a complicações como doenças cardiovasculares, quedas e fraturas, défice cognitivo e síndrome de fragilidade com diminuição da qualidade de vida e aumento do risco de mortalidade.⁴⁵

O elo de ligação entre a inflamação e os estados do ferro é a hepcidina,⁴⁶ uma hormona que tem um papel fundamental no metabolismo do ferro (diminui a saída do ferro das células).⁴⁵ Os níveis de hepcidina aumentam em resposta à inflamação, mas também em resposta ao aumento de ferro, à infeção e à hipoxia.⁴⁶

A suplementação com ferro demonstrou não ser eficiente ou até mesmo ter um efeito deletério em populações com maior risco de contrair doenças infecciosas, levando ao aumento do risco de mortalidade e morbidade. É necessário ainda ter cuidado com a administração excessiva de ferro pela sua toxicidade, visto que funciona como um potente oxidante podendo danificar órgãos e tecidos.⁴⁵

É necessário um estudo mais aprofundado sobre o metabolismo do ferro nos idosos, bem como sobre o papel da hepcidina na inflamação.⁴⁵

3.1.17. Micronutrientes

Vários micronutrientes foram definidos como componentes essenciais da dieta. O seu consumo é muitas vezes insuficiente durante o envelhecimento, quer pela baixa capacidade económica de muitos idosos, quer por alterações associadas ao envelhecimento (perda de dentes, diminuição do apetite e diminuição da absorção).

O défice de micronutrientes contribui para o desenvolvimento do síndrome de fragilidade, respostas imunitária e antioxidante deficientes e aumento da mortalidade.⁴⁸

Foi demonstrado que a correta ingestão de micronutrientes na dieta está associada a melhor resposta imunitária e a preservação das defesas antioxidantes durante o envelhecimento.⁴⁸

3.1.17.1 Zinco

O zinco é um micronutriente essencial para o normal desenvolvimento e função do sistema imunitário^{20, 48} e atua como um agente anti-inflamatório.²⁹

Encontra-se na carne de vaca e de porco, no queijo, nas nozes, no cacau e nos ovos.⁴⁸

Na população idosa ocorre deficiência deste micronutriente⁴⁷ devido, entre outros fatores, a alterações na mastigação, diminuição do consumo de alimentos ricos em zinco,

diminuição da absorção intestinal e interações medicamentosas.⁴⁸ Este déficit está associado à degradação da resposta imunitária e ao aumento da inflamação associadas ao envelhecimento.²⁹ Está também implicado no desenvolvimento de doenças cardiovasculares,²⁰ algumas infeções e doenças degenerativas.⁴⁷

A suplementação com zinco aumenta os seus níveis, diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias (PCR, IL-6),²⁰ reduz o *inflammaging*²⁹ e melhora a resposta do sistema imunitário. Esta suplementação deve ser realizada em doses fisiológicas por curtos períodos uma vez que a acumulação de zinco se torna tóxica, podendo resultar em morte celular.⁴⁸

3.1.17.2 Selénio

Tem um papel importante no normal funcionamento do sistema imunitário e na defesa antioxidante.⁴⁸

Encontra-se na carne, no peixe, nos cereais, nos vegetais e na fruta.⁴⁷

Durante o envelhecimento ocorre déficit de selénio devido à diminuição da ingestão de alimentos ricos em proteínas, como carnes vermelhas.⁴⁸

Este déficit promove o *stress* oxidativo e o dano celular⁴⁷ e está associado a um aumento do risco de mortalidade por neoplasias e declínio cognitivo.^{47,48}

A suplementação com selénio, melhora as respostas imunitária e antioxidante; no entanto, os mecanismos pelos quais exerce essa contribuição ainda não foram completamente esclarecidos.⁴⁸

3.1.17.3 Cobre

O cobre é um micronutriente encontrado principalmente na carne. É essencial para várias reações celulares (defesa antioxidante, neurodesenvolvimento, homeostase do ferro, entre outros) e para o crescimento e desenvolvimento do ser humano. No entanto, quando em

excesso torna-se tóxico, contribuindo para a formação de ROS podendo levar à morte celular.⁴⁸

Foi demonstrado que o excesso de cobre está associado a patologias como aterosclerose e diabetes *mellitus* tipo 2. Por outro lado, a sua depleção está associada a doenças como cardiomiopatia; logo, a suplementação com cobre permite obter alguma melhoria nestes doentes.⁴⁸

3.2. Nutrientes e alimentos com ação pró-inflamatória

3.2.1. Ácidos Gordos Saturados

A ingestão de ácidos gordos saturados (através do consumo de manteiga e queijos gordos) está associada com obesidade. Há evidência do seu papel na ativação de células do sistema imunitário a nível do tecido adiposo, levando à ativação da via do NF-kB e consequentemente ao aumento do estado inflamatório.²⁶

Uma dieta com elevado consumo de ácidos gordos saturados está associada a aumento do risco de doença de Alzheimer.³⁴

3.2.2. AGEs (*Advanced glycation end products*)

São moléculas que podem ser produzidas endogenamente, mas também ingeridas na dieta, essencialmente através de alimentos processados a elevadas temperaturas (fritos, grelhados, cozidos e assados). Apresentam propriedades pró-inflamatórias, conduzindo a um aumento dos marcadores da inflamação e podem provocar disfunção pela alteração de proteínas.²⁷

Por outro lado, como já foi referido, com o envelhecimento há um aumento da produção de ROS que promove a oxidação de lípidos e glicose, o que leva ao aumento na produção de AGEs. Estes AGEs contribuem também para a formação de ROS.⁵⁵

RAGE é um dos recetores dos AGEs expresso em vários tipos celulares (monócitos, macrófagos, linfócitos T, células endoteliais entre outros).⁵⁵ A sua ativação leva à ocorrência de uma cascata inflamatória, com ativação da via do NF-kB, criando um efeito de *feedback* positivo aumentando ainda mais a inflamação.²⁷

Existe cada vez maior interesse no estudo da sua influência na inflamação associada ao envelhecimento e no surgimento de algumas doenças crónicas. Foi demonstrada uma associação da sua ingestão na dieta com o aumento dos marcadores da inflamação. Por outro lado, as dietas com baixo consumo de AGEs podem prevenir a inflamação e o aparecimento de doenças associadas ao envelhecimento.²⁷

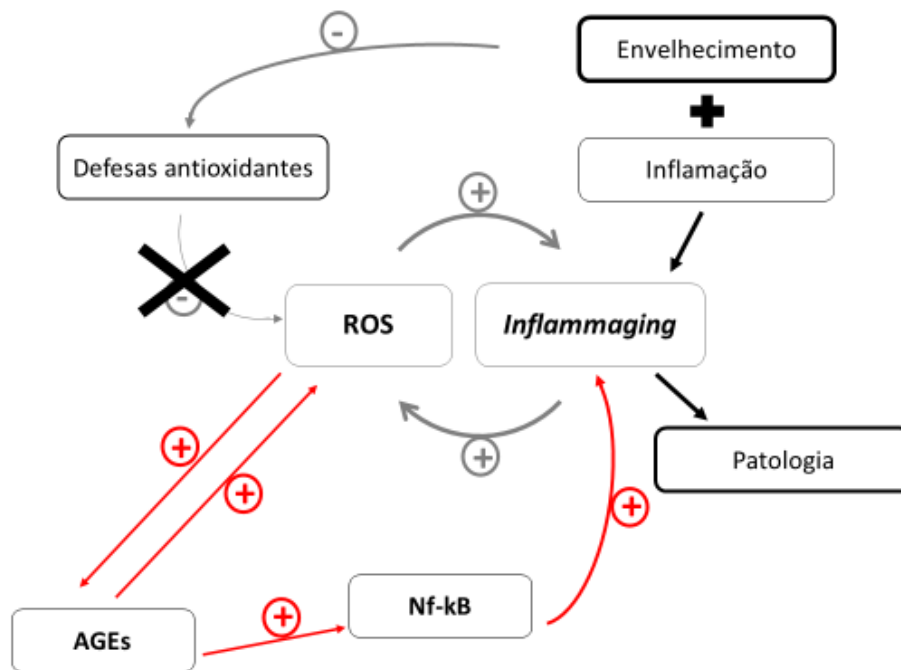


Figura 4. Relação entre AGEs, ROS e *inflamming*.

Quadro 1. Resumo da influência de alguns nutrientes em patologias associadas ao envelhecimento.

Componente	Presente em	Efeitos
Fitoquímicos ²⁶	Fruta e vegetais	Prevenção de: <ul style="list-style-type: none"> • Demência³⁴ • DCV¹⁹
Ácidos gordos ricos em ômega 3	Peixes gordos (salmão) ⁴²	Prevenção de: <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias¹⁷ • Diabetes <i>mellitus</i>⁸ • Doenças neurológicas⁸ • Doenças autoimunes⁸ • Osteoporose⁴² • Degenerescência macular⁸ Prevenção e tratamento de DCV ⁴² Aumento da esperança média de vida ²⁵
Ácido Oleico	Óleos vegetais	Melhora a sensibilidade à insulina em obesos ²⁶
Propólio	Mel	Prevenção da doença de Alzheimer ²²
RNSP	Composto medicinal	Melhoria da função cognitiva na doença de Alzheimer ²²
Vitamina E	Óleo de nozes ¹² Batata doce ¹²	Diminuição do risco de doença de Alzheimer ³⁴
Fibras	Fruta Milho Feijão	Prevenção de: <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome metabólico e diabetes <i>mellitus</i>²⁶ • DCV²⁶ • Cancro colorretal¹⁷
Polifenóis	Fruta e vegetais ³⁴ Chá ³⁴ Especiarias ³⁴ Azeite ³⁴	Prevenção de: <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias³⁴ • DCV³⁴ • Doença de Alzheimer³⁴ • Obesidade¹⁶ • Osteoporose¹⁶
Probióticos	Suplementos dietéticos ¹⁴	Melhoria do trânsito intestinal ¹⁴ Diminuição: <ul style="list-style-type: none"> • Risco cardiovascular¹⁴ • Severidade da DII³¹ Atividade antineoplásica ¹⁴
Licopeno	Frutas ³⁶ Vegetais vermelhos ³⁶	Prevenção de: <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia da próstata¹⁷ • Diabetes <i>mellitus</i>³⁶ • Osteoporose³⁶ • DCV³⁶ Melhoria da função renal ⁶
Ácidos gordos saturados	Manteiga ²⁶ Queijos gordos ²⁶	Obesidade ²⁶ Aumento do risco de doença de Alzheimer ³⁴

(Legenda: DVC – doenças cardiovasculares; DII – doença inflamatória intestinal)

3.3. Regimes Dietéticos

Têm sido também estudados regimes dietéticos no seu todo, em vez de nutrientes isolados, com o objetivo de obter resultados mais eficazes.^{12,34}

O estudo de nutrientes isolados permite já obter informação sobre a sua influência em alguns parâmetros inflamatórios. No entanto, uma abordagem de todo o regime dietético é mais completa: estuda mais processos envolvidos no envelhecimento e analisa efeitos sinérgicos em vários alvos.^{18,37,41}

3.3.1. Dieta Mediterrânica

A dieta mediterrânica consiste, por definição, na dieta tipicamente adotada pelas populações da região do Mediterrâneo. É rica em frutas, vegetais, peixe, cereais não refinados e azeite, tem baixo conteúdo em carne e em laticínios e consumo moderado de álcool⁴³ (geralmente vinho tinto às refeições).^{2,17} Trata-se de um regime dietético rico em gordura e nutrientes e é pobre em hidratos de carbono, tendo baixo índice calórico.¹²

É também rica em alguns micronutrientes: vitamina B, C e E, ferro, selénio, fósforo e potássio.¹⁷

É considerada um modelo de uma alimentação saudável²⁵ e foi declarada pela UNESCO como Património Cultural Imaterial da Humanidade.³

A adoção deste regime dietético está associada a um aumento da sobrevivência dos idosos^{3,41} e a diminuição do risco de desenvolvimento de neoplasias,^{3,6,17} doenças cardiovasculares^{3,17} e doença de Alzheimer.^{3,24} Há evidência de que a adoção desta dieta melhora as capacidades cognitivas⁴⁹ e previne a progressão para demência.⁴³

Trata-se de uma dieta com características anti-inflamatórias e antioxidantes e está relacionada com diminuição de velocidade de encurtamento dos telómeros.²⁵

Os países mediterrânicos apresentam uma menor percentagem de mortes por doenças cardiovasculares comparativamente com regiões da Europa Ocidental e Estados Unidos da América.³⁶

O azeite, que constitui a principal fonte de gordura deste regime dietético,^{24,50} é o seu ingrediente mais emblemático.³ É uma importante fonte de polifenóis e o seu consumo está associado a diminuição da inflamação e do risco de doenças cardiovasculares^{3, 13} (tem capacidade de inibir alguns genes pró-aterogénicos).²⁴

O consumo de azeite está associado a diminuição do risco aterosclerótico, a melhoria do perfil lipídico, da pressão arterial e do metabolismo da glicose. Diminui o *stress* oxidativo e a inflamação sistémica (previne a produção de citocinas pró-inflamatórias e melhora a atividade anti-inflamatória do colesterol-HDL).⁵⁰

Se se suplementar a dieta mediterrânica com azeite ou nozes, aumenta-se a ingestão total de polifenóis. Nesse caso observa-se um aumento da concentração de óxido nítrico no plasma e uma diminuição da pressão arterial,¹³ o que previne o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.¹⁷

Os vegetais são a base da dieta mediterrânica e também estes são ricos em polifenóis, logo, contribuem para diminuir a inflamação.¹⁷

É o regime dietético mais estudado em termos da sua relação com manutenção das capacidades cognitivas. Este regime dietético tem a maior parte dos alimentos que foram associados com diminuição do risco de demência, como fruta, vegetais, azeite e peixe.³⁴

3.3.2. Dieta de Okinawa

Tal como a dieta mediterrânea, a dieta de Okinawa tem baixo índice calórico e é rica em vários nutrientes importantes; no entanto, contrariamente à dieta mediterrânea, esta é rica em hidratos e carbono e pobre em gordura.¹²

É uma dieta rica em vegetais, soja e seus derivados e fibras, com moderado consumo de peixe e álcool, e pobre em carne e em laticínios.¹²

Difere das outras dietas da região do Japão, pois a base da alimentação não é o arroz ou outro cereal, mas sim a batata doce. O conteúdo em sódio também é menor comparativamente a outras dietas da região, o que é benéfico, uma vez que o sódio constitui um fator de risco para hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares e carcinoma gástrico.¹²

A batata doce é um vegetal muito saudável, pois é rica em fibra, açúcares naturais, hidratos de carbono de digestão lenta, polifenóis, proteínas, vitaminas A, B6, C e E, potássio, ferro, ácido fólico e cálcio e é pobre em gordura, sódio e colesterol. Desta forma, a batata doce tem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, o que contribui para a diminuição da inflamação associada ao envelhecimento e, conseqüentemente de aterosclerose, algumas neoplasias, diabetes *mellitus* tipo 2 e demência. É ainda usada na medicina tradicional japonesa para tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2.¹²

O melão amargo é outro vegetal muito utilizado na dieta de Okinawa. É rico em fibras e vitamina C. É utilizado maioritariamente como antidiabético e foram demonstradas, *in vitro*, as suas capacidades antineoplásica e antiviral.¹²

O elevado conteúdo em soja desta dieta é outro fator positivo para a saúde, uma vez que a soja é rica em flavonóides que apresentam efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. O consumo de flavonóides está associado às baixas taxas de incidência de neoplasia da próstata

e da mama desta região, à diminuição do risco cardiovascular (diminuição do colesterol LDL) e diminuição do risco de doença de Alzheimer (prevenção da formação das placas).¹²

Esta dieta partilha algumas características com outras dietas consideradas saudáveis como a dieta mediterrânica e a dieta DASH, nomeadamente o baixo consumo de carne com preferência pelas carnes magras, o consumo moderado de peixe e álcool e o consumo elevado de legumes e fruta, o que contribui para diminuir a incidência das doenças associadas ao envelhecimento.¹²

Nos últimos anos têm havido uma mudança nesta dieta por parte dos habitantes mais novos desta região, com maior ingestão calórica e menor prática de exercício físico, o que tem contribuído para o aumento do risco cardiovascular e obesidade.¹²

3.3.3. Dieta DASH

Trata-se da dieta mais frequentemente prescrita com o objetivo de diminuir a pressão arterial. É rica em frutas, vegetais, produtos pobres em gordura, peixe, carne de aves, feijão e nozes e contém menor quantidade de açúcar, sal e carnes vermelhas que a dieta ocidental.¹²

Este regime dietético demonstrou não só contribuir para diminuir a pressão arterial como para melhorar outros fatores de risco cardiovasculares (aumento do colesterol HDL, diminuição de triglicédeos e glicose). Também está associada à diminuição do risco de algumas neoplasias.¹²

3.3.4. Restrição Calórica

Restrição calórica consiste na diminuição da ingestão calórica em cerca de 20 a 40% em relação à ingestão habitual, sem que leve a uma situação de malnutrição^{33,51} ou de défice de micronutrientes.¹⁶

É diferente de restrição alimentar, em que um ou mais nutrientes são removidos da alimentação, sem afetar a ingestão calórica.¹⁶

Há estudos em animais e em humanos que indicam que a restrição calórica pode aumentar a esperança de vida^{5,12,33,52,54,56} e atrasar o aparecimento de doenças associadas ao envelhecimento^{3,4,28,51} (diabetes *mellitus* e neoplasias). No entanto, os resultados são controversos, o que pode indicar que existem outros fatores contributivos, nomeadamente a base genética e o estado metabólico basal.¹⁶

A capacidade de retardar o desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento verifica-se mesmo que esta dieta seja adotada em idades avançadas.⁵

A restrição calórica pode também ter interesse no período pré-operatório. Durante uma cirurgia ocorre uma ativação da resposta inflamatória local e sistémica. A restrição calórica, por períodos mais ou menos prolongados, demonstrou estar associada a menos complicações cirúrgicas: lesões de reperfusão do fígado e do rim ou dano neurológico em oclusão da artéria cerebral média, por exemplo. Apesar deste efeito benéfico, a restrição calórica diminui a ação do fator de crescimento, podendo ter um efeito deletério na cicatrização das feridas cirúrgicas.⁵¹

Os mecanismos moleculares através dos quais exerce os seus efeitos são ainda desconhecidos. Há evidência que reduz os marcadores inflamatórios em vários tecidos,^{3, 5} (mecanismo principal),²³ melhora a sensibilidade à insulina, diminui a massa gorda visceral e tem um papel na reversão das alterações epigenéticas que ocorrem com o envelhecimento. Um exemplo é a sua capacidade de aumentar a metilação de oncogenes hipometilados durante o envelhecimento (MYC e HRAS).¹⁶

Outro mecanismo proposto para o efeito deste regime dietético é a ativação da sirtuína 6, que conduz à supressão da via do NF-κB, o que diminui a inflamação e a senescência

celular. Desta forma, há um aumento da esperança média de vida.⁵ Há também aumento da atividade da sirtuína 1, o que contribui para a longevidade.⁵²

Inicialmente pensava-se que seria necessário adotar este regime dietético por um longo período de tempo (anos) para que se obtivesse efeito. No entanto, há estudos em animais que demonstram uma rápida resposta à restrição calórica (dias a meses), contrariando o que se pensava inicialmente. Esta rápida resposta apoia a teoria de *hormesis*, que defende que a restrição calórica contribui para indução de *stress*, com aumento, por um curto período de tempo, de ROS conduzindo a adaptações benéficas no organismo, a nível da resposta imune e da resistência ao *stress*.^{24,51}

Através da aplicação da restrição calórica a culturas de miofibroblastos (meios pobres em glicose), chegou-se à conclusão que esta pode ter efeito na supressão da senescência celular.⁵

Outro mecanismo proposto para o efeito benéfico da restrição calórica é a diminuição da glicólise. Este efeito é também verificado pela administração de carnosina, o que demonstra que esta pode ser um mimético da restrição calórica.²⁸

Um outro mecanismo de ação da restrição calórica é a inibição da via do mTOR.⁴ Esta via inibe a autofagia (mecanismo de sobrevivência e manutenção das normais funções celulares),⁵⁶ constituindo um importante elemento no controlo do metabolismo celular.²⁸

A restrição calórica, ao inibir a via do mTOR,⁴ estimula a autofagia contribuindo para o aumento da esperança média de vida.⁵⁶

Foi estudada a restrição calórica em humanos, em regimes que variam de 6 meses a 2 anos, em que foi verificada uma resposta semelhante à apresentada em animais.⁵¹

A restrição calórica não é um regime dietético que seja aplicável à sociedade atual,¹² por isso tem havido um interesse crescente em procurar miméticos da restrição calórica^{24, 33}

(resveratrol, metformina, entre outros),⁵¹ sendo a restrição proteica, em particular de metionina uma alternativa que parece eficaz.¹⁶

3.3.5. Dieta Ocidental

É a dieta típica dos habitantes dos Estados Unidos da América, mas tem vindo a ser adotada por outras regiões ao longo da evolução.¹²

É uma dieta rica em gorduras saturadas, açúcar, sal, hidratos de carbono refinados e carne, com elevada densidade calórica, e pobre em fibras, vegetais e fruta.^{12,17}

É geralmente acompanhada por fraca atividade física e sedentarismo, tabagismo,⁵⁵ défices nutricionais (fibras, cálcio, magnésio, potássio, vitaminas A, C e E) e problemas metabólicos (obesidade, diminuição da sensibilidade à glicose e dislipidemia). Está associada a um estado inflamatório sistémico¹⁷ e consequente aumento da incidência de doenças crónicas (doenças cardiovasculares, algumas neoplasias, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças neurodegenerativas entre outras).^{12,55}

Quadro 2: Regimes dietéticos e seus efeitos na saúde.

Regime dietético	Características	Efeitos
Dieta mediterrânea	Rica em frutas, vegetais, peixe, azeite, cereais não refinados e micronutrientes ⁴³ Consumo moderado de vinho tinto ⁴³ Pobre em carne e laticínios ⁴³	Aumento da sobrevida em idosos ³ Prevenção: <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasias^{3, 6, 17} • Doenças cardiovasculares^{3, 17} • Doença de Alzheimer^{3, 24}
Dieta de Okinawa¹²	Rica em hidratos de carbono, vegetais, soja, batata doce e melão amargo Consumo moderado de peixe e álcool Pobre em gordura, carne (preferência de carnes magras) e laticínios	Prevenção de: <ul style="list-style-type: none"> • Doenças cardiovasculares • Algumas neoplasias • Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 • Doença de Alzheimer • Neoplasia da próstata • Neoplasia da mama Tratamento de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (medicina tradicional japonesa)
Restrição calórica	Diminuição da ingestão calórica (20-40% em relação a ingestão habitual) ^{33, 51}	Aumento da esperança média de vida ^{5,12,33, 52,54,56} Prevenção de: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes¹⁶ • Neoplasias¹⁶ • Complicações cirúrgicas⁵¹ Atraso na cicatrização das feridas cirúrgicas ⁵¹
Dieta DASH¹²	Rica em fruta, vegetais, peixe, carne de aves, feijão, nozes Pobre em de açúcar, sal e carnes vermelhas	Diminuição de fatores de risco cardiovasculares: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão arterial • Aumento do colesterol HDL • Diminuição dos triglicérides • Diminuição da glicose Diminuição risco de algumas neoplasias
Dieta ocidental	Rica em gorduras saturadas, açúcar, sal, hidratos de carbono refinados, carne ^{12,17} Pobre em fibras, vegetais e fruta ^{12,17}	Aumento da incidência de: <ul style="list-style-type: none"> • Doenças cardiovasculares^{12,55} • Neoplasias^{12,55} • Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2^{12,55} Doenças neurodegenerativas ^{12,55}

4. Investigações Futuras Necessárias

É necessário um estudo mais aprofundado sobre o fenómeno de *inflammaging* com o objetivo de esclarecer os seus efeitos deletérios associados ao envelhecimento. É importante perceber a relação entre a inflamação aguda e crónica, a relação entre inflamação local e sistémica e as diferenças entre os vários componentes da inflamação crónica nas várias patologias associadas ao envelhecimento.¹⁸

É necessária maior investigação para compreender a influência da microbiota no desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento e para a esclarecer se as associações efetuadas atualmente são adequadas.¹⁴

Quanto aos estudos dos vários nutrientes estes apresentavam algumas limitações:

1. Os estudos de suplementação proteica foram feitos essencialmente em adultos jovens e pós exercício e há poucos estudos em idosos com inflamação crónica e *stress* oxidativo.¹⁵

2. São necessários mais estudos, especialmente em humanos para melhor compreender a associação entre a nutrição, as alterações epigenéticas e o envelhecimento.¹⁶

3. O desenvolvimento de novas formulações de licopeno seria importante para compensar o seu défice; se for conseguido pode representar um marco nomeadamente na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares.³⁶

4. É necessário um estudo mais aprofundado sobre o metabolismo do ferro nos idosos, bem como da sua associação com o consumo de ferro e de outros micronutrientes na dieta.⁴⁵

Conclusões

Com a evolução das condições de vida e de saúde tem havido um aumento da população idosa, ao qual está associado um conjunto de patologias crónicas: doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer, diabetes *mellitus*, entre outras. O próprio envelhecimento constitui um fator de risco major para estas patologias.

Associado ao envelhecimento encontra-se uma alteração na resposta inflamatória, que passa a ter um carácter crónico e sistémico. Esta inflamação associada ao envelhecimento foi definida como *inflammaging*. Foi demonstrado que o *inflammaging* contribui para o desenvolvimento das doenças associadas ao envelhecimento.

Foram estudados outros mecanismos intervenientes no envelhecimento que estão também relacionados com o *inflammaging*. Esses mecanismos são, entre outros, o aumento do *stress* oxidativo, as alterações epigenéticas e as alterações a nível da microbiota intestinal. Estes mecanismos têm potencial de ser alterados através de intervenções dietéticas que podem ser um alvo para retardar o envelhecimento e as patologias que o acompanham.

Após o estudo de alguns alvos nutricionais foram encontrados alvos de interesse tanto a nível de nutrientes isolados como de todo o regime dietético.

Alguns nutrientes que demonstraram efeitos benéficos na saúde foram os das frutas e vegetais, os ácidos gordos ricos em ómega-3, a suplementação proteica, o propólio, o RNSP (um composto medicinal do Tibete), a vitamina E, as fibras, as farinhas naturais, os polifenóis, os probióticos, a citrulina, o licopeno, as “*functional foods*” e alguns micronutrientes como o selénio e o zinco. O seu consumo está associado a diminuição de incidência de doenças associadas ao envelhecimento. Já o consumo de AGEs pelo contrário demonstrou aumentar a resposta inflamatória e portanto o desenvolvimento de patologia.

O estudo de todo o regime dietético em vez de nutrientes isolados tem a vantagem de permitir estudar efeitos sinérgicos.

A dieta mediterrânea é considerada o modelo de alimentação saudável. Diminui a incidência de doenças cardiovasculares, de doença de Alzheimer, entre outras, devido à sua ação antioxidante e de diminuição da inflamação.

Outros regimes dietéticos foram estudados, nomeadamente a restrição calórica, a dieta de Okinawa, e a dieta DASH e apresentaram efeitos positivos na saúde.

A dieta ocidental, por oposição aos regimes dietéticos anteriormente referidos, apresenta efeitos negativos na saúde. É geralmente acompanhada por estilo de vida sedentário e tabagismo. Nos indivíduos que adotaram este regime dietético há aumento da inflamação com consequente aumento da incidência de patologias crónicas associadas ao envelhecimento.

Perante o aumento da população idosa e da prevalência de doenças crónicas, há cada vez maior interesse em estudar meios de proporcionar um envelhecimento saudável. Neste contexto, as intervenções nutricionais surgem como alvos facilmente modificáveis e que podem ter um impacto positivo no envelhecimento, com redução do *inflammaging* e consequentemente de patologia.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Anabela Mota Pinto e à Professora Doutora Catarina Gomes por terem aceite orientar a realização deste trabalho e pela disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas e correção científica.

Agradeço aos meus pais por me terem sempre incentivado para a conquista dos meus objetivos.

Bibliografia

1. LeBrasseur NK, Tchkonina T, Kirkland JL. Cellular Senescence and the Biology of Aging, Disease, and Frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2015;**83**:11-8.
2. Maijo M, Clements SJ, Ivory K, Nicoletti C, Carding SR. Nutrition, diet and immunosenescence. *Mech Ageing Dev* 2014;**136-137**:116-28.
3. Chedraui P, Perez-Lopez FR. Nutrition and health during mid-life: searching for solutions and meeting challenges for the aging population. *Climacteric* 2013;**16 Suppl 1**:85-95.
4. Riera CE, Merkwirth C, De Magalhaes Filho CD, Dillin A. Signaling Networks Determining Life Span. *Annu Rev Biochem* 2016;**85**:35-64.
5. Zhang N, Li Z, Mu W, Li L, Liang Y, Lu M, et al. Calorie restriction-induced SIRT6 activation delays aging by suppressing NF-kappaB signaling. *Cell Cycle* 2016;**15**(7):1009-18.
6. Panickar KS, Jewell DE. The beneficial role of anti-inflammatory dietary ingredients in attenuating markers of chronic low-grade inflammation in aging. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;**23**(2):59-70.
7. Walston JD. Connecting Age-Related Biological Decline to Frailty and Late-Life Vulnerability. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2015;**83**:1-10.
8. Georgiou T, Prokopiou E. The New Era of Omega-3 Fatty Acids Supplementation: Therapeutic Effects on Dry Age-Related Macular Degeneration. *J Stem Cells* 2015;**10**(3):205-15.
9. Rodriguez Manas L. Determinants of Frailty and Longevity: Are They the Same Ones? *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2015;**83**:29-39.
10. Santoro A, Brigidi P, Gonos ES, Bohr VA, Franceschi C. Mediterranean diet and inflammaging in the elderly: the European project NU-AGE. Preface. *Mech Ageing Dev* 2014;**136-137**:1-2.
11. Shiels PG, Ritzau-Reid K. Biological Ageing, Inflammation and Nutrition: How Might They Impact on Systemic Sclerosis? *Curr Aging Sci* 2015;**8**(2):123-30.
12. Willcox DC, Scapagnini G, Willcox BJ. Healthy aging diets other than the Mediterranean: a focus on the Okinawan diet. *Mech Ageing Dev* 2014;**136-137**:148-62.
13. Capo X, Martorell M, Sureda A, Riera J, Drobnic F, Tur JA, et al. Effects of Almond- and Olive Oil-Based Docosahexaenoic- and Vitamin E-Enriched Beverage Dietary Supplementation on Inflammation Associated to Exercise and Age. *Nutrients* 2016;**8**(10).
14. Mello AM, Paroni G, Daragjati J, Pilotto A. Gastrointestinal Microbiota and Their Contribution to Healthy Aging. *Dig Dis* 2016;**34**(3):194-201.
15. Draganidis D, Karagounis LG, Athanailidis I, Chatzinikolaou A, Jamurtas AZ, Fatouros IG. Inflammaging and Skeletal Muscle: Can Protein Intake Make a Difference? *J Nutr* 2016;**146**(10):1940-1952.
16. Bacalini MG, Friso S, Olivieri F, Pirazzini C, Giuliani C, Capri M, et al. Present and future of anti-ageing epigenetic diets. *Mech Ageing Dev* 2014;**136-137**:101-15.
17. Ostan R, Lanzarini C, Pini E, Scurti M, Vianello D, Bertarelli C, et al. Inflammaging and cancer: a challenge for the Mediterranean diet. *Nutrients* 2015;**7**(4):2589-621.
18. 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* 2014;**136-137**:3-13.
19. Nadeem N, Woodside JV, Neville CE, McCall DO, McCance D, Edgar D, et al. Serum amyloid A-related inflammation is lowered by increased fruit and vegetable intake, while high-sensitive C-reactive protein, IL-6 and E-selectin remain unresponsive. *Br J Nutr* 2014;**112**(7):1129-36.
20. Giacconi R, Costarelli L, Malavolta M, Cardelli M, Galeazzi R, Piacenza F, et al. Effect of ZIP2 Gln/Arg/Leu (rs2234632) polymorphism on zinc homeostasis and inflammatory response following zinc supplementation. *Biofactors* 2015;**41**(6):414-23.
21. Oe Y, Mochizuki K, Miyauchi R, Misaki Y, Kasezawa N, Tohyama K, et al. Plasma TNF-alpha Is Associated with Inflammation and Nutrition Status in Community-Dwelling Japanese Elderly. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2015;**61**(3):263-9.

22. Wu Z, Yu J, Zhu A, Nakanishi H. Nutrients, Microglia Aging, and Brain Aging. *Oxid Med Cell Longev* 2016;**2016**:7498528.
23. Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;**19**(1):26-30.
24. Joven J, Micol V, Segura-Carretero A, Alonso-Villaverde C, Menendez JA. Polyphenols and the modulation of gene expression pathways: can we eat our way out of the danger of chronic disease? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;**54**(8):985-1001.
25. Garcia-Calzon S, Zalba G, Ruiz-Canela M, Shivappa N, Hebert JR, Martinez JA, et al. Dietary inflammatory index and telomere length in subjects with a high cardiovascular disease risk from the PREDIMED-NAVARRA study: cross-sectional and longitudinal analyses over 5 y. *Am J Clin Nutr* 2015;**102**(4):897-904.
26. Zamboni M, Rossi AP, Fantin F, Zamboni G, Chirumbolo S, Zoico E, et al. Adipose tissue, diet and aging. *Mech Ageing Dev* 2014;**136-137**:129-37.
27. Van Puyvelde K, Mets T, Njemini R, Beyers I, Bautmans I. Effect of advanced glycation end product intake on inflammation and aging: a systematic review. *Nutr Rev* 2014;**72**(10):638-50.
28. Hipkiss AR, Baye E, de Courten B. Carnosine and the processes of ageing. *Maturitas* 2016;**93**:28-33.
29. Wong CP, Magnusson KR, Ho E. Increased inflammatory response in aged mice is associated with age-related zinc deficiency and zinc transporter dysregulation. *J Nutr Biochem* 2013;**24**(1):353-9.
30. Ricordi C, Garcia-Contreras M, Farnetti S. Diet and Inflammation: Possible Effects on Immunity, Chronic Diseases, and Life Span. *J Am Coll Nutr* 2015;**34 Suppl 1**:10-3.
31. Rehman T. Role of the gut microbiota in age-related chronic inflammation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012;**12**(4):361-7.
32. Cases J, Romain C, Dallas C, Gerbi A, Cloarec M. Regular consumption of Fiit-ns, a polyphenol extract from fruit and vegetables frequently consumed within the Mediterranean diet, improves metabolic ageing of obese volunteers: a randomized, double-blind, parallel trial. *Int J Food Sci Nutr* 2015;**66**(1):120-5.
33. Ramis MR, Esteban S, Miralles A, Tan DX, Reiter RJ. Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases. *Mech Ageing Dev* 2015;**146-148**:28-41.
34. Caracciolo B, Xu W, Collins S, Fratiglioni L. Cognitive decline, dietary factors and gut-brain interactions. *Mech Ageing Dev* 2014;**136-137**:59-69.
35. Grompone G, Martorell P, Llopis S, Gonzalez N, Genoves 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* 2012;**7**(12):e52493.
36. Petyaev IM. Lycopene Deficiency in Ageing and Cardiovascular Disease. *Oxid Med Cell Longev* 2016;**2016**:3218605.
37. Candela M, Biagi E, Brigidi P, O'Toole PW, De Vos WM. Maintenance of a healthy trajectory of the intestinal microbiome during aging: a dietary approach. *Mech Ageing Dev* 2014;**136-137**:70-5.
38. Perez Martinez G, Bauerl C, Collado MC. Understanding gut microbiota in elderly's health will enable intervention through probiotics. *Benef Microbes* 2014;**5**(3):235-46.
39. Zhao C, Bu X. Promoter methylation of tumor-related genes in gastric carcinogenesis. *Histol Histopathol* 2012;**27**(10):1271-82.
40. Spaiser SJ, Culpepper T, Nieves C, Jr., Ukhanova M, Mai V, Percival SS, et al. *Lactobacillus gasseri* KS-13, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, and *Bifidobacterium longum* MM-2 Ingestion Induces a Less Inflammatory Cytokine Profile and a Potentially Beneficial Shift in Gut Microbiota in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *J Am Coll Nutr* 2015;**34**(6):459-69.
41. Berendsen A, Santoro A, Pini E, Cevenini E, Ostan R, Pietruszka B, et al. A parallel randomized trial on the effect of a healthful diet on inflammageing and its consequences in European elderly people: design of the NU-AGE dietary intervention study. *Mech Ageing Dev* 2013;**134**(11-12):523-30.

42. Kajarabille N, Diaz-Castro J, Hijano S, Lopez-Frias M, Lopez-Aliaga I, Ochoa JJ. A new insight to bone turnover: role of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *ScientificWorldJournal* 2013;**2013**:589641.
43. Hardman RJ, Kennedy G, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. A randomised controlled trial investigating the effects of Mediterranean diet and aerobic exercise on cognition in cognitively healthy older people living independently within aged care facilities: the Lifestyle Intervention in Independent Living Aged Care (LILAC) study protocol [ACTRN12614001133628]. *Nutr J* 2015;**14**:53.
44. Breuillard C, Curis E, Le Plenier S, Cynober L, Moinard C. Nitric oxide production by peritoneal macrophages from aged rats: A short term and direct modulation by citrulline. *Biochimie* 2017;**133**:66-73.
45. Dao MC, Meydani SN. Iron biology, immunology, aging, and obesity: four fields connected by the small peptide hormone hepcidin. *Adv Nutr* 2013;**4**(6):602-17.
46. Lukaszuk E, Lukaszuk M, Koc-Zorawska E, Tobolczyk J, Bodzenta-Lukaszuk A, Malyszko J. Iron Status and Inflammation in Early Stages of Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res* 2015;**40**(4):366-73.
47. Maggio M, De Vita F, Lauretani F, Butto V, Bondi G, Cattabiani C, et al. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients* 2013;**5**(10):4184-205.
48. Mocchegiani E, Costarelli L, Giacconi R, Malavolta M, Basso A, Piacenza F, et al. Micronutrient-gene interactions related to inflammatory/immune response and antioxidant activity in ageing and inflammation. A systematic review. *Mech Ageing Dev* 2014;**136-137**:29-49.
49. Knight A, Bryan J, Wilson C, Hodgson J, Murphy K. A randomised controlled intervention trial evaluating the efficacy of a Mediterranean dietary pattern on cognitive function and psychological wellbeing in healthy older adults: the MedLey study. *BMC Geriatr* 2015;**15**:55.
50. Loued S, Berrougui H, Componova P, Ikhlef S, Helal O, Khalil A. Extra-virgin olive oil consumption reduces the age-related decrease in HDL and paraoxonase 1 anti-inflammatory activities. *Br J Nutr* 2013;**110**(7):1272-84.
51. Robertson LT, Mitchell JR. Benefits of short-term dietary restriction in mammals. *Exp Gerontol* 2013;**48**(10):1043-8.
52. Wang M, Jiang L, Monticone RE, Lakatta EG. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrinol Metab* 2014;**25**(2):72-9.
53. Mota Pinto A, Todo Bom A, Rendas A, Rabaça C, Robalo Cordeiro C, Brás Silva C, Lérias C, Regateiro F, Figueira J, Soares Fortunato J, Santos Rosa M, Teixeira Veríssimo M, Carvalho M, Gonçalo M, Amália Botelho M, Filomena Botelho M, José Pinheiro M, Dourado M, Fonseca M, Rosado Pinto P, Gradiz R. *Fisiopatologia Fundamentos e Aplicações*. 2ª edição ed. Lisboa: Lidel; 2007. p. III Mecanismos de Resposta do Hospedeiro à Agressão.
54. Sheedfar F, Di Biase S, Koonen D, Vinciguerra M. Liver diseases and aging: friends or foes? *Aging Cell* 2013;**12**(6):950-4.
55. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Navarrete Santos A, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol* 2014;**2**:411-29.
56. Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, Wongchitrat P, Govitrapong P. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways. *Int J Mol Sci* 2014;**15**(9):16848-84.
57. Cechella JL, Leite MR, Dobrachinski F, da Rocha JT, Carvalho NR, Duarte MM, et al. Moderate swimming exercise and caffeine supplementation reduce the levels of inflammatory cytokines without causing oxidative stress in tissues of middle-aged rats. *Amino Acids* 2014;**46**(5):1187-95.
58. Koenig R, Dickman JR, Kang C, Zhang T, Chu YF, Ji LL. Avenanthramide supplementation attenuates exercise-induced inflammation in postmenopausal women. *Nutr J* 2014;**13**:21.
59. Ellis A, Crowe K, Lawrence J. Obesity-related inflammation: implications for older adults. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2013;**32**(4):263-90.
60. Harley CB, Liu W, Flom PL, Raffaele JM. A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program: metabolic and cardiovascular response. *Rejuvenation Res* 2013;**16**(5):386-95.

61. Zhu A, Wu Z, Meng J, McGeer PL, Zhu Y, Nakanishi H, et al. The Neuroprotective Effects of Ratanasampil on Oxidative Stress-Mediated Neuronal Damage in Human Neuronal SH-SY5Y Cells. *Oxid Med Cell Longev* 2015;**2015**:792342.