



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RUTE ALEXANDRA GOMES MONTEIRO

O Impacte do Envelhecimento na Resposta Inflamatória

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO
PROFESSORA DOUTORA ANA TODO BOM

JANEIRO/2021

O Impacte do Envelhecimento na Resposta Inflamatória

ARTIGO DE REVISÃO

Trabalho final do 6^a ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição
do grau de Mestre em Medicina

Rute Alexandra Gomes Monteiro¹, Professora Doutora Ana Todo Bom^{1,2}, Professora Doutora
Anabela Mota Pinto^{1,3}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Professora Associada Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
3. Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Autor correspondente:

Anabela Mota Pinto

Morada: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;

E-mails: apinto@uc.pt

Índice

1. Resumo.....	4
2. Abstract.....	5
3. Introdução.....	6
4. Material e Métodos.....	8
5. Discussão.....	9
5.1. Envelhecimento.....	9
5.2. Resposta Inflamatória.....	10
5.3. <i>Inflammageing</i>	11
5.3.1. Fatores de risco e causas do <i>inflammageing</i>	12
5.3.1.1. NK-kB.....	12
5.3.1.2. Stress oxidativo.....	14
5.3.1.3. Disfunção mitocondrial.....	15
5.3.1.4. Autofagia.....	16
5.3.1.5. Senescência celular e Imunossenescência.....	17
5.3.1.6. Tecido adiposo.....	19
5.3.1.7. Microbiota intestinal.....	20
5.3.2. Doenças inflamatórias crônicas associadas ao envelhecimento.....	22
5.3.2.1. Aterosclerose/DCV.....	23
5.3.2.2. Diabetes mellitus tipo 2.....	25
5.3.2.3. Obesidade.....	26
5.3.2.4. Neuroinflamação e doença de Alzheimer.....	28
5.3.2.5. Cancro.....	30
5.3.2.6. Síndrome de fragilidade.....	33
5.3.3. Estratégias terapêuticas para modulação do <i>inflammageing</i>	34
5.3.3.1. Nutrição.....	35
5.3.3.2. Exercício físico.....	36
5.3.3.3. Terapêutica farmacológica com metformina.....	37
6. Conclusão.....	39
7. Agradecimentos.....	41
8. Referências bibliográficas.....	42

1. Resumo

O envelhecimento corresponde a um processo fisiológico complexo que contribui para a deterioração, a um ritmo próprio, de tecidos e órgãos. Este caracteriza-se pelo declínio progressivo das capacidade de manter as funções vitais e por ser deletério. Trata-se de um processo individual que pode ser avaliado através de vários biomarcadores.

Na nossa população, o aumento da esperança média de vida, que se tem verificado nas ultimas décadas, associa-se a uma maior prevalência de patologias inflamatórias crónicas do envelhecimento, como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças neurodegenerativas, cancro, obesidade, síndrome de fragilidade, o que contribui para o aumento da morbidade e mortalidade da população idosa.

Uma das características comuns, tanto ao envelhecimento como ao desenvolvimento de doenças crónicas, é a inflamação. A resposta inflamatória, caracteriza-se por ser fisiológica e benéfica no combate a agressões, contribuindo para a reparação de lesões. No entanto com o envelhecimento parece estar afetada, existindo um desequilíbrio entre as moléculas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, e consequentemente disrupção do controlo da progressão de patologias e da resolução da resposta inflamatória.

Vários estudos, em indivíduos idosos, têm verificado o aumento de determinados fatores solúveis compatíveis com um estado inflamatório. Este estado, designado *inflammageing*, representa uma das modificações que acontecem no sistema imune durante a vida e caracteriza-se por uma apresentação peculiar, crónica, sistémica e de baixo grau, sendo por isso subclínica.

O objetivo deste artigo de revisão é sumariar a literatura sobre o impacte do envelhecimento sobre a resposta inflamatória, o desenvolvimento de patologias associadas e discutir algumas estratégias promotoras da longevidade e de um envelhecimento saudável.

Palavras-Chave: *Inflammageing*, Imunossenescência, Envelhecimento e Doença Crónica.

2. Abstract

Ageing is a complex physiological process that contributes to the deterioration of the tissues and organs, at its own pace. This is characterized by the progressive decline in the ability to maintain vital functions and by being harmful. It is an individual process that can be evaluated using several biomarkers.

In our population, the increase of the lifespan, which has been observed in the last few decades, led to a bigger prevalence of age-related diseases (ARD) such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes, neurodegenerative diseases, cancer, obesity, which contributes to the increase of morbidity and mortality in the elderly.

One of the common features that characterize both ageing and the development of chronic diseases is inflammation. The inflammatory response is characterized by being physiological and beneficial, combating aggressions and contributing to injury repair. However, with ageing, it seems to be affected, with an imbalance between the pro-inflammatory and anti-inflammatory molecules, and consequently disruption of the control over the progression of diseases and over the resolution of the inflammatory response.

Several studies, in elderly individuals, have verified the increase of certain soluble factors compatible with an inflammatory state. This state, named inflammageing, has a peculiar presentation, being chronic, low grade, systemic and subclinical, representing one of the modifications on the immune system during life.

The purpose of this review is to summarize the literature about effect of ageing on the immune response, the onset of age-related-diseases and discuss some strategies to promote longevity and healthy ageing.

Keywords: Inflammageing, Immunosenescence, Aging and Chronic disease.

3. Introdução

O envelhecimento corresponde a um processo complexo, individual e inevitável nos seres vivos, que conduz a uma perda progressiva da integridade fisiológica e eventualmente a uma deterioração física. Assim, a acumulação de dano celular e molecular durante a vida, torna os indivíduos mais predisposto a condições patológicas associadas à idade e eventualmente à morte (1).

Nas últimas décadas a esperança média de vida tem vindo a aumentar em todo o mundo, pelo que o entendimento dos mecanismos associados ao envelhecimento, que levam a uma maior suscetibilidade a doenças crónicas e à fragilidade do idoso, se tornou uma prioridade (2).

O aumento notável da população idosa em países desenvolvidos pode, provavelmente, ser explicado pelo crescimento do interesse público e profissional na área de investigação da biogerontologia e no desenvolvimento de estratégias com vista ao aumento da longevidade (3).

Em 2000 C. Franceschi e colegas propuseram que durante o processo de envelhecimento, na maioria dos idosos, se verifica um aumento de fatores solúveis compatíveis com um estado inflamatório, tendo uma apresentação crónica, sistémica, de baixo grau, sendo por isso subclínico. Esta resposta inflamatória foi cientificamente designada por *inflammageing* (4). Assim, verifica-se uma resposta inflamatória basal aumentada que possivelmente está associada a doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome de fragilidade, cancro e até mesmo doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, sendo o seu estudo de elevada relevância.

A resposta inflamatória tem um papel primordial na defesa do hospedeiro e manutenção da homeostasia, através da atuação do sistema imune inato numa fase aguda e do sistema imune adaptativo numa fase mais tardia, culminando numa resolução atempada. Quando a inflamação se torna prolongada, seja por desregulação intrínseca do sistema imune, seja pela manutenção/não remoção do fator desencadeante da reação inflamatória, pode levar à acumulação de danos que eventualmente se manifestam como patologia (5).

Vários mecanismos podem estar associados, nomeadamente a disfunção mitocondrial, alterações da autofagia, ativação do inflamassoma, stress oxidativo, imunossenescência, disbiose (alteração da microbiota intestinal), alterações no tecido adiposo e muitas outras, algumas destas serão abordadas ao longo desta revisão pela sua importância e potencial na intervenção terapêutica (6).

O elevado interesse na área do envelhecimento está associado à possibilidade de desenvolver estratégias que possibilitem o aumento da longevidade, com qualidade, e prevenir ou adiar o surgimento de doenças crônicas. Intervenções ao nível da dieta, através da restrição calórica, e do exercícios físico têm sido associados a um envelhecimento mais saudável (7,8). O objetivo do estudo contínuo desta área é entender cada vez melhor os mecanismos subjacentes, de modo a obter mais estratégias terapêuticas, por exemplo farmacológicas, como a metformina e a rapamicina, as quais já demonstraram algum potencial (6,9,10).

O objetivo principal desta revisão da literatura é correlacionar as alterações fisiológicas e patológicas que decorrem do envelhecimento, como uma resposta inflamatória menos adequada, quiçá ineficaz, e desta interação entender o surgimento das doenças mais prevalentes na população idosa, nomeadamente patologias inflamatórias crônicas. Por fim, explorar possíveis estratégias terapêuticas com vista a um aumento da longevidade e a um envelhecimento saudável.

4. Material e Métodos

Ao longo da elaboração desta revisão da literatura foi realizada uma pesquisa de referências bibliográficas na base de dados eletrônica PubMed, no tempo decorrente entre Março de 2020 e Dezembro de 2020.

Os termos MESH (Medical Subject Headings) foram utilizados de forma a selecionar publicações que abordassem a forma como o envelhecimento influencia a resposta inflamatória e as suas consequências.

No início da pesquisa foi utilizada a equação de pesquisa “(inflammageing OR inflammaging OR inflamm aging) AND age related diseases AND immunosenescence”, na seleção dos artigos foram colocados filtros: artigos publicados nos últimos 10 anos, escritos em língua inglesa ou portuguesa. Dentro dos artigos selecionados, os quais incluíam artigos de revisão, revisões sistemáticas e artigos científicos, foram selecionados, após leitura dos títulos e resumos/abstracts, apenas os que iam ao encontro do tema pretendido.

A avaliação dos artigos foi realizada através da leitura integral destes. Foram ainda realizadas pesquisas adicionais dirigidas aos subtemas abordados.

A partir de alguns artigos de revisão foi possível selecionar novas fontes bibliográficas pelas citações apresentadas, tendo sido incluídos na bibliografia pela sua relevância.

5. Discussão

5.1. Envelhecimento

O envelhecimento é definido pela perda progressiva da integridade fisiológica, conduzindo a uma diminuição da função e aumento da vulnerabilidade à morte (1).

Um processo fisiológico, complexo, multifatorial e variável é desenrolado, no qual há uma redução da capacidade de manter a homeostasia nos vários tecidos.

O envelhecimento é diferente de indivíduo para indivíduo, pois a exposição ambiental e a carga genética apresentam papéis importantes. Com efeito, há acumulação de erros genéticos, mutações, modificações anormais nas proteínas, danos pelas ROS (*oxygen reactive species*), perda da função imune entre outras, o que torna os idosos mais predisposto a patologias e consequentemente mais debilitados (11).

No entanto, todos os mecanismos por de trás deste processo são bastante complexos e existem várias teorias que tentam explicar este fenómeno. Atualmente existem duas que, associadas, parecem ser as mais aceites pela comunidade científica: a Teoria do envelhecimento programado e a Teoria do dano. A primeira sugere que existe uma deterioração biológica intrínseca programada da capacidade estrutural e funcional das células humanas. A última sublinha que a acumulação de danos no organismo conduzem a um envelhecimento intrínseco (7,12).

Para além disso foram descritos vários mecanismos subjacentes a este processo: instabilidade genómica, alterações epigenéticas, atritos dos telómeros, disfunção mitocondrial, perda de proteases, senescência celular, alterações da comunicação intercelular, exaustão das células estaminais e desregulação dos sensores dos nutrientes, os quais são possíveis alvos nas terapêuticas antienvhecimento (1).

A esperança média de vida tem vindo a aumentar em consequência da maior acessibilidade a cuidados de saúde e melhores condições de vida. No entanto, este facto também levou ao aumento da prevalência de doenças crónicas e ao surgimento de multimorbilidade.

Os efeitos sistémicos associados ao envelhecimento apresentam as suas consequências, como alterações da composição corporal, desequilíbrio energético, desregulação da sinalização com vista à homeostasia e neurodegenerescência associada a menor neuroplasticidade (5).

Um dos fatores associado a estes efeitos é o estado pró-inflamatório crónico, de baixo grau, que iremos abordar ao longo dos capítulos seguintes.

5.2. Resposta Inflamatória

A resposta inflamatória é habitualmente considerada uma reação exagerada a fatores agressores, de origem intrínseca ou extrínseca, quando de facto é uma reação normal de defesa do organismo contra estes. A primeira e uma das tarefas mais importante do sistema imune é detetar e resolver estas agressões. Assim, a resposta inflamatória é primariamente uma resposta fisiológica. Contudo pode atuar de forma prejudicial quando não é controlada, causando dano ao hospedeiro e contribuindo para o desenvolvimento de patologias associadas à sua cronicidade. Uma regulação eficiente entre o início e a resolução da mesma são importantes para prevenir este dano. Os mecanismos anti-inflamatórios são acionados de modo a conter o processo inflamatório e a restituir a homeostasia (13).

O sistema imune inato tem como função o reconhecimento e reação na presença de PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), fatores externos, e DAMPs (*danger-associated molecular patterns*), fatores internos, através de recetores específicos que desempenham um papel fundamental na eliminação do agressor. Existem 3 classes de PRRs (*pattern-recognition receptors*), como os TLR (*toll-like receptors*), que através de vias de sinalização, ativam a via NF- κ B (*factor nuclear kappa B*), com consequente produção de vários mediadores como citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias; os recetores NOD-*like* que também estimulam o complexo inflamassoma resultando na produção de IL-1, IL-18, e IL-33; os recetores Rig-*like* que atuam através dos elementos de resposta do interferão (14).

Durante a reação de fase aguda é gerada uma resposta imunitária inespecífica, que se caracteriza por fenómenos locais e sistémicos. São libertados mediadores pró-inflamatórios como IL-6 (interleucina-6), IL-1 α e TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*), proteínas de fase aguda, quimiocinas, que ativam diferentes vias de sinalização como a via do NF- κ B, recrutando células e dando início a esta cascata de inflamação. Quase simultaneamente são libertados mediadores anti-inflamatórios como IL-10, TFG- β (*transforming growth factor*) e IL-37, que bloqueiam ou modulam a síntese de IL-1 α , TNF- α e outras citocinas, conduzindo à resolução da resposta inflamatória (15).

No entanto, em algumas circunstâncias, seja por persistência da agressão, seja pela regulação deficitária da resposta inflamatória, este processo pode tornar-se crónico. Esta inflamação crónica deixa de ser protetora e benéfica, tornando-se possivelmente deletéria.

Várias vias de resposta inflamatória como o stress oxidativo e a via NF-kB estão implicadas neste fenómeno inflamatório, sendo relevante a sua abordagem.

A via de sinalização NF-kB tem sido considerada uma via pró-inflamatória pelo seu papel na expressão de genes pró-inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, no controlo da proliferação celular, na sobrevivência celular, na resposta imune inata e adaptativa. Podemos assim considerar que é fulcral no processo de *inflammageing*, por ser responsável pela regulação intracelular da resposta imune, tanto no envelhecimento como nas doenças associadas a este, especialmente doenças inflamatórias (16).

O stress oxidativo é um fenómeno causado pelo desequilíbrio entre a produção e acumulação de espécies reativas de oxigénio nas células e tecidos. Alterações na capacidade do sistema de eliminar estes produtos reativos também contribui para este fenómeno. As ROS apresentam várias funções fisiológicas, como mensageiros na transdução do sinal e no ciclo celular. Para além disso, correspondem a um dos sinais *major* de ativação celular na resposta inflamatória, sendo produzidas por múltiplas células, como neutrófilos, e podendo estar envolvidas em diversas lesões tecidulares (17).

O *inflammageing* pode ser identificado pelo doseamento de fatores solúveis como IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, PCR (proteína C reativa), TNF- α , os quais também se encontram elevados em múltiplas doenças (2). Podemos assim deduzir uma relação entre este estado inflamatório, *inflammageing*, e patologias relacionadas com o envelhecimento, como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, patologias neurodegenerativas como doença de Alzheimer, neoplasias, síndrome de fragilidade, com impacto significativo na vida do doente.

5.3. Inflammageing

O processo de envelhecimento e o desenvolvimento de doenças crónicas parecem partilhar alguns mecanismos biológicos, entre eles o desenvolvimento e a progressão de um estado inflamatório que, pela sua relação com a idade, se apelidou de *inflammageing*. Este conceito foi descrito, pela primeira vez, por Claudio Franceschi e colaboradores em 2000 (4), e posteriormente estudado por outros cientistas. A sua apresentação é peculiar, sendo um estado inflamatório estéril, crónico, sistémico, de baixo grau e por isso subclínico.

O estado de *inflammageing* é atualmente reconhecido como uma das forças condutoras do envelhecimento e um fator de risco para uma maior morbilidade e mortalidade na população idosa. Os agentes causais ainda não são totalmente conhecidos e os critérios deste estado pró-inflamatório ainda não estão definidos, nem são avaliados por rotina. Os

níveis de citocinas encontram-se no limite superior da normalidade, significativamente mais elevados que nos jovens, sendo por isso considerada uma inflamação de baixo grau. Nos estudos realizados neste âmbito, é frequentemente referido um doseamento aumentado de IL-6, TNF- α e PCR (18).

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento deste estado, como a disfunção mitocondrial, alterações na autofagia/mitofagia, stress no retículo endoplasmático, ativação do inflamassoma por resíduos celulares, resposta a ADN lesado, células senescentes e SASP (*senescence-associated secretory phenotype*), alterações da microbiota intestinal, disfunção do tecido adiposo (6).

Este estado inflamatório crónico, correlacionado com o envelhecimento e com uma grande heterogeneidade interindividual, é um forte fator de risco para a ocorrência, progressão e complicação de múltiplas patologias crónicas incluindo obesidade, doença cardiovascular e doença neurodegenerativa (5,19).

5.3.1. Fatores de risco e causas do *inflammaging*

Várias causas são referidas como estando por de trás ou mesmo predispor os indivíduos a este estado pró-inflamatório, como a via de sinalização do fator de transcrição NF-kB, o stress oxidativo, a disfunção mitocondrial, as alterações na autofagia, a imunossenescência, o tecido adiposo, as alterações na microbiota intestinal, entre muitas outras.

5.3.1.1. NK-kB

A via de sinalização do fator de transcrição NF-kB representa um papel primordial na resposta inflamatória e na proteção do organismo humano. O seu papel influencia a progressão do ciclo celular, o controlo da morte celular, a regulação da adesão, a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 ou IL-6. A ativação ocorre através de mediadores como espécies reativas de oxigénio, células senescentes, ADN danificado, induzindo a produção de moléculas inflamatórias (20).

Para além de mediar a indução de genes pró-inflamatórios do sistema imune inato, este fator de transcrição também regula a ativação, diferenciação e função efetora das células T (21).

A homeostasia é mantida através do reconhecimento de PAMPs, DAMPs e outras moléculas de sinalização por PRRs, que medeiam a ativação do fator de transcrição NF- κ B. Devido ao envelhecimento, com declínio funcional e conseqüente maior predisposição a agentes agressores, há uma maior dificuldade na manutenção da homeostasia, o que pode induzir e manter ativos estes processos inflamatórios, tornando-se crônicos (22).

A nível do controlo da morte celular, o NF- κ B inibe a apoptose conduzindo a uma acumulação de danos celulares e defeitos funcionais, com conseqüente inflamação crónica, o que pode ser um fator promotor da oncogénese (22).

Por estas razões, a desregulação da ativação do NF- κ B é um marcador das doenças inflamatórias crónicas e do próprio envelhecimento. Assim, o entendimento dos mecanismos subjacentes à ativação e função são importantes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

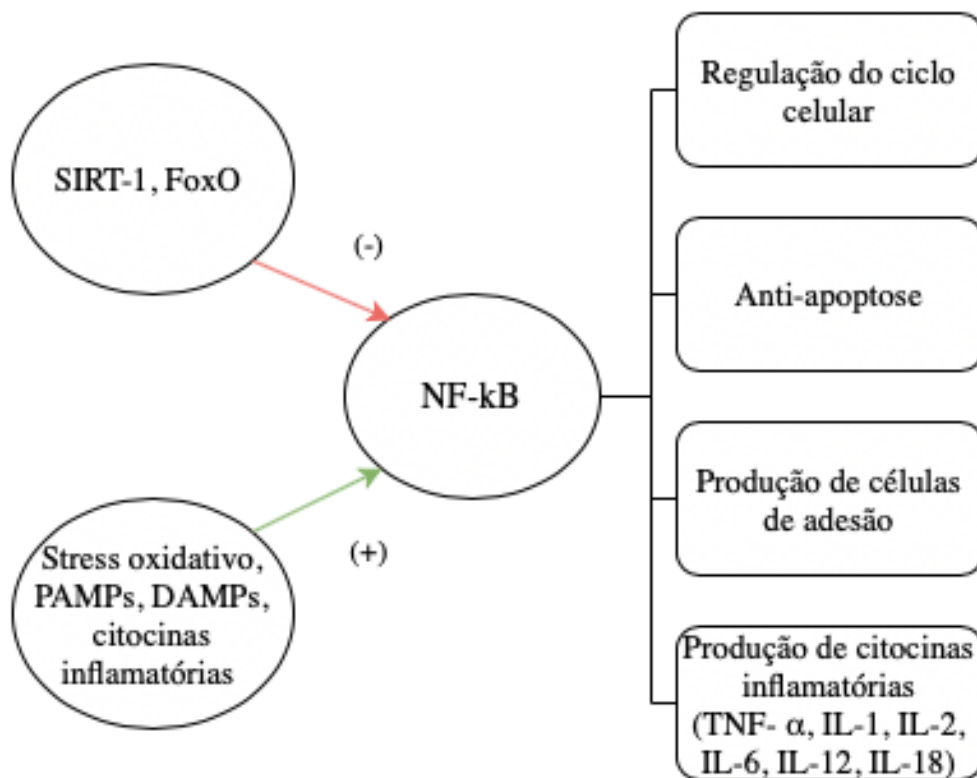


Figura 1: Representação esquemática da regulação e atividade do fator de transcrição NF- κ B. (DAMPs: *danger-associated molecular patterns*; FoxO: *forkhead box protein O*; IL: interleucina; NF- κ B: *factor nuclear kappa B*; PAMPs: *pathogen-associated molecular patterns*; SIRT-1: *sirtuin-1*; TNF- α : *tumor necrosis factor*;))

5.3.1.2. Stress oxidativo

O stress oxidativo traduz a acumulação de espécies reativas de oxigénio, seja por um excesso de produção, que não é processado, ou por uma menor disponibilidade de antioxidantes, conduzindo a uma disrupção da sinalização *redox* e do controlo de lesão molecular (17).

As espécies reativas de oxigénio são produzidas de forma fisiológica cumprindo diversas funções como transdução de sinal, transcrição de genes, resposta imunitária, controlo do ciclo celular com indução de apoptose, adaptação ao exercício físico, entre outras. Como tal, o equilíbrio entre espécies oxidativas e antioxidantes é fundamental para o correto funcionamento, crescimento, adaptação e regulação biológica (23).

Existem várias fontes de ROS, sendo a maioria das ROS intracelulares produzidos na mitocôndria, pelo que a sua disfunção pode levar a um aumento significativo destas espécies. Existem outros mecanismos que também contribuem para a formação destas moléculas como a NADPH oxidase (NOX), a ativação do sistema imune, a xantina oxidase (XO), o metabolismo do ácido araquidónico (AA), entre outros. As principais espécies produzidas são o anião superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e o peróxido de hidrogénio (H_2O_2). A disrupção do equilíbrio *redox* pode surgir em condições fisiopatológicas como inflamação, exercício físico intenso ou no envelhecimento. Esta acumulação de ROS resulta em stress oxidativo, que causa lesão dos componentes primários celulares nomeadamente lípidos, proteínas e ADN. A acumulação de ADN lesado pode contribuir para o processo oncogénico. Assim como a produção excessiva de ROS, associada à ativação do NF- κ B, pode promover a exacerbação da resposta inflamatória, o que pode estar associado a doenças inflamatórias crónicas (24).

Os antioxidantes apresentam um papel fundamental no combate ao stress oxidativo. Da panóplia de antioxidantes endógenos podemos destacar a superóxido dismutase (SOD), a qual catalisa a conversão de $O_2^{\cdot-}$ em H_2O_2 , a glutatona peroxidase (GPX) e a catalase que catalisam a decomposição de H_2O_2 em H_2O e O_2 . Entre os antioxidantes exógenos a vitamina A, C, E, melatonina e polifenóis contribuem para a manutenção de níveis normais de ROS (25).

O processo de envelhecimento está associado ao aumento da formação de ROS e a uma diminuição das defesas antioxidantes. Assim, pode ser considerado que existe um efeito sinérgico entre o *inflammaging* e a produção de ROS, e a sua contribuição para as doenças crónicas. Um bom exemplo são as doenças neurodegenerativas nas quais, com o envelhecimento, existe um aumento significativo do stress oxidativo no sistema nervoso

levando a uma redução da capacidade regenerativa e a um declínio funcional, como será abordado mais à frente (24,26).

5.3.1.3. Disfunção mitocondrial

A mitocôndria é o local preferencial de diferentes processos metabólicos importantes, como a β -oxidação de ácidos gordos, ciclo de Krebs, produção de ROS, sendo responsável pela produção de cerca de 90% da energia celular (17).

A disfunção mitocondrial é considerada um possível sinal de envelhecimento, caracteriza-se por diminuição da função, desorganização estrutural e aumento de mutações no ADN mitocondrial. Estas alterações, comuns nos tecidos senescentes, estão associadas a patologias crônicas no idoso (9).

A teoria dos radicais livres mitocondriais de publicada em 1965, propunha que com o envelhecimento advinha disfunção mitocondrial, aumento da produção de ROS e consequentemente deterioração mitocondrial e lesão celular (27). O que verificamos, com o aumento do stress celular e dano presente em células senescentes, é um aumento do número de mitocôndrias disfuncionais, com consequente aumento da síntese de ROS e diminuição da síntese de ATP. Isto acontece devido à lesão do ADN por modificações na transcrição, bloqueio da replicação, rearranjo de cromossomas e quebras das cadeias de ADN. Estas alterações são ainda mais evidentes quando as ROS ultrapassam um determinado nível quantitativo adequado (7,17).

Com o aumento da idade existe um o declínio da integridade mitocondrial e da biogénese, por alterações na dinâmica da mitocôndria e inibição da mitofagia, diminuindo a remoção das mitocôndrias disfuncionais. Vários mecanismos parecem estar associados e culminam no aumento da predisposição para a permeabilização na presença de stress, resultado em respostas inflamatórias mediadas por ROS. Consequentemente uma biogénese diminuída e uma *clearance* reduzida resulta na combinação de maior lesão e menor renovação mitocondrial, o que acelera o processo de envelhecimento (1,7).

Num estudo, em que foram usadas concentrações nanomolares de rapamicina, verificou-se uma diminuição das ROS mitocondriais através da ativação da autofagia, que conduziu a um aumento da homeostasia mitocondrial por aumento da replicação, atraso da senescência celular e proteção da célula contra o stress mitocondrial (10).

Para além de fármacos, o exercício físico, principalmente treino de resistência, e a restrição calórica demonstraram promover a longevidade, pela sua capacidade de impedir a degeneração mitocondrial através do processo de autofagia (1).

5.3.1.4. Autofagia

A autofagia consiste no processo celular através do qual os resíduos celulares, como proteínas modificadas, agregados proteicos, organelos lesados são removidos da célula. Trata-se de um processo regulado com rigor e que desempenha um papel no desenvolvimento e na manutenção do equilíbrio entre síntese, degradação e reciclagem subsequente dos produtos celulares, fundamental na manutenção da homeostasia celular (15).

Existem 2 mecanismos de degradação celular, o sistema ubiquitina-proteossoma que degrada proteínas alteradas, e o sistema de autofagia que degrada os componentes citosólicos, incluindo grandes agregados proteicos e organelos como mitocôndrias, peroxissomas. São formados autofagossomas que se fundem com os lisossomas digerindo o seu conteúdo através das hidrolases lisossomais. Estes sistemas são estimulados em resposta a sinais de stress intra e extracelulares, incluindo o stress oxidativo. Com o envelhecimento e as doenças crónicas que o acompanham, há um redução gradual dos mecanismos de reparação, conduzindo a uma acumulação de moléculas danificadas (proteínas, ADN, lípidos), contribuindo para o declínio funcional (15).

Um agente regulador deste processo é mTOR (*mammalian target of rapamycin*), sensível a sinais como nutrientes, hormonas, fatores de crescimento ou agentes agressores. A sua ativação aumenta a síntese proteica e inibe a autofagia (28,29). Alguns estudos reportam o aumento da sua atividade no envelhecimento, estando associado ao aumento de células senescentes e a doenças associadas, como a doença Alzheimer e a diabetes (9). Em estudos, com leveduras e ratos, verificou-se uma supressão da senescência celular, através da administração de rapamicina, a qual inibe o agente mTOR (30).

Outro agente conhecido é a AMPK (*AMP-activated protein kinase*). Elevados níveis de AMP (adenosina monofostato) por depleção de ATP (adenosina trifosfato) ativam o sensor da energia metabólica AMPK, que estimula a adaptação ao stress metabólico pela ativação da biogénese mitocondrial e processos catabólicos como a autofagia e oxidação de ácidos gordos (31). Deste modo, a AMPK tem um papel anti-inflamatório, pois ao ativar a autofagia, promove a digestão de DAMPs e previne a ativação do inflamassoma, diminuindo a ativação da cascata inflamatória (15).

Outro promotor da autofagia são as sirtuínas, nomeadamente a SIRT1, uma desacetilase dependente de NAD⁺ que, para além de inibir o mTOR, modela outras proteínas importantes no envelhecimento e diminui a resposta inflamatória pela sua ação inibitória no fator NF-κB (8).

Estes fatores reguladores são possíveis alvos terapêuticos pois, como foi exposto anteriormente, a maquinaria autofágica parece ser necessária para a promoção de um envelhecimento saudável. De encontro a este conceito está o possível benefício da rapamicina (32).

5.3.1.5. Senescência celular e Imunossenescência

A senescência celular pode ser definida como a interrupção do ciclo celular. Este fenómeno está associado a diversos estímulos como atrito/encurtamento dos telómeros, lesões ADN, ROS, entre outras causas de stress metabólico (33).

As células senescentes, com o tempo, desenvolvem um fenótipo complexo, que por um lado é benéfico, pois tem função de supressor tumoral (via p16^{INK4a}/retinoblastoma e/ou p53/p21) e de reparação tecidual, por outro é deletério, com acumulação de danos e envelhecimento, afetando a homeostasia do organismo. Este fenótipo conhecido por SASP (*senescence associated secretory phenotype*) está associado a secreção de fatores de crescimento, citocinas pró-inflamatórias (p.e. IL-6, IL-8), proteases e outras proteínas. Estas diferentes funções foram testadas em laboratório de modo a que se compreendesse estes efeitos tão diferentes. Inicialmente, quando expostas a vários estímulos as células rapidamente interrompem o ciclo celular e tornam-se senescentes, impedindo a evolução de células possivelmente oncogénicas. Ao adquirirem este novo fenótipo, segregam citocinas pró-inflamatórias, como a IL1-α, que vão atuar ativando o NF-κB e outras vias de sinalização, reforçando a paragem do ciclo celular, por um lado, e por outro contribuindo para a reparação celular das células vizinhas. Com o envelhecimento, a *clearance* das células senescente não se mostra tão eficaz, possivelmente por um excesso de produção e/ou um sistema imune que não consegue dar resposta, pelo que há acumulação destas, comprometendo o seu funcionamento e causando efeitos nefastos a nível celular e sistémico (16).

Assim, no envelhecimento, a menor eficiência do sistema imune, a menor capacidade de regeneração e reparação celular e o aumento dos danos celulares, levam a uma senescência celular. Por conseguinte, há uma deterioração tecidual (por acumulação e multiplicação de células senescentes, perda do potencial regenerativo e degradação da matriz extracelular), uma hiperproliferação ou mesmo estímulo de células danificadas

(paradoxalmente por componentes dos SASP como fatores de crescimento) potencialmente oncogénico e surgimento do *inflammaging* (por citocinas e quimiocinas segregadas pelos SASP). Assim podemos considerar que a senescência celular é um mecanismo comum ao envelhecimento, a doenças crónicas associadas a este e ao *inflammaging* (33).

Relativamente ao termo imunossenescência, este traduz um declínio da função imune, especialmente do sistema imune adaptativo, em paralelo com o desenvolvimento de um estado pró-inflamatório de baixo grau, a grande mudança no sistema adaptativo relaciona-se com os linfócitos T. Trata-se de um processo multifatorial no qual genética, nutrição, exercício físico, sexo e exposição prévia a microrganismos são fatores que influenciam.

A desregulação imune associada ao envelhecimento pode ir além de uma proteção inadequada contra agentes patogénicos. Uma das suas maiores contribuições é a instalação e manutenção de um estado pro-inflamatório de baixo grau, ao qual as células T CD4⁺ se associam (20). O sistema imune inato tem como função o reconhecimento e reação na presença de PAMPs e DAMPs, através de recetores específicos PRRs, que desempenham um papel fundamental na eliminação do agressor. As principais características associadas ao envelhecimento, no que diz respeito ao sistema imune inato, são o estímulo inflamatório constante, a um nível basal, e a menor capacidade de resposta a novos antigénios com uma paresia imune (14). Relativamente ao sistema imune adaptativo, as grandes alterações características são a diminuição das células T *naive*, o que conduz a uma redução do repertório dos TCR (*T cell receptor*) e o aumento das células T de memória criadas por diferentes agressores (este aumento das células de memória pode ser vantajoso para o organismo, pois assegura a sobrevivência contra a agressão por agentes patogénicos). A involução do timo na puberdade, o stress agudo e crónico provocado por antigénios durante a vida e o declínio da resposta das células hematopoiéticas, podem ser considerados a base das mudanças no sistema imune adaptativo com o envelhecimento (6,34). Em consequência é despoletada uma resposta imune inadequada pelo reconhecimento de novos antigénios, mesmo em vacinas. Assim, condiciona uma maior suscetibilidade a infeções e ao desenvolvimento de doenças crónicas associadas ao envelhecimento, incluindo cancro (14).

Outro impacto negativo no bem-estar dos idosos está relacionado com uma menor capacidade de regeneração e reparação tecidular. Quando existe dano tecidular, a cascata inflamatória tem início, macrófagos especializados removem os resíduos e através de fatores solúveis como IL-10, IL-4, TGF- β e do estímulo de células estaminais, dá-se a reparação tecidular. Assim, podemos equacionar a possibilidade de que uma imunidade comprometida, não só reduz a defesa contra microrganismos patogénicos e a vigilância de possíveis células

oncogénicas, como contribui para o desenvolvimento de doenças degenerativas por menor eficácia na reparação dos tecidos (20).

5.3.1.6. Tecido adiposo

O tecido adiposo é um órgão complexo que inclui vários tipos de células com diversas funções, desde armazenamento de energia, regulação metabólica a função neuroendócrina e imune. Distúrbios deste tecido, como na obesidade ou na lipodistrofia, causam alterações na sua distribuição e função, afetando a expressão de citocinas, quimiocinas e hormonas (p.e. leptina), o armazenamento de lípidos e a composição da população de células imunitárias presente no tecido adiposo (35).

A obesidade, principalmente a obesidade central, parece estar fortemente associada a um estado pró-inflamatório, no qual os adipócitos hipertrofiados e o compartimento do tecido adiposo, também composto por células imunes, contribuem para o aumento dos níveis circulatórios de citocinas pró-inflamatórias (2,35).

O tecido adiposo parece estar associado à designada “metainflamação”, um estado inflamatório de baixo grau, no qual os adipócitos sofrem hipertrofia, hiperplasia e apoptose, libertando os seus resíduos, DAMPs, para o espaço extracelular, como ácidos gordos livres, glicose, ATP, ceramidas e colesterol. Tudo isto ativa os macrófagos, que expressam TLRs e NLRs, e o inflamassoma, iniciando a resposta inflamatória do tecido adiposo, que conduz ao recrutamento de monócitos e à polarização dos macrófagos para o fenótipo M1 (pró-inflamatório) (36). Para além disso, em ratos, foi demonstrado que a obesidade causa um aumento do stress no retículo endoplasmático por acumulação de *unfolded proteins*, o que conduziu à ativação da via mTOR, inativação da AMPK e das sirtuínas, inibindo assim a autofagia e desencadeando um processo inflamatório (37).

As adipocinas constituem o conjunto de citocinas e hormonas que regulam a resposta inflamatória. Em elevadas quantidades contribuem para o estabelecimento de inflamação crónica, que é um pré-requisito para a instalação de resistência a insulina e o possível desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (38).

O tecido adiposo dos indivíduos magros segrega, preferencialmente, adipocinas anti-inflamatórias como a adiponectina, que estimula TGF- β , IL-10, IL-4, IL-13, IL-1Ra (recetor antagonista da IL-1), e a apelina, ambas medeiam funções fisiológicas. Em contraste, o tecido adiposo de indivíduos obesos segrega citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6, leptina, visfatina, resistina e angiotensina II. Na presença de doenças metabólicas, as adipocinas

modulam a resistência da insulina seja diretamente, ao afetar a via de sinalização da insulina, seja indiretamente através do estímulo de vias inflamatórias, conduzindo a distúrbios da sensibilidade da insulina (35).

O tecido adiposo branco é majoritariamente infiltrado, não só por macrófagos, neutrófilos, células T, como também por células B e mastócitos. A composição celular deste tecido é dinâmica e regulada por estímulos agudos e crônicos, incluído a dieta, peso e jejum. Alterações sistêmicas dos marcadores inflamatórios são verificadas, seja no aumento do número de leucócitos por aumento dos neutrófilos, seja no aumento de fatores solúveis como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e PCR (36).

Com o envelhecimento a percentagem de massa gorda, logo de tecido adiposo, aumenta. Para além disso, existe uma redistribuição desta gordura, depositando-se preferencialmente a nível visceral e não a nível subcutâneo, sendo um componente crucial na síndrome metabólica. Assim, estas alterações associadas ao *inflammageing* e ao desenvolvimento de resistência à insulina são um fator de risco adicional para o surgimento de patologias (36).

5.3.1.7. Microbiota intestinal

A microbiota intestinal corresponde ao conjunto de microrganismos, na sua maioria bactérias, que existem no intestino. Cerca de 90% da microbiota são *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, havendo uma diversidade interindividual na sua composição e algumas mudanças ao longo da vida de um indivíduo. Contudo, a sua composição mantém-se relativamente estável ao longo dos anos, sendo influenciada pela dieta, ambiente e estado de saúde do hospedeiro (39).

O declínio das bactérias comensais do intestino é importante, pois desempenham um papel fundamental no combate à expansão de microrganismos patogénicos, ao mesmo tempo que mantêm a integridade da barreira intestinal através de produtos fermentados, da produção de muco e metabolitos lipídicos como os ácidos gordos de cadeia curta (butirato, propionato) (2).

Vários processos fisiológicos e metabólicos parecem ser influenciados pelo microbioma, como a maturação da resposta imune durante o desenvolvimento, a qual contribui para a homeostasia a longo prazo. Uma microbiota saudável parece desempenhar um papel fundamental no controlo do metabolismo, na resistência contra infeções e na inflamação, prevenindo reações autoimunes, neoplasias e regulando também o eixo intestino-

cérebro, o qual conecta a microbiota intestinal ao sistema nervoso central via neurónios, hormonas e citocinas (3).

Alterações na fisiologia do trato gastrointestinal como alterações da motilidade, hipocloridria, degeneração do sistema nervoso entérico têm um profundo impacto na diversidade, composição e funcionalidade da microbiota intestinal. Assim, estas alterações associadas ao avançar da idade, podem surgir, em particular, por causa de um declínio da função imune. Este declínio deve-se à estimulação crónica e imunossenescência, proporcionando um estado pró-inflamatório que acompanha diversas doenças intestinais crónicas, como colite por *Clostridium difficile*, ou não intestinais como aterosclerose, caquexia, síndrome de fragilidade, cancro, síndrome metabólica, diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças neurodegenerativas (40).

Em alguns estudos foram detetadas variações na composição da microbiota associadas ao envelhecimento, incluindo declínio da diversidade, com diminuição das bactérias sacarolíticas (responsáveis pela fermentação) e aumento das bactérias proteolíticas (que levam a putrefação e consequente produção de metabolitos nocivos), ou seja, diminuição das bactérias benéficas dominantes e proliferação das bactérias subdominantes, as quais anteriormente poderiam ser simbióticas e que agora se podem tornar patogénicas (3,40).

Este desequilíbrio da microbiota intestinal pode ser designado por disbiose e pode ser considerado mais um marcador do envelhecimento.

O aumento da permeabilidade intestinal e o *inflammageing* têm sido associados à disbiose, funcionando como fatores que contribuem para fragilização do hospedeiro. A microbiota intestinal tem a capacidade de influenciar a proliferação de células estaminais do trato intestinal, com a disbiose e o envelhecimento esta proliferação de células estaminais intestinais pode estar diminuída, conduzindo a disfunção metabólica, displasia epitelial e disfunção da barreira intestinal, condicionando uma maior mortalidade. A disrupção da barreira epitelial pode resultar de inflamação e da ativação patológica do sistema imune, *inflammageing*. A microbiota regula a inflamação através da produção de butirato, um ácido gordo de cadeia curta, que é benéfico para a estrutura e funcionamento intestinal, especialmente por limitar a inflamação. Nas doenças inflamatórias intestinais verifica-se um nível reduzido deste composto. A atividade anti-inflamatória do butirato reside na supressão do NF- κ B, na ativação do STAT1 e na indução da regulação da diferenciação das células T (41). O aumento da permeabilidade permite que bactérias e os seus metabolitos, PAMPs e DAMPs, entrem na circulação sistémica. Estes fatores contribuem para o estímulo contínuo do estado inflamatório crónico.

Em estudos animais, como na *Drosophila*, sugere-se que a disbiose intestinal está por detrás da displasia epitelial que surge com o envelhecimento, por influência da desregulação da proliferação das células estaminais intestinais e pela perda da permeabilidade seletiva da barreira intestinal que conduz a uma maior propensão para infeção e mortalidade. A disbiose intestinal, provavelmente pelo maior influxo de microrganismos, é intensa o suficiente para iniciar uma resposta imune inata. Também nos ratos, com a transferência de microbiota intestinal de rato mais velhos para mais jovens, *germ-free*, verifica-se uma resposta imunitária semelhante ao *inflammaging* (42,43). Estes resultados indicam que uma elevada resposta imunitária causada pela disbiose, durante o envelhecimento, pode conduzir a uma inflamação crónica e mais tarde a displasia intestinal.

A disbiose parece ser mais severa em doenças cuja prevalência aumenta com a idade, como obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2, estando também muito associada ao aumento da fragilidade (2,44).

De acordo com o conceito de que alterações na microbiota intestinal podem afetar a qualidade do envelhecimento, podemos pensar em algumas estratégias modeladoras, como a restrição calórica que pelo seu impacto na microbiota, diminui a inflamação e melhora a integridade da barreira intestinal. A toma de probióticos, prebióticos ou de ambos pode contribuir para uma microbiota mais saudável, porém não existem estudos que comprovem a verdadeira eficácia (2).

5.3.2. Doenças inflamatórias crónicas associadas ao envelhecimento

O *inflammaging* é um fator de risco significativo para uma maior mortalidade e morbidade na população idosa, grande parte das doenças associadas ao envelhecimento apresentam uma patogénese inflamatória (19). Nesta parte da revisão será sumariado o contributo da inflamação, mais propriamente de uma inflamação não regulada, para o surgimento de várias doenças crónicas.

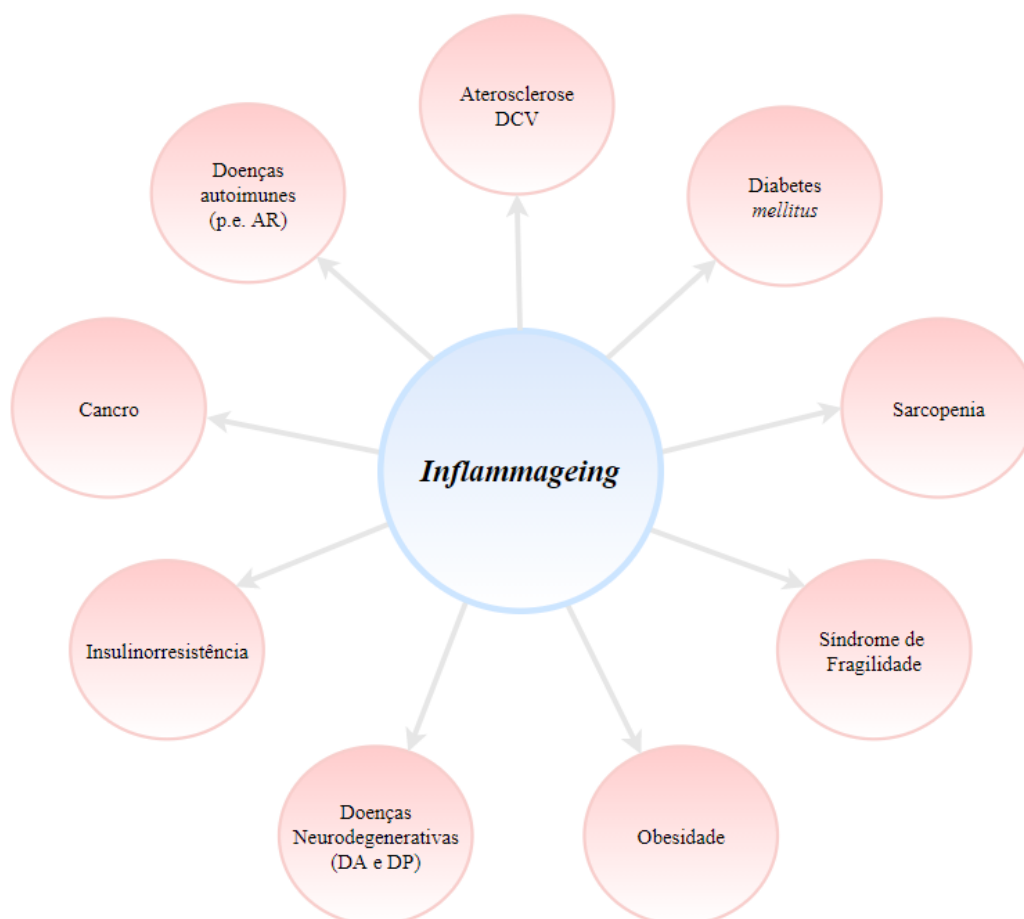


Figura 2: Representação esquemática da relação entre o *inflammageing* e doenças inflamatórias crônicas associadas ao envelhecimento. (AR: artrite reumatoide; DA: doença de Alzheimer; DCV: doenças cardiovasculares; DP: doença de Parkinson)

5.3.2.1. Aterosclerose/DCV

Uma das causas mais importantes de mortalidade nos idosos são as doenças cardiovasculares, na sua maioria por consequência do processo aterosclerótico que se desenvolve ao longo da vida. Apesar de ter início de forma precoce, a aterosclerose manifesta-se mais tardiamente, principalmente através de doença coronária, de AVC (acidente vascular cerebral) e de doença arterial periférica (18). Trata-se de uma doença inflamatória crônica associada a elevada mortalidade, morbidade e perda de função (24).

Vários fatores de risco estão associados à doença cardiovascular, entre eles os não modificáveis como idade, sexo e história familiar, e os modificáveis que incluem tabagismo, alcoolismo, sedentarismo, excesso de peso, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*,

dislipidemia, entre outros. Sendo estes muito prevalentes na nossa população, principalmente nos mais velhos (45).

Os distúrbios do metabolismo lipídico e a inflamação local parecem ser os mecanismos responsáveis pelo processo de aterosclerose. Os fatores desencadeantes despoletam uma reação inflamatória que envolve o sistema imune inato, o sistema imune adaptativo e as células endoteliais. A ativação endotelial é seguida da acumulação e sequestro de LDL (*low density lipoprotein*) na camada íntima das artérias. Estas lipoproteínas são modificadas por vários mecanismos, como oxidação pelas ROS e clivagem enzimática, transformando-as em partículas pró-inflamatórias. Estas LDL modificadas, cristais de colesterol e DAMPs estimulam as células endoteliais a produzir moléculas de adesão levando à adesão e recrutamento de monócitos na parede vascular, na qual se diferenciam em macrófagos que fagocitam as LDL modificadas e formam as células espumosas (*foam cells*). Para além disso, são libertadas citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-18, que são quimiotáticas para outras células inflamatórias como células T e B. Estas células e detritos acumulam-se, associados ao ambiente inflamatório forma-se uma placa de ateroma (2,46).

Assim, após décadas de processo aterosclerótico, com um contínuo estímulo imunitário e metabólico, verifica-se uma apoptose massiva e acumulação de células com características senescentes, o que sustenta um estado pró-inflamatório que leva à formação de um núcleo necrótico e conseqüente fragilidade e instabilidade da placa, podendo resultar na formação de um trombo e em eventos vasculares agudos (2).

A inflamação, induzida pelos vários fatores, desempenha um papel essencial no desenvolvimento de aterosclerose, no entanto isto não está associado ao envelhecimento, pois também acontece em indivíduos mais jovens. No entanto, as manifestações clínicas e complicações do processo aterosclerótico são mais exuberantes e frequentes nos idosos (18).

A senescência celular é um fenómeno no qual as células interrompem o ciclo celular em resposta a agentes agressores. A senescência associada ao envelhecimento pode levar ao aumento da expressão de genes pró-inflamatórios, o que está associado a um estado inflamatório crónico. Vários são os mecanismos associados, nomeadamente encurtamento dos telómeros, acumulação de células disfuncionais, proliferação das células do musculo liso vascular que conduzem a um *remodeling* vascular e calcificação. O fator de transcrição NF- κ B também parece estar envolvido, pois pela sua ativação, em conseqüência de diversos estímulos, contribui para a disfunção vascular e dilatação patológica dos vasos (24,47).

Também a imunossenescência, que se caracteriza por um declínio da função imune associado ao envelhecimento, é considerado um fator de risco adicional para doença cardiovascular, contribuindo também para o *inflammaging*, seja por macrófagos

senescentes, que têm sido associados à formação de placas ateroscleróticas, seja pelo o aumento das ROS, que contribuem para um maior estímulo do sistema imune inato, o que leva a uma maior incidência de inflamação crônica e indução de aterosclerose (24).

O inflamassoma, um componente do sistema imune inato e um regulador importante da resposta inflamatória, é ativado pelos cristais de colesterol, LDL oxidado e DAMPs, o que leva à produção de IL-1 β e IL-18 (48). Esta via de sinalização, pela sua influência na indução e manutenção de um estado inflamatório, pode ser considerada um potencial alvo terapêutico, como foi demonstrado num estudo com a administração de *canakinumab*, um anticorpo monoclonal, que demonstrou diminuir a recorrência de eventos cardiovasculares, independentemente da diminuição do LDL (15,47).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade na nossa população, a descoberta dos múltiplos mecanismos subjacentes, para os quais a inflamação desempenha um papel chave, é um passo muito importante na prevenção e tratamento da mesma.

5.3.2.2. Diabetes *mellitus* tipo 2

A diabetes *mellitus* caracteriza-se por um estado de hiperglicemia que resulta da diminuição da secreção de insulina, das alterações da sua ação ao nível dos tecidos periféricos ou de ambas. A hiperglicemia crônica, presente na diabetes, está associada a lesão e disfunção de diferentes órgãos, sendo responsável por complicações oftalmológicas, cardiovasculares, renais e neurológicas. A diabetes *mellitus* tipo 2 é um dos tipos de diabetes mais prevalentes, caracteriza-se pela combinação de resistência à insulina e de uma resposta compensatória inadequada. O grau de hiperglicemia é suficiente para causar alterações funcionais e patológicas em vários tecidos, mas os doentes podem permanecer assintomáticos durante longos períodos de tempo (49).

A diabetes *mellitus* tipo 2 é um fator de risco importante para doença cardiovascular, tanto a mortalidade como o efeito da diabetes no risco de DCV aumenta significativamente nos idosos.

Vários fatores estão associados ao desenvolvimento desta doença, obesidade, sedentarismo, desequilíbrios hormonais, envelhecimento e mesmo a componente genética contribui para um maior risco de resistência à insulina (24).

Segundo vários estudos, a inflamação crônica de baixo grau resultante da ativação do sistema imune inato desempenha um papel fundamental na patogénese da diabetes *mellitus* tipo 2 e no surgimento das suas complicações *major*. A ativação do inflamassoma (NLRP3),

o aumento do stress oxidativo, a ativação do NF-kB com produção de citocinas pró-inflamatórias e a expressão de TLR são apontados como mecanismos subjacentes a hiperglicemias induzidas pela inflamação (50).

O aumento das citocinas inflamatórias está associado a uma menor sensibilidade à insulina. Para tal contribuem níveis elevados de lípidos, ácidos gordos livres, glicose, ROS e células imunitárias como neutrófilos, macrófagos, células B e T que infiltram os tecidos causando a ativação crónica dos SASP e a produção de moléculas inflamatórias (também por ativação da via do NLRP3) como TNF- α , IL-1 β , IL-6, estabelecendo assim um estado inflamatório crónico (51).

Em doentes com diabetes não controlada, as flutuações glicémicas são características, apresentando efeitos mais nefastos para as células endoteliais que a hiperglicemia crónica, cursando com disfunção celular e maior produção de ROS. O stress oxidativo para além de contribuir para o *inflammageing*, contribui para a lesão das células β pancreáticas e para a diminuição da sensibilidade à insulina. Em casos mais avançados os níveis de antioxidantes encontram-se diminuídos, incluindo a vitamina E e a enzima superóxido dismutase (SOD), condicionando uma maior suscetibilidade aos efeitos oxidantes (24).

Várias terapêuticas têm sido sugeridas para abordar tanto a diabetes *mellitus* como o *inflammageing*, nomeadamente administração de metformina, restrição calórica e prática de exercício físico adequado, que serão abordados posteriormente.

5.3.2.3. Obesidade

Atualmente a obesidade é um grande problema de saúde pública, com uma prevalência crescente nos últimos anos. Para além disso, está associada a doenças crónicas como diabetes *mellitus* tipo 2, cancro, demência e doenças cardiovasculares (51). Define-se por um IMC superior ou igual a 30 e caracteriza-se por uma ativação crónica do sistema imune inato (36).

A etiologia da obesidade é complexa e multifatorial, incluindo fatores genéticos, ambientais, socioeconómicos, aporte nutricional e atividade física. Vários fatores inflamatórios têm sido associados tanto à obesidade como ao maior risco de complicações, o que sugere que a inflamação possa ser um fator modificável (52).

A obesidade só por si consegue induzir stress oxidativo através de vários mecanismos, como a produção de superóxido pelas NADPH oxidases, fosforilação oxidativa, auto-oxidação

de gliceraldeído, ativação da PCR, entre outros. Para além destes mecanismo, também fatores como hiperleptinémia, baixos níveis de antioxidantes, inflamação crónica e produção de ROS pós-prandiais contribuem para o stress oxidativo (53).

O tecido adiposo apresenta modificações ao longo do tempo, associadas à senescência celular, como por exemplo uma menor eliminação dos ácidos gordos lipotóxicos e maior secreção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, por ativação do sistema imunitário (36). Estes ácidos gordos lipotóxicos causam disfunção mitocondrial com aumento da produção de ROS, menor biogénese, distúrbios na autofagia/mitofagia, menor oxidação de ácidos gordos e lipólise. Também a produção ectópica de ácidos gordos livres ativa o inflamassoma NLRP3 para a produção de IL-1 β e IL-18, promovendo o estado inflamatório e a insulinoresistência (54).

Em indivíduos obesos verifica-se uma menor diversidade a nível da microbiota intestinal, um maior número de microrganismos promotores de inflamação e de aumento de peso, quando comparados com indivíduos normoponderais (51,54). A disbiose parece estar mais associada a idosos com patologias prevalentes, como a obesidade e diabetes tipo 2 (2).

O envelhecimento caracteriza-se por uma diminuição significativa da massa muscular e aumento da massa gorda, com uma distribuição predominantemente visceral, a qual está associada a um maior risco cardiovascular e a um perfil de síndrome metabólica, por exemplo pelo aumento do perímetro abdominal (36).

A obesidade representa um fator de risco adicional para os idosos, nos quais a prevalência de doenças crónicas e de complicações já é elevada. A resistência à insulina e a diabetes tipo 2 apresentam uma relação significativa com a obesidade e com a síndrome metabólica, a qual representa um grupo de fatores de risco para eventos cardiovasculares *major* (doença coronária e AVC) (51).

Assim, nestes indivíduos, os níveis elevados de adipocinas pró-inflamatórias parecem contribuir para o desenvolvimento de *inflammaging* (18).

Estratégias para perda de peso através de um menor aporte calóricos ou cirurgia bariátrica, em casos seleccionados, estão associados a menores níveis de inflamação, por menor expressão de genes inflamatórios presentes no tecido adiposo e por menor ativação do inflamassoma NLRP3. A combinação de dieta e exercício físico melhora o estado funcional e o risco cardiovascular (55).

5.3.2.4. Neuroinflamação e doença de Alzheimer

O sistema nervoso central e o sistema imune interagem através de múltiplos mecanismos.

A neuroinflamação, na qual as células da microglia e astrócitos desempenham um papel fundamental, tem origem na ativação do sistema imune inato no cérebro, seja de forma direta ou indireta pelo aumento da permeabilidade vascular a mediadores e células periféricas, seja pela produção de proteína beta amiloide. (18) A ativação da microglia e astrócitos, mediadores primários da neuroinflamação, promove a modificação da sua morfologia e função pelo reconhecimento de DAMPs e PAMPs através de PRRs, produzindo citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α que contribuem para a disfunção e morte neuronal (15). Para além disso, a formação de óxido nítrico (NO), pela microglia, através do estímulo da iNOS (sintetase do óxido nítrico) e de ROS pela NADPH oxidase, associados à disfunção mitocondrial conduzem a níveis elevados de stress oxidativo (56).

A exposição crónica a mediadores inflamatórios pode comprometer a barreira hematoencefálica, permitindo a passagem de células imunitárias e citocinas pró-inflamatórias para o cérebro. A imunossenescência e o *inflammaging* podem contribuir para a neuroinflamação através da modulação das células da microglia, tornando-as mais sensíveis à inflamação, promovendo-a. Estas modificações podem conduzir à perda da função neuroprotetora da microglia, contribuir para a disfunção neural e consequente lesão do tecido cerebral, com complicações neurocomportamentais associadas (57–59).

O envelhecimento e o stress também afetam o sistema neuroendócrino, ativando o eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal com a segregação de CRH (*corticotrophin releasing hormone*) no hipotálamo, que promove a produção de ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*) na hipófise anterior e por fim cortisol na suprarrenal. O cortisol afeta o sistema imunitário pela regulação da expressão de citocinas, quimiocinas e células de adesão, afetando a migração, maturação e diferenciação celular. O cortisol apresenta um efeito nefasto nas células do hipocampo diminuindo a neurogénese, a potenciação da memória a longo prazo, culminando numa menor plasticidade sináptica. Associadamente, o estado de neuroinflamação apresenta baixos níveis de neurotrofinas e consequentemente menor neuroplasticidade (59).

O envelhecimento e neurodegeneração são caracterizados pela desregulação das interações sinápticas resultando em disfunção, perda neuronal, aumento significativo do stress oxidativo no sistema nervoso central e uma microglia mais reativa, o que conduz a uma menor capacidade regenerativa e funcional dos neurónios, e a um estado pró-inflamatório (5,59).

A inflamação tem sido associada de forma veemente ao desenvolvimento de patologias neurodegenerativas (15).

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença crónica neurodegenerativa e a principal causa de demência (60). Para além dos defeitos genéticos já conhecidos, como a mutação no gene APP (*amyloid precursor protein*), o envelhecimento representa um fator de risco adicional para o desenvolvimento desta doença. No entanto, os mecanismos subjacentes à doença de Alzheimer ainda não estão bem esclarecidos. O processo neurodegenerativo tem início décadas antes das suas manifestações clínicas, pois o cérebro tem uma grande capacidade de reorganização e compensação (através do recrutamento de circuitos neuronais adicionais), pelo que pode ocorrer uma grande neurodegeneração sem evidência clínica precoce (5,18). Esta patologia caracteriza-se primariamente por perda de memória, declínio cognitivo, alterações comportamentais e neuropsiquiátricas, causadas pela progressão da neurodegeneração (58). A sua patogénese, dentro do que conhecemos, está associada a uma deposição intracelular de tranças neurofibrilares de proteína Tau e acumulação extracelular de placas de senis de proteína beta amiloide. O stress oxidativo parece contribuir para a acumulação desta proteína e para a hiperfosforilação da proteína Tau, pela ativação da via JNK/p38 MAPK. A proteína beta amiloide parece desencadear a libertação de citocinas pró-inflamatórias pela ativação dos TLRs e de outras proteínas inflamatórias como clusterina (CLU) e apolipoproteína E (24,25). A ativação da microglia, nesta patologia, tem efeitos negativos e positivos na sua patogénese, por um lado promove a produção de citocinas pró-inflamatórias que atuam diretamente nos neurónios colinérgicos e induzem a sua apoptose, por outro produzem enzimas proteolíticas como metaloproteínas que degradam beta amiloide (58).

Também a via de sinalização NF- κ B, para além da indução de citocinas pró-inflamatórias e stress oxidativo, associa-se a uma ativação exacerbada da microglia e a uma reduzida expressão de SIRT1. A SIRT1, como foi referido anteriormente, desempenha função antioxidante inibindo a via de sinalização do NF- κ B e promovendo a autofagia. Esta enzima parece ter um papel importante na manutenção de uma função neuronal normal, inibindo a formação de beta amiloide, no entanto os seus níveis estão reduzidos nos indivíduos idosos (24).

A desregulação da autofagia tem sido considerada muito relevante nas doenças neurodegenerativas, principalmente na DA, doença na qual os autofagolisossomas, que transportam a proteína beta amiloide com objetivo de a eliminar, são disfuncionais o que propicia a acumulação desta proteína tóxica para os neurónios (15).

Assim podemos deduzir que o *inflammaging*, através de múltiplos mecanismos, parece ser um fator despoletante e exacerbante no desenvolvimento da doença de Alzheimer. No entanto, mesmo em indivíduos idosos sem disfunção neurológica verifica-se um aumento progressivo da neuroinflamação, que se caracteriza por uma maior ativação da microglia, aumento relativo das citocinas pró-inflamatórias e decréscimo da produção de moléculas anti-inflamatórias (59).

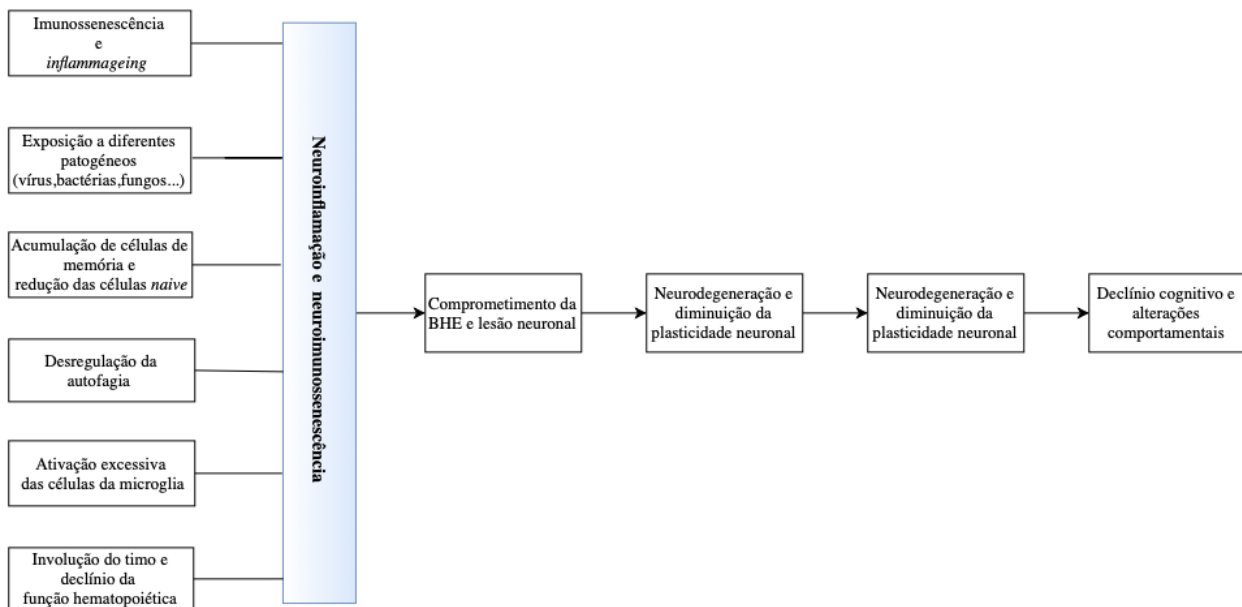


Figura 3: Representação esquemática dos fatores promotores da neuroinflamação e as suas consequências. (BHE: barreira hematoencefálica)

5.3.2.5. Cancro

Múltiplas patologias oncológicas parecem ter como fator de risco a idade, sendo mais prevalentes em indivíduos com idade avançada. Este facto pode estar associado à exposição a toxinas ambientais, a uma menor eficácia da vigilância do sistema imune e ao declínio do mecanismo de reparação do ADN. Já a inflamação parece estar envolvida em várias fases da oncogénese, seja no aumento da suscetibilidade, na iniciação, na progressão ou na disseminação, sendo uma parte essencial do microambiente tumoral. O surgimento de neoplasias malignas é um dos maiores obstáculos ao envelhecimento saudável (15).

O nosso organismo caracteriza-se por ter desenvolvido múltiplos mecanismos protetores contra células neoplásicas, os quais se mantêm ativos durante a vida. A vigilância

desempenhada pelo sistema imunitário é um dos mais importantes, rastreando e erradicando a maioria das ameaças (18).

Várias células e mediadores inflamatórios estão presentes no microambiente tumoral, os macrófagos desempenham um papel bastante relevante, contribuindo para a progressão tumoral a vários níveis: promovendo instabilidade genética, nutrindo células neoplásicas, promovendo disseminação sistêmica e modelando a atividade protetora da imunidade adaptativa. Os tumores associados a macrófagos, como o cancro inflamatório da mama, expressam moléculas promotoras dos *checkpoints* que regulam a atividade de células T (mantendo-os inativos de modo a não tentarem eliminar as células tumorais), as terapêuticas atuam nestes *checkpoints*, inibindo-os, permitindo assim a ativação das células T. O papel dos macrófagos ao nível da terapêutica é dicotómico, por um lado antagoniza o efeito antitumoral da quimioterapia (promovendo a reparação celular e promovendo a proliferação neoplasia), por outro promove o efeito antineoplásico geral (61,62).

As vias inflamatórias são imprescindíveis para a promoção e manutenção da homeostasia imunitária, no entanto, uma ativação excessiva ou desregulação pode ser patológica, como foi abordado ao longo desta revisão, permitindo o desenvolvimento de células malignas. Um estado inflamatório prolongado, seja por infeções crónicas ou uma resolução ineficaz da resposta inflamatória, promove a produção de citocinas pró-inflamatórias que podem, direta ou indiretamente, estar implicadas na oncogénese (15).

A inflamação pode facilitar a oncogénese pelo desencadeamento de mutações iniciais ou por mecanismos epigenéticos. A supressão do sistema imune inato e adaptativo, por células supressoras mieloides (*myeloid-derived suppressor cells*), ativação dos *checkpoints*, indução e recrutamento de células T reguladoras (Treg), promove a progressão e disseminação tumoral (18,61).

O inflamassoma para além de promover inflamação também induz a piroptose, uma forma de morte celular associada à inflamação. Embora tenha um papel importante na inibição das células neoplásicas, através de desencadeamento de morte celular programada, também pode iniciar e manter o processo oncogénico, dependendo do tipo e do microambiente tumoral. Por um lado, em estudos de cancro colorretal, associado a colite, parece que os componentes do inflamassoma protegem contra o desenvolvimento do tumor, por outro parecem promover a progressão tumoral no cancro da mama e da pele (63,64).

O stress oxidativo também parece estar envolvido em várias fases da oncogénese, por acumulação de mutações no ADN induzidas pelas ROS, maior produção de ROS pelas próprias células tumorais, modelação dos genes responsáveis pela apoptose, proliferação

celular e produção de fatores de transcrição, conduzindo a um efeito anti-apoptose com consequente promoção das células malignas (25). Estas células apresentam um elevado índice metabólico, requerendo grandes quantidades de energia, para tal produzem mais ROS de modo a manter as suas funções, criando assim ciclo.

Bons exemplos da relação entre inflamação crónica e o aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias são as doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerosa) que predispõe a cancro colorretal e a DPOC (doença pulmonar obstrutiva crónica) que predispõe a cancro do pulmão (61).

As alterações da microbiota intestinal, que se observam no envelhecimento, parecem ter alguma associação ao desenvolvimento de cancro, não só pelo efeito patogénico direto exercido por bactérias específicas no epitélio intestinal, como também pelo desequilíbrio inflamatório que pode causar (55). A expansão da disbiose intestinal e a libertação de metabolitos bacterianos (por uma menor integridade da barreira intestinal), contribui para um estado inflamatório crónico, *inflammageing*, que afeta de forma negativa o sistema imune e promove o declínio da autofagia de células senescentes, que acumularam mutações, contribuindo assim para a proliferação tumoral (65).

Com o envelhecimento, especialmente nas populações ocidentais, a obesidade e o excesso de peso, com aumento da gordura visceral associada a resistência à insulina, são fatores de risco para o desenvolvimento de várias patologias oncológicas, nomeadamente pancreática, prostática, colorretal, mamária (pós-menopausa), entre outras. Como foi abordado anteriormente, a obesidade está associada a um perfil inflamatório crónico, pois a exposição a um excesso de nutrientes, especialmente glicose e ácidos gordos livres, induzem a produção de ROS e citocinas inflamatórias. O estímulo de IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) e de outros secretagogos da hormona de crescimento (pela leptina), podem aumentar a proliferação celular e estimular a angiogénese, o que pode promover o desenvolvimento neoplásico. Já a adiponectina, que se encontra diminuída em doentes oncológicos, parece reduzir a expressão de moléculas de adesão, inibir o crescimento tumoral e a angiogénese, apresentando um papel protetor (53,55).

Assim, podemos deduzir que este estado inflamatório crónico característico dos mais velhos, influencia a oncogénese, também ela mais frequente nos idosos, surgindo como um denominador comum ao envelhecimento e às patologias oncológicas.

5.3.2.6. Síndrome de fragilidade

A síndrome de fragilidade caracteriza-se por alterações fisiológicas e morfológicas em múltiplos sistemas e órgãos, resultando na perda progressiva da homeostasia interna, diminuição das reservas fisiológicas, perda de função, menor resiliência, maior vulnerabilidade a agressores internos e externos (2). A sua prevalência aumenta com a idade, especialmente em indivíduos com mais de 65 anos.

Vários sistemas fisiológicos estão implicados, nomeadamente músculo-esquelético, neuroendócrino, imunitário e cardiovascular (66).

De modo a identificar indivíduos com esta síndrome desenvolveram-se critérios com o objetivo de estabelecer uma definição fenotípica de fragilidade, na qual devem constar pelo menos 3 das 5 manifestações clínicas: fraqueza muscular, perda ponderal involuntária, marcha lenta, fadiga, baixos níveis de atividade física (67). Doentes considerados frágeis estão associados a complicações perioperatórias, internamentos prolongados, perda de autonomia, institucionalização precoce e morte (33,68).

A desregulação dos sistemas multiorgânicos pode ser desencadeada ou manifestar-se por eventos agressores ou estímulos, e a sua complexidade pode ser devida à variedade desses estímulos. As suas consequências sistémicas, envolvendo múltiplos órgãos e sistemas, são muito importantes pois podem culminar numa maior vulnerabilidade e a piores resultados (66).

O sistema imune é um dos que desempenha um papel muito relevante no desenvolvimento de fragilidade. Mudanças ao nível do sistema imune inato, já descritas anteriormente, promovem um estado inflamatório de baixo grau associado ao envelhecimento, com a sua evolução a homeostasia interna vai sendo cada vez menor, contribuindo para o desenvolvimento desta síndrome (66,69).

Segundo a revisão sistemática e meta-análise de Soysal et al. (70) observou-se que o estado de fragilidade, quando comparado com o controlo, se associa a uma elevação dos parâmetros inflamatórios serológicos, principalmente dos níveis de PCR e IL-6. No entanto, o estabelecimento de uma relação entre inflamação e síndrome de fragilidade nem sempre é linear pois ambas aumentam com o envelhecimento, no qual existem fatores como obesidade, disfunção mitocondrial com produção de ROS, disfunção do sistema imune e outros que têm a sua influência nos parâmetros inflamatórios.

A IL-6, uma citocina inflamatória, que parece estar associada à síndrome de fragilidade, apresenta efeitos pleiotrópicos contribuindo para características presentes em

doentes com esta síndrome, como anemia, sarcopenia ou diminuição da massa magra, osteoporose, desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal com aumento dos valores de cortisol e adrenalina, alterações na resposta imunitária inata e adaptativa. Assim, associa-se a aterosclerose, osteoporose, sarcopenia e consequente declínio funcional (15,66).

Outra patologia muito associada à síndrome de fragilidade é a sarcopenia, a qual pode ser um alvo terapêutico valioso na redução da suscetibilidade ao desenvolvimento da síndrome de fragilidade (18). A sarcopenia caracteriza-se pela perda de massa muscular/magra e de função. Habitualmente precede a instalação da síndrome de fragilidade e apresenta-se com perda de força (71). Ambas as patologias têm grande impacto clínico, múltiplos mecanismos etiológicos e fenótipos semelhantes. No entanto, a sarcopenia foca-se essencialmente no músculo e pode ser primária, associada ao envelhecimento, ou ser secundária a inatividade física, défice nutricional ou associada a patologias. Já na síndrome de fragilidade a perda ponderal pode ser por perda de massa muscular ou massa gorda, engloba a lentificação motora e a menor atividade física (54,71). A diminuição da massa magra e consequente aumento de massa gorda contribui para a inflamação associada a estas síndromes, através da produção de adipocinas que promovem um estado pró-inflamatório.

A síndrome de fragilidade caracteriza-se por ser um conceito clínico complexo, podendo ser complicado explicar a sua fisiopatologia apenas por um fator como a desregulação do sistema imune. Assim, pode ser considerada como um processo multifatorial, associado ao envelhecimento, que requer a interação de vários sistemas em declínio funcional (66). O *inflammageing* pode atuar como um ponto focal nos mecanismos de envelhecimento, os quais se associam a maior suscetibilidade a agressores e a uma menor reserva funcional, proporcionando o desenvolvimento desta síndrome.

5.3.3. Estratégias terapêuticas para modulação do *inflammageing*

Nesta secção serão abordadas estratégias terapêuticas, nomeadamente a restrição calórica, a dieta mediterrânea, o exercício físico e a metformina, que possam ter múltiplos benefícios. O foco será a modulação da resposta inflamatória nos idosos, através de uma diminuição dos parâmetros inflamatórios, prevenindo assim, dentro do possível, o surgimento ou manifestação de patologias crónicas associadas. O grande objetivo é melhorar a qualidade de vida e a longevidade destes indivíduos (38).

5.3.3.1. Nutrição

Tem sido proposto que a nutrição apresenta um papel epigenético no *inflammageing*, como por exemplo pela influência na expressão de moléculas inflamatórias, diminuindo assim o risco de doenças associadas ao envelhecimento e ao próprio *inflammageing*.

A restrição calórica (RC) é uma das intervenções terapêuticas mais antigas utilizadas na promoção da longevidade e do bem estar em várias espécies, pois parece estar associada à modulação das ROS, do stress oxidativo e das citocinas pró-inflamatórias (41,72). A modulação é possível pela indução da formação de autofagossomas, mitofagia, aumento dos níveis de NAD⁺, promoção da função autofágica e mitocondrial (73). Um dos intervenientes mais estudados nesta estratégia é a ativação da SIRT1, que por vários mecanismos, promove a autofagia, a biogénese mitocondrial, inibe o fator NF-kB e o inflamassoma, aumentando assim a resistência à inflamação, protegendo contra doenças inflamatórias crónicas e metabólicas (22). Um estudo recente mostrou que o jejum proporcionava o aumento dos níveis de AMPK, diminuindo assim a atividade metabólica e inflamatória dos monócitos, incluindo a diminuição da fosforilação oxidativa, sendo benéfico na gestão das doenças inflamatórias crónicas, sem no entanto comprometer a sua atividade durante a inflamação aguda e reparação tecidual (74). A RC, em ratos, demonstrou ter impacto anti-inflamatório em patologias neurológicas, nomeadamente pela atenuação da ativação da microglia e estando associada a melhoria dos défices comportamentais em doentes com doença de Alzheimer (73).

Alguns dos efeitos metabólicos gerados pela restrição calórica, e também por probióticos como *Lactobacillus brevis*, devem-se à influência da modulação da microbiota intestinal que suprime a síntese de lipopolissacáridos, o que conduz a uma regulação do sistema imune por mecanismo dependente do TLR 4, a uma inibição da expressão p16 e da ativação do NF-kB (3,41).

Para além destes efeitos, a RC induz perda de peso e tem efeitos benéficos nos níveis plasmáticos de triglicéridos, colesterol e na pressão arterial, prevenindo/atrasando o surgimento de patologias como aterosclerose, hipertensão arterial, entre outras, muito prevalentes na nossa população idosa (8).

Estes efeitos anti-inflamatórios podem mitigar o *inflammageing*, a disrupção da barreira intestinal e neuroinflamação, contribuindo para uma maior resiliência perante o envelhecimento e o surgimento de patologias associadas.

A dieta mediterrânea tradicional, que fornece alimentos ricos em ácidos gordos poli-insaturados ómega 3 e moninsaturados, polifenóis (conjunto de fitoquímicos com

propriedades antioxidantes e capazes de neutralizar as ROS), parece estar associada a uma redução dos marcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α , PCR) (72). Esta dieta baseia-se no consumo de fruta e vegetais, os quais são fontes de polifenóis, glicosinolatos, vitamina C, óleo de peixe (fonte de ácidos gordos ómega 3) e cereais integrais. Estes têm sido associados a um efeito protetor, antioxidante, anti-inflamatório e antitumoral. Também alimentos específicos desta dieta, como o vinho tinto (rico em resveratrol), em consumo moderado, e azeite (rico em hidroxitirosol) parecem influenciar a via dos eicosanoides (reduzindo a produção de ácido araquidónico, prostaglandinas e leucotrienos), diminuir o stress oxidativo e a ativação do fator de transcrição NF-kB, e apresentar efeitos cardioprotetores (8,75).

Estes agentes, por mecanismos individuais e sinérgicos, aumentam a expressão de NRF2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor*) (75) que estimula a produção de moléculas antioxidantes e de SIRT1, com os efeitos referidos anteriormente.

Esta dieta também tem impacte na microbiota intestinal mantendo uma eubiose, isto é, uma diversidade ideal de microrganismos, o que contribui para o bom funcionamento da resposta imunitária (14).

Em ratos, a modificação da dieta e o jejum, parecem ter influência em doenças autoimunes e estão associados a uma menor imunossenescência pelo seu papel anti-inflamatório e modulador da regulação da atividade de células T (76).

Assim podemos concluir que a nutrição apresenta um impacte fundamental no organismo, no seu desempenho funcional, na sua suscetibilidade e vulnerabilidade a patologias, principalmente inflamatórias.

5.3.3.2. Exercício físico

Baixos níveis de atividade física, decréscimo da massa muscular, associadas a um estado nutricional deficitário, tornam os indivíduos idosos mais suscetíveis a *inflammaging* e a imunossenescência, pelo que mudanças tanto a nível de hábitos alimentares, discutido anteriormente, como aumento da atividade física afetam positivamente o envelhecimento (77).

A inatividade física e o sedentarismo têm sido associadas a um maior risco de desenvolver patologias como a diabetes *mellitus* tipo 2, DCV, DPOC, cancro colorretal, cancro da mama, demência e depressão (78).

O efeito anti-inflamatório do exercício físico, praticado de forma regular e adequada, já é reconhecido pela comunidade científica há muito tempo, estando associado uma redução

da concentração citocinas inflamatórias (79). A deposição excessiva de gordura visceral e consequentemente ativação de vias inflamatórias parece ser uma das fontes de inflamação, pelo que a redução da massa gorda e consequente redução de adipocinas, através do aumento da atividade física, parece estar associado a este efeito anti-inflamatório sistêmico. Outros mecanismos como a redução da expressão de TLRs (os quais, quando estimulados, induzem uma reação pró-inflamatória e libertação de citocinas), o aumento da libertação de IL-6 durante a contração muscular e consequente produção de antagonistas dos recetores IL-1 e IL-10, a supressão de TNF- α , o aumento dos níveis de cortisol e adrenalina, entre outros, apresentam efeitos anti-inflamatórios (77,78).

Para além disso, o exercício físico adequado é benéfico pois estimula o aumento da massa magra e força muscular (fator importante na sarcopenia e síndrome de fragilidade), diminui a massa gorda e o excesso de peso, aumenta a mobilidade articular, diminui a suscetibilidade a osteoporose (prevenindo quedas e fraturas), aumenta resistência cardiorrespiratória, melhora a função neuronal (59), tem efeitos na saúde mental (atuando como antidepressivo), combate o isolamento social e muitos outros, melhorando a qualidade de vida de todos, em especial dos mais velhos (80).

5.3.3.3. Terapêutica farmacológica com metformina

A metformina é um fármaco antidiabético oral da classe das biguaninas, que atua aumentando a sensibilidade à insulina, induzindo a glicólise e suprimindo a neoglicogénese. O tratamento com metformina, com o objetivo de promover a longevidade, mimetiza os benefícios da restrição calórica, pois aumenta a sensibilidade à insulina, aumenta o desempenho na atividade física e reduz os níveis de colesterol LDL (81). Os benefícios antienvhecimento da metformina foram estudados em várias espécies, incluindo ratos (81), *C.elegans* (82) e humanos, nos quais alguns estudos estão a decorrer (83).

Um dos alvos terapêuticos deste fármaco é a AMPK, esta é uma enzima preponderante na regulação da autofagia, a qual também é ativada pela RC, partilhando assim alguns dos seus efeitos benéficos na promoção da longevidade.

A sua atuação anti-inflamatória não se verifica apenas ao nível da enzima AMPK, verifica-se também na diminuição da produção de ROS mitocondriais, através da inibição do complexo mitocondrial I, e na inibição do fator NF-kB, que para além de suprimir a produção de citocinas inflamatórias também inibe o SASP das células senescentes (72,73).

Para além da modulação da diabetes e do envelhecimento, são conhecidos outros benefícios deste fármaco, nomeadamente redução do risco de múltiplas patologias crónicas associada ao envelhecimento como DCV, cancro, depressão e síndrome de fragilidade (2).

No entanto, ainda existem algumas incertezas quanto a todos os mecanismos de ação e efeitos adversos deste fármaco, pelo que o seu uso como uma terapêutica antienvelhecimento e anti-*inflammageing* ainda não é definitivo. Apesar dos seus múltiplos benefícios são necessários mais estudos (83).

Outros fármacos referidos ao longo desta revisão, como a rapamicina e o *canakinumab*, também demonstram ter algum efeito anti-*inflammageing* mas o seu uso com esses fins ainda não está completamente determinado.

6. Conclusão

O desenvolvimento deste artigo de revisão teve como objetivo sistematizar a literatura mais recente, correlacionar as principais evidências sobre o impacto do envelhecimento na resposta inflamatória, as suas consequências e algumas estratégias terapêuticas neste âmbito.

O envelhecimento é um processo inevitável, heterogêneo, atingindo de forma individualizada cada pessoa, sistema, órgão e tecido. A influência da genética, estilo de vida, que inclui os nossos hábitos alimentares, prática de exercício físico, sedentarismo, níveis de stress e ansiedade, hábitos etílicos e tabágicos, exposição a toxinas ambientais, entre outros são variáveis que modelam a qualidade do envelhecimento.

A população idosa tem vindo a aumentar nas últimas décadas, para tal contribuíram as melhores condições de vida, incluindo higiene e acesso a cuidados de saúde, o investimento no estudo desta área que permite uma maior compreensão dos mecanismos associados e uma gestão mais adequada desta população. No entanto, é nesta população que as patologias crónicas são mais prevalentes.

As alterações que se verificam na resposta imune, que sucedem com o envelhecimento culminando no *inflammageing*, têm vindo a ser cada vez mais estudadas. Este estado inflamatório crónico está associado a um aumento dos parâmetros inflamatórios pela maior produção de citocinas pró-inflamatórias por ativação do fator de transcrição NF- κ B, disfunção mitocondrial com aumento da produção de ROS, stress oxidativo, senescência celular, imunossenescência com perda da correta função imune inata e adaptativa, lesão do ADN, declínio da autofagia, aumento das adipocinas produzidas no tecido adiposo, disbiose, declínio da função vascular, neuroinflamação pela ativação excessiva das células da microglia, entre outros. Estas alterações proporcionam um desequilíbrio na homeostasia interna e tornam o organismo mais suscetível ao desenvolvimento de patologias, contribuindo para uma maior morbidade e mortalidade da população nesta faixa etária.

O grande objetivo dos estudos na área do envelhecimento é um envelhecimento saudável, através da descoberta e compreensão dos mecanismos fisiológicos subjacentes. Para atingir este objetivo, também é necessária a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos das patologias mais prevalentes na população idosa, como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade, sarcopenia, síndrome de fragilidade, doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, diversos tipos de cancro, doenças autoimunes (como a artrite reumatoide), entre outras, que apresentam como fator comum o *inflammageing*.

Contudo, podemos considerar a inflamação como um fator *major*, seja qual for a idade, para o desenvolvimento de patologias inflamatórias crônicas, no entanto as manifestações clínicas são mais típicas em idades mais avançadas.

O entendimento dos mecanismos associados ao envelhecimento e ao *inflammageing* permitiu que se fossem desenvolvendo estratégias para prevenir o surgimento de doenças crônicas associadas ao envelhecimento e a aumentar a esperança média de vida.

Os hábitos alimentares têm um grande impacto no nosso organismo, não só na composição corporal, como na modulação das nossas defesas e na manutenção da homeostasia interna. Estratégias como a restrição calórica, a adoção de uma dieta mediterrânea rica em frutas, vegetais, cereais integrais, óleo de peixe, com elevados níveis de antioxidantes, vitaminas e polifenóis, associadas à prática de exercício físico regular e adequado à idade, têm vindo a ser constantemente associadas a um envelhecimento com mais saúde, prevenindo o desenvolvimento de doenças crônicas e uma maior longevidade.

Outras estratégias continuam a ser estudadas, nomeadamente farmacológicas, as quais têm como objetivo o controlo da inflamação e um efeito antienvelhecimento. Vários fármacos estão em estudo, nomeadamente a metformina, rapamicina, *canakinumab*, entre outros. No entanto são necessários mais estudos, especialmente em humanos, que demonstrem os efeitos destes fármacos ao nível do envelhecimento.

Assim, podemos concluir que o envelhecimento tem impacto em vários sistemas do nosso organismo, em especial no sistema imunitário e associadamente na resposta inflamatória. Para abordarmos este problema, em vez de apenas procurar uma cura para o envelhecimento, devemos ter como objetivo a promoção de um estilo de vida saudável em idades precoces, adotando medidas simples de modo a prevenir, dentro do possível, o surgimento de patologias a longo prazo, mantendo a qualidade de vida.

7. Agradecimentos

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto e à Professora Doutora Ana Todo Bom, por toda a disponibilidade e orientação, imprescindíveis na realização deste trabalho.

À minha família e amigos pelo apoio incondicional durante todo o meu percurso académico.

8. Referências bibliográficas

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194.
2. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505–22.
3. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev*. 2017;35:36–45.
4. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 Jun;908:244–54.
5. Bektas A, Ferrucci L, Schurman S, Sen R. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol*. 2018;105.
6. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Page A Le, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: Friends or Foes? *Front Immunol*. 2018;8(JAN).
7. Rebelo-Marques A, Lages ADS, Andrade R, Ribeiro CF, Mota-Pinto A, Carrilho F, et al. Aging hallmarks: The benefits of physical exercise. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(MAY):1–15.
8. Pallauf K, Giller K, Huebbe P, Rimbach G. Nutrition and healthy ageing: Calorie restriction or polyphenol-rich “mediterrAsian” diet? *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013.
9. Nacarelli T, Sell C. Targeting metabolism in cellular senescence, a role for intervention. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2017;455:83–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2016.08.049>
10. Lerner C, Bitto A, Pulliam D, Nacarelli T, Konigsberg M, Van Remmen H, et al. Reduced mammalian target of rapamycin activity facilitates mitochondrial retrograde signaling and increases life span in normal human fibroblasts. *Aging Cell*. 2013;12(6):966–77.
11. Holliday R. Aging is no longer an unsolved problem in biology. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1067(1):1–9.
12. Jin K. Modern biological theories of aging. *Aging Dis*. 2010;1(2):72–4.
13. Fülöp T, Larbi A, Witkowski JM. Human Inflammaging. *Gerontology*. 2019;65(5):495–504.
14. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and its hallmarks: How to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2019;10(SEP):1–19.
15. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Denis Alexander H, Ross OA. Age and age-related diseases: Role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018;9(APR):1–28.
16. Cevenini E, Monti D, Franceschi C. Inflamm-aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(1):14–20.
17. Warraich U e. A, Hussain F, Kayani HUR. Aging - Oxidative stress, antioxidants and

- computational modeling. *Heliyon* [Internet]. 2020;6(5):e04107. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04107>
18. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*. 2018;40(June):17–35.
 19. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:S4–9.
 20. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J Leukoc Biol*. 2017;102(4):977–88.
 21. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2(April).
 22. Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Activation of innate immunity system during aging: NF- κ B signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. *Ageing Res Rev*. 2008;7(2):83–105.
 23. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*. 2017 Jun;86:715–48.
 24. Zuo L, Prather ER, Stetskiy M, Garrison DE, Meade JR, Peace TI, et al. Inflammaging and oxidative stress in human diseases: From molecular mechanisms to novel treatments. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18).
 25. Liu Z, Ren Z, Zhang J, Chuang CC, Kandaswamy E, Zhou T, et al. Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. *Front Physiol*. 2018;9(MAY):1–14.
 26. Costantini E, D'Angelo C, Reale M. The role of immunosenescence in neurodegenerative diseases. *Mediators Inflamm*. 2018;2018.
 27. Harman D. The Free Radical Theory of Aging: Effect of Age on Serum Copper Levels. *J Gerontol* [Internet]. 1965 Apr 1;20(2):151–3. Available from: <https://doi.org/10.1093/geronj/20.2.151>
 28. Hands SL, Proud CG, Wytenbach A. mTOR's role in ageing: protein synthesis or autophagy? *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2009 Jul 20;1(7):586–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20157541>
 29. Blagosklonny M V. Linking calorie restriction to longevity through sirtuins and autophagy: Any role for TOR. *Cell Death Dis*. 2010;1(1):10–2.
 30. Demidenko ZN, Zubova SG, Bukreeva EI, Pospelov VA, Pospelova T V, Blagosklonny M V. Rapamycin decelerates cellular senescence. *Cell Cycle*. 2009 Jun;8(12):1888–95.
 31. Burkewitz K, Zhang Y, Mair WB. AMPK at the Nexus of Energetics and Aging. *Cell Metab* [Internet]. 2014;20(1):10–25. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413114001065>
 32. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S. Inflammaging and 'Garb-aging.' *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(3):199–212.
 33. Lebrasseur NK, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular Senescence and the Biology of Aging, Disease, and Frailty. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015;83:11–8.
 34. Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM, Qi Q, Weyand CM. Naive T Cell Maintenance and

- Function in Human Aging. *J Immunol* [Internet]. 2015 May 1;194(9):4073 LP – 4080. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/194/9/4073.abstract>
35. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflamm*. 2013;2013:1–12.
 36. Frasca D, Blomberg BB. Adipose tissue inflammation induces B cell inflammation and decreases B cell function in aging. *Front Immunol*. 2017;8(AUG):4–10.
 37. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576–90.
 38. Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2014;29(1):23–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2014.03.007>
 39. Rehman T. Role of the Gut Microbiota in Age-Related Chronic Inflammation. *Endocrine, Metab Immune Disord Targets*. 2012;12(4):361–7.
 40. Bischoff SC. Microbiota and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(1):26–30.
 41. Bana B, Cabreiro F. The Microbiome and Aging. *Annu Rev Genet*. 2019;53:239–61.
 42. Kim S, Jazwinski MS. The gut microbiota and healthy aging. *Gerontology* [Internet]. 2018;64(6):513–20. Available from: <https://doi.org/10.1111/mec.13536>. Application
 43. Fransen F, van Beek AA, Borghuis T, Aidy S El, Hugenholtz F, van der Gaast-de Jongh C, et al. Aged Gut Microbiota Contributes to Systemic Inflammation after Transfer to Germ-Free Mice. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:1385. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC5674680>
 44. McHugh D, Gil J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. *J Cell Biol*. 2018;217(1):65–77.
 45. Crusio WE, Lambris JD. Volume 1216 Series Editors [Internet]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018. Available from: <http://www.springer.com/series/5584>
 46. Colin S, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Macrophages Review 2014 Macrophage phenotypes in atherosclerosis. *Immunol Rev* [Internet]. 2014;262(1):153–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319333>
 47. Olivieri F, Recchioni R, Marcheselli F, Marie Abbatecola A, Santini G, Borghetti G, et al. Cellular Senescence in Cardiovascular Diseases: Potential Age-Related Mechanisms and Implications for Treatment. *Curr Pharm Des*. 2013;19(9):1710–9.
 48. Zheng F, Xing S, Gong Z, Xing Q. NLRP3 inflammasomes show high expression in Aorta of patients with atherosclerosis. *Hear Lung Circ* [Internet]. 2013;22(9):746–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2013.01.012>
 49. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Jan 1;37(Supplement 1):S81 LP-S90. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S81.abstract
 50. Lee HM, Kim JJ, Kim HJ, Shong M, Ku BJ, Jo EK. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(1):194–204.

51. Frasca D, Blomberg BB, Paganelli R. Aging, obesity, and inflammatory age-related diseases. *Front Immunol.* 2017;8(DEC):1–10.
52. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(3):207–15.
53. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015;13(10):423–44.
54. Livshits G, Kalinkovich A. Inflammaging as a common ground for the development and maintenance of sarcopenia, obesity, cardiomyopathy and dysbiosis. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2019;56(November):100980. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100980>
55. Leonardi GC, Accardi G, Monastero R, Nicoletti F, Libra M. Ageing: From inflammation to cancer. *Immun Ageing.* 2018;15(1):1–7.
56. Hardeland R, Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin and brain inflammaging. *Prog Neurobiol.* 2015;127–128:46–63.
57. Müller L, Di Benedetto S, Pawelec G. The immune system and its dysregulation with aging. *Subcell Biochem.* 2019;91:21–43.
58. Liang Z, Zhao Y, Ruan L, Zhu L, Jin K, Zhuge Q, et al. Impact of aging immune system on neurodegeneration and potential immunotherapies. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2017;157:2–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.07.006>
59. Di Benedetto S, Müller L, Wenger E, Düzel S, Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017;75:114–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.044>
60. HARMAN D. Alzheimer's Disease: Role of Aging in Pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2002;959(1):384–95. Available from: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02109.x>
61. Bottazzi B, Riboli E, Mantovani A. Aging, inflammation and cancer. *Semin Immunol.* 2018;40(October):74–82.
62. Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2017;14(7):399–416. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.217>
63. Lin C, Zhang J. Inflammasomes in inflammation-induced cancer. *Front Immunol.* 2017;8(MAR):1–22.
64. Kantono M, Guo B. Inflammasomes and cancer: The dynamic role of the inflammasome in tumor development. *Front Immunol.* 2017;8(SEP):1–9.
65. Biragyn A, Ferrucci L. Gut dysbiosis: a potential link between increased cancer risk in ageing and inflammaging. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;19(6):e295–304. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30095-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30095-0)
66. Fulop T, McElhaney J, Pawelec G, Cohen AA, Morais JA, Dupuis G, et al. Frailty, Inflammation and Immunosenescence. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr.* 2015;41:26–40.

67. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: Toward a better understanding of physiology and etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging research conference on frailty in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):991–1001.
68. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):146–57.
69. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and Immune System Alterations in Frailty. *Clin Geriatr Med [Internet].* 2011;27(1):79–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2010.08.002>
70. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev [Internet].* 2016;31:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
71. Cederholm T. Overlaps between Frailty and Sarcopenia Definitions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015;83:65–9.
72. Custodero C, Mankowski RT, Lee SA, Chen Z, Wu S, Manini TM, et al. Evidence-based nutritional and pharmacological interventions targeting chronic low-grade inflammation in middle-age and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2018;46(February):42–59.
73. Gabandé-Rodríguez E, Gómez de Las Heras MM, Mittelbrunn M. Control of Inflammation by Calorie Restriction Mimetics: On the Crossroad of Autophagy and Mitochondria. *Cells.* 2019;9(1):1–22.
74. Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, Chang C, Cantoni C, Zhang D, et al. Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. *Cell.* 2019 Aug;178(5):1102-1114.e17.
75. 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.
76. Choi IY, Lee C, Longo VD. Nutrition and fasting mimicking diets in the prevention and treatment of autoimmune diseases and immunosenescence. *Mol Cell Endocrinol [Internet].* 2017;455:4–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.042>
77. Weyh C, Krüger K, Strasser B. Physical activity and diet shape the immune system during aging. *Nutrients.* 2020;12(3):1–17.
78. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol [Internet].* 2011;11(9):607–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3041>
79. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):1154–62.
80. Rea IM. Towards ageing well: Use it or lose it: Exercise, epigenetics and cognition. *Biogerontology.* 2017;18(4):679–91.
81. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. *Nat Commun.* 2013;4.
82. Cabreiro F, Au C, Leung K-Y, Vergara-Irigaray N, Cochemé HM, Noori T, et al.

Metformin Retards Aging in *C. elegans* by Altering Microbial Folate and Methionine Metabolism. *Cell* [Internet]. 2013;153(1):228–39. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867413002675>

83. Soukas AA, Hao H, Wu L. Metformin as Anti-Aging Therapy: Is It for Everyone? *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;30(10):745–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.07.015>