



I Seminário Gerontológico

Novo tempo de envelhecimento

Livro de Atas



Apoios:



Podemos atrasar ou mesmo reverter o envelhecimento?

Descobertas recentes e perspectivas futuras

Carina de Fátima Rodrigues

Laboratório Associado para a Sustentabilidade e Tecnologia em Regiões de Montanha (SusTEC), Instituto Politécnico de Bragança

Resumo

O envelhecimento é um processo natural e inevitável. Nos últimos anos, as pesquisas científicas têm revelado descobertas empolgantes sobre a possibilidade de atrasar ou até mesmo reverter esse processo. Neste artigo, exploramos as descobertas mais recentes neste campo e as perspectivas para o futuro, discutimos alguns avanços na biologia do envelhecimento, potenciais terapias, o impacto do estilo de vida no processo de envelhecimento e os desafios éticos e sociais que enfrentamos.

O progresso contínuo no entendimento científico dos mecanismos moleculares que fundamentam o processo de envelhecimento está cada vez mais a despertar o interesse da sociedade. É essencial que cada um de nós assuma a responsabilidade de refletir sobre a exploração científica neste campo e as considerações éticas que dela derivam, à medida que aspiramos a viver mais anos e com saúde.

Palavras-Chave: Envelhecimento, Teorias do envelhecimento, Medicina anti-aging, Mecanismos moleculares, Medicina regenerativa.

Introdução

Uma questão que tem persistido ao longo do tempo é saber é: Qual o limite da longevidade humana? Ao longo das últimas décadas, temos observado um aumento notável na esperança média de vida, atingindo níveis nunca antes alcançados. No entanto, apesar dos avanços científicos na compreensão do envelhecimento, ainda não dispomos de um conhecimento definitivo sobre qual é o limite máximo da longevidade humana. Outra questão de significativa, reside na compreensão da variabilidade observada na forma como o processo de envelhecimento ocorre em diferentes indivíduos [1]. À medida que observamos os sinais do envelhecimento, torna-se evidente que existem pessoas que apresentam ritmos distintos nesse processo. Assim, surge a necessidade imperativa de distinguir entre a idade biológica e a idade cronológica [2]. A distinção entre idade biológica e idade cronológica é um conceito amplamente discutido na pesquisa sobre envelhecimento e saúde. Não existe uma única definição universalmente aceite. A idade cronológica refere-se normalmente à idade medida em anos desde o nascimento de um indivíduo, enquanto a idade biológica refere-se à avaliação do estado de envelhecimento do corpo com base em vários fatores, como a saúde dos órgãos, a função celular e a presença de doenças e pela avaliação de determinados biomarcadores [1]. A idade biológica reconhece que as pessoas envelhecem de maneira diferente e que alguns indivíduos podem envelhecer mais rapidamente ou mais lentamente do que outros, com base em fatores genéticos, estilo de vida e exposições ambientais.

Uma das mudanças mais notáveis na nossa compreensão do envelhecimento diz respeito à emergência de uma nova especialidade médica, a medicina *anti-aging*, que tem ganhado destaque, embora ainda não seja formalmente reconhecida em Portugal e em muitos outros países como uma especialidade médica estabelecida [3]. A medicina *anti-aging* procura explorar intervenções médicas e terapias que possam ajudar as pessoas a alcançar a “otimização” da saúde à medida que envelhecem, promovendo um envelhecimento saudável e ativo [3]. Com este trabalho pretende-se abordar o estado atual da pesquisa anti-envelhecimento e o seu potencial para abrandar ou reverter o envelhecimento.

Teorias do envelhecimento e mecanismos biológicos

O envelhecimento humano é um processo biológico natural caracterizado pela deterioração gradual das funções corporais ao longo do tempo. Tem sido objeto de estudo e fascínio há séculos. Ao longo do tempo, o nosso conhecimento sobre os mecanismos subjacentes ao envelhecimento tem evoluído muito e nos últimos anos tem mesmo crescido exponencialmente., em muito devido ao surgimento das novas ciências as “ômicas” (Genómica, Proteómica, Metabolómica, etc.) que resultaram da conclusão do grande projeto, “O Genoma Humano”. Estas novas ciências produzem informação massiva sobre todas as moléculas de uma célula ou de um tecido.

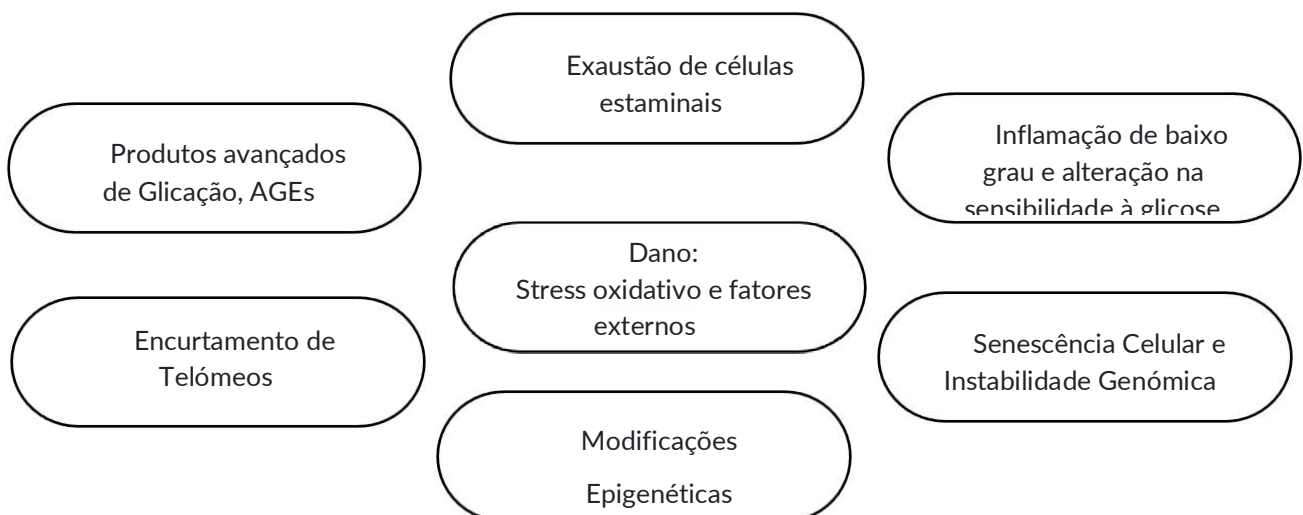


Figura 1. Mecanismos celulares e moleculares que explicam o envelhecimento.

O processo de envelhecimento é um fenómeno complexo e multifacetado que tem sido objeto de estudo ao longo de décadas [4]. Para descrever e compreender este processo, várias teorias e mecanismos celulares e moleculares têm sido propostos (ver figura 1). Neste trabalho vamos referir alguns dos principais.

A “Teoria do Dano” é uma das teorias mais consensuais [5]. Esta teoria sugere que o envelhecimento resulta da acumulação progressiva de danos moleculares e celulares ao longo da vida. Isso inclui danos no DNA, proteínas e lípidos, que podem levar à disfunção celular e ao envelhecimento dos tecidos. Existe também a “Teoria dos Radicais Livres” (do inglês, “Free Radical Theory of Aging”), no entanto, esta está relacionada com a primeira, uma vez que propõe que o envelhecimento é, em parte, resultado do dano causado pelos radicais livres, que são moléculas altamente reativas que podem danificar componentes celulares, como DNA, proteínas e lípidos, devido à sua capacidade de oxidar outras moléculas [6]. As mitocôndrias são organelos responsáveis pela produção de energia nas nossas células e constituem a

principal fonte destes radicais, como resultado do metabolismo do oxigênio. Assim, esta teoria é também designada muitas vezes de “Teoria da Mitocôndria” uma vez que é o seu DNA o primeiro alvo dos radicais livres de oxigênio. A acumulação de danos mitocondriais pela produção excessiva de radicais livres são fatores que podem levar à disfunção mitocondrial, explicando a nossa perda de energia com o passar do tempo.

A teoria da “morte programada” está relacionada com a observação de que as células de um organismo complexo têm um limite de divisões (aproximadamente 50) que pode empreender, o chamado “Limite de Hayflic” [7]. A partir deste limite a célula inicia um processo de senescência, não podendo mais dividir-se sem erros. Este limite está relacionado com a perda de porções das extremidades dos telómeros (braços dos cromossomas) a cada divisão celular. Esta teoria é muitas vezes designada por “Teoria dos telómeros”, uma vez que propõe que o encurtamento dos telómeros ao longo do tempo contribui para o envelhecimento celular e, conseqüentemente, para o envelhecimento do organismo [8].

A acumulação de Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs), muito estudados, são produtos químicos resultantes da ligação de açúcares a proteínas no corpo, também designados por modificações pós-tradicionais das proteínas [9]. A acumulação de AGEs ao longo do tempo pode afetar a função das proteínas e contribuir para o envelhecimento e desempenham um papel no envelhecimento e em doenças relacionadas à idade por meio de diversos mecanismos tais como a ligação cruzada de proteínas tornando-as menos flexíveis e prejudicando sua função. Isso contribui para a rigidez e a perda de elasticidade em tecidos ricos em colagênio, como pele e vasos sanguíneos, sinais comuns de envelhecimento [10]. Eles também promovem o stress oxidativo, resultando em desequilíbrio entre radicais livres e antioxidantes no corpo. Este stress leva a danos celulares e inflamação, ambos associados ao envelhecimento e a doenças relacionadas à idade. A ligação dos AGEs às proteínas pode alterar sua estrutura e função, prejudicando os processos celulares normais e contribuindo para o desenvolvimento de condições relacionadas com o envelhecimento. A sua acumulação nos tecidos contribui para a deterioração progressiva dos tecidos e órgãos, agravando a degeneração relacionada com a idade e que podem estar na base de doenças como Alzheimer Parkinson e outras doenças neuro degenerativas [11,12].

A inflamação crônica de baixo grau, conhecida como inflamação senescente, desempenha um papel importante no envelhecimento. A ativação contínua do sistema imunológico pode causar danos aos tecidos e contribuir para o envelhecimento. Esta inflamação, está na maior parte das vezes relacionada com perturbações metabólicas. como resistência à insulina, obesidade e dislipidemia, podem contribuir para o “*inflammaging*” [13, 14]. Estas perturbações afetam a regulação normal do metabolismo da glicose e dos lípidos, levando a uma inflamação crônica [14].

Um outro mecanismo que pode também explicar o envelhecimento é a depleção de células estaminais no nosso corpo. À medida que envelhecemos, o número e a função das células estaminais diminuem. Isso afeta a capacidade do corpo de se regenerar e de se reparar, contribuindo para o envelhecimento dos tecidos [15, 16].

A predisposição genética para certas doenças ou outras características desempenha um papel importante no envelhecimento. Certos genes estão associados a uma maior longevidade, enquanto outros podem aumentar o risco de doenças relacionadas ao envelhecimento [15,17]. Assim, se tivermos um pool génico mais “favorável” os sinais de envelhecimento podem ser atrasados e podemos mesmo dizer que o modo como envelhecemos é herdado [18].

As nossas células apresentam mecanismos de reparação que consistem em sistemas enzimáticos que reparam o DNA danificado [19,20]. A medida que envelhecemos, a capacidade do organismo de reparar diminui, o que pode levar a mutações e é isso conduz à senescência da célula. Há uma redução na

capacidade de reparação do DNA, talvez porque também os danos se acumulem nas enzimas que fazem parte deste sistema de reparação e elas deixam de funcionar corretamente.

Existe um mecanismo que, na atualidade, está sob os holofotes da ciência, as modificações epigenéticas. A epigenética refere-se a mudanças na expressão gênica que não envolvem alterações na sequência de DNA e que resultam da interação com o ambiente [21]. Podemos considerar que existe uma “teia” de moléculas muito complexas que, independente da informação na sequência de DNA que cada um possui, esta controla os genes que se vão expressar a cada momento, de acordo com sinais do ambiente. E como ambiente podemos incluir o ambiente físico (luz, calor ...) e os hábitos de vida. Este mecanismo é muito importante durante o desenvolvimento embrionário, de tal forma que o ambiente intrauterino nos vai marcar para a vida, na saúde e na doença [22]. A epigenética desempenha também um papel crucial no processo de envelhecimento, influenciando como os genes são ativados ou desativados ao longo do tempo. As interações que ocorreram entre genoma e o ambiente, durante nosso desenvolvimento intrauterino e ao longo da nossa vida, determinam a forma como vamos envelhecer e as doenças que poderão surgir [23].

Muitas são as teorias sobre o envelhecimento e, algumas delas, são redundantes quando analisadas à luz dos mecanismos moleculares. A acumulação de danos ou “erros”, sobretudo no nosso material genético, é um mecanismo que unifica várias teorias. O acumular de erros, explica o “decaimento” do nosso corpo, uma vez que as células são impedidas de exercer as suas funções adequadamente. Atualmente, os avanços no conhecimento de mecanismos epigenéticos têm vindo a “destronar” esta teoria. No entanto, podemos também considerar que as alterações epigenéticas figuram, de certa forma, como “danos” ao nível da regulação do DNA.

Estilo de Vida e Envelhecimento

Alguns hábitos de vida saudáveis podem contribuir para um envelhecimento “bem-sucedido”. O grande exemplo é a dieta. Uma alimentação saudável desempenha um papel crucial no processo de envelhecimento e no bem-estar geral. Os alimentos ricos em nutrientes fornecem vitaminas e minerais essenciais para o funcionamento celular, protegendo as células contra o stress oxidativo promovendo o bom funcionamento das células [24]. O álcool e as comidas processadas são fontes de radicais livres conduzindo ao envelhecimento dos tecidos. Uma dieta anti-inflamatória, com alimentos como peixe gordo, nozes e vegetais de folhas verdes, ajuda a reduzir a inflamação crónica, um fator-chave no envelhecimento e doenças relacionadas com a idade, promovendo, por exemplo a saúde cardiovascular, saúde cerebral e óssea [25-27]. Uma dieta saudável ajuda a manter um peso corporal adequado e a prevenir a obesidade, reduzindo o risco de doenças relacionadas com a idade.

Manter-se fisicamente ativo é também essencial para manter a força muscular, a flexibilidade e a saúde cardiovascular à medida que se envelhece [28]. O exercício regular estimula a biogénese mitocondrial, melhorando a função das mitocôndrias, ajudando a reduzir a acumulação de danos mitocondriais relacionados ao envelhecimento. O exercício moderado aumenta a produção de enzimas antioxidantes, que neutralizam os radicais livres e reduzem o estresse oxidativo, um dos principais contribuintes para o envelhecimento celular [28]. Há também expressão diferenciada de genes relacionados ao envelhecimento, promovendo a expressão de genes associados à saúde e suprimindo a expressão de genes envolvidos em processos degenerativos [29]. A atividade física regular melhora a função cerebral, aumentando a produção de fatores neurotróficos, como o fator neuro trófico derivado do cérebro (BDNF), que está associado à neuro plasticidade e à saúde cerebral [29]. O exercício físico tem capacidade anti-inflamatória, reduzindo a inflamação crónica de baixo grau [28]. O exercício de resistência ajuda a preservar a massa muscular e a densidade óssea, reduzindo o risco de sarcopenia (perda massa muscular) e osteoporose (perda de massa óssea), condições comuns em idades avançadas [30-32]. A perda de massa muscular é uma característica comum do envelhecimento. Ela tem implicações

metabólicas significativas, especialmente no que diz respeito à regulação da glicose e à resistência à insulina porque são as células musculares que regulam em grande escala a utilização da glicose [32].

Ter um padrão de sono regular e de qualidade é importante para a saúde cerebral e a recuperação do corpo. O sono desempenha um papel fundamental na eliminação de resíduos metabólicos do cérebro, [33] e tem também impacto na função cognitiva [34]. O stress crónico está na base de um envelhecimento acelerado, uma vez que o stress psicológico pode desencadear uma resposta de stress físico no organismo, levando a processos oxidativos prejudiciais [35]. Verificou-se que o stress crónico está associado a um encurtamento dos telómeros [35], mecanismo referido anteriormente como associado à senescência da célula. Ter práticas de gestão do stress, como a meditação e o yoga, podem ser benéficas. Manter as ligações sociais sólidas (família e amigos) e relacionamentos significativos pode contribuir para o bem-estar emocional e mental.

Avanços Científicos MAIS RECENTES E Potenciais Intervenções

Dos trabalhos científicos que têm vindo a ser apresentados na comunicação social, sobre possíveis formas de atrasar ou reverter o envelhecimento e muitos deles publicados em revistas de renome como a *Nature* e *Science*, destacam-se formas de prevenir a senescência celular, através da manipulação de mecanismos moleculares que interferem na manutenção dos telómeros, reparação das células e, ainda, o desencadear de atividades celulares “protetoras”. As intervenções potenciais que estão a ser exploradas para abrandar ou reverter o envelhecimento estão incluídas na medicina regenerativa (ex. terapia com células estaminais e o uso de compostos específicos que interferem em vias metabólicas associadas ao envelhecimento).

Um dos mecanismos que hoje conhecemos com potencial para abrandar o envelhecimento é a restrição calórica [36]. Hoje compreende-se porque a restrição em calorias beneficia a função celular.

Através do jejum intermitente, que alterna períodos de alimentação com períodos de jejum, verifica-se uma melhoria nas condições metabólicas da célula [36]. Investigações recentes, têm explorado os efeitos do jejum na saúde e no envelhecimento. Essa abordagem tem mostrado potencial para melhorar a sensibilidade à insulina, reduzir a inflamação, promover a autofagia (processo de “limpeza” celular) e ativar mecanismos celulares de proteção, como as proteínas sirtuínas [36, 37, 38]. A autofagia é um processo celular pelo qual as células quebram e reciclam componentes celulares danificados ou não essenciais para obterem energia sobretudo em estado de jejum. Isto ajuda a manter a saúde celular, remover proteínas agregadas e resíduos celulares, e pode contribuir para a longevidade [37]. As sirtuínas são um grupo de proteínas envolvidas na regulação de processos celulares que são ativadas em resposta à restrição calórica e estão implicadas na promoção da saúde celular e no aumento da expectativa de vida [38].

Outra abordagem é a utilização de compostos ou fármacos que têm a capacidade de eliminar seletivamente células senescentes do organismo, os senolíticos [39]. As células senescentes são células que perderam a capacidade de se dividir e funcionar normalmente, mas permanecem metabolicamente ativas. Elas são frequentemente associadas ao envelhecimento e a várias doenças relacionadas com o envelhecimento [40]. Os senolíticos removem as células problemáticas podendo melhorar a saúde, reduzindo a inflamação crónica e outros efeitos negativos associados às células senescentes.

Um exemplo de molécula que pode alterar positivamente o nosso metabolismo é o NAD⁺ (Nicotinamida adenina Dinucleótido). É uma coenzima importante na transferência de eletrões durante a produção de energia, nas mitocôndrias, bem como em processos de reparação do DNA e regulação do envelhecimento celular [41]. À medida que envelhecemos, os níveis de NAD⁺ tendem a diminuir, e isso pode estar relacionado com o envelhecimento celular e a saúde em geral. Portanto, os precursores de NAD⁺ são substâncias que podem ser convertidas em NAD⁺ no organismo e são usados em suplementos dietéticos com a esperança de promover a saúde metabólica e retardar o envelhecimento [42]. É tal a

importância deste mecanismo que o composto NADH está a ser considerado, pela Federação do Medicamento Americano (FDA) como o primeiro potencial fármaco anti idade [43].

Como outros exemplos de substâncias antienvhecimento, temos a fisetina, um flavonoide encontrado em morangos e outras frutas. Esta tem evidenciado propriedades senolíticas em muitos estudos experimentais [44]. Também o resveratrol, extraído da semente de uva, tem as mesmas propriedades e capacidade para ativar as sirtuínas, tal como foi referido anteriormente, são proteínas da longevidade [45].

Na atualidade, existem dois fármacos, com diferentes propósitos terapêuticos, que são também estudados como possíveis fármacos antienvhecimento, a rapamicina (ou rapamicina) e a metformina [46,47]. A rapamicina é um medicamento imunossupressor que é amplamente utilizado em transplantes de órgãos para prevenir a rejeição do transplante. Ela inibe a resposta do sistema imunitário e tem sido estudada em pesquisas relacionadas com o envelhecimento. Alguns estudos em animais sugeriram que a rapamicina pode ter efeitos positivos na longevidade e na saúde ao atrasar o processo de envelhecimento [46]. A metformina é um medicamento amplamente prescrito para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Ela pertence à classe de medicamentos chamados biguanidas e ajuda a reduzir os níveis de glicose no sangue ao melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir a produção de glicose pelo fígado. Algumas pesquisas sugeriram que a metformina pode estar associada a uma redução no risco de certas doenças relacionadas com o envelhecimento, como doenças cardiovasculares e cancro. Estes são apenas alguns exemplos do que chamamos a medicina “regenerativa”.

Num recente artigo publicado na revista “*The Cell*”, Sinclair e colaboradores [23] referem que é possível desacelerar o envelhecimento de ratos, mas também podem reverter os efeitos desse envelhecimento e restaurar algumas das manifestações biológicas da juventude nos animais. Argumentam, de forma convincente, que os principais impulsionadores do envelhecimento não são mutações no DNA, mas erros nas instruções epigenéticas que de alguma forma saem do “eixo”. Neste artigo é referido que o envelhecimento é resultado da perda de instruções críticas de que as células precisam para continuar a funcionar, numa teoria que ele chama de “Teoria da Informação do Envelhecimento”. “No cerne do envelhecimento, está a informação que se perde nas células, não apenas a acumulação de danos. Isso representa uma mudança paradigmática na forma de pensar sobre os mecanismos determinantes do envelhecimento.

Implicações Éticas e Sociais: desafios e Limitações da pesquisa antienvhecimento

O potencial aumento da esperança de vida e os desafios que isso pode representar para a sociedade, incluindo questões relacionadas com a saúde, reforma e dinâmicas de força de trabalho é também um tema atual e muitas questões têm sido debatidas à medida que vemos esta possibilidade de atrasar ou reverter o envelhecimento [48-50].

Existem também preocupações no que respeita às incertezas e os riscos associados às potenciais intervenções. Um exemplo está na utilização de substâncias capazes de retardar ou mitigar o processo de envelhecimento que representa uma área de investigação de extrema importância. É fundamental que se conduza uma investigação aprofundada sobre a eficácia e segurança dessas substâncias (mais estudos clínicos), evitando assim a disseminação de alegações infundadas para o público. É necessário proteger as pessoas contra a promoção de terapias que ainda não estejam devidamente estabelecidas ou comprovadas, a fim de garantir a sua saúde e a segurança da população. Muitas dúvidas surgem com as intervenções antienvhecimento com terapia genética, a manipulação de telómeros e a eliminação de células senescentes [51].

A pesquisa antienvhecimento levanta também questões sobre se o objetivo de se alargar a vida saudável ou simplesmente prolongar o processo de envelhecimento. Isso tem implicações importantes para a qualidade de vida na velhice. Além disso o aumento da longevidade da população pode criar

desafios económicos e sociais relacionados à sustentabilidade, como a segurança social e a necessidade de recursos.

Considerações Finais

Um dos fatores mais importantes e que pode ser controlado por cada um de nós é, sem dúvida, a alimentação. Embora não seja uma garantia, a adoção de padrões alimentares associados à longevidade, como a dieta mediterrânea ou a dieta de Okinawa, pode contribuir para uma vida mais longa e saudável. A atividade física influencia positivamente os mecanismos moleculares que desempenham um papel no envelhecimento, contribuindo para uma vida mais saudável e ativa à medida que envelhecemos.

À medida que se desenvolvem as ciências relacionadas com a obtenção massiva de dados, genómica, proteómica e metabolómica, descobrimos novos insights valiosos sobre os mecanismos moleculares subjacentes ao envelhecimento. As descobertas mais recentes estão a redefinir a nossa visão sobre o envelhecimento e levantando questões fundamentais sobre a possibilidade de atrasá-lo ou até mesmo revertê-lo. Na verdade, este exercício de compreensão sobre os mecanismos do envelhecimento, bem como a possibilidade de o abrandar, com as suas implicações éticas e sociais, não é apenas um dever dos "académicos". É também um imperativo social que deve ser encarado com seriedade.

Referências

1. Belsky, D. W., & Caspi, A. (2012). Genetics of aging. In L. Ferrucci, J. M. Guralnik, & S. B. Harris (Eds.), *Frailty and its discontents* (pp. 17-31). Springer.
2. Fries, J. F. (1980). Aging, natural death, and the compression of morbidity. *New England Journal of Medicine*, 303(3), 130-135.
3. Klatz, R., & Goldman, R. (2015). Anti-aging medicine: The history, present status, and future of the new specialty. In *Textbook of Aging Skin* (pp. 2427-2437). Springer.
4. Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, 11(3), 298-300.
5. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
6. Kirkwood, T. B. (2005). Understanding the odd science of aging. *Cell*, 120(4), 437-447.
7. Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, 25, 585-621.
8. Blackburn, E. H., & Greider, C. W. (1985). Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*, 43(2), 405-413.
9. Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, 25, 585-621.
10. Vlassara, H., & Palace, M. R. (2002). Diabetes and advanced glycation end products. *Journal of Internal Medicine*, 251(2), 87-101.
11. Srikanth, V., Maczurek, A., Phan, T., Steele, M., Westcott, B., Juskiw, D., ... & Münch, G. (2011). Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 32(5), 763-777.
12. Vicente Miranda, H., El-Agnaf, O. M., & Outeiro, T. F. (2016). Glycation in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Movement Disorders*, 31(6), 782-790.

13. Franceschi, C., Garagnani, P., Parini, P., Giuliani, C., & Santoro, A. (2018). Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 576-590.
14. alminen, A., & Kaarniranta, K. (2010). Insulin/IGF-1 paradox of aging: regulation via AKT/IKK/NF- κ B signaling. *Cellular Signalling*, 22(4), 573-577.
15. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
16. Sharpless, N. E., & DePinho, R. A. (2007). How stem cells age and why this makes us grow old. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(9), 703-713.
17. Sebastiani, P., Gurinovich, A., Nygaard, M., Sasaki, T., Sweigart, B., Bae, H., ... & Atzmon, G. (2017). APOE alleles and extreme human longevity. *The Journals of Gerontology: Series A*, 72(11), 1401-1406.
18. Brooks-Wilson, A. R. (2013). Genetics of healthy aging and longevity. *Human Genetics*, 132(12), 1323-1338.
19. Niedernhofer, L. J., Gurkar, A. U., Wang, Y., Vijg, J., Hoeijmakers, J. H., & Robbins, P. D. (2018). Nuclear genomic instability and aging. *Annual Review of Biochemistry*, 87, 295-322.
20. Fontana, L., Partridge, L., & Longo, V. D. (2010). Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*, 328(5976), 321-326.
21. Bocklandt, S., Lin, W., Sehl, M. E., Sánchez, F. J., Sinsheimer, J. S., Horvath, S., ... & Vilain, E. (2011). Epigenetic predictor of age. *PLoS ONE*, 6(6), e14821.
22. Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14(10), 1-19.
23. Yang, J. H., Hayano, M., Griffin, P. T., Amorim, J. A., Bonkowski, M. S., Apostolides, J. K., Salfati, E. L., Blanchette, M., Munding, E. M., Bhakta, M., Chew, Y. C., Guo, W., Yang, X., Maybury-Lewis, S., Tian, X., Ross, J. M., Coppotelli, G., Meer, M. v., Rogers-Hammond, R., ... Sinclair, D. A. (2023). Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell*, 186(2), 305-326.e27.
24. Calder, P. C., Bosco, N., Bourdet-Sicard, R., Capuron, L., Delzenne, N., Doré, J., ... & Visioli, F. (2017). Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Research Reviews*, 40, 95-119.
25. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., ... & Turner, M. B. (2016). Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), e38-e360.
26. Morris, M. C., Evans, D. A., Tangney, C. C., Bienias, J. L., & Wilson, R. S. (2005). Associations of vegetable and fruit consumption with age-related cognitive change. *Neurology*, 67(8), 1370-1376.
27. Weaver, C. M. (2015). Nutrition and bone health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(1), 126S-132S.
28. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217.
29. Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced **brain plasticity**. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(10), 525-544.

30. Srikanthan, P., & Karlamangla, A. S. (2011). Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults. *The American Journal of Medicine*, 124(7), 555-561.
31. Park, S. W., & Goodpaster, B. H. (2006). Strotmeyer esarcopenia, muscle quality, and insulin resistance in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(10), 1059-1063.
32. Srikanthan, P., Hevener, A. L., & Karlamangla, A. S. (2010). Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PloS One*, 5(5), e10805.
33. Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., ... & Nedergaard, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 342(6156), 373-377.
34. Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and human aging. *Neuron*, 94(1), 19-36.
35. Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Dhabhar, F. S., Adler, N. E., Morrow, J. D., & Cawthon, R. M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(49), 17312-17315.
36. Kapahi, P., Kaeberlein, M., & Hansen, M. (2017). Dietary restriction and lifespan: lessons from invertebrate models. *Ageing Research Reviews*, 39, 3-14.
37. Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A. M., & Klionsky, D. J. (2008). Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 451(7182), 1069-1075.
38. Guarente, L. (2013). Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes & Development*, 27(19), 2072-2085.
39. Zhu, Y., Tchkonja, T., Pirtskhalava, T., Gower, A. C., Ding, H., Giorgadze, N., ... & Kirkland, J. L. (2015). The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*, 14(4), 644-65
40. van Deursen, J. M. (2014). The role of senescent cells in ageing. *Nature*, 509(7501), 439-446.
41. Canto, C., Houtkooper, R. H., Pirinen, E., Youn, D. Y., Oosterveer, M. H., Cen, Y., ... & Auwerx, J. (2012). The NAD⁺ precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metabolism*, 15(6), 838-84.
42. Mills, K. F., Yoshida, S., Stein, L. R., Grozio, A., Kubota, S., Sasaki, Y., ... & Yoshino, J. (2016). Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice. *Cell Metabolism*, 24(6), 795-806.
43. DISODIUM NICOTINAMIDE ADENINE DINUCLEOTIDE, <https://precision.fda.gov/uniisearch/srs/unii/8295030ync>.
44. Yousefzadeh, M. J., Zhu, Y., McGowan, S. J., Angelini, L., Fuhrmann-Stroissnigg, H., Xu, M., ... & Niedernhofer, L. J. (2018). Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. *EBioMedicine*, 36, 18-28.
45. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(6), 493-506.
46. Harrison, D. E., Strong, R., Sharp, Z. D., Nelson, J. F., Astle, C. M., Flurkey, K., ... & Miller, R. A. (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 460(7253), 392-395.