

Teorias biológicas do envelhecimento: do genético ao estocástico

Paulo de Tarso Veras Farinatti¹

RESUMO

As teorias biológicas do envelhecimento examinam o assunto sob a ótica da degeneração da função e estrutura dos sistemas orgânicos e células. De forma geral, podem ser classificadas em duas categorias: as de natureza *genético-desenvolvimentista* e as de natureza *estocástica*. As primeiras entendem o envelhecimento no contexto de um *continuum* controlado geneticamente, enquanto as últimas trabalham com a hipótese de que o processo dependeria, principalmente, do acúmulo de agressões ambientais. Por outro lado, são freqüentes as alusões ao exercício físico como estratégia de intervenção que poderia ter influências positivas no processo de envelhecimento, retardando algumas das disfunções comuns na idade avançada. O presente estudo apresenta os princípios gerais de algumas das correntes teóricas mais aceitas, quais sejam: a) teorias com base genética; b) teorias com base em danos de origem química; c) teorias com base no desequilíbrio gradual; d) teorias com base em restrição calórica. São feitas considerações sobre seus pontos consensuais e duvidosos e, quando possível, analisando a possibilidade de o exercício influenciar em seu desenvolvimento. Conclui-se que as teorias afeitas a ambas as abordagens carecem de comprovação definitiva, existindo dúvidas sobre sua influência e as formas pelas quais interagiriam. Igualmente, considerando a natureza dos processos descritos nas diferentes propostas teóricas, o papel do exercício como estratégia de prevenção do envelhecimento parece, no mínimo, incerto.

Palavras-chave: Envelhecimento. Genética. Exercício. Função hormonal. Fatores exógenos.

1. Professor Adjunto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde.

Recebido em: 26/3/02

Aceito em: 3/7/02

Endereço para correspondência:

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Instituto de Educação Física e Desportos
Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde
Rua São Francisco Xavier, 524, sala 8.133-F
20550-013 – Rio de Janeiro, RJ
E-mail: farinatti@uol.com.br ou farinatt@uerj.br

ABSTRACT

Biological theories of aging: genetic and stochastic approaches

The biological theories of aging analyze the degeneration process of the structure and function of cells and organic systems. They can be generally classified into two categories: genetic-developmental and stochastic theories. The first group understands the aging process as a genetic determined continuum, while the latter focuses the effects of environmental continuous aggression. On the other hand, physical activity is frequently mentioned as a strategy for preventing the effects of aging. This study presents the general principles of the following propositions: a) genetic theories; b) chemical damage theories; c) gradual unbalance theories; d) caloric restriction theories. The possible influence of physical exercise on the aging process is discussed as well. The author conclude that theories of both approaches lack definitive proof. There are few evidences of their actual influence and their interaction on the cellular and systemic aging process. In addition, considering the nature of the theoretical propositions, the role of regular physical activity as a strategy of aging prevention seems to be, at least, questionable.

Key words: *Aging. Genetics. Exercise. Hormonal function. Exogenous factors.*

INTRODUÇÃO

A entrada na velhice depende de vários aspectos que ultrapassam limiares da mera cronologia. Cada indivíduo reage de forma única ao avanço da idade. Como bem afirma Levet-Gautrat¹, “...*não existe uma entrada na velhice e sim entradas diferentes e sucessivas*” (p. 5). A velhice é construída paulatinamente, para o que concorrem variáveis biológicas e sociais, e muitos foram os autores que se preocuparam em explicar sua contribuição. Enquanto alguns estudos se dedicam ao entendimento do declínio das funções biológicas, outros debruçam-se sobre os padrões de comportamento adotados pela pessoa idosa.

As teorias biológicas do envelhecimento examinam o assunto sob a ótica do declínio e da degeneração da função

e estrutura dos sistemas orgânicos e das células. O processo de envelhecimento é definido no contexto de um conjunto de variáveis mensuráveis, como a aptidão física ou eventos mórbidos². Metaforicamente, o corpo humano aparece identificado com conceitos aplicados habitualmente às máquinas, principalmente à noção de obsolescência progressiva – a *Abnutzungstheorie* dos gerontólogos alemães³ ou a teoria do *wear and tear* defendida por autores norte-americanos⁴. Como um instrumento de precisão, o organismo tenderia a apresentar falhas à medida que seu tempo de utilização aumenta. De fato, os sistemas orgânicos não conseguem desempenhar bem suas funções diante de variações do meio interno. A capacidade de manter constantes as condições dos compartimentos líquidos do organismo é, portanto, determinante da capacidade de sobrevivência. Desse ponto de vista, a senescência pode ser entendida como uma perda progressiva da capacidade de homeostase⁵. O idoso responde mais lentamente e menos eficazmente às alterações ambientais, devido a uma deterioração dos mecanismos fisiológicos, tornando-se mais vulnerável.

As teorias de fundo biológico tendem a focalizar os problemas que afetam a precisão do sistema orgânico durante o processo de envelhecimento, sejam eles de origem genética, metabólica, celular ou molecular. Pode-se dividi-las em duas categorias: as de natureza *genético-desenvolvimentista* e as de natureza *estocástica*⁶. No primeiro caso, o envelhecimento é visto como um *continuum* controlado geneticamente e, talvez, programado. Algumas correntes associam essa possível programação a um desequilíbrio neuroendócrino, levando a uma diminuição de integração funcional dos sistemas orgânicos. As teorias estocásticas trabalham com a hipótese de que o envelhecimento dependeria do acúmulo de agressões ambientais que atingem um nível incompatível com a manutenção das funções orgânicas e da vida. Alguns exemplos são as correntes que defendem a existência de mutações genéticas somáticas progressivas ou erros da cadeia de síntese protéica em virtude da influência de radiação ou substâncias específicas. Todas essas teorias carecem de comprovação definitiva, nenhuma delas tendo condições de sobrepor-se às outras. Há, portanto, muitas dúvidas sobre a real influência das causas por elas apontadas no processo global de envelhecimento biológico, assim como sobre a forma pela qual poderiam interagir.

Por outro lado, é moeda corrente na literatura a proposição de estratégias que poderiam, de uma forma ou outra, retardar/prevenir o processo de envelhecimento biológico, dentre eles a atividade física. É importante, assim, a discussão sobre as modificações biológicas que levam à degenerescência das funções orgânicas, para entender como se dariam as possíveis contribuições dessas estratégias.

Sendo assim, este texto tem por objetivo apresentar os princípios gerais de algumas dessas correntes teóricas, procurando tecer considerações a respeito das dúvidas mencionadas. Quando possíveis, são igualmente tecidas considerações sobre como o exercício poderia contribuir com a atenuação do processo descrito.

TEORIAS COM BASE GENÉTICA

Para esse grupo de teorias, o processo do envelhecimento seria, do nascimento até a morte, geneticamente programado. O tempo de vida, de acordo com essa programação, deveria conciliar as necessidades da reprodução e o não sobrecarregamento do meio ambiente com excesso de população, garantindo um quantitativo mínimo de indivíduos para a preservação de cada espécie^{7,8}. Miller⁹, nesse sentido, menciona dois grandes métodos de quantificação da esperança de vida das espécies: a estimativa da máxima esperança de vida potencial e da taxa de aumento da mortalidade com o correr dos anos. No primeiro caso, procura-se determinar o tempo máximo de vida de um indivíduo em uma população ampla e otimamente protegida. Nos mamíferos, isso varia de três a quatro anos em roedores a cerca de 120 anos nos humanos. Trata-se de uma medida aproximada e, para toda espécie, tende a aumentar quanto mais se conhece sobre a expectativa de vida dos membros de uma população – assim, a longevidade máxima em um grupo de 100 pessoas será, provavelmente, inferior à da observada em um grupo de 100.000 indivíduos. A vantagem desse tipo de estimativa é a sua independência do aumento da esperança de vida média de uma população – por exemplo, o aumento da longevidade observado em praticamente todas as nações no último século não teve impacto correspondente na máxima esperança de vida potencial⁶. Por isso, essa estimativa é considerada como padrão-ouro para comparações de longevidade absoluta entre espécies ou grupos de mesma espécie. Outra medida comumente aceita como indicador de longevidade máxima é a taxa pela qual o risco de mortalidade aumenta com o envelhecimento, técnica conhecida como *método de Gompertz*. Calcula-se o risco de mortalidade em qualquer idade adulta a partir de dois componentes: o primeiro seria uma taxa de mortalidade inicial (M_0), independente da idade; o segundo aumentaria exponencialmente com a idade, de acordo com a equação $R_m(t) = M_0 + Ae^{Gt}$, em que ' M_0 ' equivale à taxa de mortalidade na idade de menor risco, ' e ' à base do logaritmo neperiano, ' t ' representa uma constante temporal e ' A ' e ' G ' são constantes escolhidas para otimizar o ajuste da curva a dados experimentais. Assim, populações com elevado ' G ' teriam maior aumento do risco de mortalidade em qualquer intervalo de tempo e, em princípio, tenderiam a envelhecer mais rapidamente.

Independentemente da forma pela qual se estima a máxima esperança de vida potencial de uma espécie, parece partir-se do princípio de que a existência seria, então, marcada por uma diminuição progressiva do processo morfo-genético de determinação, diferenciação e padrão de formação celular, isso desde o período embrionário e em função de controle genético¹⁰⁻¹². Eventos como a puberdade, a menarca, a menopausa e, obviamente, a senescência, seriam regulados por ‘relógios biológicos’ celulares. O declínio funcional das células e sistemas dependeria da ação isolada e integrada de genes específicos. Dessa forma, a perda de função poderia ocorrer em uma ou mais populações de células, dependendo da repressão de genes estimuladores do crescimento, da expressão de genes inibidores, da perda de redundância na molécula de DNA ou da depleção de enzimas-chaves^{13,14}.

Uma das teorias genéticas mais antigas sugere que o envelhecimento celular tenha lugar a partir do momento em que, naturalmente, começam a ocorrer erros em processos como a transcrição e transporte de material genético, ou mutações somáticas¹⁵. Esses erros trariam consequências negativas à renovação celular, gerando células ‘defeituosas’ ou empobrecendo sua população, repercutindo em longo prazo na função de sistemas orgânicos inteiros. Essa teoria recebeu o nome de *Teoria de Acúmulo de Erros* ou *Teoria dos Erros Catastróficos*^{9,16}. A idéia central, originalmente proposta por Orgel¹⁷, é de que os erros na transcrição do DNA ou na translação do RNA tenderiam a uma *auto-amplificação*, através de mecanismos biológicos de *feedback*. Nesse contexto, uma pequena frequência de erros de transcrição-translação produziria defeitos nas enzimas responsáveis pela reprodutibilidade e fidelidade desses processos. Uma vez os erros dando-se em proteínas ribossomiais mantenedoras da acurácia translacional, por exemplo, as sínteses protéicas subsequentes teriam provavelmente uma taxa de erros ainda maior, até o completo colapso do sistema. Uma variação da teoria do acúmulo de erros foi mais recentemente proposta por Miguel¹⁸: as mutações ocorreriam sobretudo no DNA da mitocôndria, dificultando a produção de energia e diminuindo o ciclo de vida da célula.

Outra teoria genética bastante conhecida é a do *Limite de Hayflick*, desenvolvida no final da década de 70^{19,20}. Tal limite representaria uma quantidade máxima, geneticamente programada, da capacidade de reprodução celular. Uma célula seria, fisiologicamente, tão mais jovem quanto mais distante estivesse desse limite. Essa teoria tenta fazer um paralelo entre os possíveis mecanismos de controle da senescência e o controle da puberdade, ambas disparadas por um ‘gatilho’ dependente do distanciamento do limite preestabelecido. O problema é que, enquanto o momento do início da puberdade parece respeitar um padrão mais ou

menos constante em todos os indivíduos, o mesmo não se pode dizer do processo de envelhecimento. Nas palavras de Spirduso¹⁶, “...*embora pareça intuitivo que as fases do crescimento sejam mediadas por informação genética, é menos provável que o mesmo mecanismo responda por padrões tão diversos de envelhecimento lento e gradual*” (p. 18).

Na verdade, os resultados das pesquisas nunca puderam comprovar a existência do acúmulo de erros sugerido por essas teorias. Lints²¹ chegou a ponto de afirmar que as teorias relacionadas com essa possibilidade teriam sido, com razoável certeza, “...*experimentalmente refutadas*” (p. 54). Mesmo no caso de sua confirmação, lacunas deveriam ser preenchidas antes de associá-las definitivamente ao processo de envelhecimento global – conforme apontado por Miller²², em extensa revisão, é preciso um grande esforço de pesquisa para determinar até que ponto as células senescentes, se realmente presentes em todos os tecidos de indivíduos idosos, contribuem como fator independente para a gênese de doenças e disfunções orgânicas. Poder-se-ia lembrar a existência de síndromes genéticas bem descritas, cuja manifestação patológica fenotípica aponta para o envelhecimento precoce, como as de Werner, Hutchinson-Gilford ou Cockayne (para detalhes, ver ref. 12). No entanto, não se pôde comprovar que os mesmos genes, uma vez não tendo sofrido as mutações típicas daquelas síndromes, tenham controle sobre o processo de envelhecimento não patológico. Finalmente, deve-se ressaltar que a aceitação de um controle eminentemente genético para o processo de envelhecimento implica aceitar que pouco se pode fazer, em termos de intervenção, para retardá-lo. Por exemplo, dificilmente estratégias como o exercício físico poderiam influenciar significativamente em uma função celular geneticamente programada.

Mas, em que pesem essas dúvidas, é importante mencionar que as teorias genéticas ganharam novo fôlego recentemente, com o avanço das técnicas de investigação. Encontram-se estudos indicando a possibilidade de existirem, realmente, genes especificamente relacionados com o controle das taxas de envelhecimento celular – um bom exemplo é o trabalho de um grupo de pesquisadores da Universidade de Harvard, publicado no conceituado *Proceedings of the National Academies of Science*. Os autores pretendem ter identificado genes específicos para o envelhecimento, provavelmente no cromossomo 4, em grupo de mais de 300 pessoas pertencentes a famílias ou subgrupos populacionais que se destacavam por sua longevidade²³. Muito há a fazer, no entanto, para que se confirme ou se recuse definitivamente a possibilidade de controle genético sobre o processo de envelhecimento celular e o impacto disso no processo mais geral de senescência.

TEORIAS COM BASE EM DANOS DE ORIGEM QUÍMICA (*DAMAGE THEORIES*)

Esse grupo de teorias aproxima-se da corrente genética, no sentido de que a senescência seria decorrente de disfunções no código contido nos genes. A diferença entre as correntes reside no fato de que, para as teorias baseadas nos danos de origem química, os problemas de funcionamento na reprodução e regeneração celular não se encontrariam especificamente em sua programação. Os problemas de codificação genética seriam causados por subprodutos das reações químicas orgânicas habituais que, pouco a pouco, causariam danos irreversíveis às moléculas das células. Tais reações poderiam ser potencializadas por fatores como a poluição ou padrões de alimentação ou de atividade física. Deduz-se que, contrariamente ao que se observa nas teorias de fundo genético, nesse caso o processo de envelhecimento poderia ser retardado, uma vez diminuídas as reações responsáveis pelos danos, ou aumentada a capacidade de metabolização das substâncias produzidas.

Johnson²⁴, em seu livro *‘Relações entre Envelhecimento Normal e Enfermidades’* (*‘Relations Between Normal Aging and Disease’*), sugere que a complexa estrutura da célula pode ser danificada por agressões como as causadas por vírus, radicais livres, hidrólise espontânea, traumatismos, radiações ou temperatura. Esses fatores, resultantes do meio ambiente ou das reações metabólicas endógenas, implicariam instabilidade molecular, distorcendo a informação contida em moléculas importantes. Com isso, aumentariam as possibilidades de modificações químicas da matriz do DNA ou da cadeia de comando da síntese protéica (mRNA, enzimas etc.), levando a erros de transcrição²⁵.

Com a exposição continuada a esses fatores, chega-se a comprometimentos importantes, que deveriam ser constantemente corrigidos, sob pena de perda da função celular. Ora, o envelhecimento seria caracterizado pelo fato de que as agressões do dia-a-dia acumulam-se há muito tempo, o que diminuiria a capacidade de correção das lesões que tendem a multiplicar-se. Se isso acontece, o sistema orgânico afetado tem sua função permanentemente prejudicada. Declínios funcionais, assim, aconteceriam durante toda a vida. Apenas, passariam despercebidos devido à *redundância* dos processos fisiológicos – ou seja, para que haja falência de um dos sistemas orgânicos, uma parcela muito importante da função de suas células deve ter sido perdida.

O DNA encontra-se no núcleo da célula, sendo formado por cadeias protéicas dispostas sob a forma de uma tripla hélice. Algumas reações químicas têm o poder de ‘desenrolar’ a seqüência de DNA, alterando sua conformação helicoidal, ativando-a e preparando-a para a replicação. Moléculas reagentes, assim, podem interagir com regiões

sensíveis da seqüência do DNA, ativando genes integradores adjacentes que, por sua vez, iniciam a produção de RNAs mensageiros (mRNA). Os mRNA carregam o código para síntese de proteínas que vão reagir com receptores em outras regiões da molécula de DNA. Dada a extensão dessa cadeia de comando, há muitos sítios nos quais erros de replicação podem acontecer. O desdobraimento normal da molécula de DNA pode ser alterado por diversos eventos físico-químicos, facilitando o aparecimento de erros na transcrição das proteínas celulares⁵. Algumas das modificações do DNA, identificadas com o envelhecimento, incluem sua associação com proteínas não nucleares, como o colágeno, procólágeno e fibronectina²⁶ ou encurtamento de cromossomas com perda de seqüências na cadeia molecular^{27,28}.

Uma das teorias mais conhecidas, dentre as que se baseiam na possibilidade de danos moleculares progressivos, é a *Teoria das Ligações Cruzadas* (*cross-linkage theory*). Considera-se que certas moléculas sejam altamente reativas, podendo ligar-se à molécula de DNA no núcleo da célula. Quando isso acontece, como defesa, a célula ‘descarta’ a porção corrompida do DNA. Uma vez que o DNA consiste em uma proteína com formato de hélice (como se fosse um barbante torcido), a célula procura reparar a região perdida utilizando como modelo a parte restante do ‘barbante’. Se esse processo for muito lento, ou se o agente reativo ligar-se às duas metades da hélice protéica, tende-se a perder as duas partes, o que impede o reparo da porção comprometida em função de ausência de ‘espelho’ adequado. Nesse caso, o prejuízo não pode ser sanado. Eternizando-se a ligação cruzada entre as porções moleculares restantes, confundem-se as informações mediadas pelo núcleo da célula. Já que as ligações cruzadas afetam diretamente o DNA, pequenas lesões podem acarretar grandes alterações na função das células, desde a síntese protéica até a reprodução, passando pela indução de enzimas-chaves, com óbvias conseqüências sobre o funcionamento dos sistemas corporais em geral²⁹.

Muitos dos agentes reativos associados ao processo de ligação cruzada do DNA são moléculas produzidas no metabolismo oxidativo, denominadas *radicais livres de oxigênio*^{30,31}. A associação entre a presença desses radicais e o envelhecimento celular enquanto proposta teórica parece ter sido primeiramente avançada por Harmann³². Quanto maiores as taxas metabólicas ou a exposição a radiações externas (como os raios ultravioleta), maior a formação de radicais livres. Os radicais livres recebem esse nome devido ao fato de possuírem um par de elétrons independentes (não pareados) que orbitam em torno do núcleo do átomo, com muita energia livre. Isso permite que reajam com moléculas adjacentes, fazendo com que tenham grande capacidade de ligação aos tecidos. Os radicais livres oxidam os

componentes celulares, provocando alterações e disfunções que se acumulam, até o ponto em que a própria célula morre. Com a idade, isso tende a acontecer em um número cada vez maior de células, por efeito de acumulação.

Um dos efeitos dos radicais livres é o aumento das taxas de peroxidação lipídica, danificando enzimas mitocondriais e a membrana plasmática³³. As reações de peroxidação aumentam, igualmente, a predisposição para a produção de substâncias como os malonaldeídos, que participam diretamente do processo de ligações cruzadas em moléculas como o colágeno, a elastina e o DNA. A formação de radicais livres pode, em princípio, ser diminuída pela ingestão de substâncias antioxidantes, como as vitaminas E ou C, ou pelo incremento da atividade de enzimas que freiam a oxidação celular. De fato, alguns experimentos têm sugerido que o consumo de altas doses dessas vitaminas pode diminuir o nível de oxidação celular em humanos^{34,35}. Não se sabe, contudo, o quanto isso deve ser atribuído a um real poder antioxidante, não havendo evidências de que elas diminuam a taxa de formação de ligações cruzadas. Especula-se que os resultados obtidos possam decorrer de outros efeitos associados às vitaminas, como menor desenvolvimento de tumores e menor apetite, aumentando a duração da fase de maturação dos animais estudados. Outra substância que vem sendo apontada como agente catalizador de ligações cruzadas é o *alumínio*, metal cuja presença é rica no meio ambiente, fazendo parte da composição de um sem-número de produtos comerciais (latas, utensílios domésticos, etc.). Há estudos sugerindo que a ingestão de alumínio seria prejudicial, acelerando o processo de envelhecimento das células por estresse oxidativo³⁶.

O exercício agudo, elevando as taxas metabólicas, tende a aumentar a produção de radicais livres e o estresse oxidativo de forma geral^{37,38}. No entanto, isso tende a ser compensado quando se examina a atividade física em termos de seus efeitos crônicos, pelo aumento da atividade de enzimas antioxidantes, como as peroxidases e as redutases^{39,40}. Assim, não há nada que possa sugerir que a atividade física regular seja um fator de aceleração do envelhecimento, ao menos no que diz respeito à oxidação celular. Por outro lado, também não se pode afirmar que aja no sentido de prevenir a formação de radicais livres, contribuindo com a diminuição da velocidade de formação de células defeituosas. De fato, estudos demonstrando forte associação negativa entre capacidade aeróbia máxima e indicadores de peroxidação lipídica, como substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico, sugerem que o exercício regular possa contribuir para maior proteção contra o estresse oxidativo³⁸.

A degeneração das proteínas celulares por ligação cruzada também pode acontecer em face de taxas excessivas de glicemia sanguínea. Por exemplo, acumulam-se evidên-

cias apontando diversos mecanismos inter-relacionados que elevam a produção de moléculas reativas de oxigênio e nitrogênio, concomitantemente à menor proteção antioxidante em diabéticos³⁸. As pesquisas demonstram que a glicose pode associar-se a proteínas extra e intranucleares de forma randômica, em locais onde não são habitualmente encontradas. Uma série de reações químicas provocaria o aumento de risco de desenvolvimento de ligação cruzada dessas proteínas, em geral de forma indesejável^{9,38}. Ora, o aumento da concentração de glicose no sangue é um fenômeno típico do envelhecimento, devido à menor sensibilidade dos receptores pancreáticos responsáveis pela liberação de insulina. Por outro lado, o controle da glicemia sanguínea poderia ser facilitado pela atividade física regular³⁸. Até que ponto, porém, isso guardaria relação direta com a formação de menos ligações cruzadas, não foi possível localizar na literatura.

É bom notar que as anormalidades no DNA são em geral recessivas, manifestando-se na transcrição de proteínas somente se o cromossoma homólogo estiver também comprometido em uma região compatível de sua estrutura. Isso impede que eventualidades como as ligações cruzadas impliquem, necessariamente, disfunção celular. Apesar disso, reconhece-se que há uma quantidade maior de moléculas defeituosas de DNA à medida que envelhecemos⁹. Uma enzima malcodificada pode induzir a precipitação de reações celulares atípicas, o que aumenta ainda mais o potencial de agressão ao DNA. A multiplicação de células anormais pode levar a um acúmulo exponencial que culminaria com o funcionamento deficiente do órgão.

Apesar da lógica das análises fornecidas pelas teorias com base em danificação química, os estudos falham em demonstrar o acúmulo significativo de enzimas defeituosas devido à degeneração do código genético celular. Por exemplo, Goldstein *et al.*²⁷ concluíram que parece não haver mudanças substanciais na fidelidade da síntese de proteína com o envelhecimento. Mehlor e Cole⁴¹ demonstraram que algumas mutações podem diminuir a atividade de enzimas antioxidantes, mas que isso não teria relação com a velocidade do processo de envelhecimento celular. Finalmente, a possibilidade de relação inversa entre o tempo de vida e a capacidade de detectar e reparar erros no DNA não foi confirmada em estudos com animais⁴². Logo, parece evidente a necessidade de estudos adicionais para o melhor entendimento dos reais efeitos dos danos celulares de origem química sobre o processo de senescência.

TEORIAS COM BASE NO DESEQUILÍBRIO GRADUAL

As teorias de desequilíbrio gradual concentram sua atenção no funcionamento de certos sistemas corporais, im-

portantes para a regulação do funcionamento dos demais sistemas. Vários autores associam a senescência a uma depleção de sistemas enzimáticos em células pós-mitóticas ou a modificações nas funções endócrina e imunológica. Sabe-se que os sistemas nervoso central e endócrino têm atribuições essenciais na regulação do metabolismo e da integração entre os órgãos. A diminuição do potencial imunológico torna todas as estruturas do corpo mais vulneráveis a enfermidades de todos os tipos.

A diminuição da atividade enzimática não é apenas fruto de problemas de transcrição, conforme descrito nas seções prévias, mas também pode advir de desequilíbrios homeostáticos do meio interno (pH, concentração iônica, temperatura, hidratação, etc.). No entanto, os achados quanto à atividade das enzimas de diversos tecidos durante o envelhecimento são por demais inconstantes, para que se possam extrair conclusões definitivas. Por exemplo, no fígado, a atividade de 50% das enzimas parece não se alterar, enquanto os outros 50% dividem-se entre aumento e diminuição de atividade²⁶. Na musculatura esquelética, é extremamente difícil isolar os efeitos da diminuição real do potencial enzimático das alterações de composição miofisiológica que têm lugar com o envelhecimento: sabe-se, por exemplo, que há uma perda seletiva de fibras do tipo II, de potencial anaeróbico elevado. Em revisão da literatura, Aoyagi e Shephard⁴³ demonstraram que o poder enzimático aeróbico muscular pouco modifica-se com a idade, mesmo quando corrigido para o aumento relativo da proporção das fibras do tipo I. Da mesma forma, os relatórios sobre a enzima lactato desidrogenase variam, indicando uma manutenção da atividade de sua forma aeróbia (LDH-H) e declínio da atividade de sua forma anaeróbia (LDH-M). O declínio dessa última, todavia, parece ser equivalente à diminuição da quantidade de fibras musculares do tipo II⁴⁴.

O sistema neuroendócrino influencia as atividades de órgãos, tecidos e células, no sentido de adaptar o corpo a modificações ambientais, como variações na temperatura, trabalho físico ou estresse emocional. Um dos pilares dessa cadeia regulatória é o chamado *eixo hipotalâmico-pituitário*: a secreção de hormônios hipotalâmicos no cérebro controla a função da glândula pituitária. A glândula pituitária, por sua vez, exerce influências sobre toda uma série de funções hormonais, como a secreção do hormônio do crescimento, dos hormônios tireoidianos, de hormônios adrenais, de hormônios sexuais (estrogênio e testosterona) e de glicocorticóides, responsáveis pela regulação das taxas metabólicas, síntese protéica e mineralização óssea, entre outras funções.

O eixo hipotalâmico-pituitário tem sido um dos principais focos das teorias de desequilíbrio gradual – sugere-se que uma espécie de ‘relógio biológico’ estaria situado no

hipotálamo, controlando a velocidade do envelhecimento. Assim, na carência de alguns dos hormônios cuja secreção depende do bom funcionamento do eixo, o processo de envelhecimento acelerar-se-ia. Por exemplo, a tireóide potencializa a atuação do hormônio do crescimento, da cortisona e do estrogênio. Quando sua produção é insuficiente, os sintomas do envelhecimento aumentam, enquanto a administração terapêutica de doses suplementares tende a reverter essa situação. Igualmente, após a menopausa a carência do estrogênio acelera o envelhecimento feminino, o que também é minimizado pela administração exógena.

Outra premissa da teoria é de que o declínio funcional dessas estruturas não se daria ao mesmo tempo, gerando um desequilíbrio entre os sistemas. Uma vez que o envelhecimento é mais evidente quando se exigem coordenação e integração do sistemas orgânicos em um nível elevado, alguns autores tentam explicar o processo de envelhecimento a partir do entendimento de como esses mecanismos de controle interagem com o decorrer dos anos. Um sistema regulatório deficiente implicaria o mau funcionamento de todos os seus componentes. Cada uma das estruturas disfuncionais acaba por sobrecarregar as outras, em um ciclo vicioso que tende a provocar a falência total do sistema. Com isso, o processo de envelhecimento estaria relacionado com o desequilíbrio progressivo dos sistemas regulatórios hormonais, produzindo outros desequilíbrios metabólicos e fisiológicos, que aumentariam ainda mais os desequilíbrios iniciais e assim por diante. Nesse sentido, autores como Finch⁴⁵ ou Miller⁹ sugerem que, em um dado instante, o equilíbrio entre muitos sistemas hormonais e fisiológicos acabaria por ser comprometido, desencadeando uma ‘cascata’ de distúrbios metabólicos que caracterizariam os sintomas do envelhecimento.

A deterioração de vários aspectos da função imunológica também poderia estar associada a maior ou menor aceleração do envelhecimento biológico⁴⁶. Dois aspectos têm sido levantados na literatura. Inicialmente, dada a relação entre os sistemas endócrino e imunológico, parece claro que alterações na eficiência do segundo podem decorrer de problemas funcionais no primeiro, como acabamos de descrever. Em outra abordagem, alguns autores sugerem que a desnaturação da síntese protéica (em razão de agressões externas) pode transformar tanto um tecido, que ele passa a ser considerado um ‘corpo estranho’. Com isso, provocar-se-iam reações auto-imunes que contribuiriam para acelerar o processo de senescência^{47,48}.

Há argumentos contra e a favor dessa hipótese. O idoso, de fato, torna-se cada vez mais suscetível a problemas auto-imunes, como a artrite reumatóide⁴⁹. No entanto, é duvidoso que a quantidade de proteína modificada pelas agressões químicas e ambientais mais comuns possa acarretar

modificações teciduais tão dramáticas, a ponto de provocar reações desse tipo^{9,50}. De toda forma, as hipóteses indicando que o processo de envelhecimento possa ser potencializado por distúrbios imunológicos ainda estão longe de serem confirmadas. Em ambas as abordagens descritas, há razões para acreditar que os problemas do sistema imunológico associados à idade parecem consistir mais em um dos efeitos do processo de senescência, do que ser uma de suas causas.

TEORIAS COM BASE EM RESTRIÇÃO CALÓRICA

Outra hipótese que vem sendo investigada é a relação entre restrição calórica sistemática e envelhecimento dos sistemas fisiológicos e celular. Esta linha não é nova – já em 1935, McKay *et al.*⁵¹ propunham que a restrição de alimentação em ratos poderia ter impacto sobre sua longevidade. Desde então, muitos foram os estudos que examinam os efeitos dessa variável sobre o processo de envelhecimento, principalmente entre os anos 30 e 80, conforme revisado por Weindruch e Walford⁵². A partir de então, a maior parte dos estudos (realizados com modelos animais) vem procurando observar os efeitos da restrição calórica sobre processos fisiológicos e patológicos específicos, na tentativa de encontrar possíveis explicações para o aumento da longevidade. Em excelente trabalho de revisão, Roth *et al.*⁵³ esclarecem que as evidências apontam para uma relação consistente entre a eficiência de diversos processos fisiológicos, principalmente em roedores, mas que pelo menos 20 anos devem passar-se antes que explicações sólidas possam ser estabelecidas.

Em que pese a divergência na literatura sobre o assunto, recentemente Masoro⁵⁴ publicou revisão sobre o tema, procurando definir o estado da arte das hipóteses explicativas para a possível influência da restrição calórica sobre o processo de envelhecimento. Uma das hipóteses mais antigas estaria associada à diminuição da massa gorda, com impacto sobre a taxa de glicocorticóides. Barzilai e Gupta⁵⁵ desenvolvem sólidos argumentos teóricos nessa direção, mas falham em apontar evidências empíricas que os sustentem. Outras hipóteses, de acordo com revisões recentes como a de Masoro⁵⁴ ou Miller⁹, apresentar-se-iam mais promissoras, aliando arraçoado teórico a suporte empírico: a) redução da taxa metabólica basal (retomando, de certa forma, a teoria do *rate-of-living* de Pearl), com atenuação dos danos advindos de estresse oxidativo; b) modificação das características do metabolismo oxidativo e da glicose como combustível (modulação da glicemia e insulinemia); c) hormese. Passamos a discorrer, ainda que brevemente, sobre cada uma delas.

Sacher⁵⁶ parece ter sido o primeiro a hipotetizar que a restrição calórica teria impacto sobre a taxa metabólica basal. Uma vez que o metabolismo energético gera moléculas reativas de oxigênio potencialmente danosas às estruturas celulares, um possível mecanismo bioquímico daí nasce. Desde então, muitos estudos demonstraram que menor ingestão calórica tende a atenuar o processo de dano celular à medida que se envelhece, com redução de peroxidação lipídica⁵⁷, menor acúmulo de proteínas oxidadas⁵⁸ e danificação oxidativa do DNA⁵⁹. O problema é que essa hipótese vincula o efeito ‘protetor’ da restrição calórica à menor taxa metabólica dela decorrente. No entanto, há estudos que demonstram haver redução de estresse oxidativo em roedores, independentemente de modificações metabólicas^{60,61}. De fato, o retardo do envelhecimento através da diminuição do estresse oxidativo não requer obrigatoriamente hipometabolismo. Embora a taxa de consumo de oxigênio permaneça inalterada, o nível de oxidação molecular pode variar em função das frações de oxigênio metabolizado convertido em moléculas reativas – as evidências parecem apontar que é exatamente isso que está relacionado com a restrição calórica⁶². Além disso, poderia haver influência sobre o aumento das defesas antioxidantes ou renovação celular⁵⁴. Finalmente, deve-se lembrar que, em que pesem as evidências indicando uma relação entre restrição calórica e menor acúmulo de danos moleculares oxidativos, resta ainda em aberto o quanto isso seria significativo em termos de proteção contra o envelhecimento. Como mencionado em seção anterior, antes de mais nada é preciso definir mais claramente a importância do próprio processo de oxidação celular no processo geral de degenerescência de órgãos e sistemas. Antes disso, essa hipótese, apesar de forte, continua a ser promissora apenas no plano teórico.

Outra hipótese associada à restrição calórica diz respeito aos efeitos dela decorrentes sobre a modulação da glicemia e da insulinemia. Os níveis séricos de glicose e de insulina são notadamente menores em roedores submetidos a dietas restritivas, apesar de isso não afetar o consumo daquele carboidrato como combustível por unidade de massa metabólica^{63,64}. *Grosso modo*, a relação de níveis aumentados de glicose e insulina sanguínea com o envelhecimento advém da ação mitogênica da segunda⁶⁵ e do potencial da primeira em induzir processos de glicação e glicoxidação, com maior risco de formação de ligações cruzadas, proteínas modificadas e macromoléculas que, acumulando-se, predisõem à disfunção dos sistemas orgânicos^{9,38,66}. Cefalu *et al.*⁶⁷ demonstraram que a restrição calórica pode estar associada ao menor acúmulo de erros provocados por glicoxidação no colágeno de ratos, enquanto Masoro⁶⁴ propôs que níveis reduzidos de insulinemia –

sem comprometimento concomitante no padrão de utilização da glicose como substrato – poderia desacelerar a frequência com que as células realizariam mitoses, aproximando-se mais lentamente do limite máximo de sua capacidade de divisão. Apesar de essas proposições oferecerem campo amplo de investigação, o fato é que sua validade carece de investigações. Poucos são os estudos sobre o tema. Masoro⁵⁴ sugere que, para tanto, deveriam ser conduzidos estudos estabelecendo o quanto a redução em longo prazo da glicemia e insulinemia, em níveis abaixo do esperado em indivíduos normoglicêmicos e normoinsulinêmicos, teria impacto sobre processos fisiológicos afeitos ao processo de envelhecimento e ao desenvolvimento de estados patológicos típicos da idade avançada.

Enfim, há a hipótese da *hormese*, definida como “...ação (ões) benéfica(s) resultante(s) da resposta do organismo a um estressor de baixa intensidade”⁵⁴ (p. 302). Para alguns autores^{68,69}, a *hormesis* estaria na base da ação anti-envelhecimento induzida pela restrição calórica. Certo número de evidências circunstanciais dá suporte a tal possibilidade. Partindo da definição apresentada, o primeiro ponto a ser discutido é o quanto a restrição calórica representaria um estressor de intensidade reduzida, cuja ação permaneceria em médio e longo prazos. Na defesa deste aspecto, Sabatino *et al.*⁷⁰ evidenciaram que ratos submetidos à restrição exibiram concentrações vespertinas moderadamente elevadas de corticosterona plasmática livre, em comparação com ratos alimentados normalmente, o que pode ser considerado indicador de estresse leve. Outro aspecto a ser analisado diz respeito ao quanto a restrição calórica, em constituindo um estresse leve, induziria a reações orgânicas positivas que pudessem representar ação anti-envelhecimento.

De acordo com Masoro⁵⁴, existiria atualmente um corpo significativo de evidências indicando que a capacidade de adaptação de animais (roedores, nematodos, drosófilas, etc.) a estressores agudos e crônicos – dentre eles agentes inflamatórios, temperatura ambiente, tóxicos, radiações e estresse oxidativo – tenderia a desenvolver-se como resultado de restrição calórica. Os mecanismos através dos quais isso se daria, porém, permanecem obscuros. Há uma tendência a considerar que a atividade de genes específicos estaria envolvida⁷¹. No entanto, a integração hormonal também pode estar envolvida: afinal, os dados de Sabatino *et al.*⁷⁰, já mencionados, sugerem que a restrição calórica pode afetar o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenocortical. Miller⁹, em revisão da literatura, também aponta o que chama de *hipótese glicocorticóide* como uma possível explicação para o efeito da restrição calórica sobre o envelhecimento celular. Vai além, fazendo uma interface entre essa possibilidade e as teorias de desequilíbrio gradual. De qualquer

forma, muitas pesquisas devem ser realizadas antes que uma das hipóteses tenha força para impor-se sobre as outras, assim como a extensão em que sua ação se dá de forma separada ou conjunta.

O papel do exercício no contexto das teorias com base em restrição calórica permanece indefinido. Não foi possível localizar estudos que se debruçassem especificamente sobre suas implicações na degradação protéica, degeneração celular ou estresse oxidativo no contexto específico das proposições aqui apresentadas. No entanto, pode-se especular que, uma vez considerando seu potencial de auxílio no controle da glicemia e da insulinemia, na modulação da atividade glicocorticóide e mesmo na atividade do eixo hipotálamo-hipófise, que a hipótese da restrição calórica como fator de retardo do envelhecimento celular seria, ao menos teoricamente, favorecida. Por outro lado, quando se considera a redução das taxas metabólicas de repouso como premissa fundamental, em que pesem as dúvidas a esse respeito, deve-se reconhecer que as possíveis influências do exercício físico no processo de envelhecimento celular permanecem obscuros.

CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Várias são as teorias que procuram explicar o envelhecimento do ponto de vista biológico. Algumas enfatizam o possível controle genético do envelhecimento celular, outras as agressões externas a que são permanentemente expostas. Em ambos os casos, o resultado seria uma síntese protéica deficiente, com conseqüente disfunção dos tecidos e sistemas que compõem. Outras teorias, ainda, preferem focalizar o equilíbrio entre os diversos sistemas orgânicos pelo prisma do seu controle hormonal e da comunicação entre eles. Um ritmo diferenciado no processo de degeneração desses sistemas contribuiria com a diminuição da capacidade de adaptação do organismo ao meio.

Apesar da variedade dos mecanismos apontados, alguns deles francamente longe de ser comprovados, levantam-se em todos os casos estratégias que poderiam, possivelmente, retardar o processo de envelhecimento celular. A atividade física regular é frequentemente mencionada dentre essas possibilidades de intervenção. Não há na literatura, contudo, evidências fortes o suficiente para que se possa considerá-la como uma variável cujas influências repercutiriam positivamente no processo de degenerescência das células. Além disso, há muito o que responder quanto ao seu potencial de manutenção da harmonia de função entre os sistemas orgânicos, seja por controle hormonal ou modulação das taxas metabólicas. Pode-se especular, portanto, que a contribuição da atividade física no contexto do

envelhecimento, assumindo que exista, residiria mais nos aspectos funcional e epidemiológico (manutenção da autonomia de ação e prevenção de doenças), do que em uma ação direta sobre os mecanismos que reagiriam à senescência de forma geral.

O autor declarou não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Levet-Gautrat M, Fontaine A. *Gérontologie sociale*. Paris: PUF, 1987.
2. Davidson WAS. Metaphors of health and aging: geriatric as metaphor. In: Kenyon GM, Birren JE, Schroots JF, editors. *Metaphors of aging in science and the humanities*. New York: Springer, 1991:173-84.
3. Schroots JF, Birren JE, Kenyon GM. Metaphors of aging: an overview. In: Kenyon GM, Birren JE, Schroots JF, editors. *Metaphors of aging in science and the humanities*. New York: Springer, 1991:1-16.
4. Shephard RJ. *Aging, physical activity, and health*. Champaign: Human Kinetics, 1997.
5. Bellamy D. Mechanisms of ageing. In: Pathy MSJ, editor. *Principles and practice of geriatric medicine*. 2nd ed. Chichester: Wiley, 1991:13-30.
6. Cristofalo VJ. An overview of the theories of biological aging. In: Biren JE, Bergsten VL, editors. *Emergent theories of aging*. New York: Springer, 1988:188-27.
7. Grigliatti TA. Programmed cell death and aging in *Drosophila melanogaster*. In: Woodhead AD, Thompson KH, editors. *Evolution of longevity in animals: a comparative approach*. New York: Plenum Press, 1987: 193-208.
8. Rose MR, Graves JL. What evolutionary biology can do for gerontology. *J Gerontol* 1989;44:B27-9.
9. Miller RA. The biology of aging and longevity. In: Murasko DM, Bernstein ED. *Immunology of aging*. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 4th ed. New York: McGraw Hill, 1999:3-19.
10. Finch CE, Landfield PW. Neuroendocrine and automatic functions in aging mammals. In: Finch CE, Schneider EL, editors. *Handbook of the biology of aging*. New York: Van Nostrand Reinold, 1985:567-94.
11. Yates FE. Aging as prolonged morphogenesis: a topological sorcerer's apprentice. In: Kenyon GM, Birren JE, Schroots JF, editors. *Metaphors of aging in science and the humanities*. New York: Springer, 1991: 199-218.
12. Turker MS, Martin GM. Genetics of human disease, longevity, and aging. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. New York: McGraw-Hill, 1999:21-44.
13. Goldstein S. Replicative senescence: the human fibroblast comes of age. *Science* 1990;249:1129-33.
14. Turner TR, Weiss ML. The genetics of longevity in humans. In: Crews DE, Garruto RM, editors. *Biological anthropology and aging: perspectives on human variation over the life-span*. New York: Oxford University Press, 1994:76-100.
15. Burnet M. *Intrinsic mutagenesis: a genetic approach for aging*. New York: Wiley & Sons, 1974.
16. Spirduso WW. *Physical dimensions of aging*. Champaign: Human Kinetics, 1995.
17. Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc Natl Acad Sci* 1963;49:517-21.
18. Miguel J. An integrated theory of aging as the result of mitochondrial-DNA mutation in differentiated cells. *Arch Gerontol Geriatrics* 1991; 12:99-117.
19. Hayflick L. The cellular basis for biological aging. In: Firch CE, Hayflick L, editors. *Handbook of the biology of aging*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1977:159-86.
20. Hayflick L. Theories of biological aging. *Exp Gerontol* 1985;20:145-59.
21. Lints FA. Genetic influences on life span in '*Drosophila*' and related species. *Review Biol Research Aging* 1983;1:51-72.
22. Miller RA. When will the biology of aging become useful? Future landmarks in biomedical gerontology. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1258-67.
23. Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, Matise TC, Barret J, Shea-Drinkwater M, et al. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:10505-8.
24. Johnson HA. Is aging physiological or pathological? In: Johnson HA, editor. *Relations between normal aging and disease*. New York: Raven Press, 1985:239-47.
25. Gensler HL, Bernstein H. DNA damage as the primary cause of aging. *Q Rev Biol* 1981;56:279-303.
26. Timiras OS. *Physiological basis of geriatrics*. New York: McMillan, 1988.
27. Goldstein S, Wojtyk RI, Harley CB, Pollard JW, Chamberlain JW, Stanners CP. Protein synthetic fidelity in aging human fibroblasts. In: Salk D, Fujiwara Y, Martin GM, editors. *Werner's syndrome and human aging*. New York: Plenum Press, 1985.
28. Osiewacz HD. Aging and genetic instabilities. In: Esser K, Martin GM, editors. *Molecular aspects of aging*. New York: Wiley, 1995:29-44.
29. Magnani M, Fazi A, Chiarantini L, Serafini G, Stocchi V. Mechanisms of enzyme decay during red blood cell aging. In: Segal HL, Rothstein M, Bergamini E, editors. *Metabolism in aging*. New York: Wiley-Liss, 1990:217-32.
30. Sohal R, Allen RG. Relationship between metabolic rate, free radicals, differentiation, and aging: an unified theory. In: Woodhead AD, Blackett AD, Hollander A, editors. *Molecular biology of aging*. New York: Plenum Press, 1985:75-104.
31. Swartz HM, Mäder K. Free radicals in aging: theories, facts, and artifacts. In: Esser K, Martin GM, editors. *Molecular aspects of aging*. New York: Wiley, 1995:77-97.
32. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:7124-8.
33. Del Roso A, Tata V, Gori Z, Bergamini E. Lipofuscin pigment accumulation across the free wall of the left ventriculi of the aging rat. In: Segal HL, Rothstein M, Bergamini E, editors. *Metabolism in aging*. New York: Wiley-Liss, 1990:371-4.
34. Reznick AZ, Witt EH, Silberman M, Packer L. The threshold of age in exercise and antioxidants action. *EXS* 1992;62:423-7.
35. Meydani M. Vitamin E requirement in relation to dietary fish oil and oxidative stress in elderly. *EXS* 1992;62:411-8.
36. Bjorksten J. The role of aluminium and age-dependent decline. *Environ Health Perspect* 1989;81:241-2.
37. Ji LL. Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:283-92.
38. Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative and physical exercise. *J Sports Sci Med* 2002;1:1-14.
39. Ohno H, Yahata T, Sato Y, Yamamura K, Taniguchi N. Physical training and fasting erythrocyte activities of free radical scavenging enzyme systems in sedentary men. *Eur J Appl Physiol* 1988;57:173-6.

40. Sen CK. Glutathione homeostasis in response to exercise training and nutritional supplements. *Mol Cell Biochem* 1999;196:31-42.
41. Mehrlorn RJ, Cole G. The free radicals theory of aging: a critical review. *Adv Free Rad Biol Med* 1985;1:165-223.
42. Hanawalt PC, Gee P, Ho L. DNA repair in differentiating cells in relation to aging. In: Finch C, Johnson TE, editors. *Molecular biology of aging*. New York: Wiley-Liss, 1990:45-51.
43. Aoyagi Y, Shephard RJ. Aging and muscle function. *Sports Med* 1992;14:376-96.
44. Cress ME, Byrnes WC, Dickinson AL, Foster VL. Modification of type II fiber atrophy and LDH isozyme component of an 8-week endurance training program in elderly women. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16:105.
45. Finch CE. The regulation of physiological changes during mammalian aging. *Q Rev Biol* 1976;51:49-83.
46. Shephard RJ, Shek PN. Exercise, aging and immune function. *Int J Sports Med* 1995;16:1-6.
47. Comfort A. *The biology of senescence*. 3rd ed. New York: Elsevier, 1979.
48. Walford R. *The immunologic theory of aging*. Copenhagen: Munksgaard, 1969.
49. Calkins E. Management of rheumatoid arthritis and the other autoimmune rheumatic diseases. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1999;1135-54.
50. Adler WH, Nagel JE. Clinical immunology and aging. In: Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, Ettinger WH, Halter JE, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1994;61-76.
51. McKay C, Crowell M, Maynard L. The effect of retarded growth upon the length of life and upon ultimate size. *J Nutr* 1935;10:63-79.
52. Weindruch R, Walford R. *The retardation of aging and disease by dietary restriction*. Springfield: Thomas, 1988.
53. Roth GS, Ingram DK, Lane MA. Calorie restriction in primates: will it work and how will we know? *J Am Geriatr Soc* 1999;47:896-903.
54. Masoro EJ. Caloric restriction and aging: an update. *Exp Gerontol* 2000;35:199-305.
55. Barzilai N, Gupta G. Revisiting the role of fat mass in the life extension induced by caloric restriction. *J Gerontol Biol Sci* 1999;54A:B89-69.
56. Sacher GA. Life table modifications and life prolongation. In: Finch CE, Hayflick L, editors. *Handbook of biology of aging*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1977:582-638.
57. Matsuo M, Gomi F, Kuramoto K, Sagai M. Food restriction suppresses an age-dependent increase in exhalation rate of pentane from rats: a longitudinal study. *J Gerontol Biol Sci* 48:B133-8.
58. Dubey A, Forster MJ, Lal H, Sohal RS. Effect of age and caloric intake on protein oxidation in different brain regions and on behavioral functions of the mouse. *Arch Biochem Biophys* 1996;333:189-97.
59. Sohal RS, Agarwal S, Candas M, Forster M, Lal H. Effect of age and caloric restriction on DNA oxidative damage in different tissues of C57BL/6 mice. *Mech Ageing Dev* 1994;76:215-24.
60. Duffy PH, Feuers MJ, Lal H, Sohal RS. Chronic caloric restriction in old female mice: changes in circadian rhythms of physiological and behavioral variables. In: Fishbein L, editor. *Biological effects of dietary restriction*. Berlin: Springer-Verlag, 1991:245-63.
61. McCarter RJM, Palmer J. Energy metabolism and aging: a lifelong study of Fischer 344 rats. *Am J Physiol* 1992;263:E448-52.
62. Sohal RS, Dubey A. Mitochondrial oxidative damage, hydrogen peroxide release, and aging. *Free Rad Biol Med* 1994;16:921-6.
63. Masoro EJ, McCarter RJ, Katz MS, McMahan CA. Dietary restriction alters characteristics of glucose fuel use. *J Gerontol Biol Sci* 1992;47:B202-8.
64. Masoro EJ. Possible mechanisms underlying the antiaging actions of caloric restriction. *Toxicol Pathol* 1996;24:738-41.
65. Lev-Ran A. Mitogenic factors accelerate later-age disease: insulin as a paradigm. *Mech Ageing Dev* 1998;102:95-103.
66. Kristal BS, Yu BP. An emerging hypothesis: synergistic induction of aging by free radicals and Maillard reaction. *J Gerontol Biol Sci* 1992;47:B107-14.
67. Cefalu WT, Bell-Farrow AD, Wang ZQ, Sonntag WE, Fu MX, Baynes JW, Thorpe SR. Caloric restriction decreases age-dependent accumulation on the glycoxidation products, N-carboxymethyllysine and pentosidine, in rat skin collagen. *J Gerontol Biol Sci* 1995;50A:B337-41.
68. Reed MJ, Penn PE, Li Y, Birnbaum R, Vernon BB, Johnson TS, et al. Enhanced cell proliferation and biosynthesis mediate improved wound repair in red, caloric-restricted mice. *Mech Ageing Dev* 1996;89:21-43.
69. Masoro EJ. Hormesis and the antiaging action of dietary restriction. *Exp Gerontol* 1998;33:61-6.
70. Sabatino F, Masoro EJ, McMahan CA, Kuhn RW. An assessment of the role of the glucocorticoid system in aging process and in the action of food restriction. *J Gerontol Biol Sci* 1991;46:B171-9.
71. Heydari AR, Wu B, Takahashi R, Strong R, Richardson A. Expression of heat shock protein 70 is altered by age and diet at the level of transcription. *Mol Cell Biol* 1993;13:2909-18.