

Artículo original

Asociación entre salud cardiovascular ideal y longitud telomérica en una población de edad avanzada de la cohorte SUN

Lucia Alonso-Pedrero^{a,b}, Ana Ojeda-Rodríguez^{a,b}, Guillermo Zalba^{b,c}, Cristina Razquin^d, Miguel Á. Martínez-González^{b,d,e,f}, Maira Bes-Rastrollo^{b,d,e} y Amelia Marti^{a,b,e,*}^a Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España^b Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España^c Departamento de Bioquímica y Genética, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España^d Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España^e Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Carlos III, Madrid, España^f Department of Nutrition, Harvard TH Chan School of Public Health, Boston, Estados Unidos

Historia del artículo:

Recibido el 18 de enero de 2021

Aceptado el 5 de abril de 2021

On-line el 22 de junio de 2021

Palabras clave:

Cohorte SUN

Índice de Salud Cardiovascular

Riesgo cardiovascular

Longitud telomérica

Estudio transversal

RESUMEN

Introducción y objetivos: Los telómeros son regiones no codificantes localizadas al final de los cromosomas de células eucariotas, y su acortamiento se ha visto relacionado con la enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo. El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre el índice de salud cardiovascular ideal y el riesgo de telómero corto en una población de sujetos de edad avanzada de la cohorte Seguimiento Universidad de Navarra (SUN).

Métodos: Se valoró a 886 adultos mayores de 55 años (645 varones y 241 mujeres). La longitud telomérica se midió utilizando qPCR (*quantitative protein chain reaction*) en tiempo real y reacción única. El índice de salud cardiovascular «Life's simple 7» se definió según la *American Heart Association* mediante la puntuación de 7 ítems con valores de 0 a 2 para cada uno: tabaquismo, actividad física, dieta, índice de masa corporal, presión arterial, colesterol total y glucosa en sangre. La máxima puntuación del índice corresponde a 14 puntos. Se categorizó en terciles: pobre (0-9 puntos), intermedio (10-11 puntos) e ideal (12-14 puntos). El riesgo de telómero corto se definió como una longitud telomérica por debajo del percentil 20.

Resultados: Sujetos con altos valores en el índice de salud cardiovascular ideal tenían menos riesgo de telómero corto (OR ajustada = 0,60; IC95%, 0,34-1,05; p de tendencia lineal = 0,052). Esta asociación fue significativa en varones (OR ajustada = 0,37; IC95%, 0,17-0,83; p de tendencia lineal = 0,025), pero no en mujeres.

Conclusiones: En varones mayores de 55 años, existe una asociación inversa entre el índice de salud cardiovascular y el riesgo de tener telómeros cortos.

El proyecto SUN fue registrado en ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT02669602).

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

Association between ideal cardiovascular health and telomere length in participants older than 55 years old from the SUN cohort

ABSTRACT

Introduction and objectives: Telomeres are noncoding regions located at the end of chromosomes and their shortening has been associated with risk factors and cardiovascular disease. The aim of this study was to evaluate the association between ideal cardiovascular health (Life's simple 7) and the odds of having short telomeres in a subsample of participants older than 55 years from the *Seguimiento Universidad de Navarra* (SUN) study.

Methods: We included 886 participants older than 55 years (645 men and 241 women). Telomere length was measured using a real-time quantitative polymerase chain reaction. Cardiovascular health score was defined by the American Heart Association as a composite score of 7 key risk factors (smoking status, physical activity, diet, body mass index, blood pressure, total cholesterol, and fasting blood glucose) with 0 to 2 points for each factor. We categorized this score in tertiles as poor (0-9 points), intermediate (10-11 points) and ideal (12-14 points). The odds of having short telomeres was defined as telomere length below the 20th percentile.

Keywords:

SUN study

Cardiovascular health score

Cardiovascular risk

Telomere length

Cross-sectional study

* Autor para correspondencia: Irunlarrea 1, 31008 Pamplona, Navarra, España.
Correo electrónico: amarti@unav.es (A. Marti).

Results: Individuals with higher ideal cardiovascular health had a lower prevalence of having short telomeres (adjusted OR, 0.60; 95%CI, 0.34-1.05; *P* trend = .052). This association was statistically significant in men (adjusted OR, 0.37; 95%CI, 0.17-0.83; *P* trend = .025) but not in women.

Conclusions: An inverse association between cardiovascular health score and short telomeres was found especially for men older than 55 years in the SUN population.

The SUN project was registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT02669602).

© 2021 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

Abreviaturas

AHA: American Heart Association

ECV: enfermedad cardiovascular

LT: longitud telomérica

SCV: salud cardiovascular

SUN: Seguimiento Universidad de Navarra

INTRODUCCIÓN

Los telómeros son regiones no codificantes localizadas al final de los cromosomas de células eucariotas lineales¹. Son secuencias repetitivas de ácido desoxirribonucleico (ADN) de 5'-TTAGGG-3' cuya función primordial es la protección del ADN genómico para conservar la estabilidad y la integridad cromosómica¹. A lo largo de la vida, los telómeros se acortan con cada división celular, se pierden entre 30 y 200 nucleótidos por división. En consecuencia, se han considerado como marcadores de la edad biológica y, por lo tanto, de las enfermedades relacionadas con la edad¹. Aunque la longitud telomérica (LT) es un factor hereditario, existen varios mecanismos implicados en su acortamiento a lo largo de la vida de un individuo, como el estrés oxidativo y la inflamación¹.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en el mundo². Causan cerca del 30% de todas las muertes en España cada año y se definen como un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos, entre los que se encuentran la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía reumática y otros cuadros clínicos².

La *American Heart Association* (AHA) definió la salud cardiovascular (SCV) y estableció los parámetros necesarios para mantenerla. Los parámetros son 7 factores de riesgo clave, 4 que se relacionan con el estilo de vida (tabaquismo, dieta, actividad física e índice de masa corporal) y 3 que engloban parámetros de salud (presión arterial, colesterol total y glucemia en ayunas)³.

Diversos estudios han analizado la relación entre una SCV ideal y la reducción de la morbilidad y la mortalidad de las ECV⁴, el deterioro cognitivo⁵, la diabetes⁶ y la aterosclerosis⁷. Sin embargo, hasta ahora pocos estudios han abordado la relación entre la SCV ideal y la LT en sujetos humanos y, según nuestro conocimiento, solo en población estadounidense^{8,9}. Los telómeros más cortos se relacionan con un índice de SCV inferior al ideal en una población de Estados Unidos (5.194 participantes no hispanos y estadounidenses de ascendencia mexicana [2.725 mujeres y 2.459 varones mayores de 20 años])⁹ y los telómeros más largos se relacionaron con una SCV por encima de la media en una población de indios norteamericanos (2.568 participantes [1.549 mujeres y 1.019 varones de 14 a 93 años])⁸. En cambio, algunos factores relacionados con el estilo de vida (tabaquismo^{10,11}, abuso de bebidas alcohólicas¹², sedentarismo¹³ y obesidad¹⁴) se han relacionado con un acortamiento acelerado de los telómeros. Además, la hipertensión^{15,16}, la hipercolesterolemia¹⁷ y la diabetes^{18,19} también se asocian con telómeros cortos. Recientemente se

ha descubierto, en la cohorte SUN (Seguimiento Universidad de Navarra), que el consumo de alimentos ultraprocesados y algunos índices de calidad de la dieta pueden modificar el riesgo de telómero corto^{20,21}.

El objetivo del presente estudio es evaluar la relación entre el índice de SCV y el riesgo de telómero corto en una población española mayor de 55 años de la cohorte SUN.

MÉTODOS

Población del estudio

El proyecto SUN es un estudio de cohortes prospectivo y polivalente que incluye a titulados españoles en un entorno del Mediterráneo: España²². La preselección de participantes comenzó en 1999 y la inclusión en el estudio está abierta permanentemente. El identificador es NCT02669602 en ClinicalTrials.gov. La descripción detallada de los métodos se ha publicado en otro lugar²². En resumen, los datos de referencia y de seguimiento se recopilan cada 2 años mediante cuestionarios facilitados por los participantes por correo postal o publicados en internet²². La cohorte SUN recopila información sobre una amplia gama de características facilitadas por los participantes y previamente validadas, entre las cuales se encuentran variables antropométricas (como el índice de masa corporal)²², antecedentes clínicos (como la concentración de colesterol total²³, la presión arterial²⁴ y las cifras de glucemia²⁵) y factores sociodemográficos y relacionados con el estilo de vida (como el cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria de 136 ítems²⁶, el tabaquismo²² y la actividad física²⁷). El protocolo de investigación se redactó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de revisión institucional de la Universidad de Navarra. Se solicitó el consentimiento informado por escrito específico para participar en este estudio.

En mayo de 2008 se invitó a 1.921 adultos mayores de 55 años que habían respondido al cuestionario inicial a participar en un estudio genético²⁸. De ellos, 1.085 aceptaron participar y 986 enviaron muestras de saliva²⁸, aunque solo se pudo analizar correctamente 953 muestras. Además, se excluyó a 67 participantes que tenían un consumo total de energía que estaba fuera de los valores predefinidos de Willett (< 800 o > 4.000 kcal/día los varones y < 500 o > 3.500 kcal/día las mujeres)²⁹. El número final de participantes con que se contó para este estudio transversal fue 886 (figura 1 del material adicional).

Evaluación de resultados: longitud telomérica

El objetivo principal fue el acortamiento de la LT. Las muestras de saliva de los participantes se recogieron con equipos especializados (DNA Collection-Oragene OG-250 Saliva Kit). El ADN se extrajo según las instrucciones del fabricante y se congeló a -80 °C. La medición de la LT se realizó con la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR), múltiple y

Tabla 1

Definición del índice de salud cardiovascular

Ítems de SCV	Pobre	Intermedio	Ideal
Tabaquismo	Fumador activo	Exfumador	No fumador
Actividad física	0 (ningún ejercicio)	De 1 a 149 min de ejercicio moderado o de 1 a 74 min de ejercicio vigoroso/semana	> 150 min de ejercicio moderado o > 75 min de ejercicio vigoroso/semana
Dieta (AHEI-2010)	< 50	De ≥ 50 a ≤ 80	> 80
Índice de masa corporal	≥ 30	De ≥ 25 a < 30	< 25
Presión arterial (mmHg)	PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90	PAS de ≥ 120 a < 140 o PAD de ≥ 80 a < 90	PAS < 120 o PAD < 80
Colesterol total (mg/dl)	≥ 240	De ≥ 200 a < 240	< 200
Glucemia en ayunas (mg/dl)	≥ 126	De ≥ 100 a ≤ 125	< 100

AHEI: *Alternative Healthy Eating Index*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCV: salud cardiovascular.

monocromática, según el método de Cawthon descrito en otro lugar³⁰. La relación T/S, que es proporcional a la LT media, se obtiene mediante la comparación de esta medición con la de un ADN de referencia. La *master mix* contenía 10 ng de ADN genómico, un equipo de PCR QuantiTect CYBR Green (Qiagen), cebadores de telómero y albúmina, y agua libre de nucleasas para completar el volumen final (10 μ l). Se combinaron cebadores de telómeros (telc y teg) y cebadores de albúmina (albu y albd) (concentración final, 900 nm cada uno). Las secuencias del cebador (Sigma Aldrich St Louis, Estados Unidos), purificadas mediante cromatografía líquida de alta resolución, fueron telg (5'-ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTT AGTGT-3'), telc (5'-TGTTAGGTATCCCTATCCCTATCCCTA TCCCTATCCCTAACAA-3'), albu (5'-CGGCGGCGGCGGCGGCTGGGCGGAAATGCTGCACAGAATCCTTG-3') y albd (5'-GCCGCGCCGCGCGCCGCTCCGCGCGGA AAAGCATGGTCGCCTGTT-3'). La qPCR utilizada fue CFX 384TM Real-Time System (BioRad) con el siguiente protocolo: 15 min a 95 °C para la activación de la enzima, seguida de 2 ciclos de 15 s a 95 °C y 15 s a 49 °C, y 35 ciclos de 15 s a 95 °C, 10 s a 63 °C, 15 s a 74 °C (adquisición de la primera señal) y 15 s a 88 °C (adquisición de la segunda señal). Para cada muestra, se generó una curva de fusión de 45 a 95 °C con una pendiente de 0,2 °C/s. Se utilizaron placas de 384 pocillos; para el control de calidad, las muestras se procesaron por triplicado.

En cada placa de alto rendimiento se incluyó una curva de calibración de las muestras de ADN de referencia (150–2,34 ng/ml en diluciones dobles; acuerdo de linealidad, $R^2 > 0,99$).

Índice de salud cardiovascular

El índice de SCV se definió en función de 7 factores de riesgo clave: tabaquismo, actividad física, dieta, índice de masa corporal, concentración de colesterol total, glucemia en ayunas y presión arterial. Cada ítem se clasificó en 3 niveles: «pobre», «intermedio» e «ideal», y se asignaron puntuaciones de 0, 1 y 2 respectivamente, de acuerdo con las definiciones de la AHA³ (tabla 1). Por lo tanto, la puntuación total osciló entre 0 y 14, y nuestra variable se clasificó en 3 grupos: pobre (0-9 puntos), intermedio (10-11 puntos) e ideal (12-14 puntos). Las variables se tomaron del cuestionario inmediatamente antes de la recogida de saliva, a excepción de la actividad física y el *Healthy Eating Index*, que solo tienen datos en el cuestionario de referencia.

El estado del tabaquismo se clasificó como pobre (fumadores en activo), intermedio (exfumadores) e ideal (no fumadores). La actividad física se clasificó, de acuerdo con la frecuencia y la duración, de intensidad moderada y vigorosa de cada actividad como pobre (sin ejercicio), intermedia (1-149 min de ejercicio moderado o 1-74 min de ejercicio vigoroso por semana) e ideal (> 150 min de ejercicio moderado o > 75 min de ejercicio vigoroso por semana).

La dieta se evaluó con el *Alternative Healthy Eating Index* (AHEI-2010). Se utilizó la información proporcionada por Chiuve et al.³¹ de este índice. Osciló entre 50 y 110. Este índice se basa en alimentos y nutrientes que predicen el riesgo de enfermedades crónicas³¹. Verduras, frutas, bebidas azucaradas y zumos de frutas, legumbres y frutos secos, carne roja/procesada, ácidos grasos trans, ácidos grasos omega 3 de cadena larga, ácidos grasos poliinsaturados, sodio y la ingesta de alcohol se puntuaron de 0 a 10. En este análisis, el AHEI-2010 se dividió en calidad de la dieta mala (< 50), intermedia (≥ 50 –< 80) e ideal (> 81)³².

El índice de masa corporal se clasificó como pobre (≥ 30), intermedio (≥ 25 –< 30) e ideal (< 25). La presión arterial se clasificó utilizando la presión arterial sistólica (PAS en mmHg) y la presión arterial diastólica (PAD en mmHg) como pobre (PAS ≥ 140 o PAD ≥ 90), intermedia (PAS ≥ 120 –< 140 o PAD ≥ 80 –< 90) e ideal (PAS < 120 o PAD < 80). Para los participantes con solo 1 medición de presión arterial registrada, se utilizó esa única lectura. Respecto a los datos no disponibles, se consideró con PAS deficiente a los participantes que tomaban cualquier medicación antihipertensiva y con PAS y PAD ideales a los que informaron no tener hipertensión en aquel momento. El colesterol se clasificó en pobre (≥ 240 mg/dl), intermedio (≥ 200 –< 240 mg/dl) e ideal (< 200 mg/dl). La glucosa en ayunas se clasificó como pobre (≥ 126 mg/dl), intermedia (≥ 100 –< 125 mg/dl) e ideal (< 100 mg/dl). Respecto a los datos no disponibles, se consideró con colesterol bajo a los participantes con diagnóstico de hipercolesterolemia o tomaban cualquier fármaco hipocolesterolemiante, y con colesterol ideal a los que comunicaron que no tenían colesterol en aquel momento.

Evaluación de otras covariables

La información sobre las covariables se recopiló en el cuestionario de referencia del proyecto SUN, que incluye la edad en el momento de la recogida de saliva y la edad en el momento de la inclusión (años), el sexo, el estado civil, los años de formación universitaria, los antecedentes familiares de hipertensión, diabetes, obesidad y ECV, y las prevalencias de cáncer y depresión. Se incluyeron otras covariables, como sedentarismo, dietas especiales, consumo de alcohol, ingesta de sodio y consumo de alimentos ultraprocesados.

Análisis estadísticos

En el análisis principal, se dividió a los participantes en terciles según el índice de SCV: pobre (0-9), intermedio (10-11) e ideal (12-14). Se evaluaron las características de la muestra de estudio de acuerdo con las categorías de SCV mediante la ponderación por probabilidad inversa con ajuste por edad según la recogida de saliva y el sexo. Respecto a las variables continuas, se utilizaron medias \pm desviación estándar y porcentajes para las variables

Tabla 2

Características basales de los participantes del proyecto SUN según los terciles del índice de salud cardiovascular

Total	Pobre (0-9)	Intermedio (10-11)	Ideal (12-14)	Total
Participantes, n	886	378 (31)	368 (16)	140 (35)
Varones	645 (73)	312 (83)	260 (71)	73 (52)
Longitud telomérica (relación T/S)	0,70 ± 0,2	0,70 ± 0,2	0,70 ± 0,2	0,73 ± 0,2
Edad (años)	67,7 ± 6,1	67,6 ± 6,0	67,7 ± 6,1	67,5 ± 6,5
Formación universitaria (años)	5,3 ± 1,8	5,3 ± 1,8	5,4 ± 1,9	5,5 ± 2,1
Índice de masa corporal	26,0 ± 3,2	27,6 ± 3,3	25,4 ± 2,6	23,5 ± 2,1
Fumadores activos	133 (15)	91 (24)	41 (11)	0 (0)
Exfumadores	462 (52)	223 (59)	197 (54)	42 (30)
Actividad física (min/semana)	496,1 ± 376,1	444,1 ± 375,0	522,2 ± 380,5	560,1 ± 348,6
Dieta (índice AHEI)	60,5 ± 13,6	57,3 ± 13,5	61,5 ± 12,5	67,7 ± 12,9
PAS (mmHg)	127,0 ± 14,2	131,3 ± 14,2	125,1 ± 13,1	120,1 ± 13,3
PAD (mmHg)	75,6 ± 8,6	79,1 ± 8,7	74,1 ± 7,8	71,01 ± 7,0
Glucemia en ayunas (mg/dl)	98,8 ± 17,9	105,7 ± 21,4	94,6 ± 12,7	90,01 ± 8,4
Colesterol (mg/dl)	203,0 ± 36,1	217,2 ± 38,7	194,9 ± 30,7	187,3 ± 26,7

AHEI: *Alternative Healthy Eating Index*; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SUN: Seguimiento Universidad de Navarra.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar. Cada variable, excepto estas 2, se ajustó por edad en el momento de la recogida de la muestra y por sexo mediante ponderación por la probabilidad inversa.

cualitativas. Como control de calidad en nuestro estudio, se utilizó la correlación de Spearman para evaluar la asociación entre LT y edad a la recogida de saliva. También se utilizó la correlación de Spearman para evaluar la asociación entre LT y SCV.

Se calcularon el número y el porcentaje de participantes por número de ítems. Además, se calculó el número de participantes mediante ítems de SCV ideales.

Como se había hecho con anterioridad^{21,33,34}, se definió como telómero corto aquel con una LT por debajo del percentil 20. Para evaluar la relación entre el índice de SCV o los ítems de SCV y el hecho de tener telómeros cortos, se ajustaron los modelos de regresión logística para calcular la *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC95%), considerando el primer tercil (SCV pobre) como categoría de referencia. Se ejecutaron 2 modelos ajustados: el primero ajustado por edad a la recogida de la muestra y sexo, y el segundo, además, ajustado por edad a la inclusión, el estado civil (soltero, casado, viudo o divorciado), los años de formación universitaria, los antecedentes familiares de hipertensión, diabetes, obesidad y ECV, y las prevalencias de cáncer y depresión. Además, se realizaron pruebas de tendencia lineal mediante terciles sucesivos asignando a cada participante el valor de la mediana en su tercil y considerando estas variables como continuas.

Se realizó un análisis de covarianzas (ANCOVA) para evaluar la LT media ajustada según los terciles del índice de SCV. Para evaluar la relación de cada uno de los terciles superiores (SCV intermedia e ideal) con el tercil inferior (SCV pobre), se llevaron a cabo modelos ajustados de regresión lineal multivariable.

Se realizaron modelos de regresión lineal multivariable de la LT con el índice de SCV para explorar la relación lineal entre estas 2 variables.

El valor de p de la interacción entre el sexo y el índice de SCV se calculó mediante la prueba de razón de verosimilitud en cada supuesto.

También se realizaron análisis de sensibilidad para verificar la solidez de nuestros hallazgos volviendo a ejecutar el modelo con ajustes adicionales: utilizando los percentiles 5 y 95 como límites del consumo total permitido de energía, alimentos ultraprocesados y consumo de alcohol, después de una dieta especial al inicio, ingesta de sodio, sedentarismo y aumento de peso, y excluyendo a los participantes con antecedentes personales de obesidad, ECV, diabetes o hipertensión.

Se utilizaron análisis de regresión logística para calcular la probabilidad predicha y observada, con las probabilidades de tener una LT corta (\leq percentil 20) como variable dependiente y el número de ítems del índice de SCV como variable independiente. Después se realizó el gráfico con las probabilidades marginales observadas y predichas.

Los análisis estadísticos se realizaron con STATA versión 14.0 (StataCorp). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p de 2 colas $< 0,05$.

RESULTADOS

Las características de la población de estudio según los terciles del índice de SCV se muestran en la [tabla 2](#). En este análisis se incluyó a 886 participantes (la media de edad en el momento de la recogida de saliva fue 67,7 años; el 73% eran varones).

Se encontraron diferencias entre sexos al analizar la relación entre el índice de SCV y la LT (aunque el valor de p de la interacción no fue estadísticamente significativo [[tabla 3](#), $p = 0,1363$, y [figura 1](#), $p = 0,0634$]). En consecuencia, los análisis descriptivos y de asociación también se presentan según el sexo en los análisis.

Como era de esperar, se observó una correlación significativa entre la LT y la edad de nuestra población (coeficiente de correlación = $-0,1965$; $p \leq 0,001$) ([figura 2 del material adicional](#)). Además, la asociación entre el índice de SCV y la LT fue positiva, aunque no estadísticamente significativa (coeficiente de correlación = $0,024$; $p = 0,2076$) ([figura 3 del material adicional](#)).

La [tabla 1 del material adicional](#) muestra el número y el porcentaje de participantes según el número de ítems del índice de SCV. El número de participantes de cada ítem de SCV ideal se presenta en la [tabla 2 del material adicional](#). No hubo participantes con 0 o 1 punto en el índice de SCV y la mayoría de los participantes presentaron ítems en la franja de 6 a 12 puntos.

Las OR de tener telómeros más cortos según el índice de SCV se describen en la [tabla 3](#). Los varones con puntuaciones de SCV más altas (12-14 puntos) tuvieron menor prevalencia de telómeros más cortos en el modelo ajustado por edad y sexo (edad en el momento de la recogida de muestra) (OR = $0,37$; IC95%, $0,17-0,83$; $p_{tendencia} = 0,022$) y en el modelo totalmente ajustado (OR = $0,37$; IC95%, $0,17-0,83$; $p_{tendencia} = 0,025$). Sin embargo, esta relación no fue

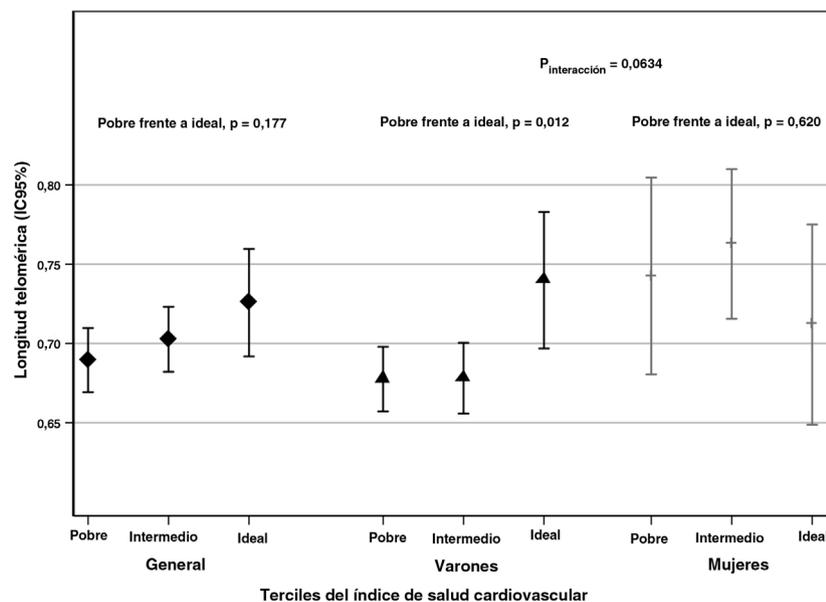
Tabla 3OR ajustadas multivariadas (IC95%) para telómeros cortos (\leq percentil 20) en adultos mayores de 55 años del proyecto SUN según el índice de salud cardiovascular

Total (n=886)	Terciles del índice de salud cardiovascular			Ptendencia
	Pobre (0-9) (378)	Intermedio (10-11) (368)	Ideal (12-14) (140)	
Participantes con longitud telomérica corta, n (%)	86 (23)	70 (19)	21 (15)	
^a Ajustado por edad y sexo	1 (ref.)	0,79 (0,55-1,13)	0,60 (0,35-1,04)	0,049
^b Modelo de ajuste múltiple	1 (ref.)	0,78 (0,54-1,13)	0,60 (0,34-1,05)	0,052
Varones (n=645)	Pobre (0-9) (312)	Intermedio (10-11) (260)	Ideal (12-14) (73)	p
Participantes con longitud telomérica corta, n (%)	75 (24)	55 (21)	8 (10)	
^a Ajustado por edad y sexo	1 (ref.)	0,84 (0,56-1,25)	0,37 (0,17-0,83)	0,022
^b Modelo ajustado multivariable	1 (ref.)	0,85 (0,57-1,29)	0,37 (0,17-0,83)	0,025
Mujeres (n=241)	Pobre (0-9) (66)	Intermedio (10-11) (108)	Ideal (12-14) (67)	p
Participantes con longitud telomérica corta, n (%)	11 (35)	15 (14)	13 (19)	
^a Ajustado por edad y sexo	1 (ref.)	0,61 (0,25-1,48)	0,90 (0,35-2,28)	0,874
^b Modelo ajustado multivariable	1 (ref.)	0,64 (0,25-1,63)	1,06 (0,39-2,88)	0,842

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; SUN: Seguimiento Universidad de Navarra.

^a Edad en el momento de la recogida de saliva.^b Los datos se ajustaron por edad en el momento de la inclusión, edad en el momento de la recogida de la muestra, sexo, nivel formativo (años en la universidad, continuos), estado civil (soltero, casado, viudo o divorciado), antecedentes familiares de hipertensión, diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares (dicotómicas) y prevalencia de cáncer y depresión (dicotómica). En el modelo ajustado multivariable, $p_{interacción} = 0,1363$.

Modelos de regresión logística ajustados. Salvo otra indicación, los valores expresan OR (IC95%).

**Figura 1.** Longitud telomérica (IC95%) por terciles del índice de salud cardiovascular (pobre, intermedio e ideal) en adultos mayores de 55 años del proyecto SUN (Seguimiento Universidad de Navarra). El primer tercil es el valor de referencia. Los datos se ajustaron por edad en el momento de la inclusión, edad en el momento de la recogida de la muestra, sexo, nivel formativo (años en la universidad, continuos), estado civil (soltero, casado, viudo o divorciado), antecedentes familiares de hipertensión, diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares (dicotómicas) y prevalencia de cáncer y depresión (dicotómica). El valor de p de la interacción se calculó mediante la prueba de razón de verosimilitud para el sexo. Los diamantes hacen referencia a la población general; los triángulos, a los varones, y las cruces, a las mujeres. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

significativa cuando se analizó solo a las mujeres o a la población completa, aunque el valor de p para la tendencia en la población completa tuvo una significación estadística marginal.

La **tabla 3 del material adicional** muestra las OR de tener telómeros cortos de acuerdo con cada ítem del índice de SCV. La mayoría de los factores de riesgo incluidos en el índice de SCV, excepto la presión arterial y el colesterol en mujeres, siguieron el patrón de asociación esperado, lo que dio consistencia a los principales resultados. Además, la probabilidad predicha yobservada de tener telómeros cortos fue inversamente proporcional al número de ítems del índice de SCV (**figura 4 del material adicional**).La **figura 1** muestra la LT ajustada media por terciles del índice de SCV en la población de estudio (los diamantes hacen referencia a la población general; los triángulos, a los varones, y las cruces, a las mujeres). Se observaron diferencias significativas cuando se comparó el primer tercil del índice de SCV (pobre) con el tercer tercil (ideal) ($p = 0,012$) en varones.

Tabla 4

Análisis de sensibilidad de la relación —OR (IC95%)— entre el índice de salud cardiovascular ideal y el riesgo de telómero corto (\leq percentil 20) (terciles del índice de salud cardiovascular ideales frente a pobres) en adultos mayores de 55 años del proyecto SUN

	Total (n = 886)	P _{tendencia}	Varones (n = 645)	P _{tendencia}	Mujeres (n = 241)	P _{tendencia}
Total	0,60 (0,34-1,05)	0,052	0,37 (0,17-0,83)	0,025	1,06 (0,39-2,88)	0,842
Análisis de subgrupos						
<i>Edad</i>						
< 65 (n = 375)	0,71 (0,28-1,79)	0,485	0,38 (0,08-1,85)	0,320	1,28 (0,28-5,82)	0,749
\geq 65 (n = 511)	0,54 (0,27-1,07)	0,059	0,36 (0,14-0,95)	0,039	1,39 (0,25-7,89)	0,566
Análisis de sensibilidad						
<i>Límites de energía: percentiles 5-95</i>	0,68 (0,38-1,22)	0,150	0,41 (0,18-0,94)	0,060	1,38 (0,48-4,01)	0,458
<i>Ajustes adicionales</i>						
<i>Consumo de alimentos ultraprocesados</i>	0,61 (0,35-1,07)	0,064	0,38 (0,17-0,85)	0,032	1,06 (0,39-2,91)	0,834
<i>Consumo de alcohol</i>	0,58 (0,33-1,01)	0,038	0,35 (0,16-0,78)	0,016	1,14 (0,39-2,84)	0,864
<i>Dieta especial al inicio del estudio</i>	0,60 (0,34-1,05)	0,052	0,38 (0,17-0,83)	0,025	1,02 (0,37-2,81)	0,891
<i>Ingesta de sodio</i>	0,60 (0,34-1,05)	0,052	0,37 (0,17-0,81)	0,025	1,05 (0,39-2,87)	0,850
<i>Sedentarismo</i>	0,61 (0,35-1,07)	0,061	0,37 (0,17-0,83)	0,026	1,19 (0,43-3,30)	0,684
<i>Cambios en el peso corporal</i>	0,60 (0,34-1,04)	0,048	0,36 (0,16-0,80)	0,022	1,07 (0,39-2,92)	0,828
<i>Excluidos los participantes</i>						
Con antecedentes personales de obesidad (n = 705)	0,56 (0,30-1,05)	0,050	0,37 (0,15-0,87)	0,030	0,81 (0,23-2,90)	0,847
Con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (n = 670)	0,42 (0,21-0,83)	0,014	0,19 (0,07-0,56)	0,005	0,98 (0,27-3,59)	0,833
Con antecedentes familiares de diabetes (n = 717)	0,46 (0,25-0,87)	0,008	0,27 (0,11-0,68)	0,004	0,92 (0,29-2,94)	0,940
Con antecedentes familiares de hipertensión (n = 656)	0,64 (0,35-1,20)	0,116	0,38 (0,16-0,89)	0,032	1,45 (0,40-5,28)	0,409

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; SUN: Seguimiento Universidad de Navarra.

Los datos se ajustaron por edad en el momento de la inclusión, edad en el momento de la recogida de saliva, sexo, nivel formativo (años en la universidad, continuos), estado civil (soltero, casado, viudo o divorciado), antecedentes familiares de hipertensión, diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares (dicotómicas) y prevalencias de cáncer y depresión (dicotómica).

Se utilizaron modelos de regresión lineal ajustada multivariable para evaluar las relaciones entre cada uno de los 2 terciles superiores del índice de SCV (intermedio e ideal) y la LT en comparación con la categoría de referencia (pobre). Los coeficientes beta y sus IC95% se muestran en la [tabla 4 del material adicional](#). Los resultados indican que hubo una relación positiva entre LT y los varones con alta puntuación de SCV en comparación con aquellos con baja puntuación de SCV. No se encontraron asociaciones significativas cuando se estudió solo a las mujeres o a la población general. Además, no se encontraron relaciones lineales estadísticamente significativas entre la LT y el índice de SCV, utilizados ambos como variables continuas ([tabla 5 del material adicional](#)).

Los análisis de sensibilidad se muestran en la [tabla 4](#). La asociación entre el índice de SCV y las OR de telómeros cortos no cambió en ninguna de las situaciones definidas.

DISCUSIÓN

En este estudio transversal se encontró una prevalencia considerablemente menor de telómeros cortos en los participantes con SCV ideal (según la definición de la AHA) de una muestra de población europea mayor de 55 años, sobre todo entre los varones. Según la AHA, estos indicadores pueden mejorar la SCV y prevenir las ECV³.

Los resultados están en consonancia con los de estudios anteriores que evaluaron la SCV y la LT en poblaciones norteamericanas^{8,9}. Peng et al.⁸ identificaron que una SCV ideal se relaciona de manera importante con una LT más larga en indios norteamericanos. Además, Gebreab et al.⁹ encontraron en

población estadounidense una LT más corta con un índice de SCV pobre e intermedio en comparación con aquellos con un índice de SCV ideal. Algunos estudios muestran la relación entre una LT más corta y tabaquismo, obesidad, escasa actividad física, mala alimentación, hipertensión y diabetes mellitus de tipo 2^{10,13,16,18,19,35,36}. Sin embargo, otros estudios no indicaron estos efectos^{37,38}. Estos resultados contradictorios pueden deberse al impacto general de múltiples factores de riesgo cardiovascular en contraposición a uno solo⁹.

El análisis por sexo mostró que la relación entre SCV ideal y LT fue significativa en varones, pero no en mujeres. Estas diferencias ofrecen una justificación importante para analizar esta relación entre subgrupos, aunque el valor de *p* de la interacción no fue significativo. Peng et al.⁸ no encontraron diferencias por sexo al abordar la interacción entre SCV ideal y LT. En particular, Gebreab et al.⁹ encontraron una relación inversa entre SCV y LT en mujeres, pero no en varones. En otros trabajos de investigación, Bekaert et al.³⁹ hallaron que los factores de estilo de vida poco saludable (tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física y dieta) se relacionaron con una LT más corta en varones, pero no en mujeres, aunque el valor *p* de interacción no fue significativo. Estas diferencias entre sexos pueden explicarse por diferentes influencias, como factores biológicos (hormonas y menopausia) y de estilo de vida⁴⁰, pero la explicación de la diferencia entre sexos en nuestro estudio se puede deber al escaso número de mujeres. Otra explicación podría estar relacionada con la relación inesperada entre el colesterol total y la LT en mujeres. Las diferencias en el perfil lipídico entre varones y mujeres y principalmente las diferencias en las fracciones de lipoproteínas, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de alta densidad con altos valores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad en las mujeres

podrían explicar parcialmente las diferencias observadas entre sexos. Sin embargo, se necesitan más estudios para explorar la diferencia por sexo al examinar la relación entre SCV y LT.

Los mecanismos que relacionan SCV con LT no están aclarados. Sin embargo, una posibilidad es que la relación observada pueda derivar del estado de inflamación y estrés oxidativo relacionado con una SCV deficiente. Varios estudios han demostrado que el estrés oxidativo⁴¹ o una dieta inflamatoria³⁴ podrían favorecer el acortamiento de los telómeros. En este sentido, la inflamación crónica y cifras aumentadas de marcadores inflamatorios⁴² podrían contribuir al acortamiento telomérico.

Para respaldar la solidez de nuestros resultados, se hizo un análisis de sensibilidad teniendo en cuenta los posibles factores de confusión incluidos en el modelo totalmente ajustado. Además, el estudio SUN se considera una cohorte de alta calidad, ya que los participantes son titulados universitarios con un nivel socioeconómico homogéneo, de forma que se obtienen autoinformes más precisos y mejor documentados, lo que favorece la validez del estudio. Además, este es el primer estudio que evalúa la LT y el índice de SCV en una población europea mayor de 55 años.

Fortalezas y limitaciones

Entre las fortalezas de este estudio se encuentran la técnica utilizada para la medición de la LT (RT-qPCR) que permite cuantificar los telómeros y el gen de copia única en el mismo pocillo con una sola reacción, lo que reduce los posibles errores de medición.

Sin embargo, este estudio también tiene algunas limitaciones. En primer lugar, los participantes de la cohorte SUN tenían un perfil más sano probablemente porque eran titulados universitarios y por ello eran más conscientes de la importancia de una buena dieta y un estilo de vida saludable; por lo tanto, es posible que este estudio no represente a la población general. En segundo lugar, el escaso número de mujeres de nuestro estudio puede explicar las diferencias encontradas entre los sexos. En tercer lugar, se aisló ADN de muestras de saliva que contenían leucocitos y células epiteliales en proporciones variables⁴³. A pesar de que la medición de la LT es diferente según el tipo celular o el tejido, los valores de LT salival y leucocitaria están correlacionados^{43,44}. Además, el método es menos invasivo para los participantes. En cuarto lugar, el diseño del estudio es transversal, de modo que no se pueden inferir efectos causales. En quinto lugar, nuestra capacidad para detectar relaciones pequeñas, especialmente en los análisis estratificados, puede estar limitada por el tamaño muestral relativamente pequeño. En sexto lugar, no es lo mismo estudiar la LT como variable continua en toda la población que evaluar el efecto del índice de SCV, especialmente en los participantes con una LT más corta (por debajo del percentil 20), que es un resultado de mayor magnitud. Estas diferencias pueden explicar la imposibilidad de encontrar relaciones lineales entre la LT y el índice de SCV. Posiblemente, un índice de SCV ideal solo puede ejercer una función protectora con resultados de mayor alcance que con pequeños cambios en la TL en toda la población.

CONCLUSIONES

En este estudio transversal de adultos españoles mayores de 55 años, se ha encontrado que los varones con un índice de SCV más alto tienen una prevalencia considerablemente menor de telómero corto (\leq percentil 20). Estos hallazgos indican que la prevención y el retraso de la ECV pueden lograrse con una SCV ideal, que puede enlentecer el acortamiento de los telómeros. Sin embargo, la relación entre el índice de SCV y los telómeros cortos se observa solo en varones. Se necesitan más estudios longitudinales con

mediciones repetidas de LT y mayor tamaño muestral para confirmar nuestros resultados.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos especialmente a todos los participantes de la cohorte SUN por su colaboración entusiasta y duradera, y a todos los miembros del estudio SUN.

FINANCIACIÓN

El proyecto SUN y el presente estudio recibieron financiación del Gobierno de España-Instituto de Salud Carlos III [CIBEROBN], y del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), PI17/01795, PI20/00564, PNSD 2020/021 y del Gobierno de Navarra. Dos estudiantes de doctorado (L. Alonso-Pedrero y A. Ojeda-Rodríguez) recibieron financiación del programa Obra Social «La Caixa».

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. Bes-Rastrollo y A. Marti contribuyeron a este trabajo a partes iguales. M. Bes-Rastrollo, A. Marti, G. Zalba y M.Á. Martínez-González diseñaron el estudio. L. Alonso-Pedrero, M. Bes-Rastrollo y A. Marti realizaron la investigación. L. Alonso-Pedrero, A. Ojeda-Rodríguez, C. Razquin, M. Bes-Rastrollo y A. Marti aportaron los reactivos, el material y las herramientas de análisis. L. Alonso-Pedrero, C. Razquin, M. Bes-Rastrollo y A. Marti analizaron los datos. L. Alonso-Pedrero redactó el artículo. M. Bes-Rastrollo y A. Marti fueron los principales responsables del contenido final. Todos los autores leyeron el manuscrito, aportaron sugerencias y aprobaron la versión final.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Se considera que la LT es un marcador de envejecimiento biológico y enfermedades relacionadas con la edad.
- La definición de SCV ideal es el primer paso en el establecimiento de criterios para conseguir la SCV.
- Según la AHA, una SCV ideal se asocia con no fumar y mantener actividad física vigorosa y moderada, una dieta saludable, índice de masa corporal bajo y valores normales de presión arterial, glucemia en ayunas y colesterol.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La relación entre SCV ideal y LT se evaluó en un análisis transversal de 886 participantes europeos de la cohorte SUN.
- Los resultados muestran una relación entre los índices de SCV más altos y una menor probabilidad de tener telómeros cortos (\leq percentil 20), especialmente entre los varones. Además, un índice de SCV ideal se relaciona directamente con una LT más larga en los varones mayores de 55 años del estudio SUN.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.04.003>.

BIBLIOGRAFÍA

- Ojeda-Rodríguez A, Morell-Azanza L, Alonso-Pedrero L, Marti del Moral A. Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. In: *Obesity edited by Amelia Marti del Moral and Concepcion M Aguilera 1 st ed.* 2018;241–261.
- WHO | World Health Organization. Cardiovascular disease. Published 2018. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. Consultado 16 Abr 2016.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction. *Circulation*. 2010;121:586–613.
- Shay CM, Gooding HS, Murillo R, Foraker R. Understanding and Improving Cardiovascular Health: An Update on the American Heart Association's Concept of Cardiovascular Health. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58:41–49.
- Thacker EL, Gillett SR, Wadley VG, et al. The American Heart Association Life's Simple 7 and Incident Cognitive Impairment: The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *J Am Heart Assoc*. 2014. <http://doi.org/10.1161/JAHA.113.000635>.
- Fretts AM, Howard BV, McKnight B, et al. Life's Simple 7 and Incidence of Diabetes Among American Indians: The Strong Heart Family Study. *Diabetes Care*. 2014;37:2240–2245.
- Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Bjornsdottir G, et al. Carotid atherosclerosis and cardiovascular health metrics in old participants from the AGES-Reykjavik study. *Atherosclerosis*. 2015;242:65–70.
- Peng H, Mirhiye M, Desale S, et al. Leukocyte telomere length and ideal cardiovascular health in American Indians: the Strong Heart Family Study. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:67–75.
- Gebreab SY, Manna ZG, Khan RJ, Riestra P, Xu R, Davis SK. Less Than Ideal Cardiovascular Health Is Associated With Shorter Leukocyte Telomere Length: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999–2002. *J Am Heart Assoc*. 2017. <http://doi.org/10.1161/JAHA.116.004105>.
- Valdes A, Andrew T, Gardner J, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*. 2005;366:662–664.
- Strandberg TE, Saijonmaa O, Tilvis RS, et al. Association of Telomere Length in Older Men With Mortality and Midlife Body Mass Index and Smoking. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2011;66A:815–820.
- Strandberg TE, Strandberg AY, Saijonmaa O, Tilvis RS, Pitkälä KH, Fyhrquist F. Association between alcohol consumption in healthy midlife and telomere length in older men. The Helsinki Businessmen Study. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:815–822.
- Cherkas LF, Hunkin J, Kato B, et al. The Association Between Physical Activity in Leisure Time and Leukocyte Telomere Length. *Arch Intern Med*. 2008;168:154.
- Chen S, Yeh F, Lin J, et al. Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians: The strong heart family study. *Aging (Albany NY)*. 2014;6:380–389.
- Farrag W, Eid M, El-Shazly S, Abdallah M, Angiotensin II. type 1 receptor gene polymorphism and telomere shortening in essential hypertension. *Mol Cell Biochem*. 2011;351:13–18.
- Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell*. 2006;5:325–330.
- Harte AL, da Silva NF, Miller MA, et al. Telomere Length Attrition, a Marker of Biological Senescence, Is Inversely Correlated with Triglycerides and Cholesterol in South Asian Males with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:1–7.
- Zee RYL, Castonguay AJ, Barton NS, Germer S, Martin M. Mean leukocyte telomere length shortening and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Transl Res*. 2010;155:166–169.
- Zhao J, Zhu Y, Lin J, et al. Short Leukocyte Telomere Length Predicts Risk of Diabetes in American Indians: the Strong Heart Family Study. *Diabetes*. 2014;63:354–362.
- Alonso-Pedrero L, Ojeda-rodríguez A, Martínez-González MA, Zalba G, Bes-Rastrollo M, Marti A. Ultra-processed food consumption and the risk of short telomeres in an elderly population of the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Am J Clin Nutr*. 2020;1:1–8.
- Ojeda-Rodríguez A, Zazpe I, Alonso-Pedrero L, et al. Association between diet quality indexes and the risk of short telomeres in an elderly population of the SUN project. *Clin Nutr*. 2019. <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.003>.
- Carlos S, De La Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M, et al. Mediterranean diet and health outcomes in the SUN cohort. *Nutrients*. 2018;10:1–24.
- Fernández-Montero A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, et al. Validación de los componentes del síndrome metabólico autodeclarados en un estudio de cohortes. *Gac Sanit*. 2011;25:303–307.
- Alonso A, Beunza JJ, Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA. Validation of self reported diagnosis of hypertension in a cohort of university graduates in Spain. *BMC Public Health*. 2005;5:94.
- Barrio-Lopez MT, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Fernandez-Montero A, Garcia-Lopez M, Martinez-Gonzalez MA. Validation of metabolic syndrome using medical records in the SUN cohort. *BMC Public Health*. 2011;11:867.
- de la Fuente-Arrillaga C, Vázquez Ruiz Z, Bes-Rastrollo M, Sampson L, Martínez-González MA. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. *Public Health Nutr*. 2010;13:1364–1372.
- Fernández-Montero A, Moreno-Galarra L, Sánchez-Villegas A, et al. Dimensions of leisure-time physical activity and risk of depression in the "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN) prospective cohort. *BMC Psychiatry*. 2020;20:98.
- Galbete C, Toledo J, Martínez-González MÁ, Martínez JA, Guillén-Grima F, Marti A. Lifestyle factors modify obesity risk linked to PPAR2 and FTO variants in an elderly population: A cross-sectional analysis in the SUN Project. *Genes Nutr*. 2013;8:61–67.
- Willett W. *Issues in Analysis and Presentation of Dietary Data: In: Nutritional Epidemiology*. Oxford University Press; 2012:305–333. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199754038.003.0013>. Consultado 26 Mar 2021.
- Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res*. 2009;37:1–7.
- Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative Dietary Indices Both Strongly Predict Risk of Chronic Disease. *J Nutr*. 2012;142:1009–1018.
- Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal Cardiovascular Health and Mortality From All Causes and Diseases of the Circulatory System Among Adults in the United States. *Circulation*. 2012;125:987–995.
- García-Calzón S, Martínez-González MA, Razquin C, et al. Mediterranean diet and telomere length in high cardiovascular risk participants from the PREDIMED-NAVARRA study. *Clin Nutr*. 2016;35:1399–1405.
- García-Calzón S, Zalba G, Ruiz-Canela M, et al. Dietary inflammatory index and telomere length in participants with a high cardiovascular disease risk from the PREDIMED-NAVARRA study: cross-sectional and longitudinal analyses over 5 y. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:897–904.
- Salpea KD, Talmud PJ, Cooper JA, et al. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. *Atherosclerosis*. 2010;209:42–50.
- Nettleton JA, Diez-Roux A, Jenny NS, Fitzpatrick AL, Jacobs DR. Dietary patterns, food groups, and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1405–1412.
- Neuner B, Lenfers A, Kelsch R, et al. Telomere Length Is Not Related to Established Cardiovascular Risk Factors but Does Correlate with Red and White Blood Cell Counts in a German Blood Donor Population. Guo Y, ed. *PLoS One*. 2015;10:e0139308.
- Menke A, Casagrande S, Cowie CC. Leukocyte telomere length and diabetes status, duration, and control: the 1999–2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:52.
- Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*. 2007;6:639–647.
- Barrett ELB, Richardson DS. Sex differences in telomeres and lifespan. *Aging Cell*. 2011;10:913–921.
- von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci*. 2002;27:339–344.
- Okuda K, Bardeguet A, Gardner JP, et al. Telomere Length in the Newborn. *Pediatr Res*. 2002;52:377–381.
- Stout SA, Lin J, Hernandez N, et al. Validation of Minimally-Invasive Sample Collection Methods for Measurement of Telomere Length. *Front Aging Neurosci*. 2017. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00397>.
- Marti del Moral A, Zalba Goñi G, eds. In: *Telomeres, Diet and Human Disease. 1 st ed.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2017. | "A science publishers book." Includes bibliographical references and index.. CRC Press; 2017. <http://doi.org/10.1201/9781315152431>. Accessed 26 Mar 2021.