



Revisión

Telómeros y calidad de la dieta

Telomeres and diet quality

Amelia Marti, Raquel Echeverría, Lydia Morell-Azanza y Ana Ojeda-Rodríguez

Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología. Facultad de Farmacia y Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona, Navarra

Resumen

Fundamento: existen pocos estudios que hayan evaluado la relación entre la calidad de la dieta y la integridad telomérica en humanos. Los telómeros son regiones de ADN no codificante que se encuentran en los extremos de los cromosomas, cuya longitud además de indicar la esperanza de vida, indica el estado global de salud. El objetivo de la presente revisión sistemática es recopilar la evidencia existente sobre la relación entre la longitud de los telómeros y la calidad de la dieta para conocer el impacto que algunos nutrientes, alimentos y patrones dietéticos pueden tener sobre la homeostasis telomérica y por lo tanto, sobre la salud en general.

Material y métodos: se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed para identificar los artículos publicados (en inglés o español) hasta diciembre de 2016 que cumplieran los siguientes criterios: incluían sujetos humanos; eran estudios transversales; estudios de casos y controles; estudios de cohortes prospectivos o estudios de intervención; que evaluaban la relación de los nutrientes, alimentos o patrones dietéticos con la longitud de los telómeros. La estrategia de búsqueda incluía las siguientes palabras clave: *nutrients or food OR food groups OR diet OR dietary pattern OR eating pattern OR dietary habits OR diet type AND telomere attrition OR telomere length*. En total, se incluyeron 19 estudios transversales, cinco estudios de casos y controles, cinco estudios de cohortes prospectivos y dos estudios de intervención, incluyendo aquellos artículos que se encontraron por listas de referencias de otras publicaciones.

Resultados: se encontraron asociaciones positivas entre la longitud de los telómeros y la adherencia a la dieta mediterránea y el consumo de verduras y frutas. Los resultados obtenidos para otros nutrientes, alimentos o patrones dietéticos fueron incoherentes, aunque parece que las carnes procesadas, los cereales, el alcohol y las bebidas endulzadas podrían estar asociados con telómeros más cortos.

Conclusiones: la intervención dietética, y en particular la promoción de una dieta de estilo mediterráneo, podría desempeñar un papel en la protección de la integridad telomérica.

Palabras clave:

Telómeros. Dieta mediterránea. Estrés oxidativo. ADN.

Abstract

Background: Few studies have evaluated the relationship between diet quality and telomere integrity in humans. Telomeres are regions of non-coding DNA localized at the end of each chromosome whose length, in addition to indicating life expectancy, indicates an overall health status. The objective of this systematic review is to compile the existing evidence on the relationship between telomere length and diet quality to further explore the impact that some nutrients, foods and dietary patterns may have on telomere homeostasis and therefore, in precision nutrition strategies.

Material and methods: A bibliographic review was performed in the PubMed database to identify published articles (in English or Spanish) until December 2016 that met the following criteria: included human subjects; cross-sectional studies; case-control studies; prospective cohort studies or intervention studies; evaluating the relationship of nutrients, foods or dietary patterns on telomere integrity. The search strategy included the following keywords: *nutrients or food OR food groups OR diet OR dietary pattern OR eating pattern OR dietary habits OR diet type AND telomere attrition OR telomere length*. In total, 19 cross-sectional studies, five case-control studies, five prospective cohort studies, and two intervention studies were included, including those articles that were found for being listed in other publications.

Results: Positive associations were found between telomere length and adherence to the Mediterranean diet and consumption of vegetables and fruits. The results observed for other nutrients, foods or dietary patterns were incoherent although it seems that processed meats, cereals, alcohol and sweetened beverages could be associated with shorter telomeres.

Conclusions: Dietary intervention, and in particular the promotion of a Mediterranean-style diet, may play a role in the protection of telomere integrity.

Key words:

Telomere. Mediterranean diet. Oxidative stress. DNA.

Recibido: 06/04/2017

Aceptado: 09/05/2017

A. Marti y R. Echeverría han contribuido igualmente en la elaboración de este artículo.

Marti A, Echeverría R, Morell-Azanza L, Ojeda-Rodríguez A. Telómeros y calidad de la dieta. Nutr Hosp 2017;34:1226-1245

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1181>

Correspondencia:

Amelia Marti del Moral. Departamento de Ciencias de la Alimentación y Fisiología. Facultad de Farmacia y Nutrición. Irunlarrea, 1. 31008 Pamplona, Navarra
e-mail: amarti@unav.es

INTRODUCCIÓN

Los telómeros son estructuras específicas de ADN no codificante que se encuentran en los extremos de los cromosomas (1). Se trata de repeticiones cortas y repetitivas ricas en guanina. La secuencia primaria y la organización de estas repeticiones es muy conservada en diferentes especies, ya que tales repeticiones suelen contener grupos de tres o más guaninas, y la cadena que los contiene siempre constituye el extremo 3' de los cromosomas (2,3). Para todos los mamíferos, incluidos los seres humanos, los telómeros son secuencias repetitivas de TTAGGG y un complejo proteico asociado denominado shelterina (4-6).

Cuando la célula se divide, se copian todos sus cromosomas, de modo que cada célula hija recibe una copia idéntica de todos los cromosomas (3). Como en cualquier proceso celular, una parte pequeña de ADN telomérico se pierde con cada división celular, acortando las secuencias repetitivas de TTAGGG (1). Esto es debido a que la ADN polimerasa, no es capaz de concluir por completo el proceso de copia (3). Cuando la longitud del telómero llega a un punto crítico en el que la célula ya no puede dividirse, se da el proceso de senescencia o apoptosis. La longitud del telómero puede servir como un reloj biológico medidor de la esperanza de vida (1).

La telomerasa es un complejo ribonucleoproteico capaz de adicionar secuencias teloméricas en los extremos de los cromosomas y en los extremos de los cromosomas rotos, pudiendo estabilizar rupturas dobles del ADN (3,7). Constituye la vía principal de mantenimiento de la longitud de los telómeros. Además, logra evitar que las estructuras protectoras de los telómeros se desgasten y consigue una capacidad de proliferación casi ilimitada. La inhibición de la telomerasa, así como la regulación de la longitud de los telómeros, son una diana atractiva para la terapéutica del cáncer y para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la edad. El gen de la telomerasa probablemente tendrá muchas aplicaciones importantes en el futuro de la medicina y la ingeniería celular (8,9).

El ADN de los telómeros difiere notablemente de otras secuencias de ADN tanto en estructura como en función. Entre sus funciones se encuentran:

- Proteger los extremos de los cromosomas y evitar la fusión intercromosomal. Sin ellos, los cromosomas son inestables (1).
- Regular la expresión génica a través del silenciamiento transcripcional de genes localizados cerca de los telómeros (10) o localizados lejos de los telómeros (11).
- Proteger el genoma de la degradación nucleolítica y preservar su información (1).
- Proteger de la recombinación innecesaria y reparar (1).
- Actuar como un potente supresor de tumor inicial (12).
- Ayudar a garantizar la correcta segregación de los cromosomas durante la mitosis (1,13).

La función de los telómeros está estrechamente regulada y depende de una longitud mínima de repeticiones teloméricas y de la funcionalidad de los complejos asociados de shelterina (14). Los seis componentes del complejo de shelterina llevan a cabo funcio-

nes críticas y distintas que garantizan la estabilidad del telómero (6). Además, se cree que las conformaciones de ADN, tales como el T-loop (bucle) y G-quadruplex (estructura helicoidal rica en guanina), también contribuyen a la función normal de los telómeros (15,16). Por otra parte, la cromatina telomérica puede tener un papel importante en el mantenimiento de los telómeros, en la señalización y en la regulación de la función de los telómeros (17).

La pérdida de la función de protección de los telómeros debido al acortamiento hace que los cromosomas sean susceptibles de fusionarse con otros extremos de cromosomas y que se produzcan roturas de ADN doble cadena, lo cual resulta en reordenamientos cromosómicos que pueden afectar la estabilidad genómica (18). Los telómeros cortos pierden sus marcas epigenéticas y son propensos a recombinaciones (19). Los telómeros alargados que carecen de ADN normal o marcas de metilación de histonas también resultan en un aumento de recombinaciones teloméricas (20). Aunque es la estructura de la cromatina la determinante de la recombinación, los telómeros más largos experimentan recombinaciones con más frecuencia que los más cortos (20,21).

En condiciones normales, la longitud de los telómeros es mantenida dentro de un rango determinado (7). La longitud de los telómeros está regulada epigenéticamente por el ADN y la metilación de las histonas. El estado de metilación de regiones teloméricas y subteloeméricas regula la longitud del telómero, probablemente, mediante el control del acceso de las proteínas que alargan los telómeros a las regiones teloméricas (21-23).

La telomerasa se expresa en las células de la línea germinal, así como en las células madre (24). En la mayoría de las células somáticas normales, la telomerasa está inactiva y los telómeros se acortan hasta una longitud crítica en donde las células dejan de dividirse y comienza la senescencia o apoptosis. La expresión de la telomerasa en las células es suficiente para superar la senescencia replicativa para otorgarle la inmortalidad (25).

Se puede considerar que la longitud de los telómeros es un marcador del proceso de envejecimiento, pues estos se van acortando a medida que avanza la edad del individuo (1). Los telómeros más cortos están relacionados con una esperanza de vida más corta y un mayor riesgo de padecer enfermedades (1,26-28). La longitud de los telómeros también se ve influida por el género; los telómeros en las mujeres son más largos en comparación con los hombres (29).

Las diferencias interindividuales en la longitud de los telómeros, que pueden heredarse fácilmente, sugieren que el acortamiento de los telómeros es un proceso modificable. Es por eso que la identificación de factores que interfieran en la longitud del telómero puede tener un impacto en la salud y la longevidad (27-29).

Algunos agentes asociados con estilos de vida específicos (tabaco, adiposidad, estrés, exposición a la polución, dieta, sedentarismo) y al estrés oxidativo, infecciones, enfermedades crónicas e inflamación pueden acelerar el acortamiento de los telómeros, induciendo daños en el ADN o, más específicamente, en telómeros y afectando a la salud o la esperanza de vida del individuo (1,30-36).

La inflamación y la consiguiente proliferación de las células durante la infección y las enfermedades resultan en la pérdida de

repeticiones teloméricas debido al aumento de la división celular. La concentración plasmática de la proteína C-reactiva (CRP) se correlaciona negativamente con la longitud de los telómeros (37). El uso de fármacos antiinflamatorios puede reducir el acortamiento de la longitud del telómero si esto se debe a la inflamación (38). La inflamación también se traduce en estrés oxidativo. El estrés oxidativo crónico de bajo nivel puede causar modificaciones oxidativas y roturas de hebras simples de ADN (39). Este tipo de daño se acumula en los telómeros ya que la secuencia telomérica (rica en guanina) es más sensible a los daños de oxidación (40). El daño del ADN telomérico se repara de manera menos eficiente en comparación con la reparación de las regiones codificantes del genoma y, por lo tanto, los telómeros se acortan (41).

Aunque la adhesión a algunos patrones dietéticos como el patrón de dieta mediterránea ha demostrado un efecto beneficioso en la longitud de los telómeros y algunas enfermedades relacionadas con ellos (42,43), otros estudios que examinaron la asociación entre los grupos de alimentos y la longitud de los telómeros han dado lugar a resultados inconsistentes (37,44,45).

Los leucocitos son frecuentemente utilizados para medir la longitud del telómero porque se pueden obtener fácilmente mediante extracción sanguínea y reflejan perfectamente la tasa de acortamiento de las células somáticas (36,46). Sin embargo, no reflejan de manera adecuada el acortamiento de los telómeros en tejidos poco proliferantes como el cerebro, la grasa o el hígado (47).

La genética, el estilo de vida y el envejecimiento son factores fundamentales que afectan a la longitud de los telómeros y la velocidad a la que estos se acortan. Así pues, estos factores son los que están implicados con enfermedades de muy diferente espectro que están relacionadas con los telómeros (48-50). Entre estas enfermedades están las ligadas al envejecimiento: enfermedades de tipo cardiovascular (infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica) (27,36), cirrosis hepática, hipertensión, aterosclerosis, diabetes, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (alzhéimer, párkinson) (14,51-54). La longitud de los telómeros predice la mortalidad y las enfermedades relacionadas con el envejecimiento (49).

Algunas de estas enfermedades pueden aparecer de manera acelerada por factores ambientales y de estilo de vida (55). La genética contribuye al 30-80% de las variabilidades en la longitud de los telómeros (56-58), dejando el 20-70% a factores desconocidos, probablemente factores externos, incluyendo factores ambientales y de estilo de vida. Estos dos últimos factores se pueden modificar potencialmente para tener un impacto positivo en la longitud de los telómeros y contribuir a reducir enfermedades y llevar una vida saludable (59).

Las enfermedades heredadas genéticamente han sido denominadas telomeropatías. Las telomeropatías primarias están causadas por defectos en la maquinaria de mantenimiento de los telómeros (mutaciones en las proteínas que protegen el ADN telomérico, las shelterinas y las que interactúan con los telómeros). Las telomeropatías secundarias no están causadas por mutaciones en la maquinaria de mantenimiento de los telómeros, sino por fallos que suceden durante la reparación del ADN. Pueden coexistir con factores ambientales y alteraciones genéticas

de tejidos específicos que conducen a incrementar el daño y la erosión de los telómeros. Los síntomas de estos trastornos y la edad de inicio son muy variables. Las alteraciones genéticas que aumentan la tasa de erosión de los telómeros e inhiben la reparación normal del ADN tienen un efecto sinérgico en el envejecimiento prematuro y se relacionan con telómeros de una longitud más corta (14).

Entre estas enfermedades se encuentran la fibrosis pulmonar, la insuficiencia de médula ósea (asociada a disqueratosis congénita), disqueratosis congénita, síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson, síndrome de Revesz, mutaciones en RECQ helicasa (síndrome de Werner y síndrome de Bloom), progeria y ataxia telangiectasia (26,60,61). La anticipación se da cuando un desorden genético pasa a la siguiente generación y los síntomas de la enfermedad aparecen de forma más temprana y, además, con mayor severidad (62).

Hay otras muchas más enfermedades asociadas con los telómeros y otras muchas que todavía se están investigando (26,61). El cáncer es una de las enfermedades más estudiadas en su relación con los telómeros y su diana terapéutica (12). Hay más de 200 tipos de cáncer en los seres humanos, resultado de una amplia gama de etiologías y series de eventos. Los síndromes teloméricos heredados muestran que una acción inadecuada de la telomerasa causa con alta frecuencia cánceres hematológicos, carcinomas de células escamosas y tumores gastrointestinales (49). Parece que los individuos con telómeros más cortos pueden tener un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, vejiga, renal, gastrointestinal, cerebral y de cuello (63,64). En el caso del cáncer, la aceleración de la tasa de desgaste telomérica puede llevar a una detención más rápida de la proliferación de células cancerosas, pero también puede estimular la iniciación de los primeros estadios del cáncer debido a la inestabilidad genómica que se produce (14). La telomerasa sigue siendo una diana en la terapéutica del cáncer y por eso se están llevando a cabo numerosos estudios de investigación desde diferentes enfoques (12,65,66). Las células cancerosas tienen una alta actividad de la telomerasa en comparación con la mayoría de las otras células (67), por lo tanto, la inactivación selectiva de la expresión de la telomerasa en las células cancerosas no influye en las células más sanas (65).

En conclusión, la actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros tienen un papel crucial en la enfermedad humana. El cáncer y las enfermedades asociadas al envejecimiento suponen dos puntos extremos diferentes de acortamiento de los telómeros (25). La investigación en el campo de los telómeros y la telomerasa producirá nuevos e importantes conocimientos sobre cómo se regulan las células progenitoras, la forma en la que los tejidos y organismos envejecen y cómo evolucionan los genomas del cáncer (68).

La obesidad es una condición en la cual la acumulación anormal de grasa o el exceso pueden presentar efectos adversos en la salud y disminuir la esperanza de vida. Se da con un aumento del estrés oxidativo e inflamación que afecta a los telómeros. Es por ello que el aumento de peso corporal y la acumulación de tejido adiposo amplifican el riesgo de desarrollar varias enfermedades

relacionadas con la edad, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus tipo 2, los trastornos músculo-esqueléticos, las enfermedades respiratorias y ciertos tipos de cáncer (69,70). Los sujetos que presentan obesidad central son los que se asocian con menor tasa de supervivencia, incluso en sujetos con un índice de masa corporal normal (71).

Los telómeros más cortos han sido asociados con un aumento en el índice de masa corporal y la adiposidad, y más recientemente, con el aumento del índice cintura-cadera y la acumulación de grasa visceral. Por otra parte, muchos de los desequilibrios metabólicos de la obesidad (por ejemplo, glucemia, lipemia, etc.) dan lugar a una disfunción de órganos en una forma que se asemeja al proceso de envejecimiento acelerado (69,74).

El estrés oxidativo es responsable de la ruptura de hebras simples de ADN. El ADN telomérico (rico en guanina) es más susceptible al daño oxidativo agudo y tiene menor capacidad de reparación que el ADN genómico. Esto provoca la pérdida de los telómeros y la senescencia replicativa acelerada durante cada ciclo celular (72). El efecto está aumentado en la obesidad, ya que el aumento de la adiposidad agrava los procesos de estrés oxidativo y la liberación de citoquinas inflamatorias (73).

Se sugiere que la obesidad es una anomalía que se caracteriza por un aumento del estrés oxidativo, inflamación, telómeros más cortos y un proceso de envejecimiento apresurado. En un estudio longitudinal con dieta mediterránea (PREDIMED), se mostró por primera vez que una disminución en el riesgo de obesidad está asociado a una longitud telomérica más larga tras una intervención con dieta mediterránea durante cinco años (74). El ritmo de envejecimiento y el equilibrio del peso corporal, por tanto, están interconectados (70).

La restricción dietética puede tener un impacto muy positivo en la salud y la longevidad siempre que no haya malnutrición (1,75). A pesar de que no se han realizado estudios en humanos debido a cuestiones éticas y de tiempo, los estudios en animales han demostrado que una dieta baja en calorías puede prolongar la vida y conducir a una tasa de crecimiento reducida (76-78), con una reducción del estrés oxidativo y el daño al ADN (78). La restricción calórica mantiene a los animales en un estado biológicamente más joven y puede aumentar su esperanza de vida hasta en un 66% (78). El aumento de la esperanza de vida en estudios con roedores se asoció con telómeros significativamente más largos en el riñón (77).

En la isla Okinawa, en Japón, se ha encontrado una reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad, además de poseer un número inusualmente alto de centenarios. La ingesta de estos individuos resulta ser un 20% inferior a la de la población general japonesa y un 40% inferior a la de la población estadounidense en general (79).

La restricción calórica provoca una reducción de la temperatura corporal, que sugiere que puede contribuir a aumentar la esperanza de vida. Por otra parte, también se ha demostrado que la temperatura corporal mejora la salud y la longevidad independiente de una restricción calórica. Además de cambios en la temperatura corporal, pueden suceder cambios en la composición corporal, la regulación hormonal y la expresión de genes, así como reducción en la inflamación (80).

La restricción calórica no siempre aumenta la longevidad, pero puede agregar años de vida saludable, disminuyendo la morbilidad. No hay una sola dieta ampliamente utilizada que sea baja en calorías. Hay muchas dietas bajas en calorías que pueden variar en macronutrientes o micronutrientes clave; por lo tanto, hay estudios con resultados dispares, como cabe esperar. Debido a que cada humano posee diferentes antecedentes genéticos y microbioma, el estado nutricional óptimo puede variar de individuo a individuo (81).

NUTRIENTES

Hay pocos estudios sobre la asociación entre la ingesta de nutrientes y la longitud de los telómeros (82). Es posible que el efecto de los nutrientes en la longitud del telómero esté influenciada por el sexo (54).

Vitaminas

La creciente evidencia vincula las deficiencias de micronutrientes como la vitamina D, el ácido fólico y la vitamina B12 con una serie de enfermedades relacionadas con la edad, incluidas enfermedades neurodegenerativas, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y osteoporosis. Las deficiencias de estas vitaminas son comunes en las personas de edad avanzada. Teniendo en cuenta el papel de estas vitaminas en la viabilidad celular, la síntesis y la reparación del ADN, se puede especular que sus respectivas deficiencias aceleran el acortamiento de los telómeros y conducen a la inestabilidad genómica (83).

Vitamina B9 o folato

El folato juega un papel importante en el mantenimiento de la integridad del ADN y su metilación, los cuales influyen en la longitud del telómero. En consecuencia, un estado nutricional deficiente en folato resulta en telómeros más cortos debido posiblemente a daños producidos en el ADN (84,85). La deficiencia de folato produce un desequilibrio en los nucleótidos de la célula que puede desestabilizar las horquillas de replicación y causar un acortamiento de los telómeros debido a la incorporación errónea de uracilo (86).

Vitamina B12 o cobalamina

La evidencia acumulada hasta la fecha sugiere que, al igual que el folato, la vitamina B12 juega un papel importante en la estabilidad genómica y que los biomarcadores de daño del ADN son notablemente sensibles a cambios relativamente pequeños en la concentración de esta vitamina. Mediante diversos mecanismos, la vitamina B12 tiene fuertes propiedades antioxidantes y reduce el estrés oxidativo (87). A pesar de que esta vitamina genera

grupos metilo para reacciones de metilación, la concentración plasmática de vitamina B12 o la ingesta de vitamina B12 no han demostrado una asociación con la longitud del telómero (85,88). Sin embargo, las mujeres que usan suplementos de vitamina B12 tienen telómeros más largos que las no usuarias (88). Además, las dosis supra fisiológicas de vitamina B12 provenientes de los suplementos pueden inhibir el óxido nítrico sintasa (89) y, potencialmente, reducir la inflamación.

Nicotinamida

El tratamiento de fibroblastos humanos con nicotinamida disminuye el desgaste de los telómeros, al mismo tiempo que aumenta su capacidad replicativa en cultivo (90). La nicotinamida modula la función de proteínas implicadas en el metabolismo del ácido nucleico, la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad del cromosoma (91-96). La incidencia de micronúcleos en linfocitos, que es un indicador de la inestabilidad genómica, está inversamente relacionada con la ingestión dietética de nicotinamida (97). La nicotinamida podría influir en la longitud del telómero a través de múltiples mecanismos que implican la estabilidad del ADN y la regulación de la longitud de los telómeros a través de la función de la poli ADP-ribosa (54).

Vitamina A

La longitud de los telómeros está asociada positivamente con la ingesta dietética de vitamina A y β -caroteno en mujeres que no toman multivitaminas (88). La vitamina A desempeña un papel importante en la respuesta inmune (98). La deficiencia de vitamina A predispone a los individuos a infecciones (99) que pueden conducir al desgaste de los telómeros. En sujetos con deficiencia de vitamina A, la suplementación reduce la concentración plasmática del factor de necrosis tumoral alfa y aumenta la concentración de la citocina antiinflamatoria interleucina-10 (99). La suplementación con vitamina A más allá de los requerimientos de la dieta, como podría ser el caso en los individuos que toman multivitaminas, no parece tener un efecto dosis-dependiente en la longitud de los telómeros (97).

Vitamina D

La deficiencia de vitamina D, afecta hasta un 100% de los sujetos de edad avanzada, especialmente si se encuentran en silla de ruedas o viven en residencias de ancianos (100). La vitamina D contribuye al envejecimiento celular y a la biología de los telómeros. A nivel celular, la vitamina D parece regular la proliferación, senescencia y apoptosis a través de vías genómicas y no genómicas (86). Se sugiere que podría haber una asociación positiva entre la concentración de vitamina D en suero y la longitud de los telómeros en los leucocitos periféricos en las mujeres (101). La forma biológicamente activa de la vitamina D, 1α , 25 dihidroxivitamina D3, posee propiedades inmunosupresoras (98). Esto se refleja en la relación inversa entre la concentración plas-

mática de la vitamina D y el marcador PCR inflamatorio (102); la longitud de los telómeros se correlaciona negativamente con la concentración plasmática de la PCR (32). La adición de 1α , 25 dihidroxivitamina D3 al medio de cultivo es importante para la proliferación de todos los linajes de células hematopoyéticas (103), lo cual resulta en una reducción de la proliferación de los linfocitos (104). Además, la vitamina D también reduce la expresión de mediadores de la inflamación interleucina-2 (105) y el interferón gamma (106). Estas propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas de la vitamina D limitan la renovación de las células, lo que podría resultar en una reducción de la tasa de acortamiento de los telómeros (54).

Vitaminas C y E

Las propiedades antioxidantes de la vitamina C y E son ampliamente reconocidas (107). La ingesta de vitamina C y E, ya sea mediante la dieta o por multivitaminas, se asocia positivamente con telómeros más largos de forma dosis-dependiente en las mujeres (108). El acortamiento dependiente de la edad telomérica y la disminución de la actividad de la telomerasa en cultivos de células pueden frenarse y la vida útil se puede aumentar mediante la adición de concentraciones fisiológicas de vitamina C o de vitamina E al medio de cultivo (109-111). En las células tratadas con vitamina E hubo una reducción en las especies reactivas de oxígeno que pudo limitar el daño oxidativo al ADN telomérico (111). El efecto positivo de la vitamina C en la longitud del telómero también podría ser debido a un mecanismo de eliminación de especies reactivas de oxígeno (109,110).

Minerales

Magnesio

El magnesio es necesario para la actividad catalítica de una amplia gama de enzimas, incluidas las implicadas en la replicación, reparación y síntesis del ADN (112). Se ha demostrado que la ingesta de magnesio en la dieta se relaciona positivamente con la longitud de los telómeros en las mujeres (88). La baja concentración de magnesio en suero también se asocia con una alta concentración del marcador inflamatorio PCR (113). El magnesio puede influir en la longitud de los telómeros, al afectar a la integridad del ADN y la reparación, además de su papel en el estrés oxidativo y la inflamación (112-119).

Zinc

Es posible que el zinc afecte a la longitud del telómero, influyendo en la actividad de la telomerasa, la integridad del ADN, el estrés oxidativo y la susceptibilidad a la infección (54). En los seres humanos se ha demostrado que la deficiencia de zinc en la dieta causa daño en el ADN (120). En los sujetos mayores, el

porcentaje de células con telómeros críticamente cortos y la disminución de la longitud de los telómeros se asocian con disminución de la concentración de zinc lábíl intracelular y la proteína de unión al zinc metalotioneina en células mononucleares de sangre periférica (121).

La suplementación con zinc puede reducir el estrés oxidativo, la inflamación y la incidencia de infección (122-124). Se ha propuesto el zinc para competir con metales prooxidantes, evitando así la formación de radicales libres (125,126).

Hierro

En contraste con el efecto de otros nutrientes, el uso de suplementos de hierro se asocia con telómeros más cortos (88,127). El hierro es un prooxidante que puede unirse a restos de cisteína de las proteínas y causar la formación de radicales de hidroxilo libres (128). Se ha demostrado que la ingesta de suplementos de hierro aumenta la excreción de radicales libres en las heces en individuos sanos (129). La presencia de telómeros cortos en los consumidores de suplementos de hierro podría deberse a la capacidad de generación de radicales libres y al resultante estrés oxidativo (127). La ingesta en la dieta de hierro o multivitaminas, que contienen menos hierro que los suplementos de hierro, no está asociada negativamente con la longitud de los telómeros (88).

Selenio

El selenio es un micronutriente esencial para los seres humanos, ya que actúa como componente de los aminoácidos selenocisteína y selenometionina. Las selenoproteínas se encargan del transporte de selenio y tienen propiedades antioxidantes/redox y propiedades antiinflamatorias. Cuando los niveles de selenio son bajos, la célula no puede sintetizar las selenoproteínas (130,131). Demasiado selenio es tan perjudicial como muy poco, pues modelos animales muestran una curva de eficacia en forma de "U". Los niveles óptimos de este mineral pueden depender de la forma en que se ingiere, y variar según el genotipo (131).

Otros compuestos bioactivos

Ácidos grasos omega 3

Las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes inducidas por los ácidos grasos omega-3 reducen la renovación celular y el daño oxidativo del ADN y, por lo tanto, pueden reducir el acortamiento de los telómeros (54).

Polifenoles

Los polifenoles en el té de semilla de uva tienen propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias. En ratones a los cuales se

les administraron polifenoles de semilla de uva a través de la dieta se vieron telómeros más largos en comparación con los controles (54).

Curcumina

Otro componente de la dieta que posee propiedades similares a los polifenoles es la curcumina, el ingrediente activo de la cúrcuma. La curcumina induce la síntesis de la glutatión antioxidante e inhibe la liberación de la quimioquina interleuquina-8 y la activación del factor de transcripción nuclear NF-kappa B, que media la respuesta inflamatoria. Los ratones que fueron alimentados con dietas que contienen curcumina mostraron disminución de daños en el ADN y una tendencia a telómeros más largos en comparación con los animales que fueron alimentados con una dieta de control (54).

Coenzima Q10

La coenzima Q10 es un antioxidante intracelular que protege los fosfolípidos de la membrana, la proteína de la membrana mitocondrial, la lipoproteína de baja densidad y el ADN linfocitario del daño oxidativo inducido por radicales libres. La Coenzima Q10 modifica el estrés oxidativo y podría inhibir el acortamiento de los telómeros y tener el potencial de modificar el riesgo de enfermedad cardiovascular (132).

ALIMENTOS

Todos aquellos alimentos que, como se ha visto antes, puedan tener algún tipo de efecto sobre el estrés oxidativo, las infecciones, enfermedades e inflamación, a su vez, podrían tener algún tipo de impacto sobre la longitud telomérica. El consumo de granos enteros y algunos alimentos a base de vegetales podría mejorar la inflamación (54). Especialmente, puede haber una asociación directa entre la longitud telomérica y el consumo de semillas o productos derivados como legumbres, nueces y café. Esto se explica probablemente por la riqueza en compuestos antioxidantes que se encuentran en la capa externa de la semilla (133).

El consumo de hortalizas, cuando se consideran como un grupo completo o en casos particulares de algunos alimentos ricos en antioxidantes, o algas marinas podría también tener un efecto positivo sobre la longitud telomérica. El consumo de frutas también podría tener cierto impacto en la longitud telomérica por algunos de sus componentes antioxidantes (133).

Las carnes procesadas podrían inducir mediadores inflamatorios asociados con enfermedades inflamatorias como la diabetes tipo 2, por lo que podrían tener un efecto directo sobre la longitud de los telómeros. Asimismo, las carnes rojas, asociadas desde siempre al aumento de enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de tumores, también podrían afectar a la longitud telomérica (54).

El consumo de alcohol, que a menudo se recomienda para la prevención cardiovascular, también lleva mucho tiempo asociado al riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como cáncer, enfermedad hepática, pancreatitis y diabetes. Se debe calcular el consumo ideal y el impacto de los diferentes niveles de consumo sobre la longitud de los telómeros (134).

Por último, los datos sobre los productos lácteos y la longitud de los telómeros pueden ser controvertidos. Por ejemplo, el suero de leche ha demostrado aumentar los suministros del antioxidante glutatión, lo que podría resultar beneficioso para la longitud telomérica. Sin embargo, otros productos lácteos son probablemente perjudiciales debido a su alto contenido en grasas saturadas (135).

PATRONES DIETÉTICOS

Es ampliamente reconocido que una dieta nutricionalmente sana es fundamental para la salud y el bienestar humano durante toda la vida (136).

La creciente evidencia sugiere que los beneficios de los alimentos para la salud se atribuyen, más que a componentes aislados, a las interacciones aditivas y sinérgicas de los nutrientes y otros compuestos bioactivos contenidos en sus complejas matrices. Las personas consumen combinaciones de alimentos como comidas, en lugar de como alimentos y nutrientes individuales, por lo que sería de importancia entender la composición nutricional de las comidas y las formas en que diferentes patrones de comida tienen un impacto en la calidad de la dieta (132).

A mayor calidad de la dieta, menor riesgo de muerte por todas las causas, cardiovascular y cáncer. Tener una dieta de calidad se asocia significativa y consistentemente con un riesgo de muerte por las causas antes citadas un 11-28% menor (137).

La dieta mediterránea es un patrón con alta calidad nutricional. Aparte de una mejor calidad de la grasa y de sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes, también se ha demostrado que estar en los niveles más altos de adherencia a un patrón dietético mediterráneo se asocia con un menor riesgo de ingesta inadecuada (138). Las principales características de la dieta mediterránea son el uso habitual del aceite de oliva y la abundancia de alimentos derivados de plantas, que incluyen frutas, verduras, legumbres, nueces y granos enteros, asegurando así un amplio suministro de fibra y antioxidantes, todos ellos agentes protectores del telómero (132).

En consonancia con la evidencia anterior, el aumento de la adherencia a un patrón dietético prudente (caracterizada por un alto consumo de granos enteros, mariscos, legumbres, hortalizas y algas marinas), similar a la dieta mediterránea en muchos aspectos, también *a priori* podría proteger el telómero (132).

Para el patrón dietético Western, supuestamente insalubre (caracterizado por un alto consumo de grano refinado, carne roja o carne procesada y bebidas endulzadas), no se encontró relación positiva (132).

OBJETIVOS

Realizar una revisión sistemática siguiendo los criterios PRISMA (139) sobre la asociación entre la calidad de la dieta y la longitud de los telómeros para poder evaluar el impacto que algunos nutrientes, alimentos y patrones dietéticos pueden tener sobre la longitud telomérica, y por lo tanto, sobre la salud en general.

METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión sistemática, se emplearon los métodos estándar utilizando los elementos de información adecuados según *The PRISMA Statement* (139). Los artículos relevantes se identificaron mediante una búsqueda específica en la base de datos PubMed, desde diciembre de 1992 hasta noviembre de 2016, para estudios que evaluaron la calidad de la dieta y su asociación con la longitud telomérica.

La estrategia de búsqueda se basó en el empleo de términos relacionados con la calidad de la dieta (*nutrients or food OR food groups OR diet OR dietary pattern OR eating pattern OR dietary habits OR diet type*), y las implicaciones de estos en los telómeros (*telomere attrition OR telomere length*) en las diferentes versiones de despiece de los términos y las correspondientes palabras clave presentes en los títulos y resúmenes. Se incluyeron en la búsqueda artículos adicionales identificados por listas de referencias de otras revisiones o estudios relevantes.

El criterio de inclusión para los estudios de esta revisión sistemática se basó en las siguientes condiciones. Los artículos empleados debían: 1) ser búsquedas originales, eliminando cualquier revisión, resumen, editorial, carta o comentario; 2) ser estudios transversales, estudios de casos y controles, estudios de cohortes prospectivos o estudios de intervención; 3) presentar coeficientes ajustados por más de una variable en los estudios observacionales prospectivos o transversales; 4) ser artículos científicos publicados en inglés o español; y 5) ser artículos en humanos. Se excluyeron los estudios ecológicos ya que, debido a las limitaciones inherentes a su metodología, son propensos a la confusión y causalidad inversa.

En primer lugar, se revisaron todos los títulos y resúmenes de los artículos incluidos en la búsqueda final para identificar todos aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión. Posteriormente, se evaluaron en detalle los artículos pertinentes para su posterior inclusión en el trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con la estrategia de búsqueda anteriormente citada se registraron, como se indica en la figura 1, 224 artículos. De estos, 98 fueron excluidos por no tratarse de estudios en humanos y otros seis debido a la falta de disponibilidad del texto completo en la base de datos de PubMed, por lo que quedaron 120 artículos. Para facilitar la selección de los artículos adecuados, de entre los 120 artículos, hubo que rechazar 50 porque no tenían presentes

los términos clave ni en el título ni en el resumen (*abstract*) y tres fueron descartados por el idioma, puesto que no se encontraban ni en inglés ni en español. De esta manera quedaron 67 artículos potencialmente relevantes (Fig. 1). Fueron incluidos seis artículos que no se encontraban en la búsqueda realizada, pero que cumplían con los criterios para formar parte de la revisión sistemática tras encontrar su referencia durante la elaboración de la introducción de este trabajo. También se incluyeron aquellos artículos identificados por listas de referencias de otras publicaciones.

Como parte del criterio de selección, se excluyeron los artículos que ya eran revisiones o metaanálisis (10), aunque algunos de ellos se tuvieron en cuenta para la posterior discusión y conclusión, así como para obtener referencias de artículos que por diferentes razones no se encontraban dentro de la búsqueda elegida, aun siendo útiles y cumpliendo con los criterios de selección.

En esta revisión se identificaron 19 estudios transversales, cinco casos clínicos, cinco estudios observacionales prospectivos y dos estudios de intervención que evaluaron la asociación de algún nutriente, alimento o patrón dietético con la longitud de los telómeros (Tablas I-IV). Esta revisión se limita a los estudios que se publicaron en inglés y español, por lo que pueden estar predispuestos a un sesgo de publicación. El estudio más antiguo de todos los incluidos data de 2009; el más reciente de todos ellos se publicó en 2016. La reciente investigación en este campo puede ser debida al creciente interés y

preocupación que suscitan la alimentación y al avance tecnológico y científico, que posibilita avanzar en conocimientos sobre nutrigenética.

La falta de homogeneidad en todos los artículos incluidos en esta revisión sistemática hace muy complicado establecer comparaciones. Se han incluido todos aquellos artículos sobre nutrientes (no provenientes de suplementos), alimentos y patrones dietéticos en los que se estudiaba la relación con la longitud del telómero.

En esta revisión de 31 artículos, seis estudiaban únicamente el efecto de los nutrientes; nueve, el efecto de los alimentos o grupos de alimentos; y ocho, el efecto de los patrones dietéticos. Un total de tres estudios estudiaron la asociación del alcohol con la longitud de los telómeros y los cinco estudios restantes evaluaban nutrientes, alimentos y patrones dietéticos de forma compartida.

En términos generales, se sugiere que aquellos nutrientes, alimentos y patrones dietéticos que son conocidos como beneficiosos o perjudiciales para la salud cardiovascular y el riesgo de otras enfermedades crónicas relacionadas con la edad también podrían tener los mismos efectos sobre la longitud de los telómeros.

Las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de los componentes de los alimentos podrían ayudar a prevenir enfermedades crónicas y podrían aumentar la salud y la esperanza de vida, modificando la longitud de los telómeros (147). Así, la ingesta de grasa total y grasa saturada (y alimentos que las contengan) se refiere a menor LTL (141, 142, 146, 149).

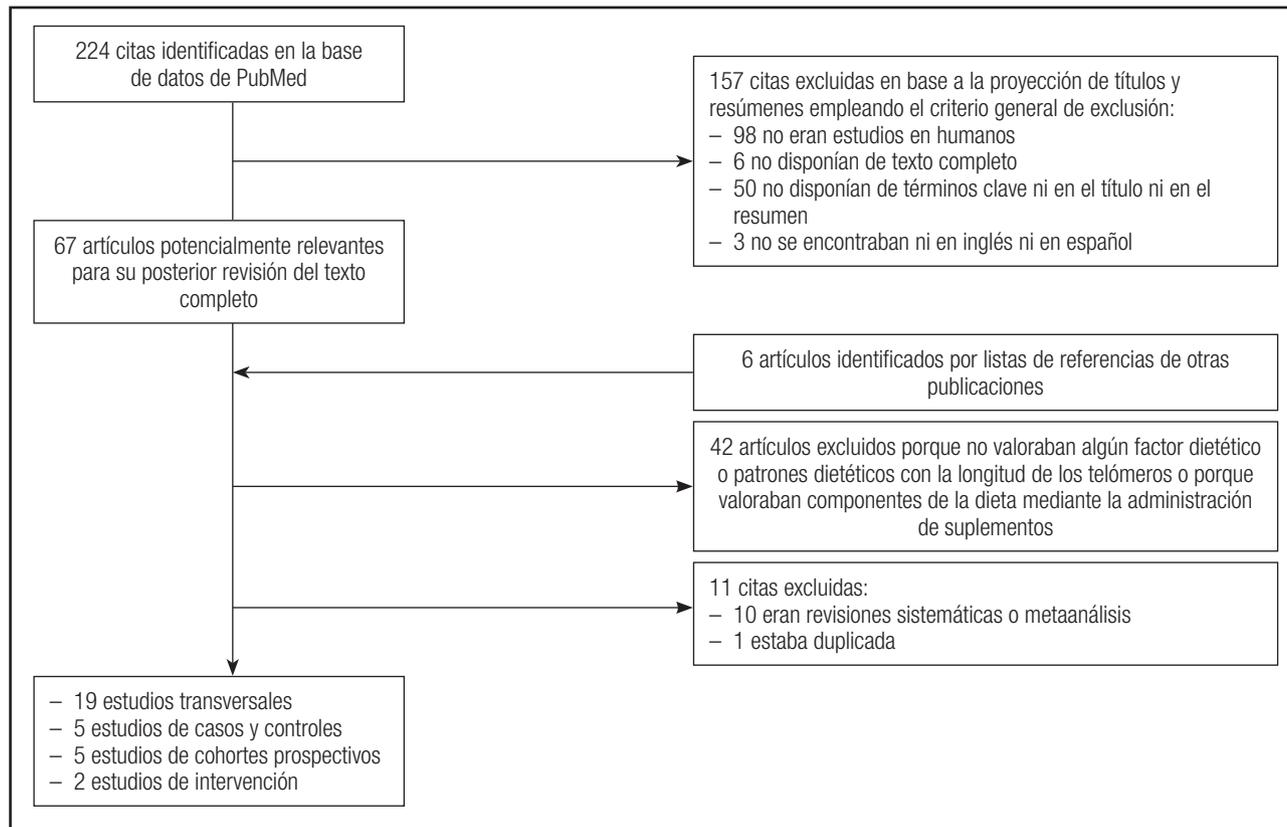


Figura 1.

Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Tabla I. Resumen de los estudios transversales incluidos de la revisión sistemática que evalúan la asociación de algún factor dietético con la TL

Referencia	Población de estudio y ubicación	Factores dietéticos estudiados	Características de la muestra	Edad	Objetivo del estudio	Resultados
Bekaert y cols. 2007 (140)	Asklepios Study Population Bélgica	Frutas, verduras y alcohol	2.509 mujeres y hombres voluntarios libres de ECV	35-55 años 46,0 ± 6,0	Estudiar la asociación entre la LT y los factores de riesgo cardiovascular	No hay asociación
Nettleton y cols. 2008 (141)	MESA USA	Granos enteros y refinados, fruta, verduras, pescado no frito, frutos secos o semillas, lácteos, carne roja, carne procesada, comida frita, refrescos no dietéticos y café, patrones de dieta para grasas y carnes procesadas, patrones de dieta para granos enteros y fruta	434 mujeres y 404 hombres	Dos categorías: 45-64 y 65-84	Estudiar la asociación entre la LT y patrones dietéticos y alimentos y bebidas asociados a los marcadores de inflamación	Asociación inversa significativa solo para carne procesada No hay asociación para el resto de factores estudiados
Chan y cols. 2010 (142)	China	Cereales, carnes y aves de corral, pescados, frutas y frutas deshidratadas, frutos secos y semillas, grasas y aceites, verduras, leche y derivados, té chino, huevos y derivados, legumbres	976 hombres y 1.030 mujeres ancianos chinos	65 años o más	Examinar la asociación entre algunos grupos de alimentos y TL	Asociación significativa positiva entre el consumo de té chino y TL en hombres Asociación negativa para la ingesta de grasas y aceites en mujeres
Cassidy y cols. 2010 (143)	NHS Estados Unidos	Ingesta energía, ácidos grasos, proteínas, carbohidratos, fibra, granos enteros, vitamina E, AGS, AGP, AGM, AGT, ácido linoléico y linoleico, vitamina D y frutas y verduras	2.284 mujeres	43-69 años	Examinar la asociación entre la dieta, la composición corporal y los factores de estilo de vida sobre la LTL de leucocitos de mujeres	Asociación significativa positiva entre la ingesta dietética de fibra y LTL, especialmente la fibra proveniente del cereal y los granos enteros No hay asociación para la ingesta de verdura y frutas
Paul G. Shiels 2011 (144)	pSoBid Study Escocia	Una lista de 21 categorías de alimentos	666 participantes, de los cuales se obtuvo un total de 382 muestras para análisis de la LT	35-44, 45-54 y 55-64 años	Investigar la asociación entre los factores socioeconómicos, de estilo de vida y factores de riesgo tradicionales y novecosos con la TL	Un estatus socioeconómico más bajo y una dieta pobre son relevantes para el envejecimiento biológico acelerado medido mediante la longitud telomérica
Marcon y cols. 2012 (145)	Italia	120 alimentos transformados en ingesta de 30 nutrientes	56 (31 mujeres)	Media: 56 años	Investigar la influencia de los hábitos alimentarios en la TL y las consecuencias del acortamiento de los telómeros debido a la dieta	TL significativamente más alta con el consumo más alto de verduras (especialmente vegetales de raíz como el pepino, la zanahoria y el tomate)
Tiainen y cols. 2012 (146)	HBCS Finlandia	Grasa total (mantequilla, margarina, aceite) Vegetales (raíces, legumbres) Frutas (enteras, zumos)	1.492 hombres y mujeres	57-70 años	Estudiar la asociación entre las grasas, frutas y verduras con la LTL	Resultados significativos: Asociación inversa entre LTL y grasa total, AGS y mantequilla en hombres Asociación positiva para la ingesta de verduras en mujeres

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (Cont.). Resumen de los estudios transversales incluidos de la revisión sistemática que evalúan la asociación de algún factor dietético con la TL

Referencia	Población de estudio y ubicación	Factores dietéticos estudiados	Características de la muestra	Edad	Objetivo del estudio	Resultados
Sun y cols. 2012 (147)	NHS Estados Unidos	Para resumir la calidad general de la dieta, se creó el Índice de Alimentación Sana Alternativa (AHE)	5.862 mujeres	58,7 ± 0,09	Examinar la asociación entre las prácticas de estilo de vida saludable con la LTL	No asociación
Jason J Liu y cols. 2013 (148)	NHS Estados Unidos	Concentraciones plasmáticas de folato, colina, metionina, riboflavina, vitamina B-6, vitamina B-12	1.715 mujeres	Media: 59,8	Examinar la asociación entre los factores dietéticos y genéticos en la vía del metabolismo de un solo carbono y la LTL de sangre periférica	No asociación
Song y cols. 2013 (149)	WHI-OS Estados Unidos	Los AG se categorizaron en AGS, AGM y AGP Los ácidos grasos se clasificaron además en AGS de cadena corta a media (AGSCM; AGS con colas de ≤ 12 carbonos) y AGS de cadena larga (AGSL; AGS con colas de > 12 carbonos)	4.029 mujeres posmenopáusicas	No disponible	Examinar las relaciones directas entre el total y tipos de grasas dietéticas y alimentos ricos en grasa con la TL	No hay asociación entre la ingesta de leche, así como para el queso y TL Hay una asociación inversa entre leche no descremada, así como para la mantequilla y TL Existe una asociación inversa para los quesos grasos y TL
Boccardi y cols. 2013 (46)	Italia	Adherencia a la MedDiet	217 sujetos ancianos	77,9 ± 2,7 (47% mujeres)	Investigar la asociación entre TL, la actividad de la telomerasa y la diferente adhesión a MedDiet y sus efectos sobre la salud	Telómeros más largos con la mayor adherencia a la MedDiet
Sen y cols. 2014 (150)	Austrian Stroke Prevention Study Austria	Vitamina C, luteína, zeaxantina, β-criptoxantina, cantaxantina, licopeno, α- y γ-tocoferol, α- y β-caroteno y retinol	786 individuos (58% mujeres)	66 ± 7	Analizar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de micronutrientes antioxidantes y LTL en adultos mayores	Asociaciones significativas: luteína, zeaxantina y vitamina C se asociaron con LTL más larga
Leung y cols. 2014 (151)	NHANES Estados Unidos	Refrescos azucarados, refrescos azucarados sin carbonatar, refrescos dietéticos y zumo 100% fruta	5.309 adultos (51,8% mujeres)	20-65 años	Investigar si el mantenimiento de la LTL proporciona un vínculo entre el consumo de bebidas azucaradas y el riesgo de enfermedad cardiometabólica	Asociación inversa entre refrescos azucarados y TL No asociación entre refrescos dietéticos y TL Asociación positiva entre el zumo 100% fruta y TL
Marta Crous-Bou y cols. 2014 (42)	NHS Estados Unidos	Diferentes tipos de dieta: MedDiet Dieta Western Dieta prudente Patrón de dieta saludable	4.676 mujeres sin enfermedad	59 ± 6,6 años	Examinar si la adherencia a la dieta mediterránea se asocia con mayor longitud de los telómeros	MedDiet y el patrón de dieta saludable se asociaron a telómeros más largos, pero esta última de manera muy débil

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (Cont.). Resumen de los estudios transversales incluidos de la revisión sistemática que evalúan la asociación de algún factor dietético con la TL

Referencia	Población de estudio y ubicación	Factores dietéticos estudiados	Características de la muestra	Edad	Objetivo del estudio	Resultados
Gu y cols. 2015 (152)	WHICAP study Manhattan	Dieta tipo mediterránea	1.743 residentes multiétnicos de Nueva York	65 años	Investigar la asociación entre la LTL con el patrón de dieta tipo mediterránea (MeDi) en un estudio multiétnico entre personas mayores	Una adherencia alta a MeDi no se asoció con LTL en toda la población (no asociación en americanos africanos y latinos) Una ingesta elevada de verduras se asoció con LTL más largos e ingesta elevada de cereales con LTL más cortos En blancos, una adherencia alta a MeDi se asoció de manera significativa con LTL más largos, así como con una baja ingesta de carne y lácteos
García-Calzón y cols. 2015 (153)	GENOI España	Legumbres, verduras, frutas, pescado, carne, lácteos, bebidas endulzadas y azucaradas	287 niños y adolescentes (55% chicas)	6-18 años	Evaluar la relación entre la dieta y la LTL en niños y adolescentes	Asociación positiva entre legumbres y LTL Telómeros más cortos con alto consumo de cereales (pan blanco)
Dylan y cols. 2016 (154)	Northern Finland Birth Cohort Finlandia	25(OH)D	5.096 participantes	31 años	Investigar la asociación entre 25(OH)D e IMC con la LTL	No asociación entre 25 (OH) D y LTL en adultos jóvenes
H Zhu y cols. 2015 (155)	Población reclutada en institutos públicos de Augusta, Georgia	Ingesta de sodio	766 adolescentes sanos (389 caucásicos y 377 afroamericanos)	14-18 años	Observar la relación entre la alta ingesta de sodio en la dieta y la LTL, particularmente en el contexto de la obesidad	Una mayor ingesta de sodio en la dieta se asoció con LTL más cortos en adolescentes con sobrepeso y obesidad
Shivappa y cols. 2016 (156)	NHANES population 1999-2002 USA	Índice dietético inflamatorio (IDI)	7.215 adultos	> 19 años	Examinar el efecto entre el IDI en la LTL	Existe una asociación entre la inflamación asociada a la dieta y la LTL

TL: longitud del telómero; LTL: longitud de los telómeros de los leucocitos; AGS: ácidos grasos saturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados; AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGT: ácidos grasos trans; AGSCM: ácidos grasos saturados de cadena corta a media; AGSL: ácidos grasos saturados de cadena larga; MeDi: dieta tipo mediterránea; ECY: enfermedad cardiovascular; MedDiet: dieta mediterránea; MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; NHS: Nurses' Health Study; PSOBID: Psychological, social, and biological determinants of ill health; HBCSM: Helsinki Birth Cohort Study; WHI-OS: Women's Health Initiative- Observational Study; WHICAP: Washington Heights-Inwood Community Aging Project; GENOI: Grupo de Estudio Navarro de la Obesidad Infantil; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

Tabla II. Resumen de los estudios de casos y controles incluidos de la revisión sistemática que evalúan la asociación de algún factor dietético con la TL

Referencia	Población de estudio y ubicación	Factores dietéticos estudiados	Características de la muestra	Edad	Objetivo del estudio	Resultados
Hou y cols. 2009 (157)	Población general Polonia	Ingesta de frutas y verduras	300 casos con cáncer gástrico y 416 controles con la misma edad y sexo	21-79 años	Estudiar la asociación entre la TL en ADN periférico leucocitario con el riesgo de padecer cáncer gástrico	Efecto protector de la ingesta de fruta sobre el TL
Pellatt y cols. 2010 (158)	DALS Utah (Estados Unidos)	Alcohol, té, fibra dietética, carne roja, fruta, verdura, "prudent diet factor score" y "Western diet factor score"	249 casos con cáncer de colon y 371 controles 276 casos con cáncer rectal y 372 controles	30-79 años	Investigar la asociación entre la genética, la dieta y el estilo de vida y TL y la asociación entre TL y cáncer colorrectal	No hay asociación entre patrones dietéticos y TL
Mirabello y cols. 2010 (37)	CGEMS Study Estados Unidos	Frutas, verdura y alcohol	612 casos de cáncer de próstata avanzados y 1,049 controles de la misma edad sin cáncer	64 años de media	Estudiar la relación entre LTL y tabaquismo, dieta y otras variables con el riesgo de sufrir cáncer de próstata	No hay asociación significativa
Pavanello y cols. 2011 (159)	Italia	Alcohol	200 infractores de tráfico denunciados por ebriedad y diagnosticados como alcohólicos y 257 bebedores sociales (controles)	Alcohólicos más jóvenes que controles (38 vs. 44 años, $p < 0,001$)	Investigar el efecto del abuso de alcohol sobre la TL y su interacción con genotipos metabólicos de alcohol	El abuso en el consumo de alcohol se asocia con telómeros acortados que sugieren un envejecimiento prematuro a nivel celular. Telómeros más cortos entre los individuos que consumieron grandes cantidades de alcohol
Fuzhi Lian y cols. 2015 (160)	Residentes inscritos en el New Rural Cooperative Medical China	11 factores dietéticos: verduras, fruta, huevo, carne, aves, pescado/marisco, leche, leche de soja, frituras, postre y sal	271 pacientes hipertensos y 455 controles normotensos	40-70 años	Examinar la relación de 11 factores dietéticos con la TL y el riesgo de hipertensión	Una mayor ingesta de verduras se relacionó con una mayor LTL y un menor riesgo de hipertensión

TL: longitud del telómero; LTL: longitud de los telómeros de los leucocitos; ADN: ácido desoxirribonucleico; DALIS: Diet, Activity and Lifestyle Study; CGEMS: Cancer Genetic Markers of Susceptibility.

Tabla III. Resumen de los estudios de cohortes prospectivos incluidos en la revisión sistemática que evalúan la asociación de algún factor dietético con la TL

Referencia	Población de estudio y ubicación	Factores dietéticos estudiados	Duración del seguimiento	Características de la muestra	Edad	Objetivo del estudio	Resultados
Farzaneh-Far y cols. 2010 (161)	Heart and Soul Study California	Omega-3	5 años	608 pacientes ambulatorios con enfermedad coronaria arterial	"Edad similar"	Investigar la asociación de los niveles de omega-3 sanguíneo con cambios temporales en la TL	Los ácidos grasos omega-3 se asociaron con un menor acortamiento de los telómeros
Strandberg y cols. 2012 (162)	Helsinki Businessmen Study Finlandia	Alcohol	28 años (1974-2002/2003)	499 hombres caucásicos de clase alta	46,7 años en la recolecta de datos 75,7 años en la medida de LTL	Investigar la asociación entre el consumo de alcohol en adultos sanos de mediana edad y LT en edades más avanzadas	Existe una relación inversa gradual y altamente significativa entre el consumo de alcohol y LTL en edades más avanzadas
Weischer y cols. 2014 (163)	Copenhagen City Heart Study Dinamarca	Alcohol	10 años	4.576 individuos sanos de la población general	20-100 años	Estudiar la asociación entre el acortamiento de los telómeros y la ingesta de alcohol, entre otras variables	Consumo de alcohol no relacionado con la LTL al inicio del estudio o al final del seguimiento No encontraron asociación
García-Calzón y cols. 2015 (164)	PREDIMED España	IDI	5 años	520 participantes con riesgo alto de enfermedad cardiovascular	67,0 ± 6,0 Hombres: 55-80 años Mujeres: 60-80 años	Determinar la asociación del IDI con la TL y examinar si la inflamación asociada a la dieta podría modificar la tasa de desgaste de los telómeros	Los valores antiinflamatorios del IDI se relacionaron con telómeros más largos en adultos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular
Lee y cols. 2015 (165)	Korean Genome Epidemiology Study Corea	Legumbres, nueces, algas marinas, frutas, lácteos, carne roja o procesada y bebidas azucaradas carbonatadas	10 años	1.958 coreanos de mediana edad y ancianos	40-69 años	Investigar la asociación entre patrones dietéticos o consumo de comidas específicas y LTL	LTL más largo con ingesta alta de legumbres, nueces, algas marinas, frutas y lácteos y baja ingesta de carne roja o procesada y bebidas azucaradas carbonatadas

TL: longitud del telómero; LTL: longitud de los telómeros de los leucocitos; IDI: índice dietético inflamatorio; PREDIMED: Prevención con Dieta Mediterránea.

Tabla IV. Resumen de los estudios de intervención incluidos en la revisión sistemática que evalúan la asociación de algún factor dietético con la TL

Referencia	Población de estudio y ubicación	Características de la población	Objetivo estudio	Intervención	Resultados
Hovatta y cols. 2012 (166)	Finnish Diabetes Prevention Study Finlandia	522 individuos con intolerancia a la glucosa de entre 40- 64 años, con IMC > 25 kg/m2, edad 40-64 años, IGT basado en los criterios de 1985 de la Organización Mundial de la Salud	Estudiar si en la prevención de la diabetes, la intervención en el estilo de vida tiene influencia sobre la TL	522 individuos con intolerancia a la glucosa fueron asignados al azar a grupo intervención o grupo control El estudio tuvo una duración de 4 años Grupo intervención: asesoramiento dietético adaptado individualmente con el objetivo de reducir el peso y la ingesta de grasa total y saturada y aumentar la ingesta de fibra dietética y el nivel de actividad física Grupo control: asesoramiento general sobre los beneficios de la reducción de peso, la actividad física y una dieta saludable	Edad y sexo: TL relativa correlacionada inversamente con la edad en los dos muestreos de ADN ($\beta = -0,11$, $p = 0,06$ y $\beta = -0,14$, $p = 0,04$) Las mujeres tuvieron una TL más larga que los hombres en el primer muestreo ($0,86 \pm 0,19$ vs. $0,83 \pm 0,17$, $p = 0,09$) y en el segundo ($0,98 \pm 0,25$ vs. $0,93 \pm 0,23$, $p = 0,09$), sin significación estadística Tipo de grupo: no hubo diferencias en TL relativa entre los dos grupos en el primer ($p = 0,31$) o segundo muestreo ($p = 0,76$) Cambios a lo largo del tiempo: la TL relativa durante el período medio de 4,5 años aumentó en alrededor de dos tercios de los individuos Aquellos que tuvieron la TL más corta en la primera medición mostraron el mayor aumento en TL No hubo diferencias en la tasa de cambio de TL entre los grupos de intervención y control ($p = 0,65$) IMC: Aumentó ligeramente dentro de la media de 4,5 años (media \pm DE $30,4 \pm 4,5$ vs. $30,9 \pm 4,9$ kg/m ²), de forma no significativa entre los grupos de estudio ($p = 0,11$) La intervención en el estilo de vida con pérdida de peso, aumento de la actividad física y dieta saludable no tuvo un efecto independiente sobre la TL, ya que la TL fue similar en los grupos de intervención y control durante el período de seguimiento de 4,5 años

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (Cont.). Resumen de los estudios de intervención incluidos en la revisión sistemática que evalúan la asociación de algún factor dietético con la TL

Referencia	Población de estudio y ubicación	Características de la población	Objetivo estudio	Intervención	Resultados
Marín y cols. 2012 (167)	España	20 sujetos (10 hombres y 10 mujeres) mayores de 65 años Seis participantes tenían presión arterial alta, dos tenían hiperlipidemia y tres participantes tenían diabetes mellitus	Examinar los efectos del estrés oxidativo inducido por la calidad y la cantidad de grasa dietética sobre la senescencia celular	A los 20 sujetos se les administraron las siguientes tres dietas por azar, cada una por un periodo de 4 semanas Incluían 14 menús elaborados con alimentos sólidos: 1. Dieta mediterránea enriquecida en AGM con aceite de oliva virgen que contenía 15% de energía como proteína, 47% de HC y 38% de grasa (24% AGM), < 10% de ácidos grasos saturados y 4% de AGP, de los cuales el 0,4% era ALA 2. Dieta rica en AGS, con 15% de energía como proteína, 47% como HC y 38% como grasa (12% AGM, 22% AGS, 4% AGP con 0,4% ALA) 3. Dieta rica en HC y baja en grasa enriquecida en n-3 AGP, con 15% de energía como proteína, 55% como HC y < 30% como grasa (< 10% de AGS, 12% de AGM y 8% de AGP con 2% de ALA)	La producción de especies reactivas de oxígeno fue menor después del consumo de MedDiet en comparación con las dietas AGS ($p = 0,013$) y HC-ALA ($p = 0,005$) La producción de las especies reactivas de oxígeno fue menor después del consumo de MedDiet en comparación con la de referencia ($p = 0,006$) y con las otras dos dietas ($p = 0,001$, en ambos casos) Se observó una menor producción con la dieta AGS en comparación con la dieta HC-ALA ($p = 0,042$) Los niveles de apoptosis fueron menores en las dietas MedDiet en comparación con AGS ($p = 0,027$) y HC-ALA ($p = 0,012$) En el suero de MedDiet se observó una menor tasa de apoptosis celular en comparación con la de referencia ($p = 0,007$) y las dietas AGS y HC-ALA ($p = 0,001$ en ambos casos) La apoptosis celular se incrementó después del consumo de la dieta CHO-ALA versus la dieta AGS ($p = 0,022$) La senescencia celular fue menor tras MedDiet en comparación con las dietas AGS y HC-ALA, como lo demuestra un menor porcentaje de células con telómeros cortos in vitro, tanto en ausencia como en presencia de TNF- α Los cultivos tratados con TNF- α también mostraron un menor porcentaje de células con telómeros cortos después del consumo de MedDiet comparado con las dietas basales, AGS y HC-ALA El consumo de MedDiet protege contra la senescencia de células endoteliales, como demuestran un menor estrés oxidativo intracelular, menor acortamiento de los telómeros y menor apoptosis Todos estos mecanismos podrían estar implicados en el aumento de la supervivencia y una menor incidencia de las enfermedades asociadas con el envejecimiento presente en las poblaciones que consumen MedDiet

TL: longitud del telómero; LT: longitud de los telómeros de los leucocitos; ADN: ácido desoxirribonucleico; ALA: α -linolénico; MedDiet: dieta mediterránea; AGS: ácidos grasos saturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados; AGM: ácidos grasos monoinsaturados; HC: hidratos de carbono; TNF: factor de necrosis tumoral.

Existe sólida evidencia de que existe un vínculo entre los antioxidantes de la dieta (en particular, granos, semillas y verduras) y la longitud de los telómeros (143,145,150,151,157,160). La ingesta de carnes rojas, carnes procesadas y bebidas azucaradas se relaciona con telómeros más cortos, pero se requieren más estudios para aprobar estos resultados (141,151,165). Únicamente en un estudio, el abuso en el consumo de alcohol se asoció con telómeros acortados que sugirieron un envejecimiento prematuro a nivel celular (159). En otro artículo, se sugiere, además, que existe una relación inversa gradual y altamente significativa entre el consumo de alcohol y LTL en edades más avanzadas (162). Sin embargo, el consumo de alcohol en un total de tres estudios no se relacionó con una menor longitud telomérica (37,140,163). Hay que tomar estos resultados con precaución puesto que las dosis y las condiciones de consumo de alcohol pudieron ser diferentes en cada estudio.

La adhesión a patrones dietéticos que incluyen un consumo elevado de una amplia variedad de alimentos vegetales y bajo consumo de alimentos altamente procesados, como la dieta mediterránea, parece ser la forma más evidente de prevenir el desgaste de los telómeros (42,46,152,167). Cabe señalar que solo tres de los estudios con resultados significativos en relación con la asociación entre los patrones dietéticos y TL evaluaron la calidad de la dieta (147,156,164).

La adhesión a la dieta mediterránea se asoció positivamente con la longitud de los telómeros, salvo en un estudio en el cual no se encontró asociación positiva en toda la población (americanos, africanos y latinos). Se han realizado estudios en diferentes países con diferentes etnias y por ello los resultados no pueden tampoco generalizarse. Puede ser que exista un mayor efecto del envejecimiento en ciertas etnias que deje "menos espacio" al estilo de vida y a otros factores ambientales para modular la LTL. Además, se ha demostrado que la inflamación subyacente o el estado oxidativo pueden diferir entre diferentes grupos étnicos (152). Por lo tanto, estos factores pueden haber contribuido a la variación de los resultados entre los estudios mencionados.

Muchos de los artículos incluidos, aún evaluando los mismos factores dietéticos, encontraron resultados diferentes. Estos posibles resultados contradictorios pueden deberse a que la TL está bajo control genético y muestra variación interindividual desde el nacimiento (168). De todos estos artículos incluidos, se encuentra un número limitado de ellos con resultados significativos. Los estudios relativos a los efectos de los alimentos o los grupos de alimentos en la TL han producido los resultados más incoherentes. Sin embargo, la mayoría de los estudios que obtuvieron resultados significativos tuvieron mayor calidad en su diseño. Por ejemplo, en tres estudios (145,146,152), la ingesta de vegetales se asoció con telómeros más largos especialmente en mujeres, pero en otros, estos resultados no fueron aprobados (37,42,140-143,153,158,165). En dos estudios, la ingesta de grasas y aceites y alimentos que contenían grasa se relacionó negativamente con la TL en las mujeres (142,149). Sin embargo, en otro estudio, los telómeros más cortos se encontraron cuando la ingesta total de grasa era alta en hombres pero no en mujeres (146). Los resultados diferentes encontrados entre hombres y mujeres

podrían explicarse por diferencias biológicas ligadas a hormonas y a otras como las características demográficas, socioeconómicas o de estilo de vida (147). Como muchos de los estudios utilizaron poblaciones específicas como mujeres, los resultados pueden no ser generalizables a otros grupos.

Las concentraciones más altas de 25-hidroxivitamina D en plasma no se asociaron con telómeros más largos en adultos jóvenes (154). Sin embargo, no se estudió su efecto en otra cohorte de edad que no fuera en población joven. En uno de los estudios transversales, tal y como el autor sugiere, puede haber un sesgo de supervivencia puesto que la muestra de población utilizada presentaba una edad de 77 años, que es superior al límite de edad para obtener una evaluación fiable de la TL (46). Por ello, puede suceder que tanto este sesgo de supervivencia como el uso de una población específica conlleven que la asociación con la longitud de los telómeros no sea fiable y por consiguiente, tampoco generalizable a otros grupos.

Otro posible motivo de heterogeneidad en los resultados podría ser que se emplearon diferentes métodos de cocción, así como diferentes tipos y diferentes cantidades de alimentos en las poblaciones estudiadas. Algunos estudios mostraron asociaciones positivas entre la ingesta de vegetales y TL, y esto podría ser debido a una mayor ingesta en comparación con las otras poblaciones estudiadas. Además, es incierto si la asociación entre la ingesta de grasas y aceites en la LTL en algunas poblaciones fue el resultado de la ingesta de grasa o el resultado de las sustancias producidas durante la fritura.

Además de que muchos artículos estudiaron factores diferentes, también disponían de un número muy variado de factores de confusión y, a pesar de haber sido controlados y estar ajustados por muchas variables, podría existir confusión residual o un ajuste imperfecto, o puede que algunas variables de confusión no se hayan controlado.

Los telómeros son altamente sensibles al estrés oxidativo debido a su contenido de nucleótidos de guanina y a la inflamación crónica, así como al aumento de la resistencia a la insulina e inflamación. Dado que algunos factores dietéticos estudiados presentan efectos sobre la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y el estrés oxidativo, se podría explicar por qué se encontraron asociaciones entre estos factores y LTL. Por ejemplo, la ingesta de bebidas azucaradas conduce a una alta carga glucémica, lo que aumenta la resistencia a la insulina, la inflamación y el estrés oxidativo. Además, una gran variedad de alimentos tienen propiedades antioxidantes, así como el ácido fólico, que puede tener un papel importante en la metilación del ADN. Las carnes procesadas podrían inducir mediadores inflamatorios debido a su alto contenido en grasa y proteínas (168).

Además de que existe la posibilidad de error de medida porque los participantes en la mayoría de los estudios autoinformaron sobre su ingesta dietética, habría que considerar el riesgo de sesgo que se esconde tras posibles conflictos de interés de los artículos estudiados. Por lo tanto, los resultados y conclusiones deben interpretarse con cautela.

Más de la mitad de los estudios incluidos en esta revisión sistemática fueron transversales, por lo que se ve limitada la capacidad

de hacer inferencias sobre la naturaleza temporal de la asociación entre los factores dietéticos estudiados y los efectos sobre la longitud del telómero. Por lo tanto, se necesita más investigación para entender la naturaleza de esta asociación y realizar más de una medida de TL para poder establecer una estimación de la tasa de desgaste de los telómeros a lo largo del tiempo. Por lo tanto, se deberían realizar más estudios de cohortes con un tamaño de muestra adecuado para que puedan considerarse la causa y el efecto.

CONCLUSIÓN

La longitud de los telómeros de las células circulantes (en su mayoría leucocitos) ha surgido como un marcador de envejecimiento biológico simple y fiable. La intervención dietética puede ser considerada como una herramienta poderosa para prevenir, o al menos retrasar, enfermedades crónicas y ayudar a mantener muchas de las condiciones relacionadas con la edad, la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis.

Esta revisión sistemática apoya los beneficios para la salud de la adherencia a la dieta mediterránea. Se encontraron asociaciones positivas con la longitud de los telómeros en las verduras y las frutas. Los resultados obtenidos para otros factores dietéticos fueron incoherentes aunque parece que las carnes procesadas, cereales, alcohol y bebidas endulzadas podrían estar asociados con telómeros más cortos.

Se deben seguir realizando más estudios para confirmar o disipar los vínculos sugeridos entre la nutrición y la longitud de los telómeros. Como ya se ha comentado en la discusión, está justificada la necesidad de realizar estudios de seguimiento utilizando mediciones repetidas de la longitud de los telómeros, ya que se cree que la tasa a la que se acortan los telómeros es un biomarcador del envejecimiento aún mejor que medir la longitud de los telómeros una sola vez. Además, también se deberían seguir realizando estudios sobre nuestros antecedentes genéticos para así poder explicar las variaciones que existen entre algunos patrones dietéticos y la longitud de los telómeros. Asimismo, se deben seguir realizando futuros estudios que consigan disipar las dudas sobre las posibles interacciones entre genes, dieta y sexo.

Una dieta de baja calidad, es decir, rica en grasas y azúcares y alimentos procesados, produce especies reactivas de oxígeno, que causan directamente roturas del ADN y conducen al desgaste de los telómeros y a enfermedades asociadas al envejecimiento. La adhesión a patrones dietéticos que incluyen un consumo elevado de una amplia variedad de alimentos vegetales y bajo consumo de alimentos altamente procesados, como la dieta mediterránea, parece ser la estrategia más prometedora para evitar el desgaste de los telómeros y prevenir enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento. La dieta mediterránea está asociada con una disminución en la liberación de radicales libres y una reducción en el estrés oxidativo, debido a los efectos protectores tanto de la grasa monoinsaturada como de sus antioxidantes. Además, la dieta mediterránea puede proteger contra la senescencia de las células endoteliales, y contra el acortamiento de los telóme-

ros y la apoptosis celular. Todos estos mecanismos pueden estar implicados en un aumento de la esperanza de vida y una menor incidencia de las enfermedades asociadas con el envejecimiento.

Por lo tanto, las estrategias de promoción de la salud deben priorizar la promoción de la dieta mediterránea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shamas M. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14(1):28.
2. Blackburn EH, Gall JG. A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*. *J Mol Biol* 1978;120:33-53.
3. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts. *Cell* 1985;43:405-13.
4. Meyne J, Ratliff RL, Moyzis RK. Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG)_n among vertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:7049-53.
5. De Lange T. Shelterin: The protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev* 2005;19:2100-10.
6. Palm W, De Lange T. How shelterin protects mammalian telomeres. *Ann Rev Genet* 2008;42:301-34.
7. Pérez M del R. Telomeres and genomic damage repair. Their implication in human pathology. *Medicina (B. Aires)* 2002;62(6):593-603.
8. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011-5.
9. Holohan B, Wright WE, Shay JW. Impaired telomere maintenance spectrum disorders. *J Cell Biol* 2014;205:289-99.
10. Baur JA, Wright WE, Shay JW. Analysis of mammalian telomere position effect. *Methods Mol Biol* 2004;287:121-36.
11. Robin JD, Ludlow AT, Batten K, Magdinier F, Stadler G, Wagner KR, et al. Telomere position effect: Regulation of gene expression with progressive telomere shortening over long distances. *Genes Dev* 2014;28:2464-76.
12. Shay JW, Wright WE. Telomerase: A target for cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2002;2:257-65.
13. Canudas S, Smith S. Differential regulation of telomere and centromere cohesion by the Scc3 homologues SA1 and SA2 respectively, in human cells. *J Cell Biol* 2009;187:165-73.
14. Opresko P, Shay J. Telomere-associated aging disorders. *Ageing Res Rev* 2017;33:52-6.
15. Doksan Y, Wu JY, De Lange T, Zhuang X. Super-resolution fluorescence imaging of telomeres reveals TRF2-dependent T-loop formation. *Cell* 2013;155:345-56.
16. Bryan TM, Baumann P. G-quadruplexes: From guanine gels to chemotherapeutics. *Methods Mol Biol* 2010;608:1-16.
17. Galati A, Micheli E, Cacchione S. Chromatin structure in telomere dynamics. *Front Oncol* 2013;3:46.
18. Latre L, Tusell L, Martin M, Miro R, Egozcue J, Blasco MA, et al. Shortened telomeres join to DNA breaks interfering with their correct repair. *Exp Cell Res* 2003;287:282-8.
19. Benetti R, García-Cao M, Blasco MA. Telomere length regulates the epigenetic status of mammalian telomeres and subtelomeres. *Nat Genet* 2007;39:243-50.
20. Slijepcevic P, Hande MP, Bouffler SD, Lansdorp P, Bryant PE. Telomere length, chromatin structure and chromosome fusigenic potential. *Chromosoma* 1997;106:413-21.
21. Gonzalo S, Jaco I, Fraga MF, Chen T, Li E, Esteller M, et al. DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells. *Nat Cell Biol* 2006;8:416-24.
22. García-Cao M, O'Sullivan R, Peters AH, Jenuwein T, Blasco MA. Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases. *Nat Genet* 2004;36:94-9.
23. Campisi J. The biology of replicative senescence. *Eur J Cancer* 1997;33:703-9.
24. Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG, Thompson AM, Green DK, Allshire RC. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature* 1990;346:866-8.
25. Blasco MA. Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet* 2005;6:611-22.

26. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med* 2009;361:2353-65.
27. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willlett P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:4227.
28. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: The gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001;37:381-5.
29. Du M, Prescott J, Kraft P, Han J, Giovannucci E, Hankinson SE, et al. Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. *Am J Epidemiol* 2012;175:414-22.
30. Okereke OI, Prescott J, Wong JY, Han J, Rexrode KM, De Vivo I. High phobic anxiety is related to lower leukocyte telomere length in women. *PLoS One* 2012;7:e40516.
31. Prescott J, Du M, Wong JY, Han J, De Vivo I. Paternal age at birth is associated with offspring leukocyte telomere length in the nurses' health study. *Hum Reprod* 2012;27:3622-31.
32. Aviv A. Telomeres and human aging: Facts and fibs. *Sci Aging Knowledge Environ* 2004;43.
33. Aviv A, Valdes A, Gardner JP, Swaminathan R, Kimura M, Spector TD. Menopause modifies the association of leukocyte telomere length with insulin resistance and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:335-40.
34. Theall KP, McKasson S, Mabile E, Dunaway LF, Drury SS. Early hits and long-term consequences: Tracking the lasting impact of prenatal smoke exposure on telomere length in children. *Am J Public Health* 2013;103:33-135.
35. Grahame TJ, Schlesinger RB. Oxidative stress-induced telomeric erosion as a mechanism underlying airborne particulate matter-related cardiovascular disease. *Part Fibre Toxicol* 2012;9:21.
36. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Telomere length and cardiovascular aging. *Ann Med* 2012;44:138-42.
37. Mirabello L, Huang WY, Wong JY, Chatterjee N, Reding D, Crawford ED, et al. The association between leukocyte telomere length and cigarette smoking, dietary and physical variables, and risk of prostate cancer. *Aging Cell* 2009;8:405-13.
38. Petersen S, Saretzki G, Von Zglinicki T. Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts. *Exp Cell Res* 1998;239:152-60.
39. Henle ES, Han Z, Tang N, Rai P, Luo Y, Linn S. Sequence-specific DNA cleavage by Fe²⁺-mediated fenton reactions has possible biological implications. *J Biol Chem* 1999;274:962-71.
40. Von Zglinicki T, Pilger R, Sitte N. Accumulation of single-strand breaks is the major cause of telomere shortening in human fibroblasts. *Free Radic Biol Med* 2000;28:64-74.
41. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci* 2002;27:339-44.
42. Crous-Bou M, Fung TT, Prescott J, Julin B, Du M, Sun Q, et al. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: Population based cohort study. *BMJ* 2014;349:6674.
43. García-Calzón S, Martínez-González MA, Razquin C, Arós F, Lapetra J, Martínez JA, et al. Mediterranean diet and telomere length in high cardiovascular risk subjects from the PREDIMED-NAVARRA study. *Clin Nutr* 2016;35(6):1399-405.
44. Rafie N, Golpour Hamedani S, Ghiasvand R, Miraghajani M. Kefir and cancer: A systematic review of literatures. *Arch Iran Med* 2015;18:852-7.
45. Freitas-Simoes TM, Ros E, Sala-Vila A. Nutrients, foods, dietary patterns and telomere length: Update of epidemiological studies and randomized trials. 2016;65(4):406-15.
46. Boccardi V, Esposito A, Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, Paolisso G. Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly. *PLoS ONE* 2013;8:e62781.
47. Daniali L, Benetos A, Susser E. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun* 2013;4:597.
48. Gu Y, Honig LS, Schupf N, Lee JH, Luchsinger JA, Stern Y, et al. Mediterranean diet and leukocyte telomere length in a multi-ethnic elderly population. *Age (Dordr)* 2015;37:24.
49. Blackburn E, Epel E, Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015;350(6265):1193-8.
50. Zhang X, Lin S, Funk WE, Hou L. Environmental and occupational exposure to chemicals and telomere length in human studies. *Occup Environ Med* 2013;70:743-9.
51. Gorenne I, Kaurma M, Scott S, Bennett M. Vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2006;72:9-17.
52. Zhao J, Miao K, Wang H, Ding H, Wang DW. Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e79993.
53. Batista L, Artandi S. Understanding telomere disease through analysis of patient-derived iPSC cells. *Curr Opin Genet Dev* 2013;23(5):526-33.
54. Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J Nutr Biochem* 2011;22(10):895-901.
55. Lin J, Epel E, Blackburn E. Telomeres and lifestyle factors: Roles in cellular aging. *Mutat Res* 2012;730:85-9.
56. Slagboom PE, Droog S. Genetic determination of telomere size in humans: A twin study of three age groups. *Am J Hum Genet* 1994;55(5):876-82.
57. Vasa-Nicotera M, Brouillette S. Mapping of a major locus that determines telomere length in humans. *Am J Hum Genet* 2005;76(1):147-51.
58. Andrew T, Aviv A. Mapping genetic loci that determine leukocyte telomere length in a large sample of unselected female sibling pairs. *Am J Hum Genet* 2006;78(3):480-6.
59. Njajou OT, Hsueh WC. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(8):860-4.
60. Mengual Gómez D, Armando R, Farina H, Gómez D. Telomerasa y telómero: su estructura y dinámica en salud y enfermedad. *Medicina* 2014;74(1):69-76.
61. Armanios M. Syndromes of telomere shortening. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:45-61.
62. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet* 2012;13:693-704.
63. Wu X, Amos CI, Zhu Y, Zhao H, Grossman BH, Shay JW, et al. Telomere dysfunction: A potential cancer predisposition factor. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1211-8.
64. McGrath M, Wong JY, Michaud D. Telomere length, cigarette smoking, and bladder cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:815-9.
65. Sprouse A, Steding CE, Herbert BS. Pharmaceutical regulation of telomerase and its clinical potential. *J Cell Mol Med* 2012;16:1-7.
66. Podlevsky JD, Chen JJ. It all comes together at the ends: Telomerase structure, function, and biogenesis. *Mutat Res* 2012;730:3-11.
67. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011-5.
68. Artandi S, DePinho R. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis* 2009;31(1):9-18.
69. Tzanetakou IP. Is obesity linked to aging?: Adipose tissue and the role of telomeres. *Ageing Res Rev* 2012;11(2):220-9.
70. Mundstock EE, Sarria EE, Zatti H, Mattos Louzada F, Kich Grun L, Herbert Jones M, et al. Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(11):2165-74.
71. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS, Adami HO, et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clinic Proc Mayo Clin* 2013;89:335-45.
72. Von Zglinicki T, Serra V, Lorenz M, Saretzki G, Lenzen-Grossimlghaus R, Gessner R, et al. Short telomeres in patients with vascular dementia: An indicator of low antioxidant capacity and a possible risk factor? *Lab Invest* 2000;80:1739-47.
73. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-61.
74. García-Calzón S, Gea A, Razquin C, Corella D, Lamuela-Raventós RM, Martínez JA, et al. Longitudinal association of telomere length and obesity indices in an intervention study with a Mediterranean diet: The PREDIMED-NAVARRA trial. *Int J Obesity* 2014;38:177-82.
75. Anderson RM, Shanmuganayagam D, Weindruch R. Caloric restriction and aging studies in mice and monkeys. *Toxicol Pathol* 2009;37:47-51.
76. Park D, Yeo S. Aging. *Korean J Audiol* 2013;17(2):39.
77. Jennings BJ, Ozanne SE, Dorling MW, Hales CN. Early growth determines longevity in male rats and may be related to telomere shortening in the kidney. *FEBS Lett* 1999;448:4-8.
78. Jennings BJ, Ozanne SE, Hales CN. Nutrition, oxidative damage, telomere shortening, and cellular senescence: Individual or connected agents of aging? *Mol Genet Metab* 2000;71:32-42.
79. Iacob S. Factors that may enhance longevity: A literature review and a comprehensive update for aesthetic surgeons. *Aesthetic Plast Surg* 2016;40(4):625-31.
80. Carrillo AE, Flouris AD. Caloric restriction and longevity: Effects of reduced body temperature. *Ageing Res Rev* 2011;10(1):153-62.

81. Riscuta G. Nutrigenomics at the interface of aging, lifespan, and cancer prevention. *J Nutr* 2016;146(10):1931-9.
82. Lee JY, Shin C, Baik I. Longitudinal associations between micronutrient consumption and leukocyte telomere length. *J Hum Nutr Diet* 2017;30(2):236-43.
83. Pusceddu I, Farrell CJ, Di Pierro AM, Jani E, Herrmann W, Herrmann M. The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(11):1661-78.
84. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Kato BS, Siva A, Kimura M. Homocysteine levels and leukocyte telomere length. *Atherosclerosis* 2008;200(2):271-7.
85. Paul L, Cattaneo M, D'Angelo A, Sampietro F, Fermo I, Razzari C. Telomere length in peripheral blood mononuclear cells is associated with folate status in men. *J Nutr* 2009;139:1273-8.
86. Toussaint M, Dionne I, Wellinger RJ. Limited TTP supply affects telomere length regulation in a telomerase-independent fashion. *Nucleic Acids Res* 2005;33:704-13.
87. Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutat Res* 2012;1;733(1-2):21-33.
88. Xu Q, Parks CG, DeRoo LA, Cawthon RM, Sandler DP, Chen H. Multivitamin use and telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1857-63.
89. Weinberg JB, Chen Y, Jiang N, Beasley BE, Salerno JC, Ghosh DK. Inhibition of nitric oxide synthase by cobalamins and cobinamides. *Free Radic Biol Med* 2009;46:1626-32.
90. Kang HT, Lee HI, Hwang ES. Nicotinamide extends replicative lifespan of human cells. *Aging Cell* 2006;5:423-36.
91. Bull C, Fenech M. Genome-health nutrigenomics and nutrigenetics: Nutritional requirements or "nutriomes" for chromosomal stability and telomere maintenance at the individual level. *Proc Nutr Soc* 2008;67:146-56.
92. Smith S, Giriati I, Schmitt A, De Lange T. Tankyrase, a poly(ADP-ribose) polymerase at human telomeres. *Science* 1998;282:1484-7.
93. Kreimeyer A, Wielckens K, Adamietz P, Hilz H. DNA repair-associated ADP-ribosylation in vivo. Modification of histone H1 differs from that of the principal acceptor proteins. *J Biol Chem* 1984;259:890-6.
94. Masson M, Niedergang C, Schreiber V, Muller S, Menissier-de Murcia J, De Murcia G. XRCC1 is specifically associated with poly(ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. *Mol Cell Biol* 1998;18(35):3563-71.
95. D'Amours D, Desnoyers D, D'Silva I, Poirier GG. Poly(ADP-ribosyl)ation reactions in the regulation of nuclear functions. *Biochem J* 1999;342:249-68.
96. Cook BD, Dynek JN, Chang W, Shostak G, Smith S. Role for the related poly(ADP-ribose) polymerases tankyrase 1 and 2 at human telomeres. *Mol Cell Biol* 2002;22:332-42.
97. Fenech M, Baghurst P, Luderer W, Turner J, Record S, Ceppi M, et al. Low intake of calcium, folate, nicotinic acid, vitamin E, retinol, beta-carotene and high intake of pantothenic acid, biotin and riboflavin are significantly associated with increased genome instability - Results from a dietary intake and micronucleus index survey in South Australia. *Carcinogenesis* 2005;26:991-9.
98. Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685-98.
99. Aukrust P1, Müller F, Ueland T, Svardal AM, Berge RK, Frøland SS. Decreased vitamin A levels in common variable immunodeficiency: Vitamin A supplementation in vivo enhances immunoglobulin production and downregulates inflammatory responses. *Eur J Clin Invest* 2000;30:252-9.
100. Gloth FM III, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA* 1995;274:1683-6.
101. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1420-5.
102. Oelzner P, Muller A, Deschner F, Huller M, Abendroth K, Hein G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193-8.
103. Tobler A, Gasson J, Reichel H, Norman AW, Koeffler HP. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Sensitive and receptor-mediated regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in normal human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Invest* 1987;79(6):1700-5.
104. Lemire J, Adams J, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest* 1984;74:657-61.
105. Lemire J, Adams J, Kermani-Arab V, Bakke A, Sakai R, Jordan S. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol* 1985;134:3032-5.
106. Reichel H, Koeffler HP, Tobler A, Norman AW. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits gamma-interferon synthesis by normal human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3385-9.
107. Honarbakhsh S, Schachter M. Vitamins and cardiovascular disease. *Br J Nutr* 2009;101:1113-31.
108. Xu Q, Parks CG, DeRoo LA, Cawthon RM, Sandler DP, Chen H. Multivitamin use and telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1857-63.
109. Furumoto K, Inoue E, Nagao N, Hiyama E, Miwa N. Age-dependent telomere shortening is slowed down by enrichment of intracellular vitamin C via suppression of oxidative stress. *Life Sci* 1998;63:935-48.
110. Yokoo S, Furumoto K, Hiyama E, Miwa N. Slow-down of age-dependent telomere shortening is executed in human skin keratinocytes by hormone-like-effects of trace hydrogen peroxide or by anti-oxidative effects of pro-vitamin C in common concurrently with reduction of intracellular oxidative stress. *J Cell Biochem* 2004;93:588-97.
111. Tanaka Y, Moritoh Y, Miwa N. Age-dependent telomere-shortening is repressed by phosphorylated alpha-tocopherol together with cellular longevity and intracellular oxidative-stress reduction in human brain microvascular endothelial cells. *J Cell Biochem* 2007;102:689-703.
112. Hartwig A. Role of magnesium in genomic stability. *Mutat Res* 2001;475:113-21.
113. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Moran M. Relationship between serum magnesium levels and C-reactive protein concentration, in non-diabetic, non-hypertensive obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:469-74.
114. Batra VK, Beard WA, Shock DD, Krahn JM, Pedersen LC, Wilson SH. Magnesium-induced assembly of a complete DNA polymerase catalytic complex. *StructurE* 2006;14:757-66.
115. Sirover MA, Loeb LAF. Metal activation of DNA synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;70:812-7.
116. Mazia D. The particulate organization of the chromosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1954;40:521-7.
117. Mahabir S, Wei Q, Barrera SL, Dong YQ, Etzel CJ, Spitz MR. Dietary magnesium and DNA repair capacity as risk factors for lung cancer. *Carcinogenesis* 2008;29:949-56.
118. Bell LT, Branstrator M, Roux C, Hurley LS. Chromosomal abnormalities in maternal and fetal tissues of magnesium- or zinc-deficient rats. *Teratology* 1975;12(3):221-6.
119. Jayson GG. Bivalent metal ions as the coupling factor between cell metabolism and the rate of cell mutation. *Nature* 1961;190:144-6.
120. Song Y, Chung CS, Bruno RS, Traber MG, Brown KH, King JC. Dietary zinc restriction and repletion affects DNA integrity in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2009;90:321-8.
121. Cipriano C, Tesi S, Malavolta M, Giacconi R, Muti E, Costarelli L. Accumulation of cells with short telomeres is associated with impaired zinc homeostasis and inflammation in old hypertensive participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:745-51.
122. Bao B, Prasad AS, Beck FW, Snell D, Suneja A, Sarkar FH. Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. *Transl Res* 2008;152:67-80.
123. Hennig B, Meerarani P, Toborek M, McClain CJ. Antioxidant-like properties of zinc in activated endothelial cells. *J Am Coll Nutr* 1999;18:152-8.
124. Meydani SN, Barnett JB, Dallal GE, Fine BC, Jacques PF, Leka LS. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1167-73.
125. Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1990;8:281-91.
126. Searle AJF, Tomasi A. Hydroxyl free radical production in iron-cysteine solutions and protection by zinc. *J Inorg Biochem* 1982;17:161-6.
127. Aviv A. Leukocyte telomere length: the telomere tale continues. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1721-2.
128. Searle AJF, Tomasi A. Hydroxyl free radical production in iron-cysteine solutions and protection by zinc. *J Inorg Biochem* 1982;17:161-6.
129. Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999;69:250-5.
130. Berry MJ, Martin GW, Tujebajeva R, Grundner-Culemann E, Mansell JB, Morozova N, et al. Selenocysteine insertion sequence element characterization and selenoprotein expression. *Methods Enzymol* 2002;347:17-24.
131. Ferguson LR, Karunasinghe N, Zhu S, Wang AH. Selenium and its role in the maintenance of genomic stability. *Mutat Res* 2012;733(1-2):100-10.
132. Barden A, O'Callaghan N, Burke V, Mas E, Beilin L, Fenech M, et al. n-3 fatty acid supplementation and leukocyte telomere length in patients with chronic kidney disease. *Nutrients* 2016;19;8(3):175.

133. Freitas-Simoes TM. Nutrients, foods, dietary patterns and telomere length: Update of epidemiological studies and randomized trials. *Metabolism* 2016;65(4):406-15.
134. Parry CD, Patra J, Rehm J. Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications. *Addiction* 2011;106(10):1718-24.
135. Bounous G, Molson JH. The antioxidant system. *Anticancer Res* 2003;23(2B):1411-5.
136. World Health Organization. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: WHO; 2009.
137. Liese A, Krebs-Smith S, Subar A, George S, Harmon B, Neuhauser M, et al. The Dietary Patterns Methods Project: Synthesis of findings across cohorts and relevance to dietary guidance. *J Nutr* 2015;145(3):393-402.
138. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean diet and nutritional adequacy: A review. *Nutrients* 2014;6(1):231-48.
139. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
140. Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Langlois M, et al. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell* 2007;6:639-47.
141. Nettleton JA, Diez-Roux A, Jenny NS, Fitzpatrick AL, Jacobs DR Jr. Dietary patterns, food groups, and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr* 2008;88:1405-12.
142. Chan R, Woo J, Suen E, Leung J, Tang N. Chinese tea consumption is associated with longer telomere length in elderly Chinese men. *Br J Nutr* 2010;103:107-13.
143. Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, Han J, Prescott J, Hunter DJ, et al. Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1273-80.
144. Shiels P, McGlynn L, MacIntyre A, Johnson P, Batty G, Burns H, et al. Accelerated telomere attrition is associated with relative household income, diet and inflammation in the pSoBid cohort. 2017. *PLoS One* 2011;6(7):e22521.
145. Marcon F, Siniscalchi E, Crebelli R, Saieva C, Sera F, Fortini P, et al. Diet-related telomere shortening and chromosome stability. *Mutagenesis* 2012;27:49-57.
146. Tiainen AM, Mannisto S, Blomstedt PA, Moltchanova E, Perala MM, Kaartinen NE, et al. Leukocyte telomere length and its relation to food and nutrient intake in an elderly population. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:1290-4.
147. Sun Q, Shi L, Prescott J, Chiuve SE, Hu FB, De Vivo I, et al. Healthy lifestyle and leukocyte telomere length in U.S. women. *PLoS ONE* 2012;7:e38374.
148. Liu J, Prescott J, Giovannucci E, Hankinson S, Rosner B, De Vivo I. One-carbon metabolism factors and leukocyte telomere length 1,3. 2017. *Am J Clin Nutr* 2013;97(4):794-9.
149. Song Y, You NC, Song Y, Kang MK, Hou L, Wallace R, et al. Intake of small-to-medium-chain saturated fatty acids is associated with peripheral leukocyte telomere length in postmenopausal women. *J Nutr* 2013;143:907-14.
150. Sen A, Marsche G, Freudenberger P, Schallert M, Toeglohofer AM, Nagl C, et al. Association between higher plasma lutein, zeaxanthin, and vitamin C concentrations and longer telomere length: Results of the Austrian Stroke Prevention Study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(2):222-9.
151. Leung CW, Laraia BA, Needham BL, Rehkopf DH, Adler NE, Lin J, et al. Soda and cell aging: Associations between sugar-sweetened beverage consumption and leukocyte telomere length in healthy adults from the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Public Health* 2014;104:2425-31.
152. Gu Y, Honig L, Schupf N, Lee J, Luchsinger J, Stern Y, et al. Mediterranean diet and leukocyte telomere length in a multi-ethnic elderly population. *Age (Dordr)* 2015;37(2):24.
153. García-Calzón S, Molerés A, Martínez-González MA, Martínez JA, Zalba G, Martí A. Dietary total antioxidant capacity is associated with leukocyte telomere length in a children and adolescent population. *Clin Nutr* 2015;34:694-9.
154. Williams D, Palaniswamy S, Sebert S, Buxton J, Blakemore A, Hyppönen E, et al. 25-hydroxyvitamin D concentration and leukocyte telomere length in young adults: Findings from the Northern Finland birth cohort 1966. 2017. *Am J Epidemiol* 2016;183(3):191-8.
155. Zhu H, Bhagatwala J, Pollock NK, Parikh S, Gutin B, Stallmann-Jorgensen I, et al. High sodium intake is associated with short leukocyte telomere length in overweight and obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2015;39(8):1249-53.
156. Shivappa N, Wirth MD, Hurley TG, Hébert JR. Association between the dietary inflammatory index (DII) and telomere length and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-1999-2002. *Mol Nutr Food Res* 2016.
157. Hou L, Savage SA, Blaser MJ, Pérez-Pérez G, Hoxha M, Dioni L, et al. Telomere length in peripheral leukocyte DNA and gastric cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:3103-9.
158. Pellatt AJ, Wolff RK, Lundgreen A, Cawthon R, Slattery ML. Genetic and lifestyle influence on telomere length and subsequent risk of colon cancer in a case control study. *Int J Mole Epidemiol Genet* 2012;3:184-94.
159. Pavanello S, Hoxha M, Dioni L, Bertazzi P, Snenghi R, Nalesso A, et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *Int J Cancer* 2011;129(4):983-92.
160. Lian F, Wang J, Huang X, Wu Y, Cao Y, Tan X, et al. Effect of vegetable consumption on the association between peripheral leukocyte telomere length and hypertension: A case-control study. *BMJ Open* 2015;5(11):e009305.
161. Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2010;303(3):250-7.
162. Strandberg TE, Strandberg AY, Sajjonmaa 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(10):815-22.
163. Weischer M, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart. *PLoS Genet* 2014;10(3):e1004191.
164. García-Calzón S, Zalba G, Ruiz-Canela M, Shivappa N, Hébert JR, Martínez JA, et al. Dietary inflammatory index and telomere length in subjects with a high cardiovascular disease risk from the PREDIMED-NAVARRA study: Cross-sectional and longitudinal analyses over 5 y. *Am J Clin Nutr* 2015;102(4):897-904.
165. Lee JY, Jun NR, Yoon D, Shin C, Baik I. Association between dietary patterns in the remote past and telomere length. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(9):1048-52.
166. Hovatta I, De Mello V, Kananen L, Lindström J, Eriksson J, Ilanne-Parikka P, et al. Leukocyte telomere length in the Finnish Diabetes Prevention Study. 2017. *PLoS One* 2012;7(4):e34948.
167. Marín C, Delgado-Lista J, Ramírez R, Carracedo J, Caballero J, Pérez-Martínez P, et al. Mediterranean diet reduces senescence-associated stress in endothelial cells. 2017. *Age (Dordr)* 2012;34(6):1309-16.
168. Rafie N, Golpour Hamedani S, Barak F, Safavi SM, Miraghajani M. Dietary patterns, food groups and telomere length: A systematic review of current studies. *Eur J Clin Nutr* 2017;71(2):151-8.