



ORIGINAL

Asociación entre la longitud de los telómeros y deterioro cognitivo en adultos mayores



Martha Ramírez-Sanabria^a, Jaime Martínez-Magaña^b, Humberto Nicolini-Sánchez^a,
Rafael Guzmán-Sánchez^a y Alma Delia Genis-Mendoza^{c,*}

^a Alta Especialidad en Medicina Genómica, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México

^b Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México

^c Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Servicios de Atención Psiquiátrica, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de mayo de 2022

Aceptado el 19 de septiembre de 2022

On-line el 29 de octubre de 2022

Palabras clave:

Deterioro cognitivo

Longitud de los telómeros

Envejecimiento

RESUMEN

Introducción: El deterioro cognitivo es una etapa de transición entre el envejecimiento normal y la demencia; la prevalencia de este aumenta con la edad. El deterioro de las funciones e integridad física colocan al adulto mayor en una mayor susceptibilidad de enfermar. La longitud de los telómeros se considera un pilar del envejecimiento para caracterizar este fenotipo; así mismo, es un biomarcador que refleja el estado subyacente de la célula. En este trabajo se correlacionó la longitud relativa de los telómeros en adultos mayores con deterioro cognitivo.

Material y métodos: Estudio observacional-analítico en muestras de pacientes de adultos mayores de 65 años sin deterioro cognitivo y con deterioro cognitivo, a los cuales se midió la longitud relativa de los telómeros.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 90 muestras de adultos mayores, y en el análisis de asociación de acuerdo a modelos logísticos multivariados el deterioro cognitivo mostró casi 5 veces más riesgo para acortamiento de los telómeros en relación con la presencia del diagnóstico de deterioro cognitivo (razón de momios 4,88, $p = 0,027$).

Conclusiones: Se realizó la correlación entre la longitud relativa de los telómeros en adultos mayores con diagnóstico de deterioro cognitivo, y se confirmó esta asociación para una menor longitud.

© 2022 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Association between telomere length and cognitive impairment in older adults

ABSTRACT

Keywords:

Cognitive impairment

Length telomere

Aging

Introduction: Cognitive impairment is a transition stage between normal aging and dementia, the prevalence of last one increases with age; the damage of the functions and physical integrity, places the older adult in a greater susceptibility to get sick. Telomere length is a hallmark of aging to characterize this phenotype, as well as a biomarker that reflects the underlying state of the cell. In this work, the relative length of telomeres in older adults with cognitive impairment was correlated.

Material and methods: Observational-analytical study, in samples of adult patients older than 65 years with and without cognitive impairment, in whom the relative length of telomeres was measured.

Results: Ninety samples of older adults were included in the study and in the association analysis according to multivariate logistic models, cognitive impairment showed almost five times more risk for telomere shortening in relation to the presence of the diagnosis of cognitive impairment (Odds ratio 4.88, $p = 0.027$).

Conclusions: When correlating the relative length of telomeres in older adults diagnosed with cognitive impairment, this association was confirmed for shorter.

© 2022 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adgenis76@gmail.com (A.D. Genis-Mendoza).

Introducción

La Organización Mundial de la Salud estima que entre 2000 y 2050 la proporción de los habitantes del planeta mayores de 60 años se duplicará, pasando del 11 al 22%, lo que representa que este grupo pasará de 605 a 2000 millones¹. En México, se prevé que hacia el año 2050 las cifras de adultos mayores también se incrementen a 24,9 millones².

En el envejecimiento coexisten una acumulación progresiva de cambios junto con un deterioro progresivo de la función fisiológica e integridad física, que conllevan para el individuo una mayor susceptibilidad de presentar patologías como cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares y trastornos neurodegenerativos^{3–5}.

En el año 2013, se propusieron 9 pilares para caracterizar el fenotipo del envejecimiento; uno de ellos es el acortamiento de los telómeros, que se refiere a la acumulación de daño al DNA que afecta al genoma⁵. Los telómeros son estructuras protectoras y reguladoras del genoma, que forman los extremos de los cromosomas protegiéndolos de la degradación; están formados por tres componentes: el ADN, las proteínas y el ARN teloméricos; participan en funciones celulares como la mitosis, mantienen la estabilidad cromosómica, evitan la fusión cromosómica y determinan el tiempo de vida de las estirpes celulares. Su función más notoria es la de servir como un reloj mitótico, miden y regulan el número de divisiones; a pesar del daño, los extremos se pueden restaurar gracias a la adquisición de nuevo telómero, sin embargo, existe un problema en la replicación terminal, que consiste en la incapacidad de las células para copiar por completo los extremos del ADN lineal, y como consecuencia, la célula entra en un estado de detención^{6–10}.

Dado que las secuencias de telómeros no se replican completamente, debido a la inhabilidad de la DNA polimerasa para replicar del extremo 3; los telómeros se acortan con cada división celular, proceso llamado «problema de replicación final»^{10,11}, los telómeros se acortan a una etapa crítica, la intensidad de división celular disminuye¹² y la célula entra en un proceso denominado senescencia celular replicativa, que se refiere al estado permanente de arresto de ciclo celular causado por consecutivas duplicaciones celulares; pese a esto, las células con telómeros acortados pueden alargar sus telómeros por la vía de amplificación de elementos subteloméricos Y' y la recombinación homóloga¹³.

El acortamiento de los telómeros se ha asociado con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus 2, obesidad, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, tabaquismo, algunos tipos de cánceres y trastornos neurodegenerativos, así como fragilidad, y un riesgo aumentado de mortalidad; por otro lado, una mayor longitud se ha asociado con una mayor esperanza de vida; el ejercicio y una dieta saludable se consideran factores que pueden preservar la longitud de los telómeros^{14–16}.

Existen diversos métodos para medir la longitud de los telómeros: fragmentación de restricción terminal (TRF, por sus siglas en inglés)^{8,17}; PCR en sus variedades: RT-PCR, MMqPCR y aTLqPCR^{8,11,16,18–21}; STELA (análisis de longitud de un sólo telómero)¹⁶; hibridación cuantitativa de fluorescencia in situ (Q-FISH)^{8,16}; PRINS (primed in situ); FLOW-FISH¹⁶; TeSLA^{8,16,17}.

La cognición se refiere a aquellas funciones mentales relacionadas con el procesamiento de la información²², entre estas: el aprendizaje y la memoria, atención compleja, función ejecutiva, lenguaje, habilidad perceptual o motora, cognición social²³. Durante el envejecimiento, se presentan cambios morfológicos, bioquímicos, metabólicos y circulatorios que, dependiendo de la plasticidad cerebral y de la actividad redundante de muchas funciones cerebrales, pueden llevar a presentar alteraciones cognitivas o continuar una función normal²⁴.

El deterioro cognitivo es considerado un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia; se define como un deterioro mayor del esperado por la edad y nivel educativo, pero que no interfiere con las actividades de la vida diaria^{10,25}. La prevalencia aumenta con la edad; en adultos en el rango de 60 a 64 años es del 6,7%, y se incrementa hasta el 25,2% en el rango de 80 a 84 años. La proporción de personas con deterioro cognitivo leve que desarrollarán demencia va del 20 al 40%¹⁰, por lo que identificar biomarcadores que permitan estratificar ese riesgo es importante para el pronóstico^{26,27}. Un trastorno neurocognitivo mayor corresponde a una demencia, y requiere de un deterioro importante presente en uno o más dominios cognitivos, suficiente para interferir con la independencia en las actividades diarias²⁵. En el año 2015, 47 millones de personas en el mundo vivían con demencia y se estima que la cifra se triplique en el 2050²³.

En cuanto a los factores de riesgo genómicos: el polimorfismo en *APOE-E4*. El *APOE* se encuentra codificado en el cromosoma 19, asociado con mayor riesgo de demencia por enfermedad de Alzheimer^{23,25}. Tener al menos un alelo *APOE-E4* dobla el riesgo de demencia²⁸. Biomarcadores como la deposición amiloide²⁵, mutaciones autosómicas dominantes en el gen del cromosoma 21 que codifica la proteína precursora amiloide (*APP*), el gen presenilina 1 (*PSEN1*) en el cromosoma 14, el gen presenilina 1 en el cromosoma 1 y el gen de la apolipoproteína (*APOE*) en el cromosoma 19 incrementan el riesgo de demencia por Alzheimer, pero no son diagnósticos. En demencia vascular se han encontrado mutaciones en *NOTCH3* en el cromosoma 19; así como en la demencia frontotemporal, mutaciones en el gen que codifica la proteína tau, granulina, C9orf72, proteína modificadora de cromatina 2B, entre otros²⁵.

En estudios realizados sobre la longitud de los telómeros y la relación con deterioro cognitivo los resultados son diversos^{10,14,28}. En el estudio de Scarabino et. al. se muestra un significativo y progresivo acortamiento de los telómeros en pacientes con deterioro cognitivo comparado con controles; sin embargo, no es claro que este acortamiento refleje el fenómeno que ocurre a nivel neuronal¹⁰. En el estudio de Zhan et al., con más de 5000 participantes de 2 cohortes suecas y 2 del Reino Unido, se encontró que una mayor longitud de los telómeros está relacionada con mayores niveles en la habilidad cognitiva, pero sin resultados significativos para el caso del deterioro cognitivo¹⁴.

Varios estudios han tratado de evaluar la relación entre la longitud de los telómeros y el deterioro cognitivo como causalidad; sin embargo, hasta ahora solo se ha determinado que: a mayor longitud, mejor habilidad cognitiva. En nuestro país son limitados los estudios con estas variables, por lo que el objetivo del estudio fue correlacionar la longitud relativa de los telómeros en adultos mayores con deterioro cognitivo.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional-analítico, en el periodo del 1 de marzo de 2021 al 28 de febrero de 2022, en muestras de pacientes de adultos mayores de 65 años sin deterioro cognitivo y con deterioro cognitivo, en las instalaciones del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). La selección de las muestras de candidatos se tomaron de adultos mayores sin deterioro cognitivo y con diagnóstico de deterioro cognitivo, a los cuales, previamente, se les aplicó el instrumento MMSE para determinar el grado de deterioro cognitivo; se realizaron estudios de imagen para determinar el tipo de deterioro cognitivo. La extracción de DNA fue obtenida de sangre total periférica, el cual se obtuvo mediante un método comercial modificado de salting out, Gentra Puregene® (Quiagen); la calidad de las muestras fue analizada mediante cuantificación de espectrofotometría, con nanodrop 2000. Para determinar la longitud de telómeros mediante PCR en

Tabla 1
Comorbilidad de los individuos

Variable	Categorías	Frecuencia ^a	Valor p ^b
Diabetes mellitus 2	Sin DM2	76 (84,4%)	0,78
	DM2	14 (15,6%)	
Hipertensión arterial	Sin HAS	63 (70%)	0,00052
	HAS	27 (30%)	
Evento vascular cerebral	Sin EVC	85 (94,4%)	0,00052
	EVC	5 (5,6%)	
Depresión	Sin depresión	87 (96,7%)	0,74
	Depresión	3 (3,3%)	
Cardiopatía	Sin cardiopatía	89 (98,9%)	1 (1,1%)
	Cardiopatía	1 (1,1%)	

^a Se muestra el número de individuos de acuerdo a la comorbilidad, y entre paréntesis el porcentaje de la frecuencia observada.

^b Se muestra el valor de p en el análisis de la relación entre la variable independiente y la dependiente.

Tabla 2
Deterioro cognitivo

Variable	Categorías	Frecuencia ^a	Valor p ^b
Deterioro cognitivo	Sin DC	34 (37,8%)	0,085
	Con deterioro cognitivo	56 (62,2%)	0,085
Causa deterioro cognitivo	Vascular	32 (35,6%)	0,64
	Degenerativa	11 (12,2%)	0,64
	Mixta	13 (14,4%)	0,64
Grado deterioro cognitivo	Leve	21 (42%)	0,38
	Moderado	20 (40%)	0,38
	Severo	9 (18%)	0,38

^a Se muestra el número de individuos y entre paréntesis el porcentaje de la frecuencia observada.

^b Se muestra el valor de p en el análisis de la relación entre la variable independiente y la dependiente.

leucocitos se llevó a cabo el procedimiento de PCR en tiempo real con SYBR Green. Para calcular la longitud de los valores relativos de T/S se dividió el valor de T/S de las muestras sobre el valor T/S de ADN de referencia. El gen control que se utilizó fue SDHA (Succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A). Para el diseño del análisis, se utilizó estadística descriptiva e inferencial; con la finalidad de valorar la correlación entre las variables, se realizaron modelos de regresión (lineal y logística multivariados); se utilizaron los programas estadísticos: SPSS versión 25, STATA y R. El estudio fue aprobado por el comité de ética del INMEGEN mediante el oficio N.º 03/2021.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 90 muestras de adultos mayores; la edad mínima fue 68 años y la máxima 109 años; el 27,8% (n=25) correspondieron a hombres y el 72,2% (n=65) fueron mujeres. La escolaridad mínima fue de 0 años y la máxima de 20 años, con una mediana de 2 años y un rango de 20. Un 46,7% (n=42) de los sujetos eran analfabetos, un 42,2% (n=38) habían cursado primaria, un 3,3% (n=3) secundaria, un 5,6% (n=5) bachillerato y un 2,2% (n=2) licenciatura. De acuerdo con la comorbilidad, el 15,6% (n=14) tenían diagnóstico de diabetes mellitus 2; un 30% (n=27) diagnóstico de hipertensión arterial; un 5,6% (n=5) antecedente de evento vascular cerebral isquémico, un 3,3%³ diagnóstico de depresión y un 1,1% (n=1) antecedente de cardiopatía (tabla 1).

En el caso de deterioro cognitivo, del total de los individuos, el 62,2% (n=56) tuvieron algún grado de deterioro cognitivo, y de estos, la causa del deterioro cognitivo fue vascular en el 35,6% (n=32), degenerativa en el 12,2% (n=11) y mixta en el 14,4% (n=13). Por grado de deterioro cognitivo, se observó el 23,3% (n=21) con deterioro leve; el 22,2% (n=20) con deterioro moderado y el 10% (n=9) con deterioro severo (tabla 2).

Tabla 3
Genotipo ApoE

	Frecuencia ^a	Deterioro cognitivo	Sin deterioro cognitivo	Valor p ^b
E3E3	64 (71,1%)	42	22	0,075
E3E4	20 (22,2%)	14	6	0,075
E4E4	1 (1,1%)	0	1	0,075

^a Se muestra el número de individuos de acuerdo al genotipo APOE, y entre paréntesis el porcentaje de la frecuencia observada.

^b Se muestra el valor de p en el análisis de la relación entre la variable independiente y la dependiente.

Tabla 4
Modelo de regresión lineal múltiple ajustado por deterioro cognitivo, edad y sexo

Variable	B ¹ (IC 95%)	Valor p
Deterioro cognitivo	-0,5666 (-1,060 a -0,7223)	0,025*
Edad en años	-0,0148 (-0,0398 a 0,0100)	0,240
Sexo(femenino referencia)	-0,0704 (-0,5459 a 0,4051)	0,769

¹ b = coeficiente de regresión.

p valor 0,1637 r² adj 0,0245, n = 90, nivel significación = 0,05.

* Significativo.

Tabla 5
Modelo de regresión logística múltiple ajustado por edad y sexo

Variable	RMa (IC 95%) ^a	Valor p
Deterioro cognitivo	4,88 (1,19-19,94)	0,027*
Edad en años	1,04 (0,97-1,12)	0,217
Sexo	Femenino ^b Masculino	Referencia 0,54 (0,15-1,97)

^a RMa: Razón de momios ajustada, con intervalo de confianza al 95%.

^b Categoría de referencia.

* Valor estadísticamente significativo. Hosmer-Lemeshow chi² = 8,58, Prob > chi² = 0,3789, Pseudo R² = 0,0803, área bajo la curva ROC = 0,7088.

Respecto al genotipo APOE, el 71,1% (n=64) presentaron E3E3, el 22,2% (n=20) E3E4 y solo el 1,1% (n=1) E4E4; de todos estos, los que presentaron deterioro cognitivo: 42 tuvieron E3E3, 14 con E3E4, y curiosamente el único doble alelo E4 no tuvo diagnóstico de deterioro cognitivo (tabla 3).

De acuerdo con el modelo de regresión lineal múltiple, al ajustar por edad y sexo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para deterioro cognitivo, con un coeficiente p valor de 0,025 (tabla 4).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al evaluar la relación entre la longitud relativa de los telómeros y el resto de las variables independientes, de acuerdo con el modelo de regresión logística simple.

En el modelo de regresión logística múltiple ajustado por edad y sexo, se observó que, para los adultos mayores que contaban con diagnóstico de deterioro cognitivo, hay un riesgo casi 5 veces mayor de tener una longitud relativa menor de los telómeros, siendo un valor estadísticamente significativo con un valor de p de 0,027 (tabla 5).

Discusión

Según diversas publicaciones, el deterioro cognitivo se ha relacionado con una menor longitud relativa de los telómeros, sin embargo, en otros no se ha determinado esa relación^{12,14,28}. El presente estudio se realizó con una muestra pequeña, y se encontró relación para el diagnóstico de deterioro cognitivo cuando se asociaron otras variables independientes, como son la edad, o el sexo; en el modelo de logística múltiple se determinó una razón de momios de 4,88 para el deterioro cognitivo. Nuestro estudio concuerda con el estudio de Scarabino et al.¹⁰, el cual incluyó 163 participantes a quienes se les evaluó Alzheimer y deterioro

cognitivo; los resultados reportaron que existe un acortamiento progresivo de los telómeros asociado al incremento de deterioro cognitivo en pacientes y en pacientes con Alzheimer, comparado con pacientes controles, que no tuvieron diagnóstico de deterioro cognitivo o Alzheimer.

No se observaron resultados significativos en la relación de genotipo *APOE* y longitud relativa de los telómeros; el genotipo más frecuente fue el homocigoto *APOE-E3*. En el estudio de Zekry et al.²⁸, que incluyó 439 participantes con una mediana de edad de 85 años, sin deterioro cognitivo, con deterioro cognitivo leve y demencia (Alzheimer, mixta y vascular), se midió la longitud relativa de telómeros por citometría de flujo, además de que se tomó en cuenta el genotipo *APOE*, se concluyó que el genotipo *APOE* está asociado a demencia con valor estadísticamente significativo $p < 0,001$, comparado con deterioro cognitivo leve o normal, tener 1 Alelo *APOE-E4* duplica el riesgo de demencia, y por cada año de edad, incrementa el riesgo de demencia en un 3%. Sin embargo, no se encontró que la asociación entre longitud relativa de los telómeros y el genotipo ApoE incrementa el riesgo de demencia OR 0,95 (IC 95%), $p = 0,78$, como fue el caso de nuestro estudio, en el que tampoco se determinó relación, $p = 0,07$.

No se encontraron diferencias significativas para la causa del deterioro cognitivo (degenerativa, vascular o mixta), y en el estudio de Löf-Öhlin et al.¹², en el que se evaluó la longitud relativa de los telómeros por medio de PCR, en pacientes con demencia vascular y en pacientes con demencia por Alzheimer de tardío inicio, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos $p = 0,120$.

Resulta importante mencionar que, para el caso de la comorbilidad en el presente estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la longitud relativa de los telómeros, como fue el caso de la diabetes mellitus 2, caso contrario para el antecedente de evento vascular cerebral $p = 0,0005$. El estudio de Gao et al.²⁹ de casos y controles, realizado en China, con pacientes con antecedente de evento vascular cerebral y sanos, a los que se midió longitud relativa de telómeros por PCR, en el que se incluyeron polimorfismos en *RETL1* gen localizado en el cromosoma 20q13.3 (rs2297441, rs6010621, rs6089953), reportó que la longitud relativa de los telómeros se asoció a un riesgo aumentado de evento vascular cerebral, OR 16,27 $p \leq 0,0001$; los genotipos rs6089953 y rs2297441 presentaron una longitud relativa más corta. De igual manera, en el estudio de Jin et al.³⁰, un metaanálisis que incluyó 11 artículos (América, China, España y Dinamarca) con 25.340 participantes, que evaluó la relación entre la longitud relativa de telómeros y evento vascular cerebral, los autores reportaron una asociación significativa con un OR 1,5 IC 95% (1,13-2) $p = 0,005$, explicando que una de las causas pueda ser el estrés oxidativo.

En cuanto a la diabetes mellitus 2, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este estudio. Cabe mencionar que en este estudio no se evaluó el control de la diabetes, el tiempo de evolución, ni los tratamientos actuales, solo la presencia o ausencia de la comorbilidad y fue contrario a lo reportado por AlDehaini et al.¹¹, quienes evaluaron la actividad de la telomerasa, la longitud absoluta de los telómeros medida por PCR SYBR Green y los niveles de insulina en pacientes diabéticos y sin diabetes, y reportaron diferencias significativas entre ambos grupos con mayor acortamiento en los que tenían antecedente de diabetes 6,068 kb (2,276-11,652) vs. 10,979 (6,495-23,402) $p < 0,001$; no hubo diferencia significativa en el tiempo de la enfermedad, edad o índice de masa corporal.

Conclusiones

La correlación de la longitud relativa de los telómeros en adultos mayores con diagnóstico de deterioro cognitivo se confirmó. Se reporta un riesgo aumentado de 4,8 veces más, para una menor longitud relativa de los telómeros.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial de envejecimiento. 2015.
2. INEGI. Estadísticas de las personas de edad. 2019.
3. Abizbando P, Rodríguez L. Teorías y modelos del envejecimiento. En: Tratado de Medicina Geriátrica; 2014. p. 103–4.
4. Homeier D. Aging physiology, disease and abuse. Clin Geriatr Med. 2014;30:671–86.
5. López Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kromer G. The Hallmarks of Aging. Cell. 2013;153:1194–211.
6. Chuairé L. Telómeros y Telomerasa: breve recuento de una historia iniciada por Herman Müller y Bárbara McClintock. Colomb Med. 2006;37:332–5.
7. Hernández Fernández R. Telómeros y telomerasas. Rev Cuba Invest Biomed. 1999;18:121–9.
8. Montpetit AJ, Alhareeri AA, Montpetit M, Angela S, Elmore L, Filler K, et al. Telomere Length. Nurs Res. 2014;63:289–99.
9. Hernández Fernández R. El complejo proceso de la duplicación de los telómeros. Rev Cuba Genet Comunit. 2015;9:4–13.
10. Scarabino D, Broggio E, Gambina G, Corbo RM. Leukocyte telomere length in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. Exp Gerontol. 2017;98:143–7.
11. AlDehaini D, Al Bustan S, Ali M, Abdula Z, Sater M, Giha H. Shortening of the leukocytes telomeres length in T2DM independent of age and telomerase activity. Acta Diabetol. 2020;57:1287–95.
12. Löf-Öhlin Z, Hagnelius N-O, Nilsson T. Relative Telomere length in patients with late-onset Alzheimer's dementia or vascular dementia. Aging (Albany NY). 2008;19:1199–202.
13. Liu J, Wang L, Wang Z, Liu J-P. Roles of Telomere biology in cell senescence replicative and chronological ageing. Cells. 2019;8:1–10.
14. Zhan Y, Clements MS, Roberts R, Vassilaki M, Druliner BR, Boardman LA, et al. Association of telomere length with general cognitive trajectories: a meta-analysis of four prospective cohort studies. Neurobiol Aging. 2018;69:111–6.
15. Martínez J, Rodríguez A, Ortiz M, Sánchez S, Rosas H, Sánchez R, et al. Oxidative stress, telomere length, and frailty in an old age population. Rev Invest Clin. 2019;71:393–401.
16. Lai T, Wright WE, Shay J. Comparison of telomere length measurement methods. Phil Trans R Soc B. 2018;373:1–10.
17. O'Callaghan N, Dhillon V, Thomas P, Fenech M. A quantitative real-time PCR method for absolute telomere length. Biotechniques. 2008;44:807–9.
18. Vasilishina A, Kropotov A, Spivak A, Bernadotte A. Relative Human Telomere Length Quantification by Real Time-PCR. Methods Mol Biol. 2019;1896:39–44.
19. Lin J, Smith DL, Esteves K, Drury S. Telomere length measurement by qPCR—summary of critical factors and recommendations for assay design. Psychoneuroendocrinology. 2018;99:271–8.
20. Arya M, Shergill IS, Williamson M, Gommersall L, Arya N, Patel HR. Basic Principles of real-time quantitative PCR. Expert Rev Mol Diagn. 2005;5:209–19.
21. Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR. Nucleic Acids Res. 2002;30:1–6.
22. Carulla S, Aguilera F. El uso del término «cognitivo» en la terminología de salud. Una controversia latente. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2010;3:137–44.
23. Wang Z, Dong B. Screening for cognitive impairment in Geriatrics. Clin Geriatr Med. 2018;34:515–36.
24. Benavides C. Deterioro cognitivo en el adulto Mayr. Rev Mex Anestesiol. 2017;40:107–12.
25. Hugo J. Ganguli M. Dementia and Cognitive Impairment. Clin Geriatr Med. 2014;30:421–42.

26. Petersen R, Lopez O, Armstrong M, Getchius T, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. *Neurology*. 2018;90:126–35.
27. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia: screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22:1148–61.
28. Zekry D, Herrmann F, Finger I, Graf C, Genet C, Vitale AM, et al. Telomere length and ApoE polymorphism in mild cognitive impairment, degenerative and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2010;299:108–11.
29. Gao D, Zhang R, Ji G, Li C, Guo D, Jin T, et al. Relative telomere length and stroke risk in a Chinese Han population. *Mol Neurosci*. 2018;66:475–81.
30. Jin X, Pan B, Dang X, Wu H, Xu D. Relationship between short telomere length and stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:1–7.