

Medicent Electrón. 2023 abr.-jun.;27(2)

Artículo Original

Factores genéticos y ambientales asociados al fenotipo longevo

Genetic and environmental factors associated with the longevity
phenotype

Douglas Fernández Caraballo^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7206-6832>

Danay Heredia Ruiz¹ <https://orcid.org/0000-0002-1985-6912>

Manuela Herrera Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6556-2771>

Sonia Yanet Chaviano Machado² <https://orcid.org/0000-0001-5475-1748>

Yisel Yanetsy García³ <https://orcid.org/0000-0003-1120-3666>

¹Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

³Centro Provincial de Genética. Villa Clara. Cuba.

* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: douglasfc@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La prevalencia de la longevidad en la población abierta ha aumentado en los últimos cien años. Existen coincidencias en la literatura sobre la importancia de varios factores relacionados con el estilo de vida como elementos favorecedores de la longevidad.



Objetivo: Demostrar la influencia de factores genéticos y ambientales en el fenotipo longevo.

Métodos: Se estudiaron 178 individuos provenientes del municipio Santa Clara: 86 longevos de 80 años y más, y 92 no longevos (menores de 80 años). A todos se les aplicó un instrumento de recogida de información genealógica sobre antecedentes de longevidad y factores genéticos y ambientales favorecedores. Para los análisis de asociación se procedió a la confección de tablas de contingencia tetracóricas. Se evaluó la asociación mediante la prueba Ji cuadrado de Mantel–Haenszel, así como V de Cramer para medir la magnitud de asociación; cuando el nivel de significación fue $p < 0,05$, se calculó la oportunidad relativa y el intervalo de confianza al 95 %.

Resultados: Las asociaciones resultaron significativas para las siguientes variables: no hábito de fumar, no beber alcohol, tener índice de masa corporal normopeso, no padecer enfermedades respiratorias, tener madre longeva, y ser del sexo femenino. Las razones de ventajas más elevadas se alcanzaron en dos factores: no padecer de enfermedades respiratorias y no beber alcohol. La asociación más fuerte fue con la longevidad de la madre (V Cramer=0,234).

Conclusiones: Los factores genéticos y ambientales que, de manera consistente, se asociaron a la longevidad, indicaron que en los individuos estudiados existen factores favorecedores de la longevidad.

DeCS: longevidad; envejecimiento; adulto mayor.

ABSTRACT

Introduction: prevalence of longevity in open population has increased in the last hundred years. There are coincidences in the literature on the importance of various factors related to lifestyle as elements that favour longevity.

Objective: to demonstrate the influence of genetic and environmental factors on the longevity phenotype.



Methods: 178 individuals from Santa Clara municipality were studied: 86 longevous people aged 80 years and over and 92 non-longevous ones aged less than 80 years. An instrument for collecting genealogical information on longevity antecedents and favorable genetic and environmental factors was applied to all of them. Tetrachoric contingency tables were prepared for the association analysis. This association was evaluated using the Mantel–Haenszel chi-square test, as well as the Cramer's V test to measure the magnitude of association; an odds ratio and a 95% confidence interval were calculated when the significance level was $p < 0.05$.

Results: the associations were significant for the following variables: not-smoking and not-drinking alcohol, not suffering from respiratory diseases, having a normal weight body mass index and a longevous mother, as well as being female. The highest odds ratios were achieved in two factors: not suffering from respiratory diseases and not drinking alcohol. The strongest association was with maternal longevity (V Cramer=0.234).

Conclusions: the genetic and environmental factors that were consistently associated with longevity indicated that there are factors that favour longevity in the studied individuals.

MeSH: longevity; aging; elderly.

Recibido: 9/12/2022

Aprobado: 20/12/2022

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la longevidad en la población abierta ha aumentado en los últimos cien años. Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2021, la



esperanza de vida alcanzó un valor de 78,5 años en países desarrollados, y se pronostica que para el año 2050 haya aumentado 10 años más.⁽¹⁾

En Cuba, a partir del desarrollo social alcanzado y los logros de la Medicina, existe un comportamiento similar al de países de alto desarrollo (baja tasa de natalidad y alta esperanza de vida), por tanto, alta tendencia al envejecimiento. El país presenta una de las mayores expectativas de vida, y una de las poblaciones más envejecidas de América Latina.⁽²⁾

La provincia de Villa Clara es considerada como la de mayor expectativa de vida al nacer. La cantidad de individuos longevos alcanzó la cifra de 37 855 personas, lo que constituye el 4,91 % de su población.⁽³⁾

Existen coincidencias en la literatura sobre la importancia de factores relacionados con el estilo de vida, la capacidad de enfrentar el estrés y la dieta saludable, como elementos favorecedores de la longevidad.^(4,5)

Entre las teorías de base ambiental se reconoce que la diferencia fundamental entre el envejecimiento fisiológico y las enfermedades neurodegenerativas, es la pérdida de la capacidad de adaptación para hacer frente al deterioro senil. El factor edad se ha identificado como un desencadenante que afecta principalmente a personas mayores de 65 años.⁽⁶⁾

Los efectos relacionados con la edad, compuestos por factores de riesgos ambientales y genéticos, y la alta dependencia energética pero relativamente bajo nivel de antioxidantes, específicamente en el cerebro, pueden proporcionar una acumulación de mecanismos para la alta incidencia de desórdenes neurodegenerativos que se produce en la población anciana.^(7,8)

La longevidad humana y el envejecimiento apenas comienzan a ser comprendidos, pero sin duda, son hoy más comprendidos que apenas una década atrás. Dado que no se dispone de estudios con diseños de estrategia familiar, en el contexto cubano, que evalúen la contribución del componente genético y ambiental a la longevidad en familias procedentes de Villa Clara, los autores de este artículo se motivaron a realizar una investigación de esta



naturaleza con el objetivo de demostrar la influencia de factores genéticos y ambientales en el fenotipo longevo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de epidemiología genética en la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, entre 2016 y 2021. El objeto de estudio fue la longevidad humana, y se llevó a cabo mediante un diseño de estrategia familiar. Se estudiaron un total de 178 individuos provenientes del municipio Santa Clara, de ellos: 86 longevos de 80 años y más, y 92 no longevos menores de 80 años. A todos se les aplicó un instrumento de recogida de la información genealógica sobre antecedentes de longevidad y factores ambientales favorecedores. Se realizó una validación del instrumento mediante criterio de expertos al inicio de la investigación, lo cual permitió delinear el fenotipo longevo, así como la edad para definir la longevidad. Se utilizaron varios criterios de inclusión para los individuos longevos: edad de 80 años y más, de ambos sexos y que dieran su consentimiento para la investigación. Para los individuos no longevos: se consideró la edad menor de 80 años, de ambos sexos y que dieran su consentimiento. Se excluyeron los longevos que no aportaron la información necesaria para el estudio.

Se consideraron las siguientes variables favorecedoras de la longevidad:

- No fumar (cualitativa nominal dicotómica): se consideró no fumador cuando no consumió nunca, consumió en una única ocasión, o estuvo expuesto al humo de cigarrillo en un período menor de 1 mes.⁽⁹⁾
- No beber alcohol (cualitativa nominal dicotómica): es una droga legal, que contiene etanol. Se incluyó el consumo de: ron, cerveza, vino o licor. Se consideró no bebedor al individuo que no consumió nunca o consumió menos de 2 copas semanales.⁽¹⁰⁾



- No beber café (cualitativa nominal dicotómica): bebida altamente estimulante por su contenido de cafeína, es una droga psicoactiva. Se consideró la ingestión de menos de dos tazas al día.⁽¹¹⁾
- Hábito de realizar ejercicio físico (cualitativa nominal dicotómica): estilo de vida cotidiano llevado a cabo por el individuo en el transcurso de su vida y que lo aleja del sedentarismo. Se consideró el ejercicio físico como tal, el baile, la asistencia a fiestas y caminar, entre otros.⁽¹²⁾
- Horas de sueño adecuadas (cualitativa nominal dicotómica): horas promedio que se duerme durante un día considerándose sueño al estado fisiológico de autorregulación y reposo uniforme. Se consideró adecuado dormir entre 7 y 8 horas diarias.⁽¹³⁾
- Madre longeva (cualitativa nominal dicotómica): madre con 80 años y más de edad.
- Padre longevo (cualitativa nominal dicotómica): padre con 80 años y más de edad.
- Sexo femenino (cualitativa nominal dicotómica): se consideró el sexo biológico según fenotipo externo y sexo asignado.
- No padecer enfermedades crónicas (cualitativa nominal dicotómica): se consideraron individuos que, durante su etapa de adulto joven hasta adultez mayor, no padecieron enfermedades crónicas. Cada una se analizó independientemente.
- Índice de masa corporal (IMC) normopeso (cualitativa nominal dicotómica): se consideró en aquellos individuos con IMC predominante durante su adultez entre 18,5 y 24,9 kg/m².⁽¹⁴⁾

Los estudios de asociación bivariada de factores genéticos y ambientales favorecedores de la longevidad se hicieron de la forma habitual descrita en la literatura.⁽¹⁵⁾ Se analizaron los grupos de individuos longevos y no longevos. Para todos los análisis de asociación se procedió a la confección de tablas de



contingencia tetracóricas. Se evaluó la asociación mediante la prueba de Ji cuadrado de Mantel–Haenszel, así como la V de Cramer como medida de magnitud de asociación. Cuando el nivel de significación resultó $p < 0,05$, se calculó el *odds ratio* (OR) y un intervalo de confianza (IC) al 95 %.

El protocolo de investigación fue aprobado por el comité científico y el comité de ética de la Unidad de Investigaciones Biomédicas y del municipio de Santa Clara. Se siguieron los preceptos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki para investigaciones biomédicas en humanos.⁽¹⁶⁾

RESULTADOS

El grupo de longevos estuvo constituido por 64 (74,42 %) individuos del sexo femenino y 22 (25,58 %) de sexo masculino. El 87,21 % fueron mayores de 90 años de edad. En los no longevos: el 54,35 % fue del sexo femenino y el 43,48 % de sexo masculino, y el promedio de edad fue 62,23 años.

La Tabla 1 muestra los resultados del análisis bivariado de factores ambientales favorecedores de la longevidad. Las mayores razones de ventajas se observaron en las siguientes variables: no padecer de enfermedades respiratorias, con OR= 4,553 (IC: 1,250-16,583) y no beber alcohol, con OR= 3,672 (IC: 1,291-10,445). La asociación más fuerte se observó con la longevidad de la madre (V Cramer= 0,234).



Tabla 1. Factores genéticos y ambientales considerados favorecedores según la condición de longevo y no longevo

Factores favorecedores	Longevos (86) / no longevos (92)				
	N	X ²	p	OR (IC al 95%)	V Cramer
No fumar	65/52	4,420	0,036	1,990 (1,043-3,796)	0,158
No consumir alcohol	81/69	6,581	0,010	3,672 (1,291-10,445)	0,192
No beber café	23/21	0,367	0,545	1,234 (0,624-2,441)	0,045
Practicar ejercicio físico	40/45	0,103	0,748	0,908 (0,504-1,636)	0,024
Horas de sueño adecuadas	47/39	2,675	0,102	1,638 (0,905-2,962)	0,123
Tener madre longeva	47/14	6,159	0,013	2,758 (1,224-6,215)	0,234
Tener padre longevo	44/18	1,006	0,316	1,498 (0,679-3,307)	0,095
Ser de sexo femenino	64/52	6,272	0,012	2,238 (1,185-4,227)	0,188
Tener IMC normopeso	57/45	5,479	0,020	2,053 (1,120-3,762)	0,175
No padecer hipertensión arterial	47/54	0,296	0,586	0,848 (0,468-1,536)	0,041
No padecer diabetes mellitus	73/73	0,924	0,336	1,462 (0,6725-3,177)	0,072
No padecer cáncer	79/89	1,995	0,158	0,380 (0,095-1,521)	0,106
No enfermedad respiratoria	83/74	6,154	0,013	4,553 (1,250-16,583)	0,186
No enfermedades cardiovasculares	82/89	0,227	0,633	0,691 (0,150-3,181)	0,036
No enfermedades cerebrovasculares	78/90	3,021	0,082	0,217 (0,045-1,051)	0,155

OR: *odds ratio*, razón de productos cruzados, IC: intervalo de confianza, prueba de Ji cuadrado de Mantel–Haenszel ($\alpha=0,05$)

Fuente: Resultados de investigación

DISCUSIÓN

Los factores genéticos y ambientales pueden tener un impacto significativo en la salud y en la longevidad humana. En la actualidad, las enfermedades crónicas del adulto mayor han sido asociadas con factores ambientales como la dieta y el estilo de vida.^(17,18)

Los resultados obtenidos del análisis de factores favorecedores de la longevidad en el presente estudio coinciden con informes encontrados en la literatura



consultada.^(19,20,21) Es así que el hábito de fumar, visto como un factor de riesgo, ha sido significativamente asociado con la imposibilidad de alcanzar la longevidad. Varios estudios realizados demuestran que esta asociación es más fuerte en hombres que en mujeres, lo cual se explica por las características diferentes que tiene este hábito entre ambos sexos.^(22,23) Los resultados han constatado que un fumador siempre tendrá menos probabilidades de alcanzar los 90 años de edad, independientemente del sexo.^(19,22)

Por otra parte, los beneficios y riesgos del consumo de alcohol y vino han sido estudiados por largo tiempo.^(20,21) Aunque la presente investigación apunta al no hábito de beber alcohol como un factor favorecedor de la longevidad, existen varios estudios epidemiológicos y clínicos que han atribuido al vino efectos positivos sobre la salud y la prevención de enfermedades.^(20,21) Se plantea que el consumo moderado de alcohol, especialmente vino, proporciona beneficios a la salud. En un estudio realizado en siete países, durante un período de 15 años, con hombres saludables con edades entre 40 y 59 años, se constató que otros factores como: la edad, el hábito de fumar, los valores de colesterol, la presión arterial y el IMC, entre otros, pueden jugar un papel importante en estos resultados, por lo que deben vigilarse con precaución.⁽²¹⁾ A pesar de los beneficios atribuidos al consumo de alcohol, este hábito ha sido considerado en detrimento de la salud pública en general.^(24,25,26)

Las enfermedades respiratorias como el asma en adultos mayores (a menudo clasificados como personas de 65 años o más) son relativamente frecuentes y no se diagnostican correctamente, lo cual trae consigo que su tratamiento no sea óptimo.⁽²⁷⁾

En el caso particular del asma, esto constituye un problema de salud importante a nivel mundial debido a que las tasas de morbilidad y mortalidad para esta enfermedad son superiores en este grupo de edad.⁽²⁷⁾ Las alteraciones en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas ocurren con el envejecimiento y



contribuyen a las diferencias fisiopatológicas y los desafíos subsiguientes del tratamiento.

Hay factores únicos que pueden complicar el control del asma entre los adultos mayores, entre los que se encuentran las comorbilidades. Las terapias farmacológicas a menudo no son tan efectivas como en las poblaciones más jóvenes y pueden tener mayores efectos secundarios.⁽²⁷⁾

Varios estudios que analizan la longevidad de padres e hijos se enfocan en la edad de los padres en el momento de la concepción. Estos describen una menor probabilidad de los hijos para alcanzar la longevidad si son concebidos por padres de edad avanzada en un efecto descrito como efecto Lansing.^(28,29) Por otra parte, análisis de gerontología dirigidos a la descendencia de individuos longevos, en particular de centenarios, plantean que esta muestra un perfil cardiovascular e inmunológico como el de sus padres y en general, un estado de salud que favorece la longevidad.^(30,31,32)

En cuanto a la influencia del sexo sobre la longevidad, la literatura indica que la asociación de determinadas variantes genéticas con la longevidad difiere de manera significativa entre hombres y mujeres.^(33,34) Recientes estudios que analizan la edad de los padres al momento de la muerte como una variable de salida, indican que diferentes genes podrían estar asociados a la longevidad en hombres y mujeres.^(33,34) Sin embargo, estas diferencias en cuanto al sexo han sido obviadas en estudios de asociación de amplio genoma sobre longevidad.⁽³⁵⁾

Datos clínicos demuestran que hombres y mujeres difieren en su respuesta innata, humoral y mediada por células, a la infección por virus y bacterias. Es bien conocido que la longevidad está asociada con diferencias del sexo específicas en el sistema inmune, y que existe un declinar progresivo en la inmunidad y en la respuesta inflamatoria desregulada en hombres.⁽³⁵⁾

Otro factor favorecedor de la longevidad que resultó del presente estudio fue el IMC normopeso. Este resultado concuerda con estudios que han analizado la



asociación entre el IMC y la probabilidad de alcanzar los 90 años, en los cuales esta asociación difería en cuanto al sexo.^(36,37)

Se ha informado que la obesidad y sus comorbilidades disminuyen la longevidad y aceleran el envejecimiento.⁽³⁶⁾ Investigaciones recientes han asociado la obesidad con una menor esperanza de vida. Los hombres con peso normal vivían en promedio unos seis años más que los hombres con obesidad mórbida, mientras que las mujeres con obesidad mórbida tendían a vivir dos años menos que las mujeres con peso normal.^(36,38) De igual forma, existe una relación entre las enfermedades relacionadas con la obesidad y la mortalidad o años de vida perdidos. Se ha estimado que las enfermedades relacionadas con la obesidad disminuyen la esperanza de vida entre 0,2 y 11,7 años, según la edad, el IMC, el género y el origen étnico.⁽³⁸⁾

CONCLUSIONES

Los factores genéticos y ambientales que, de manera consistente, se asociaron a la longevidad, indicaron que en los individuos estudiados existen factores genéticos y ambientales favorecedores de la longevidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. World health statistics overview: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [internet]. World Health Organization; 2019 [citado 10 sep. 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311696/WHO-DAD-2019.1-eng.pdf>
2. Statistical Yearbook for Latin America and the Caribbean. ECLAC [internet]. United Nations: CEPLASTAT; 2020 [citado 10 sep. 2022]. Disponible en: <https://statistics.cepal.org/yearbook/2021/index.html?lang=en>



3. Cuba. Anuario estadístico de salud 2020 [internet]. La Habana: Ministerio de salud pública: MINSAP; 2021 [citado 10 sep. 2022]. Disponible en: <http://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
4. Castruita PA, Piña-Escudero SD, Rentería ME, Yokoyama JS. Genetic, Social and Lifestyle Drivers of Healthy Aging and Longevity. *Curr Genet Med Rep* [internet]. 2022 [citado 3 oct. 2022];10:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40142-022-00205-w>
5. Jaye C, Young J, Egan R, Llewellyn R, Cunningham W, *et al.* The healthy lifestyle in longevity narratives. *Soc Theory Health* [internet]. 2018 [citado 8 abr. 2022];16(4):[aprox.18 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1057/s41285-018-0062-9>
6. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Exp Gerontol* [internet]. 2018 [citado 18 mayo 2022];105:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275161/>
7. Hu WT, Howell JC, Ozturk T, Gangishetti U, Kollhoff AL, Hatcher-Martin JM, *et al.* CSF cytokines in aging, multiple sclerosis, and dementia. *Front Immunol* [internet]. 2019 [citado 17 mayo 2022];10:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930904/>
8. Song K, Li Y, Zhang H, An N, Wei Y, Wang L, *et al.* Oxidative stress-mediated blood-brain barrier (BBB) disruption in neurological diseases. *Oxidative Med Cellular Longevity* [internet]. 2020 [citado 6 sep. 2022]:[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://www.researcher-app.com/paper/5366863>
9. Cornelius ME, Wang TW, Jamal A, Loretan CG, Neff LJ. Tobacco product use among adults—United States, 2019. *Morbidity Mortality Weekly Report* [internet]. 2020 [citado 7 sep. 2022];69(46):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6946a4.htm>
10. Kelly S, Olanrewaju O, Cowan A, Brayne C, Lafortune L. Alcohol and older people: A systematic review of barriers, facilitators and context of drinking in older people and implications for intervention design. *PLoS ONE* [internet]. 2018 [citado



20 de junio de 2022];13(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370214/>

11. Czarniecka-Skubina E, Pielak M, Sałek P, Korzeniowska-Ginter R, Owczarek T. Consumer choices and habits related to coffee consumption by poles. *Int J Environ Res Public Health* [internet]. 2021 [citado 2 oct. 2022];18(8):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918643/>

12. Hagger MS. Habit and physical activity: Theoretical advances, practical implications, and agenda for future research. *Psychol Sport Exercise* [internet]. 2019 [citado 2 oct. 2022];42:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1469029218305867>

13. Carreón-Camacho DP. Sueño y bienestar de la salud. *Con-Ciencia Boletín Científico de la Escuela Preparatoria No. 3* [Internet]. 2022 [citado 20 nov. 2022];9(18):[aprox. 3 p.]. Disponible en:

<https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/prepa3/article/view/9459>

14. Khan SS, Krefman AE, Zhao L, Liu L, Chorniy A, Daviglius ML, *et al.* Association of body mass index in midlife with morbidity burden in older adulthood and longevity. *JAMA Netw Open* [internet]. 2022 [citado 21 nov. 2022];5(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35289856/>

15. Bertani A, Di Paola G, Russo E, Tuzzolino F. How to describe bivariate data. *J Thorac Dis* [internet]. 2018 [citado 8 sep. 2022];10(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864614/>

16. Shrestha B, Dunn L. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *J Nepal Health Res Counc* [Internet]. 2019 [citado 20 oct. 2022];17(45):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001865/>

17. Nyberg ST, Singh-Manoux A, Pentti J. Association of Healthy Lifestyle With Years Lived Without Major Chronic Diseases. *JAMA Intern Med* [internet]. 2020 [citado 22 nov. 2022];180(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250383/>



18. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, *et al.* Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Front Physiol* [internet]. 2020 [citado 15 oct. 2022];11:[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32714204/>
19. Brandts L, van den Brandt PA. Sex-specific associations between smoking habits and reaching longevity: Netherlands Cohort Study. *Geriatr Gerontol Int* [internet]. 2018 [citado 10 sep. 2022];18(8):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29978559/>
20. van den Brandt PA, Brandts L. Alcohol consumption in later life and reaching longevity: the Netherlands Cohort Study. *Age Ageing* [internet]. 2020 [citado 15 oct. 2022];49(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32037449/>
21. Pavlidou E, Mantzourou M, Fasoulas A, Tryfonos C, Petridis D, Giaginis C. Wine: An aspiring agent in promoting longevity and preventing chronic diseases. *Diseases* [internet]. 2018 [citado 3 sep. 2022];6(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096779/>
22. Amiri P, Mohammadzadeh-Naziri K, Abbasi B, Cheraghi L, Jalali-Farahani S, Momenan AA, *et al.* Smoking habits and incidence of cardiovascular diseases in men and women: findings of a 12 year follow up among an urban Eastern-Mediterranean population. *BMC Public Health* [internet]. 2019 [citado 5 sep. 2022];19(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31382950/>
23. Georges A, Galbiati L, Clair C. Smoking in men and women with type 2 diabetes: A qualitative gender-sensitive exploration of barriers to smoking cessation among people with type 2 diabetes. *PLoS ONE* [internet]. 2019 [citado 6 sep. 2022];14(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31461485/>
24. Younossi Z M, Stepanova M, Ong J, Yilmaz Y, Duseja A, Eguchin Y, *et al.* Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients



with nonalcoholic and alcohol-related fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol [internet]. 2019 [citado 5 sept. 2022];17(8):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476585/>

25. Kim MH, Kim SA, Park CH, Eun CS, Han DS, Kim YS, *et al.* Alcohol consumption and gastric cancer risk in Korea: a case-control study. Nutr Res Pract [internet]. 2019 [citado 5 sep. 2022];13(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31583062/>

26. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig [internet]. 2019 [citado 6 oct. 2022];23(7):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111280/>

27. Baptist AP, Busse PJ. Asthma over the age of 65: all's well that ends well. J Allergy Clin Immunol Pract [internet]. 2018 [citado 7 oct. 2022];6(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747982/>

28. Wylde Z, Spagopoulou F, Hooper AK, Maklakov AA, Bonduriansky R. Parental breeding age effects on descendants' longevity interact over 2 generations in matriline and patriline. PLoS Biol [internet]. 2019 [citado 3 sep. 2022];17(11):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765371/>

29. Heidinger BJ, Young RC. Cross-Generational Effects of Parental Age on Offspring Longevity: Are Telomeres an Important Underlying Mechanism?. Bioessays [internet]. 2020 [citado 7 oct. 2022];42(9):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32734707/>

30. Aiello A, Ligotti ME, Cossarizza A. Centenarian offspring as a model of successful ageing. Centenarians [internet]. 2019 [citado 5 oct. 2022]:[aprox. 15 p.]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-20762-5_3

31. Caruso C, Ligotti ME, Accardi G, Aiello A, Candore G. An immunologist's guide to immunosenescence and its treatment. Expert Rev Clin Immunol [internet].



2022 [citado 15 nov. 2022];18(9):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35876758/>

32. Caruso C, Aiello A, Accardi G, Ciaglia E, Cattaneo M, Puca A. Genetic Signatures of Centenarians: Implications for Achieving Successful Aging. *Curr Pharm Des* [internet]. 2019 [citado 11 oct. 2022];25(39):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31721694/>

33. Dearden L, Bouret SG, Ozanne SE. Sex and gender differences in developmental programming of metabolism. *Mol Metab* [internet]. 2018 [citado 20 sep. 2022];15:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29773464/>

34. Huebschmann AG, Huxley RR, Kohrt WM, Zeitler P, Regensteiner JG., Reusch JE. Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course. *Diabetol* [internet]. 2019 [citado 11 oct. 2022];62(10):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31451872/>

35. Zeng Y, Nie C, Min J, Chen H, Liu X, Ye R, *et al.* Sex differences in genetic associations with longevity. *JAMA Netw Open* [internet]. 2018 [citado 22 sep. 2022];1(4):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6173523/>

36. Brandts L, van den Brandt PA. Body size, non-occupational physical activity and the chance of reaching longevity in men and women: findings from the Netherlands Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* [internet]. 2019 [citado 16 oct. 2022];73(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665909/>

37. Landi F, Calvani R, Picca A, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, *et al.* Body mass index is strongly associated with hypertension: Results from the longevity check-up 7+ study. *Nutrients* [internet]. 2018 [citado 3 nov. 2022];10(12):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551656/>



38. Salas-Pérez F, Ramos-López O, Mansego ML, Milagro FI, Santos JL, Riezu-Boj JI, *et al.* DNA methylation in genes of longevity-regulating pathways: association with obesity and metabolic complications. *Aging* (Albany NY) [internet]. 2019 [citado 23 oct. 2022];11(6):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926763/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Douglas Fernández Caraballo, Danay Heredia Ruiz

Investigación: Douglas Fernández Caraballo, Danay Heredia Ruiz, Manuela Herrera Martínez, Sonia Yanet Chaviano Machado, Yisel Yanetsy García

Metodología: Douglas Fernández Caraballo, Danay Heredia Ruiz, Manuela Herrera Martínez, Sonia Yanet Chaviano Machado

Redacción revisión y edición final: Douglas Fernández Caraballo, Sonia Yanet Chaviano Machado, Yisel Yanetsy García

