

Article

# La Longitud de los Telómeros y el Ejercicio de Resistencia de Larga Duración: ¿El Entrenamiento Afecta la Edad Biológica? Un Estudio Piloto

Ida Beate Ø. Østhus, Antonella Sgura, Francesco Berardinelli, Ingvild Vatten Alsnes, Eivind Brønstad, Tommy Rehn, Per Kristian Støbakk, Håvard Hatle, Ulrik Wisløff y Javaid Nauman

## RESUMEN

**Fundamento** Los telómeros son marcadores potenciales de edad celular mitótica y están asociados con el proceso de envejecimiento físico. El entrenamiento de la resistencia de larga duración y una mayor capacidad del ejercicio aeróbico (VO<sub>2</sub>máx) están asociados con una supervivencia mejorada, y los efectos dinámicos del ejercicio son evidentes con el envejecimiento. Sin embargo, la asociación de la longitud de los telómeros con el ejercicio físico y el VO<sub>2</sub>máx ha sido hasta ahora inconsistente. Nuestro objetivo fue evaluar si la longitud de los telómeros del músculo está asociada con el ejercicio físico de resistencia y el VO<sub>2</sub>máx en las personas más jóvenes y personas de mayor edad. **Métodos** Veinte hombres; 10 jóvenes (22-27 años) y 10 mayores (66-77 años), fueron estudiados en este estudio transversal. Cinco de los 10 adultos jóvenes y 5 de los 10 mayores de edad, eran atletas de resistencia, mientras los otros se estaban ejercitando a un nivel medio de actividad. La longitud de los telómeros promedio fue medida como la relación-gen de copia única/telómeros (T/S-ratio) usando la reacción cuantitativa en cadena de polimerasa en tiempo real. El VO<sub>2</sub>máx fue medido directamente en carrera en una cinta ergométrica. **Resultados** Los atletas mayores de edad entrenados en resistencia tenían la longitud de los telómeros más larga comparada con las personas mayores de edad con niveles de actividad media (relación T/S relación  $1.12 \pm 0.1$  vs  $0.92 \pm 0.2$ ,  $p = 0.04$ ). La longitud de los telómeros de los atletas entrenados en resistencia jóvenes no fue diferente que los no-atletas jóvenes ( $1.47 \pm 0.2$  vs  $1.33 \pm 0.1$ ,  $p = 0.12$ ). En total, hubo una asociación positiva entre la relación T/S y el VO<sub>2</sub>máx ( $r = 0.70$ ,  $p = 0.001$ ). Entre los atletas entrenados en resistencia, nosotros encontramos una correlación fuerte entre el VO<sub>2</sub>máx y la proporción de T/S ( $r = 0.78$ ,  $p = 0.02$ ). Sin embargo, la asociación correspondiente entre los participantes no-atletas fue relativamente débil ( $r = 0.58$ ,  $p = 0.09$ ). **Conclusión** Nuestros datos indican que el VO<sub>2</sub>máx está positivamente asociado con la longitud de los telómeros, y nosotros encontramos que el entrenamiento de resistencia de larga duración puede proveer un efecto protector en la longitud de los telómeros del músculo en las personas mayores de edad.

## INTRODUCCIÓN

Los telómeros son complejos nucleoproteicos localizados en el extremo de los cromosomas eucarióticos compuestos no-codificantes, repetitivos (secuencias de TTAGGG)-ADN y una multitud de proteínas asociadas a los telómeros (ej., TRF1 y TRF2) [1], [2]. Ya que las células proliferan, las repeticiones de TTAGGG se pierden de los telómeros debido a un problema llamado problema de la replicación de los extremos. Se supone que los telómeros funcionan como un reloj mitótico

poniéndose progresivamente más corto con cada ciclo celular, llevando a la erosión y disfunción a nivel celular, y están asociados con el retraso del ciclo de la célula, activando la respuesta de daño del ADN, y la apoptosis [1]. Es más, la erosión del telómero y/o la disfunción ha sido asociada con varias patologías [3], [4], y los recientes reportes han mostrado una asociación entre la longitud del telómero acortada y el mayor riesgo de resultados relacionados con la edad [5], [6].

Por otro lado, el ejercicio de larga duración y un fitness cardiovascular aeróbico muy alto ( $VO_{2\text{máx}}$ ) están asociados con una mejor salud y mejor supervivencia [7], [8], y los efectos dinámicos del ejercicio son evidentes con el envejecimiento [9], [10]. Sin embargo, la inter-relación del ejercicio físico y el fitness cardiovascular con la longitud del telómero ha sido hasta ahora inconsistente, ya que pocos estudios reportan un efecto protector [9], [11]-[13] del ejercicio sobre la longitud del telómero, mientras otros no indican ninguna asociación [14], [15]. Por lo tanto, nosotros evaluamos si la longitud del telómero del músculo está asociada con el ejercicio físico de resistencia, y evaluamos la relación entre el  $VO_{2\text{máx}}$  y la longitud del telómero.

## MÉTODOS

---

### Población del estudio

Nosotros estudiamos grupos de hombres jóvenes ( $n = 10$ , 22-27 años) y mayores de edad ( $n = 10$ , 66-77 años). Cinco de los 10 adultos jóvenes y 5 de los 10 mayores de edad eran atletas de resistencia, mientras los otros, se estaban ejercitando a un nivel medio de actividad (no-atletas). Nosotros invitamos a los participantes que estaban residiendo dentro del Condado de Trøndelag en Noruega. Los atletas mayores de edad fueron seleccionados de la carrera de 58 km "Birkebeiner" de esquí de cross-country noruega [16], [17]. Cinco de los ocho atletas invitados mayores de edad aceptaron participar y cumplieron con los criterios de inclusión, es decir, >65 años de edad en el momento de la participación en 2008 de la carrera de esquí de cross country "Birkebeiner", y habían estado entrenándose activamente y habían participado en otras competiciones de esquí o carrera "Birkebeiner" en años previos, y estaban sanos en el momento de la selección. El grupo de atletas jóvenes (20-30 años de edad) fue seleccionado en base a la participación en la carrera de esquí "Birkebeiner" junto con otras competiciones de carrera en pista. Los grupos de control de no-atletas igualados en edad fueron seleccionados si ellos nunca habían participado o habían competido en niveles más alto en cualquier deporte, pero eran físicamente activos; fútbol y baile de personas mayores de edad durante al menos dos veces por semana, era lo más común en la población mayor de edad ( $n = 5$ ) y ejercitándose a intensidades medias (con respiración entrecortada y perdiendo sudor durante el ejercicio) durante al menos dos veces por semana en personas jóvenes ( $n = 5$ ). El estudio fue llevado a cabo según la Declaración de Helsinki y aprobado por el comité regional para la investigación médica. El consentimiento informado por escrito fue obtenido de cada participante.

### Medición de la longitud relativa del telómero (Proporción de T/S)

Se tomaron biopsias musculares del vasto externo usando una aguja estéril de biopsia de 5 mm de diámetro (Pelomi, Dinamarca). Se usó xilocaína como anestésico local y se infiltró más allá de la profundidad de la biopsia varios minutos antes del procedimiento. Las biopsias musculares eran congeladas en nitrógeno líquido inmediatamente después de la muestra.

El ADN genómico se extrajo directamente de muestras del tejido usando el kit SIGMA-ALDRICH GenElute Mammalian Genomic DNA Miniprep, y la longitud relativa del telómero fue determinada usando la reacción en cadena cuantitativa múltiple de la polimerasa [18]. La longitud del telómero relativa promedio fue calculada como el número de copia repetida del telómero/número de copia del único gen (T/S), donde T es el número de nanogramas del ADN estándar que coincide con la muestra experimental para el número de la copia de la plantilla del telómero, y S es el número de nanogramas del ADN estándar que coincide con la muestra experimental para el número de copia del único gen de copia [18].

### Evaluación del ejercicio

Un protocolo individualizado [19] fue aplicado para medir el consumo máximo de oxígeno. Cada sujeto testeado fue acostumbrado con la cinta ergométrica caminando durante la entrada en calor de 8-10 minutos, también para asegurar la seguridad y evitar el agarre de los barandales cuando esto no era completamente necesario. La cinética del consumo de oxígeno eran directamente medidas por un analizador de gases portátil (MetaMax II, Cortex, Leipzig, Alemania) con los participantes portando una máscara ajustada (Hans Rudolph, Alemania) conectada al MetaMax II. Cuando los participantes alcanzaban un consumo de oxígeno que era estable por encima de 30 segundos, la inclinación (1-2% cada estadio) o velocidad (0.5-1 km·h<sup>-1</sup>) en la cinta ergométrica eran aumentadas dependiendo de la aparición de y/o aviso de los

participantes hasta el agotamiento. Un test máximo se lograba con un cociente respiratorio de 1.05 o superior o cuando el consumo de oxígeno no aumentaba  $>2.0 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  a pesar de una carga de trabajo mayor o antes de que el participante bajara de la cinta ergométrica. Tres participantes (1 atleta joven, 1 atleta mayor de edad y 1 mayor de edad no atleta) no asistieron al test de ejercicio máximo, y los datos válidos del  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  fueron disponibles para 17 participantes.

### Análisis estadístico

Los valores promedio de la longitud del telómero y del consumo de oxígeno fueron testeados para la normalidad y la homogeneidad de la variación. El test de Shapiro-Wilk dio una fuerte evidencia para la normalidad ( $p = 0.80$ ), y el test  $F$  de Levene ( $p = 0.79$ ) y el test  $F$  de Brown-Forsythe ( $p = 0.92$ ) desecharon la hipótesis de que las variaciones son desiguales. Nosotros usamos el  $t$ -test independiente y el análisis de variación para evaluar la diferencia en la longitud promedio del telómero (proporción de T/S) entre los grupos para la edad y estado de actividad. Se usaron los análisis de correlación de Pearson para evaluar la relación entre la proporción de T/S y el consumo máximo de oxígeno. Todos los análisis eran a un extremo, la  $P < 0.05$  fue considerada significativa y se dirigieron los análisis usando el software SPSS, versión 18.

## RESULTADOS

Se presentan las características básicas de los participantes del estudio en la Tabla 1. La edad promedio de los atletas jóvenes era de  $24.4 \pm 0.6$  años, y no fue diferente de los no-atletas jóvenes ( $23.6 \pm 2.7$  años). No hubo ninguna diferencia similarmente en la edad promedio de los participantes mayores de edad (atletas,  $69.2 \pm 2.9$  años vs no-atletas,  $69.8 \pm 4.4$  años). Todos los participantes se reportaron estar libres de enfermedades cardiovasculares conocidas, ninguna medicación regular y ninguna historia presente o pasada de tabaquismo y no eran obesos..

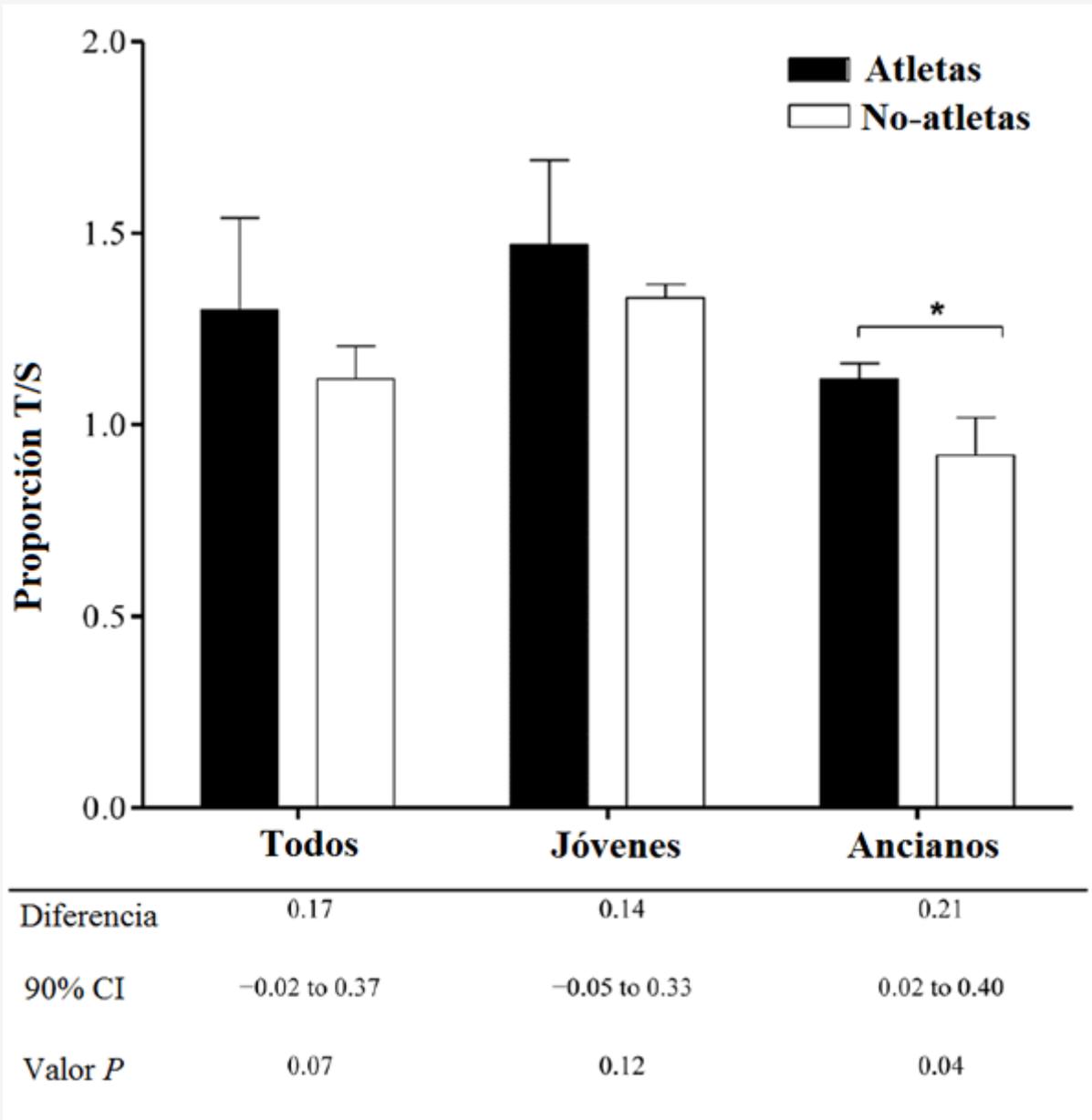
**Tabla 1.** Características de los participantes del estudio.

	Jóvenes		Mayores de Edad	
	Atleta	No-Atleta	Atleta	No-Atleta
Edad, años	24.4 (0.6)	23.6 (2.7)	69.2 (2.9)	69.8 (4.4)
Peso, kg	74.3 (4.4)	80.9 (13.6)	73.1 (7.8)	74.2 (4.6)
Altura, cm	184.6 (3.9)	182.0 (5.5)	176.5 (3.1)	172.3 (5.1)
BMI, $\text{kg}\cdot\text{cm}^{-2}$	21.8 (0.7)	24.3 (3.4)	23.4 (2.9)	25.0 (1.1)
Proporción T/S	1.47 (0.2)	1.33 (0.1)	1.12 (0.1)	0.92 (0.2)
$\text{VO}_{2\text{máx}}$ , $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	67.0 (5.3)	53.9 (5.5)	45.4 (6.7)	39.4 (5.6)

Los valores son promedios (SD).

BMI: índice de masa corporal;  $\text{VO}_{2\text{máx}}$ : Consumo máximo de oxígeno.

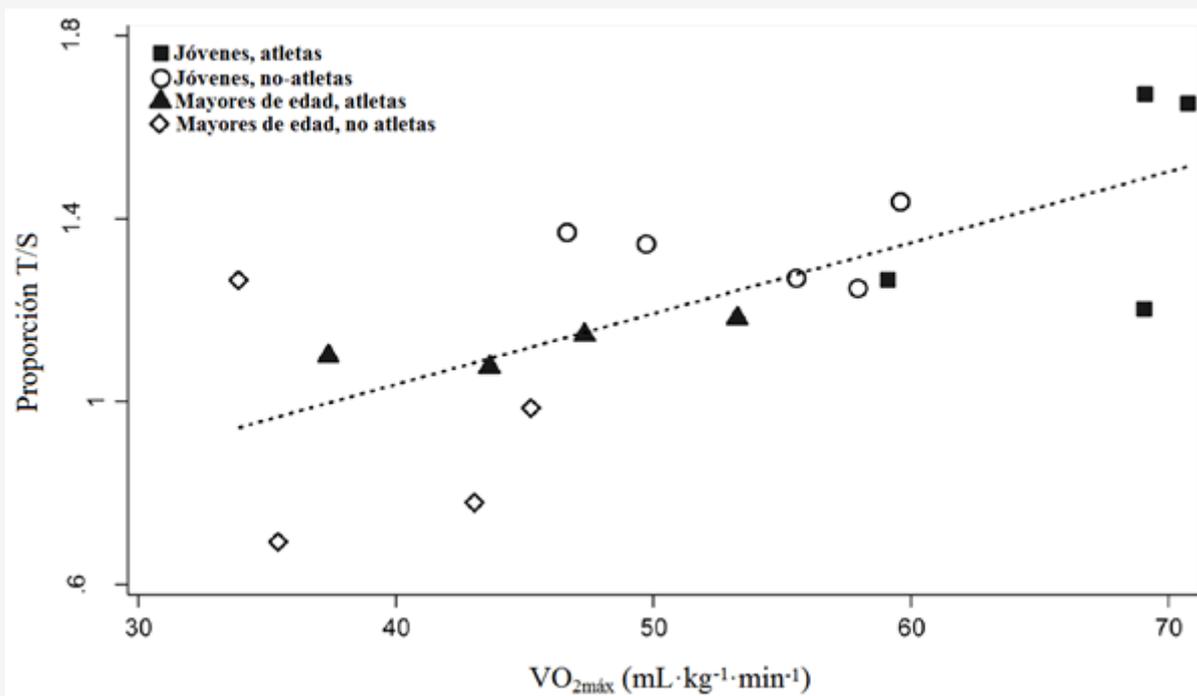
La Figura 1 muestra que en el grupo de mayores de edad, los atletas entrenados en resistencia tenían una proporción de T/S más larga comparada con los niveles de actividad media ( $1.12 \pm 0.1$  vs  $0.92 \pm 0.2$ , 90% CI; 0.02 a 0.40,  $p = 0.04$ ). La proporción de T/S de atletas entrenados en resistencia jóvenes no fue diferente de los adultos no atletas jóvenes ( $1.47 \pm 0.2$  vs  $1.33 \pm 0.1$ , 90% CI; -0.05 a 0.33,  $p = 0.12$ ).



**Figura 1.** Longitud del telómero expresada como la proporción de T/S entre atletas y no-atletas, estratificados por edad.

\* $P < 0.05$ .

En los adultos jóvenes, el  $VO_{2\text{máx}}$  promedio fue de  $67.0 \pm 5.3$  mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> para los atletas de resistencia, y de  $53.9 \pm 5.5$  mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> entre los no-atletas. Los valores análogos de  $VO_{2\text{máx}}$  fueron  $45.4 \pm 6.7$  y  $39.4 \pm 5.6$  mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> entre los participantes de mayor edad. Los valores del fitness aeróbico del grupo no atleta se correspondió estrechamente con los valores promedio del consumo de oxígeno de la población general que reside en el mismo país [20]. En total, hubo una asociación positiva entre la proporción de T/S y el  $VO_{2\text{máx}}$  ( $r = 0.70$ ,  $p = 0.001$ ) como se muestra en la Figura 2. Entre los atletas entrenados en resistencia, nosotros encontramos una correlación fuerte entre el  $VO_{2\text{máx}}$  y la proporción de T/S ( $r = 0.78$ ,  $p = 0.02$ ). Sin embargo, la asociación correspondiente entre los participantes no atletas fue relativamente débil ( $r = 0.58$ ,  $p = 0.09$ ).



**Figura 2.** Longitud del telómero (proporción de T/S) y consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>máx) entre atletas y no-atletas.

## DISCUSIÓN

Nosotros encontramos que la longitud del telómero estaba mejor preservado en los atletas mayores de edad entrenados en resistencia que el mismo grupo etario con un nivel medio de actividad. En las personas jóvenes, nosotros no encontramos una asociación entre el estado de entrenamiento y la proporción de T/S. Nosotros también encontramos una asociación positiva entre el fitness aeróbico y la longitud de telómero del músculo en participantes entrenados en resistencia.

Los estudios previos han sido inconsistentes mostrando el efecto protector relativo del ejercicio físico sobre la longitud del telómero [9], [11]-[14], [21]-[23]. En un estudio de LaRocca y cols. [13], los atletas mayores de edad entrenados en resistencia tenían la longitud del telómero más larga que sus pares sedentarios. Un reciente estudio [11] indicó que incluso la cantidad moderada de actividad estaba asociada con longitudes del telómero más largas en las mujeres. Nuestros resultados están en línea con estos estudios [12], [13], [24] mostrando que el ejercicio físico de larga duración está asociado con la longitud del telómero en personas mayores de edad, pero no con esas asociaciones que se reportan como nulas [14], [15], [21].

En los participantes más jóvenes, nosotros no encontramos una asociación entre la longitud del telómero y el estado del ejercicio físico. Sin embargo, un reciente estudio en adolescentes sanos sostuvo la evidencia de telómeros más largos asociados con cantidades mayores de actividad, sólo en las chicas [25]. En los participantes de edad mediana, Cherkas y cols. encontraron una asociación dosis-dependiente entre la actividad física de las horas de ocio y la longitud del telómero entre las mujeres [12]. Es interesante observar que una asociación en forma de curva en 'U' invertida entre los niveles de actividad física crecientes y la longitud del telómero, también es reportada [22], mostrando que la baja y alta actividad estaban asociadas con los telómeros más cortos, y que un nivel moderado de actividad estaba asociado con los telómeros más largos. Estos discrepantes resultados pueden ser en parte debidos a las diferencias en las mediciones de la actividad física para la intensidad y la duración del ejercicio y en parte debido a las poblaciones diferentes y tamaños de la muestra.

Deben interpretarse los resultados de nuestro estudio con precaución y que sean como preliminares. Otros estudios diferentes donde se compararon grupos de participantes bien entrenados con controles más sedentarios [9], [13], [23], o una intervención de entrenamiento a corto plazo fue realizada para evaluar la asociación con la longitud del telómero [15]; nuestro estudio comparó a los varones con actividad física de larga duración en intensidad alta con varones sanos a un nivel de actividad media. Por lo tanto, es probable que los participantes no atletas son más sanos y más activos que la población general sedentaria, y esto puede haber producido una diferencia menor de la longitud del telómero como se

observó en el presente estudio. Una asociación no significativa en el grupo joven podría ser debida al tamaño de la muestra reducido, y una exposición menor a la actividad física en términos de años de actividad. Aún más, la diferencia en la longitud del telómero para los atletas mayores de edad y personas mayores de edad con niveles de actividad media, puede tener significancia clínica respecto a la longevidad; sin embargo, el diseño del presente estudio que fue transversal en su naturaleza, no permite dar cuenta sobre la causalidad de estos resultados.

Varios mecanismos [12], [22], [26] se han propuesto para que los telómeros se acorten con el envejecimiento, aunque, poco es conocido sobre su regulación en los músculos esqueléticos [26], [27]. La preservación observada de los telómeros en los atletas de resistencia sanos mayores hace pensar en algunos mecanismos reguladores *in vivo* que incluyen pero no están limitados a mejorar la función mitocondrial, el estrés oxidativo que induce a la regulación de la telomerasa, y otras situaciones de estrés de la vida y enfermedades [23], [26], [27]. Es más, varias medidas de la aptitud física disminuyen con la edad, y parece ser también, el caso para la longitud del telómero. Si el acortamiento del telómero es efecto directo del proceso del envejecimiento físico, o más bien una medida co-existente para la edad biológica, es un tema no resuelto.

Nuestros resultados también sugieren una asociación positiva entre el consumo máximo de oxígeno y la longitud del telómero, y provee un mayor apoyo a la hipótesis [13] de que el ejercicio de larga duración, el fitness aeróbico superior y telómeros más largos, todos son parte del mismo fenotipo expresado en algunos adultos mayores de edad.

Salvo el estado de entrenamiento físico, los grupos de participantes en el presente estudio eran comparables en base a la edad, el estado de no fumador, no-obeso y sin ninguna enfermedad cardiovascular prevaeciente o sin medicaciones. Al comienzo del estudio, nosotros no teníamos la información sobre el tamaño del efecto y, por lo tanto, no podíamos realizar una estimación del tamaño de la muestra y cálculo de la potencia *a priori*. Sin embargo, nosotros reportamos una diferencia en la longitud promedio del telómero con un 90% de intervalo de confianza entre los diferentes grupos porque *a priori* las estimaciones de la potencia son inmateriales al final del estudio, y es el tamaño del efecto que estima y la amplitud del intervalo de confianza lo que es importante [28]. No obstante, el tamaño de la muestra pequeño es una limitación del presente estudio junto con sólo participantes varones. Es más, se ha observado la variabilidad en la longitud del telómero en los músculos esqueléticos y otros tejidos [27], indicando que la longitud del telómero puede acortarse con el envejecimiento en los músculos esqueléticos y no en sangre o hígado dentro del mismo individuo [29]. Sin embargo, un reciente estudio ha demostrado que los telómeros del músculo se correlacionan positivamente con los telómeros de los leucocitos, y los dos pueden usarse como representativo del otro [30]. El tejido específico para medir la longitud del telómero depende del diseño de estudio que debe decidirse de acuerdo con la Declaración de Helsinki. En el presente estudio, los leucocitos sanguíneos habrían sido un método conveniente para evaluar la longitud del telómero; sin embargo, las biopsias musculares de nuestros participantes del estudio fueron usadas en otros estudios [31], [32] y las muestras de sangre *extras* habrían sido innecesarias. Para la asociación de la longitud del telómero y el ejercicio físico, nosotros no podemos excluir la posibilidad de una confusión residual debido a factores desconocidos o factores no medidos, como la suplementación de vitaminas o ingesta del antioxidantes y mediciones del estrés oxidativo, para lo cual, la información no estuvo disponible en el presente estudio.

Nuestros resultados indican que el ejercicio físico de resistencia puede regular los telómeros en la vejez, y produce un retraso del proceso de envejecimiento manteniendo la longitud del telómero. La asociación positiva del  $VO_{2\text{máx}}$  y longitud del telómero subraya la importancia del fitness aeróbico para un envejecimiento sano. Los estudios prospectivos y longitudinales en gran escala deben realizarse para evaluar el rol del ejercicio de larga duración y el  $VO_{2\text{máx}}$  sobre la longitud del telómero con el envejecimiento.

## Agradecimientos

Nosotros agradecemos a los participantes de este estudio.

## REFERENCIAS

1. Blackburn EH (2001). Switching and signaling at the telomere. *Cell* 106: 661-673.
2. McEachern MJ, Krauskopf A, Blackburn EH (2000). Telomeres and their control. *Annu Rev Genet* 34: 332-358.
3. Calado RT, Young NS. Telomere diseases (2009). *N Engl J Med*. 361: 2353-2365.
4. Willeit P, Willeit J, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, et al. (2010). Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. *JAMA* 304: 69-75.
5. Ehrlenbach S, Willeit P, Kiechl S, Willeit J, Reindl M, et al. (2009). Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based bruneck study: Introduction of a well-controlled high-throughput assay. *Int J Epidemiol* 38: 1725-1734.

6. Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Kimura M, Gardner JP, Psaty BM, et al. (2011). Leukocyte telomere length and mortality in the cardiovascular health study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66: 421-429.
7. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, et al. (2007). Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American college of sports medicine and the American heart association. *Circulation* 116: 1081-1093.
8. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, et al. (2009). Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: A meta-analysis. *JAMA* 301: 2024-2035.
9. Werner C, Furster T, Widmann T, Poss J, Roggia C, et al. (2009). Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation* 120: 2438-2447.
10. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, et al. (2007). Physical activity and public health in older adults: Recommendation from the American college of sports medicine and the American heart association. *Circulation* 116: 1094-1105.
11. Du M, Prescott J, Kraft P, Han J, Giovannucci E, et al. (2012). Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. *Am J Epidemiol* 175: 414-422.
12. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, et al. (2008). The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med* 168: 154-158.
13. LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL (2010). Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mech Ageing Dev* 131: 165-167.
14. Woo J, Tang N, Leung J (2008). No association between physical activity and telomere length in an elderly Chinese population 65 years and older. *Arch Intern Med* 168: 2163-2164.
15. Shin YA, Lee JH, Song W, Jun TW (2008). Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length. *Mechanisms of Ageing and Development* 129: 254-260.
16. Grimsmo J, Grundvold I, Maehlum S, Arnesen H (2010). High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance cross-country skiers: echocardiographic findings and possible predictors-a 28-30 years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17: 100-105.
17. Grimsmo J, Maehlum S, Moelstad P, Arnesen H (2011). Mortality and cardiovascular morbidity among long-term endurance male cross country skiers followed for 28-30 years. *Scand J Med Sci Sports* 21: e351-8.
18. Cawthon RM (2009). Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative pcr method. *Nucleic Acids Res* 37: e21.
19. Rognmo O, Hetland E, Helgerud J, Hoff J, Slordahl SA (2004). High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 11: 216-222.
20. Aspenes ST, Nilsen TI, Skaug EA, Bertheussen GF, Ellingsen Ø, et al. (2011). Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc* 43: 1465-1473.
21. Cassidy A, De Vivo I, Liu Y, Han J, Prescott J, et al. (2010). Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 91: 1273-1280.
22. Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, Hearn JW, Hatfield BD, et al. (2008). Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med Sci Sports Exerc* 40: 1764-1771.
23. Rae DE, Vignaud A, Butler-Browne GS, Thornell LE, Sinclair-Smith C, et al. (2010). Skeletal muscle telomere length in healthy, experienced, endurance runners. *Eur J Appl Physiol* 109: 323-330.
24. Ponsot E, Lexell J, Kadi F (2008). Skeletal muscle telomere length is not impaired in healthy physically active old women and men. *Muscle Nerve* 37: 467-472.
25. Zhu H, Wang X, Gutin B, Davis CL, Keeton D, et al. (2011). Leukocyte telomere length in healthy Caucasian and African-American adolescents: relationships with race, sex, adiposity, adipokines, and physical activity. *J Pediatr* 158: 215-220.
26. Ludlow AT, Roth SM (2011). Physical activity and telomere biology: Exploring the link with aging-related disease prevention. *J Aging Res* 2011: 790378.
27. Kadi F, Ponsot E (2010). The biology of satellite cells and telomeres in human skeletal muscle: effects of aging and physical activity. *Scand J Med Sci Sports* 20: 39-48.
28. Walters SJ (2009). Consultants' forum: should post hoc sample size calculations be done? *Pharm Stat* 8: 163-169.
29. Lund TC, Grange RW, Lowe DA (2007). Telomere shortening in diaphragm and tibialis anterior muscles of aged mdx mice. *Muscle Nerve* 36: 387-390.
30. Ahmad S, Heraclides A, Sun Q, Elgzyri T, Rönn T, et al. (2012). Telomere length in blood and skeletal muscle in relation to measures of glycaemia and insulinaemia. *Diabet Med*: e377-e381. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03737.x.
31. Brønstad E, Rognmo O, Tjonna AE, Dedichen HH, Kirkeby-Garstad I, et al. (2012). High intensity knee extensor training restores skeletal muscle function in COPD patients. *Eur Respir J* 40: 1130-1136.
32. Gjelstad IM, Haugen F, Gulseth HL, Norheim F, Jans A, et al. (2012). Expression of perilipins in human skeletal muscle in vitro and in vivo in relation to diet, exercise and energy balance. *Arch Physiol Biochem* 118: 22-30.

## Cita Original

Østhus IBØ, Sgura A, Berardinelli F, Alsnes IV, Brønstad E, Rehn T, et al. (2012) Telomere Length and Long-Term Endurance Exercise: Does Exercise Training Affect Biological Age? A Pilot Study. *PLoS ONE* 7(12): e52769. doi:10.1371/journal.pone.0052769 Editor: Alejandro Lucia, Universidad Europea de Madrid, Spain Received: June 19, 2012; Accepted: November 21, 2012; Published: December 26, 2012.