



**Universidad
Europea** VALENCIA

GRADO EN PSICOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL Y LOS TELÓMeros

Presentado por: Elena Natividad Obono Micha
Director: Jesús David Lorente

Curso: 2023/2024
Convocatoria: Ordinaria

ÍNDICE

Abreviaturas	
Resumen.....	1
1. Introducción.....	3
1.1. Justificación.....	3
1.2. Marco teórico.....	5
1.3. Factores que interfieren.....	9
1.3.1. Estrés oxidativo y acortamiento de los telómeros.....	9
1.3.2. Inflamación y dinámica de los telómeros.....	10
1.3.3. Disfunción mitocondrial e integridad telomérica.....	11
1.4. Hipótesis.....	13
2. Objetivos.....	13
2.1. Objetivo general.....	13
2.2. Objetivos específicos.....	13
3. Metodología.....	13
3.1. Estrategia de búsqueda.....	13
3.2. Selección y características de la muestra.....	14
3.2.1. Criterios de inclusión de los estudios.....	14
3.2.2. Criterios de exclusión de los estudios.....	14
4. Resultados.....	15
4.1. Selección de los estudios.....	15
4.2. Características de los estudios.....	15
5. Discusión.....	24
5.1. Interpretación de los resultados.....	26
5.2. Implicaciones clínicas.....	30
5.3. Limitaciones.....	31
6. Bibliografía.....	32

ABREVIATURAS

TCA: Trastorno por Consumo de Alcohol.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

WOS: Web of science.

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

RNA/ARN: Ácido ribonucleico.

GGT: gamma-glutamyl transferasa.

NER: Reparación por Escisión de Nucleótidos.

BER: Reparación de Bases de ADN.

ATP: Adenosín Trifosfato.

PARP-1: Poli ADP-Ribosa Polimerasa 1.

APE1: Endonucleasa IV Apurínica/ Apirimídica.

MitoQ: Mitotempo.

CoQ10: Coenzima Q10.

MDA: Malondialdehído.

8-oxo-dG: 8-Oxo-2'-deoxiguanosina.

IL-6: Interleucina 6.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa.

IL-1 β : Interleucina 1 beta.

ETC: Cadena de Transporte de Electrones.

CRP: Proteína C Reactiva.

MEOS: Sistema microsomal de oxidación de etanol.

ATM: Ataxia telangiectasia mutada.

SNC: Sistema nervioso central.

GGG: Triple guanina.

SASP: Fenotipo secretor asociado a la senescencia celular.

CRH: corticotropina.

ACTH: Adrenocorticotrópica.

ADH: Alcohol deshidrogenasa.

ALDH: Aldehído deshidrogenasa.

ALDH2: Aldehído deshidrogenasa 2.

ADH1B: Alcohol deshidrogenasa 1B.

SNP: Polimorfos de un solo nucleótido.

RESUMEN

Introducción: En la actualidad, el trastorno por consumo de alcohol (TCA) implica un desafío importante y significativo para la salud pública en muchas partes del mundo. En España, la prevalencia y los efectos asociados a este trastorno continúan siendo motivo de preocupación y así como en otras sociedades, se siguen buscando soluciones para seguir avanzando en la prevención y tratamiento del trastorno. Por otra parte, los telómeros, que son estructuras protectoras en los extremos de los cromosomas, han surgido como un área de interés para comprender los efectos del alcohol en el cuerpo, ya que se han posicionado como marcadores biológicos del envejecimiento celular. Por ello, surge la necesidad de investigar la relación entre el TCA y la longitud de los telómeros, ya que esto podría arrojar luz sobre los mecanismos biológicos que subyacen a los efectos nocivos del alcohol en la salud.

Objetivo: Investigar la evidencia disponible sobre la relación del TCA y su efecto en la longitud de los telómeros.

Métodos: Se han utilizado métodos de búsqueda aplicando criterios PRISMA para la selección de estudios. La búsqueda de literatura se llevó a cabo en Scopus, PubMed, Medline y WoS.

Resultados: Se han evaluado 21 artículos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Conclusión: Existe asociación entre el TCA y el acortamiento de los telómeros. Distintos mecanismos biológicos influyen en esta relación. Aun así, los resultados son heterogéneos en cuanto al papel principal del TCA y/o consumo de alcohol en este acortamiento.

Palabras clave: Telómeros, alcohol, TCA, consumo de alcohol, longitud de los telómeros.

ABSTRACT

Introduction: Currently, alcohol use disorder (AUD) represents an important and significant challenge to public health in many parts of the world. In Spain, the prevalence and effects associated with this disorder continue to be a cause for concern and, as in other societies, solutions continue to be sought to continue advancing in the prevention and treatment of the disorder. On the other hand, telomeres, which are protective structures at the ends of chromosomes, have emerged as an area of interest to understand the effects of alcohol on the body, since they have been positioned as biological markers of cellular aging. Therefore, there is a need to investigate the relationship between AUD and telomere length, as this could shed light on the biological mechanisms underlying the harmful effects of alcohol on health.

Objective: To investigate the available evidence on the relationship between AUD and its effect on telomere length.

Methods: Search methods were used applying PRISMA criteria for the selection of studies. The literature search was carried out in Scopus, PubMed, Medline and WoS.

Results: 21 articles have been evaluated after applying the inclusion and exclusion criteria.

Conclusion: There is an association between AUD and telomere shortening. Different biological mechanism influence in this relationship. Even so, the results are heterogeneous regarding the main role of AUD and/or alcohol consumption in this shortening.

Keywords: Telomeres, alcohol, TCA, alcohol consumption, telomere length.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN

El trastorno por consumo de alcohol (TCA) es una enfermedad crónica y progresiva que se caracteriza por un consumo excesivo y compulsivo de alcohol que genera consecuencias negativas en la salud física, mental, social y laboral de la persona afectada (American Psychiatric Association, 2013, p. 259). El TCA se considera un problema de salud pública, ya que en los últimos años ha sido responsable de casi 3 millones de muertes al año, conformando así un 5,3% de las defunciones anuales (Organización mundial de la salud (OMS), 2022). Este trastorno forma parte de los trastornos psiquiátricos más comunes (Witkiewitz et al., 2019) y, a su vez, está asociado con diversas lesiones y es causante de más de 200 enfermedades y trastornos (OMS, 2022). Además de las consecuencias para la salud mental y física, este trastorno trae consigo consecuencias a nivel social y económico que afectan a la sociedad (OMS, 2022).

El consumo excesivo del alcohol tiene un papel importante en la muerte prematura de las personas consumidoras, pues según la OMS provoca la defunción y discapacidad de personas entre los 20 a 39 años con un porcentaje del 13,5% (OMS, 2022). Al conocer estos datos ha surgido un interés por conocer los mecanismos biológicos que hay tras estas muertes prematuras proporcionando así una comprensión más completa de los impactos de esta afección en la salud integral de las personas.

Por otra parte, en los últimos años se ha observado un creciente interés en el estudio de los telómeros, unas estructuras protectoras que se encuentran en los extremos de los cromosomas. Estas estructuras se encargan de proporcionar integridad a la estructura cromosómica, cuya longitud disminuye naturalmente durante el envejecimiento cronológico (Zillich et al., 2023). Aunque no se han obtenido resultados concluyentes sobre la relación entre TCA y los telómeros, en diferentes estudios se ha observado un acortamiento de los telómeros en personas con este trastorno en comparación con personas que no lo padecen (Zillich et al., 2023; Yamaki et al., 2019). Es importante señalar que el TCA implica mecanismos biológicos subyacentes que tienen efectos significativos en la salud. Este trastorno provoca diferentes cambios en el sistema nervioso central (SNC), afecta a los sistemas de neurotransmisores del cerebro, incluyendo el sistema gabaérgico, el glutamatérgico y el sistema dopaminérgico, este último está vinculado con el sistema de recompensa (Sey et al., 2022). Además, el acetaldehído, producto principal del metabolismo del alcohol, tiene efectos nocivos sobre el hígado y el corazón, entre otros (Sey et al., 2022). Asimismo, el consumo de alcohol está relacionado con el estrés oxidativo, con las alteraciones hormonales y con cambios en la materia blanca del cerebro, lo cual puede resultar en déficits cognitivos (Egervari et al., 2021). Sin embargo, es necesario profundizar en la comprensión de la relación entre los telómeros y el TCA, ya que su posible relación puede arrojar luz en como el TCA afecta al envejecimiento celular, y en consecuencia ser un factor que reduce la longevidad.

Además de su papel protector de los cromosomas, los telómeros son importantes en la regulación del ciclo celular y la replicación del ADN (Llorente et al., 2022). Se ha sugerido que el acortamiento de los telómeros está asociado con el envejecimiento celular y diversas enfermedades relacionadas con la edad, asimismo, se ha observado la relación entre el consumo de alcohol y los trastornos neurodegenerativos en el caso de la enfermedad de Alzheimer, ya que una mayor exposición al alcohol aumenta déficits relacionados con la enfermedad ya mencionada (Sey et al., 2022; Jung et al., 2022). Esto sugiere que los telómeros podrían servir como biomarcadores de la salud celular y el envejecimiento, y que podrían proporcionar información importante sobre su impacto en la salud en general (Yamaki et al., 2019).

Un consumo excesivo de alcohol puede influir en la longitud de los telómeros, acortándolos mediante diversos mecanismos. Por ejemplo, el consumo de alcohol produce lo que se conoce como estrés oxidativo, que a través de las especies reactivas de oxígeno (ROS) ejerce efectos negativos sobre el ADN. Además del estrés oxidativo, la inflamación crónica y el acetaldehído, derivados del consumo de alcohol, también pueden aumentar los efectos negativos que producen daño celular y la aceleración del envejecimiento celular (Jung et al., 2022; Zillich et al., 2023). Así, la reducción de los telómeros puede derivar en un estado de senescencia celular, lo cual llevará al deterioro de tejidos y órganos (Zillich et al., 2023). El estudio de los telómeros puede proporcionar información valiosa sobre el impacto que el consumo excesivo de alcohol puede tener en el cuerpo humano, esto incluye su asociación con la muerte prematura de las personas afectadas por este trastorno y el incremento del riesgo a padecer otras enfermedades. Por ello, surge la necesidad de clarificar esta posible relación.

Por otro lado, se ha establecido una relación entre la longitud de los telómeros, el estrés y la depresión (Alexopoulos., 2019). Como se mencionó, un excesivo consumo de alcohol provoca estrés oxidativo y daño celular, lo cuál se relaciona con el acortamiento en la longitud de los telómeros, pero también, con el aumento del riesgo a padecer trastornos como la depresión y la ansiedad (Vyas et al., 2020). La depresión y la ansiedad son comunes en el TCA (Grant et al., 2015). Adicionalmente, se ha relacionado el estrés con la ansiedad en los trastornos por uso de sustancias (Corbin et al., 2013).

Debido a los datos anteriormente mostrados, en esta revisión se investigan los aspectos generales inherentes a la implicación del TCA en relación con las posibles alteraciones teloméricas, a saber, sus efectos, sus principales características, mecanismos e implicaciones. Pero, sobre todo, nos centramos en dilucidar si la longitud de los telómeros se ve afectada por el consumo excesivo de alcohol y/o por la presencia TCA.

Aunque técnicamente no son sinónimos, los términos TCA y consumo excesivo de alcohol se utilizan ambos en este documento. Ambos hacen referencia a un patrón de consumo que

conduce a daños en la salud física, mental y social de las personas. El TCA es un diagnóstico definido por criterios y el consumo excesivo de alcohol hace referencia a la ingesta de cantidades altas que sobrepasan lo que se considera consumo moderado (Centers for Disease Control and Prevention, 2022; American Psychiatric Association, 2013, p. 259).

1.2. MARCO TEÓRICO

El TCA se define como un patrón problemático de consumo de alcohol que conlleva malestar o deterioro clínicamente significativo, que se expresa durante un periodo de 12 meses con al menos dos de los siguientes criterios: El consumo de alcohol en cantidades mayores o durante un período de tiempo más prolongado de lo que se pretendía inicialmente; el deseo persistente o los esfuerzos infructuosos para reducir o controlar el consumo de alcohol; una gran cantidad de tiempo dedicado a actividades relacionadas con el alcohol, como adquirirlo, consumirlo o recuperarse de sus efectos; deseo intenso o ansias de alcohol; el consumo recurrente de alcohol que hace que no se haga frente al cumplimiento de obligaciones importantes. Dependiendo del número de criterios que cumpla la persona afectada, este trastorno se clasifica en tres grados de severidad: leve, moderado y grave (American Psychiatric Association, 2013, p. 259).

El TCA se ha identificado como un problema de salud mundial que afecta a diversos aspectos de la salud, abarcando condiciones biológicas, psicológicas y sociales (Topiwala et al., 2022). Entre los aspectos psicológicos se destacan fallos en el sistema periférico que se encarga de la coordinación del estrés, emociones y los sistemas de recompensa (Barros y Sinha, 2020). También, se relaciona con cambios en el humor, ya que al afectar a los neurotransmisores se provocan cambios en el estado de ánimo como irritabilidad, euforia, entre otros (Koob y Volkov, 2016). Asimismo, se asocia el TCA con problemas cognitivos que pueden dar lugar a dificultades en el aprendizaje (Barros y Sinha, 2020). Adicionalmente a esto, se ha encontrado que existen otras posibles consecuencias del TCA. Estas consecuencias son los trastornos psicóticos, dado que se ha relacionado al TCA con trastornos como la esquizofrenia, acompañado de síntomas como alucinaciones y delirios (Archibald et al., 2019). Y también, se ha relacionado con problemas cardiovasculares, hepáticos y neurológicos a largo plazo (Rehm & Shield, 2019). Sin embargo, su impacto va más allá de aquellos individuos que cumplen con los criterios diagnósticos del TCA, ya que se asocia con un mayor riesgo de accidentes de tráfico, tasas más altas de criminalidad, violencia doméstica y problemas laborales, entre otras consecuencias (Witkiewitz et al., 2019).

La investigación sugiere que el consumo excesivo de alcohol está asociado con la inestabilidad genómica y alteraciones celulares, como el acortamiento de los telómeros, la disfunción mitocondrial y disfunciones en el sistema antioxidante. Esta relación se ha considerado bidireccional, con estudios adicionales destacando la relación entre el acortamiento

de los telómeros y factores como el estrés (Moraes et al., 2023). Esto quiere decir que no solo el abuso de alcohol puede causar alteraciones genéticas y celulares, sino que las alteraciones pueden también influir en el comportamiento de consumo de alcohol (Corbin et al., 2013). El estrés, que es tanto una consecuencia del consumo excesivo de alcohol como un factor de riesgo en el desarrollo del TCA, puede causar el acortamiento de los telómeros a través de la producción excesiva de ROS que causan estrés oxidativo (Jung et al., 2022). Este estrés oxidativo puede dañar el ADN, las proteínas y los lípidos celulares, lo que provoca la disfunción mitocondrial y el agotamiento de los sistemas antioxidantes del cuerpo (Jung et al., 2022).

El TCA no solo afecta a la esperanza de vida de las personas, sino que también se relaciona con un envejecimiento prematuro y una mayor vulnerabilidad a diversas enfermedades, con estudios que sugieren una disminución de hasta 24 a 28 años en varios países escandinavos (Jung et al., 2023; Zillich, 2023). Aunque las interrelaciones entre el estrés, el TCA y el envejecimiento prematuro aún no se comprenden completamente, se reconoce que el TCA en sí mismo es un factor de envejecimiento prematuro (Bijnens et al., 2021). Por lo tanto, la relación del TCA con el acortamiento de los telómeros puede ser una de las posibles conexiones entre esta relación.

La relación entre el TCA y el acortamiento de los telómeros se ha asociado a diferentes procesos que se llevan a cabo a nivel celular. En primer lugar, los telómeros se ven afectados por factores genéticos, ambientales y del estilo de vida, incluido el consumo de alcohol (Jung et al., 2022). El TCA o consumo excesivo de alcohol, como parte de estos factores, influye en los telómeros, como sugieren estudios recientes (Jung et al., 2022). Lo que ocurre con el alcohol es que causa estrés oxidativo, inflamación y disfunción mitocondrial, lo que inevitablemente aumenta la atrición de los telómeros, que es el proceso natural por el que los telómeros se acortan gradualmente con cada ciclo de replicación celular (Huda et al., 2022). En el caso de estrés oxidativo se produce debido a que el alcohol genera ROS que, en exceso y en ausencia de antioxidantes suficientes, puede dañar las células, causando alteraciones en el ADN (Daenen et al., 2018; Huda et al., 2022). Por otro lado, la inflamación crónica se produce por una respuesta inadecuada del sistema inmune que provoca que las citoquinas inflamatorias puedan promover daño celular, y, en consecuencia, acelerar el desgaste de los telómeros (Lin, et al., 2021). Y por último, la disfunción mitocondrial se produce debido a que el alcohol puede alterar la función de las mitocondrias, que son esenciales para la producción de energía, reduciendo la eficiencia energética y aumentando la producción de ROS (Opstad et al., 2020). Por lo tanto, todos estos procesos parecen estar interconectados, produciendo un feedback positivo entre ellos.

Existe un mecanismo que implica que se produzcan los procesos mencionados anteriormente. Este mecanismo es por el cual el cuerpo descompone y elimina el alcohol consumido y se conoce como metabolismo del alcohol. En este proceso el alcohol se convierte en sustancias químicas menos dañinas que el cuerpo puede eliminar (Carmona, 2008). Primero

el alcohol se absorbe en el tracto gastrointestinal y luego es procesado por el hígado, donde se oxida a acetaldehído, un compuesto que puede unirse al ADN y al ARN, resultando perjudicial (Edenberg y McClintick, 2018). Este acetaldehído es rápidamente convertido en acetato por la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH), particularmente a través de su isoenzima aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2). Las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y ALDH tienen un rol esencial en este proceso y afectan al consumo de alcohol y al riesgo de desarrollar TCA (Egervari et al., 2021). Las variantes genéticas más importantes se encuentran en la isoenzima ADH1B del alcohol deshidrogenasa y en el ALDH2, ambas implicadas en el metabolismo del alcohol (Egervari et al., 2021). Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) han mostrado estar asociados con el TCA en un metaanálisis con individuos europeos (Mielenz et al., 2018). Además, la exposición al alcohol afecta la regulación epigenética disminuyendo la acetilación y aumentando la metilación de las histonas en la amígdala, una zona del cerebro esencial para el manejo de las emociones y la memoria. Este impacto en la amígdala puede afectar a los estados emocionales de las personas con TCA (Jin et al., 2021). Estos ajustes epigenéticos son capaces de modificar la expresión de genes fundamentales para la neuroplasticidad y la respuesta al estrés, elevando así la probabilidad de desarrollar TCA (Jin et al., 2021; Mielenz et al., 2017). Tanto la inestabilidad genómica como los trastornos relacionados con el acortamiento de los telómeros se han asociado con el consumo excesivo de alcohol (Ewertosa et al., 2015; Tapia-Rojas, 2017).

En el proceso de descomposición del alcohol se conocen diferentes metabolitos que son productos químicos resultantes de la misma, entre estos metabolitos se encuentran, el acetaldehído, el acetato, las fosfatidiletanolaminas y especies de acetaldehído proteína conjugadas (Cederbaum, 2012). Estos metabolitos pueden tener diversos efectos sobre el cuerpo y su acumulación puede contribuir al aumento de los efectos negativos del TCA (Hyun et al., 2021). En particular con el acetaldehído, el efecto del consumo excesivo de alcohol en la salud también se manifiesta en la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, como el cáncer, la hipertensión y la atrofia cerebral (Yamaki et al., 2019). El acetaldehído, se ha asociado con efectos cancerígenos y contribuye al envejecimiento celular en bebedores crónicos (Yamaki et al., 2019). Se especula que la acumulación de acetaldehído puede causar un acortamiento de los telómeros porque induce estrés oxidativo, inflamación y, además, es genotóxico, ya que tiene la capacidad de causar daños al material genético mediante mutaciones y alteraciones cromosómicas (Yamaki et al., 2019). Levstek et al. 2020 argumentaron que, en lugar del alcohol en sí, el acetaldehído, después de su oxidación por el alcohol deshidrogenasa, es responsable del acortamiento de la longitud telomérica. En conjunto, el consumo de alcohol ejerce una presión significativa sobre los sistemas biológicos y cognitivos, lo que resulta en cambios consistentes de deterioro neurocognitivo (Tannous et al., 2019). Además, se ha observado que la senescencia celular y las enfermedades relacionadas con la edad están conectadas con telómeros más cortos (Ningarhari et al., 2021).

Además de llevar al organismo a procesos como el estrés oxidativo y la inflamación, El metabolismo del alcohol conduce a disfunción mitocondrial, reduciendo la producción de energía y aumentando las ROS. Estas ROS afectan directamente al ADN telomérico, induciendo la atrición de los telómeros y reduciendo la estabilidad genómica (Moreno et al., 2023). Además, la disfunción mitocondrial inhibe la reparación del ADN, aumentando la degradación de los telómeros (Schneider et al., 2022). Aida et al. (2020) encontraron que el consumo crónico de alcohol está relacionado con distintas alteraciones teloméricas, entre las cuales nos encontramos con fusiones (que surgen como último esfuerzo por proteger los cromosomas cuando los telómeros se han visto lo suficientemente afectados por el envejecimiento y rotura), deleciones (pérdidas de segmento de un cromosoma) y con la fragilidad en los telómeros (que hace referencia a la susceptibilidad al daño y la disfunción), estas alteraciones afectan a la función celular y pueden inducir a patologías como cáncer y problemas neurológicos relacionados con el alcohol, como se mencionó anteriormente (Shin et al., 2021).

Además del efecto directo que el alcohol y sus metabolitos ejercen sobre la longitud de los telómeros, el consumo de alcohol puede afectar indirectamente a dichos procesos teloméricos debido a su asociación con el trastorno de ansiedad y el estado de ánimo, que a su vez promueven el estrés oxidativo y la inflamación (Rentscher et al., 2020; Jung et al., 2023). Se ha observado que la actividad reducida del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) es una característica del TCA y puede estar relacionada con diversas alteraciones en personas con TCA (Georgakouli et al., 2022). El estrés crónico asociado a la depresión puede activar el eje HPA, lo que resulta en una elevación del aumento de producción de glucocorticoides. Este aumento, a su vez, incrementa las citoquinas inflamatorias, llevando así a un aumento de las disfunciones celulares. Esto se debe a que estas citoquinas desencadenan procesos de inflamación y estrés oxidativo, los cuales aceleran el acortamiento de la longitud de los telómeros (Warriach et al., 2022; Mllivojevic et al., 2022). El impacto directo del consumo de alcohol altera el eje HPA y su relación con el trastorno de ansiedad y depresión, ya que altera la liberación de hormonas como la corticotropina (CRH) y la adrenocorticotrópica (ACTH), lo que resulta en una producción alterada de cortisol y puede afectar al mecanismo de retroalimentación negativa que mantiene en equilibrio los niveles de cortisol, la hormona del estrés (Jung et al., 2023; Ng et al., 2022).

Por todo lo anteriormente mencionado, la detección temprana de la longitud de los telómeros puede ser útil para diagnosticar y tratar el TCA (Ng et al., 2022). Además, los tratamientos antioxidantes y los cambios en el estilo de vida pueden ayudar a reducir el acortamiento de los telómeros inducido por el alcohol, lo que podría retrasar el envejecimiento celular y reducir las enfermedades relacionadas con la edad en pacientes con TCA (Ng et al., 2022).

1.3. FACTORES QUE INTERFIEREN

1.3.1. ESTRÉS OXIDATIVO Y ACORTAMIENTO DE LOS TELÓMEROS

El estrés oxidativo se considera la teoría más popular sobre los daños que ejerce el alcohol en el cuerpo humano (Levstek et al., 2020). Los telómeros tienen un alto contenido de guanina, lo que los hace más susceptibles a las ROS que pueden causar mutaciones y roturas de una sola cadena de ADN. Los telómeros, son extremadamente susceptibles al daño por estrés oxidativo (Yamaki et al., 2019). Debido a la replicación del ADN, los telómeros se acortan, ya que esto puede causar escisión en la secuencia de poliguanosinas en la región telomérica (Yamaki et al., 2019). El daño específico al ADN en la triple guanina (GGG) puede contribuir significativamente al aumento de la tasa de acortamiento de los telómeros durante la división, lo que puede afectar el envejecimiento y las enfermedades crónicas (Yamaki et al., 2019). De esta manera, la acumulación de daño en el ADN junto con el problema de la replicación incompleta puede causar una pérdida de la secuencia del ADN y acelerar el acortamiento de los telómeros (Levstek et al., 2020).

La oxidación del acetaldehído, derivado del metabolismo del alcohol, produce ROS, las cuales oxidan el ADN, las proteínas, los lípidos y otras macromoléculas celulares. Es fundamental destacar que el ADN telomérico, por su alto contenido de guanina, es especialmente vulnerable a esta oxidación, lo que puede acelerar el proceso de envejecimiento celular (Ningarhari et al., 2021). Los daños inducidos por ROS, como el 8-Oxo-2'-deoxiguanosina (8-oxo-dG) y las roturas de cadena sencilla, aceleran la reducción de la longitud de los telómeros (Ningarhari et al., 2021). El uso excesivo de alcohol también incrementa el daño al ADN y aumenta el estrés oxidativo en el cerebro, el hígado y los leucocitos sanguíneos (Navarro-Mateu et al., 2021). El TCA aumenta la producción del Malondialdehído (MDA) y el 8-oxo-dG. El MDA es un producto de la peroxidación lipídica que se utiliza como biomarcador de estrés oxidativo y el 8-oxo-dG es la base de ADN dañada que puede ser producida por el estrés oxidativo y, puede llevar a mutaciones genéticas (Ng, et al., 2022). Ng, et al. (2022) encontraron que los pacientes con TCA tienen niveles elevados de MDA y 8-oxoG, que dañan el ADN telomérico. Esta inflamación, junto con el daño al ADN y la senescencia celular, acelera aún más el acortamiento de los telómeros en pacientes con TCA (Panchenko et al., 2022).

El estrés oxidativo resulta del desequilibrio entre la defensa antioxidante y la producción de ROS. La cadena de transporte de electrones (ETC), el sistema microsomal de oxidación de etanol (MEOS) y la oxidación del etanol mediada por enzimas del citocromo producen ROS durante el metabolismo del alcohol. Esta producción excesiva de ROS se ha relacionado con el daño del ADN y el aumento del estrés oxidativo en el cerebro, el hígado y los leucocitos sanguíneos (Jung, et al., 2023).

Además de causar daños en el ADN y en el ADN telomérico, el estrés oxidativo afecta a otros componentes celulares como proteínas, lípidos de las membranas celulares y mitocondrias (Li et al., 2021). La producción de ROS inducida por el alcohol empeora la atrición de los telómeros al activar la respuesta al daño del ADN dependiente de Ataxia telangiectasia mutada (ATM). El ATM es un gen que codifica proteínas que son clave en la detección y respuesta al daño del ADN, contribuyendo a mantener la integridad del genoma y prevenir la proliferación de células dañadas, y la senescencia celular (Kemp y Ferraro, 2021).

A pesar de que se ha demostrado que el estrés oxidativo puede causar rotura de la doble cadena del ADN, su mayor afectación ocurre cuando esta se separa durante el proceso de replicación, causando un desgaste de los telómeros (Levstek et al., 2020). El acortamiento de los telómeros y la senescencia replicativa son el resultado de la inflamación crónica, que promueve el recambio celular general (Levstek et al., 2020).

En conclusión, el estrés oxidativo se produce cuando las ROS superan las defensas antioxidantes naturales de la célula. Este desequilibrio afecta a lípidos, proteínas y ADN, así como a los telómeros. La pérdida de la integridad telomérica se acelera como resultado de esta afectación, lo cual puede provocar la senescencia celular y contribuir al desarrollo de patologías relacionadas con el envejecimiento.

1.3.2. INFLAMACIÓN Y DINÁMICA DE LOS TELÓMEROS

La inflamación crónica debida al consumo de alcohol contribuye al proceso de envejecimiento y al daño en los telómeros. Asimismo, influye en el desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad (Nassour et al., 2024). Se ha demostrado que la disfunción de los telómeros influye en envejecimiento celular y al desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas como la pancreatitis y la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. Se dice que los productos celulares derivados de los telómeros son un factor clave en la inflamación, aunque las causas exactas de la inflamación todavía no se conocen completamente (Nassour et al., 2024).

Investigaciones recientes indican que los patrones moleculares relacionados con los telómeros podrían ser la principal causa de la inflamación (Lin et al., 2021). La senescencia replicativa y el fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), caracterizado por la secreción de citoquinas proinflamatorias, se producen como resultado de la desprotección de los telómeros (Lin et al., 2021). Las citoquinas son secretadas por células del sistema inmunitario y son necesarias para iniciar y mantener la respuesta inflamatoria (Lin et al., 2021). Además, se necesitan para la protección del cuerpo frente a infecciones y para la reparación de tejidos alterados (Warriach et al., 2022).

Debido a que el alcohol causa daño en los tejidos y translocación microbiana, se generan respuestas inmunitarias innatas y la producción de las citoquinas proinflamatorias como IL-6 (Interleucina - 6), TNF- α (Factores de necrosis tumoral alfa) e IL-1 β (interleucina- 1 beta) (Warriach et al., 2022; Huda et al., 2022). En el TCA, estas citoquinas causan senescencia celular, acortamiento de los telómeros e inflamación crónica de bajo grado (Huda, et al., 2022). También, pueden desencadenar crisis replicativas que provocan una respuesta inflamatoria diferente a la asociada con la senescencia, que es el proceso de envejecimiento natural de las células, implicando así daño tisular y respuestas autoinmunes donde el sistema inmunitario empieza a atacar por error a las células y tejidos propios del cuerpo (Nassour et al., 2024). Varias vías permiten que las citoquinas inflamatorias afecten e impacten directamente en la dinámica de los telómeros. IL-6 y TNF- α inducen el arresto del ciclo celular y la senescencia replicativa a través de inhibidores de la telomerasa (Vyas, et al. 2021; Tang, et al. 2023).

Varios estudios han vinculado la inflamación de los pacientes con TCA con el acortamiento de los telómeros (Huda et al., 2022). Esto se debe a que las personas con inflamación crónica experimentan atrición de los telómeros con correlación negativa entre la longitud de los telómeros de los leucocitos y los niveles plasmáticos de IL-6 y TNF- α (Lin et al., 2021).

En resumen, la inflamación crónica es otra consecuencia dañina del consumo excesivo de alcohol. Esta respuesta inmunitaria prolongada está mediada por la liberación persistente de citoquinas proinflamatorias, lo que perpetúa un estado de alerta en el organismo. La inflamación continua tiene un impacto negativo en los telómeros, provocando así que se acelere su acortamiento y se produzcan procesos patológicos como la fibrosis y el deterioro funcional de los órganos, pudiendo conducir a enfermedades crónicas y al debilitamiento del sistema inmunológico.

1.3.3. DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL E INTEGRIDAD TELOMÉRICA

El consumo excesivo de alcohol también interviene en el funcionamiento mitocondrial causando disfunción. El proceso por el cual las células generan Adenosin trifosfato (ATP) es la fosforilación oxidativa y este proceso se ve reducido por el consumo de alcohol (Schneider et al., 2022). La reducción implica que se reduzca la capacidad mitocondrial de producir ATP, lo cual resulta en la reducción de disponibilidad de energía celular. El ATP es una molécula que las células utilizan como fuente primaria de energía y es esencial para numerosas funciones celulares como la síntesis de proteínas y la transmisión de señales nerviosas, ente otras (Siggins et al., 2023). Esta reducción produce que se aumente la producción de ROS. Generalmente, las mitocondrias producen ROS, pero los sistemas antioxidantes las neutralizan. Sin embargo, el consumo de alcohol altera el equilibrio aumentando estas ROS y reduciendo la capacidad antioxidante resultando así en estrés oxidativo (Siggins et al., 2023).

Según Schneider, et al. (2022), los ROS mitocondriales de los complejos I y III de la cadena de transporte de electrones dañan directamente el ADN telomérico y aumentan la atrición de estos. La disrupción de los telómeros y la inestabilidad genómica se producen debido a la disfunción mitocondrial inducida por el alcohol, esta inhibe la reparación por escisión de nucleótidos (NER) y la reparación de bases de ADN (BER) (Opstad et al., 2020). NER y BER son dos tipos de reparación del ADN, la NER es un mecanismo de reparación y se encarga de corregir daños en el ADN causados por agentes físicos o químicos. Durante la NER, se elimina una porción de ADN dañado y se sintetiza una nueva cadena. La BER, es otro mecanismo de reparación que se enfoca en corregir daños en bases individuales del ADN, como la oxidación de bases (Opstad et al., 2020). Durante la BER, la base dañada es eliminada por enzimas específicas, y luego se sintetiza una nueva base para reemplazarla. Asimismo, Aida, et al. (2020) encontraron que el uso crónico de alcohol inhibe las enzimas PARP-1 (Poli ADP-Ribosa polimerasa 1) y APE1 (Endonucleasa IV apurínica), aumentando el daño al ADN y el acortamiento de los telómeros. Mientras que APE1 es esencial para la reparación de sitios apurínicos o apirimidínicos, que son lugares en el ADN donde se han eliminado las bases, PARP-1 es esencial para la reparación del ADN, especialmente en la respuesta a roturas de cadena simples (Aida et al., 2020). La capacidad de la célula para reparar el ADN dañado disminuye con la inhibición de estas enzimas, lo que puede resultar en una acumulación de mutaciones y contribuir al acortamiento de los telómeros (Aida et al., 2020).

Más investigaciones vinculan el aumento de las ROS mitocondriales con la degradación de los telómeros inducida por el alcohol. Ningarhari, et al. (2021) descubrieron que MitoQ y MitoTEMPO, antioxidantes que se acumulan en las mitocondrias, para hacer frente al estrés oxidativo protegiendo a las células del daño oxidativo asociado y eliminando ROS, redujeron el acortamiento de los telómeros inducidos por el alcohol en hepatocitos y neuroblastomas. La suplementación en modelos animales de exposición crónica al alcohol con antioxidantes mitocondriales como la coenzima Q10 (CoQ10), que es fundamental en la producción de ATP y ácido alfa-lipoico redujo el daño al ADN y el acortamiento de los telómeros en órganos como el cerebro y el hígado (Le gal et al., 2021).

Así pues, el consumo prolongado de alcohol causa disfunción mitocondrial que está relacionado con el acortamiento y la desestabilización de los telómeros. La disfunción impide que se genere energía de manera eficiente lo que resulta en un exceso de producción de ROS y en menos soporte para la reparación del ADN. Esto no solo tiene un impacto negativo en la viabilidad celular y la función de los órganos, sino que también tiene un impacto directo en la estabilidad de los telómeros, lo que aumenta el riesgo de mutaciones genéticas. Por ello, la interrupción de la función mitocondrial es un factor crítico en el acelerado envejecimiento celular que experimentan las personas que padecen TCA.

1.4. HIPÓTESIS

- H1: Se espera que exista una correlación negativa entre el trastorno por consumo de alcohol y la longitud de los telómeros. Que puede resultar en una disminución de su estabilidad y función.

- H2: Se espera que aquellas personas con TCA muestren una disminución significativa en la longitud de sus telómeros en comparación con aquellos sin el trastorno.

- H3: Se espera encontrar evidencia que respalde que variables como la edad, el sexo, el consumo de tabaco y otros factores de estilo de vida pueden modular la relación entre el TCA y la longitud telomérica.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Investigar la evidencia científica disponible para determinar si existe asociación entre el trastorno por consumo de alcohol y la longitud de los telómeros.

2.2. Objetivos específicos

-Evaluar si el trastorno por consumo de alcohol está vinculado a la estabilidad de los telómeros, es decir, si hay una mayor incidencia de rupturas o alteraciones estructurales en los telómeros en individuos con TCA.

-Investigar los posibles mecanismos biológicos y celulares a través de los cuales el TCA puede influir en la longitud y la estabilidad de los telómeros.

-Examinar la influencia de variables mediadoras como la edad, el sexo, el consumo de tabaco, la dieta y la actividad física en la relación entre el TCA y la longitud telomérica.

3. METODOLOGÍA

3.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con la guía PRISMA (Yepes-Nuñez et al., 2021). Para la revisión sistemática se realizó una revisión de la literatura para obtener los datos disponibles sobre la relación del TCA y la longitud de los telómeros. Se realizó una investigación bibliográfica en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Web of science y Medline, para dar respuesta a la principal pregunta de investigación. Dentro de cada una de las bases de datos, se estableció como ecuación de búsqueda ((Alcohol OR AUD OR alcohol use disorders OR

alcoholism) AND (Telomere OR telomeric expression)). La última búsqueda se realizó el 19 de febrero de 2024.

Tras haber realizado la búsqueda se exportaron todas las referencias que se obtuvieron en formato CSV para poder trasladarlas a un archivo de Excel, con el fin de tener toda la información organizada. En estas hojas de Excel la información se dividió en autores, título, año de publicación y tipo de estudio. Se eliminaron aquellos artículos que estaban duplicados y aquellos que no cumplían con el objetivo de la revisión. Posteriormente, se leyeron los artículos que habían sido elegidos y se eliminaron aquellos que no eran aptos (**Figura 1**).

3.2. SELECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Para la búsqueda de los artículos seleccionados para realizar la revisión sistemática se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos relacionados con los objetivos de la presente revisión.
- Estudios descriptivos.
- Artículos en inglés.
- Artículos empíricos de revistas científicas.
- Acceso a texto completo.
- Artículos publicados en los últimos seis años (2018 – 2024).

3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE ESTUDIOS

Para la búsqueda de los artículos seleccionados para realizar la revisión sistemática se utilizaron los siguientes criterios de exclusión

- El periodo de tiempo de la publicación no era reciente (anterior al 2018).
- Artículos que no disponen del texto completo.
- Estudios que no presenten base científica.
- Estudios donde no esté descrita la metodología.
- Artículos duplicados.
- Revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones narrativas.
- Investigaciones llevadas a cabo en modelos animales.

4. RESULTADOS

4.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Tras llevar a cabo la búsqueda bibliográfica se obtuvieron, teniendo en cuenta únicamente los criterios de inclusión, un total de 646 publicaciones con el criterio texto completo. Una vez que se aplicaron todos los criterios de inclusión se recopilaron un total de 310 artículos, de los cuales 233 se eliminaron por no aplicar para una lectura profunda en base al título. 77 fueron elegidos para una lectura más profunda y 43 de esos estudios se eliminaron por estar duplicados. Además, 5 publicaciones se descartaron por ser revisiones sistemáticas y metaanálisis, 7 por no tener relación con el objetivo de la revisión y 1 por tratarse de un estudio en modelos animales. Por último, se seleccionaron 21 para llevar a cabo la actual revisión sistemática, y los documentos restantes fueron eliminados por no tratar el tema en cuestión (**Figura 1**).

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

En la **tabla 1** se hace una recopilación de los estudios que se han incluido en la revisión sistemática. Se incluyen en la tabla los objetivos de cada estudio, la población, el tipo de diseño, el instrumento de medición de TCA y telómeros, y, los resultados de cada estudio. De los 21 estudios, 4 son estudios longitudinales, 10 son transversales, 1 es un estudio cohorte retrospectivo, 2 son estudios cohorte prospectivos, 2 son experimentos de laboratorio, 1 es un estudio observacional con aleatorización mendeliana y 1 es un estudio observacional de casos y controles.

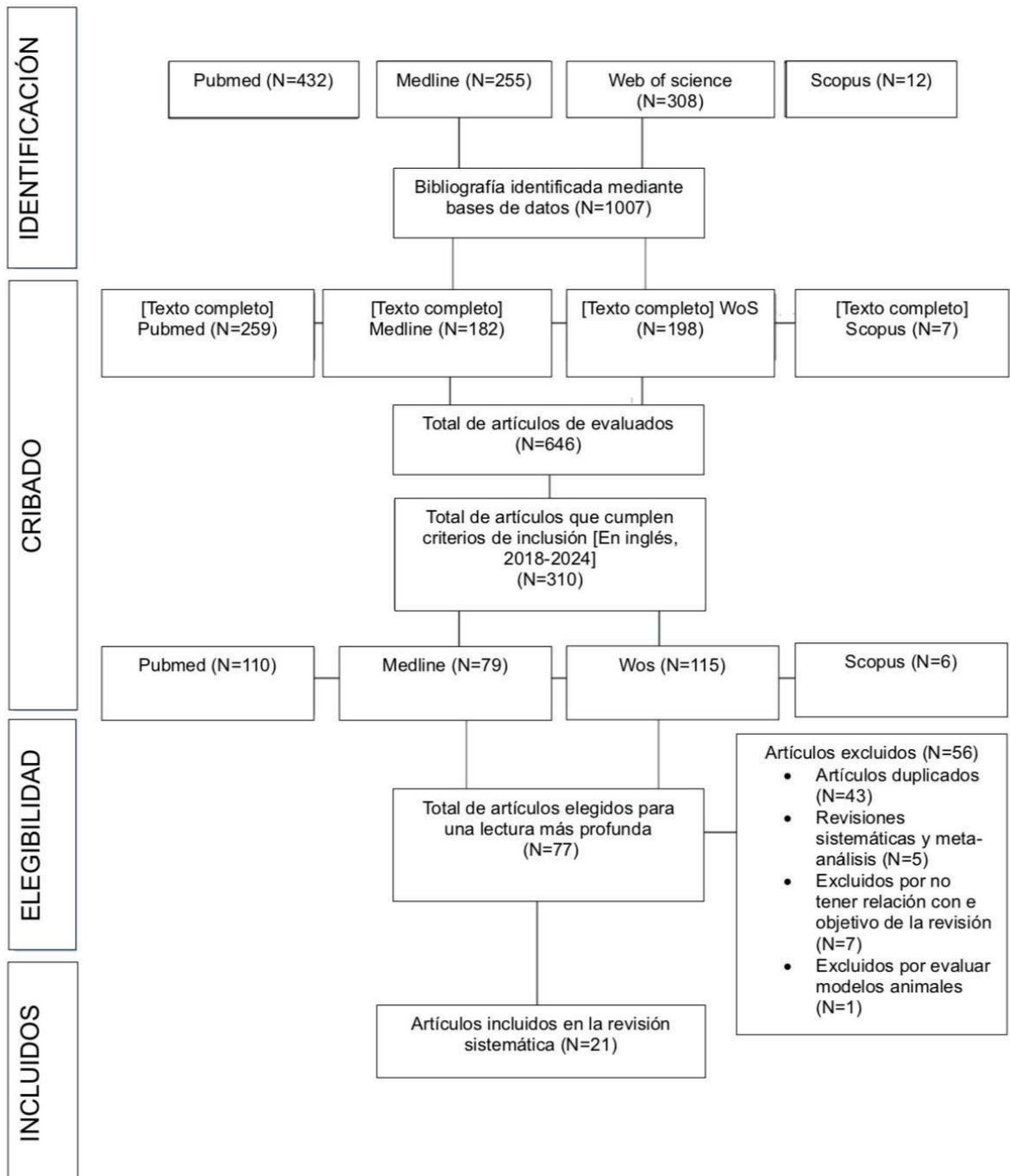


Figura 1. Diagrama de flujo.

Autor/Año	Título	Objetivo	Población	Muestra (Sexo)/Edad / Media	Diseño del estudio	Método de medición de Telómeros/ TCA	Resultados
Bellar et al., 2023	Peripheral blood mononuclear cell mitochondrial dysfunction in acute alcohol-associated hepatitis.	Investigar la relación entre el consumo crónico de alcohol y la disfunción mitocondrial en pacientes con hepatitis alcohólica aguda.	Pacientes hospitalizados y ambulatorios. Sujetos sanos y sujetos con consumo excesivo de alcohol.	N=123 (H=74; M=49) / - /41	Cohorte longitudinal	PCR / -	Existe una disfunción mitocondrial de las células mononucleares de sangre periférica en pacientes con hepatitis asociada al alcohol en comparación con controles.
Bijnens et al., 2021	Serum gamma-glutamyl transferase, a marker of alcohol intake, is associated with telomere length and cardiometabolic risk in young adulthood.	Investigar la asociación entre la gamma-glutamyl transferasa y la longitud telomérica.	Adultos gemelos.	N=211 (H=104; M=107) /18-30/ 22.8	transversal	PCR/ Cuestionario autoinformado	Existe una asociación entre niveles altos de GGT en la sangre y la existencia de telómeros mas cortos.
Bountziouka et al., 2022	Modifiable traits, healthy behaviours, and leukocyte telomere length: a population-based study in UK Biobank.	Investigar si la longitud telomérica puede verse modificada por los diferentes estilos de vida y las consecuencias clínicas asociadas.	Participantes del biobanco de UK.	N=422.797(H=195.177; M=227.620) / 40-69 /56.6	Cohorte retrospectivo	PCR/ Autoinforme	Los comportamientos no saludables, como el consumo de alcohol, entre otros, están relacionados con el acortamiento

De Carvalho et al., 2019	Effect of alcohol use disorder on cellular aging.	Abordar la asociación de los telómeros y el TCA. Asociando también, las conductas de consumo de alcohol.	Participantes del instituto nacional de abuso del alcohol.	N=260* (-) / - / 44	Observacional de casos y controles	PCR / Criterios del DSM-V	de la longitud telomérica. Sin embargo, estos factores solo explican una pequeña parte. El TCA se asoció a una longitud telomérica mas corta en comparación con pacientes sin TCA. Sin embargo, no encontraron relación entre los telómeros y el consumo de alcohol moderado.
Dixit et al., 2019	Alcohol consumption and leukocyte telomere length	Identificar la cantidad de consumo de alcohol asociado con el acortamiento en la longitud de los telómeros.	Pacientes de clínicas, hospitales y universidades de EE. UU.	N=2621*(-) / - / 67	Cohorte Prospectivo	Análisis de transferencia/ AUDIT-C y autoinforme.	No se encontró ninguna asociación lineal en el estudio de heart and soul, entre el consumo de alcohol y la longitud telomérica. Sin embargo, en el de CHS si.
Harpaz et al., 2018	The Effect of Ethanol on Telomere Dynamics and	Describir el efecto de concentraciones de etanol sobre la actividad de los	-	-	Experimental de laboratorio	PCR / prueba de laboratorio	Se observó el acortamiento de los telómeros después de semanas de

	Regulation in Human Cells.	telómeros y describir el mecanismo.				exposición al etanol. El acetaldehído provocó también acortamiento.	
Huda et al., 2022	Telomere length in patients with alcohol-associated liver disease: a brief report.	Investigar la relación entre la longitud de los telómeros y enfermedades como hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica.	Pacientes con hepatitis alcohólica sometidos a trasplante.	N=10(H=6; M=4) / - /40.8	Transversal	PCR/ -	Se encontró evidencia del acortamiento de la longitud telomérica en pacientes con enfermedad hepática asociada. Los cinco indicadores del envejecimiento tienen en cuenta los diferentes aspectos relacionados con el estilo de vida, la salud física y la mental.
Jansen et al., 2021	An integrative study of five biological clocks in somatic and mental health.	Examinar las correlaciones entre cinco indicadores del envejecimiento, entre ellos los telómeros y su relación con la salud física y mental.	Participantes del NESDA.	N=2936*(-) / 18-65 / 41	Cohorte longitudinal	PCR/ Test AUDIT-C	Existen aceleración en la reducción del ADNmTL en personas con TCA en comparación con controles sanos.
Jung et al., 2022	Alcohol use disorder is associated with DNA methylation-based shortening of telomere length and regulated by TESPA1: implications for aging.	Investigar la aceleración del acortamiento de la longitud telomérica en personas TCA y, además, investigar si hay biomarcadores asociados de TCA del telómero derivada de metilación (ADNmTL).	Individuos con TCA y controles sanos.	N=615(-) / - / -	Transversal	Metilación del ADN/ DSM-IV y DSM-V	Existen aceleración en la reducción del ADNmTL en personas con TCA en comparación con controles sanos.

Jung et al., 2023	Additive Effects of Stress and Alcohol Exposure on Accelerated Epigenetic Aging in Alcohol Use Disorder.	Comprender la interacción entre el estrés y el alcohol en el envejecimiento a través de biomarcadores epigenéticos.	Individuos con TCA y controles sanos.	N=317*(H=176; M=141) / - / 46.10	Cohorte longitudinal	Metilación del ADN/ -	Tanto el estrés como el TCA contribuyen a la aceleración del envejecimiento epigenético.
Liang et al., 2022	A new monocyte epigenetic clock reveals nonlinear effects of alcohol consumption on biological aging in three independent cohorts (N=2242).	Evaluar el efecto de diferentes niveles de consumo de alcohol sobre la edad epigenética de los monocitos.	Individuos con un consumo de alcohol ligero, moderado y alto e individuos con TCA.	N=1999(-) / - / 26.8M y 29.8H	Cohorte longitudinal	Metilación de ADN basada en monocitos / AUDIT- C	Se encontraron relaciones no lineales entre los monocitos y el consumo de alcohol. Un consumo elevado se ha asociado a un aumento en la edad epigenética.
Llorente et al., 2022	Genetic susceptibility to telomere shortening through the rs2293607 polymorphism is associated with a greater risk of alcohol use disorder.	Analizar la relación de los telómeros con el TCA y examinar asociaciones con variables genéticas.	Individuos con TCA y controles sanos.	N=308(H=308) / 54	Transversal	PCR/Entrevista sistemática	La longitud de los telómeros se redujo significativamente en pacientes con TCA en comparación con controles. Existen variantes genéticas asociadas a la longitud de lo

Moazzam et al., 2021	Analysis of telomere length variation and Shelterin complex subunit gene expression changes in ethanol-exposed human embryonic stem cells.	Investigar la influencia del etanol en la longitud telomérica y la expresión de seis genes reguladores de los telómeros.	-	N=36(-) / - / -	Experimento de laboratorio	PCR/ -	La longitud telomérica y la expresión de genes reguladores están mas influenciados por la duración de la exposición al etanol que por la concentración en si.	telómeros en TCA.
Ningarhari et al., 2021	Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target.	Dilucidar la implicación de la longitud telomérica durante la carcinogénesis hepática.	Pacientes con hepatocarcinoma.	N=1502(-) / - / 54.8	Transversal	PCR / -	El consumo excesivo de alcohol se asoció con una mayor reducción en la longitud de los telómeros y a su vez está asociada con la severidad de la carcinogénesis.	
Schneider et al., 2022	Association of Telomere Length With Risk of Disease and Mortality,	Determinar la asociación entre la longitud telomérica y la mortalidad/morbilidad.	Participantes del biobanco de UK	N=472.432 (-) / - / 57	Cohorte prospectivo	PCR/ CIE-10	Existe un aumento de la mortalidad y de varias enfermedades en individuos con	

Tannous et al., 2019	Measures of possible allostatic load in comorbid cocaine and alcohol use disorder: Brain white matter integrity, telomere length, and anti-saccade performance.	Identificar evidencia sobre el deterioro de marcadores como la longitud de los telómeros relacionado con el consumo de cocaína y el TCA.	Pacientes con TCA y pacientes sin el trastorno.	N=49/ - / 46.9	Transversal	PCR / Criterios del DSM-V	una longitud telomérica mas corta. La longitud telomérica fue menor en personas con TCA en comparación con personas sin TCA. Aunque, la diferencia no fue significativa.
Topiwala et al., 2022	Alcohol consumption and telomere length: Mendelian randomization clarifies alcohol's effects.	Investigar a través de la aleatorización mendeliana los indicadores genéticos predictivos de TCA y su relación con los telómeros.	Participantes del biobanco de UK.	N=245.354 (H=124.778; M=120.576) / - / 59	Observacional y aleatorización mendeliana	PCR/ CIE-9 Y CIE-10	Un alto consumo de alcohol se asoció con telómeros mas cortos.
Vyas et al., 2021	Telomere length and its relationships with lifestyle and behavioural factors: variations by sex and race/ethnicity.	Investigar si la relación entre el consumo de alcohol y los telómeros varía según el sexo y la raza.	Individuos de mediana edad de diferentes etnias/razas.	N=749(-) - / 69	Transversal	PCR/ Cuestionario auto informado	El consumo diario de alcohol se asoció con telómeros más cortos y la asociación fue mas significativa en mujeres

Vyas et al., 2019	Pilot study of DNA methylation, molecular aging markers and health and well-being in aging.	Medir tres biomarcadores del envejecimiento, entre ellos los telómeros, evaluar la relación entre los tres y, además, su relación con conductas saludables.	Participantes con trastornos psiquiátricos y controles sanos.	N=23 (H=10; M=13) / 60-75 / 67	Transversal	PCR y análisis de metilación de ADN/ DSM-IV	negras y latinoamericanas. Los biomarcadores del envejecimiento se ven afectados por las conductas no saludables como el consumo de alcohol.
Yamaki et al., 2019	Telomere shortening in alcohol dependence: Roles of alcohol and acetaldehyde.	Investigar si el alcohol y acetaldehído promueven el envejecimiento celular a través de la medición de los telómeros.	Pacientes alcohólicos y pacientes no alcohólicos de un hospital en Japón.	N=255 (-) / - / 58	Transversal	Análisis de transferencia de fragmentos de restricción terminales/ Test de Kurihama	La longitud de los telómeros es más corta en individuos con TCA que en individuos sin el trastorno.
Zillich et al., 2023	Biological aging markers in blood and brain tissue indicate age acceleration in alcohol use disorder	Examinar el envejecimiento en individuos con TCA y en individuos sin TCA.	Muestras de cerebro post-mortem de individuos con o sin TCA	N=460(-) / - / 56	Transversal	PCR/registros médicos y evaluaciones clínicas	Un biomarcador del envejecimiento indicó que existía envejecimiento acelerado en individuos con TCA. Existe una asociación negativa entre el ADNmtL y el TCA.

Tabla 1. Características y resultados de los estudios incluidos en la revisión.

5. DISCUSIÓN

La investigación referente a la longitud de los telómeros ha ido tomando cada vez más relevancia por su posible involucramiento en la aceleración del envejecimiento celular. Estudios realizados entre el 2011 y el 2017, en los que se incluyen revisiones sistemáticas, ya determinaban la existencia de una posible asociación entre la longitud de los telómeros y el TCA y/o consumo excesivo de alcohol. En estos estudios de Marti et al. (2017), Aida et al. (2011), Latifovic et al. (2015), Pavanello et al. (2011) y Weische et al. (2014), se obtuvieron resultados heterogéneos, lo cual ha motivado la necesidad de hacer una revisión con el fin de observar si los resultados obtenidos durante un periodo más reciente arrojan luz a esa diversidad de resultados.

En esta revisión, hemos analizado estudios desde el 2018 hasta el presente, comparando también estas investigaciones con otras anteriores para observar si existe un cambio en los resultados en comparación con investigaciones más actuales. Esta revisión sistemática se distingue tanto en metodología como en amplitud en comparación con revisiones anteriores. Por ejemplo, en otras revisiones como la de Navarro-Mateu et al. (2021) y Maugueri et al. (2021) se ha encontrado la misma relación entre el TCA y los telómeros. Sin embargo, las diferentes revisiones sólo tienen esa similitud. Por ejemplo, en la primera revisión el objetivo va dirigido a los trastornos por uso de sustancias de manera general sin separar los datos específicos para el TCA. La metodología que se ha utilizado en esta revisión distingue entre el TCA y el consumo excesivo de alcohol, lo que permite realizar un análisis de cómo cada uno de estos factores tiene influencia en la longitud de los telómeros. Por otro lado, la revisión de Maugueri et al. (2021) comparte similitudes porque ambas revisiones comparan el consumo excesivo de alcohol y el TCA. Sin embargo, nuestra revisión supera a la de Maugueri et al. (2021) en términos de amplitud, incluyendo un mayor número de artículos. Estas diferencias y similitudes en los enfoques metodológicos y en la amplitud de las investigaciones reflejan la evolución del campo, y que en los últimos años ha habido un aumento en la cantidad de estudios que se han realizado.

Como se mencionó en el párrafo anterior, los estudios incluidos en la revisión sistemática hacen referencia a la relación entre el TCA/consumo excesivo de alcohol y el acortamiento de la longitud telomérica. Por ello, en la interpretación es necesario separar los artículos referentes al TCA y los referentes al consumo de alcohol para poder discutir finalmente las diferencias y similitudes en cuanto a la relación con el acortamiento en la longitud de los telómeros.

En lo que respecta al TCA, los estudios realizados en los últimos años, incluidos en esta revisión, aunque heterogéneos han determinado una asociación negativa entre el TCA y la longitud telomérica, esto se traduce en que ante la existencia de TCA, los telómeros disminuyen en longitud. En estos estudios también se describe como esta relación se ve influenciada por

factores como la disfunción mitocondrial, inflamación crónica y estrés oxidativo, ya mencionados en el marco teórico (Jung et al., 2022; Llorente et al., 2022; Yamaki et al., 2019).

Asimismo, también se han realizado estudios para dilucidar si existe relación entre el consumo excesivo de alcohol y la longitud de los telómeros. Desde esta mirada, haciendo una interpretación de los resultados y comparando estudios recientes con algunos anteriores, podemos observar que, si bien se han añadido métodos novedosos como la metilación de ADN para medir la longitud telomérica, la relación sigue siendo inconclusa.

Por otra parte, la presente revisión tenía como objetivo general investigar la evidencia científica disponible para determinar si existe asociación entre el TCA y la longitud de los telómeros. Como objetivos específicos, pretendía evaluar si el TCA está vinculado a la estabilidad de los telómeros, investigar los mecanismos biológicos a través de los cuales el TCA puede influir en la longitud y, por último, examinar la influencia de variables medidoras como la edad, el sexo, el consumo de tabaco, la dieta y la actividad física. En consonancia con los objetivos, en esta revisión obtenemos que, en cuanto al objetivo general, los resultados recopilados indican que existe asociación entre el TCA/consumo excesivo de alcohol y la longitud telomérica. Aunque los diferentes hallazgos son heterogéneos, se indica que el TCA está asociado al acortamiento de los telómeros y, por ende, al envejecimiento celular (Yamaki et al., 2019). En lo referente al consumo excesivo la relación es menos clara, ya que, si bien en muchos estudios se afirma que existe tal relación, en otros afirman que la asociación no es significativa (Jung et al., 2022; Dixit et al., 2019).

En cuanto a los objetivos específicos, en referencia al primer objetivo, se ha relacionado una mayor probabilidad de alteraciones en la estructura de los telómeros en personas con TCA y/o consumo excesivo de alcohol, tales como deleciones, fusiones y fragilidad en los telómeros (Aida et al., 2020). Esto confirma la relación del TCA con la estabilidad telomérica, sin embargo se necesita un mayor número de estudios para confirmar y desentrañar los mecanismos que la producen.

En lo referente al segundo objetivo específico, se han revelado los mecanismos que interfieren en la relación del TCA y la longitud de los telómeros, estos mecanismos son el estrés oxidativo, la inflamación crónica y la disfunción mitocondrial, todos ellos sustentados por el metabolismo del alcohol (Bellar et al., 2023).

Por último, la evidencia aportada por los diferentes artículos en relación con como las variables como la edad afectan a esta posible asociación también es heterogénea. De hecho, diferentes estudios han demostrado que a mayor edad se produce un acortamiento mayor de los telómeros a causa del TCA y el consumo excesivo de alcohol (Yamaki et al., 2019; Zillich et al., 2023; Vyas et al., 2021; Vyas et al., 2019). Sin embargo, en otros estudios como el de Llorente et

al. (2022), Jung et al. (2023) y Bijmens et al. (2021), este último con la menor media con 22.8, también se ha encontrado una longitud telomérica más corta asociada con el alcohol. Por otra parte, tanto la dieta como el consumo de tabaco y otros hábitos en el estilo de vida afectan a la longitud de los telómeros (Bountziouka et al., 2022; Vyas et al., 2019; Jansen et al., 2021). En relación con la variable sexo, sólo se ha especificado en un estudio una mayor prevalencia en mujeres negras y latinoamericanas a sufrir las consecuencias del desgaste de los telómeros a causa del consumo excesivo de alcohol. (Vyas et al., 2021). Los demás estudios ofrecen una muestra variada sin especificaciones concretas sobre a que raza/etnia y sexo afecta más esta asociación negativa entre el TCA y la longitud telomérica. Por ello, la afectación por parte de un sexo o de otro todavía no queda clara, esto sólo presenta una limitación a la hora de poder prever el envejecimiento prematuro por parte de un sexo u otro y pone en evidencia que se necesita más investigación (**tabla 1**).

En la siguiente sección, la interpretación de resultados, profundizamos en lo mencionado en esta introducción de la discusión, para poder entender de una manera mucho más clara lo que implican los resultados de la revisión.

5.1. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los estudios incluidos en la revisión sistemática hacen referencia a la relación entre el TCA/consumo excesivo de alcohol y el acortamiento de la longitud telomérica. Por ello, en la interpretación es necesario separar los artículos referentes al TCA y los referentes al consumo de alcohol para poder discutir finalmente las diferencias y similitudes en cuanto a la relación con el acortamiento en la longitud de los telómeros.

En los estudios referentes al TCA se observa heterogeneidad en cuanto al diseño y objetivos. Es decir, se han incluido desde estudios observacionales y transversales hasta análisis de cohortes longitudinales. A pesar de estas diferencias, los resultados son similares en cuanto a la implicación del TCA en el acortamiento de la longitud telomérica. Un estudio observacional realizado por Carvalho et al. (2019), que involucró a 260 participantes, estableció una relación entre el TCA y una longitud telomérica más corta. Esta investigación corrobora los hallazgos de la literatura anterior que sugiere que una aceleración en el envejecimiento celular está asociada al TCA (Aida et al., 2020). Sin embargo, este estudio también plantea que el consumo moderado de alcohol no impacta significativamente la longitud de los telómeros. Por otra parte, investigaciones más recientes, como las de Jung et al. (2022) y Jung et al. (2023), en las que se llevaron a cabo estudios transversales y longitudinales con poblaciones de 615 y 317 personas, ampliaron la diversidad de estrategias de análisis al incorporar medidas como, la metilación del ADN, revelando que el TCA no solo está asociado con una longitud más corta, sino que también está relacionado con la aceleración en el envejecimiento epigenético. Además, en el estudio

llevado a cabo por Llorente et al. (2022) con una población de 308 hombres se reafirma la predisposición genética al acortamiento de la longitud telomérica en individuos con TCA, ofreciendo una perspectiva que podría explicar cómo los factores genéticos y epigenéticos influyen en las diferencias entre las personas en lo que respecta a los efectos del alcohol. Por ejemplo, algunas personas pueden experimentar efectos más graves del alcohol que otras. También, estudios como el de Yamaki et al. (2019) con 255 participantes y Zillich et al. (2023) con 460 muestras post-mortem, respaldan la idea de que existe una asociación negativa, indicando que un mayor consumo de alcohol está vinculado a una reducción en la longitud de los telómeros y, haciendo hincapié en la idea de que el TCA puede ser un impulsor significativo del envejecimiento biológico. En contraste, estudios como el de Tannous et al. (2019), que involucraron a 49 participantes, proporcionan información adicional al indicar que, aunque la longitud telomérica tendía a ser más corta en pacientes con TCA, la falta de significancia estadística sugiere que existen otros factores que podrían influir en la relación entre TCA y el acortamiento de la longitud de los telómeros, como el consumo de cocaína. Sin embargo, la ausencia de significancia estadística podría atribuirse al tamaño limitado de la muestra.

Todos estos estudios que afirman la relación entre el TCA y el acortamiento de los telómeros coinciden con estudios anteriores. Un ejemplo de un estudio anterior es el estudio transversal llevado a cabo por Aida et al. (2011), en el que se observó una longitud telomérica más corta en pacientes con TCA en comparación con controles. Coincidiendo así con los resultados de los estudios incluidos en esta revisión. Estudios como el de Carvalho et al. (2019), Jung et al. (2022), Jung et al. (2023), Llorente et al. (2022), Yamaki et al. (2019) y Zillich et al. (2023), afirman la existencia de esta asociación negativa entre el TCA y la longitud telomérica, describiendo que la existencia de TCA provoca un acortamiento en la longitud de los telómeros.

Los resultados de nuestra investigación respaldan la asociación entre el TCA y el acortamiento de los telómeros. Sin embargo, algunos hábitos, como el consumo de alcohol, pueden provocar eventos celulares que conducen al acortamiento de los telómeros, según estudios como el de Bateson y Nettel (2018). El consumo excesivo de alcohol puede acelerar el acortamiento de los telómeros mediante el aumento del estrés oxidativo y la inflamación, pero también puede aumentar la vulnerabilidad al desarrollo de comportamientos adictivos debido a este vínculo bidireccional (Bateson y Nettel, 2018). Los telómeros más cortos pueden alterar la regulación del estrés y las respuestas inflamatorias, fomentando la adicción (Bateson y Nettel, 2018). Por lo tanto, el acortamiento de los telómeros no solo es una posible consecuencia del consumo excesivo de alcohol, sino que también puede ser un factor de riesgo que aumenta la susceptibilidad a desarrollar TCA.

Es importante destacar que la elección de un método para medir la longitud de los telómeros puede afectar la forma en que se interpretan los resultados y su significación estadística. Por ejemplo, la PCR cuantitativa es la técnica más utilizada en los estudios incluidos en esta revisión,

es rápida y sensible, pero las variaciones en la técnica pueden afectar la fiabilidad de los resultados (Mousavi-Nasab et al., 2020). Sin embargo, el análisis transferencial, aunque se considera una técnica confiable, requiere una cantidad significativa de ADN, lo que puede complicar su uso (Kimura et al., 2010). Por otra parte, la metilación del ADN, que se considera una técnica relativamente nueva para la medición de los telómeros, es útil para detectar el envejecimiento biológico relacionado con el TCA (Moore et al., 2012). Esto se traduce en que, a la hora de hacer una interpretación de los resultados, las diferencias en los métodos puedan dificultar la interpretación de estos. Entre los estudios incluidos en esta revisión sistemática, la investigación de Vyas et al. (2019) ha utilizado dos métodos de medición diferentes para la longitud telomérica, PCR y análisis de la metilación de ADN. La PCR se utilizó para medir la longitud de los telómeros y, la metilación del ADN para investigar cómo el TCA puede afectar a estos biomarcadores del envejecimiento celular. Aunque no se ha especificado que exista una diferencia notable en los resultados entre estos dos métodos en relación con el TCA, el hecho de utilizar dos metodologías ofrece una oportunidad para evaluar la consistencia de los hallazgos a través de diferentes técnicas, lo que podría enriquecer la comprensión de cómo el TCA puede influir en los biomarcadores del envejecimiento celular (Vyas et al., 2019). Asimismo, en los estudios que afirman la relación entre el TCA y el acortamiento de los telómeros, mencionados anteriormente, se observó que los resultados fueron consistentes independientemente de la metodología de medición de los telómeros utilizada, lo que indica que no hubo diferencias significativas en la medición de los telómeros. Esto sugiere que las técnicas de PCR (Zillich et al., 2023; Carvalho et al., 2019; Llorente et al., 2022), metilación del ADN (Jung et al., 2023; Jung et al., 2023), y análisis de transferencia de fragmentación de restricción de terminales (Yamaki et al., 2019), ofrecen resultados similares en el contexto de la longitud telomérica. Esta consistencia en los métodos puede apoyar la fiabilidad de estas técnicas para investigar los efectos del envejecimiento celular.

Por otra parte, los estudios referentes al consumo excesivo de alcohol también poseen heterogeneidad. Sin embargo, en este caso los resultados varían en cuanto a la existencia de una relación entre los telómeros y el consumo excesivo. Por ejemplo, la investigación longitudinal de Bellar et al. (2023) con 123 participantes, y los hallazgos de Bijnens et al. (2021) en un estudio transversal con 211 gemelos jóvenes, destacan una asociación entre el consumo excesivo de alcohol y alteraciones biológicas que incluyen la disfunción mitocondrial y la reducción de la longitud telomérica. Como se explicó en el marco teórico, la disfunción mitocondrial forma parte de aquellos factores que, por su presencia, tienen un impacto en el cuerpo humano y se ve afectado por el metabolismo del alcohol. Bijnens et al. (2021) encontraron una correlación entre los telómeros más cortos y los niveles altos de GGT, un biomarcador del consumo de alcohol. Esta información coincide con un estudio de Ninomiya et al. (2023), en el que se encontró que un incremento en la producción de GGT estaba asociado con una mayor mortalidad, lo que a su vez se ha relacionado con un envejecimiento celular más rápido y, por consiguiente, con un acortamiento de los telómeros. Estos resultados también se ven respaldados por el estudio de

cohorte de Bountziouka et al. (2022) en el UK Biobank, que también vincula el consumo excesivo de alcohol con el acortamiento telomérico, aunque se cree que este consumo sólo explica una pequeña parte del acortamiento de los telómeros, ya que factores como el consumo de tabaco, actividad física y, sobre todo, la variación genética, tienen un impacto más significativo en este acortamiento (Bountziouka et al., 2022). Sin embargo, en estudios como el de Dixit et al. (2019), en el que participaron 2621 individuos, no se encontró una relación lineal evidente. Si bien en este artículo se llevan a cabo dos investigaciones, una de ellas no encontró asociación y la otra sí que encontró una relación, pero no significativa. Esto indica que la relación entre el consumo de alcohol y la longitud de los telómeros podría no ser directa y estar influenciada por otros factores. Variables como el nivel de consumo, la cantidad y la frecuencia, la predisposición genética, factores de estrés ambiental, junto con condiciones de salud preexistentes, tales como enfermedades crónicas, también pueden desempeñar un papel fundamental (Bountziouka et al., 2022). En contraposición a este último estudio, Harpaz et al. (2018) demostraron en una prueba experimental un acortamiento de los telómeros después de la exposición al etanol, proporcionando evidencia de que existe un efecto directo del alcohol en los telómeros. Adicionalmente, el estudio de Moazzam et al. (2021) afirmó que en el impacto directo del etanol en los telómeros es más importante el tiempo de exposición que la concentración. Esto puede ofrecer una perspectiva nueva en relación con los diferentes estudios, ya que sugiere que incluso en niveles más bajos, la exposición prolongada puede aumentar el estrés oxidativo y la inflamación crónica, lo que acelera el acortamiento telomérico. Asimismo, la investigación de Topiwala et al. (2022), utilizando la aleatorización mendeliana, y los datos de Vyas et al. (2021), que destacaron diferencias significativas entre razas y sexo, respaldó la idea de que el consumo elevado de alcohol está asociado con una longitud de telómeros más corta en mujeres negras y latinas. Lo que pone de manifiesto la necesidad de estudios en los que se incluyan una mayor diversidad de muestra para así poder definir las variables demográficas y su relación con este fenómeno. Estudios como el de Ningarahari et al. (2021) y Huda et al. (2022), que se centran en poblaciones con enfermedades hepáticas, también indican una asociación negativa entre el consumo elevado de alcohol y la longitud de los telómeros. Estos estudios señalan la importancia de variables como las rupturas o alteraciones de los telómeros en contextos de enfermedades hepáticas, mencionadas en el primero objetivo de la revisión, ya que el estudio de estas es necesario para comprender mejor la relación entre el TCA y la longitud telomérica. Mientras algunos estudios señalan una asociación significativa entre el consumo de alcohol y el acortamiento de los telómeros (Bellar et al., 2023; Bijmens et al., 2021; Topiwala et al., 2022), otros reportan resultados que tienen en cuenta otras variables como el consumo de tabaco, actividad física y enfermedades crónicas, y por lo tanto no encuentran asociación directa (Dixit et al., 2019; Bountziouka et al., 2022). En el caso de los estudios que reportan una relación negativa entre el consumo de alcohol y la longitud de los telómeros están en línea con investigaciones anteriores como las de Navarro-Mateu et al. (2020), Aida et al. (2011) y, Marti et al. (2017), que afirman la existencia del acortamiento de los telómeros producido por el consumo

de alcohol. También se ha demostrado dicha asociación en estudios como el de Ningarhari et al. (2021) y Huda et al. (2022), que examinan poblaciones con enfermedades hepáticas.

Por las razones ya expuestas, según nuestros los hallazgos, el TCA tiene relación con el acortamiento de los telómeros. Incluso, el consumo de alcohol, no TCA, conlleva daños en la estructura telomérica. Esto implica, que tanto el TCA como el consumo excesivo y prolongado de alcohol afecta al envejecimiento celular, acelerándolo y generando el envejecimiento prematuro de los individuos que lo padecen debido al acortamiento telomérico. Este hecho se relaciona con el aumento de la muerte prematura que ha habido estos últimos años en relación con el consumo de alcohol y conlleva a la necesidad de hacer más investigaciones para entender mejorar los mecanismos que subyacen el envejecimiento celular y las enfermedades asociadas. Si bien, el consumo de alcohol aun genera incertidumbre con respecto a su relación con los telómeros es innegable que existe una afectación, aunque sea mínima, de la estabilidad telomérica debido a esta conducta.

5.2. IMPLICACIONES CLÍNICAS Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La investigación acerca de esta relación puede implicar nuevos enfoques terapéuticos al utilizar la longitud telomérica como posible biomarcador para el diagnóstico y la prevención de enfermedades asociadas a el TCA. Por ejemplo, la presencia de estados afectivos negativos, como trastornos de ansiedad y/o depresión, son factores de riesgo para el desarrollo, mantenimiento y recaída del TCA, ya que consumen alcohol para aliviar la sintomatología (De graf et al., 2004; Grant et al., 2015; Grant et al., 2004). Gracias a la investigación se pueden aplicar terapias que aborden tanto el TCA como aquellos trastornos con los que se presenta. Además, la investigación podría servir para mejorar las intervenciones, ya que a través de estrategias se puede reducir los efectos del aceleramiento del envejecimiento celular. Se ha comprobado que cambios en el estilo de vida ayudan al mantenimiento de los telómeros, por ello, la terapia puede ir dirigida a modificar estos hábitos tales como consumo de alcohol, consumo de tabaco, falta de ejercicio y estrés (Zhang et al., 2021). Una de las técnicas de reducción del estrés es la meditación consciente, esta técnica sirve a su vez para los trastornos asociados al TCA como el trastorno de ansiedad, y, debido a la asociación entre estos dos trastornos, reducir la presencia del segundo podría ser favorable para el TCA, mejorando así la salud de la persona. Además, a pesar de que sea en el campo de la biología, se están haciendo investigaciones en terapia regenerativa. En el 2022 se vio que la terapia regenerativa centrada en el aumento de la enzima telomerasa, influía en un aumento de la longitud de los telómeros y, aunque aún su aplicación no se ha probado en seres humanos, solo en modelos animales, es una mirada positiva al futuro en relación con la evitación del envejecimiento prematuro celular no

sólo a nivel biológico (Jaijyan et al., 2022). Este avance sería positivo a la hora de evitar las enfermedades asociadas como las neurodegenerativas, un campo que supone síntomas como la pérdida de memoria, cambios en el estado de ánimo y apatía, entre otras, que representa un gran reto para la psicología (Lopez et al., 2013). Por otra parte, aunque resulte esperanzador también es necesario recordar que pueden existir cuestiones éticas y morales asociadas, ya que no se conocen otros efectos a largo plazo de este alargamiento, debido a su novedad.

En línea con la investigación futura, también puede ser beneficioso que los estudios sean a largo plazo, esto quiere decir que tengan un diseño longitudinal que sirva para poder explicar la posible causalidad de la relación entre el TCA y la longitud de los telómeros. También, es fundamental que en futuras investigaciones se consideren las variables como el sexo y la raza, ya que existen poblaciones más susceptibles que otras a sufrir los efectos de alcohol. Además, el mundo al tener una gran diversidad de culturas y tan diferentes entre ellas, cada una con su propia percepción sobre el consumo excesivo de alcohol, sería interesante investigar la esperanza de vida en relación con la longitud de los telómeros en sociedades donde el uso del alcohol está normalizado a nivel cultural. En cuanto a la variable del sexo, el conocer la afectación en la longitud telomérica de las mujeres y los hombres, proporcionaría un nuevo enfoque para predecir las enfermedades crónicas asociadas a este consumo. Asimismo, la información puede servir de ayuda para esclarecer porqué ciertas enfermedades se asocian más con un sexo que con otro.

5.3. LIMITACIONES

En cuanto a las limitaciones que hemos encontrado a la hora de hacer esta revisión sistemática, se ha observado que hay pocos estudios que examinan la relación directa entre el TCA y la longitud de los telómeros, generalmente los estudios que se han encontrado incluyen otras variables que pueden haber influido en el resultado de la revisión. Además, existe una falta de datos en algunos estudios que han podido dificultar la comprensión. Por ejemplo, en los artículos centrados en el consumo de alcohol excesivo, se explica que pasan cuestionarios, pero no especifican cuáles ni desde qué cantidad de consumo se empieza a considerar excesivo. Adicionalmente, debido a las diferentes definiciones del consumo de alcohol, a los diferentes métodos para medir el consumo de alcohol, a los diferentes tipos de estudio y población, la comparación en cuanto a los resultados de los artículos se ha podido ver dificultada, ya que la distinción entre el consumo excesivo y el TCA no queda clara, por ello sería más razonable incluir la variable unidad de bebida estándar (UBE), la cual nos da una medida más objetiva que los cuestionarios utilizados.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aida, J., Yokoyama, A., Izumiyama, N., Nakamura, K., Ishikawa, N., Poon, S. S., Fujiwara, M., Sawabe, M., Matsuura, M., Arai, T., & Takubo, K. (2011). Alcoholics show reduced telomere length in the oesophagus. *The Journal of pathology*, 223(3), 410–416. <https://doi.org/10.1002/path.2817>
- Aida, J., Yokoyama, A., Hara, S., Ishizaki, T., Fujiwara, M., Arai, T., Ishiwata, T., & Takubo, K. (2020). Telomere shortening in the oral epithelium in relation to alcohol intake, alcohol dehydrogenase (ADH-1B), and acetaldehyde dehydrogenase (ALDH-2) genotypes and clinicopathologic features. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 49(1), 82–90. <https://doi.org/10.1111/jop.12947>
- Alexopoulos G. S. (2019). Mechanisms and treatment of late-life depression. *Translational psychiatry*, 9(1), 188. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0514-6>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
- Archibald, L., Brunette, M. F., Wallin, D. J., & Green, A. I. (2019). Alcohol Use Disorder and Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Alcohol research: current reviews*, 40(1). <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.1.06>
- Barros, M. I. B., & Sinha, R. (2020). The Role of Stress, Trauma, and Negative Affect in Alcohol Misuse and Alcohol Use Disorder in Women. *Alcohol research : current reviews*, 40(2), 05. <https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.05>
- Bellar, A., Welch, N., Dasarathy, J., Attaway, A., Musich, R., Kumar, A., Sekar, J., Mishra, S., Sandlers, Y., Stroom, D., Nagy, L. E., & Dasarathy, S. (2023). Peripheral blood mononuclear cell mitochondrial dysfunction in acute alcohol-associated hepatitis. *Clinical and translational medicine*, 13(5), e1276. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1276>
- Bijnens, E. M., Derom, C., Thiery, E., Martens, D. S., Loos, R. J. F., Weyers, S., & Nawrot, T. S. (2021). Serum gamma-glutamyl transferase, a marker of alcohol intake, is associated with telomere length and cardiometabolic risk in young adulthood. *Scientific reports*, 11(1), 12407. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91987-6>
- Bountziouka, V., Musicha, C., Allara, E., Kaptoge, S., Wang, Q., Angelantonio, E. D., Butterworth, A. S., Thompson, J. R., Danesh, J. N., Wood, A. M., Nelson, C. P., Codd, V., & Samani, N. J. (2022).

Modifiable traits, healthy behaviours, and leukocyte telomere length: a population-based study in UK Biobank. *The lancet. Healthy longevity*, 3(5), e321–e331. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00072-1](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00072-1)

Carmona-Torre, F.deA., Garcia-Arellano, A., Marques-Lopes, I., Basora, J., Corella, D., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Covas, M. I., Aros, F., Conde, M., Lapetra, J., Estruch, R., & Martinez-Gonzalez, M. A. (2008). Relationship of alcoholic beverage consumption to food habits in a Mediterranean population. *American journal of health promotion: AJHP*, 23(1), 27–30. <https://doi.org/10.4278/ajhp.07050143>

Cederbaum A. I. (2012). Alcohol metabolism. *Clinics in liver disease*, 16(4), 667–685. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002>

Centers for Disease Control and Prevention. (2024, 16 de Abril). Alcohol use and your health. <https://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm#>

Corbin, W. R., Farmer, N. M., & Nolen-Hoekesma, S. (2013). Relations among stress, coping strategies, coping motives, alcohol consumption and related problems: a mediated moderation model. *Addictive behaviors*, 38(4), 1912–1919. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2012.12.005>

Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., & Bammens, B. (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 34(6), 975–991. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4005-4>

Dixit, S., Whooley, M. A., Vittinghoff, E., Roberts, J. D., Heckbert, S. R., Fitzpatrick, A. L., Lin, J., Leung, C., Mukamal, K. J., & Marcus, G. M. (2019). Alcohol consumption and leukocyte telomere length. *Scientific reports*, 9(1), 1404. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38904-0>

Edenberg, H. J., & McClintick, J. N. (2018). Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders: A Critical Review. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 42(12), 2281–2297. <https://doi.org/10.1111/acer.13904>

Egervari, G., Siciliano, C. A., Whiteley, E. L., & Ron, D. (2021). Alcohol and the brain: from genes to circuits. *Trends in neurosciences*, 44(12), 1004–1015. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.09.006>

El Confidencial. (2022, 19 de junio). Tratamiento para extender la vida: sorprendente. El Confidencial. https://www.elconfidencial.com/tecnologia/novaceno/2022-06-19/tratamiento-extender-vida-sorprendente_3444045/

- Ewertowska, M., Mikolajczak, P. I., Okulicz-kozaryn, I., Stacheck, B., Murias, M., & Jodynis-lieberti, J. (2015). different response of antioxidant defense system to acamprosate in ethanol preferring and non-preferring rats. *Acta poloniae pharmaceutica*, 72(3), 439–445.
- Georgakouli, K., Manthou, E., Fatouros, I. G., Deli, C. K., Koutedakis, Y., Theodorakis, Y., & Jamurtas, A. Z. (2022). HPA-Axis Activity and Nutritional Status Correlation in Individuals with Alcohol Use Disorder. *Nutrients*, 14(23), 4978. <https://doi.org/10.3390/nu14234978>
- Grant, B. F., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Chou, S. P., Dufour, M. C., Compton, W., Pickering, R. P., & Kaplan, K. (2004). Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of general psychiatry*, 61(8), 807–816. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.8.807>
- Grant, B. F., Goldstein, R. B., Saha, T. D., Chou, S. P., Jung, J., Zhang, H., Pickering, R. P., Ruan, W. J., Smith, S. M., Huang, B., & Hasin, D. S. (2015). Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA psychiatry*, 72(8), 757–766. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0584>
- De Graaf, R., Bijl, R. V., Ten Have, M., Beekman, A. T., & Vollebergh, W. A. (2004). Pathways to comorbidity: the transition of pure mood, anxiety and substance use disorders into comorbid conditions in a longitudinal population-based study. *Journal of affective disorders*, 82(3), 461–467. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.03.001>
- Harpaz, T., Abumock, H., Beery, E., Edel, Y., Lahav, M., Rozovski, U., & Uziel, O. (2018). The Effect of Ethanol on Telomere Dynamics and Regulation in Human Cells. *Cells*, 7(10), 169. <https://doi.org/10.3390/cells7100169>
- Huda, N., Kusumanchi, P., Perez, K., Jiang, Y., Skill, N. J., Sun, Z., ... & Liangpunsakul, S. (2022). Telomere length in patients with alcohol-associated liver disease: a brief report. *Journal of Investigative Medicine*, 70(6), 1438-1441. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-002213>
- Hyun, J., Han, J., Lee, C., Yoon, M., & Jung, Y. (2021). Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. *International journal of molecular sciences*, 22(11), 5717. <https://doi.org/10.3390/ijms22115717>
- Ishikawa, N., Nakamura, K., Izumiyama, N., Aida, J., Sawabe, M., Arai, T., Kishimoto, H., Fujiwara, M., Ishii, A., & Takubo, K. (2012). Telomere length dynamics in the human pituitary gland: robust

preservation throughout adult life to centenarian age. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 34(4), 795–804. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9280-y>

Jaijyan, D. K., Selariu, A., Cruz-Cosme, R., Tong, M., Yang, S., Stefa, A., Kekich, D., Sadoshima, J., Herbig, U., Tang, Q., Church, G., Parrish, E. L., & Zhu, H. (2022). New intranasal and injectable gene therapy for healthy life extension. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(20), e2121499119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2121499119>

Jansen, R., Han, L. K., Verhoeven, J. E., Aberg, K. A., van den Oord, E. C., Milaneschi, Y., & Penninx, B. W. (2021). An integrative study of five biological clocks in somatic and mental health. *eLife*, 10, e59479. <https://doi.org/10.7554/eLife.59479>

Jin, S., Cao, Q., Yang, F., Zhu, H., Xu, S., Chen, Q., Wang, Z., Lin, Y., Cinar, R., Pawlosky, R. J., Zhang, Y., Xiong, W., Gao, B., Koob, G. F., Lovinger, D. M., & Zhang, L. (2021). Brain ethanol metabolism by astrocytic ALDH2 drives the behavioural effects of ethanol intoxication. *Nature metabolism*, 3(3), 337–351. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00357-z>

Jung, J., McCartney, D. L., Wagner, J., Rosoff, D. B., Schwandt, M., Sun, H., Wiers, C. E., de Carvalho, L. M., Volkow, N. D., Walker, R. M., Campbell, A., Porteous, D. J., McIntosh, A. M., Marioni, R. E., Horvath, S., Evans, K. L., & Lohoff, F. W. (2022). Alcohol use disorder is associated with DNA methylation-based shortening of telomere length and regulated by TESPA1: implications for aging. *Molecular psychiatry*, 27(9), 3875–3884. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01624-5>

Jung, J., McCartney, D. L., Wagner, J., Yoo, J., Bell, A. S., Mavromatis, L. A., Rosoff, D. B., Hodgkinson, C. A., Sun, H., Schwandt, M., Diazgranados, N., Smith, A. K., Michopoulos, V., Powers, A., Stevens, J., Bradley, B., Fani, N., Walker, R. M., Campbell, A., Porteous, D. J., ... Lohoff, F. W. (2023). Additive Effects of Stress and Alcohol Exposure on Accelerated Epigenetic Aging in Alcohol Use Disorder. *Biological Psychiatry*, 93(4), 3331-341. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.06.036>

Kemp, B. R., & Ferraro, K. F. (2021). Are Biological Consequences of Childhood Exposures Detectable in Telomere Length Decades Later?. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 76(1), 7–14. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa019>

Kimura, M., Stone, R. C., Hunt, S. C., Skurnick, J., Lu, X., Cao, X., Harley, C. B., & Aviv, A. (2010). Measurement of telomere length by the Southern blot analysis of terminal restriction fragment lengths. *Nature protocols*, 5(9), 1596-1607. <https://doi.org/10.1038/nprot.2010.124>

Latifovic, L., Peacock, S. D., Massey, T. E., & King, W. D. (2016). The Influence of Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Physical Activity on Leukocyte Telomere Length. *Cancer epidemiology*,

biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 25(2), 374–380.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1364>

Le Gal, K., Wiel, C., Ibrahim, M. X., Henricsson, M., Sayin, V. I., & Bergo, M. O. (2021). Mitochondria-Targeted Antioxidants MitoQ and MitoTEMPO Do Not Influence BRAF-Driven Malignant Melanoma and KRAS-Driven Lung Cancer Progression in Mice. *Antioxidants (Basel, Switzerland), 10(2)*, 163. <https://doi.org/10.3390/antiox10020163>

Le Daré, B., Lagente, V., & Gicquel, T. (2019). Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. *Drug metabolism reviews, 51(4)*, 545–561. <https://doi.org/10.1080/03602532.2019.1679169>

Lever-van Milligen, B. A., Verhoeven, J. E., Schmaal, L., van Velzen, L. S., Révész, D., Black, C. N., Han, L. K. M., Horsfall, M., Batelaan, N. M., van Balkom, A. J. L. M., van Schaik, D. J. F., van Oppen, P., & Penninx, B. W. J. H. (2019). The impact of depression and anxiety treatment on biological aging and metabolic stress: study protocol of the mood treatment with antidepressants or running (MOTAR) study. *BMC psychiatry, 19(1)*, 425. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2404-0>

Levstek, T., Kozjek, E., Dolžan, V., & Trebušak Podkrajšek, K. (2020). Telomere Attrition in Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in cellular neuroscience, 14*, 219. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00219>

Li, J., Guan, Y., Xu, X., Pei, Y., Hung, J. C., & Qiu, W. (2021). Association between alcohol consumption and telomere length. *International Journal of Web and Grid Services, 17(1)*, 36–59. <https://doi.org/10.1504/IJWGS.2021.113686>

Liang, X., Sinha, R., Justice, A. C., Cohen, M. H., Aouizerat, B. E., & Xu, K. (2022). A new monocyte epigenetic clock reveals nonlinear effects of alcohol consumption on biological aging in three independent cohorts (N = 2242). *Alcoholism, clinical and experimental research, 46(5)*, 736–748. <https://doi.org/10.1111/acer.1480>

Lin, Y. F., Chen, P. Y., Liu, H. C., Chen, Y. L., Chou, W. H., & Huang, M. C. (2021). Shortened leukocyte telomere length in young adults who use methamphetamine. *Translational psychiatry, 11(1)*, 519. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01640-z>

Llorente, H., Perez-Rivera, J. A., Perez-Nieto, M., Cieza-Borrella, C., Pastor, I., Novo-Veleiro, I., Fernández-Mateos, J., Chamorro, A. J., Crecente-Otero, P., Laso, F. J., González-Sarmiento, R.,

- & Marcos, M. (2022). Genetic susceptibility to telomere shortening through the rs2293607 polymorphism is associated with a greater risk of alcohol use disorder. *Mechanisms of ageing and development*, 206, 111693. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111693>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Marti, A., Echeverría, R., Morell-Azanza, L., & Ojeda-Rodríguez, A. (2017). Telómeros y calidad de la dieta. *Nutrición Hospitalaria*, 34(5), 1226-1245. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1181>
- Martins de Carvalho, L., Wiers, C. E., Manza, P., Sun, H., Schwandt, M., Wang, G. J., Grassi-Oliveira, R., Godard, A. L. B., & Volkow, N. D. (2019). Effect of alcohol use disorder on cellular aging. *Psychopharmacology*, 236(11), 3245–3255. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05281-5>
- Maugeri, A., Barchitta, M., Magnano San Lio, R., La Rosa, M. C., La Mastra, C., Favara, G., Ferlito, M., Giunta, G., Panella, M., Cianci, A., & Agodi, A. (2021). The Effect of Alcohol on Telomere Length: A Systematic Review of Epidemiological Evidence and a Pilot Study during Pregnancy. *International journal of environmental research and public health*, 18(9), 5038. <https://doi.org/10.3390/ijerph18095038>
- Mielenz, D., Reichel, M., Jia, T., Quinlan, E. B., Stöckl, T., Mettang, M., Zilske, D., Kirmizi-alsan, E., Schönberger, P., Praetner, M., Huber, S. E., Amato, D., Schwarz, M., Purohit, P., Brachs, S., Spranger, J., Hess, A., Büttner, C., Ekici, A. B., Perez-branguli, F., ... Müller, C. P. (2018). *efhd2/swiprosin-1* is a common genetic determinant for sensation-seeking/low anxiety and alcohol addiction. *Molecular psychiatry*, 23(5), 1303–1319. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.63>
- Milivojevic, V., Sullivan, L., Tiber, J., Fogelman, N., Simpson, C., Hermes, G., & Sinha, R. (2023). Pregnenolone effects on provoked alcohol craving, anxiety, HPA axis, and autonomic arousal in individuals with alcohol use disorder. *Psychopharmacology*, 240(1), 101–114. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06278-3>
- Moazzam, M., Yim, T., Kumaresan, V., Henderson, D. C., Farrer, L. A., & Zhang, H. (2021). Analysis of telomere length variation and Shelterin complex subunit gene expression changes in ethanol-exposed human embryonic stem cells. *Journal of psychiatric research*, 143, 543–549. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.11.027>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

- Moreno, E., Martínez-Sanz, J., Martín-Mateos, R., Díaz-Álvarez, J., Serrano-Villar, S., Burgos-Santamaría, D., Luna, L., Vivancos, M. J., Moreno-Zamora, A., Pérez-Elías, M. J., Moreno, S., Dronda, F., Montes, M. L., & Sánchez-Conde, M. (2023). Global DNA methylation and telomere length as markers of accelerated aging in people living with HIV and non-alcoholic fatty liver disease. *BMC genomics*, *24*(1), 567. <https://doi.org/10.1186/s12864-023-09653-2>
- Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2013). DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *38*(1), 23–38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>
- Moraes, I. B., Paiva, I. M., Moreira-júnior, R. E., Sartori, B. M., Franco, R. R., Espindola, F. S., Murgas, I. D. S., & Brunialti-godard, A. I. (2023). Ethanol preference leads to alterations in telomere length, mitochondria copy number, and antioxidant enzyme activity in zebrafish brains. *frontiers in bioscience (landmark edition)*, *28*(4), 73. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2804073>
- Mousavi-Nasab, S. D., Sabahi, F., Kaghazian, H., Paryan, M., Mirab Samiee, S., Ghaderi, M., Zali, F., & Makvandi, M. (2020). A Real-Time RT-PCR Assay for Genotyping of Rotavirus. *Iranian biomedical journal*, *24*(6), 399–404. <https://doi.org/10.29252/ibj.24.6.394>
- Nassour, J., Przetocka, S., & Karlseder, J. (2024). Telomeres as hotspots for innate immunity and inflammation. *DNA repair*, *133*, 103591. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2023.103591>
- Navarro-Mateu, F., Husky, M., Cayuela-Fuentes, P., Álvarez, F. J., Roca-Vega, A., Rubio-Aparicio, M., Chirlaque, M. D., Cayuela, M. L., Martínez, S., & Sánchez-Meca, J. (2021). The association of telomere length with substance use disorders: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Addiction (Abingdon, England)*, *116*(8), 1954–1972. <https://doi.org/10.1111/add.15312>
- Ng, G. Y., Hande, V., Ong, M. H., Wong, B. W., Loh, Z. W., Ho, W. D., Handison, L. B., Tan, I. M. P., Fann, D. Y., Arumugam, T. V., & Hande, M. P. (2022). Effects of dietary interventions on telomere dynamics. Mutation research. *Genetic toxicology and environmental mutagenesis*, *876-877*, 503472. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2022.503472>
- Ningarhari, M., Caruso, S., Hirsch, T. Z., Bayard, Q., Franconi, A., Védie, A. L., Noblet, B., Blanc, J. F., Amaddeo, G., Ganne, N., Ziol, M., Paradis, V., Guettier, C., Calderaro, J., Morcrette, G., Kim, Y., MacLeod, A. R., Nault, J. C., Rebouissou, S., & Zucman-Rossi, J. (2021). Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target. *Journal of hepatology*, *74*(5), 1155–1166. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.052>

- Ninomiya, K., Serruys, P. W., Kageyama, S., Kotoku, N., Masuda, S., Revaiah, P., O'leary, N., Kappetein, A.P., Holmes, D.R., Onuma, Y., & Syntaxes (2023). Gamma-Glutamyl Transferase as a prognostic risk factor in complex coronary disease: a serendipitous (re)discovery of machine learning in the syntaxes?, *European Heart Journal*, 44 (2). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.1215>
- Organización Mundial de la Salud. (2022, 9 de mayo). Alcohol. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
- Opstad, T. B., Kalstad, A. A., Holte, K. B., Berg, T. J., Solheim, S., Arnesen, H., & Seljeflot, I. (2020). Shorter Leukocyte Telomere Lengths in Healthy Relatives of Patients with Coronary Heart Disease. *Rejuvenation research*, 23(4), 324–332. <https://doi.org/10.1089/rej.2019.2258>
- Panchenko, A. V., Agumava, A. A., Pavlova, L. E., Panchenko, A. V., & Timina, M. F. (2022). Association of alcohol consumption with telomere length in humans: a systematic review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*, 29(12), 831-854. <https://doi.org/10.17816/humeco109491>.
- Pavanello, S., Hoxha, M., Dioni, L., Bertazzi, P. A., Snenghi, R., Nalesso, A., Ferrara, S. D., Montisci, M., & Baccarelli, A. (2011). Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *International journal of cancer*, 129(4), 983–992. <https://doi.org/10.1002/ijc.25999>
- Rehm, J., & Shield, K. D. (2019). Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Current psychiatry reports*, 21(2), 10. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-0997-0>
- Rentscher, K. E., Carroll, J. E., & Mitchell, C. (2020). Psychosocial stressors and telomere length: a current review of the science. *Annual review of public health*, 41, 223-245.
- Schneider, C. V., Schneider, K. M., Teumer, A., Rudolph, K. L., Hartmann, D., Rader, D. J., & Strnad, P. (2022). Association of telomere length with risk of disease and mortality. *JAMA internal medicine*, 182(3), 291-300.
- Sey, N. Y. A., Hu, B., Iskhakova, M., Lee, S., Sun, H., Shokrian, N., Ben Hutta, G., Marks, J. A., Quach, B. C., Johnson, E. O., Hancock, D. B., Akbarian, S., & Won, H. (2022). Chromatin architecture in addiction circuitry identifies risk genes and potential biological mechanisms underlying cigarette smoking and alcohol use traits. *Molecular psychiatry*, 27(7), 3085–3094. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01558-y>
- Shin, H. K., Park, J. H., Yu, J. H., Jin, Y. J., Suh, Y. J., Lee, J. W., ... & Korean Nonalcoholic

Fatty Liver Study Group (KNSG). (2021). Association between telomere length and hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*, 11(1), 18004.

Shin, C., & Baik, I. (2016). Associations Between Alcohol Consumption and Leukocyte Telomere Length Modified by a Common Polymorphism of ALDH2. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 40(4), 765–771. <https://doi.org/10.1111/acer.13005>

Siggins, R. W., McTernan, P. M., Simon, L., Souza-Smith, F. M., & Molina, P. E. (2023). Mitochondrial Dysfunction: At the Nexus between Alcohol-Associated Immunometabolic Dysregulation and Tissue Injury. *International journal of molecular sciences*, 24(10), 8650. <https://doi.org/10.3390/ijms24108650>

Tang, L., Li, D., Ma, Y., Cui, F., Wang, J., & Tian, Y. (2023). The association between telomere length and non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. *BMC medicine*, 21(1), 427. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03136-7>

Tannous, J., Mwangi, B., Hasan, K. M., Narayana, P. A., Steinberg, J. L., Walss-Bass, C., Moeller, F. G., Schmitz, J. M., & Lane, S. D. (2019). Measures of possible allostatic load in comorbid cocaine and alcohol use disorder: Brain white matter integrity, telomere length, and anti-saccade performance. *PLoS one*, 14(1), e0199729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199729>

Tapia-rojas, C., Mira, R. G., Torres, A. K., Jara, C., Pérez, M. J., Vergara, E. H., Cerpa, W., & Quintanilla, R. A. (2017). Alcohol consumption during adolescence: a link between mitochondrial damage and ethanol brain intoxication. *Birth defects research*, 109(20), 1623–1639. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1172>

Topiwala, A., Taschler, B., Ebmeier, K. P., Smith, S., Zhou, H., Levey, D. F., Codd, V., Samani, N. J., Gelernter, J., Nichols, T. E., & Burgess, S. (2022). Alcohol consumption and telomere length: Mendelian randomization clarifies alcohol's effects. *Molecular psychiatry*, 27(10), 4001–4008. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01690-9>

Vyas, C. M., Ogata, S., Reynolds, C. F., Mischoulon, D., Chang, G., Cook, N. R., Manson, J. E., Crous-Bou, M., De Vivo, I., & Okereke, O. I. (2021). Telomere length and its relationships with lifestyle and behavioural factors: variations by sex and race/ethnicity. *Age and ageing*, 50(3), 838–846. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa186>

Vyas, C. M., Hazra, A., Chang, S. C., Qiu, W., Reynolds, C. F., 3rd, Mischoulon, D., Chang, G., Manson, J. E., De Vivo, I., & Okereke, O. I. (2019). Pilot study of DNA methylation, molecular aging markers and measures of health and well-being in aging. *Translational psychiatry*, 9(1), 118. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0446-1>

- Warriach, Z. I., Patel, S., Khan, F., & Ferrer, G. F. (2022). Association of Depression With Cardiovascular Diseases. *Cureus*, *14*(6), e26296. <https://doi.org/10.7759/cureus.26296>
- Weischer, M., Nordestgaard, B. G., Cawthon, R. M., Freiberg, J. J., Tybjærg-Hansen, A., & Bojesen, S. E. (2013). Short telomere length, cancer survival, and cancer risk in 47102 individuals. *Journal of the National Cancer Institute*, *105*(7), 459–468. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt016>
- Willeit, P., Willeit, J., Mayr, A., Weger, S., Oberhollenzer, F., Brandstätter, A., Kronenberg, F., & Kiechl, S. (2010). Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. *JAMA*, *304*(1), 69–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.897>
- Witkiewitz, K., Litten, R. Z., & Leggio, L. (2019). Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Science advances*, *5*(9), eaax4043. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax4043>
- Yamaki, N., Matsushita, S., Hara, S., Yokoyama, A., Hishimoto, A., & Higuchi, S. (2019). Telomere shortening in alcohol dependence: Roles of alcohol and acetaldehyde. *Journal of psychiatric research*, *109*, 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.007>
- Zhang, J., Cao, X., Chen, C., He, L., Ren, Z., Xiao, J., Han, L., Wu, X., & Liu, Z. (2022). Predictive Utility of Mortality by Aging Measures at Different Hierarchical Levels and the Response to Modifiable Life Style Factors: Implications for Geroprotective Programs. *Frontiers in medicine*, *9*, 831260. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.831260>
- Zillich, L., Cetin, M., Hummel, E. M., Poisel, E., Fries, G. R., Frank, J., Streit, F., Foo, J. C., Sirignano, L., Friske, M. M., Lenz, B., Hoffmann, S., Adorjan, K., Kiefer, F., Bakalkin, G., Hansson, A. C., Lohoff, F. W., Kärkkäinen, O., Kok, E., Karhunen, P. J., ... Witt, S. H. (2024). Biological aging markers in blood and brain tissue indicate age acceleration in alcohol use disorder. *Alcohol, clinical & experimental research*, *48*(2), 250–259. <https://doi.org/10.1111/acer.15241>