



**Junta de
Castilla y León**

Consejería de Sanidad

PROGRAMA DE REGISTRO PARA MÉDICOS DE FAMILIA Y ENFERMERAS

RED CENTINELA SANITARIA DE CASTILLA Y LEÓN

2019

**Factores genéticos, medioambientales y
de estilo de vida asociados a longevidad
en la población de Castilla y León.**

Versión 4.2

Introducción

Según el INE, el índice de envejecimiento de la población española, que mide la relación entre la población de 65 años y más y la menor de 15, ha pasado en 20 años del 90,8% en 1997 al 118,3% en 2017¹, cuyo incremento es aún más acusado en regiones especialmente afectadas por la baja natalidad como Castilla y León. Por otra parte, la esperanza de vida al nacimiento se está incrementando y la edad de fallecimiento se retrasa.

En España vivían a 1 de julio de 2018, 112.800 personas de 95 años o más, que suponía el 0,24% de la población residente. En Castilla y León en la misma fecha había 3.053 hombres y 8.599 mujeres de ese tramo de edad, que en su conjunto representaban el 0,48% de la población regional.

La esperanza de vida de la población de los países desarrollados ha aumentado de una forma sustancial en los últimos decenios, situándose en la actualidad por encima de los 83 años en el caso de España. Además, cada vez un porcentaje mayor de individuos llega a edades muy avanzadas superando a menudo los 100 años de edad.

El envejecimiento demográfico está asociado a un claro incremento en la prevalencia de las enfermedades asociadas a la edad, la dependencia y discapacidad. Nuestros datos confirman que antes de alcanzar los 95 años, un gran número de personas se encuentran en una situación de deterioro, tanto físico como cognitivo que requieren cuidados especiales, incluyendo los paliativos de enfermos con pluripatología crónica^{2 3 4}. Este fenómeno ocasiona un considerable impacto socio-sanitario y económico al que se enfrenta nuestro Sistema Nacional de Salud y que debe ser estudiado y cuantificado con precisión. Nuestro grupo ha estado estudiando los cuidados que recibe la población al final de la vida^{5 6 7 8 9} cuyas conclusiones reafirman la necesidad de comprender mejor el proceso de envejecimiento saludable y la longevidad para paliar las consecuencias del progresivo envejecimiento de las poblaciones europeas.

Existen muchos factores que explican el aumento de la esperanza de vida y la longevidad, como los avances médicos actuales o el acceso universal a la atención sanitaria. También los hábitos alimenticios (dieta mediterránea), el ambiente donde el individuo ha desarrollado su vida (rural vs urbano) y la actividad laboral se han asociado con la supervivencia y con un estado de salud acorde a la edad. Pero además de estos factores también se ha observado que los individuos más longevos suelen provenir de familias donde sus ancestros también han vivido mucho, lo que nos indicaría que los factores genéticos pueden tener una relevancia fundamental y son heredados¹⁰. Por otra parte el mayor nivel cultural y económico de los hijos produce una ‘transmisión inversa’ que incrementa la longevidad de los padres.

Varios trabajos ya han identificado variantes genéticas comunes asociadas a la longevidad¹¹ y un estudio del exoma de miembros de familias centenarias en España han confirmado variantes genéticas funcionales poco frecuentes relacionada con la longevidad¹², entre ellas algunas que regulan la homeostasis y el balance de los lípidos que ya había sido descritas con anterioridad^{13 14 15 16}. Por otra parte, la manipulación de genes en organismos vivos que van desde las levaduras hasta el ratón pueden alargar la vida¹⁷ y los estudios en gemelos han mostrado que la genética explica un 25% de la variación en la supervivencia de los seres humanos a partir de los 90 años, y puede ser mayor a partir de los 100 años (solo 1/5000 individuos alcanzan esa edad)^{18 19 20 21}. 2012).

El envejecimiento es en sí mismo el mayor factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas como el cáncer o enfermedad cardiovascular. La expresión génica y lo que se ha denominado el ‘reloj epigenético’ por ejemplo, provocan una disminución del umbral de aparición de ciertas enfermedades cardiovasculares. Pero no siempre ser muy anciano está asociado con mayor predisposición a sufrir

enfermedades. Este es el caso de los denominados centenarios (>95 años), y supercentenarios (>110 años), que sobreviven más allá del promedio de esperanza de vida y sufren una clara compresión de la morbilidad. Esto los convierte en un modelo perfecto para explorar cuales son los mecanismos moleculares de la longevidad y las enfermedades asociadas a la edad. A pesar del carácter complejo de la longevidad, los factores genéticos y epigenéticos juegan un papel relevante en este fenotipo.

Uno de los objetivos actuales de la investigación biomédica actual no es sólo identificar los factores asociados a la longevidad, sino también (o incluso más prioritario) aumentar la calidad de vida de los individuos. Una población longeva como la de Castilla y León es un excelente modelo para entender el proceso del envejecimiento y las claves de una vejez en buena salud.

En Castilla y León, una comunidad autónoma muy grande, poco poblada y con un elevado porcentaje de población rural (comparado con otras CCAA), el porcentaje de individuos de edad avanzada es muy elevado respecto al total de la población. Esto, que por una parte representa un problema importante para la atención sanitaria, representa una oportunidad única para realizar un estudio de epidemiología genética sobre la calidad de vida de los individuos más longevos. El hecho de poder organizar esta investigación con Red Centinela Sanitaria, un conjunto de profesionales médicos y enfermeras de atención primaria, altamente concienciados con la atención socio-sanitaria y la investigación, facilita enormemente el acceso a un número relevante de individuos centenarios (>95 años) y, sobre todo, a datos de los mismos de una elevadísima calidad.

La mayoría de los estudios genéticos sobre longevidad se realizan en clusters familiares con una homogeneidad genética y medioambiental. Nuestro proyecto propone realizar un estudio en una población heterogénea y dispersa, en el que los factores medioambientales y de estilos de vida diferentes puedan ser comparados y analizar la interacción con factores genéticos y epigenéticos conocidos o no.

Objetivos

1. Describir el estado de salud de la población de longevos (de 95 y más años de edad) en Castilla y León.
2. Identificar y describir los factores medioambientales, de estilo de vida y socioeconómicos asociados al estado de salud de la población de longevos.
3. Identificar marcadores genéticos que, de manera independiente o asociados a los anteriores, se relacionen con una mayor longevidad y calidad de vida con respecto a la población general.

Metodología

- Este estudio será llevado a cabo por el médico de familia y la enfermera o enfermero centinela. Podrán colaborar de manera activa los médicos de familia y enfermeras no centinelas que compartan cupo con los anteriores.
- Desde la Red Centinela se contactará con los médicos de familia y enfermeras no centinelas que compartan población con un profesional centinela, para proponerle la participación específica y temporal en este estudio, que será certificado con créditos de investigación.
- El trabajo de citación, toma de muestras y cumplimentación del cuestionario puede ser repartido entre los dos profesionales de la manera que consideren más adecuada. No obstante, la responsabilidad del envío de la información y muestras será del centinela, quien será el contacto en caso de necesidad de información complementaria o aclaraciones sobre la información recibida.

- Los profesionales no centinelas deberán confirmar su participación marcando el formulario de cada persona estudiada.

Población de estudio:

- Personas que el 1 de febrero de 2019 tiene 95 o más años cumplidos.
- Personas que vayan cumpliendo 95 años antes del 1 de marzo de 2020.

A través del registro de tarjeta sanitaria, se procederá a la identificación, localización y citación a la persona y al familiar o cuidador.

Identificación:

Se remitirá un estadillo con el listado de su población de estudio, así como un formulario para cada uno de ellos con el nombre y el Código de Identificación Personal para que pueda ser localizado desde el Centro de Salud a través de la información de MEDORA o de Tarjeta Sanitaria. Se remitirán formularios sin personalizar para recoger la información de personas no incluidas en los listados que puedan ser estudiadas (ejemplo: originarios de Castilla y León que residen parte del año fuera, nuevos ingresos en residencias de personas mayores etc.)

Citación:

Se citará simultáneamente a la persona y al familiar y/o cuidador principal. Dado la avanzada edad de esta población y su riesgo de fallecimiento se aconseja comenzar por los que tienen más edad y asegurarse de que no han fallecido o se encuentran en una situación terminal avanzada. Se concertará una visita domiciliar por parte del médico y la enfermera en el caso de que la persona seleccionada no puede desplazarse a la consulta pero cumpla con los criterios de inclusión y desee participar. Las personas que tienen 94 años serán citadas con posterioridad a su 95 cumpleaños.

Se incluyen los pacientes institucionalizados (que estén en el cupo del médico centinela y siempre que se tenga acceso la paciente y a información de calidad), los hospitalizados de manera temporal y los que presenten deterioro cognitivo.

No hay exclusiones para completar el apartado A y B del cuestionario ni para la toma de muestras siempre que el seleccionado o su familia o cuidador den el consentimiento informado.

Las personas en situación terminal, con enfermedades graves y muy invalidantes, encamados o con demencia avanzada que le impida colaborar mínimamente a juicio del médico podrán no ser citadas. En este caso se cumplimentará la primera parte del formulario indicando el motivo y la información del apartado A y B en la medida que sea posible.

Si no es localizado, no acude a la cita o no firma el consentimiento informado se anotará en el estadillo de control.

En el formulario se anotará si se realiza toda la encuesta y exploración o no, y el motivo en observaciones.

Consulta en Medicina de Familia y enfermería:

Nota: La información a la persona y/o familiar o cuidador y la firma del Consentimiento Informado será responsabilidad de los médicos o las enfermeras sean centinelas o no. La solicitud de la toma de muestra biológica (del tipo que sea) es responsabilidad del médico de familia. Las demás actividades de recogida de información deben ser realizadas tanto por el médico de familia centinela o colaborador como por la enfermera centinela o colaboradora según la organización que consideren más adecuada.

Se procurará reservar tiempo suficiente para la recogida de la información, en un entorno en el que se establezca una relación de confianza y de colaboración con el proyecto, y dando tiempo a que se piensen bien las respuestas. Hay que tener en cuenta que son personas muy mayores y sus respuestas pueden requerir más tiempo de reflexión y ayuda del acompañante. Se ha estimado que el cuestionario se puede completar en unos 30 minutos.

1. El médico de Familia o la enfermera explicarán el estudio y solicitará de consentimiento informado por escrito (según modelo en anexo). Si la persona no tiene autonomía para comprender el estudio ni firmar el CI, se recurrirá al familiar o cuidador acompañante. Una copia del CI será para la persona o familiar o acompañante, y la otra para enviar.
2. Una vez obtenido el CI la enfermera procederá a la recogida de material biológico para la extracción de ADN
 - A. Se extraerá una **muestra de sangre periférica** aprovechando una analítica de rutina o control, reservando un tubo (y si es posible, dos) de 8-10 ml de EDTA.
 - Los tubos para este proyecto centinela se enviarán inmediatamente (el mismo día de la recogida) a través del sistema establecido a tal efecto (ver *Procedimiento de recogida y envío de muestra biológica* en la página siguiente).
 - Los tubos para la analítica de control se enviarán por la vía habitual al laboratorio de área.
 - B. En las personas en las que no sea posible realizar una extracción se podrá usar uno de estos dos procedimientos:
 - Muestra de **frotis bucal**: Se realizará la toma frotando con un hisopo la cara interna de los carrillos derecho e izquierdo. Los hisopos, correctamente identificados, deben dejarse secar a temperatura ambiente en un lugar protegido. Es fundamental no introducirlos en las fundas hasta que no estén totalmente secos, ya que en la saliva hay bacterias que proliferan rápidamente con la humedad, produciendo la degradación del ADN. Es conveniente que las tomas se realicen al menos una hora después de que la persona haya comido, para evitar la presencia de restos alimenticios.
 - Muestra de enjuague bucal: se puede obtener una muestra de saliva mediante **enjuague bucal** del donante. Bajo demanda se enviará al médico una muestra de 10 ml de colutorio bucal (Clorhexidina LACER) en un tubo estéril de 50 ml para cada persona. Para la toma de la muestra se realizará un lavado de la cavidad bucal con el contenido del tubo durante 1,5 a 2 minutos, devolviéndose el enjuague al mismo tubo que se cerrará bien. Se recomienda no haber ingerido comida ni bebida durante al menos 30 minutos antes de realizar el enjuague. Si esto no fuera posible, se debe realizar un aclarado suave de la cavidad bucal con agua antes de proceder a la toma de muestra.

El material para el frotis o el enjuague bucal se enviarán al facultativo bajo demanda (solicitados a través del Servicio Territorial de Sanidad) y para el número de personas en las que no sea posible la toma de muestra de sangre periférica.

3. El tubo de sangre, el hisopo bucal o el tubo con el colutorio bucal, según corresponda, se tienen que identificar con el nombre y CIP del paciente (y con el número de muestra del laboratorio si se solicita analítica), y se enviarán inmediatamente (el mismo día de la recogida) a través del sistema establecido a tal efecto para este proyecto (ver *Procedimiento de recogida y envío de muestra biológica* en la página siguiente).
4. El médico y/o la enfermera recogerán la información clínico epidemiológico en el formulario por medio de la encuesta directa al familiar y/o cuidador.

Se recomienda completar la información con la de la Historia Clínica, principalmente la del apartado B. Valoración objetiva del estado de salud general.

Todas las fases pueden hacerse en una misma consulta para facilitar la participación y evitar renuncias, o posponerse para consultas programadas si fuese necesario. No obstante, con el fin de aumentar la cobertura y dado que las edades de las personas objeto de estudio puede condicionar numerosas incidencias, se establece un periodo de tres meses para el estudio completo de una persona desde que es localizado y citado.


Procedimiento de recogida y envío de formularios y CI a los Servicios Territoriales de Sanidad.

Los formularios completados, los consentimientos informados y una copia del estadillo de control (aunque esté parcialmente relleno) para comprobar la marcha del proyecto, se enviarán una vez al mes a los Servicios Territoriales por valija, no sin antes hacer una copia de los mismos para el archivo en la HC y posibles verificaciones. Si ha solicitado una ANALÍTICA DE RUTINA adjunte los resultados a esta documentación. Si no solicita ANALÍTICA, remita los resultados de la última de la que disponga. Es de gran interés para este estudio el perfil de lípidos, hemograma y función renal.

Procedimiento de recogida y envío muestras al BNADN:

El transporte de las muestras para este proyecto centinela será a portes debidos siguiendo las indicaciones mostradas a continuación.

- Las muestras deberán ser enviadas en un tiempo inferior a las 24 horas desde su extracción, **de lunes a jueves**, para que sean recibidas en el Banco Nacional de ADN Carlos III (BNADN) de martes a viernes y puedan ser procesadas inmediatamente.
- Una vez obtenida la muestra biológica, sangre periférica o hisopo bucal, ésta deberá ser introducida en el contenedor de envío de muestras biológicas que habrán recibido a través de la Red Centinela. El contenedor de muestras estará perfectamente etiquetado con la dirección del BNADN.
- Una vez preparado el contenedor, deberá contactar con la **empresa de transportes MRW** en el teléfono **902 300 400**, para solicitar la recogida de la muestra. Tienen que indicarles la siguiente información:

<p><u>Dirección de envío:</u> Banco Nacional de ADN Carlos III Universidad de Salamanca Edificio Multiusos I+D+i Calle Espejo, 2 37007 Salamanca Teléfonos: 923 294 833; 923 294 500 ext. 5473</p> <p><u>Importante indicar:</u> Envío a <u>PORTES DEBIDOS</u> <u>Nº Abonado 534 de la Franquicia 3400</u> Tipo envío: <u>Plan AYUDA 19h</u></p>	<p>Modelos contenedores</p> 
---	--

Instrucciones a los profesionales para cumplimentar el formulario

- Verifique los datos de la persona y de los profesionales responsables del estudio. Corrija lo que sea necesario.
- Si es profesional centinela los formularios tendrán marcadas las casillas de centinela y colaborador.
- Si es profesional no centinela estas casillas estarán en blanco. No olvide marcar la casilla de colaborador en cada formulario que le corresponda y en el que participe para su cumplimentación.
- Complete la información de la primera página del formulario y anote en el estadillo la misma información.
 - Si no acude a la consulta/visita, indique el motivo en el recuadro inferior: porque no fue localizado, si fue localizado pero hubo negativa, si fue localizado pero su deterioro físico o cognitivo no le permite completar el estudio, fallecido antes del estudio u otras que podrá especificar en observaciones.
 - Si acude a la consulta/visita indique si firma el CI.
 - Si acude a la consulta/visita indique si se toma muestra biológica. En caso de toma de muestra de sangre periférica, pegue una etiqueta con el número de laboratorio en el espacio correspondiente del formulario de recogida de información (casilla a la izquierda de los datos personales). Recuerde que puede tomar una muestra biológica siempre que haya CI aunque no pueda completar el estudio por deterioro físico o cognitivo de la persona.
 - Por último anote si se cumplimenta todo el cuestionario o solo los apartados A y B, y anote en las observaciones el por qué.
- Complete la información de los apartados A Datos Personales y B Valoración objetiva del estado de salud general (en la medida de lo posible) de todas las personas en el listado que se le ha enviado, aunque se excluyan o no acudan a la cita.
- Todas las preguntas del apartado A se refieren al momento en que se hace la encuesta.
- Pregunta B.5. Si no tiene un Barthel de menos de 6 meses, realice uno.
- Pregunta B.7. Señálelas por orden de importancia. Incluya aquellas enfermedades crónicas que haya padecido y que están en remisión, pero que a su juicio son relevantes.
- Los apartados C, D, E y F solo serán completados en caso de que haya consulta con la persona o familiar o cuidador.
- C.12. Se refiere a quién contesta la mayoría de las preguntas. Por ejemplo, una persona puede acudir con un familiar o cuidador pero su estado de salud físico y cognitivo le permite ser

encuestado adecuadamente: la respuesta correcta sería 'la persona seleccionada del estudio'.

- C.13. Valoración subjetiva de la persona o del familiar o cuidador de acuerdo a la respuesta de la pregunta C.12. La pregunta debe ser formulada en el contexto de la edad.
- C.14. - C.18. respuesta de la persona o del familiar o cuidador de acuerdo con la pregunta C.12.
- C.28. Puesto que estas personas pueden haber sufrido importantes cambios de peso en esta etapa de su vida es importante recoger la variación con respecto a la edad adulta.
 - REMITA LOS RESULTADOS DE LA ANALÍTICA DE RUTINA QUE LE HAYA PEDIDO A LA PERSONA CON MOTIVO DE ESTE ESTUDIO PARA UNA MAYOR INFORMACIÓN CLINICA. SI NO HA SOLICITADO ANALÍTICA, REMITA LOS RESULTADOS DE LA ÚLTIMA DE LA QUE DISPONGA. ES DE GRAN INTERÉS EL PERFIL DE LÍPIDOS, HEMOGRAMA Y FUNCIÓN RENAL.
- D.36. - D.40. Se refiere al pasado de la persona y debe entenderse como una valoración global de su vida.
- D.41. Se refiera al momento actual.
- D.43. - D.45. Solo si D.42. es diariamente u ocasionalmente.
- D.46. Se refiere a la mayor parte de la vida adulta. Las cantidades son las habituales en el consumo actual de una copa de vino, cerveza o licores.
- D.47. Se refiere a la mayor parte de la vida adulta. Es una medida global del consumo semanal. NO se refiere a su alimentación actual.
- D.49. Se entiende por privación la falta del recurso correspondiente o la mala calidad del mismo (ej. vivienda, alimentación, pobreza...)
- D.52. Se entiende el mayor nivel alcanzado por cualquiera de sus hijos.
- D.58. Pregunta de suma importancia para valorar la genética familiar en relación con la longevidad. Ponga especial cuidado en completarla lo más exhaustivamente posible y con la mayor precisión, recurriendo a otros familiares de la persona si es posible.
- OBSERVACIONES: Añada cuanto le parezca que puede tener relación con este estudio o para aclarar algún extremo del cuestionario.

Referencias

1 Instituto Nacional de Estadística:

http://www.ine.es/dyns/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710990

2 Vega T, Arrieta E, Lozano JE, Miralles M, Anes Y, Gomez C, Quiñones C, Perucha M, Margolles M, Gómez de Caso JA, Gil M, Fernández S, de la Iglesia P, López A, Álamo R, Zurriaga O, Ramos JM and por el Grupo RECENT. Atención sanitaria paliativa y de soporte de los equipos de atención primaria en el domicilio. *Gac Sanit.* 2011;25:205-210

3 Arrieta E, Ángel J, Caso G De, Vega T, Lozano JE. Medicina Paliativa Pacientes que reciben atención sanitaria paliativa y de soporte de los equipos de atención primaria en el domicilio . Estudio APASO , mediante Redes. 2015;(xx).

4 Vega Alonso T, et al. Prevalencia de deterioro cognitivo en España. Estudio Gómez de Caso enre des centinelas sanitarias. *Neurología.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.002>.

5 Pivodic L, Pardon K, Miccinesi G, Alonso TV, Moreels S, Donker GA, et al. Hospitalisations at the end of life in four European countries : a population-based study via epidemiological surveillance networks. 2015;1–7.

6 Penders YWH, Albers G, Deliens L, Miccinesi G, Vega Alonso T, Miralles M, et al. End-of-life care for people dying with dementia in general practice in Belgium, Italy and Spain: A cross-sectional, retrospective study. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;1–10.

7 Pivodic L, Van den Block L, Pardon K, Miccinesi G, Vega Alonso T, Boffin N, et al. Burden on family carers and care-related financial strain at the end of life: a cross-national population-based study. *Eur J Public Health [Internet].* 2014 Oct [cited 2015 Sep 16];24(5):819–26. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4168044&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

8 Evans N, Pasman HR, Vega Alonso T, Van den Block L, Miccinesi G, Van Casteren V, et al. End-of-life decisions: a cross-national study of treatment preference discussions and surrogate decision-maker appointments. *PLoS One [Internet].* 2013 Jan [cited 2014 Mar 21];8(3):e57965. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3589464&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

9 Van den Block L, Onwuteaka-Philipsen B, Meeussen K, Donker G, Giusti F, Miccinesi G, et al. Nationwide continuous monitoring of end-of-life care via representative networks of general practitioners in Europe. *BMC Fam Pract [Internet].* 2013 Jan [cited 2015 Sep 16];14:73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3751186&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

10 Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, Drinkwater M, Cohen M, Bogan H, Joyce E, Brewster S, Kunkel L, Puca A (2002) Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 99, 8442–8447.

11 Sebastiani P, Solovieff N, Dewan AT, Walsh KM, Puca A, Hartley SW, Melista E, Andersen S, Dworkis DA, Wilk JB, Myers RH, Steinberg MH, Montano M, Baldwin CT, Hoh J, Perls TT (2012) Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS ONE* 7, e29848.

12 Cash TP, Pita G, Domínguez O, Alonso MR, Moreno LT, Borrás C, Rodríguez-Mañas L, Santiago C, Garatachea N, Lucia A, Avellana JA, Viña J, González-Neira A, Serrano M. Exome sequencing of three cases of familial exceptional longevity. *Aging Cell*. 2014 Dec; 13(6): 1087 -1090. Published online 2014 Aug 12. doi: 10.1111/ace.12261 PMID: PMC4326919

13 Deelen J, Beekman M, Uh HW, Helmer Q, Kuningas M, Christiansen L, Kremer D, van der Breggen R, Suchiman HE, Lakenberg N, van den Akker EB, Passtoors WM, Tiemeier H, van Heemst D, de Craen AJ, Rivadeneira F, de Geus EJ, Perola M, van der Ouderaa FJ, Gunn DA, Boomsma DI, Uitterlinden AG, Christensen K, van Duijn CM, Heijmans BT, Houwing-Duistermaat JJ, Westendorp RG, Slagboom PE (2011) Genome-wide association study identifies a single major locus contributing to survival into old age; the APOE locus revisited. *Aging Cell* 10, 686–698.

14 Brooks-Wilson AR (2013) Genetics of healthy aging and longevity. *Hum. Genet.* 132, 1323–1338.

15 Garatachea N, Emanuele E, Calero M, Fuku N, Arai Y, Abe Y, Murakami H, Miyachi M, Yvert T, Verde Z, Zea MA, Venturini L, Santiago C, Santos-Lozano A, Rodriguez-Romo G, Ricevuti G, Hirose N, Rabano A, Lucia A (2014) ApoE gene and exceptional longevity: insights from three independent cohorts. *Exp. Gerontol.* 53C, 16–23.

16 Sun L, Zhu X, et al. Identification of new genetic variants of HLA-DQB1 associated with human longevity and lipid homeostasis—a cross-sectional study in a Chinese population. *Aging (Albany NY)*. 2017 Nov 10;9(11):2316-2333. doi: 10.18632/aging.101323.

17 Kuningas M, Mooijaart SP, van Heemst D, Zwaan BJ, Slagboom PE, Westendorp RG (2008) Genes encoding longevity: from model organisms to humans. *Aging Cell* 7, 270–280

18 Herskind AM, McGue M, Holm NV, Sorensen TI, Harvald B, Vaupel JW (1996) The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Hum. Genet.* 97, 319–323.

19 Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, Drinkwater M, Cohen M, Bogan H, Joyce E, Brewster S, Kunkel L, Puca A (2002) Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 99, 8442–8447.

20 Westendorp RG, van Heemst D, Rozing MP, Frolich M, Mooijaart SP, Blauw GJ, Beekman M, Heijmans BT, de Craen AJ, Slagboom PE (2009) Nonagenarian siblings and their offspring display lower risk of mortality and morbidity than sporadic nonagenarians: the Leiden Longevity Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 57, 1634–1637.

21 Sebastiani P, Perls TT (2012) The genetics of extreme longevity: lessons from the new England centenarian study. *Front Genet.* 3, 277.