

# L'INTEGRAZIONE DI SELENIO E COENZIMA Q10 PREVENGONO "L'ATTRITO TELOMERICO" CON CONSEQUENTE RIDUZIONE DELLA MORTALITÀ PER PROBLEMATICHE CARDIOVASCOLARI. Studio scientifico

*Trine Bauer Opstad\* et al. Nutrients 2022, 14(16), 3346;*

*\*Centre for Clinical Heart Research, Department of Cardiology, Oslo University  
Hospital Ullevål, 0450 Oslo, Norway*

*\*Faculty of Medicine, University of Oslo, 0315 Oslo, Norway*

## RIASSUNTO BREVE

La lunghezza dei telomeri è da sempre associata all'invecchiamento e alle malattie cardiovascolari. Ultimamente, l'indagine su come i nutrienti possano influenzare la lunghezza dei telomeri, sta attirando l'attenzione della ricerca. Questo studio ha verificato l'effetto di un trattamento con selenio e CoQ10 sulla lunghezza dei telomeri e sulla mortalità per problematiche cardiovascolari. Sono stati coinvolti un totale di 118 adulti svedesi di età compresa tra 70 e 80 anni e con bassi livelli di selenio riscontrati nel sangue. Il trattamento è durato 4 anni e il follow-up è durato 10 anni. A 42 mesi dall'inizio del trattamento è stato osservato un minore accorciamento dei telomeri nel gruppo che assumeva Selenio e CoQ10 rispetto al gruppo placebo. Quelli che sono poi deceduti durante il follow up avevano una lunghezza dei telomeri significativamente più corta dopo 42 mesi di trattamento rispetto ai sopravvissuti, allo stesso modo quelli che sono deceduti per cause cardiovascolari avevano lunghezze dei telomeri significativamente più brevi rispetto ai sopravvissuti. Questi risultati mostrano una tendenza verso la conservazione della lunghezza dei telomeri in risposta al trattamento con selenio e CoQ10.

## ABSTRACT

L'accorciamento dei telomeri è stato associato all'invecchiamento e alle malattie cardiovascolari. L'influenza sulla lunghezza dei telomeri dei leucociti (LTL) data dall'integrazione a lungo termine con selenio combinato al coenzima Q10 è sconosciuta. L'obiettivo di questo studio era determinare se 42 mesi di integrazione di selenio e coenzima Q10 potessero in qualche modo prevenire o quantomeno ritardare l'attrito telomerico e una conseguente mortalità per patologie cardiovascolari. L'indagine condotta rappresenta un sottostudio esplorativo di uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo. Sono stati coinvolti nello studio cittadini svedesi con bassi livelli di selenio (n = 118), di età compresa tra 70 e 80 anni. Lo studio è durato 4 anni, con un follow up di 10 anni. L'LTL è stato relativamente quantificato con PCR all'inizio e dopo 42 mesi. All'inizio, L'LTL (SD) era 0,954 (0,260) nel gruppo di integrazione di Selenio e coenzima Q10 e 1,018 (0,317) nel gruppo placebo (p = 0,23).

Alla fine dei 42 mesi, è stato osservato un minore accorciamento dell'LTL nel gruppo attivo rispetto al placebo (+0,019 vs. -0,129, rispettivamente,  $p = 0,02$ ), con una differenza significativa nella variazione basando l'analisi sulle variazioni individuali dell'LTL ( $p < 0,001$ ). I soggetti che sono poi deceduti durante 6 anni del follow up presentavano un LTL significativamente più breve alla fine dei 42 mesi rispetto ai sopravvissuti [0,791 (0,190) vs. 0,941 (0,279),  $p = 0,01$ ], con una differenza significativa nella variazione di LTL in base alla mortalità per patologie cardiovascolari e alla sopravvivenza ( $p = 0,03$ ). Per concludere, la conservazione di LTL dopo l'integrazione di selenio e coenzima Q10 è associata a una ridotta mortalità per patologie cardiovascolari.

## INTRODUZIONE

L'invecchiamento è un processo inevitabile che colpisce tutte le cellule viventi, con un conseguente progressivo accumulo di cellule senescenti negli organi e nei tessuti portando così ad una maggiore incidenza di condizioni patologiche come malattie cardiovascolari, disturbi neurologici e cancro [1,2]. I meccanismi iniziali dell'invecchiamento sono in parte mediati da un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) o da una diminuzione dello scavenging dei ROS, che porta allo stress ossidativo intracellulare [3]. La difesa antiossidante nell'organismo comprende, tra l'altro, le selenoproteine dove il metalloide traccia selenio (Se) rappresenta il centro catalitico e alcune vitamine. Nell'uomo ci sono 25 geni che codificano per le selenoproteine. Tra queste troviamo la glutazione perossidasi (GPXs), la tioredossina reduttasi (TXNRDs) e la selenoproteina P (proteina plasmatica che rappresenta la più abbondante trasportatrice del selenio responsabile della distribuzione di questo in tutto il corpo), tutte con effetti antiossidanti in modo da contrastare i processi ossidativi che portano all'invecchiamento [4]. I telomeri ricoprono le estremità del cromosoma e proteggono il DNA e i geni interni, preservando la stabilità cromosomica [5]. Tuttavia, con l'età, l'instabilità genomica si verifica in parte a causa dell'accorciamento dei telomeri e del conseguente danno al DNA. L'attrito telomerico nel tempo porta ad avere telomeri pericolosamente corti con successiva senescenza cellulare e invecchiamento dell'organismo [6]. L'attrito telomerico è stato anche collegato all'insorgenza di malattie coronariche [7]. Lo stress ossidativo e l'infiammazione sono i principali fattori che contribuiscono all'accorciamento dei telomeri durante la replicazione cellulare [8] e sono responsabili della comparsa dell'aterosclerosi. Si può prevenire l'accorciamento dei telomeri attraverso meccanismi antiossidanti e antinfiammatori e studi in vitro hanno mostrato una maggiore espressione della proteina telomerasi con conseguenti telomeri più lunghi in seguito all'integrazione di Selenio [9]; manca ora la dimostrazione in vivo. Un'altra potenziale molecola che influisce positivamente sulla riduzione dello stress ossidativo è il coenzima Q10 (ubichinone), presente principalmente nei mitocondri come componente della catena di trasporto degli elettroni. Selenio e coenzima Q10 sono correlati, poiché la selenoproteina citosolica TXNRD1 riduce l'ubichinone alla sua forma antiossidante attiva ubichinolo [10] e le sintesi del coenzima Q10 e delle selenoproteine dipendono entrambe da una via metabolica del mevalonato [11]. Poiché l'assunzione di Selenio in generale è bassa in Europa e la produzione di coenzima Q10 endogeno diminuisce dopo l'adolescenza, si ritiene che l'integrazione ristabilisca

uno squilibrio dovuto al basso tasso di nutrienti antiossidanti, che altrimenti tra i vari effetti potrebbe avere come conseguenza un aumento del rischio cardiovascolare (CV). In precedenza sono stati riportati gli effetti benefici dell'integrazione combinata di Selenio e coenzima Q10 sulla mortalità CV e sui biomarcatori correlati all'infiammazione [12,13,14], allo stress ossidativo [15], alla disfunzione endoteliale [16] e i profili microRNA [17]. Si ritiene che la lunghezza dei telomeri dei leucociti (LTL) rifletta la lunghezza dei telomeri in altre cellule e tessuti, comprese le cellule vascolari [18,19]. Sebbene l'LTL breve sia stato collegato alle malattie CV e alla mortalità in generale, gli studi relativi ai cambiamenti longitudinali dell'LTL alla mortalità CV sono ancora da approfondire [6]. L'obiettivo di questo studio era di capire l'impatto a lungo termine di una integrazione di Selenio combinato al coenzima Q10 sulla conservazione di LTL in una popolazione anziana e con bassi livelli di selenio, col focus sulla correlazione tra LTL e mortalità CV.

## DISCUSSIONE

La scoperta principale di questo studio è stata che l'integrazione di Selenio combinato al coenzima Q10 per 42 mesi ha impedito l'attrito telomerico in una popolazione svedese anziana che mostrava bassi livelli di Selenio nel sangue. Coloro che poi sono deceduti per CV durante i 6 anni di follow-up, al termine del completamento dello studio di 42 mesi avevano presentato un LTL più breve misurato dopo i 42 mesi rispetto ai sopravvissuti. Un minore accorciamento dei telomeri durante il periodo di follow-up è stato associato a una sopravvivenza significativamente più lunga. Non sono state rilevate differenze di sesso significative. Questo è il primo studio basato sulla popolazione dove si misura l'effetto dell'azione a lungo termine dell'integrazione di Selenio combinato col coenzima Q10 su LTL. L'influenza benefica sulla lunghezza dei telomeri è stata osservata in entrambi i sessi, sebbene nelle donne sembrerebbe che si verifichi una maggiore seppur leggera conservazione della lunghezza dei telomeri. Questo effetto potrebbe essere potenzialmente dovuto a livelli iniziali inferiori del coenzima Q10 e della sua forma attiva ubiquinolo, come hanno mostrato studi precedenti condotti sulle donne [20]. La scoperta di questo studio di una correlazione positiva e significativa tra LTL e concentrazione plasmatica di Selenio concorda con un recente studio osservazionale trasversale che riporta che l'assunzione di Selenio con la dieta era correlata a telomeri più lunghi negli americani di mezza età e anziani [21]. Nei topi, la deprivazione alimentare di Selenio è stata osservata per indurre un accorciamento dei telomeri nei colonociti portatori di telomeri umani [22]. Queste correlazioni illustrano l'impatto del Selenio sulla conservazione della lunghezza dei telomeri e confermano i risultati di questo studio condotto su soggetti che vivono in un'area a basso contenuto di selenio nel suolo. Poco si sa sugli effetti sui telomeri del coenzima Q10 in monoterapia. Tuttavia, in uno studio in vitro, è stato osservato un minore accorciamento dei telomeri nei fibroblasti quando si esponevano le cellule al bromuro di 10-(6'-ubichinonil) deciltrifenilfosfonio, un derivato dell'ubichinone che si accumula selettivamente nei mitocondri e blocca il danno ossidativo [23].

È stato anche osservato un LTL più breve dopo i 42 mesi nei partecipanti allo studio che in seguito sono deceduti per problematiche cardiovascolari rispetto ai sopravvissuti fino a 6 anni dopo il completamento dello studio.

I risultati indicano quindi una possibile associazione tra lunghezza dei telomeri e mortalità CV. È stato anche riscontrato un tasso di sopravvivenza significativamente più alto nei soggetti con un minore accorciamento dei telomeri che non era mai stato dimostrato in precedenza. I risultati concordano con studi prospettici e osservazionali che mostrano associazioni tra la lunghezza dei telomeri e le cardiopatie ischemiche, indicando un possibile legame tra attrito telomerico e aumento del rischio CV [6,24,25]. Questi dati sono in qualche modo in contrasto con i risultati dello studio prospettico sulla salute cardiovascolare su soggetti di età simile a quella della popolazione di questo studio, che riportano che un LTL più breve è significativamente associato alla morte causata da malattie infettive ma solo borderline è significativamente associato alla morte CV [26]. Allo stesso modo, in altri due studi basati sulla popolazione che includeva però soggetti più giovani rispetto a quelli di questo studio (fascia di età 43-75 anni), l'LTL era alla base di tutte le cause di morte, senza alcuna associazione significativa con la mortalità CV [27]. Tuttavia, in altri tre studi recentemente riportati, LTL è associato a mortalità per tutte le cause, con l'associazione più forte alla morte CV, rispetto al cancro e ad altre cause [28]. In particolare, e alla luce di tali risultati, questo studio segnala gli effetti benefici dell'integrazione a lungo termine con Selenio e coenzima Q10 sulla conservazione di LTL in correlazione al CV. Il risultato borderline osservato per quanto riguarda la mortalità CV nel gruppo sopra indicato era probabilmente dovuto al limitato campione di studio. Questo risultato borderline ovvero questa differenza meno pronunciata nella correlazione LTL e morte CV potrebbe anche essere il risultato degli effetti antinfiammatori e/o antiossidanti dell'integrazione che hanno portato ad avere così la popolazione che ha partecipato allo studio meno malata e quindi con meno decessi per cause cardiovascolari. L'oggetto di discussione è proprio dimostrare se la protezione CV osservata sia mediata anche attraverso la conservazione dei telomeri. Tuttavia, i risultati di questo studio indicano che la perdita generale della lunghezza dei telomeri con l'età è probabilmente ritardata o decelerata durante il periodo di assunzione di Selenio e CoQ10. Sebbene i partecipanti allo studio siano stati indubbiamente esposti a fattori di rischio CV per molti anni o forse per tutta la vita, l'integrazione ha migliorato il loro fenotipo, qui presentato come telomeri preservati, con forse un danno cellulare inferiore. Poiché lo stress cellulare dovuto all'infiammazione di basso grado e ai processi ossidativi può influenzare sia l'instabilità dei telomeri che la patogenesi e la progressione dell'aterosclerosi [29], l'integrazione potrebbe essere stata protettiva di entrambe le cose. Le associazioni tra Se/coenzima Q10 e LTL osservate nel presente studio possono essere mediate attraverso diversi meccanismi. È ben noto che diverse selenoproteine e il coenzima Q10 sono potenti regolatori cellulari red/ox e antiossidanti con effetti protettivi sulle biomacromolecole, come proteine e acidi nucleici. La produzione di ROS aumenta con l'età, il che rende più importante il miglioramento della difesa antiossidante negli anziani per prevenire le malattie legate all'età.

TXNRD1 e in particolare la selenoproteina H, altamente espressa nel nucleo, proteggono dallo stress ossidativo e dai danni al DNA e svolgono un ruolo nel mantenimento dell'integrità dei geni, nella lunghezza e nella funzione dei telomeri [30]. L'effetto benefico del Selenio sulla lunghezza dei telomeri può anche essere mediato dall'espressione delle sirtuine,

che sono importanti molecole intracellulari coinvolte nella riparazione del DNA e nel mantenimento della stabilità e della longevità genomica [31]. I precedenti risultati pubblicati sugli effetti benefici dell'integrazione combinata di Selenio e coenzima Q10 sulla mortalità CV [14,20,32], sull'infiammazione, sullo stress ossidativo e sulla disfunzione endoteliale [12,13,15,16], insieme all'attuale risultato dell'effetto preventivo dell'accorciamento dei telomeri correlata al rischio di mortalità CV, sottolineano gli effetti antinfiammatori, antiossidanti e anti-invecchiamento di tale integrazione negli anziani con bassi livelli di Selenio. Sebbene siano stati raggiunti risultati statisticamente significativi, la dimensione del campione dei partecipanti è comunque limitata e i risultati devono essere interpretati con cautela e considerati come generatori di ipotesi. Poiché la popolazione oggetto di questo studio era omogenea, composta solo da caucasici, i risultati non possono essere generalizzati ad altre etnie. Inoltre, l'inclusione di anziani "sani" può essere considerata un termine errato, poiché alcuni dei soggetti inclusi presentavano sintomi da lievi a moderati di insufficienza cardiaca o diabete. Tuttavia, ciò potrebbe anche aver rafforzato lo studio, poiché riflette la popolazione generale di età simile che vive nella società moderna attuale. Non c'erano restrizioni di selezione oltre a vivere nel comune specifico e avere un intervallo di età specifico per caratterizzare la popolazione in studio. Una limitazione potrebbe essere che i campioni di sangue per l'analisi del DNA sono stati prelevati a 42 mesi e non al follow-up dello studio a 48 mesi. Tuttavia, raggiungendo quasi il 90% del tempo di integrazione, si ritiene improbabile che altri 6 mesi avessero potuto modificare i risultati. Sebbene si presume che LTL rifletta la lunghezza dei telomeri nelle cellule vascolari [18], potrebbe non rispecchiare necessariamente un'alterazione nel miocardio. Tuttavia, l'accorciamento dei telomeri è stato associato alla senescenza endoteliale accelerata dallo stress ossidativo [33], il che corrisponde bene ai risultati di questo studio secondo cui il Selenio, con le sue proprietà antiossidanti, ha una funzione protettiva. Anche la stretta fascia di età della popolazione campione potrebbe aver influenzato i dati, poiché l'attrito telomerico generalmente diminuisce in età avanzata [24,25]. Inoltre, l'effetto differenziato dell'integrazione di Selenio rispetto all'integrazione di coenzima Q10 su LTL non è stato verificato in questo studio. Tuttavia, i risultati sono rafforzati dal lungo tempo di integrazione e dal lungo periodo di follow-up durato 6 anni in cui si sono potute registrare numerose mortalità CV. Una valutazione statistica in due fasi rafforza quindi la validità dei risultati.

## **CONCLUSIONI**

*L'integrazione combinata di selenio e coenzima Q10 agisce significativamente sull'attrito telomerico dei leucociti negli anziani con bassi valori di selenio, il che dimostra l'importanza dei meccanismi antinfiammatori e antiossidanti nella prevenzione dell'invecchiamento. La conservazione della lunghezza dei telomeri che è stata osservata in questo studio è significativamente correlata ad una sopravvivenza più lunga e ad una prevenzione maggiore nella mortalità per problematiche cardiovascolari.*

## Bibliografia

1. Cai, Z.; Zhang, J.; Li, H. Selenium, aging and aging-related diseases. *Aging Clin. Exp. Res.* 2019, 31, 1035–1047.
2. Childs, B.G.; Durik, M.; Baker, D.J.; van Deursen, J.M. Cellular senescence in aging and age-related disease: From mechanisms to therapy. *Nat. Med.* 2015, 21, 1424–1435
3. Liochev, S.I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic. Biol. Med.* 2013, 60, 1–4.
4. Rayman, M.P. Selenium and human health. *Lancet* 2012, 379, 1256–1268
5. Blackburn, E.H. Structure and function of telomeres. *Nature* 1991, 350, 569–573.
6. Vaiserman, A.; Krasnienkov, D. Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Front. Genet.* 2020, 11, 630186.
7. Farzaneh-Far, R.; Cawthon, R.M.; Na, B.; Browner, W.S.; Schiller, N.B.; Whooley, M.A. Prognostic value of leukocyte telomere length in patients with stable coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008, 28, 1379–1384
8. Von Zglinicki, T. Role of oxidative stress in telomere length regulation and replicative senescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000, 908, 99–110.
9. Liu, Q.; Wang, H.; Hu, D.C.; Ding, C.J.; Xiao, H.; Xu, H.B.; Shu, B.H.; Xu, S.Q. Effects of sodium selenite on telomerase activity and telomere length. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao* 2003, 35, 1117–1122.
10. Xia, L.; Nordman, T.; Olsson, J.M.; Damdimopoulos, A.; Bjorkhem-Bergman, L.; Nalvarte, I.; Eriksson, L.C.; Arner, E.S.; Spyrou, G.; Bjornstedt, M. The mammalian cytosolic selenoenzyme thioredoxin reductase reduces ubiquinone. A novel mechanism for defense against oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 2141–2146.
11. Aaseth, J.; Alexander, J.; Alehagen, U. Coenzyme Q(10) supplementation—In ageing and disease. *Mech. Ageing Dev.* 2021, 197, 111521.
12. Alehagen, U.; Lindahl, T.L.; Aaseth, J.; Svensson, E.; Johansson, P. Levels of sP-selectin and hs-CRP Decrease with Dietary Intervention with Selenium and Coenzyme Q<sub>10</sub> Combined: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *PLoS ONE* 2015, 10, e0137680.
13. Alehagen, U.; Alexander, J.; Aaseth, J.; Larsson, A. Decrease in inflammatory biomarker concentration by intervention with selenium and coenzyme Q<sub>10</sub>: A subanalysis of osteopontin, osteoprotegerin, TNFr<sub>1</sub>, TNFr<sub>2</sub> and TWEAK. *J. Inflamm.* 2019, 16, 5.
14. Alehagen, U.; Aaseth, J.; Alexander, J.; Johansson, P. Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q<sub>10</sub> for four years: A validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLoS ONE* 2018, 13, e0193120.
15. Alehagen, U.; Aaseth, J.; Johansson, P. Less increase of copeptin and MR-proADM due to intervention with selenium and coenzyme Q<sub>10</sub> combined: Results from a 4-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Biofactors* 2015, 41, 443–452.
16. Alehagen, U.; Alexander, J.; Aaseth, J.; Larsson, A.; Lindahl, T.L. Significant decrease of von Willebrand factor and plasminogen activator inhibitor-1 by providing supplementation with selenium and coenzyme Q<sub>10</sub> to an elderly population with a low selenium status. *Eur. J. Nutr.* 2020, 59, 3581–3590
17. Alehagen, U.; Johansson, P.; Aaseth, J.; Alexander, J.; Wågsäter, D. Significant changes in circulating microRNA by dietary supplementation of selenium and coenzyme Q<sub>10</sub> in healthy elderly males. A subgroup analysis of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *PLoS ONE* 2017, 12, e0174880.
18. Wilson, W.R.; Herbert, K.E.; Mistry, Y.; Stevens, S.E.; Patel, H.R.; Hastings, R.A.; Thompson, M.M.; Williams, B. Blood leucocyte telomere DNA content predicts vascular telomere DNA content in humans with and without vascular disease. *Eur. Heart J.* 2008, 29, 2689–2694

19. Friedrich, U.; Griese, E.; Schwab, M.; Fritz, P.; Thon, K.; Klotz, U. Telomere length in different tissues of elderly patients. *Mech. Ageing Dev.* 2000, 119, 89–99.
20. Onur, S.; Niklowitz, P.; Jacobs, G.; Lieb, W.; Menke, T.; Döring, F. Association between serum level of ubiquinol and NT-proBNP, a marker for chronic heart failure, in healthy elderly subjects. *Biofactors* 2015, 41, 35–43
21. Shu, Y.; Wu, M.; Yang, S.; Wang, Y.; Li, H. Association of dietary selenium intake with telomere length in middle-aged and older adults. *Clin. Nutr.* 2020, 39, 3086–3091
22. Wu, R.T.; Cao, L.; Mattson, E.; Witwer, K.W.; Cao, J.; Zeng, H.; He, X.; Combs, G.F., Jr.; Cheng, W.H. Opposing impacts on healthspan and longevity by limiting dietary selenium in telomere dysfunctional mice. *Aging Cell* 2017, 16, 125–135.
23. Saretzki, G.; Murphy, M.P.; von Zglinicki, T. MitoQ counteracts telomere shortening and elongates lifespan of fibroblasts under mild oxidative stress. *Aging Cell* 2003, 2, 141–143
24. Opstad, T.B.; Kalstad, A.A.; Pettersen, A.A.; Arnesen, H.; Seljeflot, I. Novel biomolecules of ageing, sex differences and potential underlying mechanisms of telomere shortening in coronary artery disease. *Exp. Gerontol.* 2019, 119, 53–60.
25. Weischer, M.; Bojesen, S.E.; Cawthon, R.M.; Freiberg, J.J.; Tybjaerg-Hansen, A.; Nordestgaard, B.G. Short telomere length, myocardial infarction, ischemic heart disease, and early death. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012, 32, 822–829
26. Fitzpatrick, A.L.; Kronmal, R.A.; Kimura, M.; Gardner, J.P.; Psaty, B.M.; Jenny, N.S.; Tracy, R.P.; Hardikar, S.; Aviv, A. Leukocyte telomere length and mortality in the Cardiovascular Health Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2011, 66, 421–429
27. Mons, U.; Müezzinler, A.; Schöttker, B.; Dieffenbach, A.K.; Butterbach, K.; Schick, M.; Peasey, A.; De Vivo, I.; Trichopoulos, A.; Boffetta, P.; et al. Leukocyte Telomere Length and All-Cause, Cardiovascular Disease, and Cancer Mortality: Results from Individual-Participant-Data Meta-Analysis of 2 Large Prospective Cohort Studies. *Am. J. Epidemiol.* 2017, 185, 1317–1326.
28. Arbeev, K.G.; Verhulst, S.; Steenstrup, T.; Kark, J.D.; Bagley, O.; Kooperberg, C.; Reiner, A.P.; Hwang, S.J.; Levy, D.; Fitzpatrick, A.L.; et al. Association of Leukocyte Telomere Length with Mortality Among Adult Participants in 3 Longitudinal Studies. *JAMA Netw. Open* 2020, 3, e200023.
29. Alehagen, U.; Opstad, T.B.; Alexander, J.; Larsson, A.; Aaseth, J. Impact of Selenium on Biomarkers and Clinical Aspects Related to Ageing. A Review. *Biomolecules* 2021, 11, 1478
30. Ferguson, L.R.; Karunasinghe, N.; Zhu, S.; Wang, A.H. Selenium and its' role in the maintenance of genomic stability. *Mutat. Res.* 2012, 733, 100–110.
31. Yasuda, T.; Takizawa, K.; Ui, A.; Hama, M.; Kagawa, W.; Sugawara, K.; Tajima, K. Human SIRT2 and SIRT3 deacetylases function in DNA homologous recombinational repair. *Genes Cells* 2021, 26, 328–335
32. Alehagen, U.; Johansson, P.; Bjornstedt, M.; Rosen, A.; Dahlstrom, U. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: A 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int. J. Cardiol.* 2013, 167, 1860–1866
33. Voghel, G.; Thorin-Trescases, N.; Farhat, N.; Nguyen, A.; Villeneuve, L.; Mamarbachi, A.M.; Fortier, A.; Perrault, L.P.; Carrier, M.; Thorin, E. Cellular senescence in endothelial cells from atherosclerotic patients is accelerated by oxidative stress associated with cardiovascular risk factors. *Mech. Ageing Dev.* 2007, 128, 662–671