

Etiology and Pathophysiology

Body mass index and leukocyte telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis

A. Müezziner^{1,2}, A. K. Zaineddin¹ and H. Brenner²

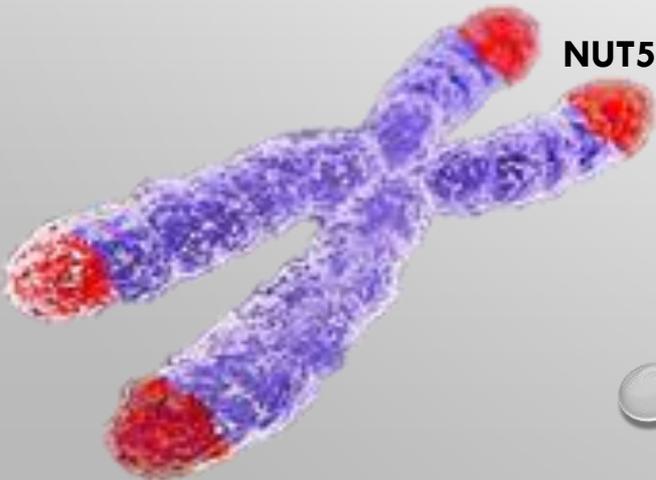
OBESITY REVIEWS, V. 15, N. 3, P. 192-201, 2014.

NUT5707 - GENÔMICA NUTRICIONAL E OBESIDADE

ANA CAROLINA MOMENTTI

PERLA PIZZI ARGENTATO

THEREZA LOUREIRO

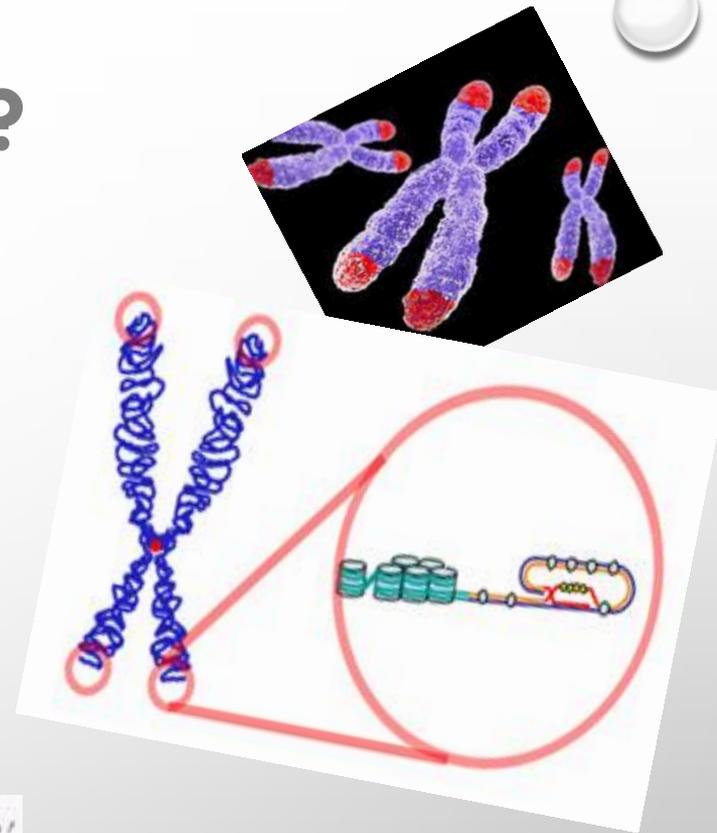


O QUE SÃO?

Complexos de DNA situados nas extremidades dos cromossomos lineares;

Formados por repetidas sequências nucleotídicas hexaméricas simples

5' TTAGGG 3' repetidas centenas a milhares de vezes

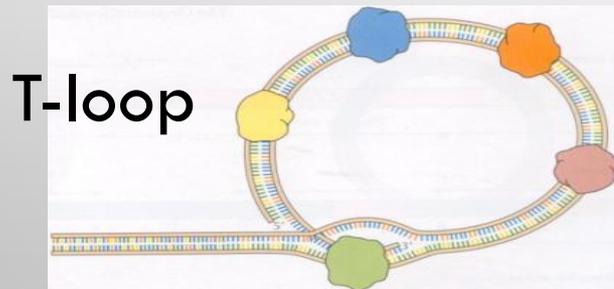


The Cell; 3ª Edição; Cooper, G.; pág. 193

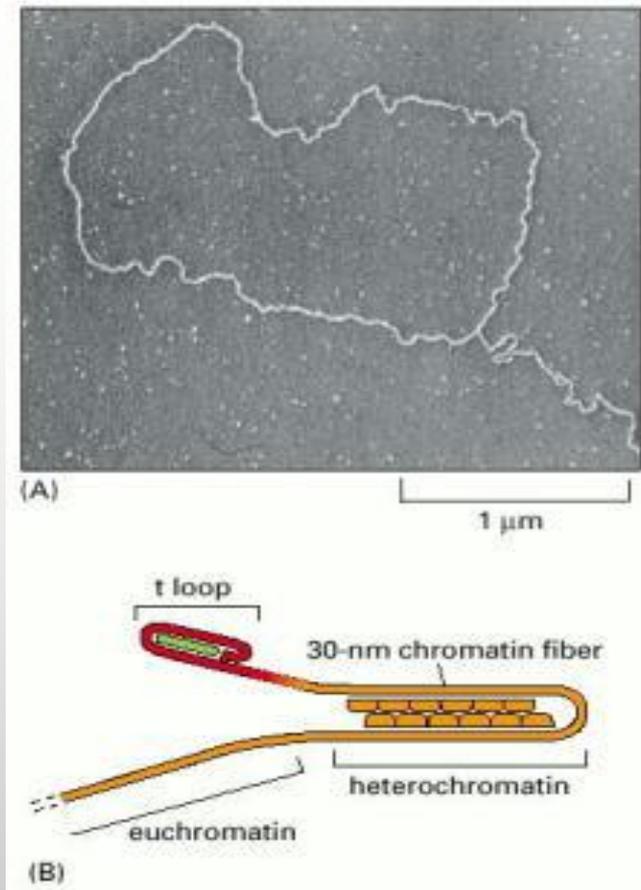
COMO SE ARRANJAM?

Arranjo complexo T-loop (~50%)

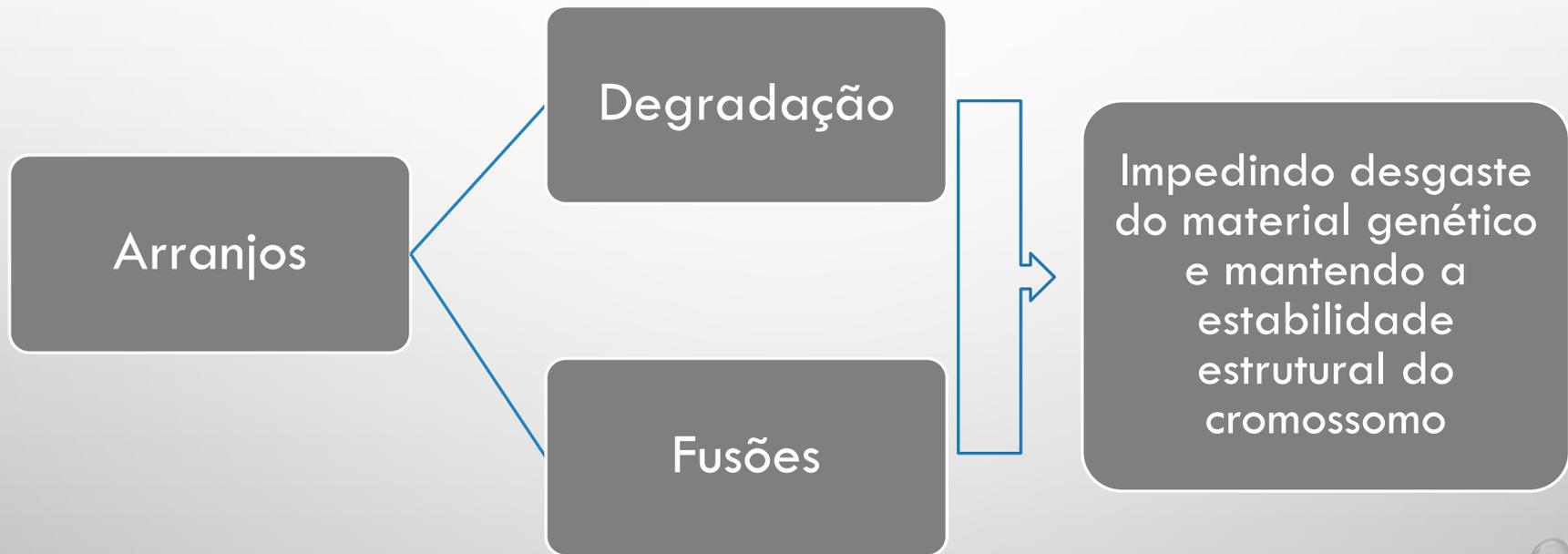
Associação essencial a proteínas ou arranjos específicos para se diferenciar durante as quebras cromossômicas



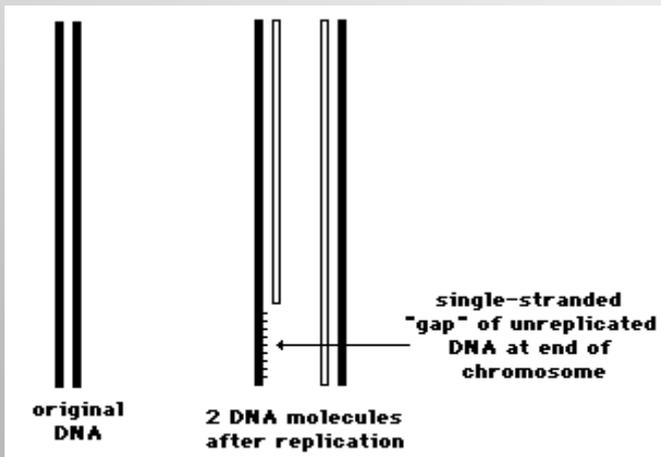
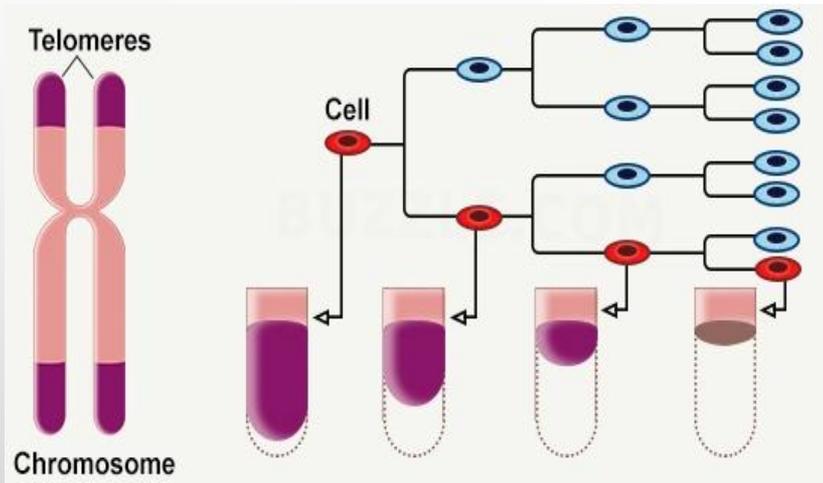
The Cell; 3ª Edição; Cooper, G. pág. 158



QUAL SUA FUNÇÃO?



ENCURTAMENTO DOS TELÔMEROS



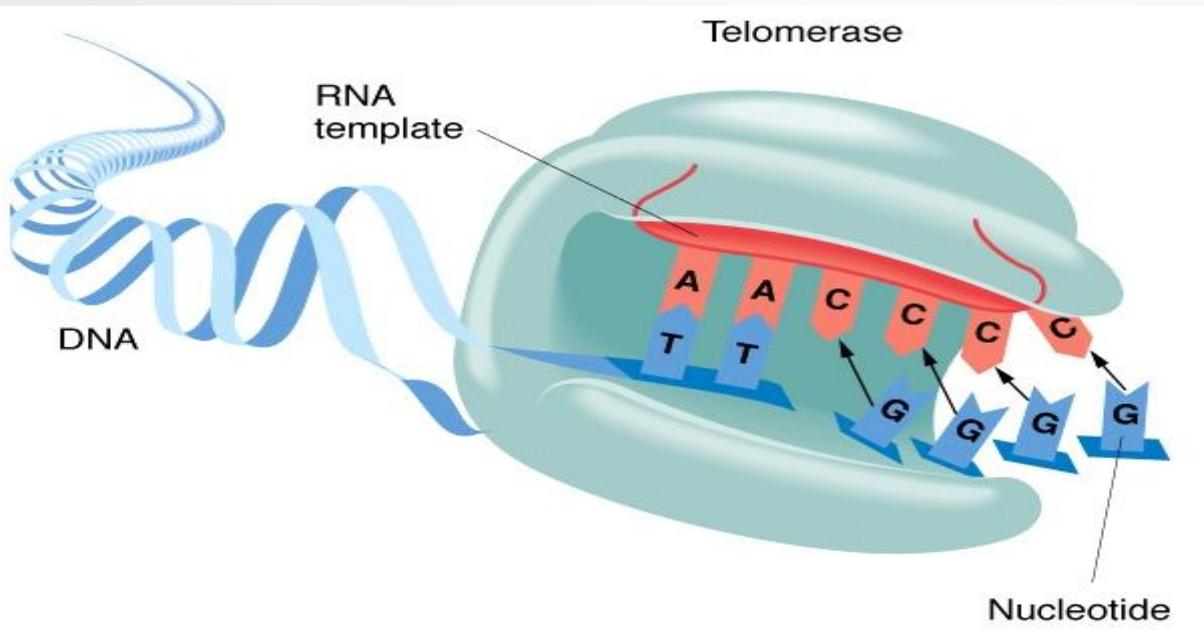
Encurtamento durante a divisão celular "problemas de replicação final"

DNA polimerase não replica totalmente a extremidade 5' terminal, deixando uma pequena quantidade do telômero não replicada

Perda da capacidade de divisão celular -> apoptose/degeneração -> senescência celular

ENTÃO COMO A NATUREZA MANTÉM NOSSOS CROMOSSOMOS INTACTOS?

Enzima Telomerase



Os telômeros são sintetizados no final da replicação do DNA pela telomerase (transcriptase reversa - sintetiza DNA tendo por molde uma molécula de RNA)

A TELOMERASE

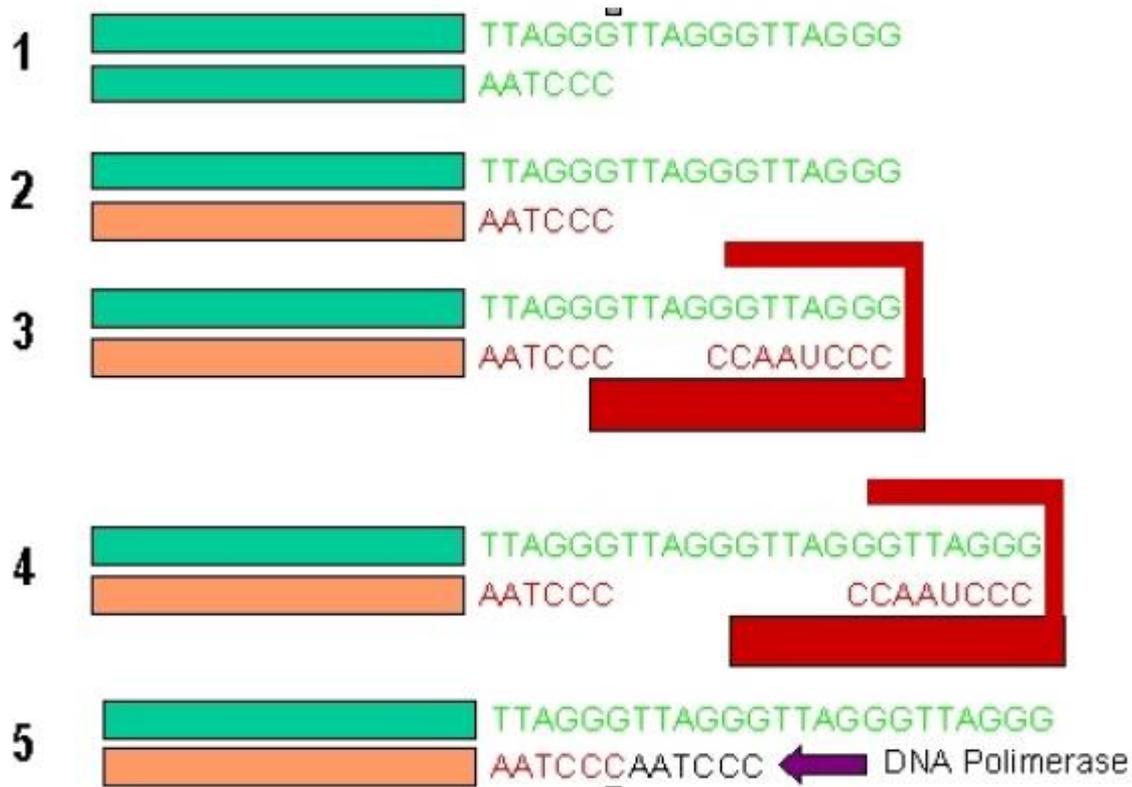
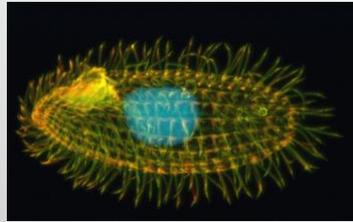


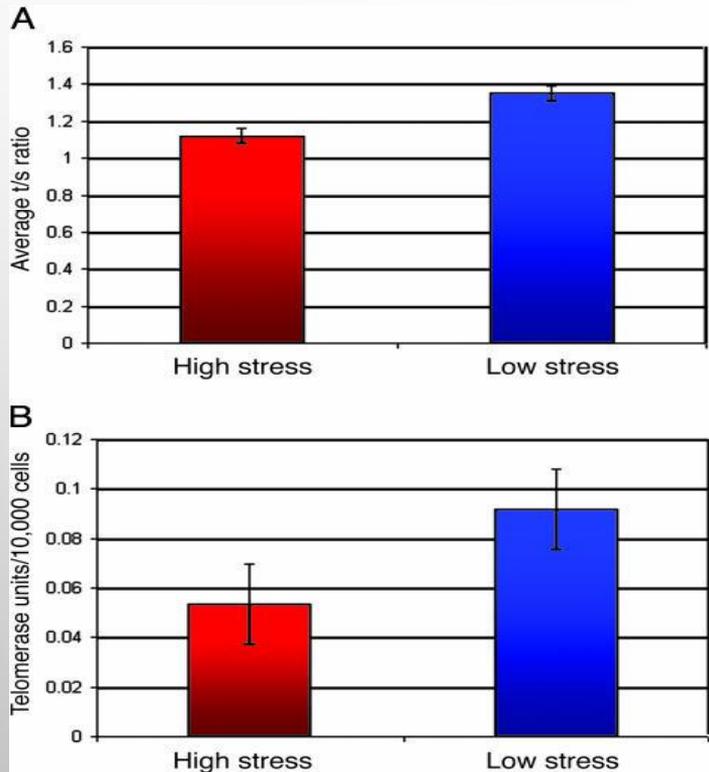
Figura 1. Representação esquemática da ação da telomerase. Na fase 1, vê-se a molécula-filha de DNA com o fragmento neoformado com seu terminal não duplicado. Na fase 2, está realçada a fração neoformada. Na fase 3, vê-se o complexo da telomerase com seu motivo RNA complementar à repetição telomérica. A telomerase, na fase 4, já ampliou a seqüência da fita conservada. Com o segmento conservado alongado, a DNA Polimerase pode atuar (seta) normalmente, permitindo a duplicação do segmento telomérico na fita neoformada.

COMO SE MANTÊM OS TELÔMEROS?

Elizabeth Blackburn, utilizando um ciliado unicelular chamado de *Tetrahymena thermophila* descobriu que a telomerase tem a capacidade de adicionar uma sequência isolada de primer à fita de DNA sem necessidade de nenhuma fita molde.



NOBEL DE MEDICINA

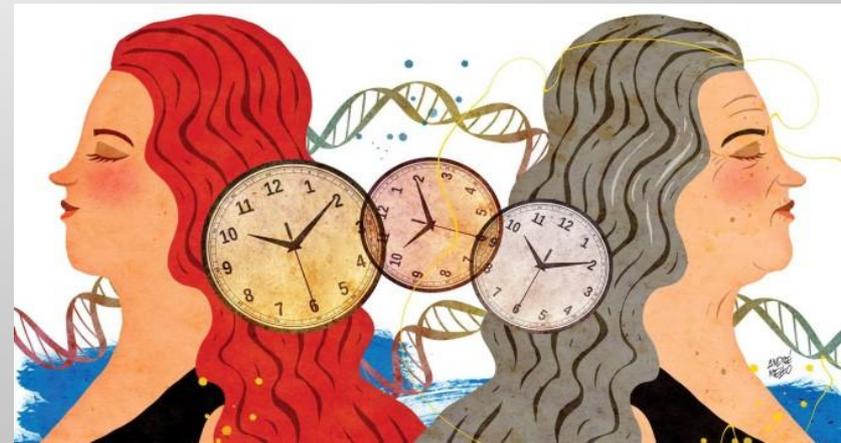


Telômeros como determinantes na
forma do envelhecimento

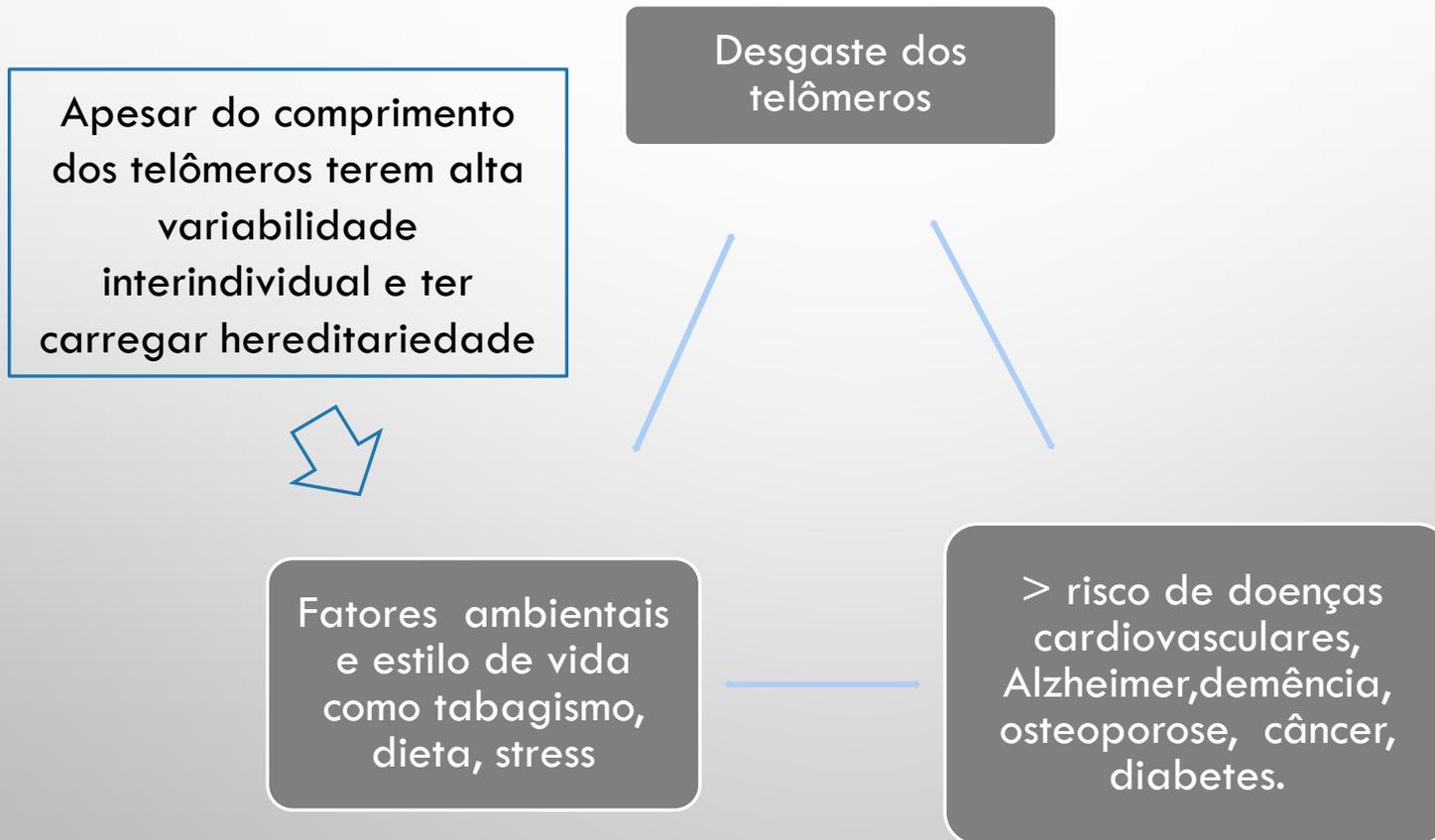


Aos 68 anos foi vencedora do
Nobel de Medicina, em 2009

Comprimento dos telômeros e níveis de atividade da
telomerase em grupos de alto e baixo estresse



O QUE CONTRIBUI PARA O ENCURTAMENTO DOS TELÔMEROS?



MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DO COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS

- 1- Análise de fragmentos de restrição terminal (TRF, *telomere restriction fragment*)
- 2- Análise única do comprimento do telômero (*stela-single telomere length analysis*)
- 3- Hibridização fluorescente in situ (FISH) e suas variantes, tais como o método baseado em microscopia digital (Q-FISH, *quantitative fluorescent in situ hybridization*) ou em citometria de fluxo (flow-fish), o método de alta capacidade (*high-throughput*, HT-Q-FISH), mapeamento telomérico (*telomapping*)
- 4- Ensaio dot-*blot*
- 5- Análise de hibridização de proteção (HPA, *hybridization protection assay*) e quantificação da saliência 3'OH de fita simples
- 6 - Método de PCR quantitativa em tempo real.

MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO DO COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS

	Método	Resolução	Número de células requerido	Capacidade
Medida de telômeros por amostra	TRF	1 kb	1×10^5 células	Baixa
	qPCR	ND	20 ng de DNA	Alta
Medida de telômeros por células	Flow-FISH	0,3 kb	$0,5 \times 10^6$ células	Alta
Telômeros individuais	Q-FISH	0,3 kb	15-20 metáfases	Baixa
Pontos teloméricos individuais	Intérfase Q-FISH	0,3 kb	30 intérfases	Baixa
	HT Q-FISH	0,3 kb	$0,01 \times 10^5$ células aderentes $0,07 \times 10^5$ células linfoides	Alta
	Telomapping	0,3 kb	Secção histológica fixada	Baixa
	STELA	0,1 kb	$0,1 \times 10^5$ células	Baixa

COMPRIMENTO RELATIVO DOS TELÔMEROS

$$2^{-\Delta\Delta Ct} \text{ ou } 2^{-(\Delta Ct1 - \Delta Ct2)}$$

$\Delta Ct1$: Ct da amplificação da sequência telomérica - Ct da amplificação da sequência do gene de cópia única na amostra experimental.

$\Delta Ct2$: essa mesma mas na amostra referência.

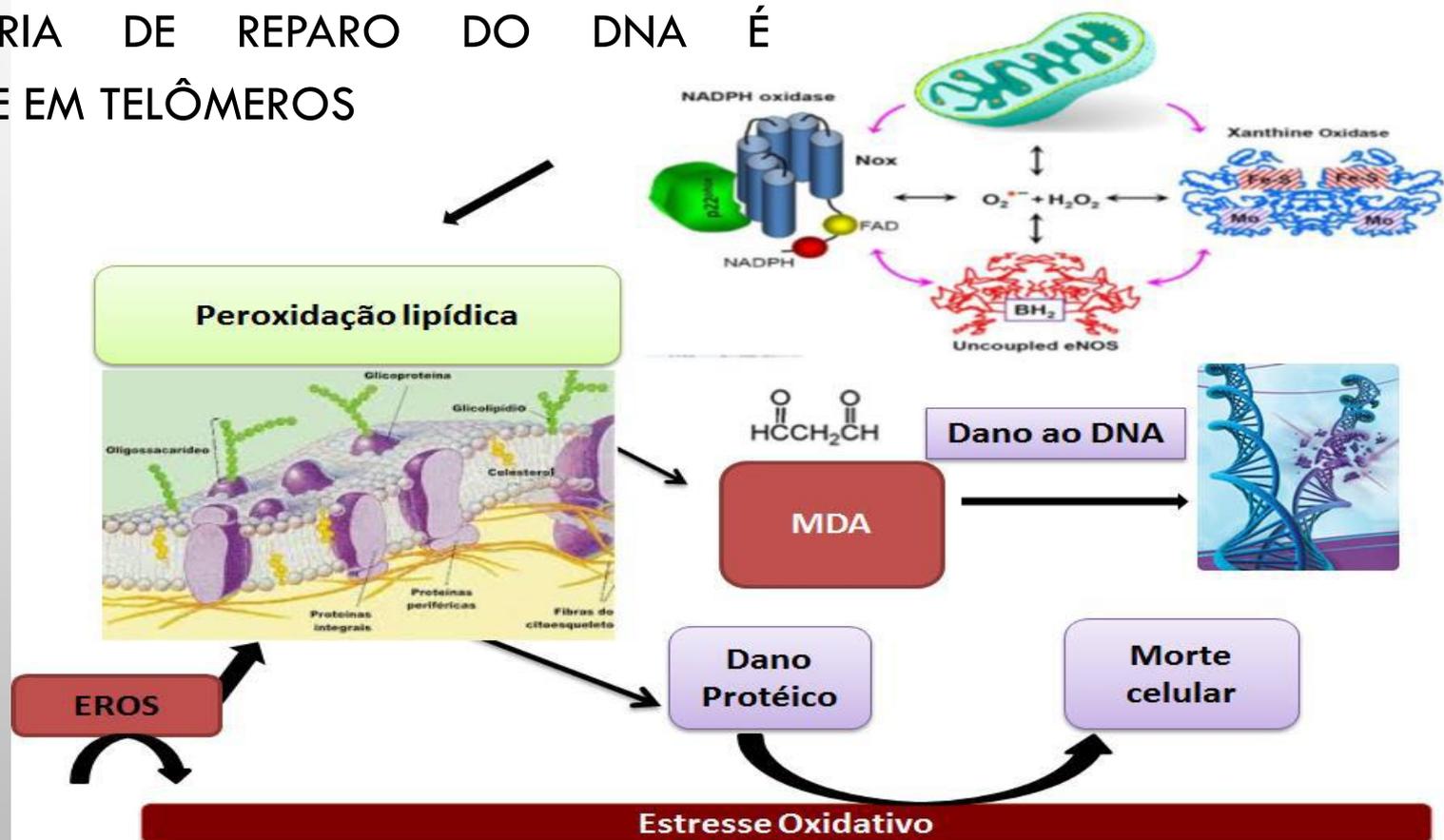
Coefficiente de variação do T/S relativo

(T, sequência telomérica; S, gene de cópia única) é calculado pela divisão do desvio padrão pela média do T/S relativo da amostra referência.

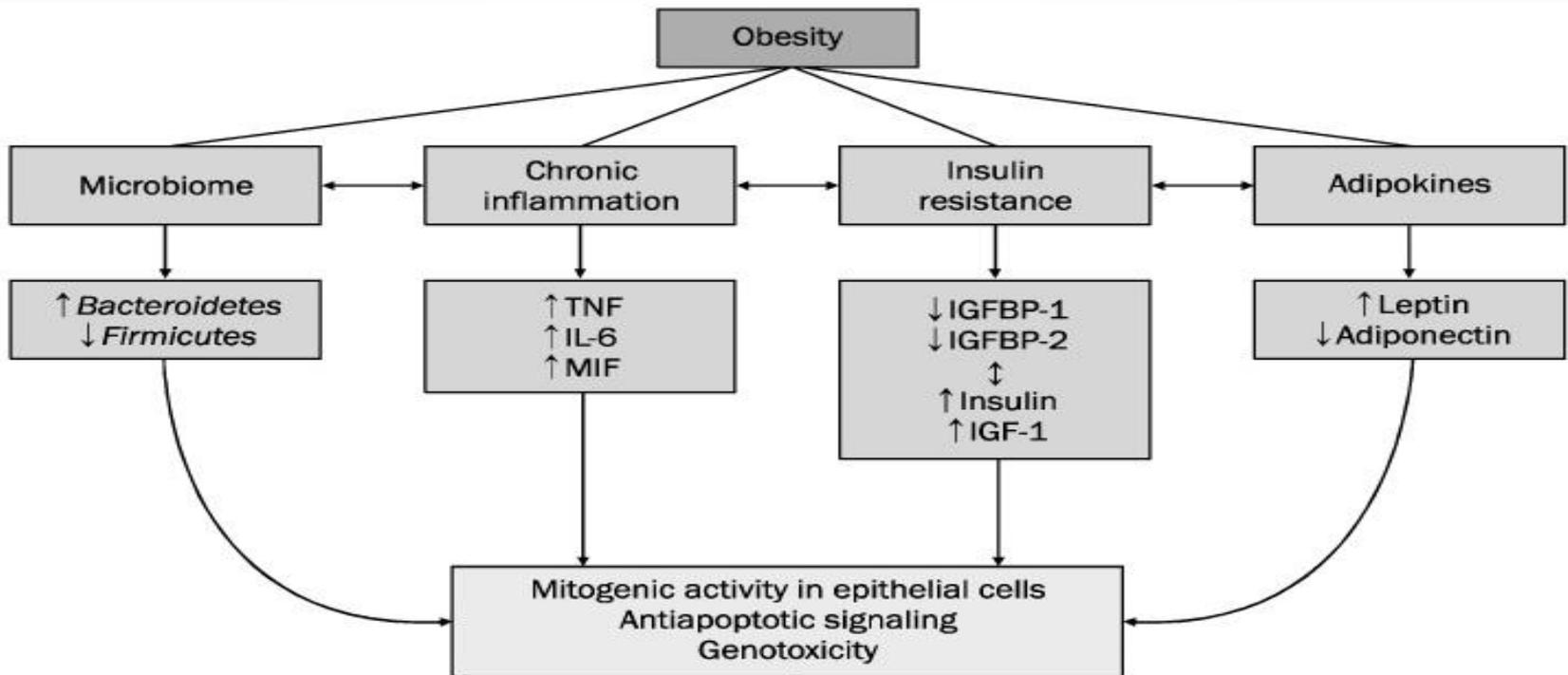
ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO

PREJUDICAM OS CONSTITUINTES CELULARES

MAQUINARIA DE REPARO DO DNA É DEFICIENTE EM TELÔMEROS



A OBESIDADE



A OBESIDADE É UM ESTADO DE ALTO ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO



POR CAUSA DOS EFEITOS NEGATIVOS DO ESTRESSE OXIDATIVO NOS LT, A HIPÓTESE É DE QUE A OBESIDADE ACELERA O ENCURTAMENTO DOS TELÔMEROS

METODOLOGIA

REVISÃO SISTEMÁTICA



METANÁLISES



ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS



IMC X COMPRIMENTO DOS TELÔMEROS DE LEUCÓCITOS NA
POPULAÇÃO GERAL

METODOLOGIA

Pubmed online (Ovid Technologies, nova york, NY, EUA), Embase (Elsevier, Amsterdã, Holanda), Web of Knowledge (Thomson Scientific Technical Support, Nova York, NY, EUA)

Tempo: primeiros estudos até publicações de 16 de janeiro de 2013

Descritores: 'telomere', 'weight' e 'obesity'

Software Reference Manager 12 (Thomson Reuters, nova york, NY, EUA)

Duplicatas removidas

Dois revisores independentes para a busca e comparação dos resultados

METODOLOGIA

EXCLUÍDOS:

- ARTIGOS NÃO EPIDEMIOLÓGICOS
- OUTRAS CÉLULAS QUE NÃO LEUCÓCITOS

Apenas estudos que relataram a relação entre IMC e comprimentos dos telômeros foram incluídos na metanálise

Em estudos do tipo caso-controle, apenas dados dos controles foram utilizados.

METODOLOGIA

Extração de dados

DESENHO DO ESTUDO

AUTOR (ES)

ANO DE PUBLICAÇÃO

POPULAÇÃO ESTUDADA

PAÍS

NÚMERO DE SUJEITOS

MÉDIA DE IDADE

FAIXA ETÁRIA

IMC MÉDIO

COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DO
IMC E LTL

COEFICIENTE DE REGRESSÃO
QUANDO DISPONÍVEL

METODOLOGIA

ESTUDOS QUE APRESENTAM COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO E/OU REGRESSÃO



ESTUDOS QUE NÃO REPORTAM QUALQUER CORRELAÇÃO OU COEFICIENTES DE REGRESSÃO

Escores de qualidade: 0 a 4 (> ou = a 3: alta qualidade)

Qualidade da variável preditora	Auto relato X IMC medido
Qualidade da variável de desfecho	Relato dos coeficientes de variação das medidas de LTL
Qualidade das estimativas calculadas	Ajustes por idade e sexo
Diferença das faixas etária nas coorte	Duas ou mais décadas versus menos de duas décadas

METODOLOGIA

Para estudos de alta e baixa qualidade: análises de subgrupos

Metanálises foram realizadas separadamente para estudos transversais e longitudinais

Metanálises separadas foram realizadas para os coeficientes de correlação e regressão

As análises dos coeficientes de regressão foram estratificadas pelo método de mensuração da LTL

Auxílio de um software de meta-análise (biostat, englewood, NJ, EUA)

METODOLOGIA

Identificar um possível viés de publicação

Q-valor (reflete a porcentagem da variabilidade total no tamanho do efeito por causa da heterogeneidade entre os estudos)

Coeficiente de correlação Tau de Kendall

Análises de sensibilidade foram realizadas para determinar a robustez das estimativas em subgrupos

RESULTADOS

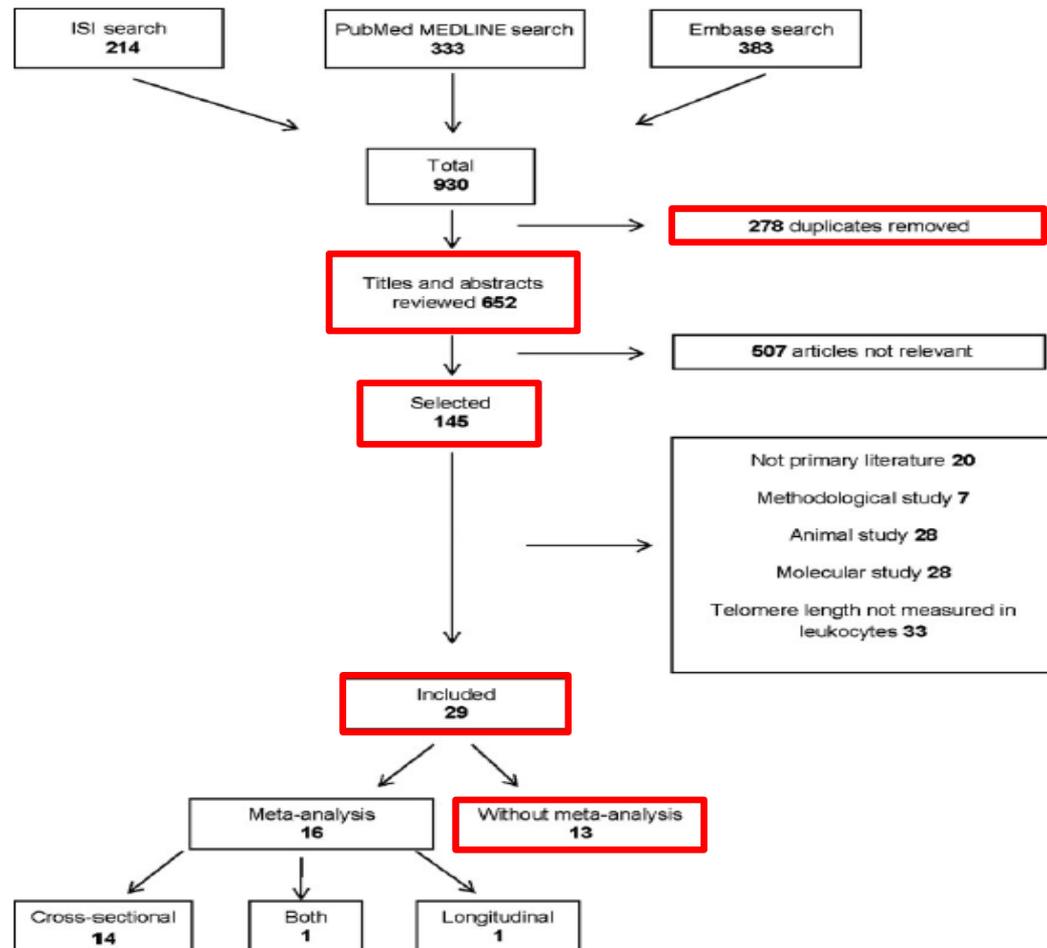


Figure S1 Flow diagram of the systematic literature search process.

Table 1 Summary of main findings of the studies that could not be included in meta-analysis

Authors, year	Country	Sample size	Study design	Age range (mean)	Sex	BMI-TL association	P-value	Other adiposity-TL association	Measurement method	Nature of association of adiposity with TL
Tiainen <i>et al.</i> , 2012 (22)	Finland	1,942	Cross-sectional	57-70	M, W	Data not given		WHR	PCR (T/S ratio)	No association
Buxton <i>et al.</i> , 2011 (23)	France	793	Cross-sectional	2-17	Boys and girls	Unpaired <i>t</i> -test for obese vs. non-obese children	$P < 0.0001$	Weight, BMI z-score	PCR (T/S ratio)	Inverse (both overall and gender-specific)
Entringer <i>et al.</i> , 2011 (24)	Germany	94	Cross-sectional	(24.5)	M, W	(Pre-natal stress adj.) $\hat{a} = -0.001$ (unadj.) $\hat{a} = 0.000$ (fully adj.)	<i>P</i> -value not given but no statistical significance	None	PCR (converted to kBP)	No association
Strandberg <i>et al.</i> , 2011 (25)	Finland	622	Cross-sectional	(75.7)	M	TL differences across BMI classes	P (unadj.) = 0.14 P (age adj.) = 0.10 P (multiple adj.) = 0.07	Weight gain between 1960 and 2003	TRF analysis (kBP)	Weak inverse association with no statistical significance
Zhu <i>et al.</i> , 2011 (26)	USA	667	Cross-sectional	14-18	Boys and girls	Data not given		WC, %BF, VAT, SAAT	PCR (T/S ratio)	No association with any adiposity variables
Farzaneh-Far <i>et al.</i> , 2010 (27)	USA	608*	Longitudinal	(66.1)	M, W	Cross sectionally no association; waist-to-hip ratio longitudinally and telomere loss rate per year \hat{a} (adj.) = -86; $P = 0.02$		Adiponectin, leptin, CRP, IL-6, TNF- α WHR \hat{a} (adj.) = -120 (BP per year) $P = 0.003$	PCR (converted to kBP)	Inverse for WHR but not BMI for rate of yearly telomere loss
Prescott <i>et al.</i> , 2010 (28)	USA	Control: 1,181	Nested case-control study	(-59)	W	BMI vs. RTL quartile in controls; P for trend = 0.003		Weight gain from 18 until blood collection	PCR (T/S ratio converted to z-scores)	Inverse
Kim <i>et al.</i> , 2009 (29)	USA	644	Cross-sectional	35-74	W	P for trend	0.003	BMI in 30 s, weight change since 30 s, frequency of weight cycling	PCR (T/S ratio)	Inverse
Zannoli <i>et al.</i> , 2008 (30)	Italy	76 (53 children, 23 adults)	Cross-sectional	2.5-15.2; 28.0-67.3	M, W	<i>t</i> -Test for difference of means for obese and normal	Children: 0.402 Adults: 0.041	None	TRF analysis (kBP)	No association in children; inverse association in adults
McGrath <i>et al.</i> , 2007 (31)	USA	Control: 192 Cases: 184	Case-control	(64.1)	M, W	Not given	$P > 0.8$	None	PCR (T/S ratio)	No association
Cherkas <i>et al.</i> , 2006 (32)	UK	1,552	Cross-sectional	32-68	W	P for trend (age adj.)	$P < 0.045$	None	TRF analysis (kBP)	Inverse
Epel <i>et al.</i> , 2006 (33)	USA	62	Cross-sectional	20-50	W	Data not given		Sagittal diameter	PCR	No association
Bischoff <i>et al.</i> , 2006 (34)	Denmark	812	Cross-sectional	73-101	M, W	Data not given		None	TRF analysis (kBP)	No association

*All with stable coronary artery disease.

%BF, percentage body fat; adj., adjusted for; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin 6; kBP, kilobase pairs; M, men; PCR, polymerase chain reaction; RTL, relative telomere length; SAAT, subcutaneous abdominal adipose tissue; TL, telomere length; TNF- α , tumour necrosis factor α ; TRF, terminal restriction fragment; unadj., unadjusted for; VAT, visceral adipose tissue; W, women; WC, waist circumference; WHR, waist-to-hip ratio.

ESTUDOS NÃO INCLUÍDOS NA METANÁLISE

A COMPARAÇÃO ENTRE ESSES ESTUDOS FOI LIMITADA DEVIDO À ALTA
HETEROGENEIDADE NOS DADOS

NO GERAL, ESSES ESTUDOS NÃO RELATARAM ASSOCIAÇÃO NEGATIVA
OU ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE ENTRE IMC E LTL

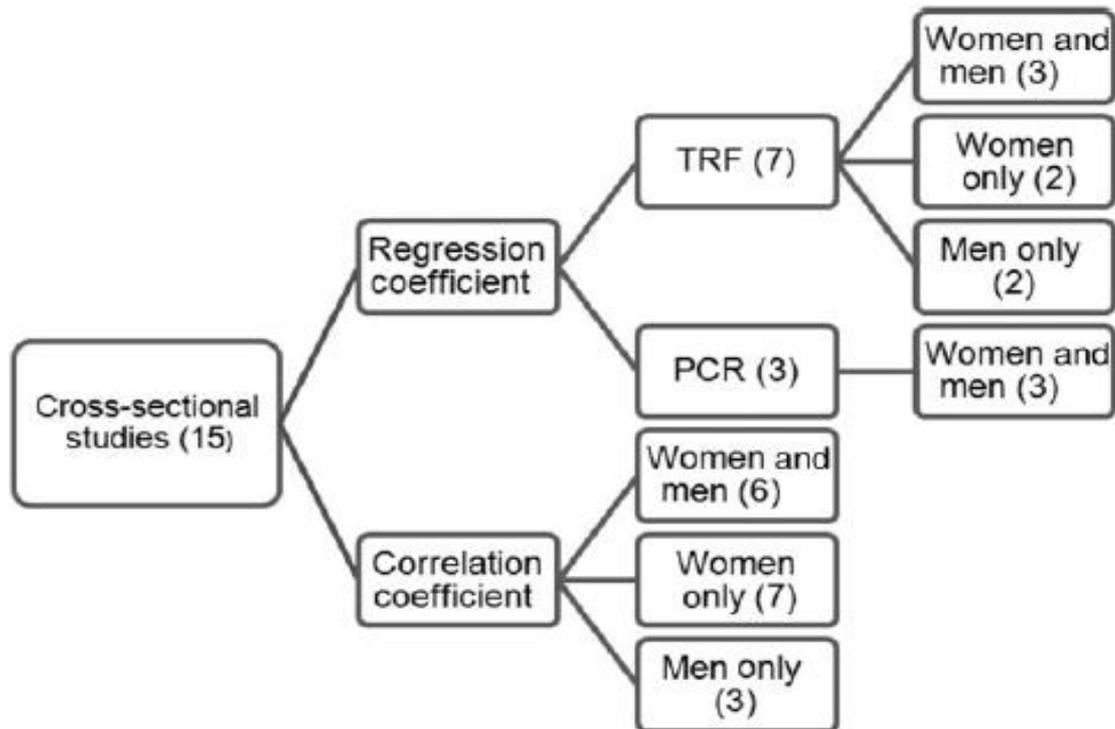


Figure 1 Information provided by cross-sectional studies involved in meta-analysis. The number of studies in each group is indicated in parenthesis. PCR, polymerase chain reaction; TRF, terminal restriction fragment.

ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE

- A MAIORIA FOI REALIZADA NOS ESTADOS UNIDOS
- A FAIXA ETÁRIA VARIOU DE 18 A 93 ANOS
- A MÉDIA DO IMC VARIOU DE 24,5 A 30,4
- A MAIORIA DOS COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO RELATADOS NÃO FOI AJUSTADA PARA COVARIÁVEIS
- TODOS OS COEFICIENTES DE REGRESSÃO FORAM AJUSTADOS PARA MÚLTIPLOS POSSÍVEIS FATORES CONFUNDIDORES, INCLUINDO IDADE
- A PROPORÇÃO DE ESTUDOS DE ALTA QUALIDADE FOI DE 50% E 56% PARA COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO E REGRESSÃO, RESPECTIVAMENTE

Table 2 Details of cross-sectional studies

Authors, year	Country	Sample size	Age range (mean age)	Mean BMI	Sex	BMI and TL association				Measurement method
						Correlation coefficient		Regression coefficient*		
						Correlation coefficient (P-value)	Covariates adjusted for	Regression coefficient (P-value)	Covariates adjusted for	
Njajou <i>et al.</i> , 2012 (37)	USA	2,721	70–79 (73.6)	27.4	M, W	–	–	–0.12 (>0.05)	Age, sex, race, smoking, physical activity, T2DM	PCR (T/S ratio)
Hovatta <i>et al.</i> , 2012 (38)	Finland	311	40–64 (56.9)	30.4	M, W	0.01 (0.83)	None	–	–	PCR (T/S ratio)
Sun <i>et al.</i> , 2012 (39)	USA	5,862	(58.7)	25.2	W	0.02 (0.15)	Age	–	–	PCR (T/S ratio converted to z-scores)
Lee <i>et al.</i> , 2011 (40)	USA	309	18–80 (39.7)	26.4	M, W	1 = –0.315 2 = –0.227 (<0.0001)	1: None 2: Age	–0.021 (0.001)	Age and other significantly associated factors [†]	PCR (T/S ratio)
Diaz <i>et al.</i> , 2010 (41)	USA	317	40–64 (50)	29.2	M, W	0.05 (0.37)	None	2.98 × 10 ⁻⁴ (0.92)	Age, sex, race	PCR (T/S ratio)
Cassidy <i>et al.</i> , 2010 (42)	USA	2,284	(58.9)	25.5	W	–0.06 (0.009)	None	BMI ≥35 vs. normal BMI –0.14 (0.03)	Age and other significantly associated factors [‡]	PCR (T/S ratio converted to z-scores)
Al-Attas <i>et al.</i> , 2010 (43)	Saudi Arabia	193	18–66 (40.6)	28.3	M, W	–0.27 (all) –0.26 (women) –0.25 (men) (all P < 0.05)	None	–0.15 (0.004)	Age and other significantly associated factors [§]	PCR (converted to kBP)
Kiefer <i>et al.</i> , 2008 (36)	USA	Study 1: 36 Study 2: 20	Study 1: 20–50 (38.9) Study 2: 52–79 (59.7)	Study 1: 25.0 Study 2: 27.9	W	S1: 0.18 (P > 0.5) S2: –0.29 (P > 0.5)	None	S1: –0.12 (0.36) S2: –0.29 (0.22) Combined: –0.12 (P > 1)	S1: age, smoking S2: age Combined: age, smoking	PCR (T/S ratio)
Nordfjall <i>et al.</i> , 2008 (44)	Sweden	989	26–75 (52.6)	26.4	M, W	All: –0.08 (0.013) Men: –0.11 (0.35) Women: –0.106 (0.021)	Age, sex, centre	–	–	PCR (T/S ratio)
O'Donnell <i>et al.</i> , 2008 (45)	USA	1,062	33–86 (59.1)	27.7	M, W	–	–	All: –0.01 (0.01) Men: –0.003 (0.35) Women: –0.015 (0.01)	Age, sex, smoking status, pulse pressure, ICA-IMT [¶]	TRF analysis (kBP)
Hunt <i>et al.</i> , 2008 (46)	USA	2,453	19–93 (51.5)	29.5	M, W	–0.07 (0.002)	None	–	–	TRF analysis (kBP)
Fitzpatrick <i>et al.</i> , 2007 (47)	USA	419	65–92 (74.2)	–	M, W	–	–	–0.01 (0.13)	Age, sex, race	TRF analysis (kBP)
Bekaert <i>et al.</i> , 2007 (48)	Belgium	2,509	35–55 (46)	25.8	M, W	–	–	Men: –4.494 (0.41) Women: –4.122 (0.35)	Age	TRF analysis (kBP)
Brouillette <i>et al.</i> , 2007 (35)	UK	Controls: 1,058	45–64 (56.7)	25.6	M	0.013 (0.700)	Age	–	–	PCR (T/S ratio)
Valdes <i>et al.</i> , 2005 (49)	UK	1,122	18–76 (47.8)	25.1	W	–0.077 (0.019)	Age	–	–	TRF analysis (kBP)

*Unit of regression coefficients for TRF-based studies is kBP kg m⁻², for PCR-based studies is (T/S ratio) kg m⁻².

†Adjusted for age, total cholesterol/HDL-C ratio, HDL-C, log-triglycerides, apolipoprotein B, systolic blood pressure and a categorized variable for glucose level.

‡Adjusted for age, smoking, post-menopausal hormone use, physical activity, intakes of polyunsaturated FA, saturated FA, trans-FA, monounsaturated FA, energy, cereal fibre and protein.

§Adjusted for age, systolic and diastolic blood pressure, WHR, glucose, insulin, HOMA-IR, HDL, LDL, total cholesterol, triglycerides, leptin, adiponectin, resistin, TNF-α, aPAI-1, ANG-II and CRP.

¶Internal carotid artery intima-media thickness.

ANG-II, angiotensin II; aPAI-1, active plasminogen activator inhibitor-1; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; FA, fatty acid; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model of assessment-insulin resistance; ICA-IMT, internal carotid artery-intima-media thickness; kBP, kilobase pairs; LDL, low-density lipoprotein; M, men; PCR, polymerase chain reaction; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TL, telomere length; TNF-α, tumour necrosis factor α; TRF, terminal restriction fragment; W, women; WHR, waist-to-hip ratio.

Table 3 Results from the meta-analyses of cross-sectional studies

	Summary statistic	<i>P</i> -value	95% confidence interval		Number of studies	Total population size	
			Lower limit	Upper limit			
Meta-analysis of correlation coefficients between BMI and telomere length	Men and women	-0.092	0.013	-0.163	-0.019	6	4,572
	Women only	-0.063	0.053	-0.125	0.001	7	9,839
	Men only	-0.055	0.303	-0.159	0.050	3	1,669
	All combined	-0.057	0.013	-0.102	-0.012	12	12,501
Meta-analysis of adjusted regression coefficients* of BMI with telomere length	Absolute telomere length						
	Men and women	-0.014	0.125	-0.032	0.004	3	1,674
	Women only	-0.009	0.100	-0.019	0.002	2	1,913
	Men only	-0.005	0.214	-0.012	0.003	2	1,714
	All combined	-0.008	0.058	-0.016	0.000	5	4,183
	Relative telomere length						
Men and women	-0.014	0.249	-0.037	0.010	3	3,347	

*Unit of regression coefficients for TRF-based studies (measure absolute telomere length) is kBP kg m⁻², for PCR-based studies (measure relative telomere length) is (T/S ratio) kg m⁻².

BMI, body mass index; PCR, polymerase chain reaction; TRF, terminal restriction fragment.

Authors, Year

Statistics for each study

Correlation and 95% CI

Lower Upper
Correlation limit limit z-value P-value

(Number of subjects)

Hovatta <i>et al.</i> , 2012	0,010	-0,101	0,121	0,176	0,861
Lee <i>et al.</i> , 2011	-0,227	-0,330	-0,118	-4,041	0,000
Diaz <i>et al.</i> , 2010	0,050	-0,060	0,159	0,887	0,375
Al-Attas <i>et al.</i> , 2010	-0,270	-0,396	-0,134	-3,816	0,000
Nordfjäll <i>et al.</i> , 2008	-0,080	-0,142	-0,018	-2,517	0,012
Hunt <i>et al.</i> , 2008	-0,071	-0,110	-0,032	-3,520	0,000
Sun <i>et al.</i> , 2012	0,020	-0,006	0,046	1,531	0,126
Cassidy <i>et al.</i> , 2010	-0,060	-0,101	-0,019	-2,869	0,004
Kiefer <i>et al.</i> , 2008 (Study 1)	0,180	-0,158	0,480	1,045	0,296
Kiefer <i>et al.</i> , 2008 (Study 2)	-0,290	-0,649	0,175	-1,231	0,218
Valdes <i>et al.</i> , 2005	-0,077	-0,135	-0,019	-2,581	0,010
Brouillette <i>et al.</i> , 2007	0,013	-0,047	0,073	0,422	0,673

-0,057 -0,102 -0,012 -2,481 0,013

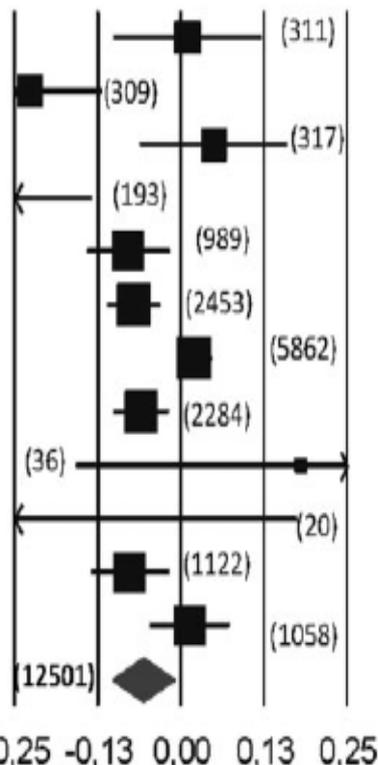


Figure 2 Meta-analysis of correlation coefficients of body mass index and leukocyte telomere length.

Supplementary Table 2. Sensitivity analyses of the meta-analysis of correlation coefficients

	All Combined		Women Only		Men Only	
	Summary Statistic (95% CI)	Number of Studies	Summary Estimate (95% CI)	Number of Studies	Summary Estimate (95% CI)	Number of Studies
Main analysis	-0.057 (-0.102- (-0.012))	12	-0.063 (-0.125-0.001)	7	-0.055 (-0.159-0.050)	3
Sensitivity analyses						
N >100	-0.059 (-0.104-(-0.013))	10	-0.049 (-0.110-0.012)	4	-0.005 (-0.054-0.045)	2
Mean age ≥ 45	-0.032 (-0.070-0.006)	9	-0.053 (-0.113-0.008)	5	-0.005 (-0.054-0.045)	2
Mean age ≥ 50	-0.026 (-0.067-0.015)	8	-0.046 (-0.118-0.026)	4	-0.005 (-0.054-0.045)	2
Measured with PCR	-0.034 (-0.086-0.018)	9	-0.060 (-0.135-0.015)	6	-0.005 (-0.054-0.045)	2
Measured with TRF	-0.110 (-0.185-(-0.035))	3	-0.037 (-0.108-0.034)	5	NA	
Excluding case-control study	-0.066 (-0.115-(-0.017))	11	NA		-0.127 (-0.322-0.078)	2
Age-adjusted coefficients only	-0.059 (-0.127-0.010)	5	-0.048 (-0.132-0.037)	3	-0.005 (-0.054-0.045)	2
Not age-adjusted coefficients only	-0.096 (-0.172-(-0.018))	8	-0.102 (-0.257-0.059)	4	NA	
QS ≥ 3	-0.067 (-0.117-(-0.017))	6	-0.086 (-0.134- (-0.037))	2	-0.005 (-0.054-0.045)	2
QS < 3	-0.044 (-0.124-0.037)	6	-0.047 (-0.131-0.038)	5	NA	

CI: Confidence Interval; N: Number of subjects; NA: Sensitivity analysis was not applicable to these groups due to either lack of such studies or presence of a single study in the category; PCR: Polymerase Chain Reaction; QS: Quality Score; TRF: Terminal Restriction Fragment method.

ESTUDOS TRANSVERSAIS

HETEROGENEIDADE ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE ENTRE OS ESTUDOS

APÓS EXCLUSÃO DOS ESTUDOS DE SUN ET AL., KIEFER ET AL., AL-ATTAS ET AL. E LEE ET AL., A HETEROGENEIDADE FOI DISSOLVIDA

NÃO FOI ENCONTRADA EVIDÊNCIA DE VIÉS DE PUBLICAÇÃO PARA QUALQUER METANÁLISE

Table S1 Details of longitudinal studies

Study	Country	Sample size	Baseline age range (mean age at follow-up)	Mean BMI (baseline/follow-up)	Sex	Yearly BMI change and TL loss rate association				Measurement method
						Correlation coefficient		Regression coefficient*		
						Correlation coefficient (<i>P</i> -value)	Covariates adjusted for	Regression coefficient (<i>P</i> -value)	Covariates adjusted for	
Hovatta <i>et al.</i> , 2012 (38)	Finland	311	40–64 (61.4)	30.4/30.9	Men and women	0.12 (0.030)	None	-0.11 (0.060)	Age, sex, study group, TL at baseline	PCR (T/S ratio)
Gardner <i>et al.</i> , 2005 (50)	USA	70	21.0–43.5 (37.7)	24.5/28.3	Men and women	-0.423 (<i>P</i> < 0.001)	None	-1.70 (0.309)	Age, sex, race, time of screening	TRF analysis (kBP)
Meta-analysis of correlation coefficient					Summary statistic		-0.154			
					<i>P</i> -value		0.587			
					95% confidence interval		-0.614 to 0.384			

*Unit of regression coefficients for TRF-based studies is kBP kg m⁻², for PCR-based studies is (T/S ratio) kg m⁻².

BMI, body mass index; kBP, kilobase pairs; PCR, polymerase chain reaction; TL, telomere length; TRF, terminal restriction fragment.

DISCUSSÃO



- MAIORIA DOS TRABALHOS MOSTROU ASSOCIAÇÃO INVERSA, ESTATISTICAMENTE SIGNIFICANTE
- POUCAS ASSOCIAÇÕES POSITIVAS E SEM SIGNIFICANCIA ESTATÍSTICA

INCONSISTÊNCIAS

- TAMANHO AMOSTRAL
- ESTRUTURA ETÁRIA (RELAÇÃO ENTRE ADULTOS JOVENS)
- ESTRATIFICAÇÃO POR GÊNERO (MAIOR ASSOCIAÇÃO ENTRE ♀)

IMC



Adultos jovens



Perda de massa magra, de massa óssea e de estatura

LIMITAÇÕES À ADOÇÃO DO IMC

Diminuição por doença subclínica

Diminuição do IMC com aumento da adiposidade

Medidas de % massa magra e de distribuição de tecido visceral e abdominal subcutâneo

Razão circunferência punho-quadril

LIMITAÇÕES E POTENCIALIDADES

- AMPLA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA (EXCLUÍDOS DADOS NÃO PUBLICADOS)
- ABORDAGEM SISTEMÁTICA (PADRONIZAÇÃO)
 - CORREÇÃO DOS COEFICIENTES POR IDADE
 - TABAGISMO E ATIVIDADE FÍSICA (ESTRESSE OXIDATIVO)
 - ESTRATIFICAÇÃO POR GÊNERO

- MAIORIA DOS COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO NÃO AJUSTADOS PARA A IDADE (↓ LTL; ↑ IMC)
- RESTRIÇÃO A ESTUDOS DE CORRELAÇÃO OU COEFICIENTE DE REGRESSÃO PARA OUTRAS MEDIDAS DE ADIPOSIDADE
- HETEROGENEIDADE NA TÉCNICA DE MEDIDA DO LTL

CONCLUSÃO

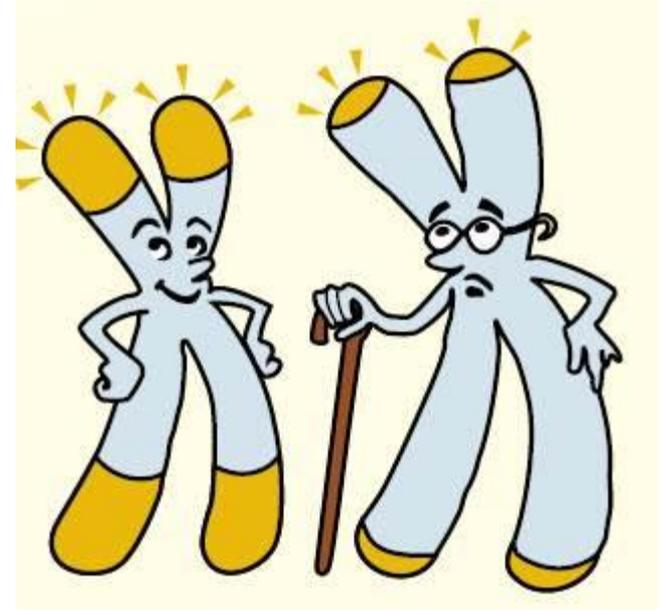
↑ adiposidade ~ ↓ LTL

Pequeno impacto do iMC

Escassez de estudos comparáveis (significância estatística)

Heterogeneidade e escassez limitam validade externa

PERSPECTIVAS



Estudos populacionais

- Estudos transversais e longitudinais
- Distinção por grupos etários e por sexo
- Medidas de adiposidade alternativas

Análise dose-resposta (adiposidade x LTL)

- Adiposidade e estresse oxidativo na dinâmica telomérica

QUESTÕES PARA DISCUSSÃO



QUAL O MECANISMO QUE LEVA AO ENCURTAMENTO DOS TELÔMEROS RELACIONADO À OBESIDADE?

POR QUE A RELAÇÃO ENTRE ADIPOSIDADE E LTL É MAIS FORTE EM ADULTOS JOVENS DO QUE EM ADULTOS MAIS VELHOS?

QUAIS OUTRAS MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS PODERIAM SER CONSIDERADAS PARA AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE ADIPOSIDADE E LTL?

My, what big
telomeres
you have.

