

## Trabajos Seleccionados

### PRESENTACIONES ORALES

#### O3 Impacto de la hiperglucemia y de la relación de la acción terapéutica de la metformina en la longitud de los telómeros

Andrea Millán<sup>1</sup>, Constanza Pautasso<sup>1</sup>, Ariel López<sup>1</sup>, Alejandro De Dios<sup>2</sup>, Andrea Iglesias Molli<sup>1</sup>, María Amelia Linari<sup>3</sup>, Gustavo Frechtel<sup>1</sup>, Gloria Cerrone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA, GENÉTICA Y METABOLISMO (INIGEM), UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES-CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS (UBA-CONICET), CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA; <sup>2</sup>DIVISIÓN NUTRICIÓN, HOSPITAL DE CLÍNICAS "JOSÉ DE SAN MARTÍN", CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA; <sup>3</sup>HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA

Contacto: andreamillan24@hotmail.com

**Introducción:** la hiperglucemia es uno de los más importantes factores que determinan la producción de estrés oxidativo e inflamación, procesos que pueden acelerar el acortamiento de los telómeros.

**Objetivos:** analizar la longitud telomérica absoluta (LTa) en individuos con niveles de glucosa en ayunas alterada (GAA) en comparación con individuos que presentan niveles normales de glucosa (GAN). Estudiar a partir de un estudio prospectivo controlado, la variación en la LTa en pacientes con DM2 descompensada antes y después del tratamiento.

**Materiales y métodos:** se estudió una población de 246 individuos de ambos sexos, conformada por individuos con obesidad, individuos con DM2 o MODY e individuos controles sanos. Se dividieron en individuos con niveles de glucemia <110 mg/dl (grupo GAN, conformado solo por controles sanos) y niveles de glucemia ≥110 mg/dl y <125 mg/dl (grupo GAA). Además, se dividieron por grupos etarios: menor a 25 años (<25Y), entre 25 y 50 años (25-50Y) y mayores a 50 años (>50Y). Se estudió un subgrupo de 30 pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, al inicio (T0) y a los 6 meses (T6) de un tratamiento farmacológico y medidas higiénico-dietéticas, con el objetivo de lograr la compensación metabólica. En ambos estudios se determinaron las variables bioquímico-clínicas de todos los individuos y la LTa por PCR cuantitativa en tiempo real. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software GraphPad Prism y SPSS.

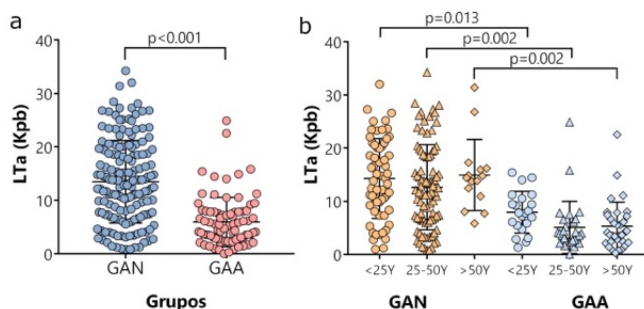


FIGURA 1. Longitud absoluta de los telómeros, edad e hiperglucemia. a) distribución de la LTa de cada individuo (●) en los grupos GAN y GAA. b) distribución de LTa de cada individuo (●) en los grupos GAN y GAA de acuerdo a grupos etarios. LTa: longitud telomérica absoluta; GAN: niveles de glucosa en ayunas normal, GAA: niveles de glucosa en ayunas alterada; p<0.05 significativo

**Figura 1:** Longitud absoluta de los telómeros, edad e hipoglucemia. a) distribución de la LTa de cada individuo (●) en los grupos GAN y GAA. b) distribución de LTa de cada individuo (●) en los grupos GAN y GAA de acuerdo a grupos etarios.

**Resultados:** los grupos GAN y GAA muestran diferencias significativas en todas las variables analizadas. La LTa correlaciona negativa y significativamente con la edad (r=

0.21,  $p=0,009$ ) y el aumento de rangos de glucemia ( $r=-0.32$ ,  $p<0,001$ ). El grupo GAN mostró una LTA significativamente mayor que el grupo GAA ( $13,48\pm 7,73$  vs  $5,95\pm 0,51$  kpb,  $p<0,001$ ) (Figura 1a). Por otro lado, los individuos GAN presentan una LTA mayor que los individuos GAA comparando el mismo grupo etario:  $<25Y$  ( $14,31\pm 7,51$  vs  $7,95\pm 3,91$  kpb,  $p=0,013$ );  $25-50Y$  ( $12,65\pm 8,01$  vs  $5,11\pm 4,91$  kpb,  $p=0,002$ ) y  $>50Y$  ( $14,95\pm 6,69$  vs  $5,33\pm 4,53$  kpb,  $p=0,002$ ) (Figura 1b). El subgrupo de DM2 sometido a tratamiento farmacológico y medidas higiénico dietéticas mostró una asociación negativa entre la variación de la LTA luego del tratamiento y la edad ( $r=-0,12$ ,  $p=0,02$ ), (Figura 2a). El resultado más relevante de este estudio fue la asociación positiva y significativa que encontramos entre la variación de la LTA luego del tratamiento y la dosis de metformina ( $r=0,003$ ,  $p=0,007$ ) (Figura 2b).

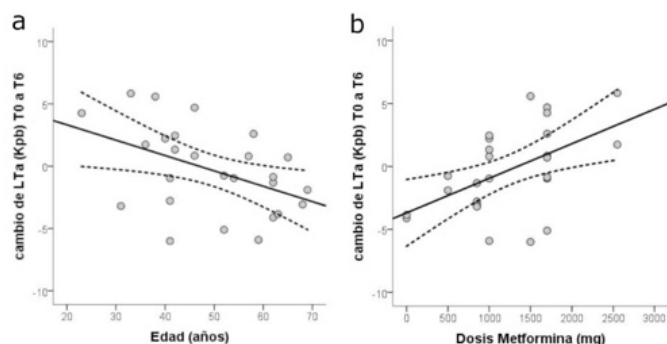


FIGURA 2. Cambio de LTA a los 6 meses de tratamiento (T0 a T6) en función de a) edad de los individuos ( $R^2=0,21$ ,  $r=-0,12$ ,  $p=0,02$ ); b) dosis de metformina en mg ( $R^2=0,27$ ,  $r=0,003$ ,  $p=0,007$ ). Regresión lineal, con la media (-) y el desvío estándar (- -). LTA: Longitud Telomérica absoluta; T0: tiempo cero pre-intervención; T6: tiempo 6 meses post-intervención.

**Figura 2:** Cambio de LTA a los 6 meses de tratamiento (T0a T6) en función de: a) edad de los individuos ( $R^2=0,21$ ,  $r=0,12$ ;  $p=0,02$ ); b) dosis de metformina en mg ( $R^2=0,27$ ,  $r=0,003$ ;  $p=0,007$ ). Regresión lineal con la media y el desvío estándar (- -).

**Conclusiones:** el control glucémico podría evitar un acortamiento acelerado de los telómeros y reducir el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con la edad. El aumento de la LTA luego del tratamiento en DM2 se asoció a individuos de menor edad y al uso de mayores dosis de metformina. La LTA puede ser un marcador efectivo para intervenir tempranamente ante la hiperglucemia.

### 03 Impact of hyperglycaemia and the therapeutic action of metformin on the length of the telomers

Andrea Millán<sup>1</sup>, Constanza Pautasso<sup>1</sup>, Ariel López<sup>1</sup>, Alejandro De Dios<sup>2</sup>, Andrea Iglesias Molli<sup>1</sup>, María Amelia Linari<sup>3</sup>, Gustavo Frechtel<sup>1</sup>, Gloria Cerrone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>INSTITUTE OF IMMUNOLOGY, GENETICS AND METABOLISM (INIGEM), UNIVERSITY OF BUENOS AIRES-NATIONAL COUNCIL OF SCIENTIFIC AND TECHNICAL RESEARCH (UBA-CONICET), AUTONOMOUS CITY OF BUENOS AIRES, ARGENTINA; <sup>2</sup>NUTRITION DIVISION, HOSPITAL OF CLÍNICAS "JOSÉ DE SAN MARTÍN", AUTONOMOUS CITY OF BUENOS AIRES, ARGENTINA; <sup>3</sup>ITALIAN HOSPITAL OF BUENOS AIRES, AUTONOMOUS CITY OF BUENOS AIRES, ARGENTINA

Contact: andreamillan24@hotmail.com

**Introduction:** Hyperglycemia is one of the most important factors that determine the production of oxidative stress and inflammation, processes that can accelerate telomere shortening.

**Objectives:** The objectives were to analyse the absolute telomere length (aTL) in individuals with altered fasting glucose levels (AFG) compared to individuals with normal glucose levels (NFG). To study from a prospective controlled study, the variation in aTL in patients with decompensated type 2 diabetes (T2D) before and after treatment.

**Materials and Methods:** A population of 246 individuals of both genders was studied, which were divided into a group of individuals with blood glucose levels <110 mg / dl (NFG group, made up only of healthy individuals) and blood glucose levels ≥110 mg / dl and <125 mg / dl (AFG group, made up of individuals with obesity, individuals with T2D or MODY). In addition, each group was divided by age groups: under 25 years (<25Y), between 25 and 50 years (25-50Y) and over 50 years (> 50Y). A subgroup of 30 patients with newly diagnosed T2D was studied, at the beginning (T0), and at 6 months (T6) of a pharmacological treatment and hygienic-dietary measures with the objective of achieving metabolic compensation. In both studies, the biochemical-clinical variables of all individuals and the aTL were determined by quantitative real-time PCR. Statistical analyses were performed using Graph Pad Prism and SPSS software.

**Results:** The NFG and AFG groups show significant differences in all the variables analysed. aTL is negatively and significantly correlated with age ( $r = -0.21$ ,  $p = 0.009$ ) and the increase in blood glucose ranges ( $r = -0.32$ ,  $p < 0.001$ ). The NFG group showed a significantly higher aTL than the AFG group ( $13.48 \pm 7.73$  vs  $5.95 \pm 0.51$  kpb,  $p < 0.001$ ) see figure 1a. On the other hand, NFG individuals present a higher aTL than AFG individuals comparing the same age group: <25Y ( $14.31 \pm 7.51$  vs  $7.95 \pm 3.91$  kpb,  $p = 0.013$ ); 25-50Y ( $12.65 \pm 8.01$  vs  $5.11 \pm 4.91$  kpb,  $p = 0.002$ ) and > 50Y ( $14.95 \pm 6.69$  vs  $5.33 \pm 4.53$  kpb,  $p = 0.002$ ) see figure 1b.

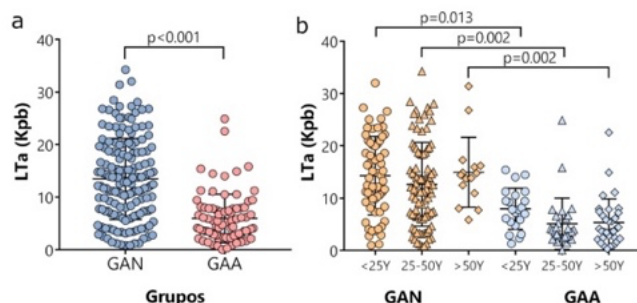


FIGURA 1. Longitud absoluta de los telómeros, edad e hiperglicemia. a) distribución de LTA de cada individuo (●) en los grupos GAN y GAA. b) distribución de LTA de cada individuo (●) en los grupos GAN y GAA de acuerdo a grupos etarios. LTA: longitud telomérica absoluta, GAN: niveles de glucosa en ayunas normal, GAA: niveles de glucosa en ayunas alterada;  $p < 0.05$  significativo

**Figure 1:** Absolute telomere length, age, and hyperglycemia. a) distribution of aTL of each individual in the NFG and AFG groups. b) Distribution of aTL of each individual in the NFG and AFG groups according to age groups. aTL: absolute telomere length; NFG: normal fasting glucose levels, AFG: altered fasting glucose;  $p < 0.05$  significant.

The T2D subgroup subjected to pharmacological treatment and dietary hygiene measures, showed a negative association between the variation in aTL after treatment and age ( $r = -0.12$ ,  $p = 0.02$ ), see figure 2a. The most relevant result of this study was the positive and significant association that we found between the variation in aTL after treatment and the dose of Metformin ( $r = 0.003$ ,  $p = 0.007$ ), see figure 2b.

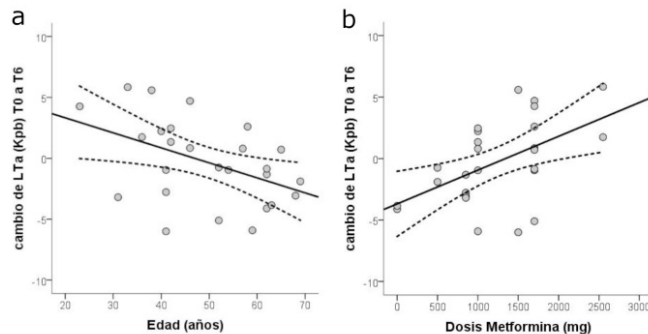


FIGURA 2. Cambio de L<sub>Ta</sub> a los 6 meses de tratamiento (T0 a T6) en función de a) edad de los individuos ( $R^2 = 0.21$ ,  $r = -0.12$ ,  $p = 0.02$ ); b) dosis de metformina en mg ( $R^2 = 0.27$ ,  $r = 0.003$ ,  $p = 0.007$ ). Regresión lineal, con la media (-) y el desvío estándar (- -). L<sub>Ta</sub>: Longitud Telomérica absoluta; T0: tiempo cero pre-intervención; T6: tiempo 6 meses post-intervención.

**Figure 2:** Change in aTL at six months of treatment (T0 to T6) as a function of a) age of the individuals ( $R^2 = 0.21$ ,  $r = -0.12$ ,  $p = 0.02$ ); b) Metformin dose in mg ( $R^2 = 0.27$ ,  $r = 0.003$ ,  $p = 0.007$ ). Linear regression, with the mean (-) and the standard deviation (- -). aTL: absolute telomere length; T0 = time zero, pre intervention; T6 = time six months, post-intervention.

**Conclusion:** Glycemic control could prevent accelerated telomere shortening and reduce the risk of developing age-related diseases.

The increase in aTL after treatment in T2D was associated with younger individuals and the use of higher doses of Metformin. aTL can be an effective marker for early intervention in Hyperglycemia.