FUNDACIÓN H. A.
BARCELÓ
FACULTAD DE MEDICINA

TÍTULO: “Análisis de la longitud telomérica en pacientes genéticamente diagnosticados con Diabetes tipo MODY2 o 3”.

DIRECTOR: López, Ariel Pablo

CODIRECTOR: Frechtel, Gustavo Daniel

INVESTIGADORES COLABORADORES: Millán, Andrea Liliana y De Dios, Alejandro
FILIACIÓN DE LOS INVESTIGADORES COLABORADORES: Universidad de Buenos Aires.

SEDE-LUGAR: Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

FECHA: 16/04/2026

CONTACTO DEL DIRECTOR: ariel.lopez@fb.edu.ar

I- Índice

Ítem	Página
Portada	2
Resumen en castellano	3
Resumen en ingles	4
Introducción	6
Metodología (materiales y métodos)	10
Resultados	11
Conclusión y discusión	14
Agradecimientos	15
Bibliografía	15
Anexo trabajos presentados	18

I- Resumen

Introducción

Existen formas poco frecuentes de Diabetes que se denominan MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) de etiología monogénica, con características distintivas según el gen alterado. Al compartir características con las formas mas frecuentes, suelen ser mal diagnosticadas. Los tipos de MODY 2 y 3 son los mas frecuentes, originados por variantes en los genes GCK y HNF1a respectivamente. Estas formas no presentan un componente inflamatorio común en las formas clásicas.

Los telómeros son complejos nucleoproteicos en los extremos de los cromosomas eucariotas, estando su longitud o LT, relacionada con su integridad. El stress oxidativo e inflamatorio es deletéreo para las células y se refleja en la disminución de la LT en tejidos como hígado y páncreas. De tal forma, pacientes con Diabetes tipo 2 evidencian una disminución de la LT comparados con individuos sanos, debido a sus estados inflamatorios.

Objetivo

El objetivo fue determinar la LT en pacientes MODY 2 y 3 respecto a individuos sin antecedentes de diabetes, para una mejor caracterización clínica antes del diagnóstico genético. Se proyectó analizarles la LT, porque al no tener el componente inflamatorio se presentaría

como la población normal. A su vez considerar si los MODY 3 tenían una LT similar a la de los Diabéticos tipo 2 dada la mayor alteración metabólica que MODY 2.
Métodos
Se purificó ADN y se realizó la determinación de LT por PCR en tiempo real a una cohorte de 124 sujetos, 49 MODY 2, 15 MODY 3 y 60 controles normoglucémicos.
Resultados
Se reveló un acortamiento de la LT en ambos grupos MODY comparados con los controles ($p < 0.009$). pero no diferencias significativas entre los subtipos MODY 2 y 3 ($p = 0.456$).
Conclusiones
Según estos resultados el acortamiento de la LT es compartido en MODY 2 y 3, independientemente de su etiogenia, pero si presentan una diferencia respecto a la población no diabética. El dato de la LT es un parámetro que serviría para un mejor diagnóstico en ellos.

II- Palabras clave: Longitud telomérica, Diabetes, MODY

III- Abstract

Introduction
There are rare forms of Diabetes called MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) of monogenic etiology, with distinctive characteristics depending on the altered gene. By sharing characteristics with the most common forms, they are often misdiagnosed. MODY types 2 and 3 are the most frequent, caused by variants in the GCK and HNF1a genes respectively. These forms do not present an inflammatory component common to the classic forms.
Telomeres are nucleoprotein complexes at the ends of eukaryotic chromosomes, being their length or LT related to their integrity. Oxidative and inflammatory stress is deleterious for cells and is reflected in the decrease in TL in tissues such as the liver and pancreas. Thus, patients with type 2 Diabetes show a decrease in TL compared to healthy individuals, due to their inflammatory states.
Objective
The objective was to determine TL in MODY 2 and 3 patients compared to individuals without a history of diabetes, for better clinical characterization before genetic diagnosis. It was projected to analyze their TL, because by not having the inflammatory component they would present themselves as the normal population. At the same time, consider whether MODY 3 had a TL similar to that of type 2 diabetics given the greater metabolic alteration than MODY 2.

Methods

DNA was purified and LT determination was performed by real-time PCR in a cohort of 124 subjects, 49 MODY 2, 15 MODY 3 and 60 normoglycemic controls.

Results

A shortening of TL was revealed in both MODY groups compared to controls ($p < 0.009$). but no significant differences between MODY 2 and 3 subtypes ($p = 0.456$).

Conclusions

According to these results, the shortening of the TL is shared in MODY 2 and 3, regardless of its etiology, but they do present a difference with respect to the non-diabetic population. The TL data is a parameter that would serve for a better diagnosis in them.

IV- **Keywords:** Telomere length, Diabetes, MODY

V- Introducción

Generalidades de MODY

La Diabetes del adulto de comienzo en jóvenes o MODY por sus siglas en inglés de "Maturity Onset Diabetes of the Young" es una forma de diabetes monogénica que tiene una presentación no insulinodependiente pero heterogénea desde el punto de vista genético y clínico. Se puede agrupar como un conjunto de tipos de diabetes y definir separadamente de los demás tipos más frecuentes como la diabetes tipo 1 y tipo 2, por una serie de características comunes (1).

Típicamente estos pacientes presentan, por un lado, normopeso y una temprana edad de debut habitualmente antes de los 25 años e incluso durante la adolescencia o la infancia. Por otro lado, presentan otras características asociadas, como ser un grado de disfunción de la célula beta pancreática, la ausencia de auto anticuerpos anticélulas beta, la carencia de resistencia periférica a la insulina, la independencia de insulina al debut y un tipo de herencia autosómica dominante (2, 3). Con respecto al metabolismo en estos pacientes, se pueden observar defectos en la secreción de insulina mediada por estimulación de la glucosa a nivel pancreático y desde el punto de vista genético, al presentarse con herencia autosómica dominante, se describen individuos afectados en por lo menos tres generaciones de una misma familia. La ausencia de auto anticuerpos en los pacientes diabéticos MODY permite diferenciar estas formas de la Diabetes tipo 1 en la cual existe una destrucción de las células beta pancreáticas por parte del sistema inmune celular debido a una pérdida de la tolerancia a lo propio (4).

Dentro de estos subtipos dos son los más frecuentes según los diversos trabajos publicados. Estos son los subtipos 2 y 3 que se caracterizan por originarse por mutaciones en el gen de la glucoquinasa, enzima relacionada con el metabolismo de la glucosa (GCK/MODY2) y en el gen del factor nuclear hepático 1 alfa, que codifica para un factor de expresión que interviene en la regulación de la síntesis de insulina (HNF1a/MODY3), respectivamente (5, 6). Los pacientes con Diabetes tipo MODY2 desarrollan la enfermedad antes de la pubertad y presentan un descontrol metabólico leve y estable que es generalmente controlado con dieta o en contadas ocasiones con antidiabéticos orales. Además, estos pacientes en general no desarrollan complicaciones crónicas tanto micro como macro vasculares (4). Este último dato está reflejado en el hecho de que en estos pacientes los valores de HbA1c se mantienen dentro del rango normal o levemente por encima del mismo, y en este sentido, los tratamientos raramente derivan en el uso de insulina o agentes hipoglucemiantes orales (7).

Es común que estos pacientes sean diagnosticados como diabéticos tipo 2 y sean tratados de tal manera. Los pacientes con mutaciones en el gen HNF1a se pueden presentar con una forma leve de diabetes, pero con concentraciones de glucosa significativamente mayor en plasma dos horas después de la administración de glucosa de lo que lo hacen las personas con mutaciones en el gen de la glucoquinasa. La hiperglucemia en pacientes con MODY3 tiende a aumentar con el tiempo, lo que resulta en la necesidad de tratamiento con fármacos hipoglucemiantes orales o insulina en muchos de estos pacientes (8).

Los pacientes con MODY3 pueden tener el espectro completo de las complicaciones microvasculares de la diabetes, son tan comunes en estos pacientes como en los pacientes con diabetes tipo 1, ajustado según la duración de la diabetes y el grado de control de la glucemia. Los MODY tipo 3, por su forma clínica de presentación son diagnosticados tempranamente como diabéticos tipo 1 y tratados en consecuencia, pero difieren de estos por su evolución, ya que requieren dosis bajas de insulina y no desarrollan cetoacidosis diabética al debut (9). Esto contrasta claramente con respecto a los pacientes con diabetes tipo 1 clásica debido a que ellos requieren insulina ya desde el diagnostico (10, 11, 12). De esto último se desprende la importancia de realizar un diagnóstico temprano molecular para poder instaurar un correcto tratamiento y un adecuado asesoramiento genético familiar según el tipo de diabetes presente. El actual razonamiento más utilizado para el diagnóstico de diabetes tipo MODY es el criterio clínico recomendado por la ADA (American Diabetes Association) (1, 13). Según esos criterios los pacientes pueden ser caracterizados según un genotipo más probable y analizados genéticamente según esa clasificación previa. En función de ese criterio los pacientes ya diagnosticados clínicamente como diabéticos son analizados para tratar de determinar si se los puede clasificar dentro de las diabetes clásicas o dentro de estas formas monogénicas (14, 15, 16). En estos dos tipos de MODY al presentarse como defecto primario la alteración en la secreción de insulina, se observa ausencia de insulinorresistencia y de inflamación subclínica. Lo cual es típicamente distinto de lo que sucede en los diabéticos con DM2.

Longitud de los telómeros y Diabetes.

Los telómeros son complejos nucleoproteicos localizados en los extremos de los cromosomas eucariotas, compuestos de un tándem repetitivo de ADN (TTAGGG) asociado a proteínas, que juegan un rol esencial en la integridad y estabilidad del cromosoma, constituyéndose en un factor crítico de la sobrevida celular (17). Como hemos mencionado, el stress oxidativo tiene un efecto deletéreo en las células del organismo y hoy se conoce que está estrictamente ligado

al envejecimiento celular. En este contexto, a nivel del ADN, el aumento del stress oxidativo se ve reflejado en la disminución de la longitud telomérica (LT) en diferentes tipos celulares en pacientes con enfermedades relacionadas con el envejecimiento, siendo que los pacientes con DM2 no constituyen una excepción. Es así como en los últimos años el tamaño del telómero ha despertado interés por su vinculación con esta patología. Durante la replicación celular, el tamaño del telómero puede sufrir una reducción de alrededor de 20 a 40 pares de bases por año. Estudios in vitro han demostrado que cuando el tamaño del telómero alcanza un umbral de acortamiento crítico, se detiene la división celular y se promueve la senescencia replicativa, contribuyendo así al envejecimiento y a la subsecuente muerte de la célula. Esto significa que el tamaño del telómero puede ser considerado un biomarcador del envejecimiento y así los telómeros más cortos indican una mayor edad biológica (18). Si bien, la LT está genéticamente determinada, hoy se conoce que ciertos factores externos como los estados inflamatorios y el stress oxidativo pueden acelerar el grado de acortamiento telomérico (19).

El tamaño del telómero es más corto en situaciones patológicas como la DM2, la cual está relacionada con situaciones biológicas de stress oxidativo y envejecimiento, con impacto funcional sobre tejidos claves como tejido adiposo, hígado y páncreas (20). Diversos trabajos han evidenciado una disminución significativa de la LT en pacientes con DM2 cuando se los compara con individuos sanos pareados por sexo y edad, observándose además, que el grado de disminución de la LT se incrementa conforme aumenta el tiempo de evolución de la patología debido a un mayor período de exposición en el tiempo a estados inflamatorios y niveles elevados de ROS (19, 20, 21, 22).

Recientemente se ha publicado que el aumento en el número de componentes del SM que presenta un individuo (presentes también en el paciente con DM2), se correlaciona con una disminución progresiva del tamaño del telómero, representando un perfil metabólico más severo en aquellos pacientes con telómero más corto (23). En ese mismo trabajo, a esa observación basal se le sumó un seguimiento a 6 años, en el que se corrobora que los pacientes con mayor número de componentes de SM continuaban presentando telómeros más cortos.

Nuestro grupo ha publicado un trabajo que entre otros hallazgos corrobora estas afirmaciones (24). Con respecto a MODY, salvo el nuestro previo, no existen estudios que relacionen el dato de la longitud de los telómeros de estos pacientes respecto de los individuos normales o incluso respecto de otros pacientes diabéticos, pero con otros tipos etiológicos (25). Es de esperar que al no tener el componente inflamatorio presenten características teloméricas semejantes a las de las halladas en la población normal pareados por sexo y edad, o bien podría ser que los diabéticos tipo MODY3 tengan una longitud promedio parecida a los pacientes con DM2 ya

que su alteración metabólica esta perturbada en mayor medida que los MODY2 respecto de la regulación de la glucemia (25, 26). En ese sentido es importante verificar el dato de la longitud telomérica ya que se presenta la posibilidad de encontrar un parámetro relativamente fácil de cuantificar que puede llevar a una mejor orientación respecto al diagnóstico correcto de estos individuos previo al estudio definitorio genético.

Nuestros estudios previos han corroborado las hipótesis, pero en una población reducida de pacientes tanto MODY2 como 3.

Dado que los Diabéticos tipo MODY tienen una presentación sumamente heterogénea desde el punto de vista clínico, para el correcto diagnóstico diferenciando no solo el tipo de Diabetes, sino mas estrictamente el tipo de MODY, es indispensable contar con todas las herramientas posibles a nivel laboratorio. Ello permite establecer las pautas de cuidado farmacológico o conductual mas correcto según el tipo presente y el asesoramiento familiar en cuanto al diagnóstico prematuro de la enfermedad.

En base a la metodología por aplicar se esperaba poder determinar el grado de LT de estos pacientes y compararlos con los obtenidos del grupo normal. Con ello poder aportar una opción más para el estudio de este tipo de diabetes que puede llegar a ser de utilidad en la caracterización previa al estudio molecular.

Como resultado esperable, en principio al ser la hiperglucemia la única alteración metabólica de MODY, ésta debería ser la única influencia en la LT por causa de la enfermedad, lo cual sería diferente de lo encontrado en DM2 en donde existe el estado de inflamación subclínica.

El estudio de la LT en ellos sin dudas contribuye al mejoramiento de la calidad de vida dado que se trata de parámetros que indican indirectamente el estado de regulación de la patología en ellos.

También y con la misma finalidad se buscó determinar si alguna variable clínica y/o bioquímica puede ser predictiva o correlacionable con el nivel de LT en estos pacientes.

Y en definitiva desarrollar una metodología relativamente sencilla que brinde información orientativa a la hora de hacer un diagnóstico o una caracterización diferencial entre los subtipos de MODY e incluso con respecto a otros tipos de diabetes previo a una caracterización diagnóstica por metodologías de biología molecular de las mutaciones presentes en los genes referidos.

Los resultados de este estudio complementan el diagnóstico de estos pacientes y pueden ser transferidos al procedimiento de caracterización clínica previo al estudio genético. Así, los pacientes que ingresen a nuestro servicio tendrán un protocolo más eficiente de caracterización

clínica lo cual potencialmente redundará en el mejoramiento de la eficacia en el diagnóstico diferencial de MODY2 o 3 y además respecto de los tipos clásicos de Diabetes. En ese sentido se podrían estudiar específicamente los subtipos de MODY en forma más direccionada en vez de realizar el estudio de ambos o más subtipos a la vez lo que redundará indudablemente en el ahorro tanto de tiempo de espera del diagnóstico como de parte de los recursos materiales y humanos involucrados en el proceso en la actualidad.

En base a todo ello se planteó la pregunta central del proyecto que fue tratar de determinar qué características presentaría la longitud telomérica de pacientes genéticamente diagnosticados con Diabetes tipo MODY2 o 3, pareados por sexo y por edad respecto a la población normal y poblaciones de individuos diabéticos con otros tipos además de entre sí.

Por lo tanto, nuestro objetivo general consistió en determinar la LT en un grupo de pacientes que ya hemos diagnosticado genéticamente como MODY, estableciendo diferencias y similitudes con los grupos control y de Diabéticos tipo 2, y con todos los datos clínicos, determinar asociaciones, similitudes y diferencias respecto a las poblaciones analizadas.

Mas específicamente:

1. Se estudió la LT de los pacientes caracterizados genéticamente como MODY y se compararon con un grupo control de individuos no diabéticos, ambos grupos pareados por sexo y edad.
2. Se correlacionó la LT y las variables tanto clínicas como bioquímicas de los pacientes MODY en estudio, con el objeto de identificar cualquier asociación que pueda existir.
3. Se estudió si existen diferencias respecto de los resultados que se obtuvieron relacionando los individuos ya diagnosticados como MODY2 y los diagnosticados como MODY3.
4. Se compararon estos resultados con los ya obtenidos por nuestro grupo respecto de otras poblaciones de pacientes con diabetes de otros tipos.
5. Se sumó una población mayor a nuestro datos previos, dando mayor sustento estadístico a nuestros resultados previos.

VI- Metodología (materiales y métodos)

La población en estudio consistió en una cohorte de 124 sujetos, 49 MODY 2, 15 MODY 3 (repartidos en 50 hombres y 74 mujeres) y 60 controles normoglucémicos (repartidos en 27 hombres y 33 mujeres). Los individuos con MODY fueron tomados de nuestra colección de muestras con genotipificación positiva previa tanto para tipo 2 o 3, estudiadas por

secuenciación de Sanger o NGS (Next Generation Sequencing). Estos pacientes presentan una caracterización clínica de MODY típica y sin autoanticuerpos positivos (Glutamic acid decarboxylase autoantibodies o GADA, insulin autoantibodies o IAA, y anti posphatase autoantibodies o IA2A), a raíz de lo cual fueron estudiados por dichos métodos de genética molecular. Y los controles se recolectaron para un estudio previo considerando que no tuvieran antecedentes de Diabetes de ningún tipo, ni propios ni familiares, normoglucémicos y nomopeso. Ambas poblaciones fueron pareadas por sexo y edad. Todos los individuos implicados firmaron un consentimiento informado y todo el proceso cumplió con los estándares de confidencialidad y de ética declarados en el proyecto original. Todas las extracciones de las muestras de sangre para obtener los ADNs respectivos, tanto de los pacientes como de los individuos tomados como controles, fueron realizadas en la División Nutrición del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

Se extrajeron muestras de sangre periférica y se purificaron los respectivos ADNs a partir de todas las células nucleadas contenidas en ellas, por el método de CTAB. Posteriormente se analizaron los parámetros de pureza e integridad de los ADNs por geles de agarosa al 1% y mediciones espectrofotométricas con un equipo DeNovix DS1.

La determinación de la longitud telomérica absoluta (LTa) se realizó sobre el ADN genómico de todos los sujetos en estudio, utilizando el método de cuantificación absoluta mediante PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR), basado en la relación T/S (secuencia telomérica/copia única genómica, GCU), expresada en kpb por célula. El equipo utilizado para las reacciones de qPCR es un termociclador Step One PCR System de la empresa Applied Biosystems, junto con el kit Sybr Select Master Mix de la empresa Thermo Fisher Scientific.

Ese conjunto de equipo y kit de reacciones está ampliamente probado en nuestro laboratorio con múltiples trabajos publicados con la misma combinación, tanto nuestros como de otros autores internacionales.

Se realizó un estudio transversal comparativo recolectando datos antropométricos (IMC) y bioquímicos (Glucemia en ayunas, HbA1c). Para el análisis estadístico, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparaciones globales y la prueba de Mann-Whitney para comparaciones par a par, debido a la naturaleza no paramétrica de la distribución de los datos. Las asociaciones entre variables se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman (ρ). Se empleó un modelo de regresión lineal múltiple para ajustar el efecto de la patología por la edad. Se consideró una significancia estadística de $p < 0.05$.

VII- Resultados

El análisis comparativo mostró diferencias significativas en todas las variables metabólicas y estructurales analizadas entre los tres grupos estudiados (Tabla 1).

En cuanto a la longitud telomérica, ambos subtipos de MODY presentaron valores significativamente menores respecto al grupo control: MODY2 vs. Ctrl = 0.010; MODY 3 vs. Ctrl = 0.020. Incluso después de ajustar por la edad del paciente, el hecho de tener MODY predice una reducción de 3.04 unidades en la longitud del telómero ($p< 0.001$). A pesar de que el grupo MODY 3 mostró una media ligeramente inferior (7.40) comparado con MODY 2 (8.86), esta diferencia no alcanzó la significancia estadística ($p = 0.456$).

La relación entre la LT y la edad se ilustra en la Figura 1. Se observa que las líneas de regresión para ambos grupos mantienen una pendiente negativa similar; sin embargo, existe un desplazamiento vertical descendente marcado en la población MODY (línea roja) respecto a la población control (línea azul). Esta diferencia constante en todo el espectro etario analizado refuerza la hipótesis de un envejecimiento celular acelerado de inicio temprano en sujetos con mutaciones en GCK o HNF1A.

Variable	Control (n=60)	MODY 2 (n=49)	MODY 3 (n=15)	p
LT (Kpb)	**13.42 ± 8.7**	**8.86 ± 5.2**	**7.40 ± 3.9**	**0.009**
Edad (Años)	27.17 ±12.5	20.00 ±13.3	29.33 ± 16.9	**0.002**
IMC (kg/m2)	23.72 ± 4.3	19.88 ± 3.2	23.71± 3.6	**< 0.001**
Glucemia (mg/dL)	86.01 ±9.2	119.26 ± 10.9	137.45 ± 37.7	**< 0.001**
HbA1c (%)	-	6.31 ± 0.4	$7.09 ± 1.4	**0.027***

Tabla 1. Comparación de variables entre grupos (Control vs. MODY 2 vs. MODY 3).
Los valores se expresan como Media ± Desviación Estándar.

En el análisis de correlación centrado exclusivamente en el grupo MODY, la longitud telomérica mostró una correlación negativa moderada con la edad ($\rho= -0.29$), lo cual es biológicamente esperado. No obstante, no se observaron correlaciones significativas entre la LT y los parámetros de control metabólico como la glucemia ($\rho = 0.14$) o la HbA1c ($\rho = -0.07$),

sugiriendo que la atrición telomérica en estos pacientes podría estar vinculada al defecto genético o a procesos de estrés oxidativo crónico más que a la variabilidad glucémica actual.

Para aislar el efecto de la patología, se realizó una regresión lineal múltiple. El modelo demostró que, tras controlar por el efecto de la edad, la presencia de diabetes monogénica (MODY) predice de forma independiente una reducción de 3.04 unidades en la LT ($p < 0.001$).

Variable	LT	Edad	IMC	Glucemia	A1c
LT	1.00	-0.29	-0.10	0.14	-0.07
Edad	-0.29	1.00	0.56	0.26	-0.16
IMC	-0.10	0.56	1.00	0.20	0.13
Glucemia	0.14	0.26	0.20	1.00	0.30

Tabla 2: Matriz de Correlación (Solo Grupo MODY).

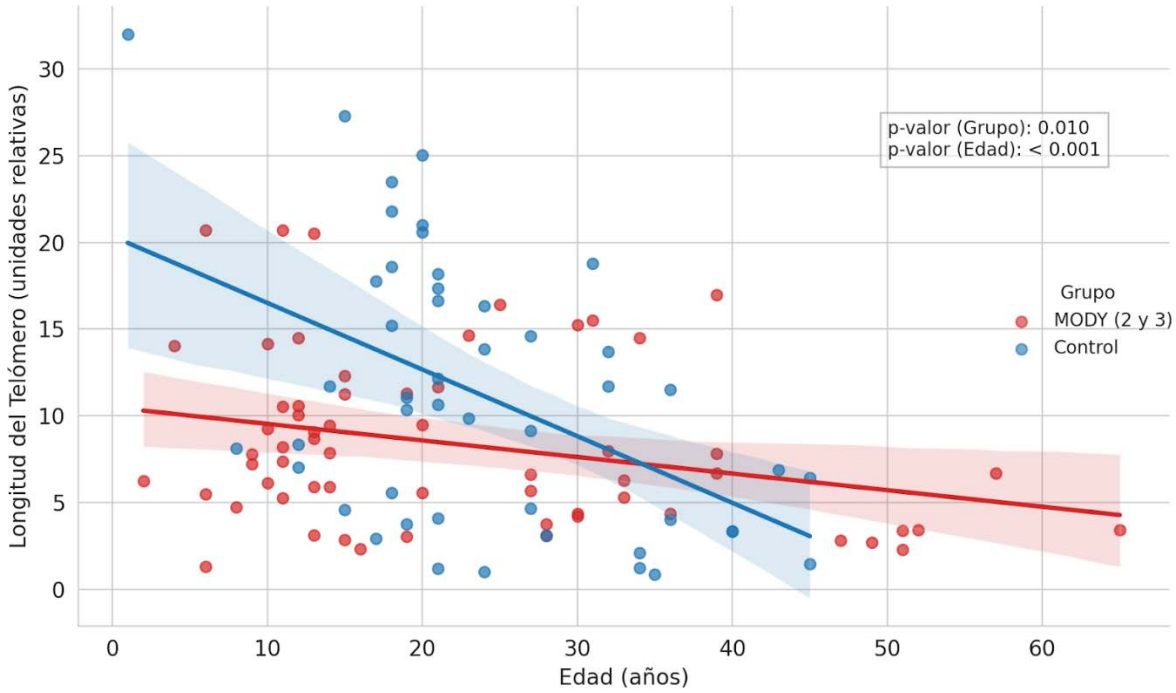


Figura 1: se muestra la **longitud del telómero** frente a la **edad** para dos poblaciones: el grupo **Control** (línea azul) y el grupo combinado **MODY** (línea roja, que incluye MODY 2 y 3)

VIII- Conclusión y discusión

La longitud telomérica (LT) es un parámetro importante que ha cobrado relevancia recientemente debido a su relación comprobada con diversas enfermedades, entre ellas las metabólicas, como la diabetes. Debido a su composición química, los telómeros son altamente vulnerables al daño oxidativo y la inflamación, lo que podría acelerar su acortamiento (27). La hiperglucemia induce un alto estrés oxidativo y, en consecuencia, un acortamiento de la longitud telomérica. Por lo tanto, dependiendo de la patogenia de la diabetes, el mecanismo de acortamiento de los telómeros es diferente (28).

Estudios previos han demostrado un acortamiento de los telómeros en células mononucleares más pronunciado en pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) que en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) (29). En este contexto, la hipótesis del presente trabajo fue que los pacientes con diabetes MODY podrían sufrir una reducción de la LT debido al estrés oxidativo producido por la hiperglucemia crónica, a pesar de no presentar resistencia a la insulina ni inflamación. Para comprobar esta hipótesis, evaluamos la LT absoluta (aLT) en individuos con MODY 2 y MODY 3 en comparación con sujetos control.

Encontramos, que los pacientes con MODY presentaban una aLT más corta que los sujetos control no diabéticos. Una salvedad a este hallazgo es que los pacientes con MODY presentaban hiperglucemia en comparación con el grupo control, un factor que podría predisponer a los pacientes diabéticos a un acortamiento de los telómeros.

Observamos una correlación negativa entre los parámetros de aTL y la edad en la población total, lo que indica que los pacientes de mayor edad tienen telómeros más cortos. Este resultado era previsible, dado que la edad es el principal factor implicado en el acortamiento de los telómeros, lo que nos permitió validar el método. Por otro lado, encontramos que la aTL se correlacionaba negativamente con el nivel de glucosa en sangre en ayunas. Recientemente, se demostró que la TL se asociaba negativamente con las concentraciones de glucosa y la HbA1c dentro del rango normal no diabético (30), lo que demuestra una importante contribución de la hiperglucemia al acortamiento de los telómeros.

En nuestro estudio, la aTL mostró una asociación negativa significativa con la edad entre los pacientes con MODY, tanto en el subtipo MODY2 como en el MODY3.

Además, encontramos una correlación negativa entre la duración de la enfermedad y los niveles de glucosa plasmática en ayunas (GPA) en pacientes con MODY en general, y con la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes con MODY2 en particular, tras ajustar por edad, sexo y tipo de MODY.

Recientemente, Rosa et al. demostraron en pacientes recién diagnosticados con diabetes tipo 2 que la longitud relativa de los telómeros se asociaba inversamente con los niveles de GPA y HbA1c tras ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal y duración de la enfermedad (31). Nuestros hallazgos muestran una importante contribución de la hiperglucemia y la duración de la enfermedad al acortamiento telomérico, incluso en ausencia de resistencia a la insulina o inflamación.

En un estudio sobre 199 pacientes con diabetes tipo 1, los autores observaron que la longitud telomérica era menor en estos pacientes que en los controles y una correlación negativa entre la longitud telomérica y la duración de la enfermedad y la edad (32).

No encontramos diferencias en la longitud telomérica entre pacientes con MODY2 y MODY3, como esperábamos. De nuestros resultados se puede inferir que ambos tipos de MODY presentan tasas similares de acortamiento de telómeros, dado que mostraron niveles similares de HbA1c y glucemia en ayunas, lo que sugiere el mismo mecanismo involucrado en la pérdida de telómeros. Nuestros hallazgos sugieren que niveles elevados de glucosa podrían estar asociados con el acortamiento de telómeros, incluso dentro de los valores objetivo.

Finalmente, concluimos que es importante verificar los datos de longitud de telómeros en pacientes con MODY, ya que esto ofrece la posibilidad de encontrar un parámetro relativamente fácil y económico de cuantificar, que puede orientar mejor el diagnóstico de estos individuos o reclasificar a pacientes ya incorrectamente diagnosticados como diabetes tipo 1 o tipo 2 (33,34).

IX- Agradecimientos

Queremos agradecer a la Profesora titular de la Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires por facilitarnos las instalaciones y equipamiento para la realización de la parte técnica del estudio. Por otro lado, también agradecer a la Fundación H.A.Barceló, Facultad de Medicina, por el financiamiento principal dado al proyecto el cual fue cubierto parcialmente asimismo con recursos propios.

X- Bibliografía

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S55-60.

2. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young. *Diabetes*. 1975;24:44-53.

3. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:233-9.

4. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:233-9.

5. Stoffel M, Froguel PH, Takeda J, et al. Human glucokinase gene: isolation, characterization and identification of two missense mutations linked to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:7698-702.

6. Kaisaki P, Menzel S, Lindner T, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1α gene in MODY and early onset NIDDM: evidence for a mutational hotspot in exon 4. *Diabetes*. 1997;46:528-35.

7. Gill-Carey O, Shields B, Colclough K, et al. Finding a glucokinase mutation alters patient treatment. *Diabet Med*. 2007;24 Suppl 1:6.

8. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345(13):971-80.

9. Klupa T, Warram J, Matonellis A, et al. Determinants of the development of diabetes (MODY 3) in carriers of HNF1α. *Diabetes Care*. 2002;25:2292-300.

10. Gragnoli C, Cockburn BN, Chiaramonte F, et al. Early onset type II diabetes mellitus in Italian families due to mutations in the genes encoding hepatic nuclear factor 1α and glucokinase. *Diabetologia*. 2001;44(10):1326-9.

11. Costa A, Velho G, Froguel P, et al. Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. *Eur J Endocrinol*. 2000;142:380-6.

12. Velho G, Froguel P. Genetic, metabolic and clinical characteristics of maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:233-9.

13. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT; European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546-53.

14. Frechtel GD, López AP, Rodriguez M, Cerrone GE, Targovnik HM. A novel mutation in exon 5 of the glucokinase gene in an Argentine MODY family. *Mol Diagn*. 2003;7(2):129-31.

15. López AP, Foscaldi SA, Pérez MS, Krochik G, Rodríguez M, Traversa M, et al. Glucokinase gene mutation screening in Argentinean clinically characterized MODY patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(8):391-4.

16. López AP, Foscaldi SA, Pérez MS, Rodríguez M, Traversa M, Puchulu FM, et al. HNF1α gene coding regions mutations screening in a Caucasian population clinically characterized as MODY from Argentina. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(3):e63-5.

17. Blackburn EH. Telomere states and cell fates. *Nature*. 2000;408:53-6.

18. Armanios M. Syndromes of telomere shortening. *Annu Rev Genom Hum Genet*. 2009;10:45-61.

19. Dudinskaya E, Tkacheva O, et al. Short telomere length is associated with arterial aging in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Connect*. 2015;4:136-43.

20. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu X, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*. 2005;111:2171-3.

21. Murillo Ortiz B, Albarran Tamayo, et al. Telomere length and type 2 diabetes in males, a premature aging syndrome. *Aging Male*. 2011;14(3):139-43.

22. Xinxin He, Lu Cao, Xueru Fu, Yuying Wu, Hongwei Wen, Yajuan Gao, Weifeng Huo, Mengdi Wang, Mengna Liu, Yijia Su, Ge Liu, Ming Zhang, Fulan Hu, Dongsheng Hu, Yang Zhao. The Association Between Telomere Length and Diabetes Mellitus: Accumulated Evidence From Observational Studies. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Dec 18;110(1):e177-e185. DOI: 10.1210/clinem/dgae536

23. Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven J, Penninx B. Telomere length as a marker of cellular ageing is associated with prevalence and progression of metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1-10.

24. Millan AL, Trobo SI, de Dios A, Cerrato García M, Pérez MS, Cerrone GE, et al. MODY patients exhibit shorter telomere length than non-diabetic subjects. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(2):e3374.

25. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37:559-79.

26. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet*. 2005;365:610-2.

27. Koliada AK, Krasnenkov DS, Vaiserman AM. Telomeric aging: mitotic clock or stress indicator? Front Genet. 2015 Mar 16;6:82.

28. Salpea KD, Talmud PJ, Cooper JA, Maubaret CG, Stephens JW, Abelak K, Humphries SE. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation. Atherosclerosis. 2010 Mar;209(1):42-50

29. Jeanclos E, Krolewski A, Skurnick J, Kimura M, Aviv H, Warram JH, Aviv A. Shortened telomere length in white blood cells of patients with IDDM. Diabetes. 1998 Mar;47(3):482-6.
30. Grunnet LG, Pilgaard K, Alibegovic A, Jensen CB, Hjort L, Ozanne SE, Bennett M, Vaag A, Brøns C. Leukocyte telomere length is associated with elevated plasma glucose and HbA1c in young healthy men independent of birth weight. Sci Rep. 2019 May 21;9(1):7639.
31. Rosa ECCC, Dos Santos RRC, Fernandes LFA, Neves FAR, Coelho MS, Amato AA. Leukocyte telomere length correlates with glucose control in adults with recently diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Jan;135:30-36.
32. Januszewski AS, Sutanto SS, McLennan S, O'Neal DN, Keech AC, Twigg SM, Jenkins AJ. Shorter telomeres in adults with Type 1 diabetes correlate with diabetes duration, but only weakly with vascular function and risk factors. Diabetes Res Clin Pract. 2016 Jul;117:4-11.
33. Feifei Cheng, Luke Carroll, Mugdha V Joglekar, Andrzej S Januszewski, Kwun Kiu Wong, Anandwardhan A Hardikar, Alicia J Jenkins, Ronald C W M. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Feb;9(2):117-126. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30365-X.
34. Hongye Cao, Haixia Feng, Zhen Shen, Yanqin Huang. Type 2 Diabetes From the Perspective of Telomere Biology. Endocrinol Diabetes Metab.. 2026 Mar;9(2):e70137. DOI: 10.1002/edm2.70137.

XI- Anexo trabajos presentados

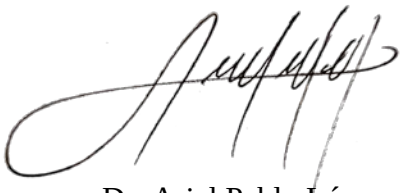
Congreso:

Predicción de tipo de MODY presente en individuos clínicamente caracterizados, mediante aprendizaje automático (machine learning), en base a parámetros bioquímico-clínicos y genéticos. Daniela Mennickent, Alejandro De Dios, Andrea Liliana Millán, María Silvia Pérez, Gustavo Daniel Frechtel, Ariel Pablo López. Presentación oral en el XXIV Congreso Argentino de Diabetes, 24 al 26 de octubre de 2024. Mendoza, Argentina.

Manuscrito:

Prediction of maturity onset diabetes of the young subtypes using machine learning. Israel Figueroa, Ricardo Flores, Andrea Liliana Millán, Alejandro de Dios, Gustavo Daniel Frechtel, Ariel Pablo López and Daniela Mennickent (Ariel Pablo López and Daniela Mennickent

contribuyeron como últimos autores en forma equivalente). Front. Digit. Health, 25 March 2026. Sec. Health Informatics. Volume 8 - 2026 | https://doi.org/10.3389/fdgth.2026.1656161



Dr. Ariel Pablo López

Director