

XXV  
JORNADAS DE

# JÓVENES INVESTIGADORES AUGM - UNI

INVESTIGACIÓN  
SIN FRONTERAS  
PARA LA INTEGRACIÓN  
CIENTÍFICA Y CULTURAL



18-19-20 OCTUBRE - 2017



Asociación de Universidades  
GRUPO MONTEVIDEO



UNIVERSIDAD  
NACIONAL DE ITAPÚA

- 14- Schurig, G. G., Sriranganathan, N. y Corbel, M. J. (2002). Brucellosis vaccines: past, present and future. *Veterinary Microbiology*, 90(1-4), 479-496. Recuperado de [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schurig+GG+y+col.+\(2002\).+Vet+Microbiol+90%3A+479%E2%80%93496](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schurig+GG+y+col.+(2002).+Vet+Microbiol+90%3A+479%E2%80%93496).
- 15- Sloat, B. R. y Cui, Z. (2006). Nasal immunization with a dual antigen anthrax vaccine induced strong mucosal and systemic immune responses against toxins and bacilli. *Vaccine*, 24(40-41), 6405-6413. DOI:10.1016/j.vaccine.2006.06.002.
- 16- Wallach, J. C., Samartino, L. E., Efron, A. y Baldi, P.C. (1997). Human infection by *Brucella melitensis*: an outbreak attributed to contact with infected goats. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 19(4), 315-321. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9537757>.
- 17- Yagupsky, P. y Baron, E. J. (2005). Laboratory exposures to brucellae and implications for bioterrorism. *Emerging Infectious Diseases*, 11(8), 1180-1185. DOI: 10.3201/eid1108.041197.

### **Análisis de la longitud telomérica en una población estratificada de acuerdo a su estado metabólico**

Cerrone, Gloria Edith; Frechtel, Gustavo Daniel; González, Claudio; Iglesias Molli, Andrea Elena; Millán, Andrea; Serey, M; Slavutsky, Irma; Villarino, Jorge.

[andreamillan24@hotmail.com](mailto:andreamillan24@hotmail.com)

Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM). Universidad de Buenos Aires

#### **Resumen**

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo cardiometabólicos que predisponen al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular. La longitud de los telómeros (LT) es considerada un marcador del envejecimiento celular, que se relaciona con el metabolismo celular. Nos planteamos que la LT depende del estado metabólico de los individuos y se asocia a diferentes variables bioquímico-clínicas. De esta manera, el objetivo fue determinar, a través de un estudio epidemiológico transversal en una población general, la LT absoluta por PCR cuantitativa en tiempo real y su asociación con variables bioquímico-clínicas y los distintos componentes del SM.

Se demostró la asociación inversa entre la edad y LT ( $p=0,011$ ), donde los individuos con edades más avanzadas presentaron una menor LT.

Se agruparon los individuos de acuerdo al número de componentes del SM en los grupos: sin ningún componente del SM (grupo 0), con un componente (grupo 1), con dos componentes (grupo 2) y con SM por la presencia de tres o más componentes. Se encontró una disminución de la LT con el aumento en el número de componentes del SM ( $p<0,001$ ), observándose diferencias en LT en particular entre los grupos 0 vs 1 ( $p=0,001$ ), 0 vs 2 ( $p<0,001$ ) y 0 vs SM ( $p<0,001$ ).

Evidenciamos que una menor LT se asocia a un mayor número de componentes del SM, donde la presencia de al menos uno de ellos tuvo un impacto negativo sobre la LT. Los mecanismos que subyacen al desarrollo del SM son complejos, el estrés oxidativo y la inflamación podrían contribuir al acortamiento acelerado de los telómeros.

En conclusión, la medida de la LT podría ser empleada como un biomarcador del impacto metabólico que presentan pacientes con SM y alteraciones clínicas asociadas.

**Palabras clave:** Longitud Telomérica, Síndrome Metabólico.

#### **Introducción**

La diabetes mellitus y la obesidad constituyen un problema de salud pública mayor, que en las últimas décadas se ha transformado en una pandemia de proporciones incontables (Zimmet et al., 2001; Abelson & Kennedy, 2004). En Argentina, la prevalencia de diabetes se acerca al 10%, similar a la de otros países latinoamericanos y a la mayoría de los países industrializados; y cerca de dos tercios de la población general presenta sobrepeso u obesidad (De Sereday et al., 2004; Schargrotsky et al., 2008). La diabetes tipo 2 (DM2) se presenta en alrededor del 90% de los pacientes con diabetes y se encuentra asociada al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y a una serie de trastornos metabólicos como el sobrepeso/obesidad, las dislipidemias y la resistencia a la insulina (IR).

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo cardiometabólicos que predisponen al desarrollo de la DM2 y ECV. Este conjunto de alteraciones metabólicas incluye la obesidad central, hipertensión arterial, hiperglucemia y dislipidemia aterogénica, caracterizada por hipertrigliceridemia y la disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (Grundy et al., 2005). Se han identificado otros factores de riesgo que pueden asociarse con el SM, como la enfermedad del hígado graso no alcohólica, el síndrome del ovario poliquístico, la aterosclerosis, el estado proinflamatorio y el estrés oxidativo (Bruce et al., 2010). Por lo tanto, una temprana y precisa identificación de individuos de alto riesgo para el SM podría ser importante para prevenir este tipo de enfermedades. La etiología del SM no está aún bien entendida, pero los factores predisponentes incluyen el envejecimiento, la inflamación, la obesidad, el sedentarismo y los factores genéticos (Gallagher et al., 2008). La obesidad, y fundamentalmente la obesidad central o visceral, es el principal componente del SM que determina la progresión a estas complicaciones metabólicas y es un factor de riesgo independiente de las complicaciones cardiovasculares (Grundy, 2004).

En su conjunto, las enfermedades metabólicas crónicas, como la obesidad, el SM y DM2 se caracterizan por presentar un estado de inflamación crónica subclínica de bajo grado, que lleva a un aumento del estrés oxidativo (Gallagher et al., 2008). A nivel celular, una situación de estrés oxidativo puede desencadenar una serie de efectos deletéreos que afectan tanto a la morfología como a la función de las células.

Los telómeros son complejos núcleo-proteicos ubicados en los extremos de los cromosomas eucarióticos, compuestos de repeticiones en tándem de un hexanucleótido de ADN no codificante (TTAGGG en mamíferos) y proteínas asociadas, que desempeñan un papel esencial en la integridad y la estabilidad del cromosoma, constituyéndose en un factor crítico de la supervivencia celular (Blackburn, 2001). El acortamiento telomérico es un marcador importante de la capacidad replicativa de una célula, por lo que se convierte en un marcador de envejecimiento celular (Mikhelson & Gamaley, 2012).

La LT es muy variable entre individuos de la misma edad, y está determinada tanto por factores genéticos como ambientales. El daño celular debido al aumento del estrés oxidativo (Von Zglinicki, 2002) y las exposiciones ambientales, incluyendo el consumo de cigarrillos (Valdes et al., 2005) y la radiación (Derradji et al., 2008), pueden acelerar aún más el proceso de reducción de la LT.

La LT es menor en situaciones patológicas como el SM y se relaciona con situaciones biológicas de estrés oxidativo y envejecimiento, con impacto funcional sobre tejidos clave como el tejido adiposo, el hígado y el páncreas (Gardner et al., 2005).

## **Objetivos**

Nos planteamos como hipótesis que una disminución de la LT se asocia con el empeoramiento del estado metabólico de los individuos y con diferentes variables bioquímico-clínicas características del SM. De esta manera, el objetivo fue determinar la LT

en una población general a través de un estudio epidemiológico transversal y estudiar la asociación con variables bioquímico-clínicas y los distintos componentes del SM

### Materiales y Métodos

**Población:** Un total de 564 individuos adultos no relacionados de ambos sexos pertenecientes a la población general de Venado Tuerto, provincia de Santa Fe, fueron reclutados aleatoriamente en 2011 a través de un muestreo multietápico estratificado. Del total de la cohorte, 400 individuos fueron mujeres, y 164 fueron hombres. Para el diagnóstico del SM se siguieron los criterios del Adult Treatment Panel III (ATP III): tres o más de los factores de riesgo metabólicos descritos en la Tabla 1 (National Cholesterol Education Program [NCEP] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III], 2002). Se realizaron determinaciones antropométricas (altura, peso y circunferencia de la cintura), clínicas (presión arterial sistólica y diastólica [PAS y PAD respectivamente]) y bioquímicas (glucemia, insulinemia, triglicéridos [TG] y colesterol de lipoproteínas de alta densidad [c-HDL]) mediante métodos convencionales. Se calculó el IMC como el peso (kg) / [altura (m)]<sup>2</sup>; y el HOMA (Homoeostasis Model Assessment) como indicador de insulinoresistencia, calculado como glucemia (mM) \* insulinemia (mUI / L) / 22,5. Se estratificó a la población de acuerdo al número de componentes del SM en cuatro grupos: individuos sin ningún componente, llamado "0"; individuos con un componente llamados "1"; individuos con dos componentes llamados "2"; e individuos con tres o más componentes, llamados "SM".

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Venado Tuerto. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

**Determinación de la LT absoluta:** Se llevó a cabo por PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) como se ha descrito previamente (O'Callaghan & Fenech, 2011). Resumidamente, el ADN genómico se aisló a partir de leucocitos de sangre periférica. Para cada muestra de ADN, se realizaron dos reacciones de amplificación por qPCR para amplificar un fragmento de 75 pb del gen de RPLPO (proteína ribosomal, grande, PO), que es un gen de copia única (GCU); y para las secuencias teloméricas. Ambas PCR se realizaron en un volumen final de 20 µl que contenía 20 ng de DNA, 1X SYBR Green Master Mix (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) y 250 nM de primers para el GCU o 100 nM para la reacción de telómeros. Las condiciones de PCR fueron: 10 min a 95°C, seguido por 45 ciclos de 15 segundos a 95°C, 1 min a 60°C. La curva de melting se realizó con 1 ciclo de 20 segundos a 95°C, 15 segundos a 50°C y 98°C con una rampa de temperatura de 0.3°C / seg.

Tabla 1: Criterios diagnósticos para el SM.

Medida (Al menos 3 de los 5 criterios siguientes):

Circunferencia Cintura	> 102 cm en hombres ; >88 cm en mujeres
Triglicéridos	≥150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Colesterol HDL	<40 mg/dl (0,9 mmol/l) en hombres; <50 mg/dl (1,1 mmol/l) en mujeres.
Presión arterial	PAS ≥130 mmHg, PAD ≥85 mmHg
Glucosa	≥100 mg/dL (5,6 mmol/l)

Cada muestra se analizó por duplicado y en todos los ciclados se incluyó la determinación de estándares de concentración conocida y un control negativo sin templado, en el que el ADN fue sustituido por el agua. Se construyeron curvas de calibración para ambas secuencias a analizar, utilizando cinco diluciones seriadas de oligonucleótidos sintetizados

que contienen las repeticiones TTAGGG para la PCR de telómeros y un oligómero que contiene el producto de RPLP0 para la PCR del GCU. De la curva de telómeros se obtiene el valor de kpb / reacción, y de la curva del GCU se obtienen el número de copias del genoma diploide / reacción. El valor de kpb / reacción se divide por el número de copias del genoma diploide / reacción para calcular la LT absoluta en kpb por genoma diploide humana (relación T/S).

El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 20.0. Un valor de p inferior a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. Por regresión lineal se estableció la asociación entre la LT y la edad, así como entre cada variable y el número de componentes de SM; y por el estudio de variables ficticias, se pudo comparar post hoc cada par de grupos. Estos análisis comprendieron ajustes estadísticos considerando edad, sexo, actividad física y tabaquismo.

## Resultados y Discusión

Es de suma importancia para el estudio analizar la relación entre la LT y la edad en toda la población, ya que la edad es el principal factor implicado en el acortamiento telomérico. El promedio de la LT de la población general fue  $17 \pm 11$  kpb (rango = 2 – 72). En el análisis observamos una asociación inversa entre los dos parámetros, edad y LT ( $p=0,011$ ;  $r=-0,074$ ; IC del 95%  $r = -0,131/-0,017$ ) (Figura 1); lo cual demostró que los individuos con edades más avanzadas presentan una menor LT. Este dato constituye una medida de validación del método ya que es un resultado esperado cuando se analiza la LT en una población.

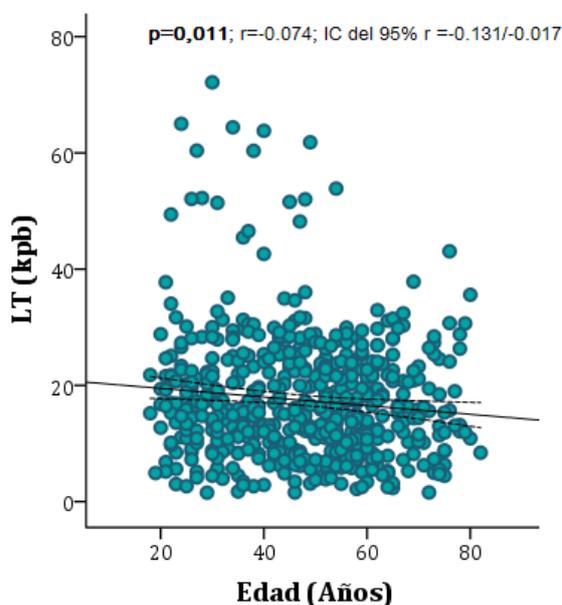


Figura 1: Longitud telomérica en función de la edad. Regresión lineal con media (-) y desvío estándar (--).

La población estudiada consistió en 400 mujeres y 164 hombres (70,9% y 29,1% respectivamente) con una edad media de 47 años  $\pm$  15 (rango 18 - 82 años). El 14% ( $n=79$ ) de la población no presentó componentes del SM (grupo 0), 17% ( $n=98$ ) mostró un componente (grupo 1), el 20% ( $n=113$ ) mostró dos componentes (grupo 2) y el 48,6% ( $n=274$ ) presentó SM con tres o más componentes.

La caracterización bioquímica, clínica y antropométrica de cada grupo se puede observar en la Tabla 2. Todas las determinaciones analizadas mostraron una asociación estadísticamente significativa con el número de componentes del SM, en donde los individuos con un mayor

número de componentes presentaron: edades más avanzadas; un peor perfil metabólico en cuanto a cada uno de los componentes del SM; un mayor IMC; un estado aumentado de inflamación crónica, medida por la PCR-us; y una mayor IR, medida por el HOMA.

Al analizar el efecto que ejercen los factores de riesgo cardiometabólicos sobre la LT encontramos una asociación significativa entre el mayor número de componentes SM y la menor LT, (Figura 2). El estudio post hoc mostró diferencias en particular entre los grupos 0 vs 1, 0 vs 2 y 0 vs SM. De esta manera, una menor LT se asoció a un mayor número de componentes del SM. La presencia de al menos un componentes tuvo un impacto negativo sobre la LT.

No encontramos una asociación significativa entre la LT y ninguno de los componentes del SM en particular, ni con el IMC, el HOMA o la PCR

Tabla 2: Características Bioquímico-clínicas para la población agrupada de acuerdo al número de componentes del Síndrome Metabólico.

Características	Grupos de acuerdo al número componentes del SM				Regresión lineal		
	Grupo 0 (n=79)	Grupo 1 (n=98)	Grupo 2 (n=113)	Grupo SM (n=274)	P	r	IC95% <sub>r</sub>
Edad (años)	35 ± 10	39 ± 15	49 ± 15	53 ± 13	<0,001	6,35	5,33 / 7,38
IMC (Kg m <sup>-2</sup> )	23,9 ± 3,1	26,1 ± 5,1	28,6 ± 6,5	32,3 ± 6,5	<0,001	2,86	2,41 / 3,30
CC (cm)	84 ± 10	88 ± 11	96 ± 14	105 ± 13	<0,001	7,52	6,58 / 8,46
Glucemia (mg.dl <sup>-1</sup> )	86 ± 9	89 ± 8	95 ± 28	110 ± 40	<0,001	9,01	6,69 / 11,35
c-HDL (mg.dl <sup>-1</sup> )	63 ± 11	53 ± 12	53 ± 13	45 ± 11	<0,001	-5,28	-6,18 / -4,37
TG (mg.dl <sup>-1</sup> )	78 ± 28	89 ± 36	113 ± 49	174 ± 104	<0,001	35,1	29,24 / 41,00
PAS (mmHg)	103 ± 12	113 ± 19	123 ± 18	136 ± 21	<0,001	10,9	9,51 / 12,37
PAD (mmHg)	65 ± 9	69 ± 12	75 ± 12	83 ± 13	<0,001	6,16	5,24 / 7,07
PCR-us (mg.l <sup>-1</sup> )	1,76 ± 1,68	2,26 ± 2,35	2,39 ± 2,31	3,31 ± 2,44	<0,001	0,52	0,34 / 0,71
HOMA	2,18 ± 1,81	2,02 ± 1,34	2,80 ± 2,08	4,68 ± 5,25	<0,001	0,94	0,67 / 1,21

Comparación estadística de las características Bioquímico-clínicas y antropométricas entre los grupos por regresión lineal múltiple. SM: Síndrome metabólico; M: Media; SD: Desvío estándar; IMC: Índice de masa corporal; HOMA: Homoeostasis Model Assessment como indicador de insulinoresistencia; c-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial-diastólica.

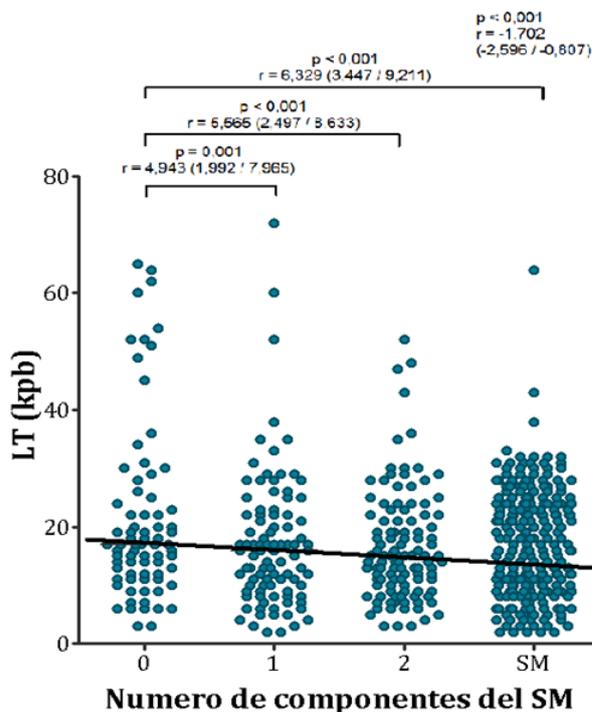


Figura 2: Longitud telomérica en función del número de componentes del SM.

El SM se refiere a una agrupación de factores de riesgo cardiometabólicos que aumenta de 2 a 3 veces el riesgo de desarrollar ECV y 5 veces para DM2 (Grundy et al., 2005). Siguiendo los criterios del Panel de Tratamiento para Adultos III (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP), se puede identificar de manera precisa y temprana individuos con alto riesgo para desarrollar SM y por lo tanto poder prevenir este tipo de enfermedades. Trabajos previos con población general de Venado Tuerto en provincia de Santa Fe, han sido utilizados como referencia de la prevalencia de diabetes en la Argentina para la Organización mundial de la salud (OMS). En este trabajo hemos estudiado una población general de 564 individuos adultos de ambos sexos pertenecientes a dicha ciudad estratificada de acuerdo a su estado metabólico.

El aumento evidenciado en el IMC y la CC en los individuos con SM, se relaciona con un mayor estado de estrés oxidativo e inflamación, y con una influencia importante de otras anomalías metabólicas tales como dislipemia, hiperglucemia que identifican a los individuos con SM. En el presente estudio, observamos que el grupo de pacientes con SM presentaba mayores valores de IMC, CC y también valores aumentados de PCR-us como marcador de inflamación.

Nosotros pudimos comprobar en nuestro estudio que la presencia de los diferentes componentes del SM aumenta con la edad. El grupo 0 (sin ningún componente) representaba a los individuos más jóvenes mientras que el grupo con SM estaba constituido por individuos de edades más avanzadas y, es decir que el aumento de la edad se corresponde con el aumento del número de componentes del SM. Podemos concluir que, aunque los mecanismos que subyacen al desarrollo del SM son complejos, el estrés oxidativo y la inflamación pueden desempeñar un papel crucial en este proceso y podrían contribuir al acortamiento acelerado de los telómeros. En este trabajo pudimos evidenciar que la presencia de uno o más factores de riesgo característicos del SM se asocia con una menor LT, siendo todavía menor en el grupo de pacientes con SM. Al analizar la relación entre la LT y la edad de los pacientes encontramos una asociación inversa ( $p=0,011$ ;  $r= -0.074$ ; IC del 95%  $r=-0.131/-0.017$ ), donde los individuos de edades más avanzadas presentaron LT más cortas que los individuos más jóvenes. Nuestros resultados fueron consistentes con un

estudio sistemático que incluyó 124 estudios transversales y 5 longitudinales, analizaron la asociación de edad con LT en leucocitos de individuos adultos, demostrando una correlación negativa (Muezzinler et al., 2013).

Además de relacionarse con envejecimiento fisiológico, el acortamiento telomérico en sangre periférica se ha descrito en pacientes con cáncer (Ju & Rudolph, 2006; Risques et al., 2007), pacientes diabéticos (Brouillette et al., 2003; Sampson et al., 2006; Adaikalakoteswari et al., 2007; Balasubramanyam et al., 2007; Mulder, 2010), y en individuos con SM y el aumento de los factores de riesgo de ECV (Samani et al., 2001) como el aumento de la presión arterial (Jeanclous et al., 2000) los altos niveles de glucosa en ayunas (Adaikalakoteswari et al., 2007; Balasubramanyam et al., 2007), obesidad y tabaco (Valdes et al., 2005). Teniendo en cuenta estas referencias nuestro objetivo fue analizar la asociación entre la LT absoluta, variables bioquímico-clínicas y los componentes del SM, dado que el acortamiento de los telómeros es un reflejo del estrés oxidativo crónico al que se ven sometidas las células de los pacientes con el aumento de los factores de riesgo. Encontramos una asociación significativa entre el mayor número de componentes SM y la menor LT ( $p < 0,001$ ;  $r = -1,702$ ;  $IC_{95\%} r = -2,596 / -0,807$ ). El grupo de individuos sin ningún componente del SM (grupo 0) presentó diferencias en la LT con respecto al grupo 1 ( $p = 0,001$ ;  $r = 4,943$ ;  $IC_{95\%} r = 1,992 / 7,965$ ), al igual que al grupo 2 ( $p < 0,001$ ;  $r = 5,565$ ;  $IC_{95\%} r = 2,497 / 8,633$ ) y al grupo SM ( $p < 0,001$ ;  $r = 6,329$ ;  $IC_{95\%} r = 3,447 / 9,211$ ), con lo cual inferimos que la presencia de al menos uno de los componentes asociados al SM ejerce una influencia negativa sobre la homeostasis de los telómeros.

### **Conclusiones**

Aunque los mecanismos que subyacen al desarrollo del SM son complejos, el estrés oxidativo y la inflamación pueden desempeñar un papel crucial en este proceso y contribuyen al acortamiento acelerado de los telómeros. La obesidad tiene un efecto sustancial, con lo cual relacionamos los valores elevados de IMC y CC al aumento del estrés oxidativo el cual tiene un efecto sinérgico sobre la LT. Al incluir el SM como factor diferenciador en los pacientes se observa que la LT es menor en los pacientes con SM. Además la presencia de 1 o dos factores de riesgo definitorios del SM ya se asocia con una menor LT, siendo menor en el grupo de pacientes con SM

La medida de la LT en células circulantes podría ser empleada como un biomarcador del impacto metabólico que presentan pacientes con SM y alteraciones clínicas asociadas.

### **Bibliografía**

Abelson P, Kennedy D. (2004). The obesity epidemic. *Science*, 304(5676), 1413.

Adaikalakoteswari A, Balasubramanyam M, Ravikumar R, Deepa R, Mohan V. (2007). Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. *Atherosclerosis*, 195(1), 83–9.

Balasubramanyam M, Adaikalakoteswari A, Monickaraj SF, Mohan V. (2007). Telomere shortening & metabolic/vascular diseases. *Indian J Med Res*, 125(3), 441–50.

Blackburn EH. (2001). Switching and Signaling at the Telomere. *Cell*, 106(6), 661-73.

Brouillette S, Singh RK, Thompson JR, Goodall AH, Samani NJ. (2003). White cell telomere length and risk of premature myocardial infarction. *ArteriosclerThrombVascBiol*, 23(5), 842–6.

Bruce KD, Hanson MA. (2010). The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *J Nutr*, 140(3), 648–52.

- De Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D, De Loreda L, Braguinsky J, Cobeñas C, Libman C, Tesone C. (2004). Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab*, 30, 335-9.
- Derradji H, Bekaert S, De Meyer T, Jacquet P, Abou-El-Ardat K, Ghardi M, Arlette M, Baatout S. (2008). Ionizing radiation-induced gene modulations, cytokine content changes and telomere shortening in mouse fetuses exhibiting forelimb defects. *DevBiol*, 322, 302–13.
- Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. (2008). The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. *EndocrinolMetabClin North Am*, 37(3), 559-79.
- Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, Chen W, Kimura M, Lu X, Berenson GS, Aviv A. (2005). Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*, 111(17), 2171–7.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. (2005). Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112(17), 2735–52.
- Grundy SM. (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J ClinEndocrinolMetab*, 89(6), 2595–600.
- Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A. (2000). Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension*, 36(2), 195–200.
- Ju Z, Rudolph KL. (2006). Telomeres and telomerase in cancer stem cells. *Eur J Cancer*, 42(9), 1197–203.
- Mikhelson VM, Gamaley IA. (2012). Telomere Shortening Is a Sole Mechanism of Aging in Mammals. *Curr Aging Sci*, 5(3), 203–8.
- Müezzinler A, Zaineddin AK, Brenner H. (2013). A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res Rev*, 12(2), 509–19.
- Mulder H. (2010). Is shortening of telomeres the missing link between aging and the Type 2 Diabetes epidemic?. *Aging*, 2(10), 634–6.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106(25), 3143–421.
- O’Callaghan NJ, Fenech M. (2011). A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *BiolProced Online*, 13, 3.
- Risques RA, Vaughan TL, Li X, Odze RD, Blount PL, Ayub K, Gallaher JL, Reid BJ, Rabinovitch PS. (2007). Leukocyte telomere length predicts cancer risk in Barrett’s esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(12), 2649–55.
- Samani NJ, Boulby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. (2001). Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet*, 358, 472–3.
- Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. (2006). Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(2), 283–9.

Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Aycaquer LC, Touboul PJ, Boissonnet CP, Escobedo J, Pellegrini F, Macchia A, Wilson E. (2008). CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med*,121(1), 58–65.

Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, Aviv A, Spector TD. (2005). Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*, 366(9486), 662-4.

Von Zglinicki T. (2002). Oxidative stress shortens telomeres. *Trends BiochemSci*, 27(7), 339-44.

Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. (2001). Global and societal implications of the diabetic epidemic. *Nature*, 414,782-7.

### **Financiamiento**

Este trabajo fue apoyado financieramente por una concesión sin restricciones del laboratorio de Sanofi Aventis a Gustavo D. Frechtel. El financiador no desempeñó ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación y análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

## **Estrés académico en estudiantes del curso probatorio de ingreso de la facultad de derecho y ciencias sociales**

**Joise Fabiola López González**

**Cynthia Maribel Cañete Duarte**

Ciudad del Este – Paraguay

### **RESUMEN**

El estrés es una reacción adaptativa del organismo ante las demandas del medio, siendo así cuando este factor se presenta dentro del entorno educativo nos referimos al mismo como estrés académico. Sin embargo, el estrés académico o estrés del estudiante no recibe la atención necesaria en el contexto universitario y a eso se suma la inexistencia de un departamento de acompañamiento académico y psicológico dentro de la Facultad de Derecho y Ciencias Sociales de la Universidad Nacional del Este, que podría ocuparse de este problema. Uno de los elementos más relevantes responsables del estrés es la competitividad, debido a la cantidad de estudiantes postulantes a ingresar a la carrera y a las reducidas plazas habilitadas para el efecto; sumándose a la vez la exigencia académica factores que no siempre ayudan en la adaptación natural del estudiante al ámbito universitario. Atendiendo que en la actualidad solamente existen 100 plazas para cursar la carrera de Derecho, y una gran cantidad de interesados en cursar la carrera ocasionando así en el postulante varios síntomas estresores induciendo al mismo así a un fracaso académico universitario. El objetivo del estudio fue determinar los factores de estrés en estudiantes del curso probatorio de ingreso de carrera de Derecho de la Universidad Nacional del Este, así como las demandas del entorno valoradas como estresores y las estrategias de afrontamiento empleadas por los estudiantes. El estudio realizado fue con un enfoque cuantitativo descriptivo, aplicado a una muestra conformada por estudiantes inscriptos en el curso probatorio de ingreso de la carrera de derecho. Del total de los estudiantes encuestados han manifestado tener un nivel medianamente alto de estrés académico, teniendo así con esa misma frecuencia o congruencia los demás estímulos estresores como así también la utilización de diversos medios de estrategias de afrontamiento. La interacción de las variables utilizadas en el presente estudio fue dirigido específicamente para los estudiantes/