

MASTER OFICIAL EN NUTRICIÓN Y METABOLISMO

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**EFFECTO DEL CONSUMO REGULAR DE *SOFRITO* EN LA EXPRESIÓN
DE GENES RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO Y EL
METABOLISMO EN RATAS ZUCKER OBESAS**

DANIELA COMESAÑA PINO

DIRIGIDO POR:

DRA. JOANA RELAT PARDO

DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN, CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN Y GASTRONOMÍA

FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

SEPTIEMBRE, 2021

RESUMEN

Introducción: Estudios recientes plantean que la obesidad acelera el envejecimiento celular en múltiples niveles y que este proceso puede ser modulado a través de la dieta. La adherencia a la dieta mediterránea se ha asociado con un menor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad y una mayor esperanza de vida. El *sofrito*, una salsa típica de la dieta mediterránea, contiene una amplia variedad de compuestos bioactivos con reconocidas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, que podrían tener un efecto protector contra el envejecimiento celular en individuos obesos. En el presente estudio, se analizaron los efectos de la ingesta regular de *sofrito* sobre la expresión de genes relacionados con el envejecimiento celular y el metabolismo en un modelo de rata obesa. *Metodología:* Ratas Zucker macho delgadas y obesas fueron alimentadas con una dieta control suplementada o no con *sofrito* al 2% (p/p) durante 8 semanas y luego fueron sacrificadas. Posteriormente, se aisló RNA total a partir de muestras de hígado congeladas y se midió la expresión relativa de los genes TERC, TERT, PRDX1 y PGC-1 α mediante RT-PCR cuantitativa. *Resultados:* Se observó un incremento significativo en los niveles de expresión hepática de TERC en las ratas obesas suplementadas con *sofrito* en comparación con las ratas obesas alimentadas con dieta control (p -valor <0,002). Además, la ingesta de *sofrito* tendió a modificar la expresión hepática de los demás genes. *Conclusiones:* El consumo regular de salsa *sofrito* es capaz de modular la expresión de genes implicados en el envejecimiento y el metabolismo en ratas obesas. Se requieren más estudios que evalúen el efecto del *sofrito* en otros parámetros relacionados con el envejecimiento celular como la oxidación del DNA y la longitud de telómeros.

Palabras clave: dieta mediterránea, *sofrito*, obesidad, envejecimiento, metabolismo, expresión génica

TABLA DE CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	4
2	OBJETIVOS	6
2.1	Objetivo general	6
3	MATERIALES Y MÉTODOS	7
3.1	Animales y dietas	7
3.2	Aislamiento de RNA y RT-PCR cuantitativa	7
3.3	Análisis estadístico	8
4	RESULTADOS	9
4.1	La suplementación con <i>sofrito</i> aumenta la expresión hepática de TERC en ratas Zucker obesas	9
4.2	Efecto de la dieta suplementada con <i>sofrito</i> sobre la expresión hepática de TERT y PRDX1	10
4.3	Efecto de la dieta suplementada con <i>sofrito</i> sobre la expresión hepática de PGC-1 α	11
5	DISCUSIÓN	13
6	CONCLUSIONES.....	16
	BIBLIOGRAFÍA.....	17
	ANEXO I.....	20
	ANEXO II.....	21

1 INTRODUCCIÓN

La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública a nivel global. Además de impactar negativamente la calidad de vida de las personas, constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedades crónicas como la resistencia a la insulina y las enfermedades cardiovasculares (1).

Las alteraciones y comorbilidades de la obesidad son similares a las del envejecimiento debido a que ambas afecciones comparten mecanismos fisiopatológicos comunes como inestabilidad genómica, función mitocondrial alterada, sistema inmunitario debilitado, inflamación sistémica y cambios en la composición de los tejidos. La obesidad aumenta el riesgo de muerte prematura y reduce la esperanza de vida hasta en 20 años, debido a que acelera el proceso de envejecimiento en varios niveles. No sólo compromete la integridad del DNA nuclear y mitocondrial, sino que también modifica el patrón de metilación del DNA. Otros signos del envejecimiento que se advierten en individuos obesos, incluyen el acortamiento de los telómeros y la inflamación sistémica (2).

Los telómeros son estructuras situadas en los extremos de los cromosomas que protegen la integridad genómica. Después de cada división celular la longitud de los telómeros (LT) se acorta debido a problemas de replicación terminal hasta alcanzar un tamaño crítico, lo que conduce a la senescencia celular o apoptosis (3). La atrición de los telómeros es un proceso natural característico del envejecimiento, por lo cual la LT es considerada un biomarcador biológico de la edad celular. Un gran número de estudios poblacionales han reportado una disminución en la LT leucocitarios a medida que aumenta la edad. Además, existe evidencia que sugiere que la inflamación sistémica crónica exacerba el deterioro de los telómeros mediado por especies reactivas de oxígeno (ROS), restringiendo el potencial regenerativo en múltiples tejidos y acelerando el proceso de envejecimiento (4).

La enzima responsable del mantenimiento de la LT es la telomerasa, una holoenzima conformada por una subunidad de RNA (TERC) y una subunidad enzimática de transcriptasa inversa (TERT). Varios estudios han reportado una correlación entre la expresión de la telomerasa y la longitud de los telómeros. La eliminación de los genes

TERT o TERC en ratones induce la inactivación de la telomerasa, provocando un acortamiento de los telómeros y una disminución en la esperanza de vida en la generación G4 reduciendo así su capacidad de respuesta al estrés como consecuencia de la inestabilidad cromosómica (5). Otros estudios han demostrado una asociación entre la inactividad de la telomerasa y el metabolismo de la glucosa. En concreto, ratones knockout para TERC (*Terc*^{-/-} G4) muestran una relación directa entre la inactividad de la telomerasa y la alteración de la secreción de insulina, así como la intolerancia a la glucosa, indicando que una reducida actividad de la enzima puede ser considerada una causa de la intolerancia a la glucosa en la diabetes tipo 2 (6).

Además de la telomerasa, existen otros factores involucrados en la mantención de los telómeros. La enzima antioxidante peroxirredoxina 1 (PRDX1) protege los telómeros del daño oxidativo. En efecto, la eliminación del gen PRDX1 conduce al daño del DNA telomérico por estrés oxidativo (7). Por otro lado, el coactivador del receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PGC)-1 α , miembro de una familia de coactivadores de la transcripción, desempeña un papel central en la regulación del metabolismo energético celular (8). Un estudio realizado por Kang *et al.* (9) observó que PGC-1 α participa críticamente en la regulación de la expresión de genes inflamatorios y mitocondriales y es esencial para el mantenimiento de los telómeros.

El proceso de envejecimiento puede ser modulado a través del estilo de vida incluyendo la dieta (10). En esta línea, el patrón dietético mediterráneo adquiere gran relevancia, ya que se asocia con una mayor esperanza de vida y un menor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad (11). La dieta mediterránea es considerada un modelo de alimentación saludable que protege contra distintas enfermedades metabólicas. Sus efectos beneficiosos para la salud se han atribuido en parte a su gran contenido de compuestos bioactivos como polifenoles y carotenoides con destacadas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (12).

El tomate crudo y las salsas de tomate son alimentos típicos de la dieta mediterránea y la salsa *sofrito* es una de las más consumidas. El *sofrito* es una salsa cocida elaborada con tomate, cebolla, aceite de oliva y en algunas ocasiones ajo. Debido a su composición y método de cocción presenta una alta biodisponibilidad de compuestos bioactivos

incluyendo carotenoides como el licopeno y diversos polifenoles (13). Evidencia reciente sugiere que los carotenoides y los polifenoles cumplen un rol clave en el tratamiento de la inflamación y las alteraciones vasculares en sujetos obesos. Se ha descrito una asociación inversa entre los niveles plasmáticos de carotenoides y los marcadores de estrés inflamatorio y oxidativo en pacientes obesos (14). La hipótesis de que la obesidad es un estado inflamatorio que contribuye al estrés oxidativo permite suponer que una alimentación rica en carotenoides y polifenoles podría prevenir o retardar las complicaciones relacionadas con el envejecimiento.

Considerando el alto contenido de compuestos bioactivos del *sofrito* y su potencial efecto protector en el proceso de envejecimiento celular, se estudiará el impacto de la ingesta regular de *sofrito* en la expresión de genes implicados en el envejecimiento y el metabolismo en un modelo de rata obesa. Este trabajo está relacionado con dos estudios previos en los que se demostró el efecto protector del *sofrito* contra la resistencia a la insulina (12) y las alteraciones vasculares (14) en ratas obesas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la ingesta de *sofrito* sobre la expresión de genes relacionados con el envejecimiento celular y el metabolismo en ratas Zucker obesas.

En concreto se determinarán los niveles relativos de mRNA de los genes TERT, TERC, PRDX1 y PGC-1 α a partir de muestras de hígado de ratas Zucker delgadas y obesas alimentadas con una dieta control suplementada o no con *sofrito*.

3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Animales y dietas

El procedimiento animal se llevó a cabo en un estudio previo y se encuentra detallado en Rodríguez-Rodríguez et al. (14). En resumen, ratas macho Zucker delgadas y obesas de 8 semanas de edad se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos (n = 8): ratas delgadas alimentadas con dieta control (LC), ratas delgadas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito* al 2% (p/p) (LS), ratas obesas alimentadas con dieta control (OC) y ratas obesas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito* al 2% (p/p) (OS). La dieta control (Teklad Global 2018) fue proporcionada por Harlan Laboratories (Milán, Italia) y el *sofrito* por Gallina Blanca-Star (Barcelona, España). La composición nutricional del *sofrito* se encuentra descrita en el Anexo 1. El porcentaje de suplementación con *sofrito* (2%) se calculó considerando un consumo humano de una porción de *sofrito* por día. El contenido de licopeno en el hígado se utilizó como biomarcador de la ingesta de *sofrito*.

Se evaluó semanalmente el peso corporal y la ingesta de alimentos y después de 8 semanas de intervención nutricional los animales fueron sacrificados. A continuación, se recolectaron muestras de sangre, hígado y tejido adiposo visceral. El protocolo de manipulación y experimentación animal fue aprobado por el Comité Ético de Experimentación Animal de la Universidad de Barcelona.

3.2 Aislamiento de RNA y RT-PCR cuantitativa

A partir de muestras de hígado congeladas se aisló RNA total utilizando TRI Reagent™ Solution (AM9738, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA), seguido de un tratamiento con DNasa I (K2981, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Se sintetizó cDNA a partir de 1,5 µg de RNA total usando el kit de transcripción inversa de cDNA de alta capacidad (4368814, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA).

Se midieron los niveles relativos de mRNA de los genes TERT, TERC, PRDX1 y PGC-1α mediante PCR cuantitativa (qPCR) usando SYBR™ Select Master Mix para CFX (4472942, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Las secuencias de los cebadores usados en la qPCR se presentan en el Anexo 2. Los resultados se normalizaron respecto

al gen B2M. Los niveles relativos de expresión de mRNA se calcularon mediante el método $2^{-\Delta\Delta CT}$ (15).

3.3 Análisis estadístico

Los resultados se presentan como la media \pm error estándar de la media (SEM). Los ensayos de expresión génica se expresan como niveles relativos de mRNA y se refieren a 1 asignado al grupo control LC. Las diferencias significativas entre dos grupos se evaluaron mediante la prueba t de Student de dos colas. En todos los casos, se consideró estadísticamente significativo un p -valor $<0,05$.

4 RESULTADOS

Se midió la expresión relativa de los genes TERT, TERC, PRDX1 y PGC-1 α en todas las muestras de hígado disponibles correspondientes a los 4 grupos de intervención: ratas delgadas alimentadas con dieta control (LC) (n = 8), ratas delgadas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito* (LS) (n = 4), ratas obesas alimentadas con dieta control (OC) (n = 7) y ratas obesas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito* (OS) (n = 8). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Niveles relativos de mRNA en hígado después de la intervención en ratas Zucker delgadas y obesas.

Intervención	TERC	TERT	PRDX1	PGC-1 α
LC (n = 8)	1,00 \pm 0,04	1,00 \pm 0,12	1,00 \pm 0,07	1,00 \pm 0,52
LS (n = 4)	0,92 \pm 0,15	0,91 \pm 0,23	0,85 \pm 0,05	1,30 \pm 0,54
OC (n = 7)	0,74 \pm 0,05*	1,02 \pm 0,14	0,85 \pm 0,08	0,48 \pm 0,09
OS (n = 8)	1,09 \pm 0,08 [†]	0,91 \pm 0,14	0,80 \pm 0,10	0,52 \pm 0,12

LC, ratas delgadas alimentadas con dieta control; LS, ratas delgadas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito*; OC, ratas obesas alimentadas con dieta control; OS, ratas obesas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito*.

Los datos se expresan como la media \pm SEM.

* $p < 0,003$ versus LC; [†] $p < 0,002$ versus OC.

4.1 La suplementación con *sofrito* aumenta la expresión hepática de TERC en ratas Zucker obesas

Como se indica en la Figura 1, las ratas obesas alimentadas con dieta control presentaron una menor expresión de TERC en comparación con las ratas delgadas alimentadas con el mismo tipo de dieta (p -valor $< 0,003$). Sin embargo, el consumo de salsa *sofrito* incrementó significativamente la expresión de TERC en ratas obesas respecto al grupo obeso control (p -valor $< 0,002$), superando ligeramente los niveles de expresión del grupo delgado control. Por el contrario, la suplementación con *sofrito* en ratas delgadas tendió a disminuir los niveles de TERC en comparación con el grupo control respectivo.

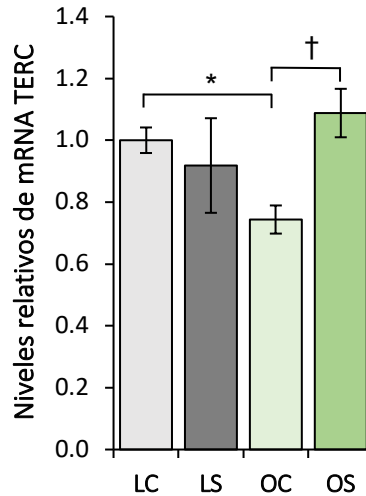


Figura 1. Efecto de la dieta suplementada con *sofrito* sobre la expresión hepática de TERC en ratas Zucker delgadas y obesas. LC, ratas delgadas alimentadas con dieta control; LS, ratas delgadas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito*; OC, ratas obesas alimentadas con dieta control; OS, ratas obesas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito*. Los datos se expresan como la media \pm SEM (n = 4–8). * $p < 0,003$ versus LC; † $p < 0,002$ versus OC.

4.2 Efecto de la dieta suplementada con *sofrito* sobre la expresión hepática de TERT y PRDX1

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la expresión de TERT entre los distintos grupos de intervención. Como se observa en la Figura 2A, la expresión de TERT fue similar en ambos grupos controles, mientras que la suplementación con *sofrito* tendió a disminuir levemente la expresión del gen tanto en ratas delgadas como obesas.

De manera similar, no se detectaron diferencias significativas en la expresión de PRDX1 según el tipo de intervención. Sin embargo, el grupo de ratas obesas control presentó una menor expresión del gen en comparación con el grupo de ratas delgadas control. La administración de *sofrito* en la dieta tendió a reducir los niveles de PRDX1 en ratas delgadas y obesas en comparación con sus respectivos controles (Figura 2B).

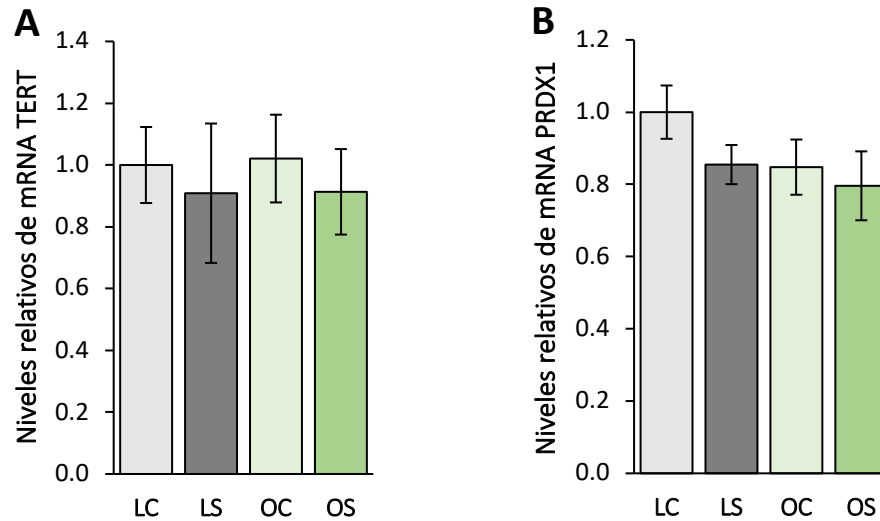


Figura 2. Niveles de expresión relativa de TERT y PRDX1 en hígado después de la intervención en ratas Zucker delgadas y obesas. A. Niveles relativos de mRNA de TERT. B. Niveles relativos de mRNA de PRDX1. LC, ratas delgadas alimentadas con dieta control; LS, ratas delgadas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito*; OC, ratas obesas alimentadas con dieta control; OS, ratas obesas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito*. Los datos se expresan como la media \pm SEM (n = 4–8).

4.3 Efecto de la dieta suplementada con *sofrito* sobre la expresión hepática de PGC-1 α

Estadísticamente no se detectaron diferencias significativas en los niveles de expresión de PGC-1 α entre los distintos tratamientos. No obstante, al comparar los dos grupos controles, se observa una menor expresión del gen en ratas obesas. Por otra parte, la suplementación con *sofrito* tendió a incrementar la expresión del gen en ratas delgadas y obesas en comparación con sus respectivos controles (Figura 3).

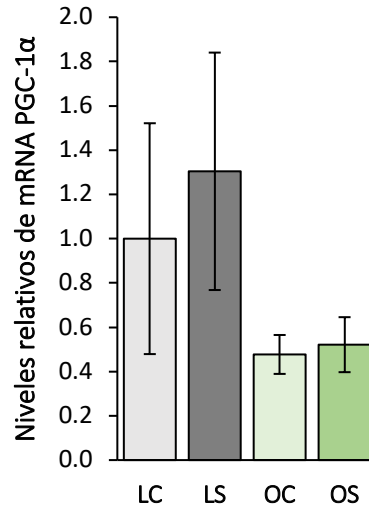


Figura 3. Niveles de expresión relativa de PGC-1 α en hígado después de la intervención en ratas Zucker delgadas y obesas. LC, ratas delgadas alimentadas con dieta control; LS, ratas delgadas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito*; OC, ratas obesas alimentadas con dieta control; OS, ratas obesas alimentadas con dieta suplementada con *sofrito*. Los datos se expresan como la media \pm SEM (n = 4-8).

5 DISCUSIÓN

Este trabajo explora los efectos del consumo regular de una dieta suplementada con *sofrito*, componente típico de la dieta mediterránea, sobre los cambios en los niveles de expresión hepática de genes implicados en el envejecimiento y el metabolismo en ratas Zucker obesas.

Se sabe que la obesidad y el envejecimiento comparten mecanismos moleculares y celulares comunes, por lo que la obesidad predispone a un individuo a afecciones y enfermedades relacionadas con la edad (2). Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de una dieta saludable rica en antioxidantes como la dieta mediterránea tiene un impacto positivo en la salud, observándose efectos beneficiosos en la prevención de ciertas enfermedades metabólicas y sobre el envejecimiento (16). Sin embargo, los mecanismos subyacentes a estos efectos favorables en la salud no han sido totalmente dilucidados.

Nuestros resultados muestran como al comparar los grupos controles, las ratas obesas presentan una menor expresión de TERC (disminución del 26%) en comparación con las ratas delgadas (p -valor $<0,003$). Esto coincide con estudios que muestran que los telómeros en pacientes obesos pueden ser más de un 25% más cortos que los observados en pacientes control, y son más susceptibles a enfermedades estrechamente asociadas con el envejecimiento, como la diabetes tipo 2, el Alzheimer y varios tipos de cáncer (17).

Un resultado importante de este estudio es que la suplementación con *sofrito* aumentó de manera significativa la expresión de TERC en un 35% en ratas obesas en comparación con el grupo obeso control (p -valor <0.002). El gen TERC codifica para el componente RNA de la telomerasa, enzima encargada de prevenir el acortamiento de los telómeros (18). Al actuar sobre la expresión de la telomerasa, la dieta podría participar en la modulación de la longitud de los telómeros, por lo que habría que analizar si además de modificar la expresión de TERC, previene el acortamiento de los telómeros como podría esperarse. Diferentes estudios han mostrado como mutaciones de TERC se han relacionado con alteraciones en los telómeros (19) y con una reducción en la esperanza

de vida humana (20). Además de sus funciones relacionados con la telomerasa, TERC participa en la inhibición de la apoptosis en células inmunitarias, protección de células neuronales contra el estrés oxidativo y mejoramiento de las respuestas inflamatorias celulares (5). Es importante mencionar que la suplementación con *sofrito* no tuvo el mismo efecto en ratas delgadas, en las que tendió a disminuir ligeramente los niveles de expresión de TERC en comparación con el grupo control, lo que puede deberse al menor tamaño muestral del grupo LS.

Si bien no se detectaron diferencias significativas, el consumo de salsa *sofrito* tendió a modificar la expresión hepática de los demás genes. Tanto en ratas delgadas como obesas, los niveles de mRNA de TERT tendieron a bajar ligeramente tras la ingesta de *sofrito*. En un estudio previo se reportó una correlación positiva y significativa entre la longitud de los telómeros y la expresión de TERT después de la administración de una dieta rica en pistachos en personas prediabéticas (4). Es importante mencionar que el patrón de expresión de TERT en roedores y humanos se diferencia especialmente en que los roedores continúan expresando TERT en varios tejidos durante toda su vida (5) mientras que en humanos la expresión de TERT es silenciada en células somáticas y su expresión es altamente regulada.

En relación al gen PRDX1, su expresión hepática tendió a disminuir levemente tras la ingesta de *sofrito* tanto en ratas delgadas como obesas, lo que no se condice con un efecto protector, dado que la enzima antioxidante PRDX1 se asocia con la cromatina telomérica y protege los telómeros del daño oxidativo (7).

La disfunción de los telómeros induce compromiso metabólico y mitocondrial, disminuye la gluconeogénesis y aumenta las especies reactivas de oxígeno, procesos relacionados con el aumento de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 durante el envejecimiento (21).

La familia de coactivadores PGC-1, que consta de PGC-1 α , PGC-1 β y PRC, regula varios aspectos del metabolismo de la glucosa, los lípidos y la energía, y se ha observado una desregulación de estos coactivadores en varias patologías (22). La obesidad, por ejemplo, reduce constantemente la expresión de PGC-1 α y otros factores en músculo esquelético y tejido adiposo de animales y humanos (2). Además, los telómeros cortos

están relacionados con la disfunción mitocondrial a través de la inhibición de PGC-1 α/β dependiente de p53 (23). Sin embargo, aumentos en la expresión de PGC-1 α en hígado se han asociado a efectos negativos en el metabolismo, principalmente de la glucosa. Un estudio reportó niveles elevados de mRNA de PGC-1 α en hígado de roedores en modelos de diabetes tipo 1 y tipo 2, lo que probablemente se debe a alteraciones en el eje insulina/glucagón y a la resistencia a la insulina hepática, respectivamente (22). También existe evidencia de que el aumento de la actividad de PGC-1 α contribuye a una mayor producción de glucosa hepática y al desarrollo de hiperglicemia. Además, la eliminación aguda de PGC-1 α en el hígado mejora la sensibilidad a la insulina hepática y la tolerancia a la glucosa en ratones db/db (24). Los distintos efectos de PGC-1 α mencionados anteriormente se deben a que la expresión de este gen tiene distintas implicancias en el metabolismo según el tipo de tejido (25). En este estudio, al comparar los grupo controles, se observó una tendencia a una menor expresión hepática de PGC-1 α en ratas obesas, mientras que el consumo de *sofrito* tendió a incrementar los niveles de expresión del gen en ratas delgadas y obesas. Sin embargo, estos datos presentaron una alta variabilidad, especialmente en ratas delgadas, por lo que se necesitan estudios más precisos que analicen un mayor número de muestras.

Así, los resultados del presente estudio muestran un incremento en los niveles de mRNA de TERC y sugieren un potencial efecto modulador en la expresión de los demás genes que sería interesante continuar explorando con la finalidad de esclarecer el efecto del *sofrito* en el proceso de envejecimiento y alteraciones metabólicas en individuos obesos.

Limitaciones del estudio y futuras investigaciones

En el presente estudio se analizaron sólo ratas macho. Además, el tamaño de la muestra fue limitado, por lo que no se puede establecer una causalidad. Se requieren estudios que evalúen los posibles efectos del *sofrito* sobre otros parámetros relacionados con el envejecimiento celular como el daño oxidativo del DNA y la longitud de los telómeros. Si bien los resultados de este trabajo no se pueden extrapolar a la población humana, sirven como referencia para futuros ensayos clínicos que evalúen el efecto de la ingesta regular de *sofrito* sobre parámetros del envejecimiento en personas obesas.

6 CONCLUSIONES

Este estudio permite sugerir que el consumo regular de *sofrito* tiene un efecto modulador sobre la expresión hepática de genes implicados en el envejecimiento y el metabolismo en ratas obesas. Particularmente, la administración de una dieta suplementada con *sofrito* al 2% (p/p) provoca un aumento en los niveles de expresión de TERC (35%) en ratas Zucker obesas. Una mayor expresión de este gen, podría estar asociado con un menor acortamiento de los telómeros y, por ende, brindar un efecto protector contra el proceso de envejecimiento. Se requieren estudios a futuro que evalúen el efecto del *sofrito* en otros parámetros relacionados con el envejecimiento como la oxidación del DNA y la longitud de los telómeros para aclarar su potencial efecto protector. El rol específico de los componentes individuales del *sofrito* en el proceso de envejecimiento necesita una evaluación adicional. Este trabajo sirve como referencia para futuros estudios clínicos destinados a evaluar el potencial impacto beneficioso del consumo regular de *sofrito* sobre el envejecimiento celular en personas obesas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197–209.
2. Tam BT, Morais JA, Santosa S. Obesity and ageing: Two sides of the same coin. *Obes Rev*. 2020;21(4):1–21.
3. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging Europe PMC Funders Group. *Cell*. 2013;153(6):1194–217.
4. Canudas S, Hernández-Alonso P, Gali S, Muralidharan J, Morell-Azanza L, Zalba G, et al. Pistachio consumption modulates DNA oxidation and genes related to telomere maintenance: A crossover randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(6):1738–45.
5. Zheng Q, Huang J, Wang G. Mitochondria, Telomeres and Telomerase Subunits. *Front Cell Dev Biol*. 2019;7(November):1–10.
6. Kuhlow D, Florian S, von Figura G, Weimer S, Schulz N, Petzke KJ, et al. Telomerase deficiency impairs glucose metabolism and insulin secretion. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(10):650–8.
7. Aeby E, Ahmed W, Redon S, Simanis V, Lingner J. Peroxiredoxin 1 Protects Telomeres from Oxidative Damage and Preserves Telomeric DNA for Extension by Telomerase. *Cell Rep*. 2016;17(12):3107–14.
8. Liang H, Ward WF. PGC-1 α : A key regulator of energy metabolism. *Am J Physiol - Adv Physiol Educ*. 2006;30(4):145–51.
9. Kang Y, Zhang H, Zhao Y, Wang Y, Wang W, He Y, et al. Telomere Dysfunction Disturbs Macrophage Mitochondrial Metabolism and the NLRP3 Inflammasome through the PGC-1 α /TNFAIP3 Axis. *Cell Rep*. 2018;22(13):3493–506.
10. Shannon OM, Ashor AW, Scialo F, Saretzki G, Martin-Ruiz C, Lara J, et al. Mediterranean diet and the hallmarks of ageing. *Eur J Clin Nutr*. 2021;
11. Mathers JC. Impact of nutrition on the ageing process. *Br J Nutr*. 2015;113(S1):S18–22.

12. Sandoval V, Rodríguez-Rodríguez R, Martínez-Garza Ú, Rosell-Cardona C, Lamuela-Raventós RM, Marrero PF, et al. Mediterranean Tomato-Based Sofrito Sauce Improves Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) Signaling in White Adipose Tissue of Obese ZUCKER Rats. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(4):1–6.
13. Rinaldi de Alvarenga JF, Quifer-Rada P, Juliano FF, Hurtado-Barroso S, Illan M, Torrado-Prat X, et al. Using extra virgin olive oil to cook vegetables enhances polyphenol and carotenoid extractability: A Study Applying the sofrito Technique. *Molecules*. 2019;24(8):1–17.
14. Rodriguez-Rodriguez R, Jiménez-Altayó F, Alsina L, Onetti Y, Rinaldi de Alvarenga JF, Claro C, et al. Mediterranean tomato-based sofrito protects against vascular alterations in obese Zucker rats by preserving NO bioavailability. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(9):1–11.
15. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. *Methods*. 2001;25(4):402–8.
16. Valls-Pedret C, Lamuela-Raventós RM, Medina-Remón A, Quintana M, Corella D, Pintó X, et al. Polyphenol-rich foods in the mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk. *J Alzheimer's Dis*. 2012;29(4):773–82.
17. Buxton JL, Walters RG, Visvikis-Siest S, Meyre D, Froguel P, Blakemore AIF. Childhood obesity is associated with shorter leukocyte telomere length. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1500–5.
18. Gavia-García G, Rosado-Pérez J, Arista-Ugalde TL, Aguiñiga-Sánchez I, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. Telomere length and oxidative stress and its relation with metabolic syndrome components in the aging. *Biology (Basel)*. 2021;10(4):1–29.
19. Sarek G, Marzec P, Margalef P, Boulton SJ. Molecular basis of telomere dysfunction in human genetic diseases. *Nat Struct Mol Biol*. 2015;22(11):867–74.

20. Scarabino D, Peconi M, Pelliccia F, Corbo RM. Analysis of the association between TERC and TERT genetic variation and leukocyte telomere length and human lifespan-a follow-up study. *Genes (Basel)*. 2019;10(2).
21. Sahin E, Colla S, Liesa M, Moslehi J, Müller FL, Guo M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. *Nature*. 2011;470(7334):359–65.
22. Lin J, Handschin C, Spiegelman BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators. *Cell Metab*. 2005;1(6):361–70.
23. Moslehi J, Depinho RA, Sahin E. Telomeres and mitochondria in the aging heart. *Circ Res*. 2012;110(9):1226–37.
24. Koo SH, Satoh H, Herzig S, Lee CH, Hedrick S, Kulkarni R, et al. PGC-1 promotes insulin resistance in liver through PPAR- α -dependent induction of TRB-3. *Nat Med*. 2004;10(5):530–4.
25. Liang H, Balas B, Tantiwong P, Dube J, Goodpaster BH, O'Doherty RM, et al. Whole body overexpression of PGC-1 α has opposite effects on hepatic and muscle insulin sensitivity. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2009;296(4).

ANEXO I

Composición nutricional del *sofrito*

Ingredientes: Tomate (pulpa y concentrado) 50%, cebolla 37%, aceite de oliva extra virgen 12%, sal.

	Información Nutricional		
	100g	Por porción*	%**
Calorías	536kJ/136Kcal	281kJ/68Kcal	3%
Grasa total	12g	6,0g	9%
Saturada	1,7g	0,9g	5%
Sodio	0,5g	0,25g	1%
Carbohidratos totales	5,5g	2,8g	2%
Fibra Dietética	1,0g	0,5g	
Azúcares	4,0g	2,0g	1%
Proteína	1,0g	0,5g	4%

* Porción: 50g

** Los valores porcentuales diarios están basados en 2000 kcal

Fuente: Sandoval V, Rodríguez-Rodríguez R, Martínez-Garza Ú, Rosell-Cardona C, Lamuela-Raventós RM, Marrero PF, et al. Mediterranean Tomato-Based Sofrito Sauce Improves Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) Signaling in White Adipose Tissue of Obese ZUCKER Rats. Mol Nutr Food Res. 2018;62(4):1–6.

ANEXO II

Secuencias de los cebadores utilizados en los ensayos de expresión génica

	Gen	Secuencia
SYBR	B2M	F-5'-CGTCGTGCTTGCCATTCAGA-3' R-5'AGGAAGTTGGGCTTCCCATTC-3'
SYBR	TERT	F-5'-GACATGGAGAACAAGCTGTTTGC-3' R-5'-ACAGGGAAGTTCACCACTGTC-3'
SYBR	TERC	F-5'-TGTTATAGCTGTGGGTTCTGTTCTT-3' R-5'-CCGCTGCAGGTCTGAACTTT-3'
SYBR	PRDX1	F-5'-GGAGGATTGGGACCCATGAAC-3' R-5'-AGAGCGGCCAACAGGAAGATC-3'
SYBR	PGC-1 α	F-5'-AGGTCCCCAGGCAGTAGAT-3' R-5'-CGTGCTCATTGGCTTCATA-3'