



**UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

“Efecto del diazóxido y el ejercicio de intensidad moderada sobre la función de mitocondrias aisladas de músculo esquelético durante la obesidad”

TESIS

Que presenta:

Biól. Jessica Ortega Pérez

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias en Biología Experimental

Directora de tesis:

D.C. Rocío del Carmen Montoya Pérez

Co-Directora de tesis:

D.C Elizabeth Sánchez Duarte

Morelia, Michoacán. Junio de 2025

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. ANTECEDENTES	8
2.1 Músculo	8
2.2 Músculo esquelético	9
2.3 Estructura del músculo esquelético	9
2.3.1 Tipos de fibras musculares	10
2.3.2 Fibras musculares lentas o tipo I	11
2.3.3 Fibras musculares rápidos o tipo II	11
2.3.3.1 Fibras musculares rápidas o tipo IIa	12
2.3.3.2 Fibras musculares rápidas o tipo IIb	12
2.4 Mitocondria	13
2.5 Estructura mitocondrial	14
2.6 Función mitocondrial	14
2.6.1 Cadena transportadora de electrones	14
2.6.2 Fosforilación oxidativa	15
2.7 Teoría quimiosmótica	16
2.8 Función muscular a través del ATP	18
2.9 Canales iónicos	19
2.10 Canales de K ⁺ sensibles a ATP	19
2.11 Canales K _{ATP} mitocondriales	20
2.12 Estructura de los canales K _{ATP} mitocondriales	21
2.13 El sobrepeso y la obesidad	23
2.14 Músculo esquelético y la obesidad	24
2.15 Disfunción mitocondrial en la obesidad	24
2.16 El diazóxido	25
2.17 El ejercicio	26

2.17.1 Ejercicio de intensidad moderada	27
2.18 Antecedentes inmediatos	27
3. JUSTIFICACIÓN	29
4. HIPÓTESIS	30
5. OBJETIVOS	31
5.1 Objetivo general	31
5.2 Objetivos específicos	31
6. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL	32
7. MATERIALES Y MÉTODOS	33
7.1 Material biológico	33
7.2 Extracción de músculo esquelético	34
7.3 Aislamiento de mitocondrias	34
7.4 Evaluación de la respiración mitocondrial	35
7.5 Determinación del hinchamiento mitocondrial	35
7.6 Actividad de complejos respiratorios	36
7.7 Superóxido dismutasa	37
7.8 Glutación peroxidasa	37
7.9 Especies reactivas de oxígeno	37
7.10 Análisis estadístico	38
8. RESULTADOS	39
9. DISCUSIÓN	58
10. RESUMEN DE RESULTADOS	63
11. CONCLUSIÓN	64
12. PERSPECTIVAS	65
REFERENCIAS	66

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Tipos de músculo.	8
Figura 2. Estructura del músculo esquelético.	10
Figura 3. Fosforilación oxidativa.	16
Figura 4. Modelo estructural de la F_1F_0 – ATP sintasa.	18
Figura 5. Estructura de los canales mito K_{ATP} .	22
Figura 6. Estrategia experimental.	32
Figura 7.1 Efecto de la dieta alta en grasa, el diazóxido, y el ejercicio en parámetros morfométricos.	40
Figura 7.2 Efecto de la dieta alta en grasa, el diazóxido y el ejercicio en parámetros bioquímicos.	43
Figura 7.3 Efecto de la obesidad, el ejercicio y el diazóxido sobre la función mitocondrial del músculo esquelético.	48
Figura 7.4 Efecto de la obesidad, el ejercicio y el diazóxido sobre el hinchamiento mitocondrial del músculo esquelético.	51
Figura 7.5 Efecto de la dieta alta en grasa, el diazóxido y el ejercicio en sobre la actividad de la cadena de transporte de electrones de mitocondrias del músculo esquelético	53

Figura 7.6 Efecto de la dieta alta en grasa, el diazóxido y el ejercicio en sobre la actividad enzimática antioxidante.	56
Figura 7.7 Efecto de la dieta alta en grasa, el diazóxido y el ejercicio en sobre la generación de especies reactivas de oxígeno.	57
Figura 8 Resumen de resultados	63

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Protocolo de entrenamiento de intensidad moderada	33

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi más profundo agradecimiento al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por la asignación de la beca que me permitió llevar a cabo mis estudios de posgrado. Su apoyo ha sido fundamental para la realización de éste. Asimismo, agradezco a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH) y al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas por brindarme las instalaciones, los recursos y el entorno necesario para desarrollar mi trabajo de maestría.

Extiendo mi sincero agradecimiento a mis asesores, cuyas aportaciones, guía y compromiso fueron esenciales para mi crecimiento académico y profesional durante el desarrollo de este proyecto.

Finalmente, quiero dedicar un espacio especial para agradecer profundamente a mi familia, cuyo amor incondicional, apoyo constante y confianza han sido pilares fundamentales en esta etapa de mi vida. En particular, agradezco a mi madre, quien con su fortaleza, sabiduría y dedicación ha sido mi mayor ejemplo de perseverancia y esfuerzo. A mi hermano, quien siempre ha estado a mi lado brindándome su ánimo, consejos y apoyo en los momentos más importantes. Su compañía y aliento me han impulsado a superar los retos que este camino ha implicado. A mi familia, les debo mucho más que palabras; este logro también es suyo.

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por una acumulación excesiva de tejido adiposo, resultado de un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético. Esta condición genera múltiples alteraciones sistémicas, entre ellas el deterioro de la estructura y función del músculo esquelético, órgano clave en el metabolismo energético. A nivel celular, la obesidad se asocia con una disfunción mitocondrial, reducción en la capacidad de contracción, menor resistencia a la fatiga y mayor vulnerabilidad al daño oxidativo. En este contexto, se ha propuesto que intervenciones farmacológicas como el diazóxido, así como estrategias no farmacológicas como el ejercicio físico de intensidad moderada, podrían influir de manera positiva sobre la función mitocondrial, al fortalecer el sistema antioxidante endógeno y reducir el estrés oxidativo. No obstante, la interacción entre ambos tratamientos aún no se ha esclarecido.

Es por esto que, en el presente trabajo se evaluaron los efectos del diazóxido, el ejercicio y su combinación sobre parámetros de función mitocondrial y estrés oxidativo en mitocondrias aisladas de músculo esquelético de ratas de la cepa Wistar a las cuales se les indujo obesidad a través de la alimentación, con una dieta alta en grasa durante ocho semanas. A las ratas se les administró diazóxido por vía intraperitoneal durante 14 días y/o se sometieron a un protocolo de ejercicio de intensidad moderada durante 8 semanas posteriores a la inducción de la obesidad. Los resultados mostraron que la dieta obesogénica redujo la actividad mitocondrial, puesto que la actividad de los complejos de la cadena de transporte de electrones (CTE) disminuyeron significativamente su actividad, al igual que las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), y aumentó tanto la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) como el hinchamiento mitocondrial. Sin embargo, los tratamientos aplicados lograron prevenir, en distinto grado, estas alteraciones, mostrando que tanto el ejercicio físico de intensidad moderada como la administración de diazóxido, de forma independiente o combinada, ejercen efectos positivos sobre la función mitocondrial y la respuesta antioxidante en mitocondrias aisladas del músculo esquelético durante la obesidad.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterized by excessive adipose tissue accumulation, resulting from an imbalance between caloric intake and energy expenditure. This condition leads to multiple systemic alterations, including the deterioration of skeletal muscle structure and function, a key organ in energy metabolism. At the cellular level, obesity is associated with mitochondrial dysfunction, reduced contractile capacity, lower fatigue resistance, and increased vulnerability to oxidative damage. In this context, it has been proposed that pharmacological interventions such as diazoxide and non-pharmacological strategies like moderate-intensity physical exercise may positively influence mitochondrial function, enhance the endogenous antioxidant system, and reduce oxidative stress. However, the interaction between these two treatments has not yet been fully clarified.

Therefore, the present study evaluated the effects of diazoxide, exercise, and their combination on mitochondrial function and oxidative stress parameters in isolated mitochondria from the skeletal muscle of Wistar rats with diet-induced obesity. Obesity was induced in the animals by feeding them with a high-fat diet for eight weeks. Diazoxide was administered intraperitoneally for 14 days, and/or the animals underwent a moderate-intensity exercise protocol for the same eight-week period following the induction of obesity. The results showed that the obesogenic diet significantly impaired mitochondrial activity, as evidenced by a reduction in the activity of the electron transport chain (ETC) complexes and the antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx), along with an increase in reactive oxygen species (ROS) production and mitochondrial swelling. However, the treatments prevented these alterations to varying degrees, demonstrating that both moderate-intensity exercise and diazoxide administration— independently or in combination— exert beneficial effects on mitochondrial function and the antioxidant response in mitochondria isolated from skeletal muscle during obesity.

2. ANTECEDENTES

2.1 Músculo

La contracción del músculo ha permitido que los animales superiores presenten la capacidad de movimiento, permitiéndoles realizar actividades cotidianas (Sweeney *et al.*, 2018). El músculo, además de brindar funciones de desplazamiento, permite llevar a cabo funciones vitales para los seres vivos como procesos digestivos, respiración, regulación de tensión en vasos sanguíneos, contracción del útero en trabajo de parto, entre otras funciones (Weishaar, 2022).

El tejido muscular se clasifica en músculo liso y músculo estriado, este último a su vez se divide en músculo cardíaco y músculo esquelético (Martins *et al.*, 2022). Los tres tipos de músculo cumplen un papel fisiológico importante, que consta de convertir la energía química en energía mecánica (Trovato *et al.*, 2016). Sin embargo, su principal diferencia se basa en la presencia o ausencia de bandas o estrías (Mukund *et al.*, 2020). Asimismo, presentan velocidad y duración de contracción diferenciada (Figura 1) (Brunet *et al.*, 2023).

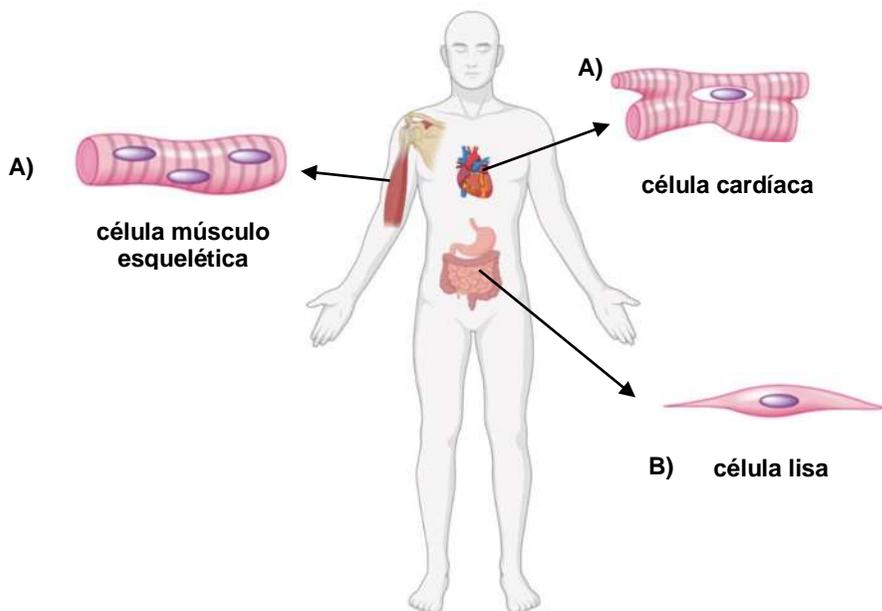


Fig. 1 Tipos de músculo. Representación de los tipos de músculo A) músculo estriado (músculo cardíaco y músculo esquelético) B) músculo liso (Elaboración propia).

2.2 Músculo esquelético

El músculo esquelético es un tejido de contracción voluntaria ampliamente distribuido en el cuerpo humano (Brooks *et al.*, 2023), el cual puede representar un 40-50 % del peso corporal de un individuo sano (Yin *et al.*, 2021). Este tejido se encuentra conformado por tejido conectivo, tejido nervioso, así como una composición heterogénea conformado por fibras rápidas y lentas (Martins *et al.*, 2022). El músculo esquelético es un sistema locomotor clave para los organismos (Trovato *et al.*, 2016), así como un mecanismo de sostén, y participa en el balance energético corporal a través de la absorción, utilización y almacenamiento de sustratos como la glucosa, los lípidos y los aminoácidos (Yin *et al.*, 2021).

2.3 Estructura del músculo esquelético

El músculo esquelético es un tejido altamente estructurado, el cual se encuentra rodeado por tejido conectivo llamado epimisio (Mukund *et al.*, 2020), el sitio de inserción del músculo al segmento óseo (Trovato *et al.*, 2016). Por otro lado, el perimisio, la capa media de tejido conectivo envuelve al fascículo, un grupo de fibras musculares o miofibras que a su vez es conformado por miofibrillas, las cuales son miofilamentos gruesos y delgados (miosina y actina) funcionales durante la contracción por medio de la energía producida en las mitocondrias que las rodean (Trovato *et al.*, 2016). Por último, cada una de las fibras musculares se encuentran cubiertas por una capa de tejido conectivo reticular denominada endomisio (Trovato *et al.*, 2016). En conjunto, a través del epimisio, perimisio y endomisio fluye la vascularización, los vasos linfáticos e inervación del músculo (Figura 2) (Martins *et al.*, 2022).

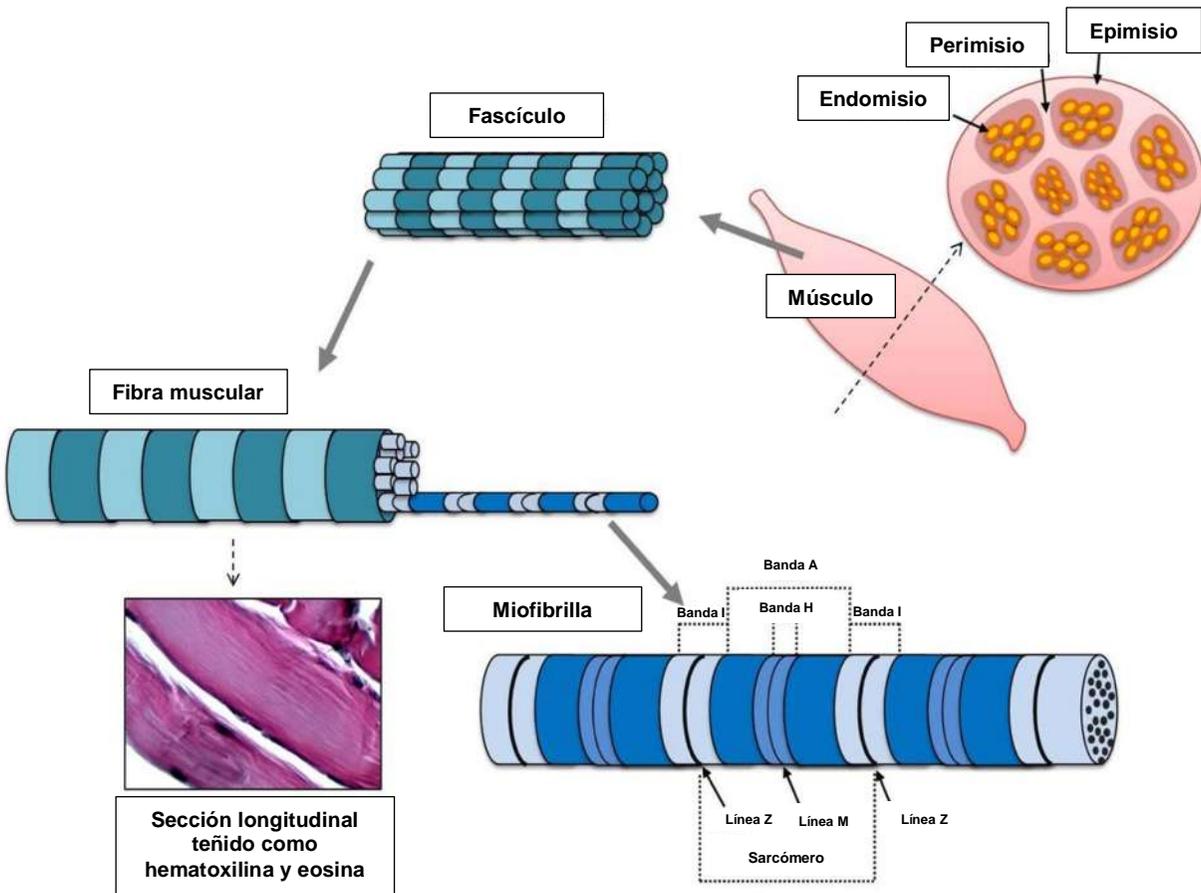


Fig. 2 Estructura del músculo esquelético. El tejido conectivo conformado por tres capas (epimisio, perimisio y endomisio) que se localizan rodeando el músculo esquelético, los fascículos y las fibras musculares (Trovato *et al.*, 2016).

2.3.1 Tipos de fibras musculares

Las fibras musculares son células cilíndricas, alargadas, multinucleadas y con una membrana plasmática conocida como sarcolema que se extienden de manera longitudinal en el músculo (Martins *et al.*, 2022), cuentan con un diámetro aproximado de 50 a 100 μm y una longitud entre 1 a 6 cm (Trovato *et al.*, 2016). Su composición principal se basa en un 75 % de agua, 20 % de proteínas y el 5 % de minerales, vitaminas, aminoácidos, carbohidratos y lípidos (Frontera *et al.*, 2015).

Por otro lado, las fibras musculares se clasifican de acuerdo con sus

propiedades bioquímicas, isoformas de la cadena pesada de la miosina y aspectos fisiológicos particulares (Umek *et al.*, 2021), clasificándose en: fibras tipo I, tipo IIa y tipo IIb (Latchman *et al.*, 2023).

2.3.2 Fibras musculares lentas o tipo I

Las fibras de tipo I, o fibras de contracción lenta, reciben este nombre debido a su baja velocidad de hidrólisis de ATP, resultado de la isoforma de miosina ATPasa que poseen (Yin *et al.*, 2021). Estas fibras destacan por su alto contenido mitocondrial y su extensa red capilar, lo que garantiza un suministro continuo de oxígeno y la generación de ATP mediante el metabolismo oxidativo, que a su vez contribuye a mantener una alta resistencia a la fatiga (Hoh *et al.*, 2023).

Además, presentan un color rojo conferido por sus altos niveles de mioglobina, una proteína esencial para el transporte de oxígeno (Yin *et al.*, 2021). Su diámetro es menor en comparación con las fibras musculares rápidas o de tipo II, lo cual permite optimizar la difusión de oxígeno y nutrientes (Umek *et al.*, 2021). Finalmente, las fibras oxidativas de contracción lenta contienen un alto contenido de enzimas antioxidantes (Feng *et al.*, 2020), mismas que desempeñan un papel clave en la neutralización de especies reactivas de oxígeno generadas durante su actividad prolongada, contribuyendo así a preservar la función y la resistencia a la fatiga (Plotkin *et al.*, 2021).

2.3.3 Fibras musculares rápidas o tipo II

Las fibras musculares rápidas o tipo II se caracterizan por presentar propiedades y una composición distinta a las fibras tipo I, lo cual les permite tener una velocidad de contracción mayor y menor resistencia a la fatiga (Plotkin *et al.*, 2021). Asimismo, este tipo de fibras musculares rápidas se subclasifican en dos tipos de acuerdo a sus características metabólicas en fibras tipo IIa (glucolíticas y oxidativas) y tipo IIb (glucolíticas) (Sawano *et al.*, 2022).

2.3.3.1 Fibras musculares rápidas o tipo IIa

Las fibras musculares tipo IIa, también denominadas fibras glucolíticas y oxidativas rápidas, se distinguen por su capacidad para generar una contracción más rápida en comparación con las fibras tipo I (Plotkin *et al.*, 2021). Esta mayor velocidad contráctil se debe a la presencia de una isoforma específica de la cadena pesada de miosina, la cual posee una tasa de hidrólisis de ATP significativamente más elevada (Umek *et al.*, 2021).

Desde el punto de vista estructural, las fibras tipo IIa presentan una longitud intermedia, una vascularización moderada y una coloración pálida (Yin *et al.*, 2021). Estas características son consecuencia de un contenido intermedio de mioglobina, así como de una densidad mitocondrial menor respecto a las fibras tipo I (Sawano *et al.*, 2022). Tales propiedades limitan la eficiencia en el uso de oxígeno y la producción sostenida de ATP por vía oxidativa, lo que repercute negativamente en su resistencia a la fatiga (Yin *et al.*, 2021).

Además, el metabolismo predominante en las fibras tipo IIa es en gran medida glucolítico, lo cual conlleva una mayor producción de ácido láctico. Este metabolito, junto con los bajos niveles de enzimas oxidativas presentes en este tipo de fibra, contribuye de forma significativa a la acumulación de fatiga durante esfuerzos prolongados (Sawano *et al.*, 2022). En conjunto, estas características explican por qué, a pesar de su capacidad para generar fuerza rápidamente, las fibras tipo IIa son menos resistentes a la fatiga en comparación con las fibras tipo I.

2.3.3.2 Fibras musculares rápidas o tipo IIb

Las fibras musculares tipo IIb o fibras glucolíticas rápidas (Umek *et al.*, 2021), se caracterizan por poseer la mayor velocidad de contracción entre los distintos tipos de fibras musculares esqueléticas. Su velocidad supera tanto a la de las fibras tipo IIa como a la del tipo I, lo que las hace especialmente eficientes en la generación de movimientos explosivos y de corta duración (Sawano *et al.*, 2022). Sin embargo, esta elevada capacidad contráctil se acompaña de una marcada

fatigabilidad, lo que limita su participación en actividades sostenidas (Plotkin *et al.*, 2021).

Desde un punto de vista morfológico y bioquímico, las fibras tipo IIb presentan un bajo contenido de mioglobina, lo que les confiere una coloración muy pálida. Además, poseen un contenido mitocondrial reducido y un escaso suministro capilar, factores que limitan su capacidad para mantener el metabolismo oxidativo durante periodos prolongados (Yin *et al.*, 2021). Estas fibras también presentan diámetros celulares más gruesos en comparación con otros tipos de fibras, lo que contribuye a su capacidad para generar fuerza máxima en un corto intervalo de tiempo (Feng *et al.*, 2020).

Bioquímicamente, las fibras tipo IIb son ricas en enzimas glucolíticas, lo que evidencia su dependencia casi exclusiva del metabolismo anaeróbico para la producción rápida de ATP (Yan *et al.*, 2011). Esta configuración enzimática, junto con la escasa dotación mitocondrial y vascular, explica su baja resistencia a la fatiga y su especialización en esfuerzos de alta intensidad y corta duración, como los que se requieren en acciones musculares explosivas.

2.4 Mitocondria

La palabra mitocondria proviene del griego “mitos” que significa hilo y “chondro” que significa grano. Son orgánulos celulares que cumplen con múltiples funciones vitales para la gran mayoría de las células, con excepción de los eritrocitos (Rossmann *et al.*, 2021). Además de jugar un papel fundamental en la síntesis de la mayor parte de ATP a través de la fosforilación oxidativa, las mitocondrias desempeñan procesos de señalización celular (Giacomello *et al.*, 2020), de muerte celular como la apoptosis, de almacenamiento de calcio, además de que regulan la respuesta inflamatoria, la división celular y la diferenciación celular (Chen *et al.*, 2022).

Las mitocondrias cuentan con una gran diversidad morfológica, ya que pueden tener formas esféricas o cilíndricas y varían ampliamente en tamaño y anchura (Chen *et al.*, 2022). Aunado a esto, las mitocondrias pueden encontrarse

como orgánulos aislados o unirse para la formación de redes, las cuales se encuentran suspendidas en el citosol de manera desigual para satisfacer las demandas energéticas locales de la célula (Giacomello *et al.*, 2020). En el músculo esquelético pueden localizarse de manera subsarcolemal e intermiofibrilarmente (Chen *et al.*, 2022).

2.5 Estructura mitocondrial

Las mitocondrias se encuentran conformadas por una doble bicapa lipídica que envuelve todo el orgánulo, separando cuatro regiones altamente funcionales de manera distinta: la membrana mitocondrial externa (MME), la membrana mitocondrial interna (MMI), el espacio intermembranal y la matriz mitocondrial (Li *et al.*, 2022). Ambas membranas cuentan con diferencias significativas, entre ellas la composición lipídica, las características y funciones de las proteínas transmembranales, la permeabilidad y la forma (Protasoni *et al.*, 2021). La MME es considerada como la primera barrera de protección, es permeable a moléculas de hasta 10 kDa, contiene diversas proteínas que controlan la dinámica mitocondrial y su fisiología (Giacomello *et al.*, 2020). Por otro lado, la MMI se encuentra formando crestas que sobresalen en la matriz mitocondrial, estas crestas mitocondriales son de gran importancia para la fosforilación oxidativa, debido a que albergan múltiples proteínas que conforman distintos complejos proteicos implicados en la fosforilación oxidativa. Por ello, la MMI desempeña un papel importante en la bioenergética mitocondrial, a través de la transducción de la energía de los nutrientes en forma de un potencial electroquímico de membrana y posterior síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) (Rossmann *et al.*, 2021).

2.6 Función mitocondrial

2.6.1 Cadena de transporte de electrones

La cadena de transporte de electrones (CTE) se encuentra conformada por

cuatro complejos respiratorios embebidos en la MMI y dos portadores móviles de electrones (Protasoni *et al.*, 2021). Durante procesos metabólicos como la glucólisis y el ciclo de Krebs, se genera el NADH y el FADH₂, los cuales actúan como agentes reductores durante la respiración mitocondrial. El NADH actúa como sustrato del complejo I (CI) y el FADH₂ como agente reductor del complejo II (CII), respectivamente. A partir de ambos complejos, los electrones son transferidos a la ubiquinona reduciéndola a ubiquinol. Posteriormente, el ubiquinol se reoxida a ubiquinona al reducir al complejo III (CIII), el cual a su vez reduce al citocromo c (cyt c). Este último, transfiere los electrones al complejo IV (CIV) para la reducción de O₂ a H₂O (Hernansanz-Agustín *et al.*, 2021).

Por otra parte, los complejos I, III y IV bombean protones hacia el espacio intermembranal, creando un gradiente electroquímico de protones, el cual es aprovechado por la ATP sintasa para la síntesis de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico (Arnold *et al.*, 2023).

2.6.2 Fosforilación oxidativa

La fosforilación oxidativa es un proceso que depende del funcionamiento de la CTE y la F₁F₀ - ATP sintasa (Vercellino *et al.*, 2022). La F₁F₀ - ATP sintasa, conformada por un dominio F₀ localizado en la MMI, es el responsable del reingreso de los protones del gradiente electroquímico hacia la matriz, mientras que el dominio F₁, conformado por tres subunidades α y tres subunidades β forman una estructura globular, cuya función es la fosforilación de ADP para formar ATP. Ambos dominios unidos por una estructura central y una periférica regulan la función conjunta de ambos dominios, a través de la translocación de protones y su actividad rotacional (Figura 3) (Bertero *et al.*, 2022).

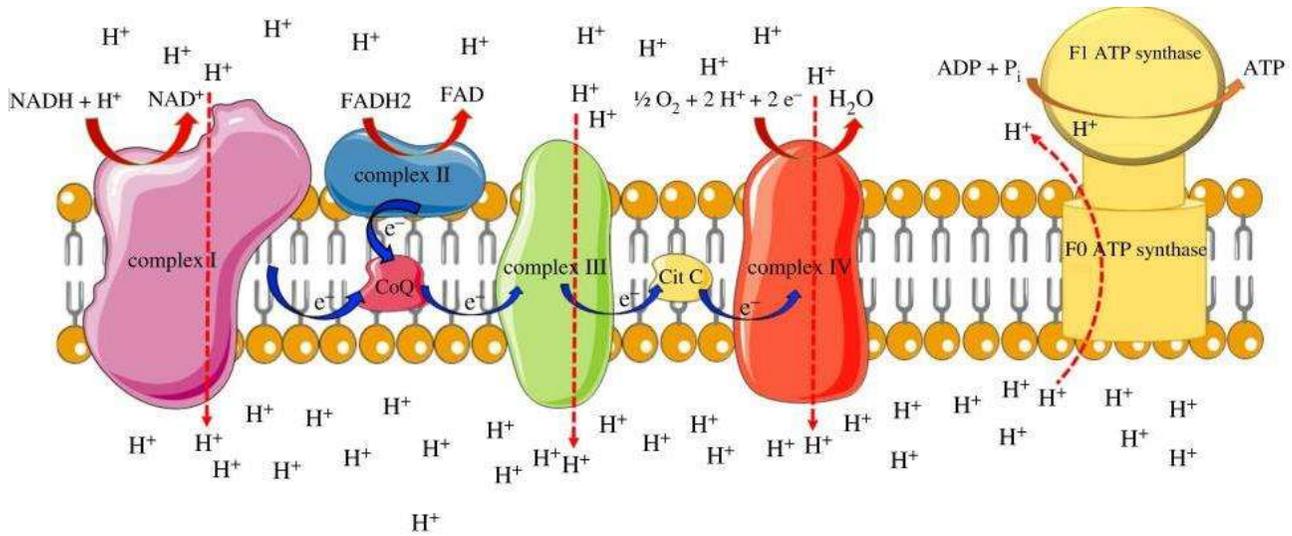


Fig. 3 Fosforilación oxidativa. Modelo esquemático de la función de la CTE conformada por cuatro complejos enzimáticos y dos transportadores móviles de electrones (CoQ y cyt c) localizados en la MMI, así como la actividad de la F₁F₀ - ATP sintasa (Morelli *et al.*, 2019).

2.7 Teoría quimiosmótica

Las mitocondrias, a través del proceso energético de la fosforilación oxidativa, producen la transferencia de electrones a lo largo de la CTE por medio de agentes reductores como NADH y FADH₂. Esta transferencia genera un bombeo constante de protones a través de los complejos CI, CIII y CIV de la CTE (Manoj, 2018), que van desde la matriz al espacio intermembranal, el cual como resultado genera un gradiente electroquímico compuesto por un potencial eléctrico ($\Delta\Psi_m$) y un potencial químico (ΔpH) (Bertero *et al.*, 2022). Este gradiente, conocido como fuerza protónica ($\Delta\mu_H$), impulsa la síntesis de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico mediante la ATP sintasa de acuerdo con lo establecido con Petter D. Mitchell en su teoría quimiosmótica propuesta en 1960 (Bertero *et al.*, 2022).

Los primeros estudios experimentales que fundamentaron la posterior formulación de la teoría quimiosmótica propuesta por Peter D. Mitchell fueron desarrollados por Britton Chance en la década de 1950. Mediante el uso de técnicas espectroscopia de alta resolución, Chance logró cuantificar con precisión la relación entre el transporte de electrones, el consumo de oxígeno y la síntesis de ATP en

mitocondrias aisladas (Chance *et al.*, 2006). En particular, sus trabajos realizados en 1955 demostraron que el sistema mitocondrial presenta un comportamiento acoplado, en el que la transferencia de electrones activa un proceso de fosforilación dependiente de un gradiente protónico transmembrana. Estos resultados ofrecieron evidencia funcional directa del papel esencial del gradiente de protones en la producción de ATP (Chance *et al.*, 2006).

Por otra parte, la síntesis de ATP se lleva a cabo mediante la acción de la F_1F_0 - ATP sintasa, un complejo multiproteico integral de la MMI que utiliza la energía del gradiente electroquímico generado durante la CTE para catalizar la fosforilación de ADP a ATP (Nakamoto *et al.*, 2008). Su función catalítica fue descrita por Paul D. Boyer en 1977, quien propuso el modelo de cambio ligado (Sánchez-Vásquez *et al.*, 2017).

La estructura general descrita para la F_1F_0 - ATP sintasa consta de dos dominios funcionales. el F_0 , un dominio membranal conformado por dos subunidades (*a* y *c*), responsable de mediar la translocación de iones (Mitome *et al.*, 2022). Esta translocación impulsa la rotación del anillo de subunidades *c*, lo que genera un movimiento mecánico crucial para la actividad catalítica del complejo (Mitome *et al.*, 2022). La interacción clave para esta rotación ocurre entre residuos conservados de las subunidades *a* y *c* (arginina o glutamina en *a*; ácido aspártico o glutámico en *c*) (Sánchez-Vásquez *et al.*, 2017). Por otro lado, el dominio F_1 , de naturaleza globular, se encuentra compuesto por cinco subunidades: α , β , γ , δ y ϵ (Walker, 2013). Las subunidades α y β se disponen alternadamente formando una estructura esférica, donde los sitios catalíticos residen en las subunidades β . La subunidad γ , con estructura helicoidal, atraviesa el eje central del dominio $\alpha_3\beta_3$ y se extiende hacia el F_0 , actuando como parte del rotor. Ambos dominios se conectan mediante dos elementos estructurales: el tallo central rotatorio (formado por las subunidades γ , δ y ϵ), y un tallo periférico que estabiliza el complejo durante la rotación (formado por subunidades *b*, *d*, F_6 y OSCP en mitocondrias) (Sánchez-Vásquez *et al.*, 2017). Este sistema conjunto de tallos permite el acoplamiento mecánico entre el movimiento rotacional generado en F_0 y la catálisis química en F_1 , de acuerdo con el mecanismo de cambio conformacional propuesto por Paul

Boyer. Finalmente, John E. Walker 1994, mediante cristalografía de rayos X resolvió la estructura tridimensional, confirmando el mecanismo rotacional (Sánchez-Vásquez *et al.*, 2017).

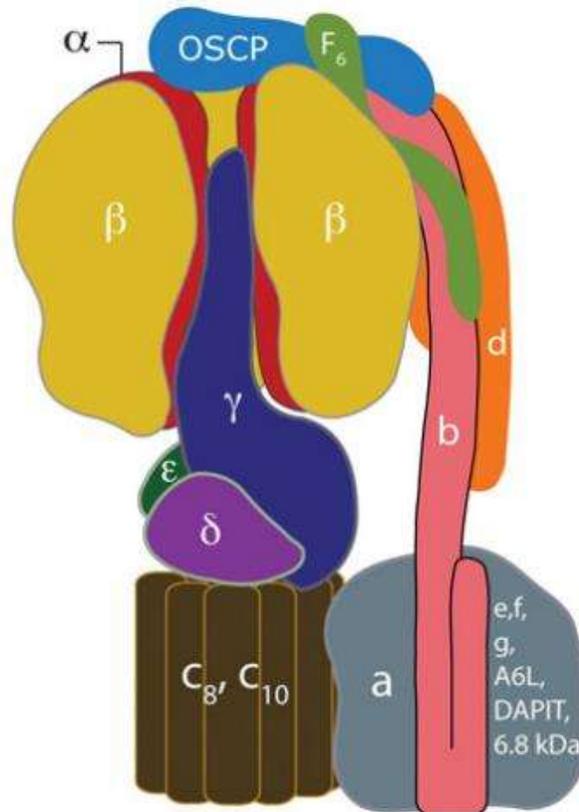


Fig. 4 Modelo estructural de la F₁F₀ - ATP sintasa. Subunidades que conforman el dominio F₀ (a y c) y F₁ (α, β, γ, δ y ε). Así como, el tallo central (γ, δ y ε) y tallo periférico (b, d, F₆ y OSCP) propuesto por Walker (Walker, 2013).

2.8 Función del ATP en la contracción muscular

El ATP es conocido como la moneda energética de los sistemas biológicos, en este caso, el músculo esquelético es capaz de realizar un trabajo a partir del ATP. El músculo esquelético es responsable de poder llevar a cabo movimientos

voluntarios en todo el cuerpo, por lo que es considerado un tejido con un metabolismo altamente activo. Dadas estas demandas energéticas, el músculo cuenta con un gran contenido mitocondrial que representa cerca del 4 al 15 % del volumen de la miofibra (Li *et al.*, 2022).

Las mitocondrias, consideradas como el principal centro de producción de energía (Li *et al.*, 2022) permiten mantener un suministro continuo de ATP a través de agentes reductores del metabolismo de carbohidratos y lípidos, lo que garantiza el realizar actividades demandantes energéticamente (Hargreaves *et al.*, 2020). No obstante, la duración e intensidad del ejercicio actúan como una limitante debido al elevado consumo de ATP a través del músculo. Por otra parte, la disfunción mitocondrial también reduce el suministro de ATP, lo que limita la función muscular. Es por ello que la integridad y función mitocondrial optimiza la función de los tejidos y/o órganos (Hargreaves *et al.*, 2020).

2.9 Canales iónicos

Debido a que las mitocondrias se encuentran involucradas en los múltiples procesos ya mencionados, su correcto funcionamiento es fundamental. Este se basa principalmente en mantener el potencial de membrana, el cual está estrictamente controlado por el transporte de iones a través de la membrana. En consecuencia, los canales iónicos desempeñan un papel crítico en el funcionamiento mitocondrial al regular la homeostasis iónica (Szabo *et al.*, 2023). Por consiguiente, se han descrito diversos canales iónicos que se localizan entre la MMI y la MME y que muestran propiedades biofísicas y farmacológicas, tal es el caso de los canales de potasio sensibles a ATP (Szabo *et al.*, 2023).

2.10 Canales de K⁺ sensibles a ATP

Los canales de K⁺ sensibles a ATP (K_{ATP}) constituyen estructuras dependientes de ligandos (Patton *et al.*, 2024), cuya apertura está regulada por los niveles intracelulares de ATP (Di Marco *et al.*, 2024). Estos canales fueron

identificados por primera vez en mitocondrias de miocitos ventriculares por Inoue en 1991 confirmando su función cardioprotectora, y desde entonces se han consolidado como elementos clave en la integración entre el metabolismo energético y la excitabilidad celular (Yang *et al.*, 2024).

Los canales K_{ATP} han demostrado ser determinantes en la regulación del potencial de membrana y en la adaptación celular al estrés metabólico (Yang *et al.*, 2024). Su distribución no se limita al tejido cardíaco; estudios recientes han confirmado su presencia en músculo esquelético, tejido cerebral, riñón, linfocitos T y células pancreáticas (Szabo *et al.*, 2023), lo que evidencia su amplio papel funcional en la fisiología humana.

Dada su localización mitocondrial y su capacidad para responder a alteraciones en el estado energético celular, los canales K_{ATP} han emergido como dianas terapéuticas relevantes en condiciones fisiológicas y patológicas. Su activación farmacológica mediante agentes como el diazóxido se ha asociado con efectos protectores mediados por una mejor función mitocondrial, lo que muestra su valor potencial en intervenciones clínicas dirigidas a preservar la homeostasis celular (Patton *et al.*, 2024).

2.11 Canales K_{ATP} mitocondriales

Los canales mitocondriales K_{ATP} (mito K_{ATP}) son proteínas transmembranales que se localizan en la MMI, cuya apertura depende de la disponibilidad intracelular de ATP (Di Marco *et al.*, 2024). Estos canales desempeñan un papel clave en el mantenimiento de la integridad estructural y funcional de la mitocondria, así como en la supervivencia celular bajo condiciones fisiológicas y de estrés (Ardehali *et al.*, 2005).

La actividad del mito K_{ATP} modula el ingreso de iones K^+ desde el espacio intermembranal hacia la matriz mitocondrial, regulando de forma dinámica la concentración intracelular de este catión. Este flujo iónico está acoplado a la entrada osmótica de agua, influyendo directamente en el volumen de la matriz. Sin embargo, este proceso se encuentra estrechamente regulado, para evitar la lisis de la

membrana mitocondrial. Esta regulación se logra mediante la activación del intercambiador K^+/H^+ , el cual evita una acumulación excesiva de potasio y agua en el interior del orgánulo (Ardehali *et al.*, 2005).

Además, la homeostasis de K^+ mitocondrial impacta directamente en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Evidencias recientes indican que la apertura controlada de los mitoK_{ATP} contribuye a la estabilización del estado redox de la MMI, lo que confiere un efecto protector frente al estrés oxidativo, particularmente en contextos fisiopatológicos (Bertero *et al.*, 2022).

2.12 Estructura de los canales K_{ATP} mitocondriales

Los mitoK_{ATP} son complejos heterooctaméricos (Horita *et al.*, 2021) conformados por cuatro subunidades del canal de K^+ con características de rectificación de entrada que conforman el poro del canal, a los cuales se le ha denominado como Kir6.x (Kir6.1 o Kir6.2) y cuatro subunidades de la super familia ABC (ATP-Binding Cassette, por sus siglas en inglés) sensibles a ATP, también conocidos como receptores a sulfonilureas o subunidades SUR (SUR1, SUR2A y SUR2B) (Patton *et al.*, 2024).

Cada subestructura de Kir6.x presenta la unión de dos dominios transmembranales, TMD (M1 y M2), uniéndose a un dominio citosólico (CTD) que comprende dos cadenas N y C terminal (Patton *et al.*, 2024). Por otro lado, la subunidad SUR, se caracteriza por su unión a dos TMD (TMD1 Y TMD2) y una unión de nucleótidos citoplasmáticos NBD (NBD1 y NBD2) (Patton *et al.*, 2024), en conjunto comprendiendo el módulo ABC (Figura 5) (Paggio *et al.*, 2019).

La subunidad SUR se encuentra codificada por los genes ABCC8 para SUR1 y ABCC9 para SUR2A y SUR2B, mientras que los genes codificadores para Kir6 son KCNJ11 para Kir6.2 y KCNJ8 para Kir6.1. Aunado a esto, dentro del complejo de los canales K_{ATP} las subunidades Kir6 y SUR se encuentran unidas entre sí por los dominios transmembranales (TMD), además, el principal punto de unión entre las dos proteínas implica la hélice externa M1 de Kir6.x y la primera hélice TM en TMD0 de SUR, como se muestra en la figura 5 el modelado 3D de las estructuras

de dichos canales (Patton *et al.*, 2024).

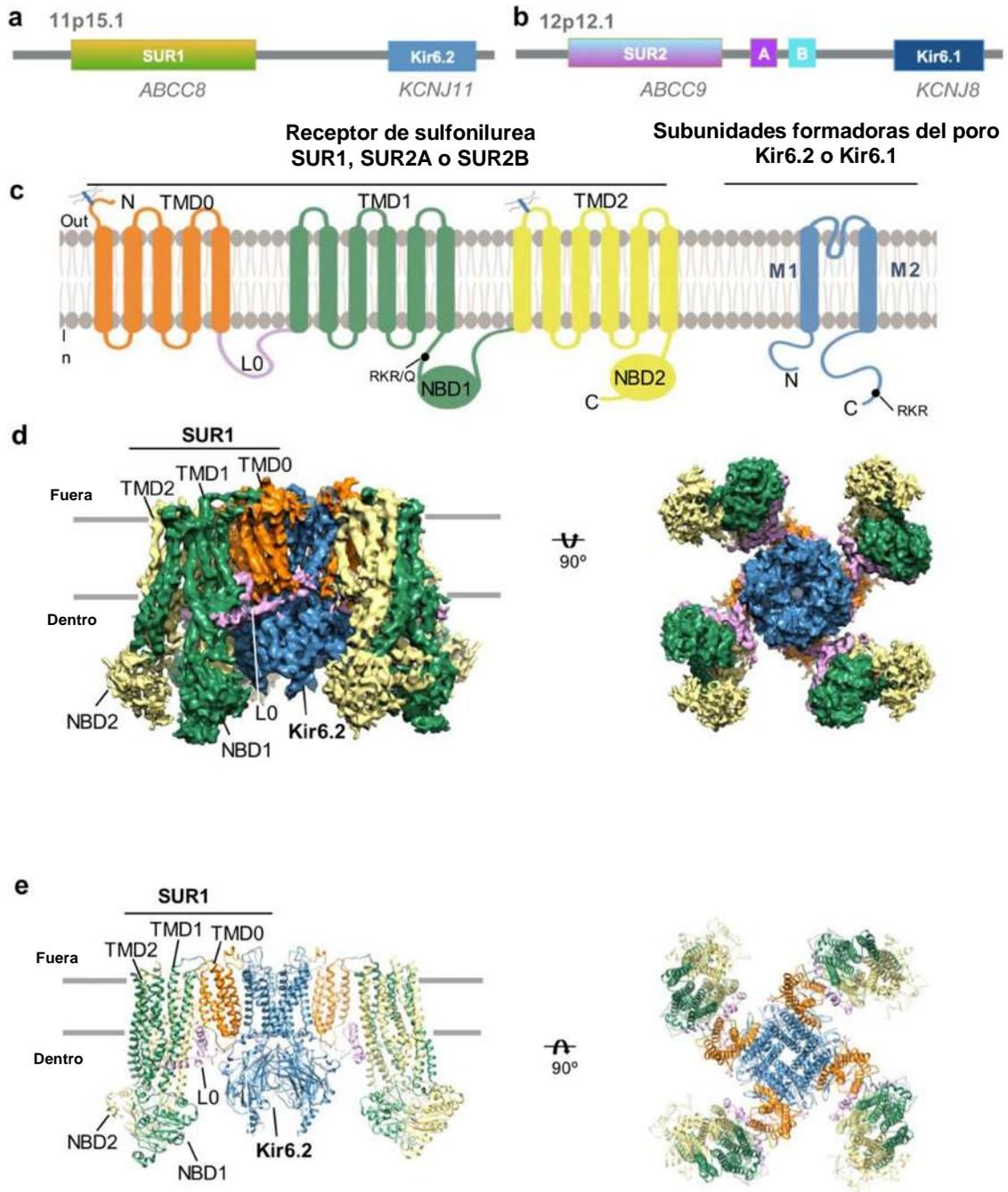


Fig. 5 Estructura de los canales mitoK_{ATP}. a) Genes que codifican las subunidades SUR1 y Kir6.2 b) Genes que codifican para SUR2 A/B y Kir6.1 c) Topología de los dominios transmembranales que conforman las subunidades SURx y Kir6.x d y e) representan un modelo estructural de los canales K_{ATP} (Patton *et al.*, 2024).

2.13 El sobrepeso y la obesidad

La obesidad se conceptualiza actualmente como una condición caracterizada por un exceso de tejido adiposo, que puede presentarse con o sin alteraciones de acuerdo a la distribución o función fisiológica del tejido adiposo (Rubino *et al.*, 2025). Desde una perspectiva clínica, la obesidad se reconoce como una enfermedad crónica y sistémica, caracterizada por un exceso de adiposidad que induce disfunciones en órganos, tejidos o el organismo en su totalidad. Esta disfunción puede desencadenar complicaciones severas como un infarto miocárdico, accidentes cerebrovasculares o insuficiencia en diversos órganos como los riñones. En contraste, la obesidad preclínica corresponde a un estado en el que se presenta un exceso de tejido adiposo sin alteraciones funcionales evidentes en los órganos, aunque con un riesgo significativamente elevado de progresar a obesidad clínica y desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles, entre ellas la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, cáncer y trastornos neuropsiquiátricos (Rubino *et al.*, 2025).

Ambas condiciones comparten una etiología multifactorial, determinada por interacciones complejas entre factores genéticos, metabólicos, alimenticios, hormonales, entre otros (Gómez-Barroso *et al.*, 2022, Rubino *et al.*, 2025). En las últimas décadas, la prevalencia de la población con obesidad ha experimentado un crecimiento exponencial a nivel global, posicionándose como uno de los principales desafíos de salud pública en el siglo XXI (Khaleghi *et al.*, 2025).

Este incremento en la incidencia en personas con obesidad se asocia con una mayor presencia de diversas complicaciones médicas tales como la diabetes, la hipertensión (Barquera *et al.*, 2020), la dislipidemia, el hígado graso, la apnea del sueño y el cáncer (Perdomo *et al.*, 2023). Esto conduce a un incremento en el riesgo de mortalidad, por lo que la obesidad se ha considerado como el quinto factor de riesgo de muerte humana a nivel mundial (Gouju *et al.*, 2023).

En México, datos recientes estiman que aproximadamente el 37 % de la población adulta presenta obesidad, consolidando esta condición como uno de los principales problemas de salud en el país (Barquera *et al.*, 2024).

2.14 Músculo Esquelético y la obesidad

La obesidad es un estado patológico que promueve la liberación de ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo, lo cual promueve su acumulación ectópica en diversos órganos y/o tejidos diferentes al tejido adiposo, como el corazón, el hígado, el riñón y el músculo esquelético. Este fenómeno surge como consecuencia de la liberación de ácidos grasos de los adipocitos hipertrofiados y disfuncionales (Passaro *et al.*, 2024). La acumulación lipídica en el músculo esquelético puede localizarse en el tejido conectivo entre las fibras musculares, de manera extramiocelular o intramiocelular (Umek *et al.*, 2023), lo que causa perturbaciones funcionales y estructurales del músculo esquelético (Nishi *et al.*, 2019).

La acumulación ectópica en el músculo esquelético produce una disminución de la fuerza de contracción y de la resistencia a la fatiga y daño celular (Gómez-Barroso *et al.*, 2020). Asimismo, se ha asociado con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos (Gómez-Barroso *et al.*, 2020), incremento en los niveles de ERO, resistencia a la insulina, inflamación y apoptosis de las células musculares (Nishi *et al.*, 2019). Además, durante la obesidad se produce una disminución en la respiración mitocondrial y en la producción de ATP, asociado a la disfunción mitocondrial (Heo *et al.*, 2017).

2.15 Disfunción mitocondrial en la obesidad

La obesidad conduce a alteraciones en la función mitocondrial del músculo esquelético (Cojocarú *et al.*, 2023). Las mitocondrias sufren diversas modificaciones estructurales y funcionales (Heinonen *et al.*, 2020), correlacionadas directamente con complicaciones metabólicas durante la obesidad (Cade, 2018).

La disfunción mitocondrial, definida como un desbalance entre la producción energética y la demanda energética, se relaciona en condiciones fisiopatológicas como la obesidad, con un decremento en la expresión de factores transcripcionales como PGC1- α , importante para la biogénesis mitocondrial (Passaro *et al.*, 2024). También hay incremento en procesos como la fisión mitocondrial y la mitofagia,

reduciendo significativamente el número de mitocondrias (Das *et al.*, 2021). Por otro lado, la disminución en la capacidad oxidativa mitocondrial se ve afectada drásticamente hasta un 35 % (Passaro *et al.*, 2024), aunado a un incremento en el estrés oxidativo (Gómez-Barroso *et al.*, 2022).

La función muscular esquelética se afecta eventualmente conforme la obesidad progresa debido a un aumento en el estrés oxidativo y metabólico (Gómez-Barroso *et al.*, 2022). Por ello se ha relacionado el funcionamiento mitocondrial con un buen estado de salud del músculo esquelético (Leduc-Gaudet, *et al.*, 2021).

Con el fin de reducir la disfunción mitocondrial se ha implementado el uso de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos como el diazóxido y el ejercicio, los cuales han logrado reportar efectos positivos sobre la función mitocondrial (Heo *et al.*, 2017) y el músculo esquelético (Gómez-Barroso *et al.*, 2022).

2.16 El diazóxido

El diazóxido (7-cloro-3-metil-4H-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido) es un compuesto derivado de la benzotiadiazina (Gómez-Barroso *et al.*, 2022). Presenta un efecto terapéutico al ser activador de los canales mitoK_{ATP} (García *et al.*, 2009). Asimismo, es empleado como vasodilatador, inhibe la secreción de insulina en células pancreáticas, regula la captación de glucosa en el músculo esquelético, incrementa la relajación del músculo liso y promueve la liberación de neurotransmisores en neuronas del parénquima cerebral (Checchetto *et al.*, 2021).

El diazóxido es un fármaco utilizado en la dislipidemia y obesidad, ya que disminuye la ingesta de alimentos y el peso corporal, debido a que mejora la oxidación lipídica (Bischof *et al.*, 2018). Además, se ha reportado que, en ratas obesas, el diazóxido mejora la contracción muscular y la resistencia a la fatiga, y disminuye el estrés metabólico y oxidativo (Gómez-Barroso *et al.*, 2022).

A nivel mitocondrial el diazóxido promueve el funcionamiento de la ATP sintasa (Checchetto *et al.*, 2021), debido a que la apertura de los canales de potasio sensibles al ATP, generan una despolarización de la MMI, acelerando la respiración

y con ello un continuo bombeo de protones por medio de la CTE, por tanto, una alcalinización de la matriz. No obstante, cuando los iones H^+ regresan a la matriz por medio del antiportador de K^+/H^+ , se restablece el pH normal y como consecuencia, el volumen mitocondrial se restablece debido a que la entrada y salida de K^+ es acompañado de moléculas de agua. Sin embargo, el incremento de ERO en condiciones patológicas como la obesidad, se asocia con un hinchamiento excesivo debido a que el flujo de salida de iones de K^+ no se contrarresta con la actividad del antiportador, incrementa la apertura del poro de permeabilidad transitoria de la mitocondrial (PTP), lo que puede conducir a la muerte celular. Por tanto, el efecto del diazóxido sobre los mito K_{ATP} se asocia con un efecto protector debido a la regulación del volumen mitocondrial (Bertero *et al.*, 2022).

Por todo lo anterior, el diazóxido es un regulador farmacológico de la función mitocondrial al optimizar la fosforilación oxidativa, contribuir al reciclaje del K^+ en la mitocondria a través de los mito K_{ATP} y la actividad del antiportador K^+/H^+ , regulando de esta forma el volumen de la matriz mitocondrial e inhibiendo la apertura del PTP (Bertero *et al.*, 2022).

2.17 El ejercicio

El ejercicio físico se define como una actividad motora estructurada, planificada y repetitiva (MacIntosh *et al.*, 2021). Su práctica regular ha demostrado efectos beneficiosos a nivel sistémico, con impactos directos sobre diversos órganos y tejidos, especialmente en el músculo esquelético, donde promueve adaptaciones funcionales y metabólicas significativas (Heo *et al.*, 2018).

Entre sus múltiples efectos, el ejercicio actúa como un modulador del metabolismo energético, mejora la sensibilidad a la insulina, regula la homeostasis de lípidos y glucosa (Gómez-Barroso *et al.*, 2022), además de contribuir a cambios favorables a nivel mitocondrial (Heo *et al.*, 2017). Debido a estas propiedades, se ha consolidado como una estrategia terapéutica no farmacológica eficaz en la prevención y el tratamiento de patologías metabólicas como la obesidad o

enfermedades musculares como la sarcopenia y/o la atrofia muscular (Yin *et al.*, 2021).

La obesidad induce alteraciones estructurales y funcionales en el músculo esquelético, asociadas principalmente a la acumulación de lípidos intramiocelulares. Este fenómeno se acompaña de una reducción en el número de fibras musculares, un incremento del espacio extramiocitario y una disminución tanto en la densidad como en la función mitocondrial, lo que compromete la capacidad oxidativa del músculo (Heo *et al.*, 2018). Sin embargo, la implementación de protocolos de ejercicio físico ha demostrado ser una estrategia efectiva para contrarrestar estos efectos adversos. El ejercicio físico mejora la eficiencia mitocondrial (Heo *et al.*, 2017), favorece la oxidación de ácidos grasos y contribuye a la preservación del tejido muscular funcional. No obstante, los resultados dependen de múltiples variables, entre ellas la intensidad, la duración y el tipo de ejercicio aplicado (MacIntosh *et al.*, 2021; Gómez-Barroso *et al.*, 2022;).

2.17.1 Ejercicio de intensidad moderada

El ejercicio de intensidad moderada presenta valores de VO_{2MAX} entre 40 - 59 % y 133-153 pulsos por minuto. Se ha descrito como un protocolo que cumple con el objetivo de mantener cambios estructurales en diversos sistemas, entre ellos el mantenimiento del músculo esquelético en personas obesidad (MacIntosh *et al.*, 2021). En la obesidad, este tipo de ejercicio induce una pérdida de peso, un incremento en la masa magra y una disminución de tejido adiposo visceral. Asimismo, existe una mejora en la sensibilidad a la insulina, una mayor translocación de los receptores de glucosa (GLUT4), un incremento de la biogénesis mitocondrial y la actividad antioxidante (Benjamin *et al.*, 2020).

2.18 Antecedentes inmediatos

El ejercicio de intensidad moderada, la administración de diazóxido o la combinación de ambos tratamientos, mostrarán resultados significativos en la

reducción de el peso corporal, la grasa visceral y perigonadal, así como en los niveles de glucosa sanguínea en un modelo experimental de obesidad (Gómez-Barroso *et al.*, 2022). Por otro lado, los tratamientos con dióxido de nitrógeno, ejercicio o la combinación de ambos mostraron una mejora en la resistencia a la fatiga en músculos rápidos (EDL) y músculos lentos (sóleo), siendo el tratamiento combinado el que mostró los efectos más significativos en ambos tipos de músculos con respecto al tratamiento con obesidad. De manera adicional, se observó una disminución significativa en marcadores de estrés oxidativo, debido a que la producción de ERO disminuyeron antes y después de la actividad física bajo los mismos esquemas terapéuticos (Gómez-Barroso *et al.*, 2020).

Por todo lo anterior, se sabe que el ejercicio de intensidad moderada y el uso del dióxido de nitrógeno y la combinación de ambos tratamientos, son tratamientos eficientes para mejorar la composición corporal, los parámetros bioquímicos y el funcionamiento muscular. Sin embargo, su impacto específico sobre la disfunción mitocondrial presente durante la obesidad aun es desconocida.

3. JUSTIFICACIÓN

Debido a que México es uno de los países con mayor incidencia de obesidad en población infantil y personas adultas, la búsqueda por encontrar alternativas para controlar esta enfermedad ha incrementado con el paso del tiempo. La falta de actividad física y el exceso de la ingesta calórica conducen a un círculo vicioso: la obesidad limita el movimiento y el movimiento limitado exacerba los efectos negativos de la obesidad.

La obesidad afecta drásticamente el funcionamiento y estructura del músculo esquelético y su función mitocondrial. Ante este escenario fisiopatológico generado durante la obesidad, tratamientos farmacológicos y no farmacológicos como el diazóxido y el ejercicio han reportado incrementar la capacidad de contracción muscular, la resistencia a la fatiga y disminuyen el estrés oxidativo. No obstante, se desconoce si el efecto de ambos tratamientos es mediado por una mejora de la función mitocondrial del músculo esquelético en la obesidad.

4. HIPÓTESIS

El diazóxido y el ejercicio de intensidad moderada mejoran la función mitocondrial de músculo esquelético durante la obesidad.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar el efecto del diazóxido y el ejercicio de intensidad moderada sobre la función de mitocondrias aisladas de músculo esquelético en la obesidad.

5.2 Objetivos específicos

1. Determinar el efecto del diazóxido y el ejercicio de intensidad moderada sobre la respiración e hinchamiento de mitocondrias aisladas de músculo esquelético de ratas obesas.
2. Analizar el efecto del diazóxido y el ejercicio de intensidad moderada sobre los complejos de la CTE en mitocondrias aisladas de músculo esquelético de ratas obesas.
3. Evaluar el efecto del diazóxido y el ejercicio de intensidad moderada sobre la actividad de enzimas antioxidantes en mitocondrias aisladas de músculo esquelético de ratas obesas.
4. Determinar el efecto del diazóxido y el ejercicio de intensidad moderada sobre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) en mitocondrias aisladas de músculo esquelético de ratas obesas.

6. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

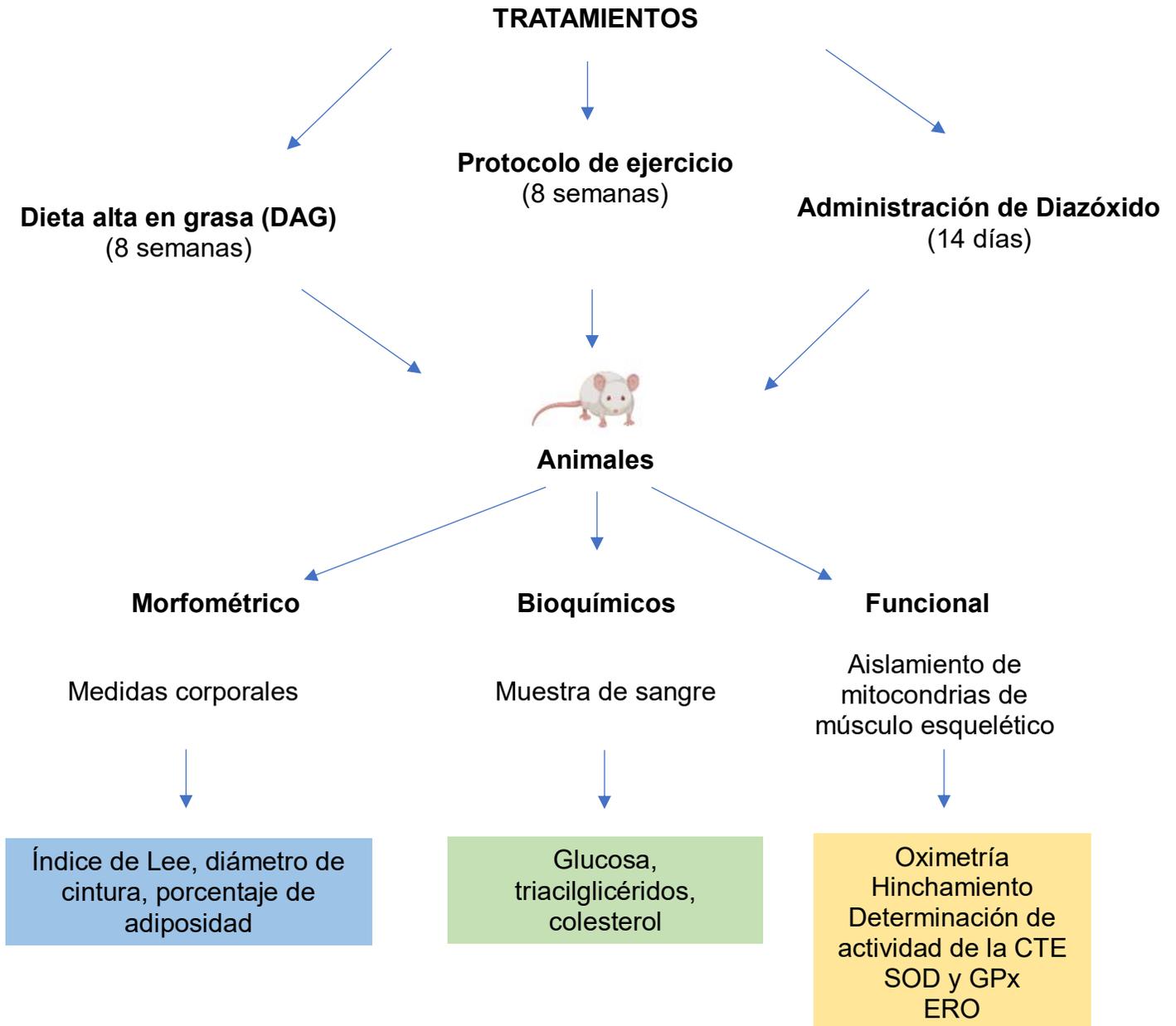


Figura 6. Estrategia experimental. Proporciona la descripción de los distintos tratamientos a los cuales se les sometió a los animales; una alimentación alta en grasas, administración del diazóxido y un protocolo de intensidad moderada, así como los parámetros que fueron cuantificados como el índice de Lee, el diámetro de cintura y el porcentaje de adiposidad. Con respecto a los parámetros bioquímicos, se midieron los niveles de glucosa y el perfil lipídico. Finalmente, se determinó la respiración, hinchamiento, actividad de los complejos, enzimática antioxidante y la producción de ERO, como parte de los parámetros funcionales a nivel mitocondrial.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Materiales biológicos

El material biológico consistió en ratas macho de la cepa Wistar de 9 semanas de edad con un peso inicial entre 300-350 g, mantenidas en condiciones controladas de bioterio (ciclos de luz/oscuridad 12h/12h, humedad relativa entre 60-70 %, temperatura promedio de 20 °C) con alimentación y agua *ad libitum*. Los grupos experimentales fueron divididos al azar en 8 diferentes grupos (n=6): control (C), diazóxido (D), ejercitadas (E), obesas (O), obesas diazóxido (OD), obesas ejercitadas (OE), ejercitadas diazóxido (ED), obesas ejercitadas con diazóxido (ODE). La obesidad fue inducida a través de una dieta alta en grasa conformada por 50 % de alimento comercial marca Purina®, 25 % de manteca vegetal y 25 % de manteca animal por un periodo de 8 semanas. Asimismo, se llevó a cabo un protocolo de ejercicio de moderada intensidad durante 5 días a la semana por 8 semanas (tabla 1) y se administró retroperitonealmente diazóxido a una dosis farmacológica de 35 mg/kg por un periodo de catorce días (Gómez-Barroso *et al.*, 2022).

Tabla 1. Protocolo de entrenamiento de moderada intensidad. Protocolo descrito de acuerdo a su intensidad y tiempo respectivo semanalmente (Gómez-Barroso *et al.*, 2022).

SEMANAS	PROTOCOLO DE EJERCICIO
1	10 m/min/10 min
2	10 m/min/15 min
3	10 m/min/15 min 17 m /min/5 min
4	10 m/min/15 min 17 m/min/10 min
5	10 m/min/15 min

	17 m/min/10 min 22 m/min/5 min
6	10 m/min/15 min 17 m/min/10 min 22 m/min/5 min
7	10 m/min/15 min 17 m/min/10 min 22 m/min/5 min
8	10 m/min/15 min 17 m/min/10 min 22 m/min/5 min

Cabe señalar que durante el establecimiento de los protocolos se determinó de manera semanal el peso, el diámetro de cintura y la glucosa utilizando una báscula, una cinta métrica y un glucómetro de la marca AccuCheck® Performa®.

7.2 Extracción de músculo esquelético

Al finalizar los distintos tratamientos experimentales, los animales fueron sacrificados por decapitación y se realizó la disección para la extracción de los distintos músculos que conforman las extremidades inferiores. Posterior a su extracción se suspendieron en medio 1 para la extracción de mitocondrias.

7.3 Aislamiento de mitocondrias

Las mitocondrias fueron aisladas del músculo esquelético mediante centrifugación diferencial. Para ello, el músculo fue suspendido y fragmentado en medio 1 (KCl 100 mM, Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM y EDTA 1mM, pH 7.2) para posteriormente ser homogenizado con un homogeneizador Potter-Elvehjem. El

homogenado se centrifugó a 600 g durante 10 min a 4 °C. El sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 14 000 g durante 10 min a 4 °C. Se descartó el sobrenadante y el sedimento se resuspendió en medio 2 (KCl 100mM, Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 1 mM y EDTA 0.2 mM, pH 7.2) y albúmina sérica bovina (BSA) (1 mg/mL) y se centrifugó a 7000 g durante 10 min a 4 °C. Finalmente, el sedimento fue resuspendido en 400 µL de medio 2 (López-Cervantes *et al.*, 2022).

7.4 Evaluación de la respiración mitocondrial

La tasa de consumo de oxígeno se determinó posteriormente al aislamiento de las mitocondrias (estado 4) y en estado fosforilante que consiste en la adición de ADP (0.45 mM) (estado 3). Las mitocondrias se resuspendieron en un medio de respiración (sacarosa 250 mM, KH₂PO₄ 10 mM, EGTA 1 mM, Tris 10 mM, pH 7.4) con BSA al 0.3 % y se utilizó Glutamato/Malato (10 mM) como sustrato respiratorio, los cuales fueron colocados en un electrodo tipo Clark acoplado a un monitor de oxígeno biológico YSI 5300 con interfaz a PC para la adquisición de los datos. La tasa de consumo respiratorio (CR) se obtuvo en relación entre el consumo de oxígeno del estado 3 y el estado 4 (López-Cervantes *et al.*, 2022).

7.5 Determinación del hinchamiento mitocondrial

El hinchamiento mitocondrial se determinó a través de la adición de calcio a mitocondrias aisladas, determinado la disminución de la densidad óptica de suspensión de mitocondrias a 520 nm. Para ello, 0.3 mg/ml de proteína mitocondrial fue suspendida en un medio de hinchamiento (KCl 120 mM, Tris-HCl 10 mM, K₂HPO₄ 5 mM, MOPS 20 mM). Finalmente, la apertura del PTP fue inducida con CaCl₂ (60 µM), para ser medida en un espectrofotómetro marca Shimadzu UV2550 (Wang *et al.*, 2005).

7.6 Actividad de complejos respiratorios

La actividad del complejo I se determinó espectrofotométricamente en un espectrofotómetro marca Shimadzu UV2550 a una longitud de onda de 340 nm, para ello se utilizó 0.3 mg/ml de mitocondrias aisladas de músculo esquelético que fueron resuspendidas en agua desionizada y después de 2 minutos se agregó un buffer de fosfatos (K_2HPO_4 50 mM y KH_2PO_4 50 mM, pH 7.5), seguido de antimicina A (1 μ g) y KCN (0.5 mM), se incubó durante 5 minutos y se agregó $K_3Fe(CN)_6$ (5 mM), se siguió el trazo de absorbancia durante 1 minuto y se añadió NADH (100 μ M) para determinar durante 4 minutos su oxidación. Para el complejo II, se añadió 0.2 mg/ml de mitocondrias, se resuspendió en agua desionizada y se incubó durante 2 minutos para inducir choque osmótico, posteriormente, se añadió buffer de fosfatos utilizado para el complejo I, seguido de succinato (5 mM), rotenona (5 μ M), antimicina A (1 μ g) y KCN (0.5 mM), se mezcló e incubó durante 3 minutos. Finalmente, se añadió 2,6-diclorofenolindofenol (DCIP) (80 μ M) y se midieron los cambios de absorbancia generados durante 2 minutos a una longitud de onda de 600 nm. Para la determinación de los complejos II-III a una concentración de 0.2 mg de mitocondrias se resuspendieron en agua desionizada como se describió previamente, se añadió buffer de fosfatos y se incubó durante 3 minutos con succinato (5 mM), rotenona (5 μ M) y KCN (0.5 mM). Además, se agregó citocromo c (250 μ g) y se determinaron los cambios de absorbancia a una longitud de onda de 550 nm. Finalmente, el complejo IV fue determinado con 0.1 mg de mitocondrias que fueron suspendidas nuevamente en agua desionizada e incubadas durante 2 minutos. A continuación, se añadió buffer de fosfatos utilizado previamente y se añadió rotenona (5 μ M), ácido trifluoroacético (TTFA) (0.5 mM) y antimicina A (1 μ g) y se incubó durante 3 minutos. Luego, se añadió citocromo c reducido (125 μ g) y se monitorizó durante 1 minuto a una longitud de onda de 550 nm (García-Berumen *et al.*, 2022).

7.7 Superóxido dismutasa

La actividad enzimática de la superóxido dismutasa (SOD) se determinó utilizando un kit de ensayo Sigma-Aldrich® SOD-WST (19160) (Sigma, St. Louis, MO, EE. UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante, las cuales constaron del añadir una solución de trabajo y enzima de trabajo, posteriormente se añadió la muestra de mitocondrias y se incubó durante 15 min a 37 °C. Finalmente, el color de la muestra obtenido refleja un efecto indirecto de la actividad de la SOD al inhibir la formación de WST-1 formazán, el cual fue leído espectrofotométricamente a una longitud de onda de 440 nm (Bravo-Sánchez *et al.*, 2021).

7.8 Glutación Peroxidasa

La determinación de la glutación peroxidasa se determinó a través de un método espectrofotométrico que consistió en suspender 0.2 mg de mitocondrias en un buffer de fosfatos (50 mM), Na₂EDTA (5 mM), glutación reducido (1 mM), NaN₃ (1 mM), BSA (0.1 mg) y 100 mU/ml de glutación reductasa, para luego ser incubados durante 5 minutos. Además, se agregó NADPH (100 µM), incubándose durante 1 minuto y ser monitoreado durante 1 minuto más a una longitud de onda de excitación/emisión 352/464 nm (Bravo-Sánchez *et al.*, 2021).

7.9 Especies reactivas de oxígeno

La generación de especies reactivas se determinó con la sonda fluorescente 2',7'-diclorodihidrofluoresceína diacetato (H₂DCF-DA). Para ello, se utilizó 0.5 mg de mitocondrias aisladas y se incubó con H₂DCFDA (1.25 mM) en un amortiguador (KCl 100 mM, HEPES 10 mM, MgCl₂ 3mM y KH₂PO₄ 3 mM, pH 7.4) durante 20 minutos a 4 °C bajo agitación constante. Posteriormente, se resuspendió y se colocó en una celda de cuarzo para registrar la fluorescencia basal, además, después de 1 minuto, se añadió glutamato + malato (10 mM) como sustrato del complejo I y se continuó a la determinación de cambios en la fluorescencia durante

15 minutos a una longitud de onda de excitación/emisión 491 nm/519 nm (García-Berumen *et al.*, 2022).

7.10 Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como la media \pm error estándar de experimentos independientes utilizando muestras de diferentes animales. Las diferencias estadísticas entre los grupos se determinaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) y una prueba post hoc de Tukey. Se estableció una $P \leq 0,05$. El análisis fue realizado en el programa estadístico GraphPad Prism versión 6.0 (Gómez-Barroso *et al.*, 2022).

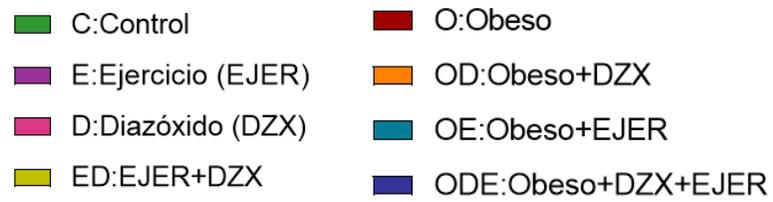
8. RESULTADOS

8.1 *Parámetros morfométricos*

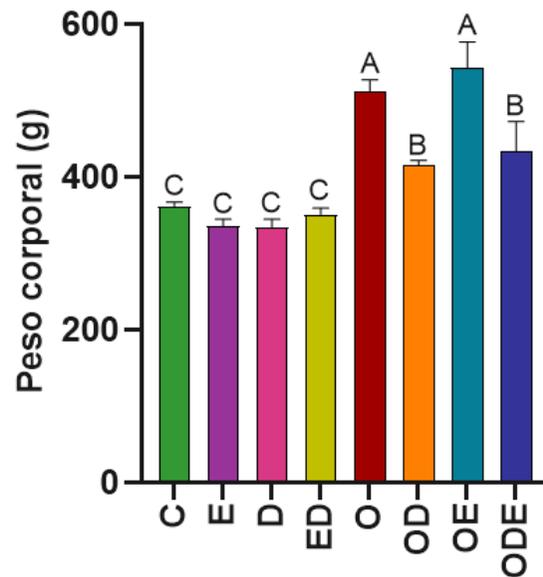
Al finalizar todos los tratamientos se determinaron distintos parámetros morfométricos; entre ellos peso corporal (g), índice de Lee, diámetro de cintura (cm) y porcentaje de tejido adiposo (Figura 7.1). El peso corporal (Figura 7.1A) en el grupo obeso se incrementó un 41.93 % respecto al grupo control, asimismo los tratamientos tratados con ejercicio y diazóxido en condiciones saludables redujeron su peso un 8 % comparado con el grupo control, mientras que la combinación entre ambos tratamientos, ED, redujo el peso corporal un 3 %. Por otro lado, en los grupos obesos con diazóxido y la combinación del diazóxido y ejercicio se observó una disminución de peso corporal de 18.9 % y 15.43 %, respectivamente, en comparación con el grupo obeso. Sin embargo, el grupo obeso tratado con ejercicio mostró un ligero aumento del 5.85 % respecto al grupo obeso.

Se determinó el índice de Lee, el cual es un análogo al índice de masa corporal en humanos (IMC) (Figura 7.1B) y toma en cuenta dos variables; el peso y el largo hocico-cola. Los animales con puntajes por arriba de 0.3 son considerados obesos. Los datos obtenidos muestran que el grupo obeso tiene un puntaje de 0.32, mientras que los animales con obesidad tratados con diazóxido, ejercicio y la combinación de ambos tienen puntajes de 0.30, 0.29 y 0.30, respectivamente, mientras que el resto de los tratamientos en condiciones saludables mostraron puntajes de 0.29 en el grupo control, ejercitado y diazóxido y 0.28 en el grupo ED. Además, se midió el diámetro de cintura (Figura 7.1C), mostrando un aumento del 30.62 % en el grupo obeso respecto al grupo control, mientras que para los grupos obesos tratados con diazóxido, ejercicio y la combinación de ambos se redujo la cintura en un 11.1 %, 5.8 % y 9.56 %, respectivamente. Por otra parte, el diámetro de cintura se asocia con la acumulación de tejido adiposo, por lo que se pesó el tejido adiposo (Figura 7.1D). Se muestra que el grupo obeso tiene 5.14 veces más tejido adiposo que el grupo control, mientras que los grupos obesos presentan 3.94 para OD, 5.01 el grupo OE y 3.85 veces más el grupo ODE comparado con el grupo control. Finalmente, los tratamientos con ejercicio, diazóxido y la combinación de

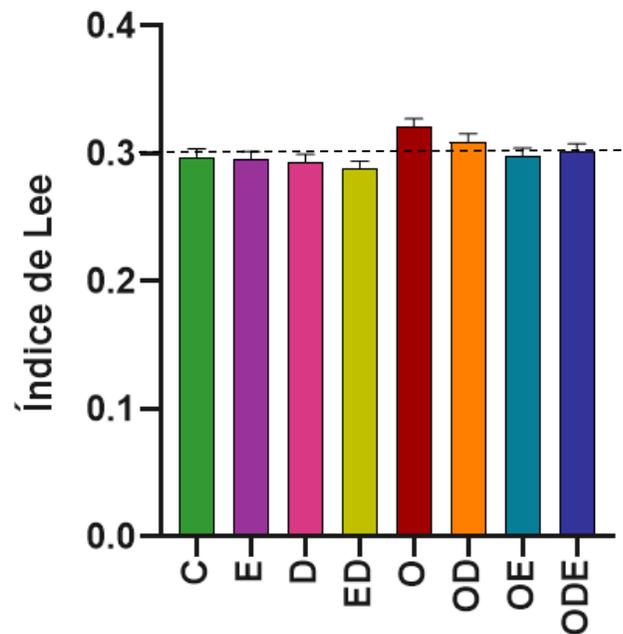
ambos tratamientos en condiciones saludables mostraron pesajes de 4.16 g, 3.30 g y 6.69 g, valores similares al grupo control.



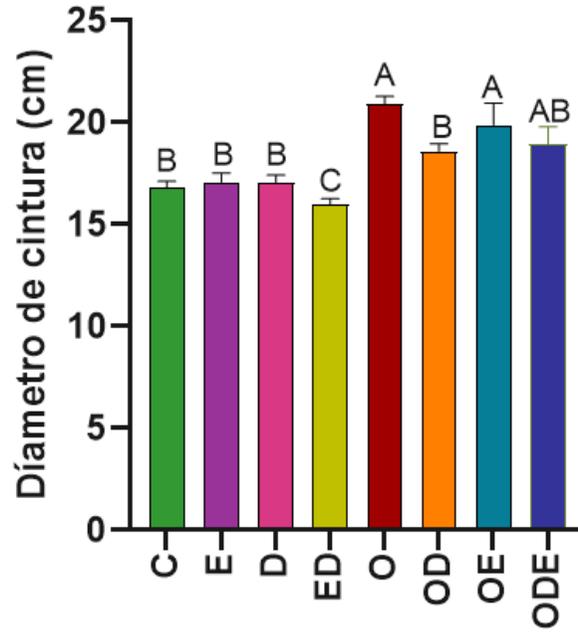
A)



B)



C)



D)

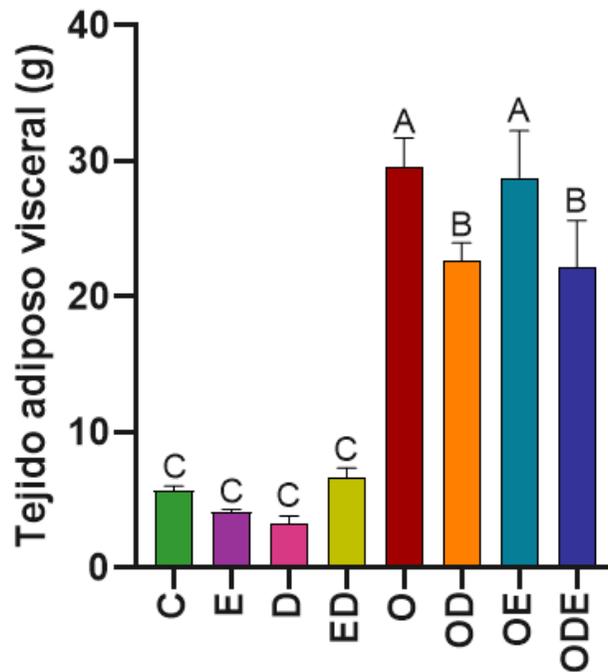


Figura 7.1. Efecto de la dieta alta en grasa, el diazóxido, y el ejercicio en parámetros morfométricos. A) Peso corporal (g) B) Índice de Lee C) Diámetro de cintura (cm) D) Gramos de tejido adiposo (g) de los diferentes tratamientos experimentales. Los valores se representan como la media \pm error estándar de $n=6$ (Letras diferentes indican diferencias significativas entre los diferentes grupos, $P < 0.05$, ANOVA, prueba post hoc de Tukey).

8.2 Parámetros bioquímicos

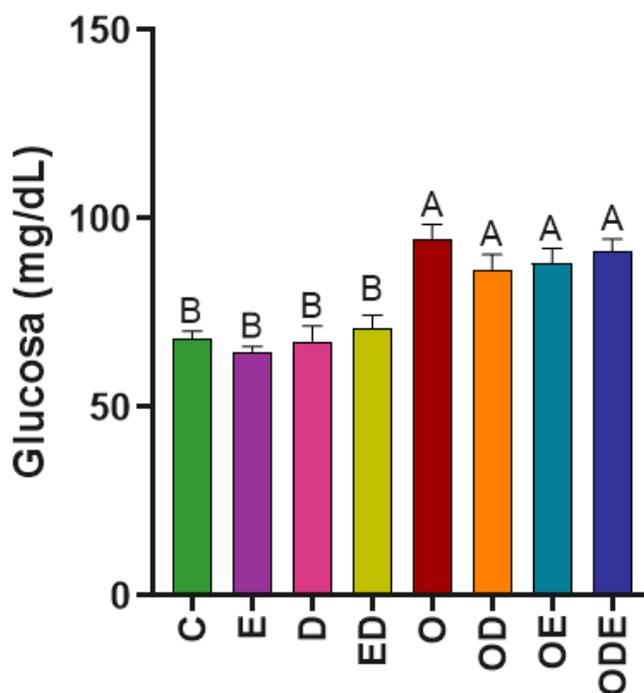
Los parámetros bioquímicos fueron evaluados al final de los tratamientos después de un periodo de 12 horas de ayuno. A continuación, se muestran los niveles de glucosa sérica (Figura 7.2A), en el cual hay un aumento del 39 % de glucosa en la obesidad, mientras que para los distintos tratamientos con obesidad e implementación con diazóxido, ejercicio y la combinación de ambos se redujo en un 8.64 % para el grupo OD, 6.75 % en el grupo OE y finalmente 3.58 % en el grupo ODE, mientras que en los tratamientos como ejercicio y diazóxido mostraron una disminución del 5 %, 1 % y un aumento del 3 % para el grupo ED con respecto al grupo control.

Por otro lado, se evaluó el perfil lipídico (triacilglicéridos, colesterol total, c-HDL, c-LDL y c-VLDL) para conocer si nuestro modelo de obesidad desarrolla dislipidemia. Se puede observar que los niveles de triacilglicéridos (Figura 7.2B) incrementaron más del doble (111.4 %) en el grupo obeso en comparación con el grupo control, mientras que en el resto de los tratamientos controles como ejercicio, diazóxido y la mezcla de ambos se redujeron los niveles de triacilglicéridos un 40 %, 55 % y un 60 %. Sin embargo, con la implementación de diazóxido, ejercicio y la combinación de ambos en condiciones de obesidad, los niveles se redujeron en un 57.83 %, 47.5 % y 38.75 %, con respecto al grupo obeso. De igual manera, los niveles de colesterol total muestran una tendencia similar a los niveles de triglicéridos. Aunado a esto, las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) (Figura 7.2D) incrementaron en el grupo ejercitado, no obstante, no hay diferencia significativa entre los distintos tratamientos. Las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) incrementaron en 184.12 % en el grupo obeso con respecto al grupo control, mientras que en el resto de los tratamientos con obesidad disminuyeron en 69.11 % para el grupo OD, 39.61 % en OE y un 34.78 % en el grupo ODE. Las lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) muestran un incremento del 111.38 % en el grupo obeso con respecto al grupo control. Por el contrario, los grupos OD, OE y ODE redujeron sus niveles en un 60.22 %, 47.49 % y 38.73 %, respectivamente, comparado con el grupo obeso.

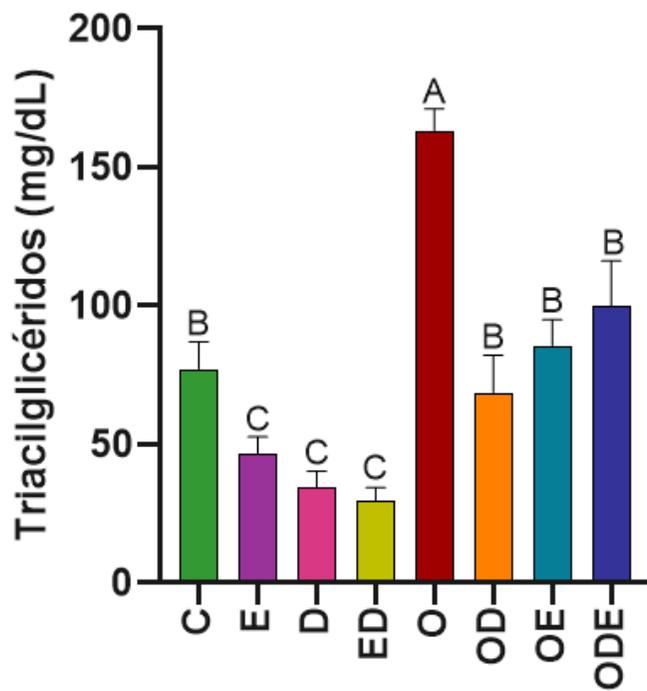
Finalmente, se determinó la relación entre LDL/HDL, el cual indica que puntajes por encima de 3 presentan un mayor riesgo cardiovascular. El grupo obeso mostró el mayor riesgo cardiovascular con un puntaje de 5.04, mientras que la combinación de la dieta con diazóxido, ejercicio y la combinación de ambos redujeron los puntajes a 0.7, 2.04 y 1.92, respectivamente.



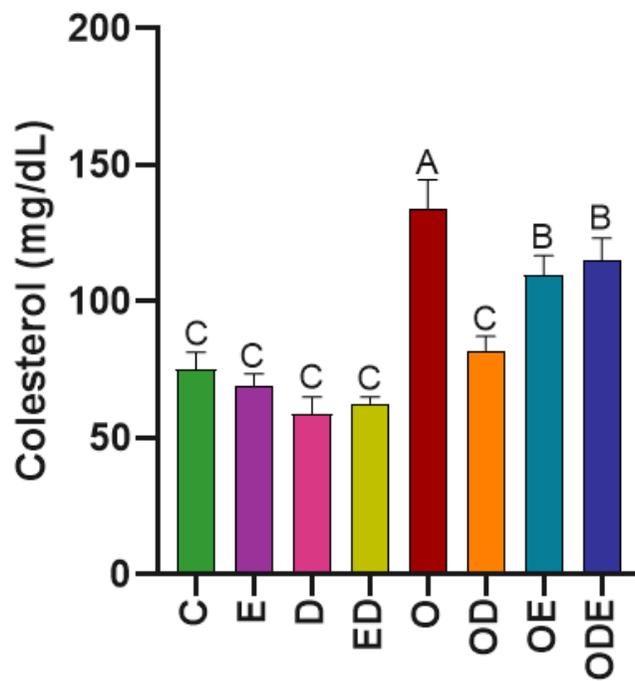
A)



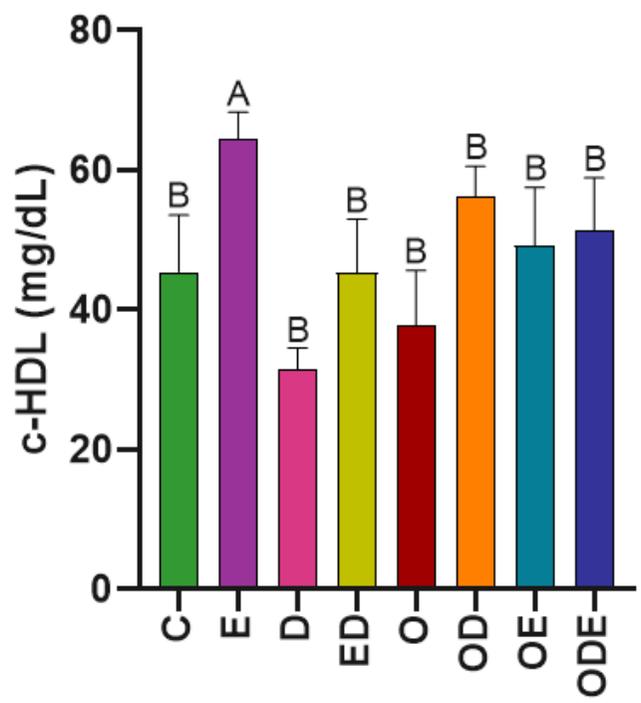
B)



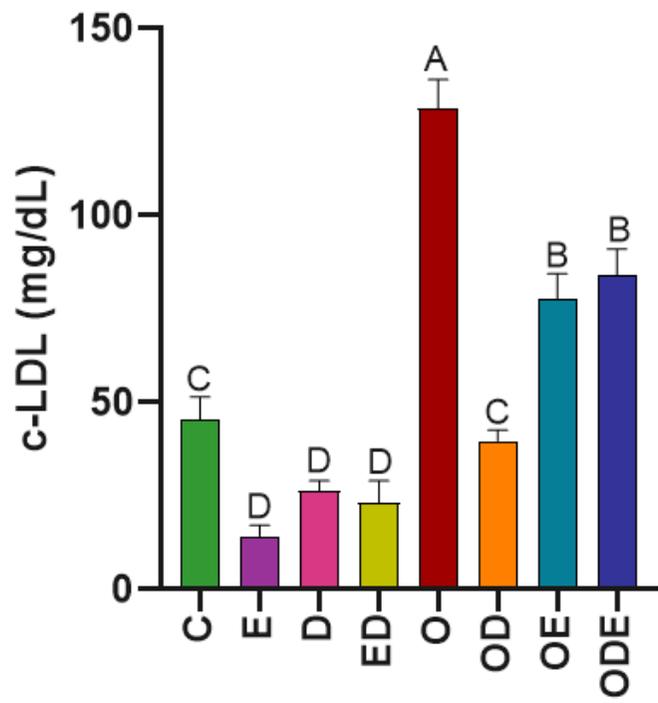
c)



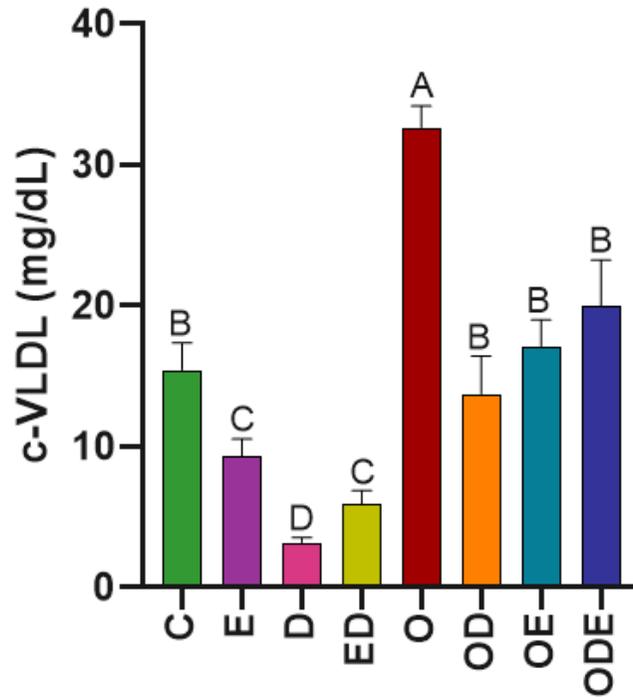
D)



E)



F)



G)

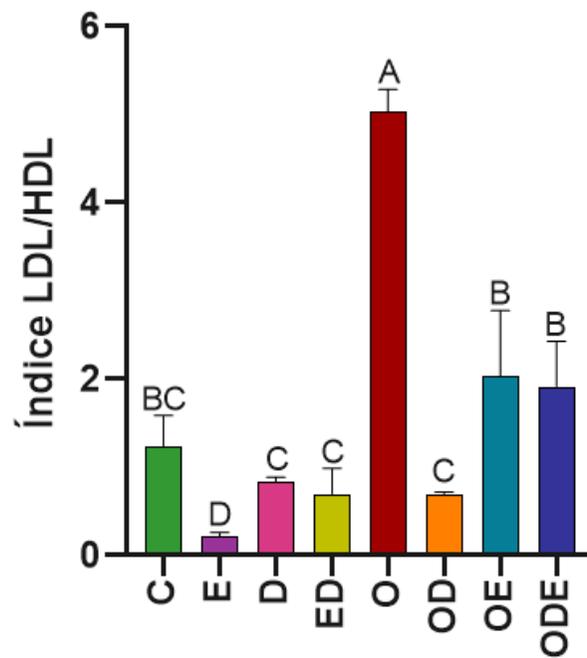


Figura 7.2. Efecto de la dieta alta en grasa, el diazóxido y el ejercicio en parámetros bioquímicos. A) Glucosa B) Triacilglicéridos C) Colesterol D) c-HDL E) c-LDL F) c-VLDL G) Índice LDL/HDL de los diferentes tratamientos experimentales. Los valores se representan como la media \pm error estándar de $n=6$ (Letras diferentes indican diferencias significativas entre los diferentes grupos, $P < 0.05$, ANOVA, prueba post hoc de Tukey).

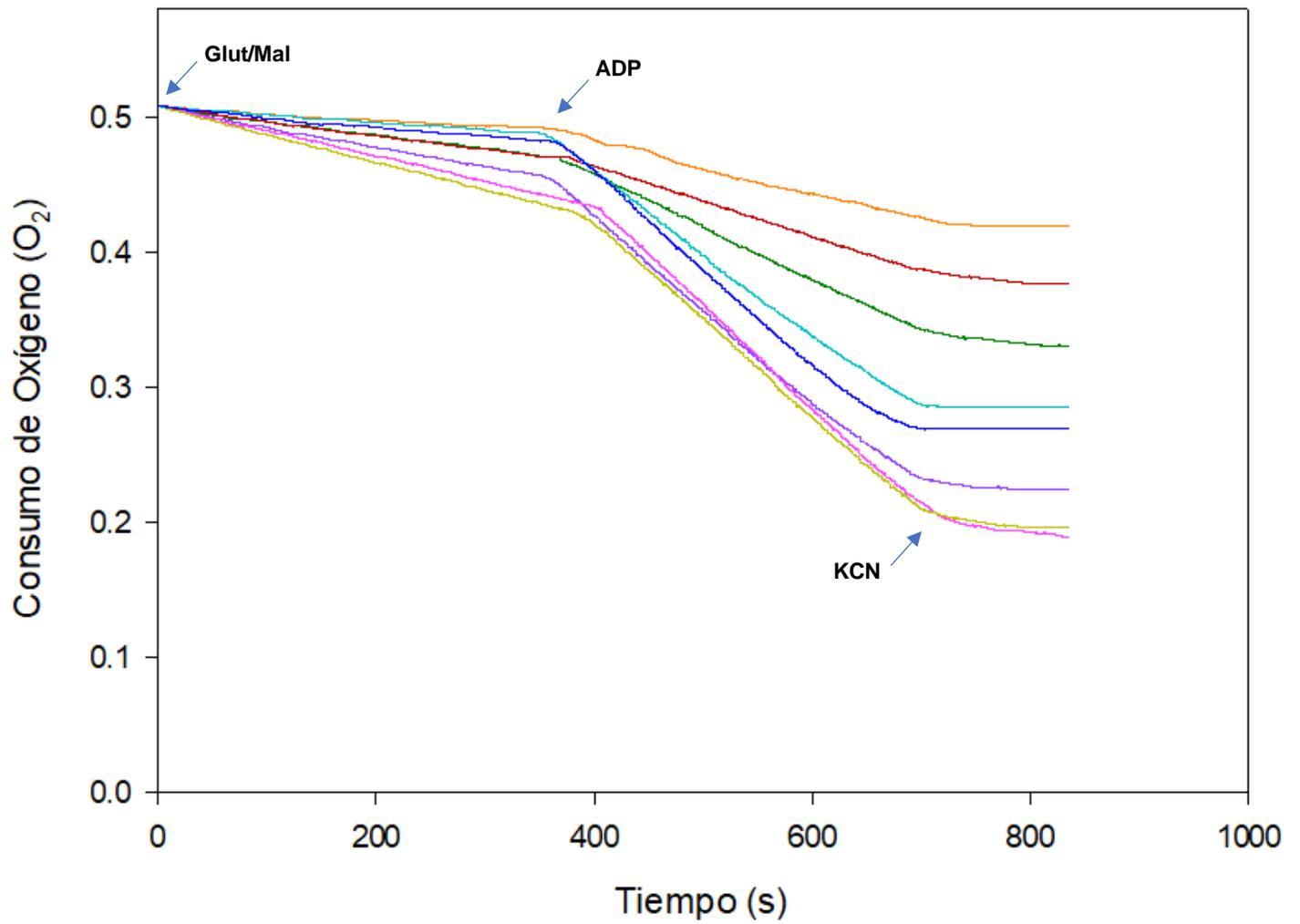
8.3 Efecto de la obesidad, el ejercicio y el diazóxido sobre la función mitocondrial de músculo esquelético de ratas obesas

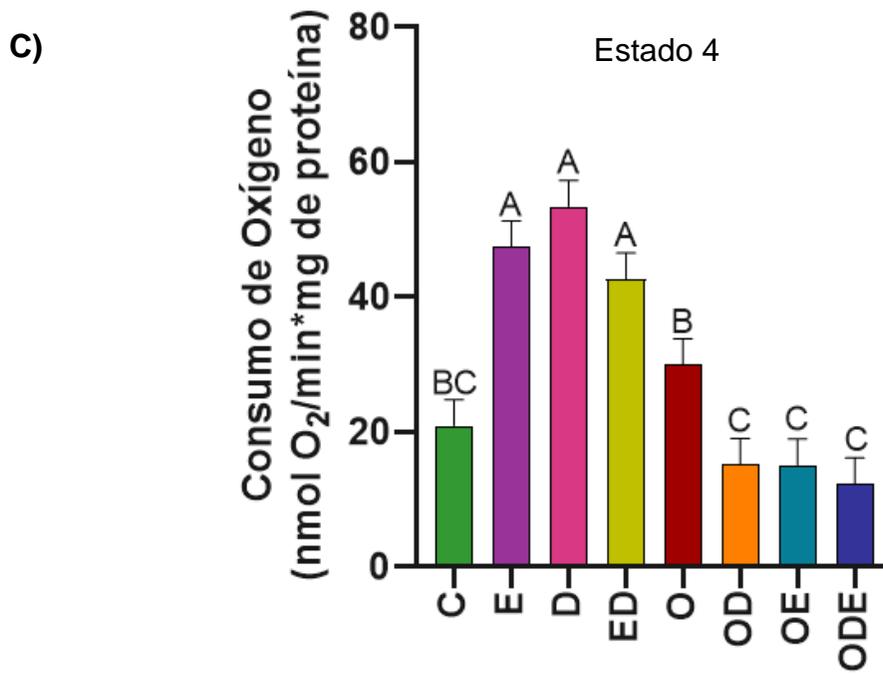
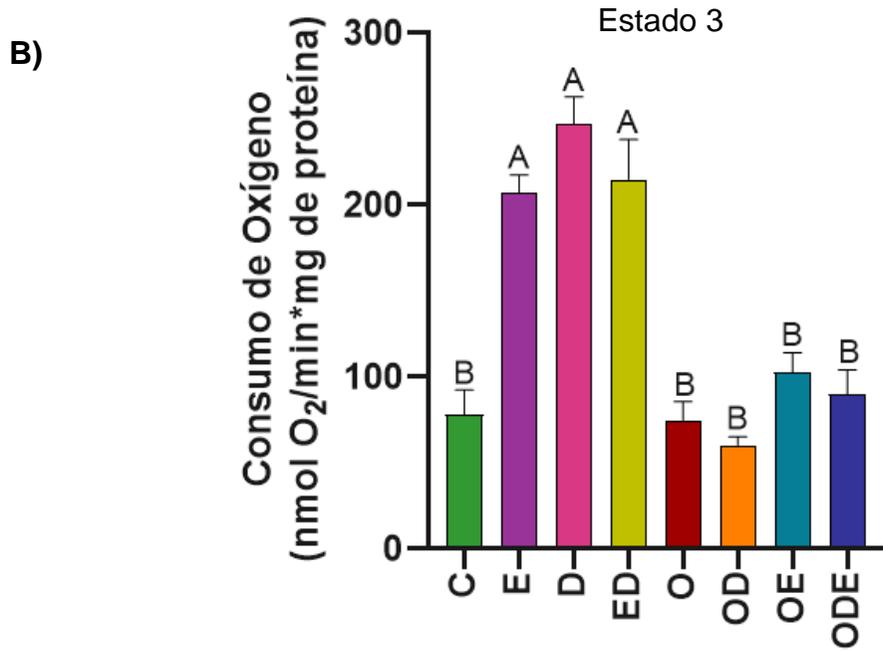
La respiración mitocondrial (Figura 7.3) se determinó en estado 4 y el estado 3. En la Figura 3A se observan trazos representativos de oximetría, donde el estado 3 no muestra cambios entre el grupo control y el resto de los tratamientos en ratas con obesidad. No obstante, se muestran cambios significativos en los grupos E (aumento de un 164 %), D (215 %) y ED (174 %) con respecto al grupo control. Por otro lado, el estado 4 muestra un incremento del 42.95 % en el grupo obeso con respecto al grupo control, por el contrario, los grupos de ratas obesas tratadas con diazóxido, ejercicio y una combinación entre ambos tratamientos mostraron un decremento del 49.16 % en OD, 49.50 % en OE y 58.76 % en el grupo ODE y un aumento del 126 % en E, 154 % en D y 103 % en el tratamiento ED.

Por último, a través de la división entre estado 3/estado 4 se obtuvo el cociente respiratorio (CR) (Figura 7.3D), en el cual se observa que el grupo obeso disminuyó en un 65.87 % con respecto al grupo control. En cambio, en el resto de los tratamientos saludables aumento un 21 % en el grupo ejercitado, 33 % y 34 % en el grupo administrado con diazóxido y la mezcla de ambos tratamientos. Por el contrario, el resto de los tratamientos alimentados con una dieta alta en grasas incrementaron significativamente con respecto al grupo obeso en un 59.83 % en el grupo OD, 175.50 % en el grupo OE, 184.73 % en el grupo ODE.

A)

- | | |
|-----------|-----|
| Control | ED |
| Obeso | OD |
| Ejercicio | OE |
| Diazóxido | ODE |





D)

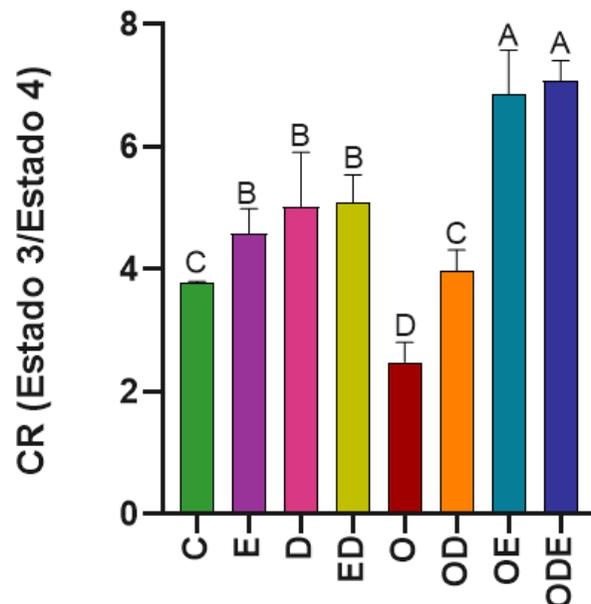


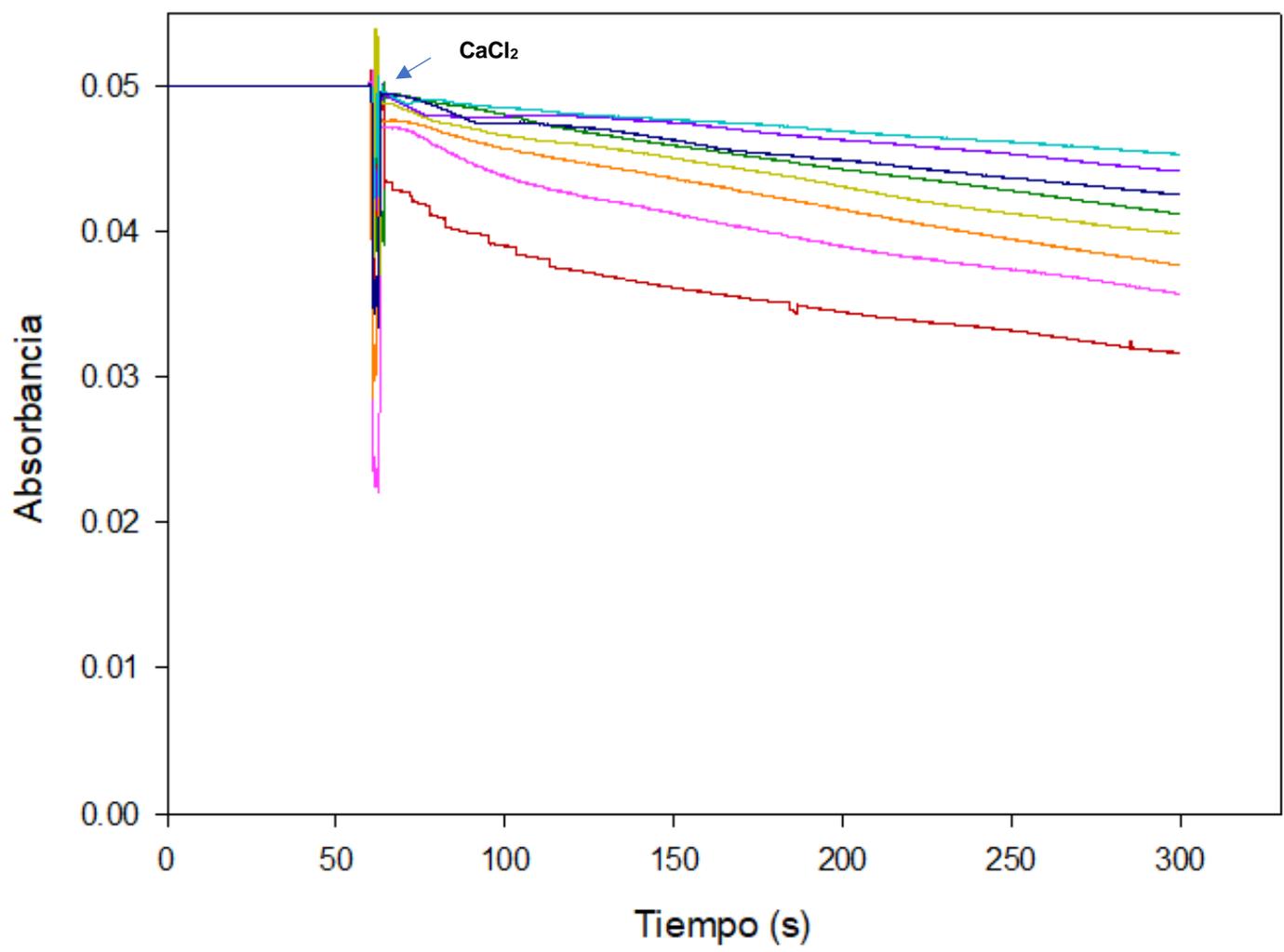
Figura 7.3. Efecto de la obesidad, el ejercicio y el diazóxido sobre la función mitocondrial del músculo esquelético. A) Trazos representativos B) Estado 3 C) Estado 4 D) CR de los diferentes tratamientos experimentales. Los valores se representan como la media \pm error estándar de $n=6$ (Letras diferentes indican diferencias significativas entre los diferentes grupos, $P < 0.05$, ANOVA, prueba post hoc de Tukey).

8.4 Hinchamiento mitocondrial

Se evaluó el hinchamiento mitocondrial en los distintos grupos experimentales (Figura 7.4). El hinchamiento en el tratamiento de ejercicio en condiciones saludables se redujo un 33 %, mientras que en los tratamientos con diazóxido y ED aumento un 55 % y un 16 % con respecto con el grupo control. Sin embargo, el grupo obeso incremento en un 98.39 % con respecto al grupo control. Asimismo, el resto de los tratamientos alimentados con una dieta rica en grasas disminuyo en un 32.08 % para el grupo OD, 70.08 % en OE y 59.29 % en el grupo ODE.

A)

- | | |
|-------------|-------|
| — Control | — ED |
| — Obeso | — OD |
| — Ejercicio | — OE |
| — Diazóxido | — ODE |



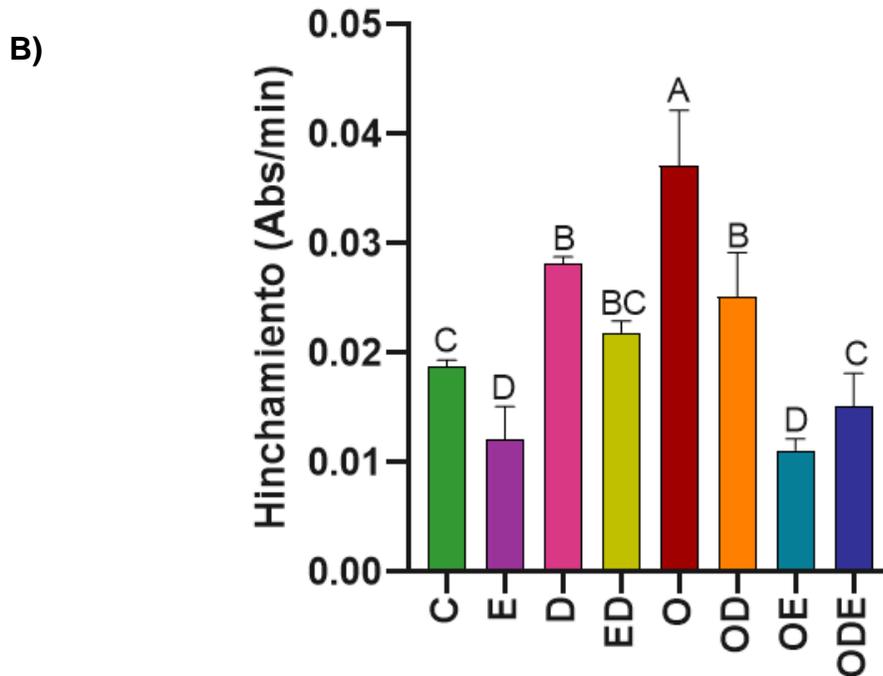


Figura 7.4. Efecto de la obesidad, el ejercicio y el diazóxido sobre el hinchamiento mitocondrial del músculo esquelético. A) Trazos representativos B) Hinchamiento mitocondrial de los diferentes tratamientos experimentales. Los valores se representan como la media \pm error estándar de $n=6$ (Letras diferentes indican diferencias significativas entre los diferentes grupos, $P < 0.05$, ANOVA, prueba post hoc de Tukey).

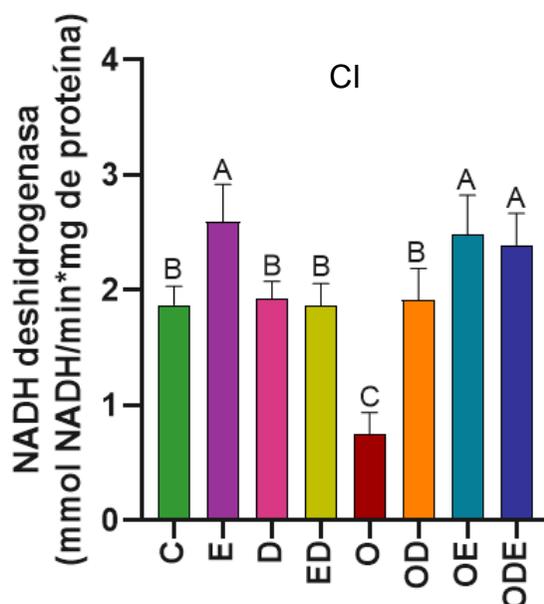
8.5 Actividad de la CTE

Se determinó la actividad de los complejos de la CTE, en los cuales la actividad del CI mostró un aumento del 43 % en el grupo ejercitado y valores similares en los tratamientos D y ED, con respecto al grupo control. La actividad del CII y CIV, no mostraron diferencias significativas entre los tratamientos sanos (E, D, ED y C), mientras que en el complejo CIII, la actividad se incrementó únicamente en el

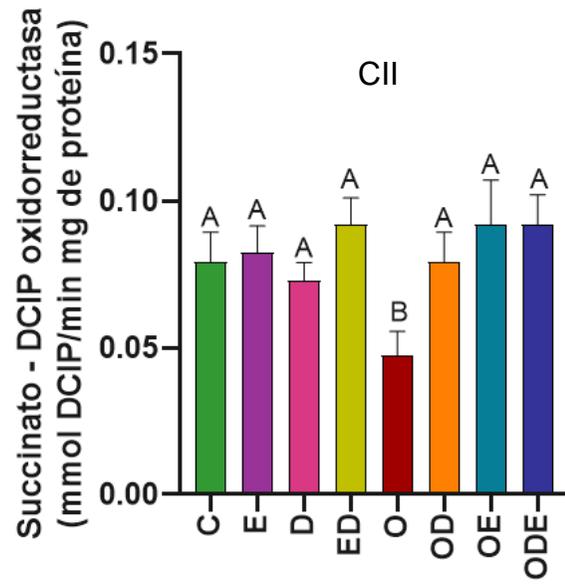
grupo ED un 57 %. Por otro lado, comparando el grupo control con los grupos a los cuales se les sometió a una dieta alta en grasa, se obtuvieron los siguientes resultados. El grupo con obesidad disminuye significativamente comparado al grupo control un 60.03 % la actividad del CI, 40.10 % la actividad del CII, 78.30 % en el CIII y 75.87 % en el CIV. Sin embargo, el resto de los tratamientos con obesidad que fueron administrados con diazóxido, el ejercicio y la combinación de ambos, mostrando incrementos en el CI del 56.2 % para el grupo OD, 231.9 % en el grupo OE y 219.75 % en el grupo ODE. El aumento en el CII con respecto al grupo obeso fue de 66.94 % en el grupo OD y 93.68 % en los grupos OE y ODE. Los resultados obtenidos para los complejos CIII y CIV muestran un incremento de la actividad en los grupos OD, OE y ODE en más de un 100 % con respecto al grupo obeso (Figura 7.5).



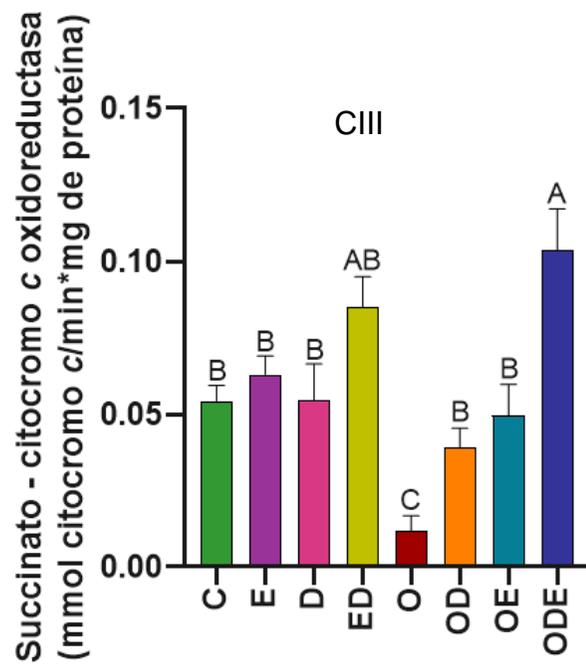
A)



B)



C)



D)

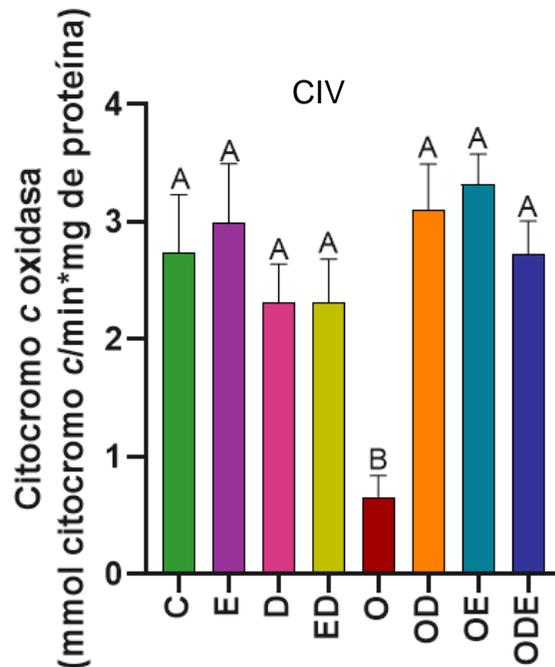


Figura 7.5. Efecto de la dieta alta en grasa, el diazóxido y el ejercicio en sobre la actividad de la CTE de mitocondrias del músculo esquelético. A) CI B) CII C) CIII D) IV de los diferentes tratamientos experimentales. Los valores se representan como la media \pm error estándar de $n=6$ (Letras diferentes indican diferencias significativas entre los diferentes grupos, $P < 0.05$, ANOVA, prueba post hoc de Tukey).

8.6 Actividad enzimática antioxidante

Las actividades de la SOD y la GPx (Figura 7.6) no muestran diferencias estadísticamente significativas en los grupos C, E y D para la actividad de la SOD, mientras que para la actividad de GPx los grupos C, D y ED, no muestran cambios significativos. No obstante, la actividad de dichas enzimas mostró una reducción estadísticamente significativa en el grupo obeso del 51.17 % en la SOD y 31.3 % en la GPx, en comparación con el grupo control. Además, se observó que el grupo diazóxido, el ejercicio y la combinación de ambos sometidos a una dieta alta en grasa, incrementó la actividad de dichas enzimas en los distintos tratamientos. La SOD aumentó un 67.90 % su actividad en el grupo OD, 72.26 % en el grupo OE y 80.87 % en el grupo ODE, Finalmente, la GPx aumentó su actividad un 8.26 % en el grupo obeso con diazóxido, 72.88 % en el grupo obeso con ejercicio y un 80.87

% en el grupo obeso y la combinación de ejercicio con diazóxido.

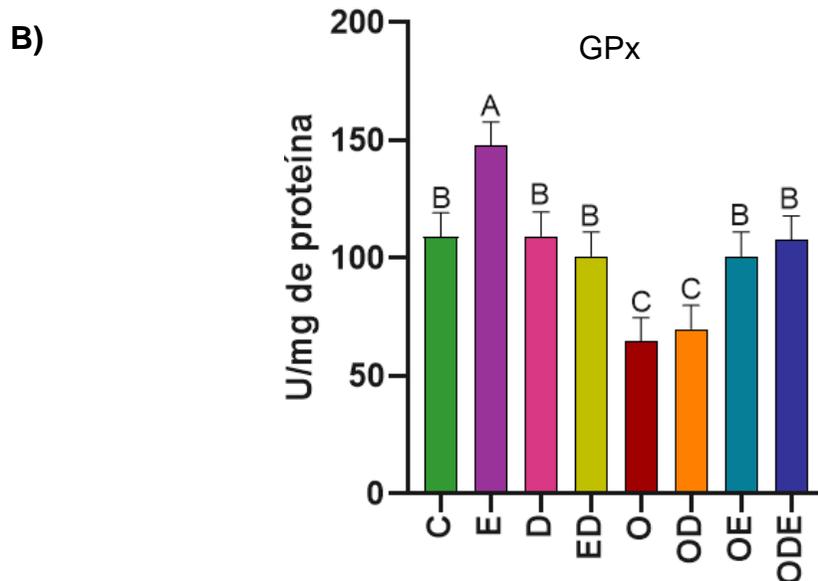
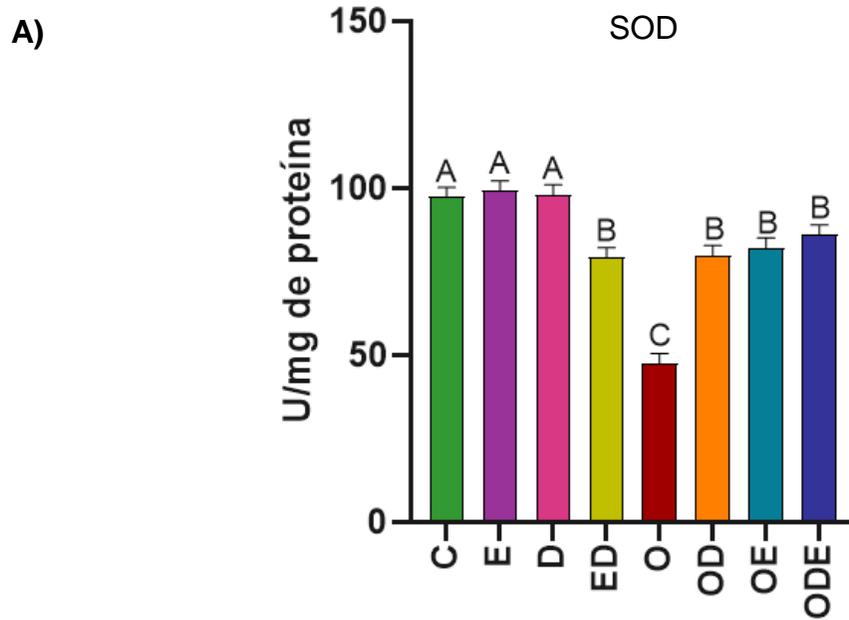
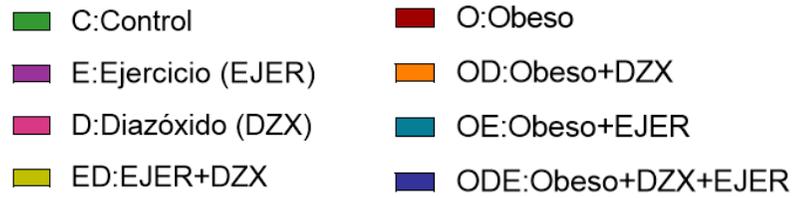


Figura 7.6. Efecto de la dieta alta en grasa, el diazóxido y el ejercicio en sobre la actividad enzimática antioxidante. A) SOD B) GPx de los diferentes tratamientos experimentales. Los valores se representan como la media \pm error estándar de $n=6$ (Letras diferentes indican diferencias significativas entre los diferentes grupos, $P < 0.05$, ANOVA, prueba post hoc de Tukey).

Los niveles de ERO no mostraron cambios estadísticamente significativos en los tratamientos controles (C, E, D y ED). Por el contrario, se incrementaron significativamente el grupo obeso, aumentando un 172 %, con respecto al grupo control. En ratas obesas, el diazóxido, el ejercicio o la combinación de ambos reducen significativamente los niveles de ERO un 82.35 % en los grupos OD y ODE y un 76.47 % en el grupo OE (Figura 7.7).

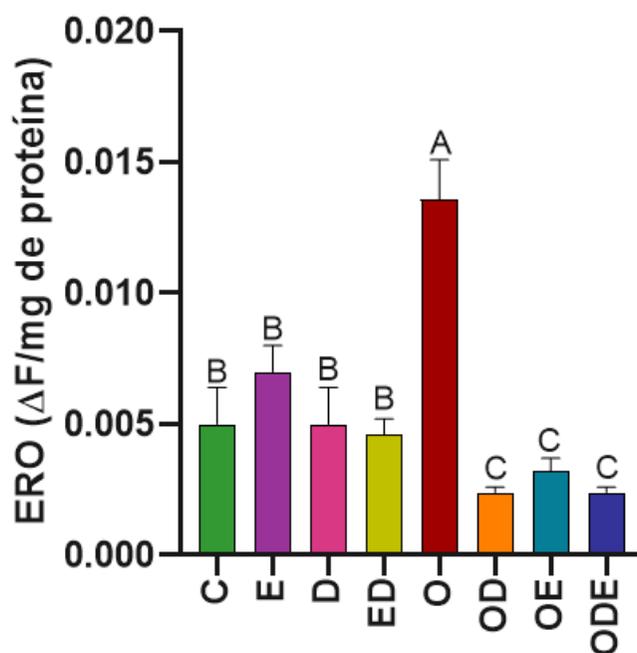


Figura 7.7. Efecto de la dieta alta en grasa, el diazóxido y el ejercicio en sobre la generación de especies reactivas de oxígeno. Especies reactivas de oxígeno de los diferentes tratamientos experimentales. Los valores se representan como la media \pm error estándar de $n=6$ (Letras diferentes indican diferencias significativas entre los diferentes grupos, $P < 0.05$, ANOVA, prueba post hoc de Tukey).

10. DISCUSIÓN

La obesidad es una condición caracterizada por una acumulación excesiva de tejido adiposo, la cual puede o no presentar alteraciones de acuerdo a la distribución o función metabólica del tejido adiposo (Rubino *et al.*, 2025). En modelos experimentales, esta condición puede inducirse mediante una alimentación alta en grasa, lográndose establecer un fenotipo obeso entre las 7 a 9 semanas (Zhang *et al.*, 2020). En este contexto, se considera que un aumento del peso corporal entre 10 % y 25 % con respecto al grupo control, corresponde a obesidad moderada u obesidad tipo 1, mientras que un incremento superior del 40 % del peso corporal, representa un modelo de obesidad grave u obesidad tipo 2 (Hariri *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2020).

Por otro lado, durante la progresión de la obesidad se producen alteraciones significativas en el perfil lipídico y los niveles de glucosa plasmática, aumentando significativamente los niveles de triacilglicéridos, colesterol total, c-LDL y c-VLDL y concentraciones más bajas de c-HDL (Chae *et al.*, 2016), esto debido a que el exceso de ácidos grasos libres adquiridos por una vía exógena, es decir, la alimentación, conducen a una mayor adsorción y almacenamiento en el hígado en forma de triacilglicéridos (Alcover *et al.*, 2025). La acumulación de triacilglicéridos hepáticos conlleva a una mayor sobreproducción y liberación de VLDL y con ello una limitada lipólisis. Además, la hipertrigliceridemia se asocia con la reducción de la expresión de lipoproteínas lipasas en tejidos como el músculo y el tejido adiposo, lo que compromete aún más la descomposición de las lipoproteínas (Alcover *et al.*, 2025).

Sin embargo, tratamientos como el ejercicio aeróbico reportan múltiples beneficios en la mejora de los niveles de lípidos y lipoproteínas (Akçakoyun, 2010), los cuales derivan dependiendo de la duración e intensidad del ejercicio (Doewes *et al.*, 2023). La demanda energética del ejercicio de intensidad moderada, se asocia principalmente a la activación del metabolismo lipídico a través de la lipólisis de los triacilglicéridos del tejido adiposo blanco. Además, durante el ejercicio físico, se secretan mioquinas como IL-6, IL-15, la miostatina y la irisina, las cuales participan en procesos de pardeamiento del tejido adiposo blanco a la generación

de tejido adiposo marrón, el cual contribuye a un mayor gasto energético y la generación de calor debido a su alto contenido mitocondrial y la expresión de proteínas desacoplantes como, UCP-1 (Alcover *et al.*, 2025). Aunado a esto, el entrenamiento físico reduce el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares debido a la disminución de los niveles séricos de triacilglicéridos, colesterol, c-LDL en modelos biológicos con obesidad. Finalmente, tratamientos farmacológicos como el diazóxido han reportado la disminución del peso corporal en tratamientos con obesidad inducida por una dieta alta en grasa (Gómez-Barroso *et al.*, 2020), asociado principalmente a la reducción de tejido adiposo debido a un incremento en la oxidación de lipídica e incremento en la tasa metabólica basal (Alemzadeh *et al.*, 2008) (figura 7.2). Además, se ha reportado que el incremento de la oxidación lipídica conlleva a modificaciones estructurales incrementando el porcentaje de músculo esquelético y mejorando la función del mismo (Alemzadeh *et al.*, 2008).

Por otro lado, la obesidad se asocia con cambios patológicos a nivel anatómico, fisiológico y metabólico. En el ámbito metabólico, las mitocondrias experimentan diversas alteraciones funcionales (Heinonen *et al.*, 2020; Cojocararu *et al.*, 2023). Con relación a las mitocondrias del músculo esquelético, la capacidad oxidativa puede reducirse hasta en un 35 % (Xia *et al.*, 2024; Passaro *et al.*, 2024). Esta disminución en la respiración mitocondrial se relaciona con una menor eficiencia de la fosforilación oxidativa (Wang *et al.*, 2021), lo que afecta el rendimiento energético de las mitocondrias en el músculo esquelético (Bakkman *et al.*, 2010).

En condiciones experimentales, la respiración mitocondrial se evalúa a través de distintos estados respiratorios que permiten analizar el acoplamiento funcional entre la oxidación de sustratos (Glutamato/Malato) y la fosforilación de ADP. En particular, el estado respiratorio 3, que representa la fase fosforilante inducida tras la adición de ADP, no se observaron diferencias significativas en la tasa de consumo de oxígeno entre el grupo obeso y los grupos con obesidad tratados con diazóxido, ejercicio físico moderado o la combinación de ambos tratamientos (Figura 7.3B). Sin embargo, esta ausencia de cambio podría atribuirse a una actividad limitada de la ATP sintasa en el grupo obeso, lo cual restringe la eficiencia del acoplamiento

entre la CTE y la síntesis de ATP (Brand *et al.*, 2011), y como resultado de ello se produce un incremento en la generación de ERO (Figura 7.7) (García-Berumen *et al.*, 2019).

Como consecuencia, el grupo con obesidad presentó un cociente respiratorio (CR) más bajo entre los tratamientos, lo que refleja un menor acoplamiento entre la respiración y la fosforilación. Por el contrario, los grupos con obesidad que llevaron a cabo un protocolo de ejercicio, la administración de diazóxido y la combinación de ambos tratamientos mostraron un CR estadísticamente mayor (Figura 7.3D) y niveles reducidos en la producción de ERO (Figura 7.7) con respecto al grupo obeso sin tratamientos, esto puede asociarse a que el diazóxido como tratamiento farmacológico a nivel mitocondrial ha reportado tener efecto protector sobre el estrés oxidativo, debido a que genera un ligero desacoplamiento que reduce la generación de ERO (Onukwufor *et al.*, 2016), mientras que el ejercicio de intensidad moderada se ha asociado a un incremento en la capacidad enzimática antioxidante mitocondrial, mediado por la activación de enzimas como la SOD y la GPx (Moghtadaei *et al.*, 2012), lo cual contribuye a un equilibrio en el sistema rédox y con ello un menor daño oxidativo. Además, la combinación entre ambas estrategias terapéuticas podría, por tanto, ejercer un efecto sinérgico mejorando el estado rédox mitocondrial y promoviendo una respiración más eficiente, aunque sin incrementar notablemente la tasa de consumo de oxígeno en el estado 3.

A nivel fisiológico, esto puede relacionarse con lo reportado en nuestro grupo de estudio, Gómez-Barroso y colaboradores en 2022, en donde mostraron que el ejercicio de intensidad moderada combinado con la administración de diazóxido en condiciones patológicas como la obesidad mejora la fuerza de contracción y reduce la fatiga. Esto puede asociarse a que las mitocondrias desempeñan un papel clave en la producción de ATP (Giacomello *et al.*, 2020), permitiendo la contracción muscular sostenida (Gómez-Barroso *et al.*, 2022). Además, en condiciones de obesidad, el ejercicio estimula la actividad de la CTE al favorecer la oxidación continua de los sustratos energéticos provenientes de la dieta, lo que mejora la respiración mitocondrial y aumenta el CR (Skovbro *et al.*, 2011). Asimismo, el diazóxido potencia la actividad de la ATP sintasa (Checchetto *et al.*, 2021),

favoreciendo el incremento de la fosforilación oxidativa durante la obesidad (Bertero *et al.*, 2022). Aunado a esto, como ya se mencionó con anterioridad, la implementación de ambos tratamientos reduce la producción de ERO, lo que tiene implicaciones en mejorar la función muscular (Gómez-Barroso *et al.*, 2020).

Es importante destacar que cualquier cambio en el CR se asocia con múltiples modificaciones en la fosforilación oxidativa (Brand *et al.*, 2011). El consumo de una dieta alta en grasa provoca que el complejo I presente una baja tasa de oxidación de NADH (García-Berumen *et al.*, 2019), lo cual explica su baja actividad durante la obesidad, asimismo, la actividad disminuida de los complejos III y IV se asocia a una disminución de la síntesis de proteínas relacionadas a su funcionamiento y de manera conjunta la disminución de la actividad de la CTE durante la obesidad (Figura 7.5) (Lee *et al.*, 2018). Esto a su vez, se correlaciona con la disminución de la actividad enzimática antioxidante (la SOD y la GPx) (Lee *et al.*, 2018) (figura 7.6) esto como resultado de la sobreproducción de ERO durante condiciones patológicas como lo es la presencia de obesidad (Emami *et al.*, 2016). No obstante, se ha reportado que el entrenamiento físico de intensidad moderada aumenta la eficiencia de la CTE, al incrementar la actividad de los complejos CI, CII, CIII y CIV, reduciendo la fuga de electrones y con ello la sobreproducción de ERO (Parry *et al.*, 2020), así como un incremento en la eficiencia de acoplamiento mitocondrial (Harper *et al.*, 2021). De igual manera, el ejercicio físico de intensidad moderada promueve la síntesis de agentes transcripcionales que favorecen la expresión de proteínas de los complejos CIII, CIV y CV contribuyendo significativamente al aumento de su actividad (Alizadeh *et al.*, 2022), y la biogénesis mitocondrial a través de agentes transcripcionales como el coactivador del receptor activado por el proliferador de perixosomas (PGC1- α) (Parry *et al.*, 2020). Por otro lado, la activación de los mitoK_{ATP} se asocia con un incremento en la activación de la CTE a través de herramientas farmacológicas específicas como el diazóxido (Montoya-Pérez *et al.*, 2010). El diazóxido ha reportado incrementar la actividad de la ATP sintasa y la reducción de ERO y con ello un incremento en la actividad enzimática antioxidante a nivel mitocondrial (Dzeja *et al.*, 2003, Checchetto *et al.*, 2021).

Finalmente, el hinchamiento de la matriz mitocondrial se relaciona con la

integridad estructural, el metabolismo y la función (Javadov *et al.*, 2018). Durante condiciones fisiopatológicas como la obesidad el hinchamiento es poco regulado debido a que la sobrecarga de Ca^{2+} y las altas concentraciones de ERO producidas en la CTE (figura 10) (Javadov *et al.*, 2018), lo que genera la apertura del PTP y con ello la pérdida del potencial de membrana, conduciendo a cambios en la función bioenergética y la integridad estructural de las mitocondrial (Schmitt *et al.*, 2023). Por otro lado, se ha reportado que el ejercicio físico promueve un aumento en las concentraciones de Ca^{2+} citosólico que conduce a una mayor captación dentro de la matriz mitocondrial (Ziolkowski *et al.*, 2013). Sin embargo, se ha documentado que el calcio de la matriz mitocondrial activa diversas deshidrogenasas implicadas en la generación de productos reductores como NADH y FADH favoreciendo la producción de energía (Denton *et al.*, 2009). Finalmente, la administración de diazóxido promueve ligeramente una expansión e hinchamiento de la matriz (Paggio *et al.*, 2019), Sin embargo, su volumen se restaura a través de la activación del antiportador K^+/H^+ , regulando de esta forma el volumen de matriz mitocondrial e inhibiendo la apertura de PTP (Bertero *et al.*, 2022).

En conjunto, los resultados obtenidos en esta investigación refuerzan la comprensión de que la obesidad no solo implica una acumulación excesiva de tejido adiposo, sino que también se asocia con alteraciones profundas en la estructura y función mitocondrial, especialmente en tejidos metabólicamente activos como el músculo esquelético. Estas disfunciones mitocondriales incluyen una menor eficiencia en la fosforilación oxidativa, incremento en la producción de ERO, disminución de la capacidad antioxidante, y alteraciones en el acoplamiento entre respiración y síntesis de ATP, todos los cuales contribuyen al deterioro metabólico característico del fenotipo obeso.

10. RESUMEN DE RESULTADOS

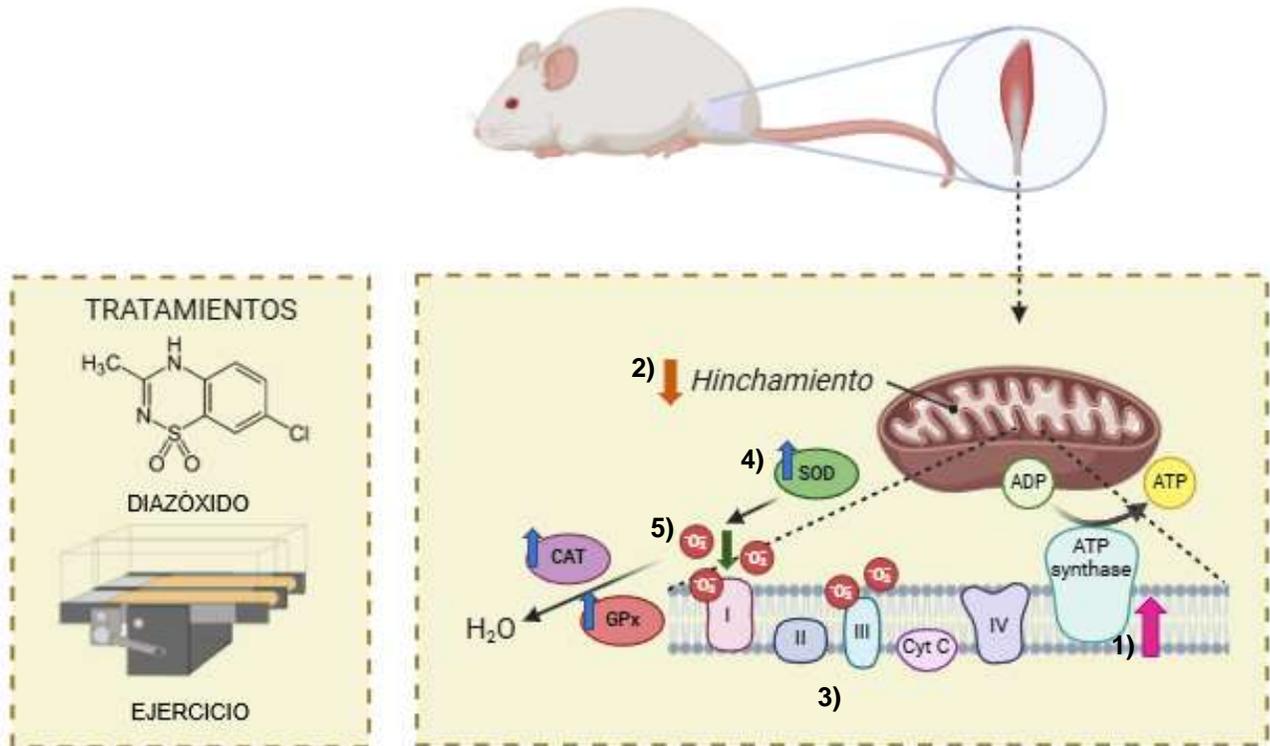


Figura 8. Resumen de resultados. En esta imagen se muestra como a través de la implementación de tratamientos como el diazóxido y el ejercicio la función mitocondrial mejora puesto que, 1) mejora la respiración mitocondrial, 2) se reduce el hinchamiento de la matriz mitocondrial 3) incrementa la actividad de los complejos de la cadena transportadora de electrones 4) aumenta la actividad enzimática antioxidante y finalmente 5) se reduce la producción de especies reactivas de oxígeno en condiciones patológicas como la obesidad inducida a través de una dieta alta en grasas.

11. CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que tanto el ejercicio físico de intensidad moderada como la administración de diazóxido, de forma independiente o combinada, ejercen efectos positivos sobre la función mitocondrial en musculo esquelético de ratas con obesidad. La combinación de ambos tratamientos (ODE) mostró un impacto favorable en los parámetros funcionales mitocondriales (el hinchamiento, la actividad de la CTE, la actividad enzimática antioxidante y la producción de ERO), lo que sugiere una mejora en la capacidad bioenergética de las mitocondrias.

12. PERSPECTIVAS

Con el fin de fortalecer la investigación sobre la disfunción mitocondrial del músculo esquelético durante la obesidad se recomienda:

1. Implementar técnicas como la determinación del potencial de membrana, para conocer si el diazóxido y el ejercicio contribuyen de manera significativa a restaurarlo durante la obesidad
2. Aislar mitocondrias de músculos rápidos y lentos para determinar la diferencia funcional, debido a que ambos músculos presentan un metabolismo distinto y pueda modificarse la actividad mitocondrial debido a la dieta y tipo de ejercicio implementados.
3. Implementar técnicas moleculares con la finalidad de determinar procesos de dinámica mitocondrial como fusión, fisión y mitofagia, mediante la evaluación de la expresión de genes y proteínas asociadas a dichos mecanismo. Esto permitirá identificar si existe un efecto positivo individual de cada tratamiento o si su combinación potencia la actividad de procesos de renovación y mantenimiento mitocondrial, contribuyendo así a la mejora de la función mitocondrial en condiciones de obesidad.
4. Realizar cortes histológicos y las tinciones adecuadas para determinar el contenido y área mitocondrial (mitotracker, TEM o inmunohistoquímica), con el fin de evaluar cambios en el tamaño, número y densidad mitocondrial en el tejido muscular. Esta información complementará los análisis moleculares al proporcionar evidencia estructural de los procesos de fusión (mitocondrias más grandes), fisión (mitocondrias fragmentadas o más pequeñas) y mitogafia (reducción del contenido mitocondrial), permitiendo una caracterización integral del impacto de los tratamientos en la dinámica mitocondrial bajo condiciones obesogénicas.

REFERENCIAS

- Akcakoyun, F. Changes in serum lipid profile following moderate exercise. *Afr J Pharm Pharmacol*, 2010; 4(11), 829-33.
- Alcover S, Ramos-Regalado L, Girón G, Muñoz-García N, Vilahur G. HDL-Cholesterol and Triglycerides Dynamics: Essential Players in Metabolic Syndrome. *Antioxidants (Basel)*. 2025 Apr 3;14(4):434
- Alemzadeh R, Karlstad MD, Tushaus K, Buchholz M. Diazoxide enhances basal metabolic rate and fat oxidation in obese Zucker rats. *Metabolism*. 2008 Nov;57(11):1597-607.
- Alizadeh Pahlavani H, Laher I, Knechtle B, Zouhal H. Exercise and mitochondrial mechanisms in patients with sarcopenia. *Front Physiol*. 2022 Dec 6;13:1040381.
- Ardehali H, O'Rourke B. Mitochondrial K(ATP) channels in cell survival and death. *J Mol Cell Cardiol*. 2005 Jul;39(1):7-16.
- Arnold PK, Finley LWS. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. *J Biol Chem*. 2023 Feb;299(2):102838.
- Barquera S., Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Rodríguez-Ramírez S, Monterrubio-Flores E, Trejo-Valdivia B, Campos-Nonato. *Obesidad en adultos, Salud pública de México*. 2024. 66(4), 414-424.
- Barquera S, Hernández-Barrera L, Trejo-Valdivia B, Shamah T, Campos-Nonato I, Rivera-Dommarco J. Obesidad en México, prevalencia y tendencias en adultos. *Ensanut 2018-19 [Obesity in Mexico, prevalence and trends in adults. Ensanut 2018-19.]*. *Salud Publica Mex*. 2020 Nov-Dec;62(6):682-692.

- Benjamin RJ, Schleh MW, Ahn C, Ludzki AC, Gillen JB, Varshney P, Van Pelt DW, Pitchford LM, Chenevert TL, Gioscia-Ryan RA, Howton SM, Rode T, Hummel SL, Burant CF, Little JP, Horowitz JF. Moderate-Intensity Exercise and High-Intensity Interval Training Affect Insulin Sensitivity Similarly in Obese Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8):e2941–59.
- Bertero E, Maack C. Rethinking Mitchell's Chemiosmotic Theory: Potassium Dominates Over Proton Flux to Drive Mitochondrial F_1F_0 -ATP Synthase. *Function (Oxf).* 2022 Mar 9;3(2):zqac012.
- Bischof JM, Wevrick R. Chronic diazoxide treatment decreases fat mass and improves endurance capacity in an obese mouse model of Prader-Willi syndrome. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):511-517.
- Brand MD, Nicholls DG. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. *Biochem J.* 2011 Apr 15;435(2):297-312.
- Bravo-Sánchez E, Peña-Montes D, Sánchez-Duarte S, Saavedra-Molina A, Sánchez-Duarte E, Montoya-Pérez R. Effects of Apocynin on Heart Muscle Oxidative Stress of Rats with Experimental Diabetes: Implications for Mitochondria. *Antioxidants (Basel).* 2021 Feb 24;10(3):335.
- Brooks SV, Guzman SD, Ruiz LP. Skeletal muscle structure, physiology, and function. *Handb Clin Neurol.* 2023;195:3-16.
- Brunet T. Cell contractility in early animal evolution. *Curr Biol.* 2023 Sep 25;33(18):R966-R985.
- Cade WT. The manifold role of the mitochondria in skeletal muscle insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018 Jul;21(4):267-272.

- Casuso RA, Al-Fazazi S, Hidalgo-Gutierrez A, López LC, Plaza-Díaz J, Rueda-Robles A, Huertas JR. Hydroxytyrosol influences exercise-induced mitochondrial respiratory complex assembly into supercomplexes in rats. *Free Radic Biol Med.* 2019 Apr;134:304-310.
- Chae HS, Kim YM, Bae JK, Sorchhann S, Yim S, Han L, Paik JH, Choi YH, Chin YW. Mangosteen Extract Attenuates the Metabolic Disorders of High-Fat-Fed Mice by Activating AMPK. *J Med Food.* 2016 Feb;19(2):148-54.
- Chance B, Im J, Nioka S, Kushmerick M. Skeletal muscle energetics with PNMR: personal views and historic perspectives. *NMR Biomed.* 2006 Nov;19(7):904-26.
- Checchetto V, Leanza L, De Stefani D, Rizzuto R, Gulbins E, Szabo I. Mitochondrial K⁺ channels and their implications for disease mechanisms. *Pharmacol Ther.* 2021 Nov;227:107874.
- Chen TH, Koh KY, Lin KM, Chou CK. Mitochondrial Dysfunction as an Underlying Cause of Skeletal Muscle Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 26;23(21):12926.
- Cojocaru KA, Luchian I, Goriuc A, Antoci LM, Ciobanu CG, Popescu R, Vlad CE, Blaj M, Foia LG. Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Therapeutic Strategies in Diabetes, Obesity, and Cardiovascular Dis. *Antioxidants (Basel).* 2023 Mar 7;12(3):658.
- Das M, Saucedo C, Webster NJG. Mitochondrial Dysfunction in Obesity and Reproduction. *Endocrinology.* 2021 Jan 1;162(1):bqaa158.
- De Fano M, Bartolini D, Tortoioli C, Vermigli C, Malara M, Galli F, Murdolo G. Adipose Tissue Plasticity in Response to Pathophysiological Cues: A

Connecting Link between Obesity and Its Associated Comorbidities. *Int J Mol Sci.* 2022 May 14;23(10):5511.

Denton RM. Regulation of mitochondrial dehydrogenases by calcium ions. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Nov;1787(11):1309-16.

Di Marco G, Gherardi G, De Mario A, Piazza I, Baraldo M, Mattarei A, Blaauw B, Rizzuto R, De Stefani D, Mammucari C. The mitochondrial ATP-dependent potassium channel (mitoK_{ATP}) controls skeletal muscle structure and function. *Cell Death Dis.* 2024 Jan 17;15(1):58.

Doewes RI, Gharibian G, Zadeh FA, Zaman BA, Vahdat S, Akhavan-Sigari R. An Updated Systematic Review on the Effects of Aerobic Exercise on Human Blood Lipid Profile. *Curr Probl Cardiol.* 2023 May;48(5):101108.

Dzeja PP, Bast P, Ozcan C, Valverde A, Holmuhamedov EL, Van Wylen DG, Terzic A. Targeting nucleotide-requiring enzymes: implications for diazoxide-induced cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Apr;284(4):H1048-56.

Emami SR, Jafari M, Haghshenas R, Ravasi A. Impact of eight weeks endurance training on biochemical parameters and obesity-induced oxidative stress in high fat diet-fed rats. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2016 Mar 31;20(1):29-35.

Feng LT, Chen ZN, Bian H. Skeletal muscle: molecular structure, myogenesis, biological functions, and diseases. *MedComm (2020).* 2024 Jul 10;5(7):e649.

Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcif Tissue Int.* 2015 Mar;96(3):183-95.

García-Berumen CI, Ortiz-Avila O, Vargas-Vargas MA, Del Rosario-Tamayo BA,

Guajardo-López C, Saavedra-Molina A, Rodríguez-Orozco AR, Cortés-Rojo C. The severity of rat liver injury by fructose and high fat depends on the degree of respiratory dysfunction and oxidative stress induced in mitochondria. *Lipids Health Dis.* 2019 Mar 30;18(1):78.

García-Berumen CI, Vargas-Vargas MA, Ortiz-Avila O, Piña-Zentella RM, Ramos-Gómez M, Figueroa-García MDC, Mejía-Zepeda R, Rodríguez-Orozco AR, Saavedra-Molina A, Cortés-Rojo C. Avocado oil alleviates non-alcoholic fatty liver disease by improving mitochondrial function, oxidative stress and inflammation in rats fed a high fat-High fructose diet. *Front Pharmacol.* 2022 Dec 19;13:1089130.

García, M. C., Hernández, A., & Sánchez, J. A. (2009). Role of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels on fatigue in mouse muscle fibers. *Biochemical and biophysical research communications*, 385(1), 28-32.

Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020 Apr;21(4):204-224.

Gómez-Barroso M, Moreno-Calderón KM, Sánchez-Duarte E, Cortés-Rojo C, Saavedra-Molina A, Rodríguez-Orozco AR, Montoya-Pérez R. Diazoxide and Exercise Enhance Muscle Contraction during Obesity by Decreasing ROS Levels, Lipid Peroxidation, and Improving Glutathione Redox Status. *Antioxidants (Basel).* 2020 Dec 4;9(12):1232.

Gómez-Barroso M, Vargas-Vargas MA, Peña-Montes DJ, Cortés-Rojo C, Saavedra-Molina A, Sánchez-Duarte E, Rodríguez-Orozco AR, Montoya-Pérez R. Comparative Effect of Three Different Exercise Intensities in Combination with Diazoxide on Contraction Capacity and Oxidative Stress of Skeletal Muscle in Obese Rats. *Biology (Basel).* 2022 Sep 17;11(9):1367.

- Gouju J, Legeay S. Pharmacokinetics of obese adults: Not only an increase in weight. *Biomed Pharmacother.* 2023 Oct;166:115281.
- Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab.* 2020 Sep;2(9):817-828.
- Harper C., Gopalan V., Goh J. (2021). Exercise rescues mitochondrial coupling in aged skeletal muscle: A comparison of different modalities in preventing sarcopenia. *J. Transl. Med.* 19 (1), 71–17.
- Heinonen S, Jokinen R, Rissanen A, Pietiläinen KH. White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obes Rev.* 2020 Feb;21(2):e12958.
- Heo JW, No MH, Park DH, Kang JH, Seo DY, Han J, Neuffer PD, Kwak HB. Effects of exercise on obesity-induced mitochondrial dysfunction in skeletal muscle. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2017 Nov;21(6):567-577.
- Heo JW, Yoo SZ, No MH, Park DH, Kang JH, Kim TW, Kim CJ, Seo DY, Han J, Yoon JH, Jung SJ, Kwak HB. Exercise Training Attenuates Obesity-Induced Skeletal Muscle Remodeling and Mitochondria-Mediated Apoptosis in the Skeletal Muscle. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Oct 19;15(10):2301.
- Hernansanz-Agustín P, Enríquez JA. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria. *Antioxidants (Basel).* 2021 Mar 9;10(3):415.
- Hoh JFY. Developmental, physiologic and phylogenetic perspectives on the expression and regulation of myosin heavy chains in mammalian skeletal muscles. *J Comp Physiol B.* 2023 Aug;193(4):355-382.
- Horita S, Ono T, Gonzalez-Resines S, Ono Y, Yamachi M, Zhao S, Domene C,

- Maejima Y, Shimomura K. Structure based analysis of K_{ATP} channel with a DEND syndrome mutation in murine skeletal muscle. *Sci Rep*. 2021 Mar 23;11(1):6668.
- Javadov S, Chapa-Dubocq X, Makarov V. Different approaches to modeling analysis of mitochondrial swelling. *Mitochondrion*. 2018 Jan;38:58-70.
- Khaleghi, A. A., Salari, N., Darvishi, N., Bokaei, S., Jafari, S., Hemmati, M., & Mohammadi, M (2025). Global prevalence of obesity in the older adults: A meta-analysis. *Public health in practice (Oxford, England)*, 9, 100585.
- Latchman HK, Wette SG, Ellul DJ, Murphy RM, Frankenberg NT. Fiber Type Identification of Human Skeletal Muscle. *J Vis Exp*. 2023 Sep 22;(199).
- Leduc-Gaudet JP, Hussain SNA, Barreiro E, Gouspillou G. Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Skeletal Muscle Health and Aging. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 30;22(15):8179.
- Lee K, Haddad A, Osme A, Kim C, Borzou A, Ilchenko S, Allende D, Dasarathy S, McCullough A, Sadygov RG, Kasumov T. Hepatic Mitochondrial Defects in a Nonalcoholic Fatty Liver Disease Mouse Model Are Associated with Increased Degradation of Oxidative Phosphorylation Subunits. *Mol Cell Proteomics*. 2018 Dec;17(12):2371-2386.
- Li A, Yi J, Li X, Dong L, Ostrow LW, Ma J, Zhou J. Deficient Sarcolemma Repair in ALS: A Novel Mechanism with Therapeutic Potential. *Cells*. 2022 Oct 17;11(20):3263.
- Li H, Kim H, Zhang C, Zeng S, Chen Q, Jia L, Wang J, Peng X, Yoon J. 2022. Mitochondria-targeted smart AIEgens: Imaging and therapeutics. *Coordination Chem Rev*, 473, 214818.

- Li J, Wu H, Liu Y, Yang L. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. *Exp Anim.* 2020 Aug 5;69(3):326-335.
- López-Cervantes SP, Sánchez NS, Calahorra M, Mena-Montes B, Pedraza-Vázquez G, Hernández-Álvarez D, Esparza-Perusquía M, Peña A, López-Díazguerrero NE, Alarcón-Aguilar A, Luna-López A, Flores-Herrera Ó, Königsberg M. Moderate exercise combined with metformin-treatment improves mitochondrial bioenergetics of the quadriceps muscle of old female Wistar rats. *Arch Gerontol Geriatr.* 2022 Sep-Oct;102:104717.
- Malafaia AB, Nassif PA, Ribas CA, Ariede BL, Sue KN, Cruz MA. Obesity induction with high fat sucrose in rats. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26 Suppl 1:17-21. English, Portuguese.
- Manoj KM, Soman V, David Jacob V, Parashar A, Gideon DA, Kumar M, Manekkathodi A, Ramasamy S, Pakshirajan K, Bazhin NM. Chemiosmotic and murburn explanations for aerobic respiration: Predictive capabilities, structure-function correlations and chemico-physical logic. *Arch Biochem Biophys.* 2019 Nov 15;676:108128.
- Manoj KM. Aerobic Respiration: Criticism of the Proton-centric Explanation Involving Rotary Adenosine Triphosphate Synthesis, Chemiosmosis Principle, Proton Pumps and Electron Transport Chain. *Biochem Insights.* 2018 Dec 25;11:1178626418818442.
- Martins ALL, Giorno LP, Santos AR Jr. Tissue Engineering Applied to Skeletal Muscle: Strategies and Perspectives. *Bioengineering (Basel).* 2022 Nov 30;9(12):744.

Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, Cabrera-Fuentes HA, Cruz MM, Pérez Santiago AD, Alpuche JJ, Zenteno E, Ruíz HM, Cruz RM, Jeronimo JH, Perez-Campos E. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020 Jan;151(1):11-21.

Mitome N, Kubo S, Ohta S, Takashima H, Shigefuji Y, Niina T, Takada S. Cooperation among *c*-subunits of F_0F_1 -ATP synthase in rotation-coupled proton translocation. *Elife.* 2022 Feb 2;11:e69096.

Moghtadaei M, Habibey R, Ajami M, Soleimani M, Ebrahimi SA, Pazoki-Toroudi H. Skeletal muscle post-conditioning by diazoxide, anti-oxidative and anti-apoptotic mechanisms. *Mol Biol Rep.* 2012 Dec;39(12):11093-103.

Montoya-Pérez R, Saavedra-Molina A, Trujillo X, Huerta M, Andrade F, Sánchez-Pastor E, Ortiz M. Inhibition of oxygen consumption in skeletal muscle-derived mitochondria by pinacidil, diazoxide, and glibenclamide, but not by 5-hydroxydecanoate. *J Bioenerg Biomembr.* 2010 Feb;42(1):21-7.

Morelli AM, Ravera S, Calzia D, Panfoli I. An update of the chemiosmotic theory as suggested by possible proton currents inside the coupling membrane. *Open Biol.* 2019 Apr 26;9(4):180221.

Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2020 Jan;12(1):e1462.

Nakamoto RK, Baylis Scanlon JA, Al-Shawi MK. The rotary mechanism of the ATP synthase. *Arch Biochem Biophys.* 2008 Aug 1;476(1):43-50.

Nishi H, Higashihara T, Inagi R. Lipotoxicity in Kidney, Heart, and Skeletal Muscle

Dysfunction. *Nutrients*. 2019 Jul 20;11(7):1664.

Onukwufor JO, Stevens D, Kamunde C. Bioenergetic and volume regulatory effects of mitoKATP channel modulators protect against hypoxia-reoxygenation-induced mitochondrial dysfunction. *J Exp Biol*. 2016 Sep 1;219(Pt 17):2743-51.

Paggio A, Checchetto V, Campo A, Menabò R, Di Marco G, Di Lisa F, Szabo I, Rizzuto R, De Stefani D. Identification of an ATP-sensitive potassium channel in mitochondria. *Nature*. 2019 Aug;572(7771):609-613.

Parry H. A., Roberts M. D., Kavazis A. N. (2020). Human skeletal muscle mitochondrial adaptations following resistance exercise training. *Int. J. Sports Med*. 41 (06), 349–359.

Passaro A, Sanz JM, Naumovski N, Sergi D. 2024. The complex interplay between oxinflammation, mitochondrial dysfunction and lipotoxicity: focus on their role in the pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance and modulation by dietary fatty acids. *Ad Redox R*.2024; 100100.

Patton BL, Zhu P, ElSheikh A, Driggers CM, Shyng SL. Dynamic duo: Kir6 and SUR in K_{ATP} channel structure and function. *Channels (Austin)*. 2024 Dec;18(1):2327708.

Perdomo CM, Cohen RV, Sumithran P, Clément K, Frühbeck G, Terapias médicas, de dispositivos y quirúrgicas contemporáneas para la obesidad en adultos. *Lancet (Londres, Inglaterra)*, 2023. 401(10382), 1116–1130.

Plotkin DL, Roberts MD, Haun CT, Schoenfeld BJ. Muscle Fiber Type Transitions with Exercise Training: Shifting Perspectives. *Sports (Basel)*. 2021 Sep 10;9(9):127.

- Protasoni M, Zeviani M. Mitochondrial Structure and Bioenergetics in Normal and Disease Conditions. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 8;22(2):586.
- Rossmann MP, Dubois SM, Agarwal S, Zon LI. Mitochondrial function in development and disease. *Dis Model Mech.* 2021 Jun 1;14(6):dmm048912.
- Rubino, F., Cummings, D. E., Eckel, R. H., Cohen, R. V., Wilding J. P. H., Brown, W. A., Stanford, F. C., Batterham, R. L., Farooqi, I. S., Farpour-Lambert, N. J., le Roux, C. W., Sattar, N., Baur, L. A., Morrison, K. M., Misra, A., Kadowaki, T., Tham, K. W., Sumithran, P., Garvey, W. T., Kirwan, J. P., ... Mingrone, G. (2025). Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 13(3), 221-262.
- Sánchez-Vásquez, L., González-Halphen, D. 2017. Topología y función de las subunidades intrínsecas de la membrana de las F₁FO-ATP sintasa mitocondriales. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 20(2), 29-47.
- Sawano S, Mizunoya W. History and development of staining methods for skeletal muscle fiber types. *Histol Histopathol.* 2022 Jun;37(6):493-503.
- Schmitt LO, Gaspar JM. Obesity-Induced Brain Neuroinflammatory and Mitochondrial Changes. *Metabolites.* 2023 Jan 5;13(1):86.
- Skovbro M, Boushel R, Hansen CN, Helge JW, Dela F. High-fat feeding inhibits exercise-induced increase in mitochondrial respiratory flux in skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985).* 2011 Jun;110(6):1607-14.
- Sweeney HL, Hammers DW. Muscle Contraction. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Feb 1;10(2):a023200.

- Szabo I, Szewczyk A. Mitochondrial Ion Channels. *Annu Rev Biophys.* 2023 May 9;52:229-254.
- Trovato FM, Imbesi R, Conway N, Castrogiovanni P. Morphological and functional aspects of human skeletal muscle. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2016, 1, 289–302.
- Umek N, Horvat S, Cvetko E. Skeletal muscle and fiber type-specific intramyocellular lipid accumulation in obese mice. *Bosn J Basic Med Sci.* 2021 Dec 1;21(6):730-738.
- Vercellino I, Sazanov LA. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 Feb;23(2):141-161.
- Walker JE. The ATP synthase: the understood, the uncertain and the unknown. *Biochem Soc Trans.* 2013 Feb 1;41(1):1-16.
- Wang G, Liem DA, Vondriska TM, Honda HM, Korge P, Pantaleon DM, Qiao X, Wang Y, Weiss JN, Ping P. Nitric oxide donors protect murine myocardium against infarction via modulation of mitochondrial permeability transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Mar;288(3):H1290-5.
- Wang SH, Zhu XL, Wang F, Chen SX, Chen ZT, Qiu Q, Liu WH, Wu MX, Deng BQ, Xie Y, Mai JT, Yang Y, Wang JF, Zhang HF, Chen YX. LncRNA H19 governs mitophagy and restores mitochondrial respiration in the heart through Pink1/Parkin signaling during obesity. *Cell Death Dis.* 2021 May 28;12(6):557.
- Weishaar KK. *Striated and Smooth Muscle Contractile Kinetics in Health and Disease.* The Ohio State University. 2022.

Xia W, Veeragandham P, Cao Y, Xu Y, Rhyne TE, Qian J, Hung CW, Zhao P, Jones Y, Gao H, Liddle C, Yu RT, Downes M, Evans RM, Rydén M, Wabitsch M, Wang Z, Hakozaki H, Schöneberg J, Reilly SM, Huang J, Saltiel AR. Obesity causes mitochondrial fragmentation and dysfunction in white adipocytes due to RalA activation. *Nat Metab.* 2024 Feb;6(2):273-289.

Yan Z, Okutsu M, Akhtar YN, Lira VA. Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2011 Jan;110(1):264-74.

Yang HQ, Che S, Huo J, Yang Q. 2024. ATP-Sensitive Potassium Channel. *intechopen.com* DOI: 10.5772/intechopen.1006334

Yin L, Li N, Jia W, Wang N, Liang M, Yang X, Du G. Skeletal muscle atrophy: From mechanisms to treatments. *Pharmacol Res.* 2021 Oct;172:105807.

Zhang XY, Guo CC, Yu YX, Xie L, Chang CQ. [Establishment of high-fat diet-induced obesity and insulin resistance model in rats]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020 Jun 18;52(3):557-563. Chinese.

Ziolkowski W, Vadhana M S D, Kaczor JJ, Olek RA, Flis DJ, Halon M, Wozniak M, Fedeli D, Carloni M, Antosiewicz J, Gabbianelli R. Exercise-induced heart mitochondrial cholesterol depletion influences the inhibition of mitochondrial swelling. *Exp Physiol.* 2013 Oct;98(10):1457-68.

Jessica Ortega Pérez

Efecto del diazóxido y el ejercicio de intensidad moderada sobre la función de mitocondrias aisladas

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:466031908

Fecha de entrega

10 jun 2025, 11:56 a.m. GMT-6

Fecha de descarga

10 jun 2025, 12:33 p.m. GMT-6

Nombre de archivo

Efecto del diazóxido y el ejercicio de intensidad moderada sobre la función de mitocondrias aisla....pdf

Tamaño de archivo

1.8 MB

79 Páginas

16.531 Palabras

88.066 Caracteres

34% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Fuentes principales

- 33%  Fuentes de Internet
- 23%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Texto oculto**
27 caracteres sospechosos en N.º de página
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



A quien corresponda,

Por este medio, quien abajo firma, bajo protesta de decir verdad, declara lo siguiente:

- Que presenta para revisión de originalidad el manuscrito cuyos detalles se especifican abajo.
- Que todas las fuentes consultadas para la elaboración del manuscrito están debidamente identificadas dentro del cuerpo del texto, e incluidas en la lista de referencias.
- Que, en caso de haber usado un sistema de inteligencia artificial, en cualquier etapa del desarrollo de su trabajo, lo ha especificado en la tabla que se encuentra en este documento.
- Que conoce la normativa de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en particular los Incisos IX y XII del artículo 85, y los artículos 88 y 101 del Estatuto Universitario de la UMSNH, además del transitorio tercero del Reglamento General para los Estudios de Posgrado de la UMSNH.

Datos del manuscrito que se presenta a revisión		
Programa educativo	Maestría en Biología Experimental	
Título del trabajo	Efecto del diazóxido y el ejercicio de intensidad moderada sobre la función de mitocondrias aisladas de músculo esquelético durante la obesidad	
	Nombre	Correo electrónico
Autor/es	Jessica Ortega Pérez	157784d@umich.mx
Director	Rocío del Carmen Montoya Pérez	rocio.montoya@umich.mx
Codirector	Elizabeth Sánchez Duarte	elizabeth.sanche:
Coordinador del programa	Mauro Martínez Pacheco	mauro.martinez.pacheco@umich.mx

Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Asistencia en la redacción	No	

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Traducción al español	No	
Traducción a otra lengua	No	
Revisión y corrección de estilo	No	
Análisis de datos	No	
Búsqueda y organización de información	No	
Formateo de las referencias bibliográficas	No	
Generación de contenido multimedia	No	
Otro	No	

Datos del solicitante	
Nombre y firma	Jessica Ortega Pérez <i>Jessica Ortega Pérez</i>
Lugar y fecha	Morelia, Michoacán. 10 de junio de 2025