



Universidad
del Atlántico

CÓDIGO: FOR-DO-109

VERSIÓN: 0

FECHA: 03/06/2020

**AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL, Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DEL
TEXTO COMPLETO**

Puerto Colombia, 18 de octubre de 2024

Señores

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

Universidad del Atlántico

Puerto Colombia

Asunto: Autorización Trabajo de Grado

Cordial saludo,

Yo, **STEFFY DEL CARMEN SAAVEDRA CASTRO**, identificado(a) con **C.C. No. 1007116477** de **SOLEDAD**, autor(a) del trabajo de grado titulado **ROL DE LA METFORMINA EN LA FIBROSIS CARDÍACA A TRAVÉS DE LA REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL** presentado y aprobado en el año **2024** como requisito para optar al título Profesional de **QUÍMICO FARMACÉUTICO**; autorizo al Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico para que, con fines académicos, la producción académica, literaria, intelectual de la Universidad del Atlántico sea divulgada a nivel nacional e internacional a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios del Departamento de Bibliotecas de la Universidad del Atlántico pueden consultar el contenido de este trabajo de grado en la página Web institucional, en el Repositorio Digital y en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad del Atlántico.
- Permitir consulta, reproducción y citación a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato CD-ROM o digital desde Internet, Intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer.

Esto de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Atentamente,

Firma

STEFFY DEL CARMEN SAAVEDRA CASTRO

C.C. No. 1007116477 de SOLEDAD

DECLARACIÓN DE AUSENCIA DE PLAGIO EN TRABAJO ACADÉMICO PARA GRADO


Este documento debe ser diligenciado de manera clara y completa, sin tachaduras o enmendaduras y las firmas consignadas deben corresponder al (los) autor (es) identificado en el mismo.

Puerto Colombia, **18 de octubre de 2024**

Una vez obtenido el visto bueno del director del trabajo y los evaluadores, presento al **Departamento de Bibliotecas** el resultado académico de mi formación profesional o posgradual. Asimismo, declaro y entiendo lo siguiente:

- El trabajo académico es original y se realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros, en consecuencia, la obra es de mi exclusiva autoría y detento la titularidad sobre la misma.
- Asumo total responsabilidad por el contenido del trabajo académico.
- Eximo a la Universidad del Atlántico, quien actúa como un tercero de buena fe, contra cualquier daño o perjuicio originado en la reclamación de los derechos de este documento, por parte de terceros.
- Las fuentes citadas han sido debidamente referenciadas en el mismo.
- El (los) autor (es) declara (n) que conoce (n) lo consignado en el trabajo académico debido a que contribuyeron en su elaboración y aprobaron esta versión adjunta.

Título del trabajo académico:	ROL DE LA METFORMINA EN LA FIBROSIS CARDÍACA A TRAVÉS DE LA REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL
Programa académico:	FARMACIA

Firma de Autor 1:							
Nombres y Apellidos:	STEFFY DEL CARMEN SAAVEDRA CASTRO						
Documento de Identificación:	CC	X	CE		PA	Número:	1007116477
Nacionalidad:	COLOMBIANA			Lugar de residencia:	SOLEDAD		
Dirección de residencia:							
Teléfono:				Celular:			



FORMULARIO DESCRIPTIVO DEL TRABAJO DE GRADO

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO DE GRADO	ROL DE LA METFORMINA EN LA FIBROSIS CARDÍACA A TRAVÉS DE LA REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL
AUTOR(A) (ES)	STEFFY DEL CARMEN SAAVEDRA CASTRO.
DIRECTOR (A)	SAMIR JOSÉ BOLÍVAR GONZÁLEZ.
CO-DIRECTOR (A)	N/A
JURADOS	GUILLERMO SARMIENTO VILLA JOEL LLANES BELTRÁN
TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE	QUÍMICO FARMACÉUTICO
PROGRAMA	FARMACIA
PREGRADO / POSTGRADO	PREGRADO
FACULTAD	QUÍMICA Y FARMACIA
SEDE INSTITUCIONAL	SEDE NORTE
AÑO DE PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO	2024
NÚMERO DE PÁGINAS	84
TIPO DE ILUSTRACIONES	DESCRIBIR TIPO DE ILUSTRACIONES: Tablas, gráficos y diagramas.
MATERIAL ANEXO (VIDEO, AUDIO, MULTIMEDIA O PRODUCCIÓN ELECTRÓNICA)	No Aplica
PREMIO O RECONOCIMIENTO	No Aplica

**ROL DE LA METFORMINA EN LA FIBROSIS CARDÍACA A TRAVÉS DE LA
REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL**

STEFFY DEL CARMEN SAAVEDRA CASTRO

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
FARMACIA
BARRANQUILLA – ATLÁNTICO
2024**

**ROL DE LA METFORMINA EN LA FIBROSIS CARDÍACA A TRAVÉS DE LA
REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL**

STEFFY DEL CARMEN SAAVEDRA CASTRO

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

DIRECTOR:

SAMIR JOSÉ BOLÍVAR GONZÁLEZ

**Q.F., MSc. En Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial, PhD en
Farmacología**

**UNIVERSIDAD DEL ATLÁNTICO
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
FARMACIA
BARRANQUILLA – ATLÁNTICO
2024**

PÁGINA DE APROBACIÓN

El trabajo de grado titulado: ROL DE LA METFORMINA EN LA FIBROSIS CARDÍACA A TRAVÉS DE LA REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL, presentado por STEFFY DEL CARMEN SAAVEDRA CASTRO en cumplimiento del requisito para optar al título de Químico Farmacéutico, fue aprobado por el director el día

Samir Bolívar González

Químico Farmacéutico

NOTA DE ACEPTACIÓN

.

.

.

Jurado

Jurado

Barranquilla, _____ de _____ del
2024

Barranquilla, 14 de septiembre de 2024

Dedico este título a mi abuelo MIGUEL EMILIO CASTRO DE LA HOZ por siempre expresarme que era su orgullo y hoy quiero hacerle honor a ello, este logro es para ti abuelito, quiero hacerte sentir orgulloso una vez más, aunque ya no te pueda abrazar tu recuerdo siempre permanecerá en mí.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primeramente a Dios por permitirme culminar mi carrera y por todas las bendiciones que me ha brindado, a mi mamá, papá, abuela, hermana y novio por su apoyo incondicional, amor, esfuerzo y fortaleza, por siempre estar para mí y ayudarme cuándo lo he necesitado y a mi profesor Samir por su paciencia, apoyo y entrega durante todo este tiempo.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	21
ABSTRACT.....	22
INTRODUCCIÓN.....	23
1. METODOLOGÍA.....	27
1.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	27
1.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN. Error! Bookmark not defined.	
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	30
2.1. BÚSQUEDA LITERARIA.....	30
2.2. CLASIFICACIÓN DE LA REVISTA POR CUARTILES.....	30
2.3. ÍNDICE H Y OTRAS CONSIDERACIONES.....	32
3. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA.....	34
3.1. CAPÍTULO 1: CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DE LA REGULACIÓN MITOCONDRIAL EN EL CORAZÓN Y FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBROSIS CARDIACA.....	34
3.1.1. Función y regulación normal de las mitocondrias.....	35
3.1.2. Alteraciones mitocondriales en enfermedades cardiovasculares.....	43
3.1.3. Definición y causas de la fibrosis cardiaca.....	44
3.1.4. Procesos celulares y moleculares en la fibrosis cardiaca.....	45
3.1.5. Fibrosis cardiaca y disfunción mitocondrial.....	46
3.2. CAPÍTULO 2: METFORMINA (MET) EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV).....	47
3.2.1. Mecanismo de acción de la MET.....	47
3.2.2. Farmacocinética de la MET.....	48
3.2.3. MET y su impacto en las ECV.....	49
3.2.4. Mecanismos cardiovasculares de la MET.....	56
3.3. CAPÍTULO 3: EFECTOS ANTIFIBRÓTICOS DE LA METFORMINA A NIVEL CARDIACO A TRAVÉS DE LA REGULACIÓN MITOCONDRIAL.....	60
3.3.1. Impacto de la metformina en la función mitocondrial a nivel general.....	60
3.3.2. Impacto de la metformina en la función mitocondrial a nivel cardíaco.....	63
3.3.3. Estudios preclínicos y modelos experimentales sobre la metformina, fibrosis cardíaca y función mitocondrial.....	67
4. CONCLUSIÓN.....	72
5. BIBLIOGRAFÍA.....	74

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfico 1. Número de artículos seleccionados en cada base de datos.....	30
Gráfico 2. Factor de Impacto por cada revista seleccionada.....	31
Gráfico 3. Clasificación de las revistas consultadas de acuerdo a su cuartil.....	31
Gráfico 4. Índice de Hirsch de los autores principales de los artículos seleccionados.....	32
Gráfico 5. Índice SJR por cada revista seleccionada.	33
Gráfico 6. Países de publicación de los diferentes artículos seleccionados en esta monografía por año de publicación.	33

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de la metodología aplicada para cada uno de los artículos seleccionados.....	29
--	----

GLOSARIO

ACIDOSIS LÁCTICA: Es el resultado de la secreción intensiva de lactato y protones en presencia de glucosa por parte de las células que muestran el efecto Warburg, una anomalía característica de las células proliferativas y, en particular, de las células cancerosas (1).

ANGIOGRAFIA CORONARIA: Es la técnica de referencia, aunque invasiva, para la evaluación de la presencia, extensión y gravedad de la enfermedad de las arterias coronarias, y para la toma de decisiones sobre el tratamiento de revascularización junto con la evaluación fisiológica de la isquemia miocárdica (2).

APOPTOSIS: Es un proceso esencial que conduce a la eliminación de las células dañadas sin afectar a las células normales, después de un daño en el ADN o durante el desarrollo (3).

ARRITMOGENESIS AURICULAR: Las interacciones en la distribución anormal del tejido fibrótico, las modulaciones en el acoplamiento eléctrico, las interacciones paracrinas e interacciones biomecánicas-eléctricas entre fibroblastos y cardiomiocitos pueden dar lugar a arritmogénesis auricular (4).

AUTOFAGIA: Es un sistema de degradación intracelular para reciclar orgánulos dañados y eliminar proteínas agregadas a través de los lisosomas, es un proceso esencial que mantiene la homeostasis celular (5).

AUTOFAGOSOSOMAS: Son vesículas intracelulares de doble membrana que degradan agregados de proteínas, orgánulos intracelulares y otros componentes celulares (6).

BIOGENESIS MITOCONDRIAL: Se trata de una vía de autorrenovación, mediante la cual se generan nuevas mitocondrias a partir de las ya existentes (7).

CALCIO MITOCONDRIAL: La absorción y extrusión de calcio de la matriz mitocondrial es un proceso biológico fundamental que tiene efectos críticos sobre el metabolismo, la señalización y la supervivencia celular (8).

CARDIOTOXICIDAD: Es un efecto adverso que daña el corazón o su funcionamiento normal debido a la exposición a ciertas sustancias, medicamentos o terapias (9).

DESPOLARIZACIÓN DE LA MEMBRANA: Es un cambio en el potencial eléctrico a través de la membrana plasmática de una célula, en el que el interior de la célula se vuelve menos negativo o más positivo en comparación con el exterior (10).

DIFERENCIACIÓN CELULAR: Es el proceso mediante el cual una célula inmadura, como una célula madre, se especializa y adquiere características específicas para cumplir una función particular dentro del organismo (11).

DINÁMICA MITOCONDRIAL: Las mitocondrias son orgánulos altamente dinámicos, que cambian constantemente su morfología, de tubulares (fusión) a fragmentados (fisión). El equilibrio entre la fusión y la división mitocondrial es importante para el buen funcionamiento de las células (12).

EFFECTOS PLEIOTRÓPICOS: Se refieren a la capacidad de un solo gen o una molécula, de tener múltiples efectos o influir en varias funciones biológicas distintas (13).

ENZIMA: Es una molécula biológica, que actúa como catalizador en las reacciones químicas dentro de los organismos vivos (14).

ESCINDIR: Se refiere al proceso de romper o dividir una molécula o una estructura en partes más pequeñas (15).

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO: Son intermedios que contienen oxígeno de vida corta con una vida útil de segundos a horas, incluidos el superóxido, el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo (16).

FIBROBLASTOS CARDÍACOS: Se transdiferencian en miofibroblastos, desarrollando más capacidades proliferativas y migratorias, cualidades contráctiles y una mayor secreción de proteínas ECM, factores de crecimiento y citocinas para regular el entorno celular local a través de la señalización paracrina (17).

FIBROSIS CARDIACA: Se define como un estado en el que se produce un exceso de deposición extracelular de colágeno y matriz extracelular (18).

FOSFORILACIÓN: Es un proceso bioquímico en el cual se añade un grupo fosfato a una molécula, generalmente una proteína, lípido o azúcar (19).

GLICOXIDACIÓN: Es un proceso bioquímico que combina dos mecanismos: la glicación y la oxidación, resultando en la modificación de proteínas y otras moléculas por azúcares y productos derivados de la oxidación (20).

HEMOSTASIA: Es el proceso de detener el sangrado en el sitio de la lesión mediante la creación de un coágulo de sangre para cerrar los vasos sanguíneos dañados (21).

HIPERHOMOCISTEINEMIA: Es una condición médica caracterizada por niveles elevados de homocisteína en la sangre (22).

HIPOXIA: Es la disminución del contenido de oxígeno intracelular. El oxígeno molecular es esencial para la mayoría de las reacciones biológicas en las células de mamíferos (23).

HOMEOSTASIS: Es el proceso mediante el cual los organismos mantienen un equilibrio interno estable a pesar de los cambios en el entorno externo (24).

INANICIÓN: Es un estado de desnutrición extrema y déficit calórico causado por la falta prolongada de ingesta de alimentos y nutrientes esenciales (25).

MATRIZ EXTRACELULAR: Es un miembro ubicuo del cuerpo y es clave para el mantenimiento de la integridad de los tejidos y órganos (26).

METABOLISMO CELULAR: Es el conjunto de procesos bioquímicos que ocurren dentro de una célula para mantener la vida (27).

METABOLISMO OXIDATIVO: Es el proceso mediante el cual las células producen energía en forma de ATP utilizando oxígeno para oxidar moléculas como la glucosa, los ácidos grasos y los aminoácidos (28).

MIOFIBROBLASTOS: Contienen características tanto de los fibroblastos como de las células musculares lisas, y desempeñan un papel fundamental en la respuesta rápida y la producción de colágeno necesarios para reparar el sitio de una herida (29).

MITOCONDRIAS: Son orgánulos eucariotas esenciales y dinámicos que deben heredarse durante la división celular (30).

PROLIFERACIÓN CELULAR: Es el proceso mediante el cual las células se dividen y aumentan en número (31).

REMODELACIÓN CARDIACA: Se refiere a los cambios estructurales y funcionales que sufre el corazón en respuesta a diversos factores de estrés, como lesiones, enfermedades cardíacas o hipertensión (32).

SEÑALIZACIÓN CELULAR: Es el proceso mediante el cual las células se comunican entre sí o responden a estímulos externos a través de señales químicas, físicas o eléctricas (33).

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS: Es el proceso mediante el cual las células producen proteínas a partir de la información codificada en el ADN. Este proceso es esencial para el crecimiento, la reparación celular y la regulación de la mayoría de las funciones celulares (34).

SUMOILACIÓN: Es una modificación postraducciona que regula la señalización de proteínas y la formación de complejos mediante el ajuste de la conformación o las interacciones proteína-proteína de la proteína sustrato (35).

UBIQUITINACIÓN: Es una modificación postraducciona altamente conservada que implica la acción concertada de las enzimas E1, E2 y E3 para ligar finalmente el extremo carboxilo de la ubiquitina a un residuo de lisina de la proteína diana seleccionada (36).

VÍA DE SEÑALIZACIÓN CELULAR: Es una serie de eventos bioquímicos que permiten que las células reciban y respondan a señales externas o internas (37).

ABREVIATURAS

TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta

MEC: Matriz extracelular

ROS: Especies reactivas de oxígeno

ECV: Enfermedades cardiovasculares

AMP: Adenosín monofosfato

AMPK: Proteína quinasa activada por AMP

MPTP: Poro de transición de permeabilidad mitocondrial

AIF: Factor inductor de apoptosis

FCs: Fibroblastos cardiacos

GTPasas: Guanosina trifosfatasa

MFN1: Mitofusina 1

MFN2: Mitofusina 2

OPA1: Proteína de atrofia óptica 1

FIS1: Proteína de fisión mitocondrial 1

DRP1: Proteína 1 relacionada con la dinamina

HGP: Producción hepática de glucosa

ATP: Adenosín trifosfato.

ADNmt: ADN mitocondrial.

I/R: Isquemia-reperfusión.

Drp1: Dinamina relacionada con la proteína 1.

IM: Infarto de miocardio.

HFpEF: Fracción de eyección preservada.

PEN2: Presenilina 2.

IL-11: Interleucina-11.

OMM: Membrana mitocondrial externa.

IMM: Membrana mitocondrial interna.

TOM: Translocasa de la membrana externa.

SAM: Maquinaria de clasificación y montaje.

TIM: Translocasa de la membrana interna.

MICOS: Sitio de contacto de las mitocondrias y el centro organizador de la cresta.

MFF: Factor de fisión mitocondrial.

FIS1: Proteína de fisión mitocondrial 1.

MID: Proteínas de dinámica mitocondrial.

PINK1: Proteína quinasa inducida por PTEN 1.

Parkin: Parkina.

DUBs: Desubiquitininasas.

TFEB: Factor de transcripción EB.

MTS: Secuencia de diana mitocondrial.

Ser65: Serina en la posición 65.

RING2: Dominio RING tipo 2.

E2: Enzima de conjugación.

Miro1: GTPasa mitocondrial Rho 1.

VDAC1: Canal Aniónico Dependiente del Voltaje 1.

ATG8: Proteína 8 relacionada con la Autofagia.

P62: Proteína 62.

NBR1: Proteína de Unión Nuclear 1.

NDP52: Dominio Nuclear 52.

TAX1BP1: Proteína 1 unida a Tax1.

OPTN: Optineurina.

MITF/TFE: Factor de Transcripción Interdental/ Factores de Transcripción del Endotelio.

CCCP: Cianuro de 3-Clorofenilhidrazona.

USP: Proteasa Específica de Ubiquitina.

TOMM20: Proteína del Complejo de Translocación de la Membrana Externa de la Mitocondria 20.

E3: Ligasa de ubiquitina.

ARIH1: E3 ubiquitina ligasa RBR E3 de la proteína 1.

SIAH1: Siah-1 E3 ubiquitina ligasa.

MUL1: Ligasa E3 de ubiquitina mitocondrial 1.

HUWE1: Ligasa E3 de ubiquitina 1 que contiene dominios HECT, UBA y WWE.

GP78: Proteína regulada por glucosa 78.

ATG101: Autofagia 101.

BNIP3: Proteína 3 que interacciona con BCL2/adenovirus E1B de 19 kDa.

NIX: Proteína similar a Nip3 X.

LC3: Cadena Ligera 3.

MCD: Miocardiopatía dilatada.

IC: Insuficiencia cardíaca.

DM: Diabetes mellitus.

MMPs: Metaloproteinasas de la matriz.

α -SMA: Actina alfa de músculo liso.

TGF- β /SMAD3: factor de crecimiento transformante beta/ Homólogo 3 de Sma y Mad.

Ang II: Angiotensina II.

CTGF: Factor de crecimiento del tejido conectivo.

TAK/p38 MAPK: Quinesina activada por TGF- β / quinesina activada por mitógenos p38.

GRK: Quinasa receptora acoplada a proteína G.

ncRNAs: ARN no codificantes.

miARN: micro ARN.

ARNnc: ARN largos no codificantes.

RVfib: Fibroblastos residentes ventriculares.

FABP5: Proteína de unión a ácidos grasos 5.

SIRT3: Sirtuina 3.

MCU: Uniportador mitocondrial de calcio.

STAT3: Transductor de señal y activador de la transcripción 3.

NLRP3: Inflamasoma de la proteína 3 del receptor nodular.

MET: Metformina.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

UKPDS: Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido.

OMS: Organización mundial de la Salud.

mTOR: Objetivo de la rapamicina en mamíferos.

μM : Micromolar.

HGP: Producción de glucosa hepática.

RISK: Vía de rescate de lesiones por reperfusión.

PI3K: Fosfatidilinositol-3-quinasa.

Akt: Proteína quinasa B.

mPTP: Poro de transición de permeabilidad mitocondrial.

VI: ventrículo izquierdo.

Cx43: Fosforilación de la proteína conexina 43.

AMPK/PGC1 α : Proteína Quinasa Activada por Monofosfato de Adenosina/
Coactivador 1 α del Receptor de Gamma Activado por el Proliferador de
Peroxisomas.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

ICFEP: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

IC: Insuficiencia cardíaca.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

IMVI: Índice de masa ventricular izquierda.

FA: Fibrilación auricular.

AERP: Período refractario efectivo auricular.

ICa,L: Canal de calcio tipo L.

EAT: Tejido adiposo epicárdico.

SK: Canales de potasio tipo SK.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

APN: Adiponectina.

ROS/NF- $\kappa\beta$: Especies Reactivas de Oxígeno/Factor Nuclear kappa β .

PPAR γ : Receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas.

SERCA2a: Ca²⁺-ATPasa 2a del retículo sarcoplásmico.

GLUT4: Transportador de glucosa tipo 4.

PFK1: Fosfofructoquinasa 1.

SIRT3: Sirtuina 3.

eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial.

iNOS: Óxido nítrico sintasa unducible.

NO: Óxido nítrico.

TLR4: Receptor tipo Toll 4.

Bmal1/Nrf2: Proteína similar a ARNT en cerebro y músculo 1/Factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2.

OCTs: Transportadores de cationes orgánicos.

IC50: Concentración inhibidora media.

ADP: Adenosín difosfato.

RE: Retículo endoplásmico.

T CD4: Linfocitos T colaboradores.

Th17: T helper 17.

OXPHOS: Fosforilación oxidativa.

GDF-15: Factor de diferenciación del crecimiento 15.

TAA: Aneurisma aórtico torácico.

Sesn2: Sestrina 2.

LRA: Isquemia-reperfusión renal.

MMP: Potencial de membrana mitocondrial.

HIF-1 α : Factor inducible por hipoxia 1-alfa.

POU2F1: Factor de transcripción octamérico 1.

NOX4: NADPH oxidasa 4.

SGLT2: Cotransportador de sodio y glucosa 2.

PRKAA: Fosforilación de subunidad catalítica alfa activada por AMP de proteína quinasa.

RESUMEN

Las mitocondrias son orgánulos esenciales en la regulación de la homeostasis celular, desempeñando roles cruciales en la producción de energía, el equilibrio de calcio intracelular, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y en la señalización celular, incluidas las respuestas inflamatorias. La dinámica mitocondrial, que abarca procesos como la fisión, fusión, mitofagia y transporte mitocondrial, es vital para mantener la función celular y prevenir el daño. Alteraciones en estos procesos, especialmente en enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus, pueden provocar disfunción mitocondrial y apoptosis de los cardiomiocitos, contribuyendo a la fibrosis cardíaca. La fibrosis cardíaca puede ser inducida por inflamación, estrés oxidativo y sobrecarga de presión, involucrando mecanismos moleculares como la señalización a través de factores de crecimiento como el TGF- β y la acumulación de proteínas de la matriz extracelular. La disfunción mitocondrial juega un papel crucial en el desarrollo y progresión de la fibrosis cardíaca, alterando los procesos de fusión y fisión mitocondrial y reprogramando el metabolismo de los fibroblastos cardíacos.

La metformina, derivada de la planta *Galega officinalis*, actúa inhibiendo la producción de glucosa en el hígado y mejorando la sensibilidad a la insulina a través de la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Esta activación se produce mediante la inhibición de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, lo que reduce los niveles de ATP y favorece la activación de AMPK. Más allá de sus efectos hipoglucemiantes, la metformina ha demostrado tener propiedades cardioprotectoras significativas, estos efectos se deben, en parte, a su capacidad para mejorar la función mitocondrial, reducir el estrés oxidativo, modular la inflamación y mejorar la función mitocondrial en condiciones de estrés, posicionándola como una intervención terapéutica prometedora no solo para la diabetes tipo 2, sino también para enfermedades cardiovasculares asociadas con disfunción mitocondrial, especialmente la fibrosis cardíaca.

Palabras claves: Fibrosis cardiaca, metformina, función mitocondrial.

ABSTRACT

Mitochondria are essential organelles in the regulation of cellular homeostasis, playing crucial roles in energy production, intracellular calcium balance, generation of reactive oxygen species (ROS) and in cell signaling, including inflammatory responses. Mitochondrial dynamics, encompassing processes such as fission, fusion, mitophagy and mitochondrial transport, are vital to maintain cellular function and prevent damage. Alterations in these processes, especially in cardiovascular diseases such as heart failure and diabetes mellitus, can lead to mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte apoptosis, contributing to cardiac fibrosis. Cardiac fibrosis can be induced by inflammation, oxidative stress and pressure overload, involving molecular mechanisms such as signaling through growth factors such as TGF- β and accumulation of extracellular matrix proteins. Mitochondrial dysfunction plays a crucial role in the development and progression of cardiac fibrosis, altering mitochondrial fusion and fission processes and reprogramming the metabolism of cardiac fibroblasts.

Metformin, derived from the *Galega officinalis* plant, acts by inhibiting glucose production in the liver and improving insulin sensitivity through the activation of AMP-activated protein kinase (AMPK). This activation occurs through the inhibition of the mitochondrial electron transport chain, which reduces ATP levels and favors the activation of AMPK. Beyond its hypoglycemic effects, metformin has been shown to have significant cardioprotective properties, these effects are due, in part, to its ability to improve mitochondrial function, reduce oxidative stress, modulate inflammation and improve mitochondrial function under stress conditions, positioning it as a promising therapeutic intervention not only for type 2 diabetes, but also for cardiovascular diseases associated with mitochondrial dysfunction, especially cardiac fibrosis.

Keywords: Cardiac fibrosis, metformin, mitochondrial function.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte global, con casi 18 millones de muertes anuales. Estas enfermedades tienen múltiples orígenes debido a la complejidad del corazón y la necesidad constante de suministro sanguíneo. Las patologías cardíacas incluyen la enfermedad vascular aterosclerótica, la obstrucción de las arterias coronarias que puede causar infarto de miocardio (IM), anomalías del ritmo, disfunción valvular, inflamación cardíaca, enfermedades primarias del músculo cardíaco y trastornos genéticos. Un factor común en la progresión de estas enfermedades es el desarrollo de fibrosis cardíaca, que implica cambios patológicos en el tejido miocárdico debido a la proliferación y activación de fibroblastos cardíacos y alteraciones en la matriz extracelular (MEC) (38).

La fibrosis cardíaca se caracteriza por un exceso de tejido rico en MEC en el miocardio. Aunque la fibrosis puede ser beneficiosa, como en la formación de cicatrices reparadoras tras un IM, que reemplaza a los cardiomiocitos dañados y previene la ruptura ventricular, esta fibrosis de reemplazo también disminuye la contractilidad y puede provocar disfunción sistólica regional o global. Además, la fibrosis cardíaca patológica puede resultar de diversos factores estresantes, como hipertensión crónica, estenosis aórtica, anomalías del ritmo y enfermedades genéticas del músculo cardíaco. Este remodelado fibrótico aumenta la rigidez miocárdica y está asociado con disfunción diastólica, un componente de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), y puede interrumpir la conducción eléctrica cardíaca, elevando el riesgo de arritmias letales (39).

La metformina es una biguanida derivada de la planta *Galega officinalis*, que actúa como base hidrofílica y se presenta como especie catiónica a pH fisiológico. Se absorbe principalmente en el intestino delgado y se metaboliza en el hígado, siendo excretada sin cambios por la orina. Como fármaco principal

para la diabetes tipo 2, la metformina controla los niveles de glucosa en sangre al reducir la descomposición del glucógeno, inhibir la gluconeogénesis, disminuir la absorción intestinal de glucosa y aumentar la sensibilidad a la insulina en los tejidos. Su objetivo molecular es la proteína potenciadora de la presenilina 2 (PEN2). Al unirse a PEN2, la metformina activa la vía de señalización de la proteína quinasa activada por monofosfato (AMPK), que juega un papel crucial en la inhibición de la gluconeogénesis hepática y en la mejora de la sensibilidad a la insulina (40).

En el ámbito cardiovascular, la metformina ha demostrado tener efectos cardioprotectores, también contribuye a la disminución de triglicéridos, un importante factor de riesgo cardiovascular. Investigaciones recientes han revelado que este fármaco puede mitigar los daños causados por la isquemia-reperusión, reducir el riesgo de infarto de miocardio, y mejorar la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca, incluso en aquellos con fracción de eyección preservada. Estos efectos se atribuyen, en parte, a su capacidad para mejorar la función mitocondrial, reducir el estrés oxidativo y modular la inflamación, subrayando su papel como un agente terapéutico prometedor en el manejo de enfermedades cardiovasculares (41,42).

Las mitocondrias son orgánulos esenciales con múltiples funciones, que incluyen la producción de energía a través de la respiración celular y la regulación del metabolismo. Derivadas de antiguos endosimbiontes proteobacterianos, conservan parte de su genoma original, codificando una serie de proteínas críticas para la función del complejo respiratorio mitocondrial. Este ADN mitocondrial (ADNmt) también muestra una característica llamada heteroplasmia, donde múltiples variantes de ADNmt pueden coexistir en una misma célula, influyendo en la variabilidad genética mitocondrial a nivel celular e intercelular. La importancia de las mitocondrias se extiende a su papel en la reprogramación y diferenciación celular, siendo fundamentales para el mantenimiento y el destino de las células madre. Además, el daño y la pérdida

de integridad del ADNmt están implicados en el desarrollo de enfermedades graves y crónicas (43).

La dinámica mitocondrial es un proceso crucial que incluye la fisión, fusión, mitofagia y el transporte mitocondrial, los cuales determinan la morfología, calidad, cantidad y distribución de las mitocondrias dentro de las células. Estos procesos permiten que las mitocondrias mantengan su función óptima al eliminar componentes dañados o mitocondrias deterioradas, evitando así un mayor daño celular. La fisión mitocondrial contribuye al control de calidad al segregar las mitocondrias disfuncionales para su posterior eliminación a través de la mitofagia, y también juega un papel clave en la apoptosis bajo estrés celular severo. Por otro lado, la fusión mitocondrial facilita el intercambio de contenidos entre mitocondrias, asegurando la integridad funcional de estos orgánulos. La mitofagia, un mecanismo indispensable, permite la eliminación selectiva de mitocondrias dañadas, evitando la liberación de proteínas proapoptóticas. El transporte mitocondrial es esencial para posicionar las mitocondrias en las regiones celulares donde se necesita la producción de energía. Cada uno de estos procesos está finamente regulado por cascadas de señalización específicas, destacando la complejidad y la precisión con la que la célula mantiene la homeostasis mitocondrial (44).

La dinámica mitocondrial juega un papel crucial en la fisiopatología de las enfermedades cardíacas, especialmente en la lesión por isquemia-reperfusión (I/R) y la miocardiopatía. Durante la lesión I/R, la translocación de Drp1 (Dinamina relacionada con la proteína 1) a la membrana mitocondrial externa provoca una fisión mitocondrial excesiva, lo que contribuye a la disfunción respiratoria y la apoptosis de los cardiomiocitos. Este proceso se ve exacerbado por la despolarización mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que disminuyen los niveles de mitofusinas y Opa1 (Proteína de atrofia óptica 1), factores claves en la fusión mitocondrial. En la miocardiopatía diabética, la hiperglucemia promueve la fragmentación mitocondrial a través de la fosforilación de Drp1, lo que resulta en un aumento de la producción de ROS

y una disfunción energética mitocondrial. Además, la insuficiencia cardíaca está asociada con alteraciones en la dinámica mitocondrial, donde la inhibición de proteínas clave como Drp1 o Mitofusina 2 (Mfn2) puede inducir disfunción mitocondrial y exacerbar la progresión de la enfermedad. Por tanto, la regulación de la dinámica mitocondrial, promoviendo la fusión y limitando la fisión, emerge como una estrategia terapéutica potencial para mitigar el daño cardíaco en estas patologías (45).

En este proyecto se explorarán las características moleculares de la regulación mitocondrial en el corazón y fisiopatología de la fibrosis cardíaca. Además, se analizará el papel de la metformina en las enfermedades cardiovasculares y su impacto al disminuir los niveles de ROS, las cuales están asociadas con su efecto antioxidante y a diversas enfermedades vinculadas con el envejecimiento, se expondrán los efectos antifibróticos de la metformina a nivel cardíaco a través de la regulación mitocondrial, con el fin de proporcionar una comprensión más clara y abrir la puerta a un nuevo enfoque sobre el rol de la metformina en la fibrosis cardíaca a través de la regulación de la función mitocondrial.

1. METODOLOGÍA

1.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

Para el cumplimiento de los objetivos establecidos en este documento académico, se realizó una búsqueda bibliográfica online para recopilar información de investigación publicada sobre el rol de la metformina en la fibrosis cardíaca mediante la regulación mitocondrial de las bases de datos en línea disponibles, como Pubmed, Science Direct, Springer Link y Sciscape. Para esto, Se utilizaron operadores booleanos (NOT, AND, OR), operadores de truncamiento (*, ¿, ?, " ") y palabras claves como: "Mitochondrial regulation" (Regulación mitocondrial), "Cardiac fibrosis" (Fibrosis cardíaca), "Mitochondrial dynamics" (Dinámica mitocondrial), "Cardiovascular diseases" (Enfermedades cardiovasculares), "Metformin" (Metformin), "Cardioprotective effects" (Efectos cardioprotectores), "Cardiac ischemia/reperfusion" (Isquemia/reperfusion cardíaca), "Cardiac hypertrophy" (Hipertrofia cardíaca), "Heart failure" (Insuficiencia cardíaca), "Acute myocardial infarction" (Infarto agudo de miocardio), "Heart failure with preserved ejection fraction" (Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada). Además, se incluyeron en esta búsqueda artículos de investigación a texto completo, estudios de metanálisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos y preclínicos.

1.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN.

En este escrito, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura científica utilizando bases de datos reconocidas. Los estudios seleccionados cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: estar publicados en idioma inglés, haber sido publicados en los últimos cinco años, y haber sido presentados en revistas indexadas en cuartiles Q1 o Q2, garantizando así la calidad y relevancia de las publicaciones. Además, se consideró el índice H de los autores, lo que permitió

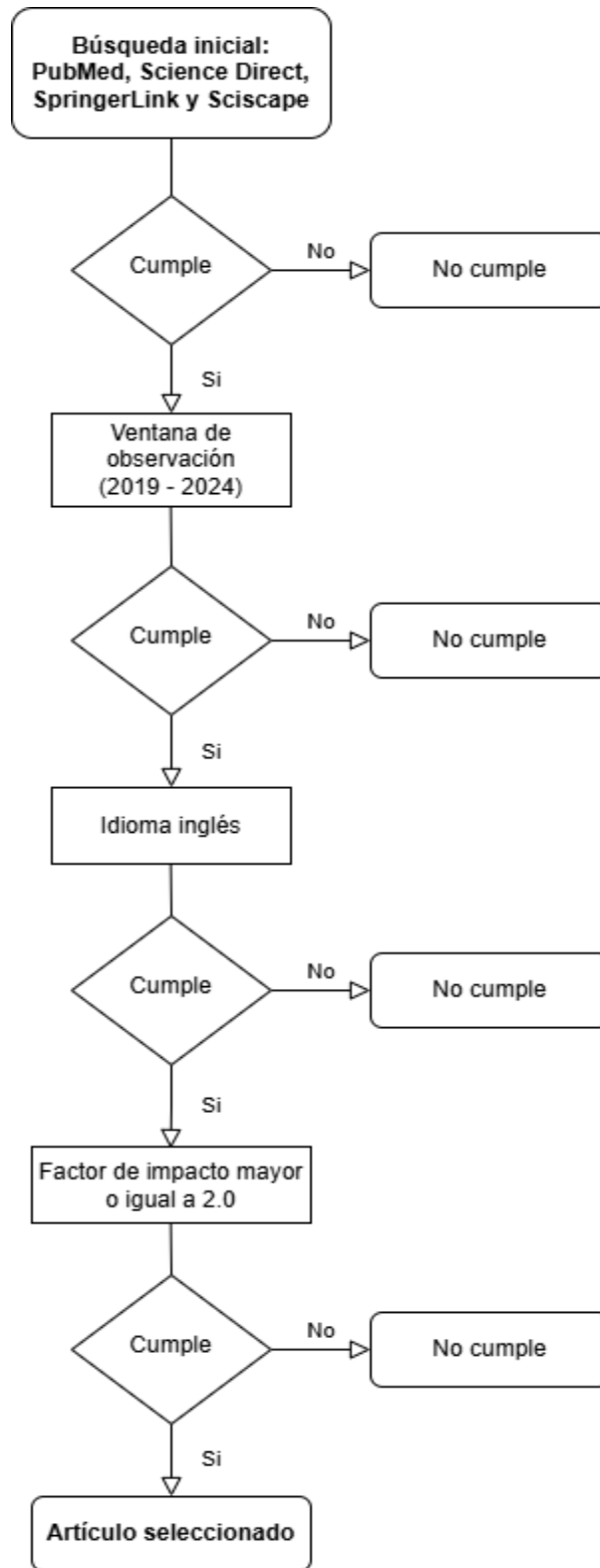
asegurar que los estudios provengan de investigadores con una trayectoria consolidada en el campo. Estos criterios aseguran la actualidad, rigor científico y relevancia de las investigaciones seleccionadas.

Durante el proceso de selección, se observó que todos los artículos obtenidos a través de la búsqueda bibliográfica estaban escritos en inglés, idioma que se reconoce como la lengua universal en la comunidad científica. Asimismo, se eligieron aquellos estudios que ofrecían acceso a texto completo, incluyendo investigaciones originales, metaanálisis, revisiones sistemáticas, y estudios clínicos y preclínicos publicados en los últimos cinco (5) años.

Asimismo, se excluyeron investigaciones originales y revisiones sistemáticas que no se encontraban dentro de la ventana de observación establecida y que no se centraran en: “metformina y enfermedades cardiovasculares” y “metformina y regulación mitocondrial”, ya que no aportaban evidencia científica sobre el papel de la metformina en la fibrosis cardíaca a través de la regulación mitocondrial. Además, se descartaron aquellas revistas científicas que no cumplían con el factor de impacto mínimo establecido.

Por último, se seleccionaron los artículos de investigación que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, utilizando el algoritmo gráfico presentado en la Figura 1. Esto permitió identificar y seleccionar los artículos científicos con la información más relevante para el desarrollo de cada capítulo presente en esta monografía.

Figura 1. Flujograma de la metodología aplicada para cada uno de los artículos seleccionados.



Fuente: Elaboración propia (S. Saavedra)

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.1. BÚSQUEDA LITERARIA

La búsqueda inicial de la información resultó en 131 artículos. De estos, 110 cumplieron con los criterios de selección, mientras que 21 fueron excluidos por no ajustarse a los requisitos establecidos. Como se muestra en el Gráfico 1, los artículos seleccionados, que cumplieron con los criterios de inclusión, se agruparon según las bases de datos utilizadas: PubMed, ScienceDirect, SpringerLink y Scispace.

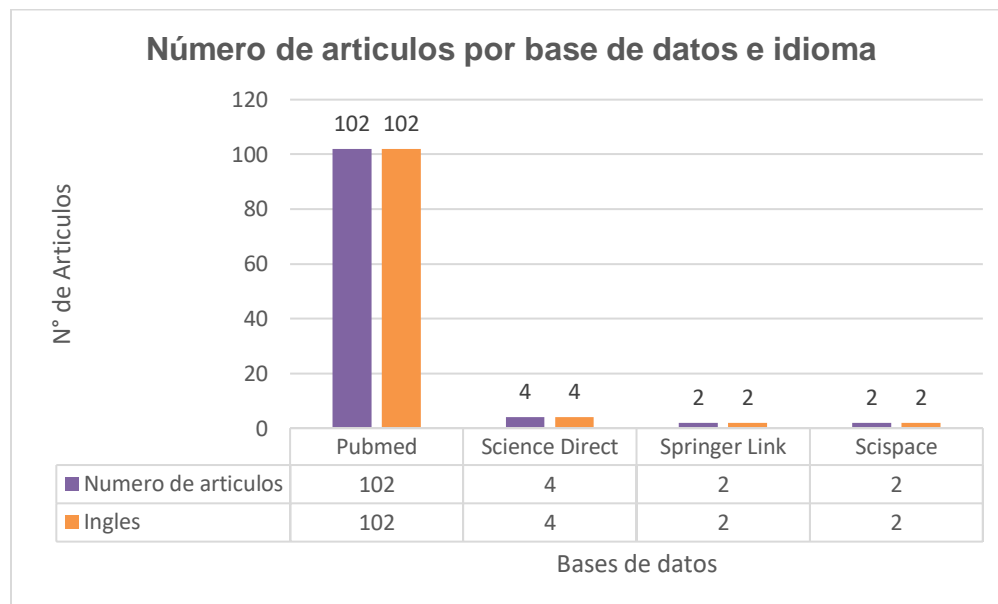


Gráfico 1. Número de artículos seleccionados en cada base de datos.

2.2. CLASIFICACIÓN DE LA REVISTA POR CUARTILES.

El factor de impacto es una métrica utilizada para evaluar la relevancia de una revista científica, basado en la cantidad de citas que reciben los artículos publicados en ella durante un año específico. Para determinar el factor de impacto de las revistas científicas, se empleó la base de datos 'Scimago Journal & Country Rank' (ver gráfica 2). Esta herramienta permite clasificar las revistas en diferentes cuartiles según su impacto, proporcionando una visión clara de su influencia en la comunidad

científica. De acuerdo con los datos obtenidos, las revistas analizadas se ubicaron predominantemente en los cuartiles Q1 y Q2. Como se muestra en la gráfica 3, el cuartil 1 albergó la mayor cantidad de revistas, con un total de 92 artículos.

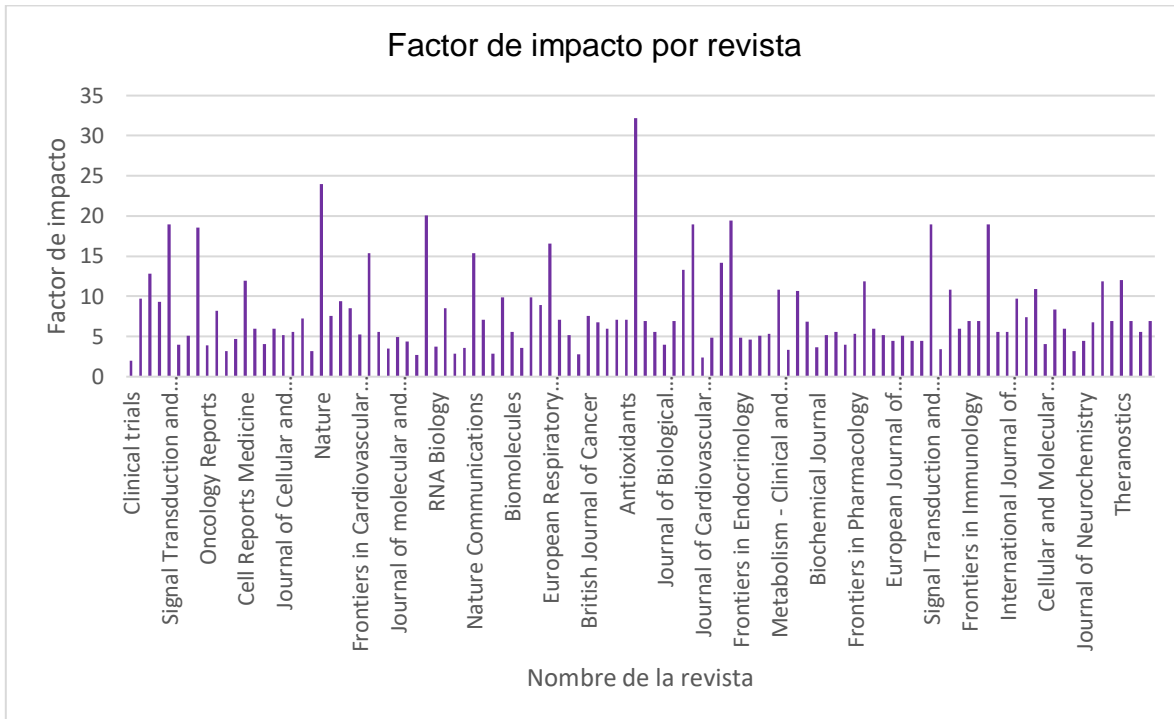


Gráfico 2. Factor de Impacto por cada revista seleccionada.

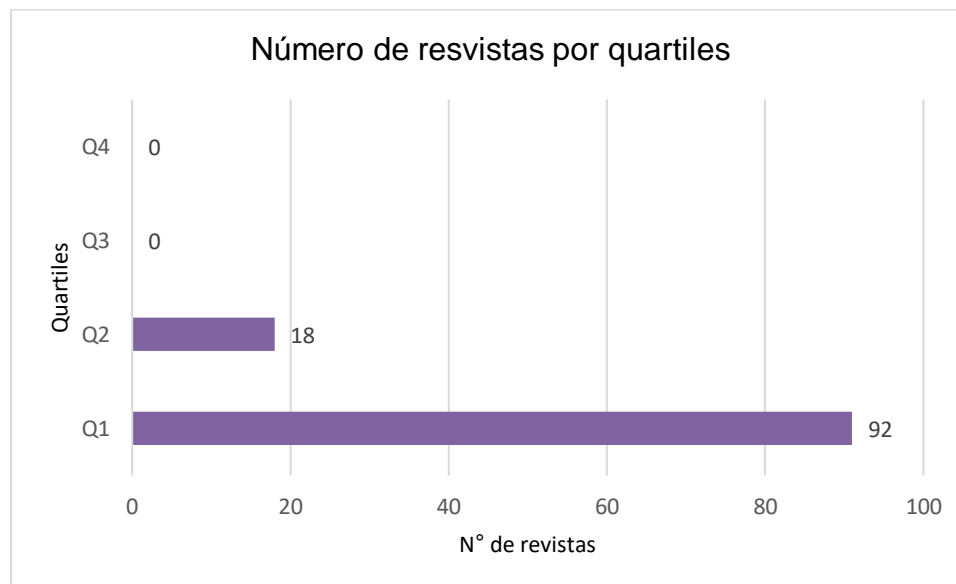


Gráfico 3. Clasificación de las revistas consultadas de acuerdo a su cuartil.

2.3. ÍNDICE DE HIRSCH Y OTRAS CONSIDERACIONES

El índice h es una métrica que evalúa la calidad profesional de los investigadores basándose en el número de citas que han recibido sus publicaciones científicas. Un investigador tiene un índice h de "h" si ha publicado "h" artículos que han sido citados al menos "h" veces cada uno. Esta medida proporciona una indicación de la productividad y el impacto de un investigador en su campo. En la gráfica 4, se presenta el índice h de los autores principales de los artículos consultados en este documento. Cabe destacar que algunos autores pueden tener un índice h bajo si están en las etapas iniciales de sus estudios doctorales o si están comenzando en áreas de investigación con una cantidad limitada de publicaciones. Adicionalmente, se llevó a cabo la búsqueda del índice SJR (Scimago Journal Rank), que calcula el impacto de las publicaciones científicas basado en los datos proporcionados por Scopus. El índice SJR mide la influencia y visibilidad de las revistas en el ámbito académico, y sus resultados se muestran en la gráfica 5.

Finalmente, en el gráfico 6, se presentan el número de publicaciones por países donde se originan la mayoría de artículos seleccionados en esta monografía.

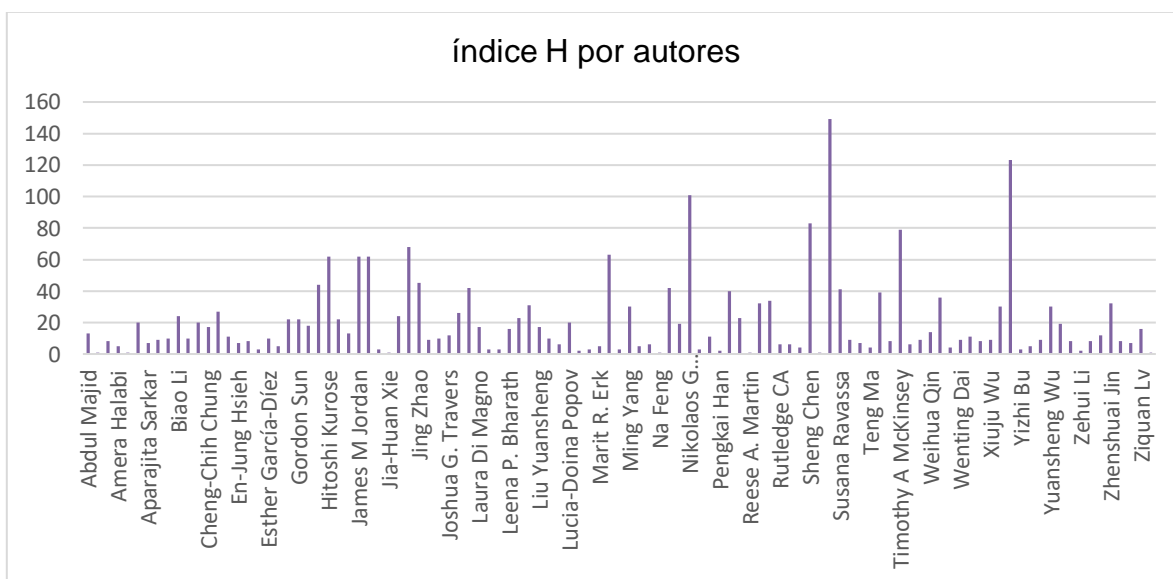


Gráfico 4. Índice de Hirsch de los autores principales de los artículos seleccionados.

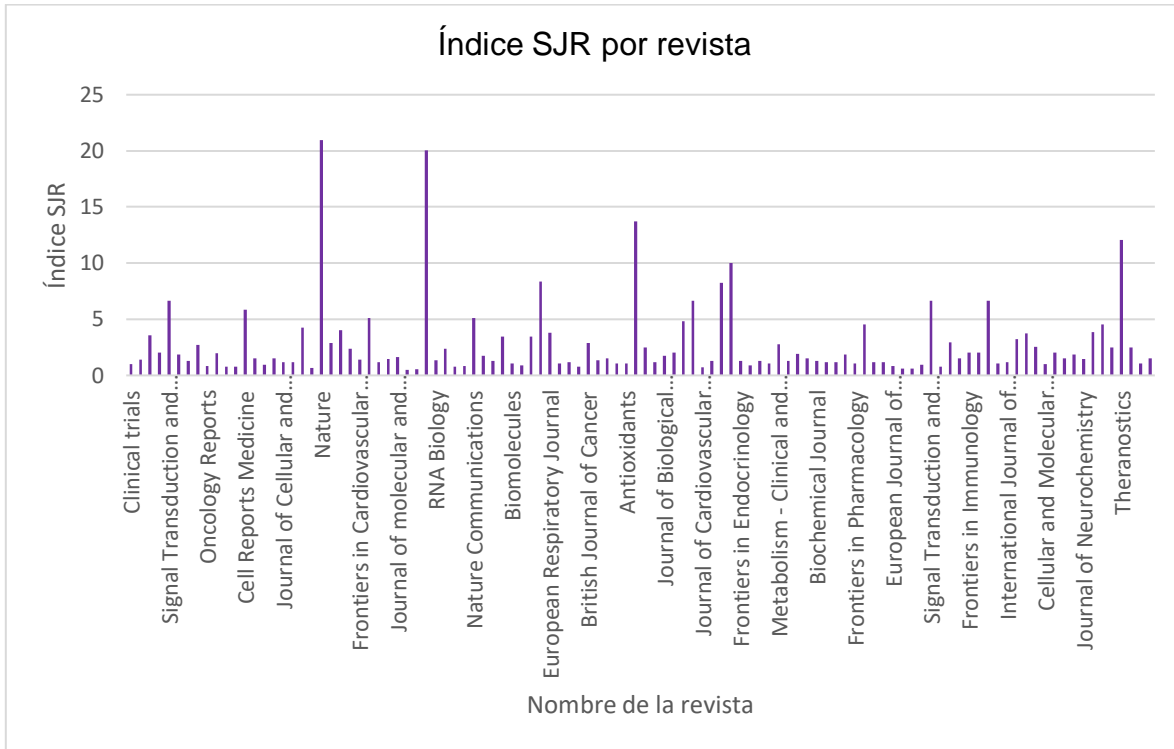


Gráfico 5. Índice SJR por cada revista seleccionada.

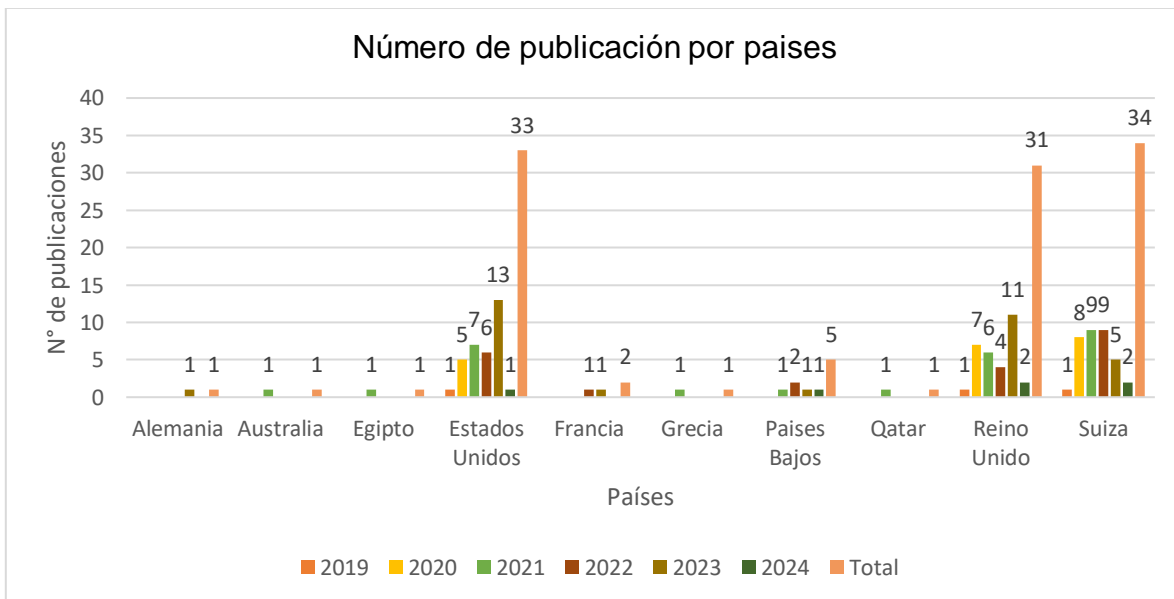


Gráfico 6. Países de publicación de los diferentes artículos seleccionados en esta monografía por año de publicación.

3. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN RECOPIADA

3.1. CAPÍTULO 1: CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DE LA REGULACIÓN MITOCONDRIAL EN EL CORAZÓN Y FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBROSIS CARDIACA

Las mitocondrias son orgánulos esenciales para el metabolismo celular y la homeostasis, desempeñando funciones claves en la producción de energía, la generación de ROS y la regulación del calcio intracelular. Además, desempeñan un papel crucial en la señalización celular, como en las respuestas inflamatorias. La dinámica mitocondrial, que abarca cambios en la morfología, cantidad y posición de las mitocondrias dentro de las células, es esencial para varios procesos celulares, incluyendo la producción de energía, el movimiento celular y la apoptosis (44).

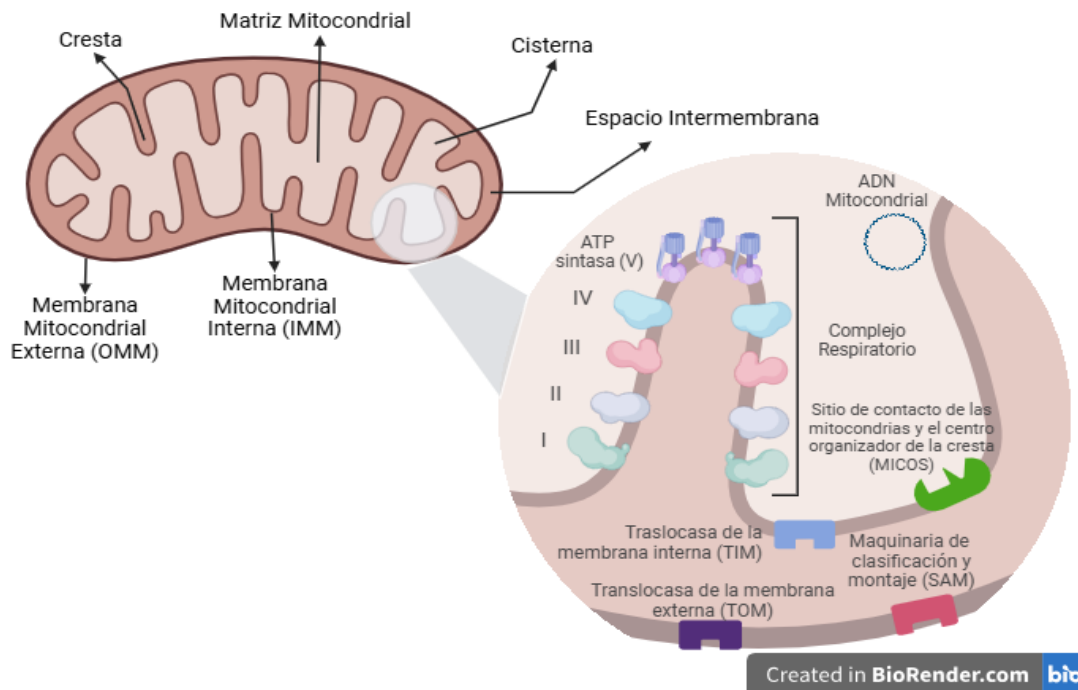
La fisiopatología de la fibrosis cardíaca implica la activación de fibroblastos y miofibroblastos cardíacos, que conducen a la acumulación excesiva de fibras de colágeno en el corazón. Esta activación implica una serie de cambios, incluida la proliferación, expresión de periostina y diferenciación en miofibroblastos, que contribuyen a la formación de una cicatriz fibrosa. Diversos mecanismos pueden desencadenar la activación de estos fibroblastos, como lesiones cardíacas locales, aumento del estrés biomecánico, señalización inflamatoria y factores de crecimiento, especialmente el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β). La acumulación de colágeno fibrilar tipo I y la reticulación del colágeno pueden amplificar este proceso. Los miofibroblastos secretan una serie de proteínas profibróticas, incluidos los precursores de procolágeno tipo I y III, que contribuyen a la interacción entre inflamación y fibrosis en el corazón. El TGF- β es un factor clave en este proceso, promoviendo la síntesis de proteínas fibrogénicas y la regulación de la interleucina-11 (IL-11), necesaria para la síntesis de proteínas fibrogénicas. La regulación alterada de estas vías puede contribuir a la progresión de la fibrosis cardíaca y las complicaciones asociadas (46).

3.1.1. Función y regulación normal de las mitocondrias

Las mitocondrias experimentan procesos dinámicos constantes, incluyendo fisión, fusión, mitofagia y ciclos de transporte, que influyen en su morfología, cantidad, calidad y distribución dentro de las células, así como, en su función. Estos procesos son esenciales para mantener la salud celular y evitar el daño. La fisión mitocondrial elimina componentes dañados y promueve la apoptosis bajo estrés severo, mientras que, la fusión facilita la mezcla de contenidos y el intercambio entre mitocondrias, manteniendo así, su función. La mitofagia es crucial para el control de calidad y evita la liberación de proteínas proapoptóticas mediante la eliminación selectiva de mitocondrias dañadas. El transporte mitocondrial garantiza que las mitocondrias estén en las ubicaciones adecuadas para sus funciones. Estos procesos están finamente regulados por cascadas de señalización y proteínas específicas para cada paso de la dinámica mitocondrial (44).

3.1.1.1. Estructura de las mitocondrias

La estructura mitocondrial es una compleja red de membranas que desempeña un papel crucial en la generación de energía celular. Este orgánulo está rodeado por una doble membrana, la membrana mitocondrial externa (OMM) y la membrana mitocondrial interna (IMM), que encierran la matriz mitocondrial y el espacio intermembrana. El IMM se pliega formando crestas y cisternas, donde se encuentran importantes complejos moleculares como, la Adenosín trifosfato (ATP) sintasa y los complejos respiratorios I-IV, responsables de la fosforilación oxidativa. Además, el ADN mitocondrial (ADNmt) se asocia con el IMM. Las crestas están unidas por uniones crista, que alojan complejos moleculares para el transporte de moléculas hacia las mitocondrias. En las membranas externas e internas se localizan diversas proteínas y complejos como, la translocasa de la membrana externa (TOM), la maquinaria de clasificación y montaje (SAM), la translocasa de la membrana interna (TIM) y el sitio de contacto de las mitocondrias y el centro organizador de la cresta (MICOS) (47).



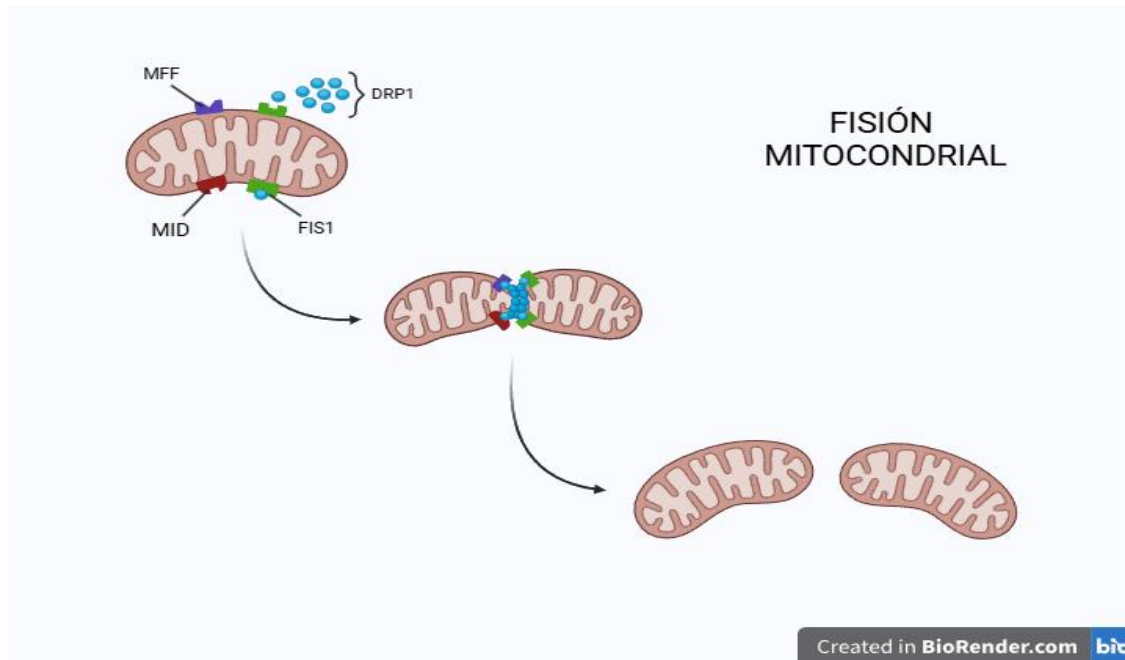
Fuente: Elaboración propia (S. Saavedra)

3.1.1.2. Fisión Mitocondrial

La fisión mitocondrial es un proceso esencial para mantener la salud y la funcionalidad de las mitocondrias en las células. Implica la separación de una mitocondria en dos, lo que permite la eliminación de componentes dañados y la generación de nuevas mitocondrias funcionales. Uno de los principales mediadores de este proceso es la proteína 1 relacionada con la dinamina (DRP1), que se recluta en la membrana externa de las mitocondrias bajo estrés. La fisión mitocondrial se lleva a cabo en varios pasos, incluido el anclaje de DRP1 a la membrana externa, seguido de la formación de oligómeros lineales de DRP1 que conducen a la constricción y división de la membrana, y finalmente a la separación de las dos mitocondrias resultantes (48).

El mecanismo de la fisión mitocondrial implica la interacción de varias proteínas adaptadoras, como el factor de fisión mitocondrial (MFF), la proteína de fisión mitocondrial 1 (FIS1) y las proteínas de dinámica mitocondrial (MID), que coordinan la actividad de DRP1. Además, las modificaciones postraduccionales de DRP1,

como la fosforilación y la SUMOilación, regulan su actividad y su capacidad para promover la fisión mitocondrial en diferentes contextos celulares. La fisión mitocondrial no solo es un proceso autónomo, sino que también, está influenciado por otras estructuras celulares como, el citoesqueleto de actina y el retículo endoplásmico, que contribuyen a su regulación y coordinación (48).

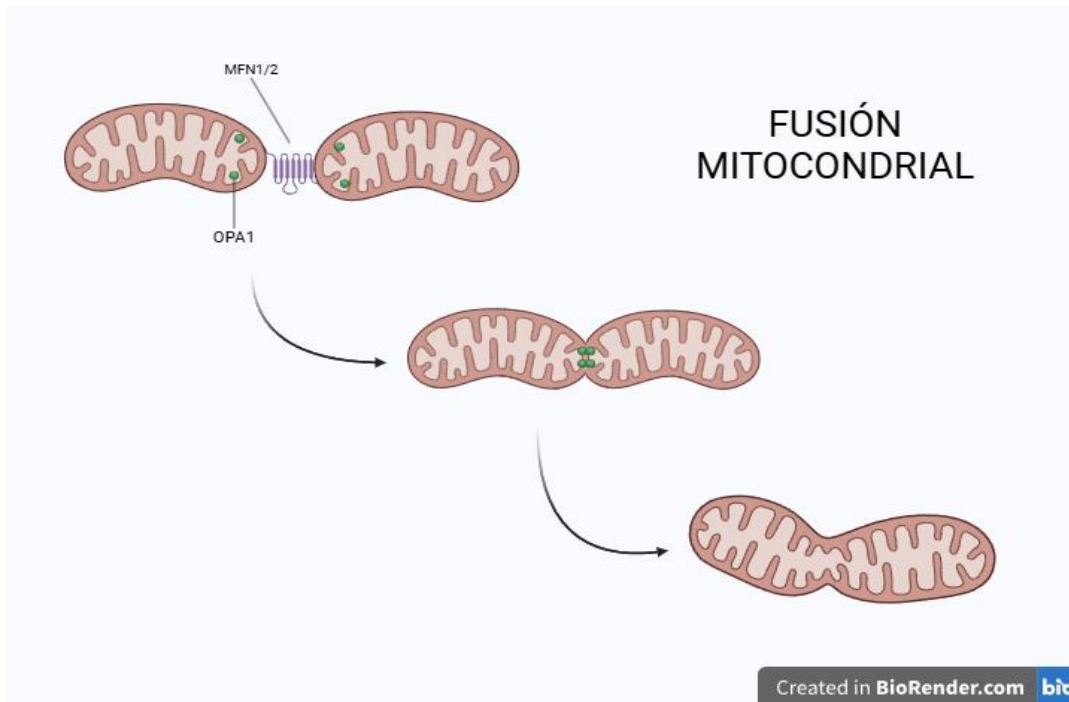


Fuente: Elaboración propia (S. Saavedra)

3.1.1.3. Fusión Mitocondrial

La fusión mitocondrial es un proceso fundamental donde dos orgánulos se conectan para formar una red tubular, lo que permite el intercambio de contenidos y contribuye a mantener la homogeneidad genética y bioquímica. Este proceso consta de tres etapas específicas: el anclaje de membrana, la fusión de las membranas externas y la fusión de las membranas internas. En este proceso, las mitocondrias colisionan y fusionan sus membranas, comenzando por la fusión de las membranas externas, seguida de la fusión de las membranas internas y finalizando con el intercambio de contenido. Además, se ha observado una forma de fusión llamada kiss-and-run (beso y carrera), es cuando dos mitocondrias interactúan brevemente y ocurre el intercambio de las proteínas de la matriz sin una fusión estructural obvia. La fusión mitocondrial es esencial para la formación de nuevas mitocondrias y la

renovación de mitocondrias disfuncionales, como aquellas con mutaciones en el ADNmit o reducción del potencial de membrana. Durante el estrés, la fusión mitocondrial maximiza la producción de ATP para satisfacer las necesidades energéticas del organismo, facilitando la elongación de la red mitocondrial y limitando la degradación de los orgánulos por autofagia durante la inanición, al mantener una red altamente fusionada (49).



Fuente: Elaboración propia (S. Saavedra)

3.1.1.4. Mitofagia

La mitofagia es un proceso celular que implica la degradación selectiva de mitocondrias dañadas. Este proceso se lleva a cabo a través de la formación de una membrana alrededor del orgánulo, seguido de su fusión con un lisosoma para su degradación. Aunque la mitofagia se describe principalmente como la eliminación de mitocondrias dañadas, otras estructuras celulares también pueden ser objetivo de la autofagia selectiva, como el Golgi, el retículo endoplásmico y los ribosomas. La mitofagia se ha observado inicialmente en levaduras y posteriormente en células de mamíferos, donde se ha encontrado que la presencia de ciertas proteínas

mutadas en la membrana mitocondrial externa bloquea la mitofagia durante la inanición o en respuesta al daño oxidativo (50). Se han identificado varios mecanismos por los cuales se lleva a cabo el proceso de mitofagia:

- PINK1-Mitofagia mediada por Parkina (Parkin): La vía de la mitofagia mediada por PINK1-Parkin es un proceso clave para la eliminación selectiva de mitocondrias dañadas, crucial en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson autosómica recesiva de inicio temprano. Proteína quinasa inducida por PTEN 1 (PINK1), una quinasa codificada por el gen PARK6, actúa como un sensor de daño mitocondrial. En mitocondrias saludables, PINK1 es importada y degradada rápidamente, pero en mitocondrias dañadas, se acumula en la membrana externa mitocondrial. Esta acumulación de PINK1 activa a Parkin, una ubiquitina ligasa de ubiquitina (E3) codificada por el gen PARK2, que se transloca a la mitocondria y ubiquitina proteínas mitocondriales, señalando a la célula que estas mitocondrias deben ser eliminadas. Las cadenas de ubiquitina en las proteínas mitocondriales sirven como señales para el sistema autofágico, promoviendo la formación de autofagosomas alrededor de las mitocondrias dañadas que luego se fusionan con lisosomas para su degradación. En este proceso, las enzimas desubiquitinadas (DUBs) modulan la mitofagia al desubiquitinar Parkin o sus dianas en la mitocondria, y Parkin también puede mediar la translocación del factor de transcripción EB (TFEB) al núcleo, incrementando la expresión de genes relacionados con la biogénesis lisosomal, asegurando una eficiente degradación mitocondrial (51).
- PINK1 como sensor de daño mitocondrial: La vía de la mitofagia mediada por PINK1 como sensor de daño mitocondrial se inicia cuando las mitocondrias sufren daño, como la despolarización de la membrana mitocondrial. En condiciones normales, PINK1, que contiene una secuencia de diana mitocondrial (MTS), es dirigido a la IMM donde es escindido y degradado. Sin embargo, cuando la mitocondria está dañada, la translocación de PINK1 a la IMM se inhibe, lo que permite que PINK1 se acumule y se establezca en la

OMM. Aquí, PINK1 se autofosforila, lo que provoca un cambio conformacional que permite su interacción con la ubiquitina y la activación de Parkin, desencadenando así la mitofagia, un proceso crucial para la eliminación de mitocondrias disfuncionales (51).

- Parkin como amplificador de señal: La vía de la mitofagia en la que Parkin actúa como amplificador de señal se caracteriza por la capacidad de Parkin de transformar su forma inactiva y autoinhibida en una enzima activa que ubiquitina proteínas en la membrana mitocondrial externa (OMM). En mitocondrias sanas, Parkin se encuentra dispersa en el citosol, pero cuando las mitocondrias están dañadas, PINK1 fosforila la ubiquitina y el dominio Ubl de Parkin en Ser65, lo que desencadena una serie de cambios estructurales en Parkin. Estos cambios liberan el dominio RING2 y exponen la superficie de interacción con la enzima E2, permitiendo a Parkin transferir ubiquitina a proteínas de la OMM como Mitofusina 1 (MFN1), Mitofusina 2 (MFN2), GTPasa mitocondrial Rho 1 (Miro1) y Canal Aniónico Dependiente del Voltaje 1 (VDAC1). Estas proteínas ubiquitinadas son fosforiladas por PINK1, lo que atrae más Parkin a las mitocondrias, amplificando la señal de mitofagia y promoviendo la eliminación de las mitocondrias disfuncionales de manera eficiente (51).
- Cadenas de ubiquitina como efector de señales: En la vía de la mitofagia, las cadenas de ubiquitina actúan como efectores de señal al marcar mitocondrias dañadas para su degradación. Sin embargo, estas cadenas no se adhieren directamente a la membrana autofágica; requieren adaptadores de autofagia que poseen dominios de unión a ubiquitina y regiones que interactúan con proteínas de la familia Proteína 8 relacionada con la Autofagia (ATG8), como Proteína 62 (P62), Proteína de Unión Nuclear 1 (NBR1), Dominio Nuclear 52 (NDP52), Proteína 1 unida a Tax1 (TAX1BP1) y Optineurina (OPTN). Estos adaptadores reconocen las mitocondrias ubiquitinadas y las unen a las membranas autofágicas, promoviendo la

formación de autofagosomas que encapsulan las mitocondrias para su posterior degradación en los lisosomas. Adaptadores como NDP52 y OPTN juegan un papel clave al amplificar la mitofagia a través de bucles de retroalimentación positiva, asegurando la eficiente eliminación de mitocondrias disfuncionales (51).

- TFEB en la mitofagia mediada por PINK1-Parkin: La vía de la mitofagia que involucra a las cadenas de ubiquitina como efectores de señales está relacionada con el factor de transcripción TFEB, que juega un papel crucial en la regulación de la mitofagia. TFEB, miembro de la familia Factor de Transcripción Interdental/ Factores de Transcripción del Endotelio (MITF/TFE), puede ser activado por la vía PINK1-Parkin, especialmente bajo condiciones de estrés mitocondrial como la exposición al desacoplador Cianuro de 3-Clorofenilhidrazona (CCCP). Una vez activado, TFEB se transloca al núcleo, donde promueve la expresión de genes como P62, que es esencial para la mitofagia. Además, TFEB también regula la expresión de Parkin y su reclutamiento a las mitocondrias dañadas, lo que sugiere que actúa como un regulador transcripcional clave en la activación de la mitofagia. Sin embargo, aunque TFEB influye en Parkin, no parece afectar directamente a PINK1, lo que indica un papel específico en la regulación de la mitofagia a través de la amplificación de las señales mediadas por ubiquitina (51).
- DUBs en la mitofagia mediada por PINK1-Parkin: En la mitofagia mediada por la vía PINK1-Parkin, las enzimas DUBs juegan un papel crucial al regular la ubiquitinación de las proteínas mitocondriales, un proceso clave para la eliminación de mitocondrias dañadas. Una DUB destacada, Proteasa Específica de Ubiquitina 30 (USP30), se encuentra anclada en la OMM y contrarresta la acción de Parkin al eliminar las cadenas de ubiquitina de las proteínas marcadas para la degradación, como MFN2 y Proteína del Complejo de Translocación de la Membrana Externa de la Mitocondria 20

(TOMM20). La sobreexpresión de USP30 inhibe la mitofagia al prevenir la acumulación de ubiquitina en las mitocondrias dañadas, mientras que la reducción de su actividad facilita la degradación mitocondrial, promoviendo la mitofagia. Aunque otros DUBs como USP8, USP15, USP33 y USP36 también participan en la regulación de esta vía, su papel en contextos in vivo y su interacción con Parkin y PINK1 aún requieren mayor investigación para ser comprendidos completamente (50).

PINK1-MITOFAGIA INDEPENDIENTE DE PARKIN

- **E3 ubiquitina ligasas en mitofagia:** En la mitofagia, las ligasas E3 de ubiquitina desempeñan un papel crucial en la señalización para la degradación de mitocondrias dañadas. Diferentes E3 ligasas, como E3 ubiquitina ligasa RBR E3 de la proteína 1 (ARIH1), Siah-1 E3 ubiquitina ligasa (SIAH1), Ligasa E3 de ubiquitina mitocondrial 1 (MUL1), Ligasa E3 de ubiquitina 1 que contiene dominios HECT, UBA y WWE (HUWE1) y Proteína regulada por glucosa 78 (GP78), actúan en la vía PINK1-Parkin o en vías paralelas para regular la ubiquitinación de proteínas mitocondriales, marcándolas para la degradación. ARIH1 y SIAH1, por ejemplo, participan en la ubiquitinación de proteínas mitocondriales en contextos específicos, como en células cancerosas, independientemente de Parkin. MUL1 puede compensar la pérdida de PINK1 o Parkin al inducir la mitofagia mediante la estabilización de PINK1. HUWE1 y GP78 también están implicadas en la regulación de la mitofagia a través de la ubiquitinación de sustratos específicos, como MFN y Autofagia 101 (ATG101), influyendo en la degradación mitocondrial y la supervivencia celular. Estas ligasas E3 son esenciales para la correcta eliminación de mitocondrias disfuncionales, y su regulación precisa es clave para mantener la homeostasis celular (50).
- **Receptores de autofagia en mitofagia:** La mitofagia mediada por Proteína 3 que interacciona con BCL2/adenovirus E1B de 19 kDa (BNIP3) y Proteína similar a Nip3 X (NIX) es un proceso crucial para la eliminación de

mitocondrias disfuncionales, especialmente bajo condiciones de estrés como la hipoxia. BNIP3, una proteína de la OMM, se activa en respuesta a la hipoxia, formando homodímeros que se anclan al OMM. La fosforilación de BNIP3 en sitios específicos facilita su interacción con proteínas Cadena Ligera 3 (LC3), promoviendo la mitofagia. NIX, similar a BNIP3, también participa en la mitofagia, siendo esencial en la eliminación de mitocondrias durante la maduración de eritrocitos. Ambos pueden compensar la función de la vía Parkin en la eliminación mitocondrial, contribuyendo a la homeostasis celular (50).

3.1.1.5. Transporte Mitocondrial

El transporte mitocondrial en las células se lleva a cabo a lo largo de microtúbulos y filamentos de actina en el citoplasma. Aunque las proteínas OMM no interactúan directamente con estas estructuras citoesqueléticas, las proteínas motoras como miosina, kinesina y dineína parecen facilitar esta interacción, formando complejos que permiten el movimiento de las mitocondrias. Este transporte mitocondrial es más eficiente para las mitocondrias pequeñas y fragmentadas en comparación con las mitocondrias alargadas y fusionadas, lo que sugiere que el proceso de fisión mitocondrial contribuye a su movilidad. Además, el transporte mitocondrial desempeña un papel crucial en la distribución subcelular de estos organelos, asegurando su adecuada localización durante eventos como, la división celular y permitiendo que satisfagan las diferentes demandas energéticas de diversos tipos celulares (52).

3.1.2. Alteraciones mitocondriales en enfermedades cardiovasculares

Las alteraciones mitocondriales juegan un papel crucial en el desarrollo y la progresión de las enfermedades cardiovasculares. La pérdida de la Mfn2 en el corazón se ha asociado con hipertrofia cardíaca y disfunción sistólica, ya que Mfn2 es esencial para la fusión de mitocondrias y la regulación del ciclo autofágico. Su delección no solo provoca fragmentación mitocondrial y disfunción respiratoria, sino que también acelera la miocardiopatía dilatada (MCD). La evidencia muestra que la

sobreexpresión de Mfn1 o Mfn2 puede proteger contra la muerte celular inducida por isquemia-reperfusión, mientras que su ausencia puede agravar el daño celular. La reducción de Mfn2 interfiere con la regulación del calcio mitocondrial y la mitofagia, exacerbando el daño en condiciones de bajo oxígeno. Sin embargo, en algunos casos, la delección de Mfn2 ha mostrado efectos cardioprotectores durante la isquemia-reperfusión, al reducir el exceso de calcio mitocondrial y el estrés oxidativo. Asimismo, la disminución de las proteínas de fusión mitocondrial, como Mfn2 y OPA1, se ha observado en modelos preclínicos de enfermedades cardiovasculares y en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Estos cambios se correlacionan con una mayor fragmentación mitocondrial y una alteración en la función mitocondrial (53).

El corazón humano, con su alta demanda de energía para mantener la contracción normal y el metabolismo basal, depende en gran medida del metabolismo oxidativo en las mitocondrias, que representa aproximadamente el 95% de la energía producida. Cambios en la disponibilidad y absorción de sustratos, como en la diabetes mellitus (DM) y otros trastornos metabólicos, afectan la producción de energía cardíaca y la función mitocondrial, desencadenando una cascada pro-apoptótica y aumento de la producción de ROS. En condiciones patológicas como, la IC, el corazón pierde su flexibilidad metabólica y su capacidad para producir energía de manera óptima, lo que afecta la biología de los cardiomiocitos y la dinámica mitocondrial. Esta alteración en las mitocondrias, se caracteriza por un desequilibrio en los procesos de fusión y fisión, promoviendo apoptosis y el desarrollo de la IC. La modulación de la dinámica mitocondrial y el metabolismo oxidativo son aspectos críticos en la regulación de la función cardíaca y la homeostasis del tejido cardíaco (54).

3.1.3. Definición y causas de la fibrosis cardíaca

La fibrosis cardíaca, una condición central en las enfermedades cardiovasculares que cobra millones de vidas cada año, se caracteriza por el depósito prolongado de la MEC y la conversión de fibroblastos en miofibroblastos. Esta transformación

fenotípica provoca daños irreversibles que conducen a la pérdida de plasticidad y contractilidad del tejido cardíaco. Los estímulos desencadenantes incluyen inflamación, estrés oxidativo, isquemia, sobrecarga de presión y otros factores. La fibrosis cardíaca se clasifica en dos formas principales: reparadora/de reemplazo, que implica la sustitución de tejido necrótico después de una lesión cardíaca aguda, y reactiva, que surge como respuesta a cambios en la carga miocárdica sin pérdida celular. Esta condición se asocia con riesgos como reducción del gasto cardíaco, arritmias y disfunción cardíaca, pudiendo desencadenar complicaciones graves como la muerte súbita (55).

3.1.4. Procesos celulares y moleculares en la fibrosis cardíaca

La fibrosis cardíaca es un proceso complejo que involucra la activación y proliferación de diversos tipos celulares, así como, la desregulación de múltiples vías de señalización molecular en el tejido cardíaco. Este fenómeno conduce al depósito excesivo de proteínas de la MEC, especialmente colágeno en el corazón. Los fibroblastos activados son fundamentales en la fibrosis cardíaca, actuando como las principales células productoras de la MEC. Durante la fibrosis, estos fibroblastos se convierten en miofibroblastos, que secretan grandes cantidades de proteínas estructurales y matricelulares, y regulan la remodelación de la MEC mediante la producción de metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y sus inhibidores. La activación de los fibroblastos puede ser inducida por mediadores fibrogénicos, células inmunitarias, vasculares y cardiomiocitos lesionados, que secretan factores que estimulan la respuesta fibrótica. En casos como el infarto de miocardio, la muerte celular desencadena inflamación y fibrosis, con el papel de las células implicadas dependiendo del tipo de lesión miocárdica. Los fibroblastos son células de origen mesenquimal presentes en los tejidos conectivos, conocidas por su capacidad para producir proteínas MEC. En el corazón, estas células pueden diferenciarse en miofibroblastos, especialmente en condiciones patológicas como infarto de miocardio, miocardiopatía isquémica, miocarditis, y otras. Sin embargo, la transición a miofibroblastos no es siempre necesaria para activar un programa profibrótico. Investigaciones transcriptómicas han revelado la existencia de

subconjuntos específicos de fibroblastos, con perfiles fenotípicos y transcriptómicos distintos, que desempeñan papeles clave en la fibrosis cardíaca. Además, se ha identificado la presencia de proto-miofibroblastos en fases tempranas de lesiones fibróticas, que aún no expresan Actina alfa de músculo liso (α -SMA), pero exhiben características de células estresadas mecánicamente. En conjunto, tanto los fibroblastos como los miofibroblastos son poblaciones heterogéneas, compuestas por subtipos con funciones potencialmente divergentes en la regulación de la fibrosis (56).

La interacción entre MEC, fibroblastos, miofibroblastos, células inmunitarias y células endoteliales, juega un papel crítico en la modulación del microambiente del corazón fibrótico. La activación de fibroblastos está mediada por diversas vías de señalización, incluidas las vías factor de crecimiento transformante beta/ Homólogo 3 de Smad (TGF- β /SMAD3), angiotensina II (Ang II), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), Quinesina activada por TGF- β / quinesina activada por mitógenos p38 (TAK/p38 MAPK), Wnt/ β -Catenina, quinasa receptora acoplada a proteína G (GRK) y señalización de Hippo, entre otras. Además, se ha observado la participación de ARN no codificantes (ncRNAs) en la regulación de la fibrosis cardíaca. Estudios han identificado varios micro ARN (miARN) y ARN largos no codificantes (ARNnc) que inhiben o inducen la fibrosis, al dirigirse a diferentes moléculas clave involucradas en la remodelación de la matriz extracelular y la activación de fibroblastos (55).

3.1.5. Fibrosis cardíaca y disfunción mitocondrial

La investigación sobre la relación entre la disfunción mitocondrial y la fibrosis cardíaca revela múltiples hallazgos significativos que subrayan la importancia de esta interacción. Se ha encontrado que la reprogramación epigenética asociada con la señalización redox mitocondrial desencadena cambios metabólicos persistentes en fibroblastos residentes ventriculares (RVfib), estimulando su proliferación y producción de colágeno, contribuyendo así, al desarrollo de la fibrosis cardíaca (57). Otro estudio ha destacado el papel de la fisión mitocondrial en la regulación de la proliferación y producción de colágeno en RVfib, así como, la implicación de

proteínas como, proteína de unión a ácidos grasos 5 (FABP5) en la función mitocondrial y la patología cardíaca, donde la disminución de FABP5 agudiza el daño mitocondrial y la fibrosis (58). La interacción entre proteínas como sirtuina 3 (SIRT3) y proteína de atrofia óptica 1 (OPA1) también modula la dinámica mitocondrial y su desacoplamiento, mientras que, la eliminación del uniportador mitocondrial de calcio (MCU) en fibroblastos adultos agrava la disfunción cardíaca y la fibrosis. Además, factores como el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) y el inflamasoma de la proteína 3 del receptor nodular (NLRP3) emergen como reguladores claves en la interacción entre la disfunción mitocondrial y la fibrosis cardíaca, ofreciendo nuevas vías para comprender y abordar esta compleja enfermedad cardiovascular (59–62).

3.2. CAPÍTULO 2: METFORMINA (MET) EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (ECV).

Las biguanidas son un tipo de compuestos químicos que tienen dos grupos de guanidina unidos por un átomo de nitrógeno. Todas comparten la característica de ser moléculas polares e hidrofílicas, lo que significa que son muy solubles en agua debido a ciertos grupos en su estructura. Aunque comparten estas características, también tienen diferencias en algunos aspectos químicos que afectan cómo funcionan en el cuerpo. La metformina (1,1-dimetilbiguanida), específicamente, es un tipo de biguanida. Su estructura química incluye dos sustituyentes metilo en una posición específica, y se crea a partir de 2-cianoguanidina y cloruro de dimetilamonio (63).

3.2.1. Mecanismo de acción de la MET

La metformina, una biguanida derivada de la planta *Galega officinalis*, ha evolucionado significativamente desde su descubrimiento en el siglo XVIII. Originalmente identificada por sus efectos hipoglucemiantes, la metformina fue investigada en la década de 1950 por Jean Sterne, quien demostró su utilidad en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A pesar de un escepticismo inicial debido a la mala reputación de otros derivados de la guanidina, la metformina demostró ser efectiva

y segura, siendo aprobada por la FDA en 1994. Su eficacia se consolidó con el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS), que mostró su capacidad para mejorar los resultados en pacientes con DM2. Desde entonces, la metformina se ha convertido en el fármaco de primera línea para la DM2 y ha sido reconocida por la Organización mundial de la Salud (OMS) como medicamento esencial. Actualmente, su potencial se explora más allá de la diabetes, en áreas como el cáncer, el envejecimiento, y las enfermedades neurodegenerativas, debido a sus efectos sobre la inflamación, la autofagia y la función mitocondrial (64–66).

La metformina reduce los niveles de glucosa en sangre a través de varios mecanismos interrelacionados. En primer lugar, inhibe la producción de glucosa en el hígado y la señalización del glucagón, lo que disminuye la gluconeogénesis hepática. Esto se logra a través de la activación de la AMPK, un sensor de energía que regula diversas vías metabólicas. La metformina activa AMPK principalmente al inhibir la cadena de transporte de electrones en las mitocondrias, lo que reduce los niveles de ATP y aumenta la relación AMP/ATP, promoviendo la activación de AMPK. Esta activación de AMPK a su vez inhibe la proteína objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR), que es crucial para el crecimiento celular y el metabolismo. Además, la metformina mejora la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, aumentando la captación de glucosa en el músculo esquelético. También actúa en el tracto gastrointestinal, promoviendo la absorción de glucosa en las células intestinales y alterando la flora intestinal, lo que limita la entrada de glucosa al torrente sanguíneo. Por último, la metformina puede afectar la gluconeogénesis y el metabolismo hepático a través de mecanismos independientes de AMPK, como la inhibición de la cadena de transporte de electrones y la regulación de transportadores y canales de glucosa. Estos efectos combinados contribuyen a la reducción de la hiperglucemia y la mejora de la sensibilidad a la insulina (67,68).

3.2.2. Farmacocinética de la MET

La farmacocinética de la metformina muestra una biodisponibilidad oral del 50% al 60%, con la droga acumulándose predominantemente en el hígado después de su

absorción en el intestino y transporte a través de la vena porta. En humanos, la concentración plasmática de metformina tras la administración de dosis comunes (1-2 g/día) oscila entre 10 μM y 40 μM , con concentraciones más altas observadas en el hígado debido a la absorción hepática. Los estudios en animales han mostrado variabilidad en las concentraciones plasmáticas y hepáticas de metformina dependiendo de la vía y dosis de administración, lo que refleja desafíos al extrapolar estos datos a humanos. En general, las concentraciones plasmáticas terapéuticas en humanos se encuentran en el rango de 10 μM a 40 μM , mientras que las concentraciones hepáticas pueden ser de 2 a 3 veces más altas. La metformina se transporta y acumula en tejidos específicos como el hígado, riñón e intestino, donde actúa principalmente para inhibir la gluconeogénesis hepática, reduciendo la producción de glucosa hepática (HGP). La variabilidad en las concentraciones observadas en estudios preclínicos y clínicos puede influir en la comprensión del mecanismo de acción de la metformina. Se ha demostrado que la metformina afecta la absorción intestinal y las concentraciones en la vena porta, lo que sugiere que los efectos terapéuticos observados están más relacionados con las concentraciones hepáticas que con las plasmáticas sistémicas. Esto es consistente con la acción principal de la metformina en la reducción de la gluconeogénesis hepática y la mejora del control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 (69).

3.2.3. MET y su impacto en las ECV

La metformina ha demostrado tener efectos cardioprotectores que pueden ir más allá de su interacción con la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Se ha indicado que la administración de metformina durante la reperfusión activa diversas quinasas en la vía de rescate de lesiones por reperfusión (RISK), entre ellas la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa B (Akt). La activación de estas quinasas protege el corazón al inhibir la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP), lo cual limita el tamaño del infarto de miocardio. Además, la metformina desempeña un papel crucial en la inhibición de la muerte celular y la supresión de la inflamación durante la apoptosis, protegiendo contra la lesión por (I/R) miocárdica (70).

3.2.3.1. Lesión por (I/R) cardíaca

Desde hace varios años hasta la actualidad, diversos estudios han puesto de manifiesto el efecto cardioprotector de la MET. Estas investigaciones han proporcionado evidencia sólida sobre los beneficios que este fármaco puede brindar en el contexto de las enfermedades cardíacas. En un estudio se reveló que la lesión por isquemia reperusión cardíaca I/R provoca arritmias, expansión del tamaño del infarto, disfunción del ventrículo izquierdo (VI), fisión mitocondrial excesiva, disfunción mitocondrial y apoptosis. La metformina mostró significativos beneficios cardioprotectores, tales como la reducción de la fisión mitocondrial, disminución de la disfunción mitocondrial mediante la reducción de la producción de ROS, despolarización de la membrana mitocondrial y la hinchazón mitocondrial. Además, se observó una reducción en las puntuaciones de arritmia, preservación de la fosforilación de la proteína conexina 43 (Cx43), disminución del tamaño del infarto y de la apoptosis, contribuyendo todos estos factores a la mejora de la función del VI. Estos efectos beneficiosos pueden estar mediados por la capacidad de la metformina para mejorar la respiración mitocondrial y restaurar el ciclo de vida mitocondrial. Además, se ha informado que la metformina puede activar la vía Proteína Quinasa Activada por Monofosfato de Adenosina/ Coactivador 1 α del Receptor de Gamma Activado por el Proliferador de Peroxisomas (AMPK/PGC1 α), crucial para la biogénesis mitocondrial y la protección contra la disfunción mitocondrial (71,72).

La metformina ha demostrado tener un efecto cardioprotector significativo en el contexto de la lesión por (I/R) cardíaca, principalmente cuando se administra como pretratamiento. En un estudio preclínico y análisis retrospectivo en pacientes diabéticos se ha evidenciado que la metformina mejora la función cardíaca, preserva la fracción de eyección y reduce los marcadores de daño cardíaco y renal después de eventos de isquemia y reperusión. Estos efectos beneficiosos se atribuyen en gran medida a la activación de la vía de señalización de AMPK, lo que conduce a una serie de respuestas celulares protectoras, incluyendo la reducción del estrés oxidativo, la inhibición de la apoptosis, la modulación favorable de la dinámica

mitocondrial y la preservación de la síntesis proteica. La activación de AMPK por metformina también contribuye a la inhibición del poro de mPTP, minimizando así el daño celular durante el estrés isquémico. Además, la metformina ha mostrado mejorar la señalización de autofagia y la respuesta al estrés del retículo endoplásmico, facilitando la recuperación y mantenimiento de la función cardíaca post-I/R (73).

En un estudio reciente, se ha observado que la administración aguda de metformina en dosis altas al inicio de la reperfusión puede modular el metabolismo mitocondrial alterado por la isquemia, reduciendo de manera significativa el tamaño del infarto y preservando la función fisiológica de los miocitos cardíacos en modelos animales, tanto jóvenes como envejecidos. Este efecto cardioprotector se atribuye, en parte, a la inhibición reversible del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que disminuye la generación de ROS y atenúa la apertura del mPTP, mecanismos clave en la reducción del daño miocárdico. Además, la activación de la AMPK por la metformina juega un rol esencial en la mejora de la contractilidad cardíaca y la integridad mitocondrial, ofreciendo una estrategia terapéutica prometedora para mitigar la lesión cardíaca en situaciones de I/R, especialmente en el contexto de un corazón envejecido y vulnerable (74).

3.2.3.2. Infarto agudo de miocardio (IAM)

Estudios prospectivos han mostrado una reducción significativa del riesgo de IAM en pacientes tratados con metformina en comparación con otros tratamientos convencionales para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Además, se ha observado una disminución de eventos cardiovasculares mayores en pacientes diabéticos con enfermedades renales crónicas y enfermedad de las arterias coronarias que reciben metformina. Estos hallazgos sugieren un efecto cardioprotector único de la metformina, que puede extenderse más allá de su efecto hipoglucemiante. Además, la metformina ha demostrado influir en la remodelación cardíaca, reduciendo la masa ventricular izquierda y disminuyendo el riesgo de insuficiencia cardíaca sintomática. También se ha observado que la metformina puede tener efectos

beneficiosos en la prevención de arritmias cardíacas, como la fibrilación auricular, especialmente en pacientes diabéticos (75).

En un estudio observacional que analiza el impacto de la diabetes y su tratamiento en pacientes sometidos a angiografía coronaria y que sobreviven a un IAM, se identificaron tres hallazgos principales. Primero, a pesar de los avances en la atención coronaria, la diabetes sigue asociándose con un aumento del 30% al 50% en el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad. Segundo, los pacientes tratados con metformina en monoterapia presentaron tasas de eventos cardiovasculares más bajas en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento para la diabetes. Tercero, a pesar de la disponibilidad de nuevas clases de medicamentos antidiabéticos con efectos cardioprotectores, estos se utilizaron en una proporción muy baja tras el IAM, predominando el uso de metformina e insulina. Este estudio destaca la necesidad urgente de adoptar rápidamente estos nuevos medicamentos cardioprotectores para mejorar el pronóstico en pacientes diabéticos. Además, refuerza el papel de la metformina, que no solo ayuda a controlar los niveles de glucosa, sino que también está asociada con una reducción de la mortalidad y eventos cardiovasculares en pacientes con IAM. La evidencia sugiere que la combinación de insulina y metformina proporcionó mejores resultados que la insulina sola, subrayando la importancia de un manejo adecuado de la diabetes para reducir complicaciones posteriores al IAM (76).

3.2.3.3. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP)

La metformina ha emergido como un potencial agente terapéutico para la ICFEP. En primer lugar, la metformina mejora la glucemia, lo que puede contribuir modestamente a los resultados cardiovasculares, especialmente si se inicia temprano. Su principal mecanismo antihiper glucémico, la inhibición del complejo mitocondrial I, se asocia con una reducción de la lesión por reperfusión en modelos experimentales. Además, la metformina puede afectar favorablemente la disfunción endotelial y la hemostasia, reduciendo la agregación plaquetaria, la viscosidad de

la sangre y los factores de coagulación, lo cual podría ser beneficioso para prevenir eventos cardiovasculares. También se ha observado que la metformina reduce el estrés oxidativo sistémico y la glicoxidación, contribuyendo a su potencial efecto antiaterogénico. En el contexto de la ICFEP, la metformina podría intervenir en el metabolismo cardíaco alterado al activar la AMPK, mejorar la β -oxidación de ácidos grasos y reducir la apoptosis de cardiomiocitos (77).

La metformina se asocia con una reducción del 18% en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), beneficio que se extiende también a aquellos con fracción de eyección preservada. La diabetes tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico complejo que puede llevar al desarrollo de miocardiopatía diabética, caracterizada por disfunción mitocondrial y alteraciones en la vía AMPK, componentes clave en la insuficiencia miocárdica. La metformina no solo mejora los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y reduce el peso, sino que también activa la vía AMPK en el miocardio, mejorando la función mitocondrial y reduciendo la fibrosis. Históricamente, se restringía el uso de metformina en pacientes con IC debido a preocupaciones sobre la acidosis láctica, pero estudios recientes han refutado este riesgo. Además, estudios observacionales han mostrado que la metformina reduce tanto las hospitalizaciones por IC como la mortalidad general. Específicamente, en pacientes con IC y fracción de eyección preservada, la metformina ha demostrado un beneficio significativo, lo cual es crucial dado que las opciones terapéuticas para esta población son limitadas (78).

En un estudio, se sugiere que la metformina podría mejorar ligeramente la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y reducir el índice de masa ventricular izquierda (IMVI), lo cual se traduce en una reducción del riesgo de mortalidad cardiovascular. Aunque la mejoría en la FEVI observada es modesta, su impacto en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, junto con un perfil de seguridad favorable, refuerza la idea de que la metformina podría tener un papel terapéutico en la ICFEP. Los mecanismos propuestos para estos efectos incluyen la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), que mejora el metabolismo energético y la

eficiencia miocárdica, y sus propiedades antirremodelantes, como la reducción de la hipertrofia miocárdica y la fibrosis (79).

3.2.3.4. Fibrilación auricular (FA)

La FA se perpetúa mediante múltiples ondículas y rotores en la aurícula izquierda, desencadenada principalmente por las venas pulmonares, y se asocia con la dilatación auricular, fibrosis intersticial y alteraciones en el período refractario efectivo auricular (AERP). Factores estresantes como la insuficiencia cardíaca, diabetes y obesidad contribuyen a estos cambios estructurales y eléctricos, creando un sustrato propenso a la arritmia. La metformina actúa en varios niveles para contrarrestar estos mecanismos. En primer lugar, activa la proteína quinasa AMP (AMPK), la cual juega un papel crucial en la regulación de la corriente del canal de calcio tipo L (ICa,L), la homeostasis del calcio y la contractilidad celular. Esto ayuda a prevenir el remodelado adverso y la arritmogénesis auricular. Además, la metformina reduce la inflamación asociada con el tejido adiposo epicárdico (EAT) al disminuir las ROS y las adipocinas proinflamatorias, lo que a su vez disminuye la fibrosis auricular y mejora la función cardíaca. La metformina también modula la expresión de conexina-43 (Cx43) y los canales de potasio tipo SK (SK), mejorando la conducción auricular y reduciendo las arritmias (80,81).

El tratamiento actual de la FA se ve limitado por la toxicidad y los efectos adversos de los antiarrítmicos convencionales, así como por su eficacia relativamente baja a largo plazo. En este contexto, la metformina ha sido identificada como un candidato significativo para la reutilización en la FA. La metformina actúa activando la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), un regulador clave del estrés metabólico y del metabolismo de la glucosa, la oxidación de ácidos grasos y la autofagia. Su capacidad para mejorar la regulación mitocondrial y reducir el estrés oxidativo y la inflamación puede tener un impacto directo en la FA, especialmente dado que estudios han mostrado una asociación entre la FA y enfermedades metabólicas. La metformina también ha demostrado una reducción significativa en la fibrilación auricular en pacientes diabéticos en comparación con otros tratamientos. Los

resultados de la investigación sugieren que la metformina no solo podría ayudar a controlar la FA en pacientes con diabetes, sino también ofrecer un beneficio potencial en el tratamiento de la FA a través de sus efectos pleiotrópicos, incluyendo la mejora en la función mitocondrial y la regulación de vías inflamatorias (82).

La metformina juega un papel relevante en la FA al influir en la interacción entre el EAT y el miocardio auricular, así como en el remodelado eléctrico auricular. En pacientes con FA, la acumulación excesiva de EAT, inducida por la rápida estimulación auricular, se asocia con un aumento de adipocinas proinflamatorias como IL-6, Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y TGF- β 1, que promueven la fibrosis auricular y, en consecuencia, dificultan la conducción eléctrica, incrementando la vulnerabilidad a la FA. La metformina, además de sus efectos antihiper glucémicos, ha demostrado propiedades cardioprotectoras significativas. Reduce la secreción de adipocinas deletéreas y aumenta la adiponectina (APN), una adipocina con efectos antiinflamatorios y antioxidantes que protege contra la fibrosis auricular y mejora la función eléctrica del corazón. Adicionalmente, la metformina inhibe la señalización de Especies Reactivas de Oxígeno/Factor Nuclear kappa β (ROS/NF- $\kappa\beta$) en el EAT y miocardio, lo que contribuye a su efecto antiinflamatorio. También modula la expresión de Receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR γ) en el tejido adiposo, potenciando la producción de APN y, por ende, mejorando la homeostasis del calcio citosólico y la función de la proteína Ca²⁺-ATPasa 2a del retículo sarcoplásmico (SERCA2a) en cardiomiocitos, lo que podría ayudar a revertir el remodelado auricular inducido por la FA. Finalmente, la metformina ha demostrado reducir la inducibilidad de la FA y mejorar la electrofisiología auricular, posiblemente a través de la activación de la AMPK, lo que subraya su potencial como agente terapéutico en la prevención y manejo de la fibrilación auricular (83).

La metformina ha mostrado reducir el riesgo de FA de nueva aparición en pacientes diabéticos con marcapasos. Este hallazgo sugiere que la metformina puede desempeñar un papel protector en la prevención de arritmias auriculares en este grupo de pacientes. Sin embargo, el estudio también reveló que la metformina no

influyó en la carga de FA en pacientes con diabetes tipo 2 que ya padecían FA paroxística (se refiere a episodios de FA que ocurren de manera intermitente y se resuelven espontáneamente en menos de siete días o en menos de 24 horas), lo que indica que su impacto podría estar más relacionado con la prevención de la aparición de FA que con la reducción de la frecuencia o duración de los episodios en aquellos que ya la presentan. Además, la metformina disminuyó la tasa de eventos cardiovasculares mayores en pacientes diabéticos sin FA, lo que sugiere que su efecto cardioprotector podría ser más pronunciado en aquellos que no tienen arritmias preexistentes. Estos efectos pueden estar asociados a la activación de la vía de la AMPK, que mejora el metabolismo y la eficiencia energética del miocardio, así como a la reducción de la inflamación y del tejido adiposo epicárdico (84).

3.2.4. Mecanismos cardiovasculares de la MET

La metformina ha sido comprobada como estimulante de diversas vías de señalización cardioprotectoras, principalmente mediante la activación de la AMPK. En el miocardio, la AMPK existe en dos isoformas distintas: la subunidad $\alpha 1$, predominantemente expresada en las células endoteliales cardíacas, y las subunidades $\alpha 2$, presentes en los cardiomiocitos. A nivel cardíaco, la AMPK tiene la capacidad de fosforilar numerosas enzimas metabólicas, transportadores de metabolitos y moléculas de señalización, desempeñando un papel crucial en la regulación de procesos como el metabolismo energético, la síntesis de proteínas, la salud mitocondrial, la autofagia, el estrés oxidativo y la inflamación, entre otros (85).

3.2.4.1. Modulación del metabolismo energético y de la eficiencia miocárdica

La metformina mejora la función miocárdica al activar la AMPK, lo que tiene varias consecuencias positivas para los cardiomiocitos. La activación de AMPK mejora la captación de glucosa al aumentar la translocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) a la membrana celular y estimula la glucólisis mediante la activación de la fosfofructoquinasa 1 (PFK1). Esto resulta en una mejor utilización de la glucosa y una mayor síntesis de ATP, lo que a su vez mejora tanto la efectividad sistólica

como diastólica del corazón. Además, la metformina ha demostrado tener efectos protectores sobre el metabolismo lipídico cardíaco. En modelos experimentales de ratas con hipertrigliceridemia, la metformina reduce la actividad de la esteroil-CoA desaturasa, una enzima clave en la lipogénesis, y disminuye la acumulación de lípidos y sus intermediarios tóxicos en el corazón. En humanos, se ha observado una reducción en la acumulación de lípidos en los cardiomiocitos y una mejora en los marcadores de resistencia a la insulina tras el tratamiento con metformina (86,87).

La metformina también tiene efectos positivos en las mitocondrias de los cardiomiocitos. Mejora la respiración mitocondrial y la eficiencia de la síntesis de ATP, y disminuye el desacoplamiento respiratorio mitocondrial. Estos efectos son cruciales dado que las mitocondrias satisfacen el 95% de la demanda energética del corazón. En modelos de insuficiencia cardíaca y tras infartos, la metformina ha mostrado mejorar la función sistólica cardíaca, reducir la apoptosis de las células miocárdicas y regular positivamente factores como la sirtuina 3 (SIRT3) desacetilasa y el PGC-1 α , que son importantes para el metabolismo energético mitocondrial (86).

3.2.4.2. Estrés oxidativo y respuesta antiinflamatoria

La metformina, conocida principalmente por su capacidad para mejorar el control de la glucosa en sangre, también ejerce efectos significativos sobre el estrés oxidativo y la inflamación en el miocardio. El estrés oxidativo, caracterizado por la acumulación de ROS que interrumpen la homeostasis de los cardiomiocitos, es un problema clave en la disfunción cardíaca. La metformina combate este estrés mediante varios mecanismos. Primero, la metformina activa la eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial) a través de la fosforilación dependiente de AMPK, lo que incrementa la producción de óxido nítrico (NO). Aunque la producción excesiva de NO por la iNOS (óxido nítrico sintasa inducible) puede ser perjudicial, el NO generado por eNOS ayuda a reducir el estrés oxidativo y la apoptosis celular, además de mejorar la vasodilatación y la función cardíaca. La metformina también suprime la producción de NO inducida por lipopolisacáridos en monocitos, lo que

reduce el daño asociado con el exceso de NO. Otro mecanismo importante es la estimulación de la biogénesis mitocondrial por parte de la metformina. Las mitocondrias, al ser la principal fuente de ROS, juegan un papel crucial en el estrés oxidativo. La metformina mejora la función mitocondrial al activar AMPK y aumentar la expresión de factores de transcripción relacionados con la biogénesis mitocondrial, lo que a su vez mejora la capacidad de los cardiomiocitos para resistir el estrés oxidativo (88).

La metformina también tiene efectos antiinflamatorios directos. Al inhibir la señalización del factor nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$) y la respuesta inflamatoria mediada por TLR4 (receptor tipo Toll 4), la metformina puede reducir los niveles de citocinas proinflamatorias y mitigar la inflamación cardíaca. Este efecto es relevante en el contexto de la insuficiencia cardíaca y el infarto de miocardio, donde la inflamación y la activación de la autofagia juegan un papel importante en la progresión de la enfermedad. Además, la metformina puede activar la autofagia, un proceso celular que elimina componentes dañados y mantiene la homeostasis celular. La metformina induce autofagia y reduce la inflamación mediada por NLRP3 en macrófagos miocárdicos, contribuyendo así a una respuesta antiinflamatoria y cardioprotectora (88).

3.2.4.3. Impacto en la remodelación cardíaca

La metformina tiene efectos significativos en la prevención de la remodelación cardíaca, destacándose en la atenuación de la hipertrofia miocárdica y la fibrosis. Estas propiedades protectoras han sido evidenciadas en diversos modelos experimentales de insuficiencia cardíaca e hipertrofia inducida por isquemia o hipertensión resistente a la insulina. La metformina actúa principalmente a través de la activación de la AMPK, que a su vez inhibe mecanismos moleculares clave responsables de la remodelación cardíaca. En particular, la activación de AMPK por metformina reprime la hipertrofia cardíaca al bloquear vías de señalización asociadas con el crecimiento de cardiomiocitos, como mTOR, y al reducir la síntesis de proteínas involucradas en la hipertrofia. Además, la metformina disminuye la

fibrosis miocárdica al suprimir la expresión de factores de crecimiento como TGF- β 1, que promueven la acumulación de colágeno y la rigidez del miocardio. Estos efectos se traducen en una preservación de la morfología del ventrículo izquierdo (VI) y una mejora en el rendimiento sistodiastólico, lo que es beneficioso tanto en la insuficiencia cardíaca como en otras condiciones cardíacas. En humanos, se ha observado una reducción en la masa del VI en pacientes tratados con metformina, corroborando su impacto positivo en la remodelación cardíaca (89).

3.2.4.4. Incremento en la función del ventrículo izquierdo

La metformina ha mostrado efectos positivos en la función del ventrículo izquierdo (VI) en diversos modelos preclínicos de insuficiencia cardíaca (IC). En estudios con ratas resistentes a la insulina y modelos de IC inducida por diabetes o isquemia, la metformina ha mejorado la función cardíaca, reduciendo la presión ventricular derecha y la hipertrofia pulmonar en roedores. En modelos experimentales, se ha asociado con un incremento del 8% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en comparación con otros fármacos antidiabéticos, y se ha sugerido que mejora la rigidez de los cardiomiocitos mediante la fosforilación de la titina. Sin embargo, los estudios clínicos presentan resultados mixtos. Mientras algunos informes sugieren beneficios en la función diastólica y sistodiastólica, otros estudios no han encontrado mejoras significativas en la FEVI o en la capacidad de ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. En particular, ensayos controlados recientes han mostrado que la metformina puede tener un impacto positivo en la reducción de marcadores de estrés cardíaco y en la función diastólica en pacientes con síndrome metabólico, pero no siempre en la fracción de eyección en reposo ni en la capacidad de ejercicio (89).

3.3. CAPÍTULO 3: EFECTOS ANTIFIBRÓTICOS DE LA METFORMINA A NIVEL CARDIACO A TRAVÉS DE LA REGULACIÓN MITOCONDRIAL

3.3.1. Impacto de la metformina en la función mitocondrial a nivel general

La metformina desempeña un papel crucial en la regulación de la función mitocondrial, particularmente en el contexto de la diabetes tipo 2 (DM2) y la obesidad, condiciones en las cuales la función mitocondrial ya está comprometida. Este fármaco, conocido por su acción inhibitoria sobre el complejo mitocondrial 1, podría potencialmente agravar la disfunción mitocondrial, contribuyendo a efectos adversos como la acidosis láctica. Sin embargo, también se ha propuesto que la metformina mejora el "control de calidad" de las mitocondrias al promover la mitofagia, un proceso que elimina mitocondrias dañadas, lo que sugiere un posible efecto protector y rejuvenecedor. Este efecto podría estar mediado por la activación de la AMPK, una enzima implicada en la biogénesis mitocondrial, que ayudaría a mantener una población mitocondrial sana. Además, la metformina, al igual que el resveratrol, un antioxidante conocido por sus propiedades antienvjecimiento, inhibe la fisión mitocondrial asociada al estrés oxidativo, lo que podría contribuir a la mejora de la salud y la longevidad. Aunque la metformina puede tener efectos adversos en casos de disfunción mitocondrial preexistente, también puede desempeñar un papel importante en la regulación y mejora de la función mitocondrial, con posibles beneficios para la salud a largo plazo (90).

Las mitocondrias son esenciales para la producción de energía y la homeostasis celular, y su disfunción está estrechamente vinculada con el envejecimiento y diversas patologías. La metformina ha demostrado ser eficaz en mejorar la función mitocondrial al regular al alza la biogénesis mitocondrial, un proceso facilitado por SIRT3 y la activación de AMPK, lo que contribuye a retrasar el envejecimiento. Además, la metformina reduce la producción ROS en el complejo mitocondrial I, lo que protege contra el estrés oxidativo y la apoptosis celular. La activación de PGC-1 α , un coactivador transcripcional clave en la biogénesis mitocondrial, también es

promovida por la metformina, mejorando así la resistencia a la insulina y la función mitocondrial en el músculo esquelético. Además, se sugiere que la metformina regula la dinámica mitocondrial, incluyendo los procesos de fisión y fusión mitocondrial (91).

La metformina ha sido identificada como un activador de la vía Proteína similar a ARNT en cerebro y músculo 1/Factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2 (Bmal1/Nrf2) a través de la activación de AMPK, una proteína clave en la regulación del metabolismo y la homeostasis energética. Estudios recientes han demostrado que la metformina mejora la expresión de genes antioxidantes al aumentar la actividad de Bmal1 y Nrf2, lo que mitiga la producción de ROS y protege a las células de la muerte celular inducida por el estrés oxidativo. En modelos experimentales, la metformina ha demostrado su capacidad para restaurar la actividad antioxidante en células envejecidas, actuando a nivel transcripcional para reactivar las vías protectoras alteradas por el envejecimiento. Además, se ha observado que la metformina puede mejorar la accesibilidad celular a través de la regulación al alza de los transportadores de cationes orgánicos (OCTs), lo que aumenta su eficacia en la mitigación del estrés oxidativo (65).

La metformina puede inhibir la respiración mitocondrial al afectar la actividad del complejo mitocondrial I, reduciendo la absorción de oxígeno en las mitocondrias. Sin embargo, la metformina es un inhibidor débil de este complejo, con una concentración inhibidora media (IC50) considerablemente más alta que la que se observa en la mayoría de los tejidos, lo que sugiere que el impacto directo sobre la actividad del complejo I es limitado. En hepatocitos cultivados, las concentraciones farmacológicas de metformina aumentan el potencial de membrana mitocondrial, lo que inicialmente reduce la disponibilidad de adenosín difosfato (ADP) y, por lo tanto, limita la producción de ATP. No obstante, el suministro exógeno de ADP puede restaurar la respiración mitocondrial, indicando que la inhibición de la respiración es más compleja que una simple interacción con el complejo I. Por otro lado, en tejidos como el hígado, la metformina a concentraciones farmacológicas aumenta la fosforilación oxidativa mitocondrial y promueve la fisión mitocondrial, un proceso que

facilita la eliminación de mitocondrias dañadas y mejora la función mitocondrial global. Esta fisión es mediada por la activación de AMPK, que a su vez fomenta la dinámica mitocondrial saludable (92).

La metformina tiene un papel complejo en la regulación de la función mitocondrial, que se manifiesta de diversas formas dependiendo del contexto y la concentración del medicamento. En enfermedades crónicas como la DM2, la metformina ejerce efectos beneficiosos al inhibir la activación del inflamasoma NLRP3, un complejo de señales inmunitarias que juega un papel crucial en la inflamación asociada con diversas patologías, incluyendo la diabetes y enfermedades neurodegenerativas. La metformina activa AMPK, una proteína que regula el metabolismo energético y puede reducir la maduración de las citoquinas inflamatorias IL-1 β e IL-18 en macrófagos, disminuyendo así la inflamación. Además, la metformina puede inhibir la activación del inflamasoma en modelos animales de enfermedad aterosclerótica, disminuyendo la progresión de la enfermedad en parte mediante la regulación de la proteína tioredoxina y otras rutas señalizadoras (64).

No obstante, la metformina también presenta efectos menos deseables bajo ciertas condiciones. En situaciones agudas, como infecciones bacterianas, puede promover la activación del inflamasoma, lo que resulta en una mayor producción de citoquinas inflamatorias y un posible aumento en la mortalidad en modelos de sepsis. En términos de estrés oxidativo, la metformina generalmente reduce la producción de ROS y la inflamación en macrófagos al activar AMPK, pero en dosis elevadas, puede inducir un aumento en el estrés oxidativo y la producción de ROS, complicando su efecto protector sobre la función mitocondrial. Aunque la metformina es conocida por mejorar la función mitocondrial y reducir el estrés oxidativo en dosis terapéuticas, en dosis excesivas puede tener efectos adversos, como la reducción de la biosíntesis de colesterol y un aumento en el estrés oxidativo. Por lo tanto, la metformina demuestra un efecto dual en la regulación de la función mitocondrial y el estrés oxidativo, con beneficios notables en condiciones crónicas, pero con potenciales riesgos en dosis inapropiadas o contextos agudos (64).

La administración de metformina tras las lesiones cerebrales traumáticas repetidas mitigó varios problemas bioenergéticos y patológicos asociados con el trauma cerebral. En primer lugar, la metformina redujo la fuga de protones mitocondriales en el hipocampo, que había aumentado dos horas después de la lesión, y mejoró la respiración ligada al ATP en la misma área. En segundo lugar, mientras que las lesiones repetidas no causaron daño tisular visible en el hipocampo, sí provocaron daño axonal en el cuerpo caloso y la comisura del hipocampo, alteraciones que se vieron significativamente reducidas en ratones tratados con metformina. Finalmente, el tratamiento con metformina mejoró de manera notable la función motora y de memoria en los ratones tras la conclusión del tratamiento farmacológico. Estos resultados sugieren que la metformina puede ser una terapia prometedora para la conmoción cerebral, ya que parece restaurar la función mitocondrial, reducir la inflamación, y proteger contra el daño axonal. En términos de mecanismos, la metformina parece actuar en parte al inhibir el complejo mitocondrial I, lo que lleva a una mejor relación ADP y activa AMPK, además de promover un equilibrio favorable entre fusión y fisión mitocondrial (93).

3.3.2. Impacto de la metformina en la función mitocondrial a nivel cardíaco

El tratamiento crónico con metformina ha demostrado tener un efecto positivo en la regulación de la función mitocondrial, particularmente en corazones envejecidos. Este fármaco atenúa el estrés del retículo endoplásmico (RE) y mejora la disfunción mitocondrial, lo que se traduce en una reducción de la lesión cardíaca durante eventos de isquemia y reperfusión. La metformina activa la vía de la AMPK, lo que disminuye la activación de mTORC1, un proceso que mejora la biogénesis mitocondrial y reduce la apertura del mPTP, un factor clave en la muerte celular. En conjunto, estos efectos sugieren que la metformina podría ser una estrategia prometedora para proteger los corazones envejecidos al restaurar la función mitocondrial y reducir el daño durante el estrés cardíaco (94).

La metformina ha demostrado ser efectiva en la modulación de la inflamación, particularmente a través de la regulación de las células Linfocitos T colaboradores

(T CD4) y la producción de citoquinas del perfil T helper 17 (Th17). Estudios han revelado que la metformina previene la producción de estas citoquinas al corregir los cambios relacionados con la edad en la autofagia y la bioenergética mitocondrial. Esto resulta en la fosforilación de STAT3, un activador transcripcional clave de las Th17. Además, se ha observado que la metformina afecta el metabolismo celular, cambiando de un metabolismo antiinflamatorio de Fosforilación Oxidativa (OXPHOS) a un resultado proinflamatorio, posiblemente debido a una respuesta desequilibrada de ROS mitocondriales y una autofagia defectuosa en células de individuos mayores. Estos hallazgos sugieren que la metformina puede ser una intervención farmacológica prometedora para modular la inflamación relacionada con la edad y las enfermedades metabólicas asociadas, como (DM2) (95).

La metformina aumenta la captación de glucosa a través de GLUT, aumenta la capacidad glucolítica y la producción de ATP, y eleva la expresión y secreción del factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF-15). Estos efectos parecen asociarse con la disfunción mitocondrial, ya que otros inhibidores de la cadena de transporte de electrones replican los efectos de la metformina en la expresión génica. Además, la metformina altera la oxidación de la glucosa, la transcripción de genes mitocondriales y la morfología mitocondrial. Estos hallazgos sugieren que la metformina afecta la absorción y utilización intestinal de la glucosa, lo que podría explicar su efecto hipoglucemiante (96).

En un estudio se investigó el papel de la metformina en la regulación de la función mitocondrial utilizando un modelo microfisiológico de estiramiento rítmico en 3D para replicar características del aneurisma aórtico torácico (TAA). Este modelo microfisiológico, diseñado para emular el entorno biológico y biomecánico de las células aórticas, reveló que la metformina puede revertir parcialmente la disfunción mitocondrial asociada con el TAA y bloquear la dilatación aórtica. El estudio mostró que la metformina, administrada a concentraciones fisiológicas, mejora la expresión de genes contráctiles y de la matriz extracelular, y corrige las alteraciones en la actividad mitocondrial observadas en las células aórticas enfermas. Esta restauración del equilibrio fenotípico y la recuperación parcial de la función

mitocondrial indican que la metformina podría ser beneficiosa para controlar la progresión del TAA. La metformina, conocida por su acción como inhibidor del complejo I de la respiración mitocondrial, exhibe efectos positivos en concentraciones fisiológicas bajas al activar la vía AMPK y restaurar el potencial de membrana mitocondrial y la fosforilación oxidativa (97).

En un estudio in vitro, se investigó cómo la metformina puede regular la función mitocondrial y proteger el corazón durante el estrés inducido por isquemia-reperfusión renal (LRA), centrándose en el papel del gen Sestrina 2 (Sesn2). Los resultados sugieren que la metformina protege tanto la estructura como la función cardíaca en modelos de estrés por LRA, particularmente en ratones envejecidos, a través de la modulación de Sesn2. La administración de metformina previno el deterioro estructural y funcional del corazón asociado con la LRA, al reducir la fibrosis miocárdica, mejorar la función sistólica y diastólica, y mitigar el daño mitocondrial. La metformina actuó al disminuir la producción de ROS y al regular positivamente Sesn2, que juega un papel crucial en la protección mitocondrial. Sin embargo, esta protección no se observó en ratones con deficiencia específica de Sesn2 en cardiomiocitos, indicando que Sesn2 es esencial para los efectos protectores de la metformina. La metformina también redujo la acumulación de ROS y mejoró la respiración mitocondrial, pero no afectó los niveles máximos de consumo de oxígeno. Estos hallazgos subrayan que la metformina puede ofrecer beneficios cardioprotectores al mejorar la función mitocondrial y reducir el daño celular en el contexto de LRA, lo cual podría ser clave en el tratamiento de condiciones cardiovasculares relacionadas con el envejecimiento y el estrés isquémico (98).

El tratamiento crónico con metformina en modelos murinos ha mostrado una reducción en la lesión cardíaca inducida por isquemia-reperfusión, atribuida a la activación de AMPK, que a su vez mejora la función mitocondrial y reduce el estrés del retículo endoplásmico. Estos efectos han sido respaldados por estudios tanto preclínicos como clínicos, que han revelado que la metformina mejora la función cardíaca y mitocondrial al disminuir la producción de ROS y mejorar el metabolismo oxidativo, así como la biogénesis mitocondrial. Además, la metformina reduce la

inflamación y la producción de mediadores proinflamatorios, como IL-6 y TNF- α , que están asociados con la remodelación auricular y un mayor riesgo de FA. La metformina también modula la actividad del inflammasoma NLRP3, contribuyendo a la protección contra la disfunción mitocondrial inducida por el estrés y la diabetes. En pacientes con diabetes tipo 2, se ha observado que la metformina corrige la expresión de proteínas de la cadena de transporte de electrones y reduce los niveles plasmáticos de ROS, restaurando la función mitocondrial y protegiendo contra el daño oxidativo. En resumen, la metformina mejora la función mitocondrial, reduce la inflamación y el estrés oxidativo, y protege contra la disfunción cardíaca y la fibrilación auricular, evidenciando su potencial en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares asociadas con la diabetes (99).

La metformina ha demostrado tener un impacto positivo en la regulación de la función mitocondrial, especialmente en el contexto de la MCD. En un estudio reciente, se observó que la metformina mejora significativamente la dinámica mitocondrial, favoreciendo la fusión sobre la fisión y reduciendo el estrés oxidativo. Esto se logra principalmente a través de la activación de la AMPK, una quinasa crucial en la homeostasis energética celular. La metformina no solo protege a los cardiomiocitos contra la apoptosis inducida por altos niveles de glucosa, sino que también corrige trastornos metabólicos, reduce la inflamación y mejora la estructura y función cardíaca. En detalle, la metformina incrementa la fusión mitocondrial y disminuye la fisión, lo que contrarresta la fragmentación mitocondrial y mejora la función bioenergética. La activación de AMPK por la metformina también suprime la fosforilación de Drp1, una proteína que promueve la fisión mitocondrial, y favorece la expresión de Opa1, que apoya la fusión mitocondrial. Estos efectos no solo disminuyen la producción de ROS mitocondriales, sino que también mejoran el potencial de membrana mitocondrial (MMP). En conjunto, estos resultados sugieren que la metformina tiene un rol protector clave en la MCD al regular la dinámica mitocondrial y reducir la apoptosis celular (100).

3.3.3. Estudios preclínicos y modelos experimentales sobre la metformina, fibrosis cardíaca y función mitocondrial

La MET ha demostrado efectos cardioprotectores significativos a través de la regulación de la dinámica mitocondrial. Estudios recientes han destacado su capacidad para reducir la lesión por I/R cardíaca al disminuir la fisión mitocondrial, la apoptosis y las arritmias, así como, al limitar la expansión del tamaño del infarto. Además, se ha observado que la MET preserva la función del ventrículo izquierdo del corazón. Estos hallazgos subrayan el potencial terapéutico de la MET en el tratamiento de enfermedades cardíacas al atenuar la disfunción mitocondrial y sus consecuencias negativas en el tejido cardíaco (71).

Por otra parte, la MET puede mitigar la apoptosis y la fisión mitocondrial, lo que podría tener un impacto positivo en la regulación del crecimiento excesivo de las células cardíacas asociado con la hipertrofia cardíaca. De igual forma, se plantea que la inhibición de la vía de señalización del factor inducible por hipoxia 1-alfa (HIF-1 α) y del receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR- γ) - HIF-1 α /PPAR- γ podría ser una estrategia terapéutica prometedora para abordar la hipertrofia cardíaca. Estos hallazgos sugieren que la MET podría ser una opción terapéutica importante para prevenir o tratar la hipertrofia cardíaca y sus consecuencias fibróticas (101). Así mismo, un estudio in vitro reciente reveló que la MET protege contra la lesión por I/R en la retina al promover la fusión mitocondrial, lo que alivia la atrofia y la pérdida celular inducida por este proceso. Este efecto se atribuye a la regulación positiva de las proteínas de fusión mitocondrial Mfn2 y OPA1 por parte de la MET, lo que preserva la morfología y la función mitocondrial. Además, la MET disminuye la producción de ROS y protege contra la alteración del MMP. Estos efectos protectores se activan mediante la enzima AMPK y su influencia en la señalización de PGC1 α (102).

La metformina, además de sus efectos hipoglucemiantes, ha mostrado propiedades protectoras contra la fibrosis cardíaca. En estudios recientes, se observó que la metformina, especialmente cuando se combina con ejercicios de alta intensidad, mejora la función mitocondrial y reduce la fibrosis y la hipertrofia cardíaca. Este

efecto es mediado por la modulación de la expresión de genes relacionados con la función mitocondrial y la homeostasis del calcio, así como por la regulación de la expresión de TGF- β y colágeno. La metformina parece reducir la producción de colágeno y la actividad de TGF- β 1, lo cual mitiga la fibrosis intersticial y la hipertrofia miocárdica. Además, la metformina y el ejercicio parecen trabajar sinérgicamente para restaurar la expresión de genes como PGC-1 α , esenciales para la biogénesis mitocondrial, y para mejorar la función cardíaca general, evidenciada por parámetros ecocardiográficos como la fracción de eyección y el diámetro ventricular (103).

En estudios recientes, se ha demostrado que la metformina, al activar la AMPK, aumenta la expresión de PGC-1 α , un regulador clave de la biogénesis mitocondrial. Esto, a su vez, mejora la regeneración de mitocondrias sanas y reduce la acumulación de mitocondrias dañadas a través de la mitofagia, especialmente cuando se combina con la sobreexpresión de PINK1 y Mfn2. La sobreexpresión de PINK1 ha mostrado aumentar la mitofagia y reducir el daño oxidativo en cardiomiocitos, mientras que Mfn2, un regulador de la fusión mitocondrial, ayuda a restaurar la estructura y función mitocondrial al prevenir la fragmentación mitocondrial. La combinación de metformina con la sobreexpresión de PINK1 y Mfn2 no solo mejora la eliminación de mitocondrias dañadas, sino también incrementa la biogénesis mitocondrial, lo que resulta en una mejora en la función cardíaca y una reducción de la fibrosis (104).

La metformina, conocida por su capacidad para activar la AMPK, contribuye a estos efectos protectores al promover la biogénesis mitocondrial y mejorar la función mitocondrial. Esto se evidencia en la reducción de la expresión de Factor de transcripción octamérico 1 (POU2F1), un factor clave en la fibrosis cardíaca inducida por Ang II. POU2F1, un factor de transcripción que afecta la inflamación y la fibrosis, es regulado negativamente por AMPK, lo que implica que la metformina podría reducir la fibrosis cardíaca al inhibir POU2F1 a través de la activación de AMPK. Además, la metformina, al estimular la biogénesis mitocondrial y mejorar la red mitocondrial, puede contrarrestar los efectos adversos de la disfunción mitocondrial

en la fibrosis cardíaca. Así, la combinación de ejercicio físico y metformina ofrece un enfoque prometedor para la regulación de la fibrosis cardíaca a través de la optimización de la función mitocondrial (105).

La metformina ejerce sus efectos antifibróticos mediante la activación de la AMPK, un regulador clave del equilibrio energético celular. La disminución de la actividad de AMPK α está relacionada con el aumento de la fibrosis cardíaca en corazones diabéticos, mientras que su activación por metformina no solo inhibe la transición endotelial-mesenquimal, sino también la señalización de TGF- β /Smad, un camino crucial en la progresión de la fibrosis cardíaca. Además, la metformina reduce el estrés oxidativo al inhibir la producción de ROS mediada por NADPH oxidasa 4 (NOX4), una enzima predominantemente expresada en las mitocondrias de los cardiomiocitos. Además, es este estudio comparativo de metformina con dapagliflozina, un inhibidor de Cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) que también muestra efectos cardioprotectores, se observó que ambos fármacos ejercen un efecto antifibrótico similar, en gran parte dependiente de la activación de AMPK α . Sin embargo, mientras que la dapagliflozina presenta un potencial adicional al inhibir directamente la proliferación y activación de fibroblastos, la metformina sigue destacando por su acción robusta y ya bien documentada sobre la función mitocondrial y el control del estrés oxidativo (106).

En el contexto de la miocardiopatía, se ha observado que la metformina atenúa la hipertrofia cardíaca y la fibrosis inducida por factores como la hiperhomocisteinemia, mediante la inhibición de la apoptosis, especialmente la relacionada con la activación de la caspasa-3. Este efecto de la metformina se debe en parte a su capacidad para reducir la fosforilación oxidativa mitocondrial y el contenido de ATP intracelular, lo que lleva a una activación de AMPK. Esta activación, a su vez, modula la vía de señalización de Sonic Hedgehog, que está involucrada en procesos celulares críticos como la proliferación, apoptosis, y la transición epitelial-mesenquimal (107).

Estudios recientes han demostrado que la combinación de metformina con flavonoides de cacao y algarroba ofrece una protección cardíaca superior en

comparación con el uso de metformina sola. Este efecto se manifiesta principalmente a través de la atenuación del estrés oxidativo y la reducción de la inflamación, ambos factores clave en la progresión de la MCD. A nivel molecular, el estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia, una característica central de la MCD, es un desencadenante crítico de la fibrosis y la hipertrofia cardíaca. La combinación de flavonoides de cacao y algarroba y metformina logra reducir significativamente los niveles de ROS mediante la modulación de la expresión de NOX2 y NOX4, mientras que la activación del factor de transcripción Nrf2 fortalece las defensas antioxidantes del miocardio. Adicionalmente, la combinación incrementa los niveles de SIRT1, una sirtuina que regula el estrés oxidativo a través de la vía Nrf2, lo que refuerza la capacidad antioxidante y protege el corazón contra el daño oxidativo. La interacción entre SIRT1 y otras sirtuinas, como SIRT3 y SIRT6, también parece ser relevante, sugiriendo un mecanismo colaborativo en la protección contra la fibrosis. Además, la combinación de CCB con metformina muestra una notable capacidad para inhibir la activación del NF- κ B, un factor transcripcional implicado en la respuesta inflamatoria y la promoción de la fibrosis a través de la vía TGF β /Smad2/3. Este efecto antiinflamatorio se evidencia por la reducción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6 y la disminución en la deposición de colágeno en el miocardio (108).

La activación de Sirt1 y Sirt3 mejora la función mitocondrial mediante la regulación de la biogénesis mitocondrial y la reducción del estrés oxidativo, lo que es esencial para prevenir la fibrosis y la disfunción cardíaca en la diabetes. Estudios recientes han demostrado que la metformina, similar a los activadores de sirtuinas, mejora la estructura y función cardíaca en modelos de ratas prediabéticas alimentadas con una dieta alta en fructosa. Esto se logra al inhibir la fibrosis cardíaca, reducir la dislipidemia y mejorar la función mitocondrial. La metformina y los moduladores de sirtuinas también restauran la biogénesis mitocondrial y aumentan la expresión de proteínas relacionadas con la fosforilación oxidativa, mejorando así la producción de ATP y la eficiencia energética en el corazón. Además, la metformina reduce la generación de ROS y aumenta la actividad de antioxidantes endógenos, protegiendo al corazón del daño oxidativo (109).

El crizotinib es un fármaco que puede causar daños en los cardiomiocitos, principalmente al alterar la fusión de autofagosomas y lisosomas, lo que lleva a disfunción mitocondrial y muerte celular. La metformina, al activar la AMPK y recuperar la fosforilación de subunidad catalítica alfa activada por AMP de proteína quinasa (PRKAA) en residuos de serina en las posiciones 485 y 491 (Ser485/491), contrarresta estos efectos nocivos. Al restaurar la función autofágica, la metformina previene la acumulación de la proteína receptora del factor de crecimiento hepático, un factor clave en la disfunción cardíaca, y mitiga el daño mitocondrial. Así, la metformina no solo protege el corazón al mantener la homeostasis mitocondrial, sino que también ofrece una estrategia prometedora para tratar la cardiotoxicidad en pacientes tratados con crizotinib. Además, su capacidad para regular tanto la autofagia como la función mitocondrial la convierte en un fármaco candidato para mejorar la salud cardíaca y prevenir la progresión de la fibrosis en el contexto de diversas enfermedades cardíacas (110).

4. CONCLUSIÓN

La metformina, un fármaco tradicionalmente utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2, ha demostrado tener un impacto significativo en la regulación de la función mitocondrial y la fibrosis cardíaca. Su efecto positivo sobre la salud cardiovascular se manifiesta a través de múltiples mecanismos biológicos que mejoran la función mitocondrial, reducen el estrés oxidativo y modulan la inflamación, lo que resulta en una protección efectiva contra la fibrosis cardíaca.

Uno de los principales mecanismos mediante el cual la metformina ejerce su efecto es a través de la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). AMPK actúa como un regulador clave en la homeostasis energética celular y, al activarse, inhibe la vía de mTORC1, lo que favorece la biogénesis mitocondrial y mejora la función de las mitocondrias. La activación de AMPK también disminuye la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP), un factor crucial en la muerte celular mitocondrial y la fibrosis cardíaca. Estos efectos contribuyen a la reducción del daño celular durante eventos de isquemia/reperfusión cardíaca, así como, a la protección contra la fibrosis cardíaca inducida por el estrés oxidativo y la inflamación. Además, la metformina ha demostrado beneficios en la regulación de la inflamación, especialmente en la modulación de las células T CD4 y la producción de citoquinas del perfil Th17. Estos efectos son relevantes en el contexto de la fibrosis cardíaca, ya que la metformina puede corregir los cambios relacionados con la edad en la autofagia y la bioenergética mitocondrial, lo que contribuye a una reducción de la fibrosis y la hipertrofia cardíaca.

Los estudios han demostrado que la combinación de metformina con ejercicio de alta intensidad (Met-HIIT) también ofrece un enfoque eficaz para la reducción de la

fibrosis y la hipertrofia cardíaca. Este efecto se debe a la modulación de la expresión de genes relacionados con la función mitocondrial y la homeostasis del calcio, así como, a la regulación de la expresión de TGF- β y colágeno. La metformina no solo mejora la función mitocondrial y reduce el estrés oxidativo, sino que también actúa sinérgicamente con el ejercicio para restaurar la función cardíaca general.

Finalmente, la metformina ha mostrado un potencial prometedor en la protección contra la fibrosis cardíaca a través de la regulación de la dinámica mitocondrial y la reducción del estrés oxidativo. Su capacidad para activar AMPK, mejorar la biogénesis mitocondrial, y modular la inflamación y la producción de ROS la convierte en una opción terapéutica valiosa para el tratamiento y la prevención de enfermedades cardíacas. La metformina representa una intervención farmacológica significativa en la protección cardiovascular, particularmente en la fibrosis cardíaca, mediante la regulación efectiva de la función mitocondrial y la modulación de procesos inflamatorios y oxidativos. Su potencial en el manejo de condiciones cardíacas y metabólicas destaca la importancia de seguir investigando sus aplicaciones clínicas y terapéuticas.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Daverio Z, Balcerczyk A, Rautureau GJP, Panthu B. How Warburg-Associated Lactic Acidosis Rewires Cancer Cell Energy Metabolism to Resist Glucose Deprivation. *Cancers*. 23 de febrero de 2023;15(5):1417.
2. Seko Y, Kishimori T, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, et al. Coronary angiography in patients with acute heart failure: from the KCHF registry. *ESC Heart Fail*. 21 de noviembre de 2021;9(1):531-44.
3. Sugiura R, Satoh R, Takasaki T. ERK: A Double-Edged Sword in Cancer. ERK-Dependent Apoptosis as a Potential Therapeutic Strategy for Cancer. *Cells*. 22 de septiembre de 2021;10(10):2509.
4. Chung CC, Chin CG, Lin YK, Chen YC, Cheng WL, Yeh YH, et al. Regional Diversities in Fibrogenesis Weighed as a Key Determinant for Atrial Arrhythmogenesis. *Biomedicines*. 14 de diciembre de 2021;9(12):1900.
5. Kataura T, Tashiro E, Nishikawa S, Shibahara K, Muraoka Y, Miura M, et al. A chemical genomics-aggrephagy integrated method studying functional analysis of autophagy inducers. *Autophagy*. 2020;17(8):1856-72.
6. Peña-Ramos O, Chiao L, Liu X, Yu X, Yao T, He H, et al. Autophagosomes fuse to phagosomes and facilitate the degradation of apoptotic cells in *Caenorhabditis elegans*. *eLife*. 2021;11:e72466.
7. Popov L. Mitochondrial biogenesis: An update. *J Cell Mol Med*. mayo de 2020;24(9):4892-9.
8. Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease. *Physiol Rev*. 1 de abril de 2022;102(2):893-992.
9. Bouwer NI, Steenbruggen TG, van Rosmalen J, Rier HN, Kitzen JJEM, van Bekkum ML, et al. Cardiotoxicity during long-term trastuzumab use in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: who needs cardiac monitoring? *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(3):851-62.

10. Khreesha L, Qaswal AB, Al Omari B, Albliwi MA, Ababneh O, Albanna A, et al. Quantum Tunneling-Induced Membrane Depolarization Can Explain the Cellular Effects Mediated by Lithium: Mathematical Modeling and Hypothesis. *Membranes*. 1 de noviembre de 2021;11(11):851.
11. Zhao R, Zhang H, Zhang Y, Li D, Huang C, Li F. In vivo Screen Identifies Zdhc2 as a Critical Regulator of Germinal Center B Cell Differentiation. *Front Immunol*. 10 de junio de 2020;11:1025.
12. Jin Z, Ji Y, Su W, Zhou L, Wu X, Gao L, et al. The role of circadian clock-controlled mitochondrial dynamics in diabetic cardiomyopathy. *Front Immunol*. 5 de mayo de 2023;14:1142512.
13. Martin RA, Tate AT. Pleiotropy promotes the evolution of inducible immune responses in a model of host-pathogen coevolution. *PLOS Comput Biol*. 6 de abril de 2023;19(4):e1010445.
14. Ribeiro AJM, Riziotis IG, Borkakoti N, Thornton JM. Enzyme function and evolution through the lens of bioinformatics. *Biochem J*. 22 de noviembre de 2023;480(22):1845-63.
15. Mattedi F, Lloyd-Morris E, Hirth F, Vagnoni A. Optogenetic cleavage of the Miro GTPase reveals the direct consequences of real-time loss of function in *Drosophila*. *PLOS Biol*. 17 de agosto de 2023;21(8):e3002273.
16. van Erk MR, Bourceau OM, Moncada C, Basu S, Hansel CM, de Beer D. Reactive oxygen species affect the potential for mineralization processes in permeable intertidal flats. *Nat Commun*. 20 de febrero de 2023;14:938.
17. Stewart L, Turner NA. Channelling the Force to Reprogram the Matrix: Mechanosensitive Ion Channels in Cardiac Fibroblasts. *Cells*. 23 de abril de 2021;10(5):990.
18. Kurose H. Cardiac Fibrosis and Fibroblasts. *Cells*. 6 de julio de 2021;10(7):1716.
19. Mullin NP, Varghese J, Colby D, Richardson JM, Findlay GM, Chambers I. Phosphorylation of NANOG by casein kinase I regulates embryonic stem cell self-renewal. *Febs Lett*. enero de 2021;595(1):14-25.
20. Choromańska B, Myśliwiec P, Łuba M, Wojskowicz P, Myśliwiec H, Choromańska K, et al. Bariatric Surgery Normalizes Protein Glycooxidation and Nitrosative Stress in Morbidly Obese Patients. *Antioxidants*. 4 de noviembre de 2020;9(11):1087.
21. Nepal A, Tran HDN, Nguyen NT, Ta HT. Advances in haemostatic sponges: Characteristics and the underlying mechanisms for rapid haemostasis. *Bioact Mater*. 13 de abril de 2023;27:231-56.

22. Al-kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Elewa YHA, Zahran MH, Alexiou A, Papadakis M, et al. Parkinson's Disease Risk and Hyperhomocysteinemia: The Possible Link. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(6):2743-59.
23. Luo Z, Tian M, Yang G, Tan Q, Chen Y, Li G, et al. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 7 de julio de 2022;7:218.
24. Hsieh EJ, Lin WD, Schmidt W. Genomically Hardwired Regulation of Gene Activity Orchestrates Cellular Iron Homeostasis in Arabidopsis. *RNA Biol.* 2022;19(1):143-61.
25. Jordan JM, Webster AK, Chen J, Chitrakar R, Ryan Baugh L. Early-life starvation alters lipid metabolism in adults to cause developmental pathology in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics.* 30 de noviembre de 2022;223(2):iyac172.
26. Dzobo K, Dandara C. The Extracellular Matrix: Its Composition, Function, Remodeling, and Role in Tumorigenesis. *Biomimetics.* 5 de abril de 2023;8(2):146.
27. Zhang X, Dong Z, Cui H. Interplay between Epigenetics and Cellular Metabolism in Colorectal Cancer. *Biomolecules.* 25 de septiembre de 2021;11(10):1406.
28. Dai W, Wang G, Chwa J, Oh ME, Abeywardana T, Yang Y, et al. Mitochondrial division inhibitor (mdivi-1) decreases oxidative metabolism in cancer. *Br J Cancer.* 28 de abril de 2020;122(9):1288-97.
29. Wu X, Zhang D, Qiao X, Zhang L, Cai X, Ji J, et al. Regulating the cell shift of endothelial cell-like myofibroblasts in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 8 de junio de 2023;61(6):2201799.
30. Sun G, Hwang C, Jung T, Liu J, Li R. Biased placement of Mitochondria fission facilitates asymmetric inheritance of protein aggregates during yeast cell division. *PLOS Comput Biol.* 27 de noviembre de 2023;19(11):e1011588.
31. Strupp C, Corvaro M, Cohen SM, Corton JC, Ogawa K, Richert L, et al. Increased Cell Proliferation as a Key Event in Chemical Carcinogenesis: Application in an Integrated Approach for the Testing and Assessment of Non-Genotoxic Carcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 26 de agosto de 2023;24(17):13246.
32. Li J, Salvador AM, Li G, Valkov N, Ziegler O, Yeri A, et al. Mir-30d Regulates Cardiac Remodeling by Intracellular and Paracrine Signaling. *Circ Res.* 8 de enero de 2021;128(1):e1-23.
33. Bootman MD, Bultynck G. Fundamentals of Cellular Calcium Signaling: A Primer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* enero de 2020;12(1):a038802.

34. Xu J, Yu C, Zeng X, Tang W, Xu S, Tang L, et al. Visualization of breast cancer-related protein synthesis from the perspective of bibliometric analysis. *Eur J Med Res*. 27 de octubre de 2023;28:461.
35. Henley JM, Seager R, Nakamura Y, Talandyte K, Nair J, Wilkinson KA. SUMOylation of synaptic and synapse-associated proteins: An update. *J Neurochem*. enero de 2021;156(2):145-61.
36. Qin W, Steinek C, Kolobynina K, Forné I, Imhof A, Cardoso MC, et al. Probing protein ubiquitination in live cells. *Nucleic Acids Res*. 3 de octubre de 2022;50(21):e125.
37. Latypova AA, Yaremenko AV, Pechnikova NA, Minin AS, Zubarev IV. Magnetogenetics as a promising tool for controlling cellular signaling pathways. *J Nanobiotechnology*. 10 de junio de 2024;22:327.
38. Travers JG, Tharp CA, Rubino M, McKinsey TA. Therapeutic targets for cardiac fibrosis: from old school to next-gen. *J Clin Invest*. 2022;132(5):e148554.
39. McKinsey TA, Foo R, Anene-Nzelu CG, Travers JG, Vagnozzi RJ, Weber N, et al. Emerging epigenetic therapies of cardiac fibrosis and remodelling in heart failure: from basic mechanisms to early clinical development. *Cardiovasc Res*. 25 de agosto de 2022;118(18):3482-98.
40. Han P, Zhou J, Xiang J, Liu Q, Sun K. Research progress on the therapeutic effect and mechanism of metformin for lung cancer. *Oncol Rep*. 7 de noviembre de 2022;49(1):3.
41. Wu M, Xu H, Liu J, Tan X, Wan S, Guo M, et al. Metformin and Fibrosis: A Review of Existing Evidence and Mechanisms. *J Diabetes Res*. 29 de abril de 2021;2021:6673525.
42. Miklankova D, Markova I, Hüttl M, Zapletalova I, Poruba M, Malinska H. Metformin Affects Cardiac Arachidonic Acid Metabolism and Cardiac Lipid Metabolite Storage in a Prediabetic Rat Model. *Int J Mol Sci*. enero de 2021;22(14):7680.
43. Dong LF, Rohlena J, Zobalova R, Nahacka Z, Rodriguez AM, Berridge MV, et al. Mitochondria on the move: Horizontal mitochondrial transfer in disease and health. *J Cell Biol*. 16 de febrero de 2023;222(3):e202211044.
44. Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct Target Ther*. 6 de septiembre de 2023;8:333.
45. Uchikado Y, Ikeda Y, Ohishi M. Current Understanding of the Pivotal Role of Mitochondrial Dynamics in Cardiovascular Diseases and Senescence. *Front Cardiovasc Med*. 18 de mayo de 2022;9:905072.

46. Ravassa S, López B, Treibel TA, San José G, Losada-Fuentenebro B, Tapia L, et al. Cardiac Fibrosis in heart failure: Focus on non-invasive diagnosis and emerging therapeutic strategies. *Mol Aspects Med.* 1 de octubre de 2023;93:101194.
47. Montes de Oca Balderas P. Mitochondria–plasma membrane interactions and communication. *J Biol Chem.* 3 de septiembre de 2021;297(4):101164.
48. Zerihun M, Sukumaran S, Qvit N. The Drp1-Mediated Mitochondrial Fission Protein Interactome as an Emerging Core Player in Mitochondrial Dynamics and Cardiovascular Disease Therapy. *Int J Mol Sci.* 17 de marzo de 2023;24(6):5785.
49. Wang Y, Dai X, Li H, Jiang H, Zhou J, Zhang S, et al. The role of mitochondrial dynamics in disease. *MedComm.* 28 de diciembre de 2023;4(6):e462.
50. Doblado L, Lueck C, Rey C, Samhan-Arias AK, Prieto I, Stacchiotti A, et al. Mitophagy in Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 9 de abril de 2021;22(8):3903.
51. Wang S, Long H, Hou L, Feng B, Ma Z, Wu Y, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 16 de agosto de 2023;8:304.
52. Xie JH, Li YY, Jin J. The essential functions of mitochondrial dynamics in immune cells. *Cell Mol Immunol.* julio de 2020;17(7):712-21.
53. Rocca C, Soda T, De Francesco EM, Fiorillo M, Moccia F, Viglietto G, et al. Mitochondrial dysfunction at the crossroad of cardiovascular diseases and cancer. *J Transl Med.* 19 de septiembre de 2023;21:635.
54. Da Dalt L, Cabodevilla AG, Goldberg IJ, Norata GD. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure. *Cardiovasc Res.* 1 de agosto de 2023;119(10):1905-14.
55. Majid A, Hassan FO, Hoque MM, Gbadegoye JO, Lebeche D. Bioactive Compounds and Cardiac Fibrosis: Current Insight and Future Prospect. *J Cardiovasc Dev Dis.* 21 de julio de 2023;10(7):313.
56. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2 de noviembre de 2020;117(6):1450-88.
57. Tian L, Wu D, Dasgupta A, Chen KH, Mewburn J, Potus F, et al. Epigenetic Metabolic Reprogramming of Right Ventricular Fibroblasts in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ Res.* 5 de junio de 2020;126(12):1723-45.

58. Gao S, Li G, Shao Y, Wei Z, Huang S, Qi F, et al. FABP5 Deficiency Impairs Mitochondrial Function and Aggravates Pathological Cardiac Remodeling and Dysfunction. *Cardiovasc Toxicol*. 1 de agosto de 2021;21(8):619-29.
59. Lombardi AA, Gibb AA, Arif E, Kolmetzky DW, Tomar D, Luongo TS, et al. Mitochondrial calcium exchange links metabolism with the epigenome to control cellular differentiation. *Nat Commun*. 4 de octubre de 2019;10(1):4509.
60. Zhao J, Gao JL, Zhu JX, Zhu HB, Peng X, Jiang M, et al. The different response of cardiomyocytes and cardiac fibroblasts to mitochondria inhibition and the underlying role of STAT3. *Basic Res Cardiol*. 14 de febrero de 2019;114(2):12.
61. Grimbert L, Sanz MN, Gressette M, Rucker-Martin C, Novotova M, Solgadi A, et al. Spatiotemporal AMPK α 2 deletion in mice induces cardiac dysfunction, fibrosis and cardiolipin remodeling associated with mitochondrial dysfunction in males only. *Biol Sex Differ*. 17 de septiembre de 2021;12(1):52.
62. Chen Y, Zeng M, Zhang Y, Guo H, Ding W, Sun T. Nlrp3 Deficiency Alleviates Angiotensin II-Induced Cardiomyopathy by Inhibiting Mitochondrial Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev*. 8 de febrero de 2021;2021:e6679100.
63. Di Magno L, Di Pastena F, Bordone R, Coni S, Canettieri G. The Mechanism of Action of Biguanides: New Answers to a Complex Question. *Cancers*. 30 de junio de 2022;14(13):3220.
64. Feng X, Chen W, Ni X, Little PJ, Xu S, Tang L, et al. Metformin, Macrophage Dysfunction and Atherosclerosis. *Front Immunol*. 7 de junio de 2021;12:682853.
65. Chhunchha B, Kubo E, Singh DP. Obligatory Role of AMPK Activation and Antioxidant Defense Pathway in the Regulatory Effects of Metformin on Cellular Protection and Prevention of Lens Opacity. *Cells*. 27 de septiembre de 2022;11(19):3021.
66. Marra PS, Yamanashi T, Crutchley KJ, Wahba NE, Anderson ZEM, Modukuri M, et al. Metformin use history and genome-wide DNA methylation profile: potential molecular mechanism for aging and longevity. *Aging*. 2 de febrero de 2023;15(3):601-16.
67. Zhang Y, Zhou F, Guan J, Zhou L, Chen B. Action Mechanism of Metformin and Its Application in Hematological Malignancy Treatments: A Review. *Biomolecules* [Internet]. febrero de 2023 [citado 10 de agosto de 2024];13(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9953052/>

68. Poznyak AV, Litvinova L, Poggio P, Moschetta D, Sukhorukov VN, Orekhov AN. From Diabetes to Atherosclerosis: Potential of Metformin for Management of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 27 de agosto de 2022;23(17):9738.
69. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev.* 8 de septiembre de 2020;42(1):77-96.
70. Osorio-Llanes E, Villamizar-Villamizar W, Ospino Guerra MC, Díaz-Ariza LA, Castiblanco-Arroyave SC, Medrano L, et al. Effects of Metformin on Ischemia/Reperfusion Injury: New Evidence and Mechanisms. *Pharmaceuticals.* 9 de agosto de 2023;16(8):1121.
71. Palee S, Higgins L, Leech T, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Acute metformin treatment provides cardioprotection via improved mitochondrial function in cardiac ischemia/reperfusion injury. *Biomed Pharmacother.* 2020;130:110604.
72. Zong Y, Li H, Liao P, Chen L, Pan Y, Zheng Y, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 15 de mayo de 2024;9:124.
73. Rutledge CA, Lagranha C, Chiba T, Redding K, Stolz DB, Goetzman E, et al. Metformin preconditioning protects against myocardial stunning and preserves protein translation in a mouse model of cardiac arrest. *J Mol Cell Cardiol Plus.* junio de 2023;4:100034.
74. Li Z, Wang H, Zougrana LI, James A, Slotabec L, Didik S, et al. Administration of Metformin Rescues Age-related Vulnerability to Ischemic Insults through Mitochondrial Energy Metabolism. *Biochem Biophys Res Commun.* 4 de junio de 2023;659:46-53.
75. Bu Y, Peng M, Tang X, Xu X, Wu Y, Chen AF, et al. Protective effects of metformin in various cardiovascular diseases: Clinical evidence and AMPK-dependent mechanisms. *J Cell Mol Med.* octubre de 2022;26(19):4886-903.
76. Ritsinger V, Lagerqvist B, Lundman P, Hagström E, Norhammar A. Diabetes, metformin and glucose lowering therapies after myocardial infarction: Insights from the SWEDEHEART registry. *Diab Vasc Dis Res.* 24 de noviembre de 2020;17(6):1479164120973676.
77. Schernthaner G, Brand K, Bailey CJ. Metformin and the heart: Update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure. *Metab - Clin Exp [Internet].* 1 de mayo de 2022 [citado 27 de abril de 2024];130. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(22\)00038-5/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(22)00038-5/fulltext)

78. Halabi A, Sen J, Huynh Q, Marwick TH. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 5 de agosto de 2020;19:124.
79. University of Dundee. Metformin and Its Effects on Myocardial Dimension and Left Ventricular Hypertrophy in Normotensive Patients With Coronary Artery Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 abr [citado 14 de junio de 2023]. Report No.: study/NCT02226510. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02226510>
80. Nantsupawat T, Wongcharoen W, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of metformin on atrial and ventricular arrhythmias: evidence from cell to patient. *Cardiovasc Diabetol*. 24 de noviembre de 2020;19:198.
81. Wilcox T, De Block C, Schwartzbard AZ, Newman JD. Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists. *J Am Coll Cardiol*. 28 de abril de 2020;75(16):1956-74.
82. Lal JC, Mao C, Zhou Y, Gore-Panter SR, Rennison JH, Lovano BS, et al. Transcriptomics-based network medicine approach identifies metformin as a repurposable drug for atrial fibrillation. *Cell Rep Med*. 11 de octubre de 2022;3(10):100749.
83. Li B, Po SS, Zhang B, Bai F, Li J, Qin F, et al. Metformin regulates adiponectin signalling in epicardial adipose tissue and reduces atrial fibrillation vulnerability. *J Cell Mol Med*. julio de 2020;24(14):7751-66.
84. Zhong C, Bai J, Qu X, Liu Y, Li Z, Hao H, et al. Metformin reduces new-onset atrial fibrillation risk rather than atrial fibrillation burden in type 2 diabetes patients: A case-control study. *Heliyon*. 9 de mayo de 2024;10(10):e30992.
85. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol*. 16 de abril de 2020;11:191.
86. Ma T, Tian X, Zhang B, Li M, Wang Y, Yang C, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2. *Nature*. 2022/02/23 ed. marzo de 2022;603(7899):159-65.
87. Apostolova N, Iannantuoni F, Gruevska A, Muntane J, Rocha M, Victor VM. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol*. 25 de mayo de 2020;34:101517.
88. Tulipano G. Integrated or Independent Actions of Metformin in Target Tissues Underlying Its Current Use and New Possible Applications in the Endocrine and Metabolic Disorder Area. *Int J Mol Sci*. 2 de diciembre de 2021;22(23):13068.

89. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Rinaldi L, Coviello F, et al. Effects of Metformin in Heart Failure: From Pathophysiological Rationale to Clinical Evidence. *Biomolecules*. 4 de diciembre de 2021;11(12):1834.
90. Mohammed I, Hollenberg MD, Ding H, Triggler CR. A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan. *Front Endocrinol*. 5 de agosto de 2021;12:718942.
91. Chen S, Gan D, Lin S, Zhong Y, Chen M, Zou X, et al. Metformin in aging and aging-related diseases: clinical applications and relevant mechanisms. *Theranostics*. 6 de marzo de 2022;12(6):2722-40.
92. He L. Metformin and Systemic Metabolism. *Trends Pharmacol Sci*. noviembre de 2020;41(11):868-81.
93. Underwood EL, Redell JB, Maynard ME, Kobori N, Hylin MJ, Hood KN, et al. Metformin Reduces Repeat Mild Concussive Injury Pathophysiology. *eNeuro*. 5 de enero de 2022;9(1):ENEURO.0421-21.2021.
94. Chen Q, Thompson J, Hu Y, Lesnefsky EJ. Chronic metformin treatment decreases cardiac injury during ischemia-reperfusion by attenuating endoplasmic reticulum stress with improved mitochondrial function. *Aging*. 22 de marzo de 2021;13(6):7828-45.
95. Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, Nicholas DA, Hasturk H, Liu J, et al. Metformin Enhances Autophagy and Normalizes Mitochondrial Function to Alleviate Aging-Associated Inflammation. *Cell Metab*. 7 de julio de 2020;32(1):44-55.e6.
96. Yang M, Darwish T, Larraufie P, Rimmington D, Cimino I, Goldspink DA, et al. Inhibition of mitochondrial function by metformin increases glucose uptake, glycolysis and GDF-15 release from intestinal cells. *Sci Rep*. 28 de enero de 2021;11:2529.
97. Ma W, Zhang J, Liu S, Yan S, Xu K, Zhang YS, et al. Patient-derived microphysiological model identifies the therapeutic potential of metformin for thoracic aortic aneurysm. *eBioMedicine*. 27 de mayo de 2022;81:104080.
98. Iglesias M, Wang H, Krause-Hauch M, Ren D, Zougrana LI, Li Z, et al. Sestrin2 Mediates Metformin Rescued the Age-Related Cardiac Dysfunctions of Cardiorenal Syndrome Type 3. *Cells*. 8 de marzo de 2023;12(6):845.
99. Sarkar A, Fanous KI, Marei I, Ding H, Ladjimi M, MacDonald R, et al. Repurposing Metformin for the Treatment of Atrial Fibrillation: Current Insights. *Vasc Health Risk Manag*. 21 de junio de 2024;20:255-88.

100. Wu Y. Metformin inhibits mitochondrial dysfunction and apoptosis in cardiomyocytes induced by high glucose via upregulating AMPK activity. *Exp Biol Med.* 26 de septiembre de 2023;248(18):1556-65.
101. Liu Y, Zhang Q, Yang L, Tian W, Yang Y, Xie Y, et al. Metformin Attenuates Cardiac Hypertrophy Via the HIF-1 α /PPAR- γ Signaling Pathway in High-Fat Diet Rats. *Front Pharmacol.* 2022;13.
102. Zhang K, Wang T, Sun GF, Xiao JX, Jiang LP, Tou FF, et al. Metformin protects against retinal ischemia/reperfusion injury through AMPK-mediated mitochondrial fusion. *Free Radic Biol Med.* 20 de agosto de 2023;205:47-61.
103. Shabab S, Mahmoudabady M, Gholamnezhad Z, Niazmand S, Fouladi M, Mousavi Emadi Z. Endurance Exercise Prevented Diabetic Cardiomyopathy through the Inhibition of Fibrosis and Hypertrophy in Rats. *Rev Cardiovasc Med.* 16 de mayo de 2024;25(5):173.
104. Ma Z, Liu Z, Li X, Zhang H, Han D, Xiong W, et al. Metformin Collaborates with PINK1/Mfn2 Overexpression to Prevent Cardiac Injury by Improving Mitochondrial Function. *Biology.* 11 de abril de 2023;12(4):582.
105. Feng N, Yu H, Wang Y, Zhang Y, Xiao H, Gao W. Exercise training attenuates angiotensin II-induced cardiac fibrosis by reducing POU2F1 expression. *J Sport Health Sci.* julio de 2023;12(4):464-76.
106. Tian J, Zhang M, Suo M, Liu D, Wang X, Liu M, et al. Dapagliflozin alleviates cardiac fibrosis through suppressing EndMT and fibroblast activation via AMPK α /TGF- β /Smad signalling in type 2 diabetic rats. *J Cell Mol Med.* agosto de 2021;25(16):7642-59.
107. Fang H, Wang L, Yu L, Shen F, Yang Z, Yang Y, et al. Effects of metformin on Sonic hedgehog subgroup medulloblastoma progression: In vitro and in vivo studies. *Front Pharmacol.* 7 de octubre de 2022;13:928853.
108. García-Díez E, López-Oliva ME, Caro-Vadillo A, Pérez-Vizcaíno F, Pérez-Jiménez J, Ramos S, et al. Supplementation with a Cocoa–Carob Blend, Alone or in Combination with Metformin, Attenuates Diabetic Cardiomyopathy, Cardiac Oxidative Stress and Inflammation in Zucker Diabetic Rats. *Antioxidants.* 21 de febrero de 2022;11(2):432.
109. Paramesha B, Anwar MS, Meghwani H, Maulik SK, Arava SK, Banerjee SK. Sirt1 and Sirt3 Activation Improved Cardiac Function of Diabetic Rats via Modulation of Mitochondrial Function. *Antioxidants.* 24 de febrero de 2021;10(3):338.

110. Xu Z, Pan Z, Jin Y, Gao Z, Jiang F, Fu H, et al. Inhibition of PRKAA/AMPK (Ser485/491) phosphorylation by crizotinib induces cardiotoxicity via perturbing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy*. 2024;20(2):416-36.