

Mecanismos y dianas terapéuticas del inflamasoma NLRP3 en la miocardiopatía diabética

Qing Sun,¹ Wenxiu Guo,¹ Tun Yue,² Lu Wang³ y Huaming Mou^{4*}

¹Escuela de Medicina Clínica, North Sichuan Medical College, Nanchong, China; ²Departamento de Gastroenterología, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing, China; ³Departamento de Endocrinología, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing, China;

⁴Departamento Cardiovascular, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing, China

Resumen

La cardiomiopatía diabética es una complicación grave de la diabetes causada por estrés oxidativo, inflamación, resistencia a la insulina, fibrosis miocárdica y lipotoxicidad. Se trata de un padecimiento insidioso, complejo y difícil de tratar. El inflamasoma NLRP3 desencadena la maduración y liberación de citoquinas proinflamatorias, participa en procesos fisiopatológicos como la resistencia a la insulina y la fibrosis miocárdica, además de estar estrechamente relacionado con la aparición y progresión de la cardiomiopatía diabética. El desarrollo de inhibidores dirigidos a aspectos específicos de la inflamación sugiere que el inflamasoma NLRP3 puede utilizarse para tratar la cardiomiopatía diabética. Este artículo pretende resumir el mecanismo y las dianas terapéuticas del inflamasoma NLRP3 en la cardiomiopatía diabética, así como aportar nuevas sugerencias para el tratamiento de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cardiomiopatía diabética. Citoquinas proinflamatorias. Inflamasoma NLRP3.

NLRP3 inflamasome mechanism and therapeutic targets in diabetic cardiomyopathy

Abstract

Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a serious complication of diabetes caused by oxidative stress, inflammation, insulin resistance, myocardial fibrosis, and lipotoxicity; its nature is insidious, complex and difficult to treat. NLRP3 inflamasome triggers the maturation and release of pro-inflammatory cytokines, participates in pathophysiological processes such as insulin resistance and myocardial fibrosis, in addition to being closely related to the development and progression of diabetic cardiomyopathy. The development of inhibitors targeting specific aspects of inflammation suggests that NLRP3 inflamasome can be used to treat diabetic cardiomyopathy. This paper aims to summarize NLRP3 inflamasome mechanism and therapeutic targets in diabetic cardiomyopathy, and to provide new suggestions for the treatment of this disease.

KEYWORDS: Diabetic cardiomyopathy. Pro-inflammatory cytokines. NLRP3 inflamasome.

*Correspondencia:

Huaming Mou

E-mail: mouhm2002@aliyun.com

0016-3813/© 2023 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-12-2022

Fecha de aceptación: 28-02-2023

DOI: 10.24875/GMM.M23000749

Gac Med Mex. 2023;159:261-267

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Antecedentes

La prevalencia de la cardiomiopatía diabética (CMD), una complicación grave de la diabetes, se incrementa cada año. Un estudio de cohortes registró que entre los pacientes diabéticos (2900 de 10 208), la prevalencia de la CMD fue de 67.0 % si se aplicaban los criterios mínimos y de 11.7 % si se consideraba el criterio más estricto.¹ La patogénesis de la CMD es compleja y los estudios han descubierto que se asocia principalmente a estrés oxidativo, inflamación, resistencia a la insulina, fibrosis miocárdica y lipotoxicidad²⁻⁴ (Figura 1).

El inflamasoma es un complejo proteico multimérico necesario para contrarrestar los agentes patógenos y los factores de estrés ambiental mediante la activación de las caspasas-1 y la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-18 y otras).⁵ Entre los cinco inflamasomas principales identificados, NLRP3 está más estrechamente relacionado con la fisiopatología y el tratamiento de la CMD, por lo que se ha constituido en un blanco de investigación.⁶

Aspectos generales del inflamasoma NLRP3

El inflamasoma NLRP3 está formado por la caspasa-1, receptores tipo NOD y la proteína ASC; su activación en las células se produce en dos pasos. Los niveles de transcripción de NLRP3 y pro-IL-1 β son regulados por los receptores tipo y las vías de señalización NF- κ B durante el inicio.⁷ La activación es inducida por la estimulación con sustancias como el adenosín trifosfato (ATP) y las toxinas, que incitan la oligomerización de ASC y la formación de manchas, que a su vez se ensamblan en un inflamasoma NLRP3 completo. La activación de NLRP3 puede explicarse mediante tres hipótesis:

- *Hipótesis de eflujo de K $^{+}$:* los canales TWIK2 y los receptores peripurinérgicos (P2X7) regulan sinéricamente el proceso de eflujo transmembrana de iones de potasio, y la reducción de los iones de potasio intracelulares puede conducir directamente a la activación del inflamasoma NLRP3.^{8,9}
- *Hipótesis de las especies reactivas de oxígeno intracelulares:* la GSDMD-NT puede estimular a las mitocondrias, principales productoras de especies reactivas de oxígeno, las cuales a su vez desencadenan la activación del inflamasoma NLRP3.¹⁰⁻¹²

- *Hipótesis de la ruptura lisosomal:* al engullir patógenos y partículas vivas, la destrucción lisosomal libera histona proteasa B, que ayuda a activar el inflamasoma NLRP3.¹³

Mecanismo de acción del inflamasoma NLRP3 en la CMD

La hipertrofia del ventrículo izquierdo, la fibrosis del miocardio y la disfunción diastólica son las principales características clínicas de la CMD.⁴ Los inflamasomas NLRP3 pueden inducir la respuesta inflamatoria, influyendo así en trastornos metabólicos como la CMD (Figura 2).

Activación de NLRP3 en la CMD

Los estudios han descubierto que el inflamasoma NLRP3 sobreactivado actúa como un “sensor de peligro” en el organismo, además de promover la maduración y secreción de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18.¹⁴ La activación del inflamasoma a un nivel excesivo está estrechamente correlacionada con la aparición y progresión de la CMD en estudios preclínicos, además de que una vía de señalización dependiente de PI3K/Akt/GATA4 está implicada en la hipertrofia de cardiomocitos inducida por IL-18.¹⁵ En experimentos con ratas realizados por Luo *et al.* se observó que en la diabetes temprana, la función cardíaca disminuye con el incremento de los niveles de NLRP3 y que el silenciamiento del gen NLRP3 mejora la función diastólica del ventrículo izquierdo.¹⁶

Implicación de la activación de NLRP3 en la resistencia miocárdica a la insulina

El término resistencia a la insulina se refiere a la capacidad reducida de los tejidos para responder a los efectos fisiológicos de la insulina, a menudo acompañada de hiperinsulinemia.¹⁷ Los órganos sensibles a la insulina, como el corazón, son susceptibles de sufrir resistencia a la insulina, lo que desempeña un papel crucial en la patogénesis temprana de la CMD.¹⁸ Los estudios han informado que la IL-1 β liberada tras la activación del inflamasoma NLRP3 reduce la fosforilación de la tirosina del sustrato del receptor de la insulina 1 y regula negativamente la expresión del gen de este, a la vez que inhibe la señalización de PI3K/AKT, lo que da lugar a resistencia a la

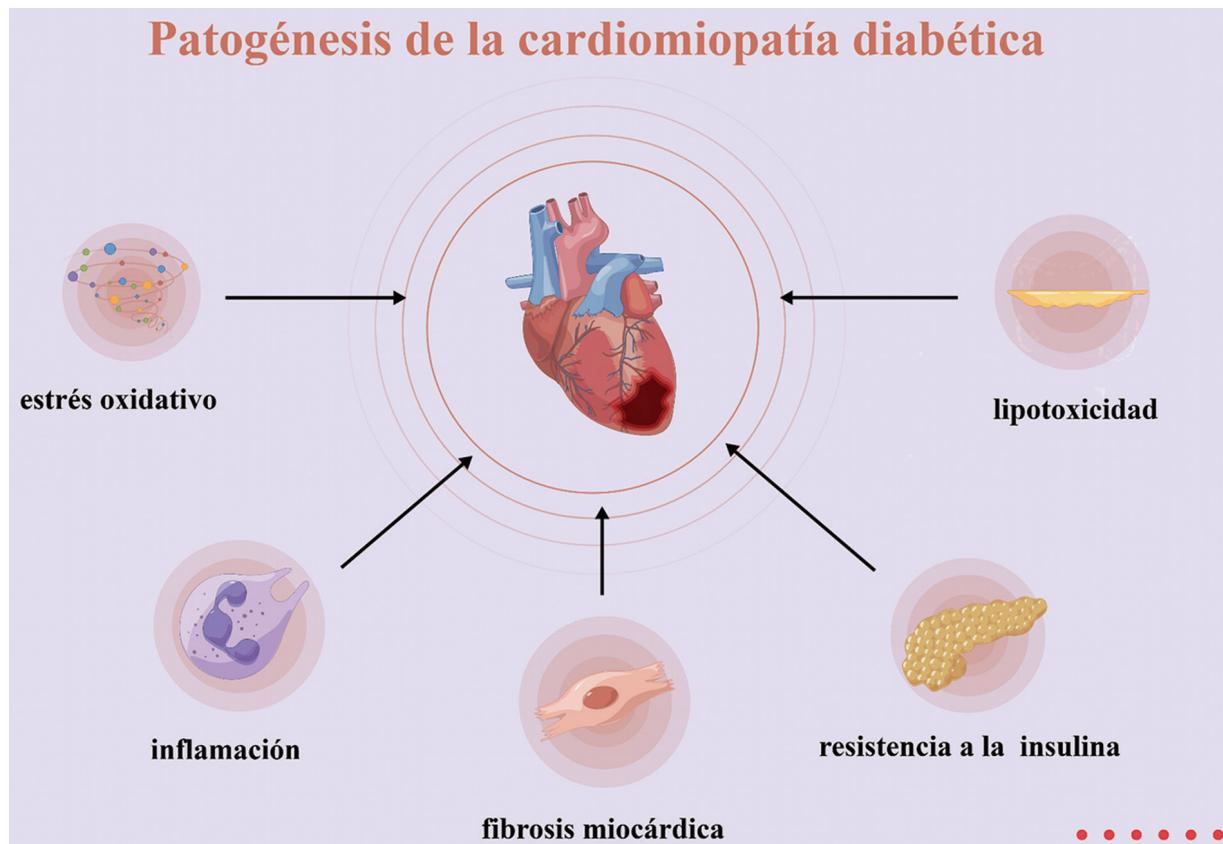


Figura 1. Patogénesis de la cardiomiopatía diabética. Creada con Figdraw.

insulina del órgano diana.¹⁹⁻²¹ En los estados de resistencia a la insulina o de hiperglucemia se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que promueve el proceso de remodelación cardíaca.²² La resistencia a la insulina termina por occasionar disfunción mitocondrial en los cardiomiositos; el daño mitocondrial progresivo en los cardiomiositos lleva a la acumulación de lípidos e induce la producción masiva de especies reactivas de oxígeno, con lo que se incrementa el estrés oxidativo, el cual a su vez agrava la cardiomiopatía diabética.^{23,24}

La activación de NLRP3 está implicada en la fibrosis miocárdica

El inflamasoma NLRP3 actúa como un sensor responsable de iniciar la respuesta inflamatoria tras una lesión miocárdica. Por un lado, sus citoquinas inflamatorias inducidas (IL-1 β , IL-18, etcétera) pueden iniciar la apoptosis de los cardiomiositos y si se expresan de forma crónica pueden activar los fibroblastos cardíacos, los cuales sintetizan grandes cantidades de colágeno tipos I y III; la acumulación excesiva de

colágeno en el intersticio conduce a la fibrosis miocárdica.²⁵⁻²⁷

Por su parte, la expresión de NLRP3 también está implicada en el proceso de fosforilación de Smad2/3 mediado por el factor de crecimiento transformante beta, un factor profibrosis miocárdica que a su vez lleva a fibrosis miocárdica.^{28,29} En animales con CMD, la progresión continuada del proceso de fibrosis miocárdica derivó en disminución de la función sistólica cardíaca y de la tolerancia a la actividad.³⁰ Se ha demostrado que el inhibidor selectivo EMD638683 puede prevenir la inflamación y la fibrosis cardíacas inducidas por la angiotensina II al inhibir la activación del inflamasoma NLRP3.^{31,32}

NLRP3 como objetivo terapéutico en la CMD

La CMD tiene un inicio insidioso y una patogénesis compleja; puede tratarse mediante la inhibición de las dianas de la activación del inflamasoma NLRP3, la inhibición de NLRP3 y el bloqueo selectivo de las citocinas inflamatorias derivadas de este (Figura 3).

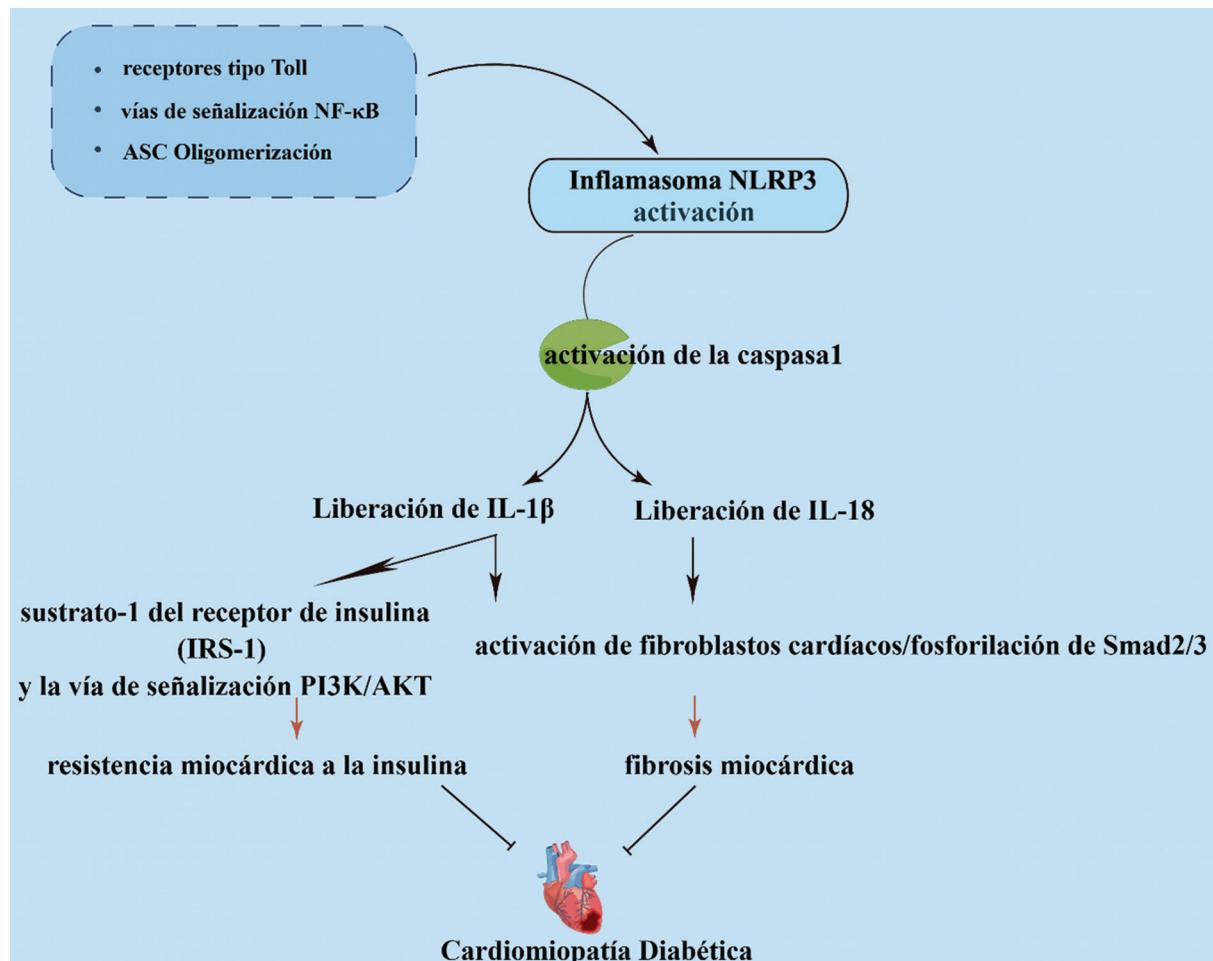


Figura 2. Mecanismo de acción del inflamasoma NLRP3 en la cardiomiopatía diabética. Creada con Figdraw.

Objetivos de la corriente ascendente para la inhibición de la activación de NLRP3

- *Bloqueadores de los canales de potasio:* Yu *et al.* descubrieron que la estimulación dual con lipopolisacárido y ATP en células THP-1 podía formar manchas de ASC, y que el tratamiento con bloqueadores de los canales Kvl.3 (concentración de 10 μmol/L de PAP-1) podía inhibir la expresión de ASC y la formación de manchas.³³ Además, THIK-1 regula la activación del NLRP3 de los macrófagos inducida por ATP. Recientemente, miembros de la familia de los canales de potasio con dos dominios de poro (K2P) han sido implicados en la activación del inflamasoma NLRP3.³⁴ También se ha descubierto que la glibenclamida impide el ensamblaje del inflamasoma NLRP3 al cerrar los canales de potasio sensibles al ATP.³⁵

- *Antagonistas de P2X7:* en un modelo de ratón C57BL/6 con diabetes, Huang *et al.* descubrieron que la inyección intraperitoneal de un inhibidor de P2X7R (A438079) o la ausencia de P2X7R disminuyen la disfunción y el remodelado cardíacos.³⁶ Wang *et al.* identificaron que el ejercicio puede inhibir los receptores purinérgicos P2X7, con lo que mejora el remodelado cardíaco en ratones con diabetes tipo 2.³⁷
- *Inhibidores del NF-κB:* la metformina inhibe el NF-κB, en parte de forma no dependiente, inhibiendo así la activación del inflamasoma NLRP3 o reduciendo su expresión.³⁸ La metformina y los extractos de plantas medicinales como el extracto del hongo Yunzhi y el nutriente natural pirroloquinolina quinona pueden reducir la expresión de la actividad transcripcional del NF-κB, con lo que se ha observado disminución de la respuesta del inflamasoma NLRP3 y mejoría de la función cardíaca en ratas diabéticas.^{39,40}

El inflamasoma NLRP3 como diana terapéutica en la CMD

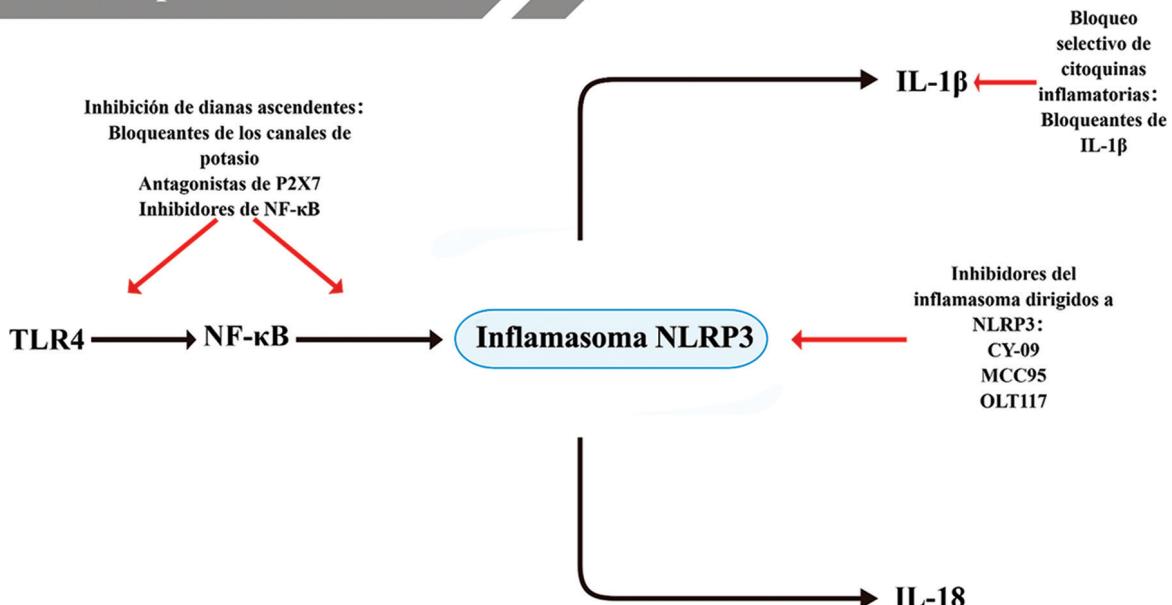


Figura 3. El inflamasoma NLRP3 como objetivo terapéutico en la cardiomiopatía diabética (CMD). Creada con Figdraw.

Inhibidores dirigidos a NLRP3

Los fármacos dirigidos al inflamasoma NLRP3 son una vía importante en el tratamiento de la cardiomielitis diabética que evitan la supresión inmunitaria fuera del objetivo y el daño tisular:

- CY-09, que puede unirse directamente a la región de unión al ATP de la proteína NLRP3,⁴¹ inhibe la actividad de hidrólisis del ATP y, por lo tanto, contiene el ensamblaje del inflamasoma NLRP3. Un estudio demostró que CY-09 invirtió la progresión de la enfermedad y mejoró la resistencia a la insulina en ratones con diabetes tipo 2, además de que mostró buena biodisponibilidad, estabilidad y seguridad.⁴¹
- MCC95 se une directamente al motivo de Walker B del dominio NACHT del NLRP3, bloquea la hidrólisis del ATP y la formación del inflamasoma, inhibe la respuesta inflamatoria mediada por el NLRP3 y la fibrosis miocárdica, además de mejorar significativamente la función miocárdica.⁴²⁻⁴⁴
- OLT117 se está aplicando actualmente en ensayos clínicos de fase I para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca,^{45,46} y dado que los pacientes con CMD son más propensos a la insuficiencia cardíaca, el valor potencial del OLT117 para mejorar los resultados en los pacientes con CMD no es despreciable.

Bloqueo selectivo de citoquinas inflamatorias derivadas de NLRP3

IL-1β demostró ser eficaz para la prevención secundaria cardiovascular en el ensayo CANTOS.⁴⁷ Trang *et al.* descubrieron que empagliflozina o liraglutida atenuaron los niveles de IL-1β en el miocardio de las ratas diabéticas.⁴⁸ Por supuesto, empagliflozina también reduce la carga cardiaca a través de efectos diuréticos osmóticos y natriuréticos, lo que a su vez reduce los resultados de eventos cardiovasculares adversos y la carga total de hospitalización por todas las causas.^{49,50} La curcumina puede inhibir la lesión miocárdica aguda mediada por el NLRP3 en ratas sépticas mediante la regulación a la baja de la caspasa-1 desmenuzada y la citocinesis inducida por la expresión de la proteína IL-1β.⁵¹ Sin embargo, los bloqueadores de IL-1β solo se han explorado en un número limitado de casos en la CMD, por lo que deben ser investigados más a fondo.

Conclusiones y direcciones futuras

Es importante señalar que las hipótesis mencionadas aún no se han puesto a prueba en estudios clínicos bien diseñados. Aún deben realizarse ensayos clínicos para determinar el papel adecuado del inflamasoma NLRP3 en el tratamiento de la miocardiopatía diabética.

En conclusión, el inflamasoma NLRP3 puede estar estrechamente relacionado con la aparición y la progresión de la CMD al mediar en la respuesta inflamatoria y participar en procesos fisiopatológicos como la resistencia miocárdica a la insulina y la fibrosis miocárdica. A medida que avanza la investigación, las terapias antiinflamatorias dirigidas al inflamasoma NLRP3 tienen el potencial de convertirse en nuevas opciones para el manejo de la CMD. Sin embargo, existen relativamente pocos estudios sobre los fármacos dirigidos al inflamasoma NLRP3, y su seguridad debe ser evaluada más a fondo.

Es urgente seguir construyendo un modelo animal completo y realizar una serie de ensayos clínicos a gran escala para desarrollar cuanto antes fármacos antiinflamatorios dirigidos a NLRP3 que sean seguros y eficaces para su aplicación clínica.

Financiamiento

Los autores declaran que recibieron el siguiente financiamiento: Chongqing Technology Innovation and Application Development Special Project (número cstc2019jscx-kjfpX0019).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Segar MW, Khan MS, Patel KV, Butler J, Tang WHW, Vaduganathan M, et al. Prevalence and prognostic implications of diabetes with cardiomyopathy in community-dwelling adults. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1587-98.
2. Quan C, Du Q, Li M, Wang R, Ouyang Q, Su S, et al. A PKB-SPEG signaling nexus links insulin resistance with diabetic cardiomyopathy by regulating calcium homeostasis. *Nat Commun.* 2020;11:2186.
3. Ma XM, Geng K, Law B Y, Wang P, Pu Y L, Chen Q, et al. Lipotoxicity-induced mtDNA release promotes diabetic cardiomyopathy by activating the cGAS-STING pathway in obesity-related diabetes. *Cell Biol Toxicol.* 2022;10:1007.
4. Zou R, Nie C, Pan S, Wang B, Hong X, Xi S, et al. Co-administration of hydrogen and metformin exerts cardioprotective effects by inhibiting pyroptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Free Radic Biol Med.* 2022;183:35-50.
5. Zhuang W, Zhang L, Zheng Y, Liu B, Ma C, Zhao W, et al. USP3 deubiquitinates and stabilizes the adapter protein ASC to regulate inflammasome activation. *Cell Mol Immunol.* 2022;19:1141-1152.
6. Sun Y, Ding S. NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy and exercise intervention. *Int J Mol Sci.* 2021;22:13228.
7. Afonina I S, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation—the negative regulation of NF-κB and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2017;18:861-9.
8. Di A, Xiong S, Ye Z, Malireddi RKS, Kometani S, Zhong M, et al. The TWIK2 potassium efflux channel in macrophages mediates NLRP3 inflammasome-induced inflammation. *Immunity.* 2018;49:56-65.
9. Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martinez-Colón G, Smith BL, Rajendir TM, Núñez G. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity.* 2013;38:1142-1153.
10. Cassel SL, Eisenbarth SC, Iyer SS, Sadler JJ, Colegio OR, Tephly LA, et al. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:9035-40.
11. Weindel CG, Martínez EL, Zhao X, Mabry CJ, Bell SL, Vail KJ, et al. Mitochondrial ROS promotes susceptibility to infection via gasdermin D-mediated necroptosis. *Cell.* 2022;185:3214-31.
12. Zhang L, Zhang L, Huang Z, Xing R, Li X, Yin S, et al. Increased HIF-1 α in knee osteoarthritis aggravate synovial fibrosis via fibroblast-like synoviocyte pyroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:6326517.
13. Ma L, Han Z, Yin H, Tian J, Zhang J, Li N, et al. Characterization of cathepsin B in mediating silica nanoparticle-induced macrophage pyroptosis via an NLRP3-dependent manner. *J Inflamm Res.* 2022;15:4537-45.
14. Shen C, Luo Z, Ma S, Yu C, Gao Q, Zhang M, et al. Microbe-derived antioxidants reduce lipopolysaccharide-induced inflammatory responses by activating the Nrf2 pathway to inhibit the ROS/NLRP3/IL-1β signaling pathway. *Int J Mol Sci.* 2022;23:12477.
15. Yoshida T, Freiha I, Mummidis S, del Nido P J, Addulnour-Nakhoul S, Delafontaine P, et al. Pressure overload induces IL-18 and IL-18R expression, but markedly suppresses IL-18BP expression in a rabbit model. IL-18 potentiates TNF-α-induced cardiomyocyte death. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;75:141-51.
16. Luo B, Li B, Wang W, Liu X, Xia Y, Zhang C, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model. *PLoS One.* 2014;9:e104771.
17. Femminella GD, Livingston NR, Raza S, van der Doef T, Frangou E, Love S, et al. Does insulin resistance influence neurodegeneration in non-diabetic Alzheimer's subjects? *Alzheimers Res Ther.* 2021;13:47.
18. Quan C, Zhu S, Wang R, Chen J, Chen Q, Li M, et al. Impaired SERCA2a phosphorylation causes diabetic cardiomyopathy through impinging on cardiac contractility and precursor protein processing. *Life Metabolism.* 2022;1:54-66.
19. Ding S, Xu S, Ma Y, Liu G, Jang H, Fang J. Modulatory mechanisms of the NLRP3 inflammasomes in diabetes. *Biomolecules.* 2019;9:850.
20. Ozbayer C, Kurt H, Yagci E, Kebapci M N, Gunes HV, Degirmenci I. NLRP3-inflammasome gene variations in the risk of type 2 diabetes. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2022;41:1-13.
21. Vandamagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Myntah RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17:179-88.
22. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res.* 2000;87:1123-32.
23. Zheng H, Zhu H, Liu X, Huang X, Huang A, Huang Y. Mitophagy in diabetic cardiomyopathy: roles and mechanisms. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:750382.
24. Yang S, Xia C, Li S, Du L, Zhang L, Zhou R. Defective mitophagy driven by dysregulation of rheb and KIF5B contributes to mitochondrial reactive oxygen species (ROS)-induced nod-like receptor 3 (NLRP3) dependent proinflammatory response and aggravates lipotoxicity. *Redox Biol.* 2014;3:63-71.
25. Li X, Geng J, Zhao J, Ni Q, Zhao C, Zheng Y, et al. Trimethylamine N-oxide exacerbates cardiac fibrosis via activating the NLRP3 inflammasome. *Front Physiol.* 2019;10:866.
26. Zhang X, Fu Y, Li H, Shen L, Chang Q, Pan L, et al. H3 relaxin inhibits the collagen synthesis via ROS- and P2X7R-mediated NLRP3 inflammasome activation in cardiac fibroblasts under high glucose. *J Cell Mol Med.* 2018;22:1816-25.
27. Turner NA. Inflammatory and fibrotic responses of cardiac fibroblasts to myocardial damage associated molecular patterns (DAMPs). *J Mol Cell Cardiol.* 2016;94:189-200.
28. Hu H, Fu Y, Li M, Xia H, Liu Y, Sun X, et al. Interleukin-35 pretreatment attenuates lipopolysaccharide-induced heart injury by inhibition of inflammation, apoptosis and fibrotic reactions. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106725.
29. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* 2021;117:1450-88.
30. Peng L, Zhu M, Huo S, Shi W, Jiang T, Peng D, et al. Myocardial protection of S-nitroso-L-cysteine in diabetic cardiomyopathy mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1011383.
31. Gan W, Ren J, Li T, Lv S, Li C, Liu Z, et al. The SGK1 inhibitor EMD638683, prevents Angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864:1-10.

32. 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.* 2021;2021:6679100.
33. Yu M. La investigación de los efectos inhibidores del bloqueador del canal de potasio Kv1.3 en la activación del inflamasoma NLRP3. *Journal of Henan Institute of Science and Technology (Natural Sciences Edition).* 2022;50:14-20.
34. Drinkall S, Lawrence CB, Ossola B, Russell S, Bender C, Brice NB, et al. The two pore potassium channel THIK-1 regulates NLRP3 inflammasome activation. *Glia.* 2022;70:1301-16.
35. Cao N, Wang JJ, Wu JM, Xu WL, Wang R, Chen XD, et al. Glibenclamide alleviates β adrenergic receptor activation-induced cardiac inflammation. *Acta Pharmacol Sin.* 2022;43:1243-50.
36. Huang S, Wang W, Li L, Wang T, Zhao Y, Lin Y, et al. P2X7 Receptor deficiency ameliorates STZ-induced cardiac damage and remodeling through PKC β and ERK. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:692028.
37. Wang T, Li J, Li H, Zhong X, Wang L, Zhao S, et al. Aerobic exercise inhibited P2X7 purinergic receptors to improve cardiac remodeling in mice with type 2 diabetes. *Front Physiol.* 2022;13:828020.
38. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappaB activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells. *Hypertension.* 2006;47:1183-8.
39. Wang Y, Li H, Li Y, Zhao Y, Xiong F, Liu Y, et al. Coriolus versicolor alleviates diabetic cardiomyopathy by inhibiting cardiac fibrosis and NLRP3 inflammasome activation. *Phytother Res.* 2019;33:2737-48.
40. Qu XF, Zhai BZ, Hu WL, Lou MH, Chen YH, Liu YF, et al. Pyrroloquinoline quinone ameliorates diabetic cardiomyopathy by inhibiting the pyroptosis signaling pathway in C57BL/6 mice and AC16 cells. *Eur J Nutr.* 2022;61:1823-36.
41. Jiang H, He H, Chen Y, Huang W, Cheng J, Ye J, et al. Identification of a selective and direct NLRP3 inhibitor to treat inflammatory disorders. *J Exp Med.* 2017;214:3219-38.
42. Coll RC, Hill JR, Day CJ, Zamoshnikova A, Boucher D, Massey NL, et al. MCC950 se dirige directamente al motivo de ATP-hidrólisis de NLRP3 para la inhibición del inflamasoma. *Nat Chem Biol.* 2019;15:556-9.
43. Tapia-Abellán A, Angosto-Bazarrá D, Martínez-Banaclocha H, de Torre-Minguela C, Cerón-Carrasco JP, Pérez-Sánchez H, et al. MCC950 closes the active conformation of NLRP3 to an inactive state. *Nat Chem Biol.* 2019;15:560-4.
44. Gao R, Shi H, Chang S, Gao Y, Li X, Lv C, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces myocardial fibrosis and improves cardiac remodeling in a mouse model of myocardial infarction. *Int Immunopharmacol.* 2019;74:105575.
45. Aliaga J, Bonaventura A, Mezzaroma E, Dhakal Y, Mauro A G, Abbate A, et al. Preservation of contractile reserve and diastolic function by inhibiting the NLRP3 inflammasome with OLT1177® (dapansutrile) in a mouse model of severe ischemic cardiomyopathy due to non-reperfused anterior wall myocardial infarction. *Molecules.* 2021;26:3534.
46. Wohlford GF, van Tassell BW, Billingsley HE, Kadariya D, Canada JM, Carbone S, et al. Phase 1B, randomized, double-blinded, dose escalation, single-center, repeat dose safety and pharmacodynamics study of the oral NLRP3 inhibitor dapansutrile in subjects with NYHA II-III systolic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;77:49-60.
47. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, Macfadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-31.
48. Trang NN, Chung CC, Lee TW, Cheng WL, Kao YH, Huang SY, et al. Empagliflozin and liraglutide differentially modulate cardiac metabolism in diabetic cardiomyopathy in rats. *Int J Mol Sci.* 2021;22:1177.
49. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation.* 2020;142:1028-39.
50. McGuire DK, Zinman B, Inzucchi SE, Wanner C, Fitchett D, Anker SD, et al. Effects of empagliflozin on first and recurrent clinical events in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a secondary analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:949-959.
51. Li Q, Chen J, Li Y, Wang L. Curcumin inhibits NLRP3 inflammasome reduction on the early myocardial damage in septic rats. *Chin J Emerg Med.* 2022;31:173-8.