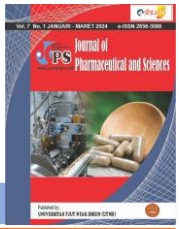
Journal of Pharmaceutical and Sciences
Electronic ISSN: 2656-3088 DOI: https://doi.org/10.36490/journal-jps.com
Homepage: https://journal-jps.com



REVIEW ARTICLE JPS. 2026, 9(4), 3478-3487

Cardiac Inflammation in Diabetes: A Narrative Review of the Metabolic Immune Myocardial Injury Cycle

Inflamasi Jantung pada Diabetes: Tinjauan Naratif mengenai Siklus Metabolik-Imun dan Cedera Miokardium

Mahfira Fitri [a*], Roza Silvia [b], Cimi Ilmiawati [c*]

[a] *Master's Program in Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang, West Sumatra, Indonesia*
[b] *Department of Histology, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang, West Sumatra, Indonesia*
[c] *Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universitas Andalas, Padang, West Sumatra, Indonesia*

Corresponding Authors: ilmiawati@med.unand.ac.id, mahfira1808@gmail.com

Abstract

Diabetes mellitus is a major metabolic disorder associated with progressive cardiovascular complications, including diabetic cardiomyopathy. Increasing evidence indicates that cardiac inflammation links metabolic stress to myocardial injury and structural remodeling. However, the temporal and causal relationships among these processes, particularly the potential feedback from myocardial injury to metabolic stress, remain incompletely established. **Objective:** This review synthesizes current evidence on the mechanisms underlying cardiac inflammation in diabetes and proposes an integrated framework linking metabolic, immune, and myocardial respones. **Methods:** A structured narrative review was conducted with reference to the principles of the Scale for the Assessment of Narrative Review Articles (SANRA). Literature published from January 2020 to July 2026 was identified through PubMed, Scopus, Web of Science, and ScienceDirect using combinations of MeSH and free-text terms related to diabetes, diabetic cardiomyopathy, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, NLRP3 inflamasome, and pyroptosis. **Results:** Chronic hyperglycemia and lipotoxicity promote advanced glycation end products, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction, which activate RAGE, TLR4, NF-κB, and NLRP3 inflamasome signaling. These pathways promote inflammatory communication among macrophages, cardiomyocytes, and fibroblasts, contributing to pyroptosis, hypertrophy, fibrosis, and myocardial dysfunction. Persistent tissue injury may further amplify local inflammation through damage-associated molecular patterns and mitochondrial danger signals. However, evidence supporting a complete closed positive feedback loop, particularly a causal pathway from myocardial injury back to the initiating metabolic stress, remains limited. **Conclusion:** The metabolic–immune–myocardial injury cycle is proposed as a conceptual hypothesis to explain the persistence and potential amplification of cardiac inflammation in diabetes. Targeting this interconnected network may provide opportunities for preventing or slowing diabetic cardiomyopathy progression.

***Keywords*: diabetes mellitus; cardiac inflammation; diabetic cardiomyopathy; oxidative stress; mitochondrial dysfunction.**

Abstrak

Latar Belakang: Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang berhubungan dengan komplikasi kardiovaskular progresif, termasuk kardiomiopati diabetik. Bukti yang semakin berkembang menunjukkan bahwa inflamasi jantung menghubungkan stres metabolik dengan cedera miokardium dan remodeling struktural. Namun, hubungan temporal dan kausal di antara proses umpan balik cedera miokardium terhadap stres metabolic belum sepenuhnya terbukti. **Tujuan:** Review ini bertujuan merangkum bukti terkini mengenai mekanisme yang mendasari inflamasi jantung pada diabetes serta mengusulkan kerangka integratif yang menghubungkan respon metabolik, imun, dan miokardium. **Metode:** Review naratif terstruktur dilakukan dengan mengacu pada prinsip *Scale for the Assessment of Narrative Review Articles* (SANRA). Literatur yang dipublikasikan dari Januari 2020 hingga Juli 2026 diidentifikasi melalui PubMed, Scopus, Web of Science, dan ScienceDirect menggunakan kombinasi istilah MeSH dan *free-text* terkait diabetes, kardiomiopati diabetik, inflamasi, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, inflamasom NLRP3, dan *pyroptosis*. **Hasil:** Hiperglikemia kronis dan lipotoksisitas meningkatkan pembentukan *advanced glycation end products*, stres oksidatif, dan disfungsi mitokondria yang mengaktivasi pensinyalan RAGE, TLR4, NF-κB, dan inflamasom NLRP3. Jalur tersebut mendorong komunikasi inflamasi antara makrofag, kardiomiosit, dan fibroblas, yang berkontribusi terhadap *pyroptosis*, hipertrofi, fibrosis, dan disfungsi miokardium. Cedera jaringan yang menetap dapat semakin memperkuat inflamasi lokal melalui *damage-associated molecular patterns* dan sinyal bahaya mitokondria. Namun, bukti yang mendukung adanya mekanisme umpan balik positif tertutup secara lengkap, terutama jalur kausal dari cedera miokardium kembali menuju stres metabolik awal, masih terbatas. **Kesimpulan:** Siklus metabolik–imun–cedera miokardium diusulkan sebagai hipotesis konseptual untuk menjelaskan persistensi dan kemungkinan amplifikasi inflamasi jantung pada diabetes. Pemahaman terhadap mekanisme ini dapat mendukung identifikasi target terapeutik baru untuk mencegah progresi kardiomiopati diabetik.

Kata Kunci: diabetes melitus; inflamasi jantung; kardiomiopati diabetik; stres oksidatif; disfungsi mitokondria,

Copyright © 2020 The author(s). You are free to : ***Share*** *(copy and redistribute the material in any medium or format) and* ***Adapt*** *(remix, transform, and build upon the material) under the following terms:* ***Attribution*** *— You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use;* ***NonCommercial*** *— You may not use the material for commercial purposes;* ***ShareAlike*** *— If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original. Content from this work may be used under the terms of the a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License*

https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v9i4.1826

Article History:
Received: 13/06/2026,
Revised: 21/08/2026
Accepted: 21/08/2026,
Available Online: 14/11/2026.

QR access this Article

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang berkaitan dengan berbagai komplikasi kardiovaskular, termasuk perubahan struktural dan fungsional miokardium yang dapat berkembang menjadi gagal jantung[1]. Salah satu manifestasi utama komplikasi tersebut adalah kardiomiopati diabetik, yaitu kelainan struktural dan fungsional miokardium yang berkembang pada pasien dengan diabetes dan tidak sepenuhnya dapat dijelaskan oleh penyakit arteri koroner, hipertensi, atau kelainan katup [2]. Kardiomiopati diabetik ditandai oleh berbagai perubahan patologis, seperti hipertrofi kardiomiosit, fibrosis interstisial, gangguan relaksasi miokardium, perubahan metabolisme substrat energi, disfungsi mitokondria, apoptosis, serta penurunan fungsi sistolik dan diastolik yang berlangsung secara progresif [2,3].

Gangguan metabolisme merupakan dasar utama patogenesis kardiomiopati diabetik. Namun, bukti terkini menunjukkan bahwa inflamasi jantung juga berperan penting dalam menghubungkan stres metabolik dengan cedera miokardium [4]. Hiperglikemia dan dislipidemia meningkatkan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), produksi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS), dan disfungsi mitokondria. Perubahan tersebut selanjutnya mengaktivasi sistem imunitas bawaan dan mempertahankan lingkungan miokardium yang bersifat proinflamasi [5]. Respon inflamasi ini melibatkan berbagai jenis sel, termasuk makrofag, kardiomiosit, fibroblas, dan sel endotel, yang saling berinteraksi melalui mediator inflamasi dan sinyal molekuler [6].

Konsep mengenai inflamasi jantung pada diabetes juga telah berkembang dari pandangan yang semula menitikberatkan pada peningkatan produksi sitokin menjadi pemahaman yang lebih kompleks mengenai interaksi antara sel imun, kardiomiosit, dan sistem metabolisme jantung [1,7]. Sel inflamasi dapat mengganggu fungsi mitokondria kardiomiosit melalui pelepasan mediator proinflamasi dan peningkatan stres oksidatif. Sebaliknya, kardiomiosit yang mengalami stres atau kerusakan dapat melepaskan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang mengaktivasi dan mempertahankan respon imunitas bawaan [8]. Interaksi tersebut menunjukkan bahwa inflamasi dan cedera miokardium dapat saling berhubungan, terutama melalui amplifikasi respon imun lokal, meskipun bukti mengenai hubungan kausal yang lengkap dan umpan balik dari cedera miokardium kembali menuju stres metabolik masih terbatas.

Tinjauan sebelumnya telah membahas mekanisme kardiomiopati diabetik, termasuk gangguan metabolik, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan inflamasi. Namun, hubungan timbal balik di antara proses-proses tersebut masih belum dipahami dan diintegrasikan secara menyeluruh, khususnya mengenai bagaimana aktivasi imunitas bawaan, komunikasi antarsel, dan cedera miokardium dapat berinteraksi secara berulang dalam mempertahankan inflamasi jantung pada diabetes.

Berdasarkan pertimbangan tersebut, review ini mengusulkan konsep siklus metabolik–imun–cedera miokardium sebagai kerangka konseptual untuk mengintegrasikan berbagai mekanisme yang telah dilaporkan. Kerangka ini tidak dimaksudkan sebagai jalur biologis yang telah tervalidasi secara definitif, tetapi sebagai hipotesis yang dapat membantu menjelaskan konsep siklus metabolik–imun–cedera miokardium pada kardiomiopati diabetik.

Metode

Review ini merupakan *structured narrative review* yang membahas mekanisme inflamasi jantung pada diabetes melitus. Penyusunan review ini mengacu pada prinsip penilaian kualitas *narrative review* berdasarkan *Scale for the Assessment of Narrative Review Articles* (SANRA). Literatur diperoleh dari PubMed, Scopus, Web of

Science, dan ScienceDirect menggunakan kombinasi *Medical Subject Headings* (MeSH) dan *free-text terms*. Istilah pencarian mencakup *"diabetes mellitus," "diabetic cardiomyopathy," "cardiac inflammation," "myocardial inflammation," "cardiac immune respone," "innate immunity," "NLRP3 inflamasome," "oxidative stress," "mitochondrial dysfunction," "reactive oxygen species," "AGE-RAGE," "NF-κB," "TXNIP," "pyroptosis," "cardiomyocyte injury," "macrophage," "fibrosis,"* dan *"heart failure."* Istilah tersebut dikombinasikan menggunakan operator Boolean AND dan OR untuk memperluas atau mempersempit hasil pencarian sesuai dengan fokus pembahasan. Pencarian literatur terakhir dilakukan pada Juli 2026, dengan mempertimbangkan publikasi yang diterbitkan sejak Januari 2020 hingga Juli 2026.

Proses pemilihan literatur dilakukan secara bertahap, dimulai dari identifikasi artikel pada seluruh basis data, penghapusan artikel duplikat, penyaringan berdasarkan judul dan abstrak, hingga penilaian teks lengkap. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian digunakan dalam sintesis naratif. Alur proses identifikasi dan seleksi literatur disajikan dalam diagram alir untuk memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai proses pemilihan artikel. Kriteria inklusi meliputi: (1) penelitian yang membahas diabetes melitus dan keterlibatannya terhadap struktur atau fungsi jantung; (2) penelitian yang mengevaluasi inflamasi jantung atau respon imun pada kondisi diabetes; (3) penelitian yang membahas mekanisme molekuler yang relevan dengan inflamasi miokardium, termasuk stres oksidatif, disfungsi mitokondria, inflamasom NLRP3, NF-κB, AGE–RAGE, TXNIP, atau *pyroptosis*; (4) penelitian pada manusia, hewan, atau model seluler yang relevan dengan patogenesis kardiomiopati diabetik; atau (5) artikel *narrative review*, *systematic review*, atau artikel konseptual yang relevan dan berkualitas untuk memberikan landasan terhadap mekanisme yang dibahas.

Artikel dipertahankan apabila membahas secara langsung hubungan antara diabetes dan struktur atau fungsi jantung, inflamasi atau respon imunitas bawaan pada miokardium, mekanisme yang menghubungkan stres metabolik dengan inflamasi, atau hubungan inflamasi dengan cedera kardiomiosit, fibrosis, remodeling, dan disfungsi jantung. Penelitian primer digunakan sebagai dasar utama untuk mendukung pembahasan mekanistik, sedangkan artikel review dan artikel konseptual digunakan untuk memberikan konteks serta mengintegrasikan temuan dari berbagai penelitian. Literatur dikeluarkan apabila tidak memiliki relevansi langsung dengan inflamasi jantung pada diabetes, hanya membahas komplikasi diabetes yang tidak berkaitan dengan sistem kardiovaskular, merupakan publikasi non-ilmiah, atau tidak menyediakan informasi yang memadai mengenai mekanisme atau luaran yang relevan. Publikasi duplikat dikeluarkan sebelum proses sintesis.

Seleksi literatur dilakukan secara bertahap berdasarkan judul, abstrak, dan teks lengkap. Artikel yang dianggap relevan berdasarkan judul dan abstrak dievaluasi lebih lanjut melalui pembacaan teks lengkap. Literatur yang memenuhi kriteria kemudian dikelompokkan berdasarkan tema biologis untuk memungkinkan sintesis hubungan antarmekanisme. Penelitian primer dengan desain eksperimental atau klinis diprioritaskan untuk mendukung interpretasi hubungan mekanistik dan luaran biologis, sedangkan artikel review dan studi konseptual digunakan terutama untuk memberikan konteks, mengidentifikasi mekanisme yang telah mapan, dan mengintegrasikan temuan dari berbagai bidang.

Hasil dan Pembahasan

Stres Metabolik sebagai Pemicu Inflamasi Jantung

Hiperglikemia, AGEs, dan Aktivasi Imunitas Bawaan

Hiperglikemia kronis merupakan salah satu pemicu utama perubahan metabolik pada miokardium penderita diabetik dan meningkatkan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), *reactive oxygen species* (ROS), serta berbagai sinyal stres seluler [2,9,10]. Akumulasi perubahan tersebut dapat mengganggu homeostasis kardiomiosit dan menciptakan lingkungan yang mendukung aktivasi respon inflamasi. [10]Dengan demikian, gangguan metabolik pada diabetes tidak hanya menyebabkan perubahan bioenergetik, tetapi juga menyediakan sinyal awal yang dapat dikenali oleh sistem imunitas bawaan [11].

Salah satu hubungan yang paling jelas antara gangguan metabolik dan aktivasi imunitas bawaan ditunjukkan oleh sumbu AGE–MD2–TLR4 [11,12]AGE dapat berinteraksi dengan *myeloid differentiation protein 2* (MD2), suatu koreseptor TLR4, dan membentuk kompleks yang mengaktivasi pensinyalan inflamasi pada jantung diabetic[4,12]. Pada model diabetes, gangguan terhadap MD2 menurunkan aktivasi TLR4 dan remodeling jantung, mendukung peran sumbu AGE–MD2–TLR4 dalam menghubungkan perubahan metabolik dengan inflamasi dan perubahan struktural miokardium [11]

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Aktivasi sistem pengenalan sinyal bahaya tersebut tidak terbatas pada sel imun. Kardiomiosit juga memiliki komponen yang memungkinkan respon terhadap stres metabolik dan sinyal bahaya [4,7]. Pada kondisi hiperglikemia, peningkatan pensinyalan TLR4 pada kardiomiosit dapat mengaktivasi jalur hilir seperti *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *nuclear factor kappa B* (NF-κB), sehingga kardiomiosit berpotensi berperan aktif dalam mempertahankan inflamasi lokal, bukan hanya menjadi target pasif dari respon inflamasi [4,12,13].

Secara keseluruhan, bukti ini mendukung hubungan dari stres metabolik menuju aktivasi imunitas bawaan dan inflamasi miokardium, sedangkan kemungkinan adanya umpan balik dari cedera miokardium menuju stres metabolik masih memerlukan bukti yang lebih kuat.

Lipotoksisitas dan Disfungsi Mitokondria

Perubahan metabolisme lipid merupakan komponen penting dalam inisiasi dan amplifikasi inflamasi pada jantung diabetic [2]. Diabetes meningkatkan ketergantungan kardiomiosit terhadap oksidasi asam lemak dan dapat mengurangi fleksibilitas penggunaan substrat energi. Kondisi tersebut mendorong akumulasi lipid yang bersifat toksik, stres retikulum endoplasma, dan gangguan fungsi mitokondria [14]. Akumulasi lipid juga berkaitan dengan peningkatan produksi ROS dan aktivasi jalur inflamasi, sehingga menyediakan hubungan fungsional antara gangguan metabolisme lipid dan respon imun [2,10].

Disfungsi mitokondria kemudian berperan sebagai penguat respon inflamasi karena mitokondria yang mengalami kerusakan dapat menghasilkan ROS dan melepaskan sinyal bahaya seperti *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) [15]. Dalam konteks ini, disfungsi mitokondria tidak hanya dipandang sebagai konsekuensi dari gangguan metabolik, tetapi juga sebagai mekanisme yang dapat memperpanjang dan memperkuat aktivasi inflamasi [10]. Dengan demikian, tahap awal patogenesis dapat dipahami sebagai interaksi antara gangguan metabolisme substrat, kerusakan seluler, dan aktivasi sistem pengenalan bahaya [15,16]. Disfungsi mitokondria dapat muncul sebagai konsekuensi stres metabolik sekaligus menjadi sumber sinyal yang memperkuat inflamasi. Oleh karena itu, temuan ini mendukung adanya interaksi yang saling memengaruhi pada tingkat seluler, tetapi belum cukup untuk membuktikan suatu siklus umpan balik tertutup pada tingkat sistemik

Aktivasi Imunitas Bawaan dan Komunikasi Antar-Sel

Aktivasi imunitas bawaan merupakan tahap penting yang mengubah stres metabolik menjadi respon inflamasi yang lebih terorganisasi [4]. TLR4 dan RAGE berperan sebagai sensor terhadap berbagai sinyal yang meningkat pada kondisi diabetes, sedangkan NF-κB berfungsi sebagai regulator transkripsi yang menginduksi ekspresi berbagai mediator inflamasi, termasuk TNF-α, IL-1β, IL-6, dan kemokin [4,10]. Aktivasi jalur tersebut menghubungkan perubahan metabolik dengan perubahan fungsi sel dan mempertahankan lingkungan proinflamasi pada miokardium [4].

Respon ini tidak berlangsung sebagai proses linear yang hanya melibatkan satu jenis sel [17]. Makrofag, kardiomiosit, dan fibroblas dapat saling memengaruhi melalui mediator inflamasi, alarmin, sinyal metabolik, dan perubahan lingkungan ekstraseluler [16]. Oleh karena itu, inflamasi jantung pada diabetes lebih tepat dipahami sebagai proses interseluler yang memungkinkan sinyal dari satu jenis sel memperkuat respon pada jenis sel lainnya.

Peran makrofag

Makrofag merupakan salah satu komponen utama imunitas bawaan pada jantung dan berperan dalam mempertahankan homeostasis serta mengatur respon terhadap cedera dan remodeling [13]. Pada diabetes, perubahan lingkungan metabolik dapat memengaruhi jumlah, status fungsional, dan aktivitas makrofag sehingga meningkatkan kecenderungan terhadap respon proinflamasi [6]. Namun, heterogenitas makrofag menunjukkan bahwa respon tersebut tidak dapat sepenuhnya dijelaskan melalui klasifikasi sederhana seperti M1 dan M2 [18]. Fungsi makrofag dipengaruhi oleh asal sel, lokasi anatomis, status metabolik, dan konteks penyakit [6,13].

Temuan tersebut penting karena menunjukkan bahwa makrofag bukan sekadar penanda keberadaan inflamasi, tetapi merupakan komponen aktif yang dapat memengaruhi fungsi kardiomiosit dan remodeling jaringan [13]. Dengan demikian, perubahan respon makrofag dapat menjadi salah satu mekanisme yang mempertahankan inflamasi setelah stimulus metabolik awal berlangsung secara kronis.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Komunikasi Makrofag–Kardiomiosit

Komunikasi antara makrofag dan kardiomiosit memberikan contoh konkret bagaimana aktivasi imun dapat diterjemahkan menjadi cedera sel miokardium [8]. Makrofag dapat memengaruhi kardiomiosit melalui sitokin, alarmin, mediator ekstraseluler, dan sinyal metabolic [13]. Salah satu mediator yang telah menunjukkan hubungan langsung tersebut adalah S100A9. Pada jantung diabetik, peningkatan makrofag yang menghasilkan S100A9 dikaitkan dengan inflamasi, remodeling, dan gangguan fungsi jantung [8].

Secara mekanistik, S100A9 yang dilepaskan oleh makrofag dapat mengaktivasi STAT3 pada kardiomiosit dan mengganggu mekanisme pemeliharaan kualitas mitokondria [8,13]. Perubahan tersebut disertai peningkatan fragmentasi mitokondria, penurunan mitophagy, dan peningkatan stres oksidatif mitokondria. Pengurangan makrofag atau penghambatan S100A9 dapat mengurangi perubahan tersebut, menunjukkan bahwa mediator yang berasal dari sel imun dapat secara langsung memengaruhi homeostasis kardiomiosit [8].

Temuan ini memperluas konsep inflamasi jantung pada diabetes dari sekadar peningkatan kadar mediator inflamasi menjadi komunikasi patologis antar-sel. Dengan mekanisme tersebut, aktivasi makrofag dapat mengubah fungsi kardiomiosit, sementara kardiomiosit yang mengalami stres atau kerusakan selanjutnya dapat menghasilkan sinyal bahaya yang kembali mengaktifkan sistem imun.

Pensinyalan Inflamasom dan Cedera Miokardium

NLRP3 merupakan salah satu inflamasom yang paling banyak diteliti dalam kardiomiopati diabetik karena mampu mengintegrasikan berbagai sinyal stres metabolik dan kerusakan sel [4,19,20]. Aktivasi NLRP3 berlangsung melalui dua tahap utama. Tahap *priming* terutama melibatkan NF-κB yang meningkatkan ekspresi komponen inflamasom dan prekursor sitokin, sedangkan tahap aktivasi dipicu oleh berbagai sinyal seluler, termasuk aliran keluar kalium, ATP ekstraseluler, ROS mitokondria, dan kerusakan sel [19–22].

Setelah inflamasom terbentuk, aktivasi caspase-1 memungkinkan pemrosesan pro-IL-1β dan pro-IL-18 menjadi bentuk aktif. Caspase-1 juga memotong gasdermin D sehingga menghasilkan fragmen yang dapat membentuk pori pada membran sel dan memicu *pyroptosis [19,20,23]*. Dengan demikian, NLRP3 menyediakan hubungan fungsional antara pengenalan sinyal bahaya, produksi mediator inflamasi, dan kematian sel inflamasi [19,23].

Lingkungan metabolik diabetes menyediakan berbagai stimulus yang dapat mengaktifkan NLRP3 secara bersamaan, termasuk hiperglikemia, lipotoksisitas, stres oksidatif, gangguan mitokondria, dan DAMPs [19,20]. Fluktuasi glukosa juga dapat meningkatkan aktivasi NF-κB dan NLRP3 serta memperburuk fibrosis miokardium pada model diabetes [24,25]. Selain itu, lipotoksisitas telah dikaitkan dengan peningkatan fragmentasi mitokondria, ROS mitokondria, dan *pyroptosis* yang bergantung pada NLRP3 pada kardiomiopati diabetik [20,26,27]. Dengan demikian, NLRP3 dapat diposisikan sebagai titik konvergensi antara stres metabolik, sinyal bahaya seluler, inflamasi, dan kematian sel [19]. Namun, NLRP3 tidak seharusnya dipandang sebagai satu-satunya mekanisme inflamasi pada diabetes. Sebaliknya, aktivasi NLRP3 merupakan salah satu komponen dalam jaringan respon yang lebih luas, yang sebelumnya telah melibatkan sensor metabolik, sistem imunitas bawaan, serta komunikasi antar-sel.

Inflamasi, Cedera Kardiomiosit, dan Remodeling

Inflamasi yang berlangsung secara kronis dapat mengubah fungsi kardiomiosit melalui kombinasi mediator proinflamasi, gangguan metabolisme, stres seluler, dan aktivasi mekanisme kematian sel [7,28]. TNF-α, IL-1β, dan IL-6 dapat memengaruhi pensinyalan intraseluler kardiomiosit dan berkontribusi terhadap hipertrofi serta gangguan fungsi miokardium [3,4,6]. Dengan demikian, inflamasi bukan hanya respon terhadap kerusakan miokardium, tetapi dapat menjadi faktor yang memperburuk perubahan struktural dan fungsional jantung [3,4,9].

Perubahan tersebut juga melibatkan fibroblast [18]. Inflamasi dapat mengaktivasi fibroblas dan meningkatkan deposisi matriks ekstraseluler sehingga mendorong fibrosis miokardium [4,18,29]. Sebaliknya, perubahan matriks akibat fibrosis dapat mengubah lingkungan mikro miokardium dan memengaruhi perilaku sel imun serta komunikasi antarsel. Hubungan dua arah tersebut menunjukkan bahwa inflamasi dan fibrosis dapat saling mempertahankan dan berkontribusi terhadap remodeling patologis [3,18].

Bukti berbasis *single-cell* juga menunjukkan bahwa fibroblas pada jantung diabetik memiliki heterogenitas fenotipik dan fungsional, sehingga respon fibrotik kemungkinan melibatkan subpopulasi tertentu, bukan aktivasi seluruh fibroblas secara seragam [18]. Temuan ini memperkuat pentingnya memahami inflamasi dan fibrosis sebagai proses yang melibatkan interaksi spesifik antarjenis sel, bukan

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

sekadar peningkatan global mediator inflamasi. Secara keseluruhan, rangkaian tersebut menunjukkan bahwa aktivasi makrofag, gangguan fungsi kardiomiosit, aktivasi inflamasom, dan respon fibroblas membentuk jaringan proses yang menghubungkan stres metabolik dengan remodeling miokardium. Pada tahap ini, inflamasi tidak lagi hanya merupakan respon terhadap diabetes, tetapi menjadi bagian dari mekanisme yang dapat mempertahankan cedera dan memperburuk perubahan struktural jantung.

Kegagalan Resolusi Inflamasi

Tabel 1. Bukti Pendukung Siklus Metabolik–Imun–Cedera Miokardium pada Diabetes.

Tahap	Mekanisme Utama	Bukti Pendukung	Luaran Utama (*endpoint*)	Makna biologis
Inisiasi metabolik	Hiperglikemia, AGEs, lipotoksisitas	[2,11]	AGEs, MD2/TLR4, sitokin inflamasi, hipertrofi, fibrosis, fungsi jantung	Stres metabolik menjadi pemicu awal aktivasi inflamasi
Aktivasi imun bawaan	TLR4/RAGE–NF-κB, aktivasi makrofag	[11,12]	NF-κB/MAPK, TNF-α, IL-6, aktivasi makrofag, hipertrofi, fibrosis	Mengubah sinyal metabolik menjadi respon inflamasi aktif
Gangguan mitokondria	Disfungsi mitokondria, mtROS	[10,31]	Fragmentasi mitokondria, mtROS, mitophagy, stres oksidatif	Penghubung antara stres metabolik dan amplifikasi inflamasi
Aktivasi inflamasom	NLRP3–caspase-1–IL-1β/IL-18	[25,32,33]	NLRP3, caspase-1, IL-1β/IL-18, GSDMD/pyroptosis, fibrosis	Menyatukan sinyal bahaya dengan inflamasi dan kematian sel
Komunikasi antar-sel	Makrofag–kardiomiosit–fibroblas	[8,32]	S100A9, STAT3, sitokin, hipertrofi, fibrosis, fungsi jantung	Memperluas inflamasi dari satu jenis sel ke lingkungan miokardium
Cedera dan remodeling miokardium	Hipertrofi, apoptosis, fibrosis	[3,17]	Hipertrofi, deposisi matriks, fibrosis, fungsi ventrikel kiri	Manifestasi struktural dan fungsional dari inflamasi persisten
Potensi amplifikasi inflamasi akibat cedera	Pelepasan DAMPs dan sinyal bahaya	[8,10]	DAMPs, mtROS, kerusakan mitokondria, mediator inflamasi	Cedera miokardium berpotensi menjadi sumber DAMPs dan sinyal bahaya mitokondria yang dapat mempertahankan atau memperkuat inflamasi.
Kegagalan resolusi	Persistensi aktivasi imun; *trained immunity*	[6,13]	Aktivitas makrofag, mediator inflamasi, mekanisme resolusi	Mempertahankan inflamasi kronis

[1] AGEs : *advanced glycation end products*; DAMPs : *damage-associated molecular patterns*; GSDMD : gasdermin D; IL : interleukin; MAPK : *mitogen-activated protein kinase*; MD2 : *myeloid differentiation factor 2*; mtROS : *mitochondrial reactive oxygen species*; NF-κB : *nuclear factor kappa B*; NLRP3 : *NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3*; TLR4 : *toll-like receptor 4*; TNF-α : *tumor necrosis factor alpha*.

Persistensi inflamasi pada diabetes tidak hanya dapat disebabkan oleh aktivasi inflamasi yang berlebihan, tetapi juga oleh kegagalan mekanisme yang seharusnya menghentikan respon tersebut. Peran inflamasi jantung pada diabetes melitus ditampilkan dalam Tabel 1. Dalam kondisi fisiologis, respon inflamasi diikuti oleh penghentian aktivasi inflamasi, pembersihan sel yang rusak, perbaikan jaringan, dan pemulihan homeostasis [2]. Pada diabetes, stimulus metabolik yang berlangsung kronis dapat menghambat transisi dari fase inflamasi menuju fase resolusi dan perbaikan [3,18,28].

Makrofag memiliki posisi penting dalam proses ini karena perubahan keadaan metabolik dan fungsionalnya dapat memengaruhi keseimbangan antara inflamasi, pembersihan jaringan yang rusak, dan perbaikan [8,13,30]. Lingkungan diabetik yang persisten dapat mempertahankan aktivitas proinflamasi dan mengganggu proses pembersihan sel yang mengalami kerusakan [2,4,6,10]. Konsep *trained immunity* dapat memberikan salah satu penjelasan potensial terhadap persistensi respon tersebut melalui perubahan metabolik dan epigenetik pada sel mieloid. Namun, bukti yang secara khusus menunjukkan kontribusi *trained immunity* pada makrofag jantung manusia dengan diabetes masih terbatas [6,13]. Karena itu, kegagalan resolusi sebaiknya dipandang sebagai mekanisme yang mungkin memperpanjang siklus, bukan sebagai jalur yang telah terbukti secara definitif sebagai penyebab utama kardiomiopati diabetik. Posisi ini penting karena

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

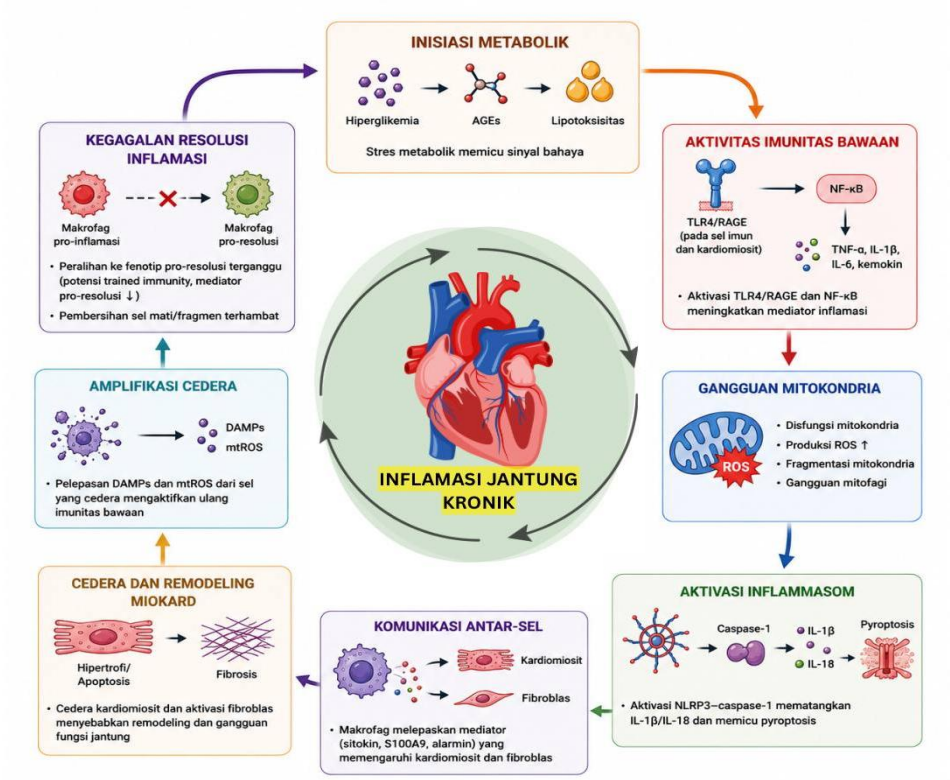
sebagian besar bukti mengenai mekanisme resolusi dan *trained immunity* pada konteks diabetes masih berasal dari penelitian eksperimental dan bukti tidak langsung.

Secara konseptual, kondisi tersebut menghasilkan dua proses yang berlangsung bersamaan: amplifikasi inflamasi dan kegagalan resolusi. Amplifikasi meningkatkan aktivasi imun dan cedera jaringan, sedangkan kegagalan resolusi mengurangi kemampuan jaringan untuk kembali menuju homeostasis. Kombinasi keduanya dapat membantu menjelaskan bagaimana stimulus metabolik kronis berkembang menjadi inflamasi miokardium yang persisten dan remodeling progresif. Kegagalan resolusi dipahami sebagai faktor yang memungkinkan inflamasi bertahan lebih lama setelah stimulus awal, bukan sebagai bukti bahwa seluruh komponen proses membentuk suatu *positive feedback loop* yang tertutup. Dengan demikian, persistensi inflamasi kemungkinan merupakan hasil interaksi antara stimulus metabolik yang terus berlangsung, aktivasi imun, cedera jaringan, dan kapasitas resolusi inflamasi yang tidak memadai.

Siklus Metabolik–Imun–Cedera Miokardium

Berdasarkan integrasi bukti tersebut, inflamasi jantung pada diabetes dapat dipahami sebagai suatu siklus metabolik–imun–cedera miokardium. Kerangka ini merupakan sintesis konseptual dari berbagai mekanisme yang telah dibahas, bukan suatu jalur molekuler tunggal yang telah ditetapkan secara definitif.

Siklus dimulai dari stres metabolik akibat hiperglikemia dan gangguan metabolisme lipid [14]. Kondisi tersebut menghasilkan sinyal bahaya seperti AGEs dan perubahan homeostasis seluler yang selanjutnya mengaktifkan sensor imunitas bawaan, terutama melalui TLR4/RAGE dan pensinyalan NF-κB [2,7,34]. Aktivasi tersebut meningkatkan respon inflamasi dan mengubah fungsi sel-sel yang berada di lingkungan miokardium, termasuk makrofag dan kardiomiosit [13,31].



AGEs : *advanced glycation end products*; DAMPs : *damage-associated molecular patterns*; IL-1β : interleukin-1 beta; IL-6 : interleukin-6; IL-18 : interleukin-18; mtROS : *mitochondrial reactive oxygen species*; NF-κB : *nuclear factor kappa B*; NLRP3 : *NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3*; RAGE : *receptor for advanced glycation end products*; ROS : *reactive oxygen species*; TLR4 : *toll-like receptor 4*.

Gambar 1. Kerangka konseptual interaksi metabolik–imun–cedera miokardium pada diabetes. Hiperglikemia, akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs), dan lipotoksisitas memicu stres metabolik yang dapat mengaktivasi imunitas bawaan melalui TLR4/RAGE–NF-κB. Gangguan metabolik tersebut juga menyebabkan disfungsi mitokondria dan peningkatan ROS yang selanjutnya dapat mendorong aktivasi inflamasom NLRP3, pematangan IL-1β/IL-18, dan pyroptosis. Aktivasi makrofag serta komunikasi dengan kardiomiosit dan fibroblas dapat memperkuat cedera miokardium, hipertrofi, dan fibrosis. Sel yang mengalami cedera kemudian dapat melepaskan DAMPs dan sinyal bahaya yang berasal dari mitokondria yang berpotensi mengaktifkan atau mempertahankan respon imunitas bawaan lokal. Panah umpan balik

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

pada gambar merepresentasikan jalur amplifikasi yang dihipotesiskan berdasarkan bukti yang sebagian bersifat tidak langsung dan dua arah, bukan suatu *positive feedback loop* metabolik tertutup yang telah tervalidasi secara definitif.

Respon inflamasi kemudian diperkuat melalui aktivasi inflamasom NLRP3 [19,20]. Aktivasi NLRP3 menghubungkan sinyal stres dengan pematangan IL-1β dan IL-18 serta *pyroptosis*, sehingga respon imun dapat berkembang menjadi cedera seluler [7,21,22,35]. Pada saat yang sama, komunikasi patologis antara makrofag dan kardiomiosit serta aktivasi fibroblas memperluas dampak inflamasi dari tingkat molekuler menjadi perubahan struktural jaringan [7,10,36].

Cedera miokardium yang dihasilkan kemudian dapat menghasilkan kembali sinyal bahaya, termasuk DAMPs dan sinyal yang berasal dari mitokondria [2,3,6,7] . Sinyal tersebut berpotensi mengaktifkan kembali sistem imunitas bawaan dan mempertahankan inflamasi [31]. Dengan demikian, hubungan antara stres metabolik, aktivasi imun, dan cedera miokardium bersifat bidirectional, membentuk suatu *positive feedback loop* yang dapat membantu menjelaskan mengapa inflamasi dapat menetap meskipun stimulus awal tidak lagi menjadi satu-satunya faktor yang mempertahankannya. Kerangka konseptual siklus metabolik–imun–cedera miokardium disajikan dalam gambar 1. Kerangka tersebut memberikan perbedaan penting dibandingkan model linear patogenesis. Dalam model linear, hiperglikemia dipandang sebagai pemicu yang kemudian menyebabkan inflamasi dan kerusakan jantung. Sebaliknya, model siklus menunjukkan bahwa stres metabolik memicu inflamasi, inflamasi memperburuk cedera miokardium, dan cedera miokardium menghasilkan sinyal yang dapat mempertahankan kembali inflamasi. Oleh karena itu, progresi kardiomiopati diabetik kemungkinan merupakan hasil interaksi berulang antara proses metabolik, imun, dan jaringan.

Keterbatasan

Review ini memiliki beberapa keterbatasan sebagai *structured narrative review*. Meskipun strategi pencarian, kriteria inklusi dan eksklusi, serta proses seleksi literatur telah dijelaskan dan jumlah artikel pada setiap tahap dilaporkan, proses seleksi dan sintesis tidak menggunakan metode *systematic review* atau meta-analisis. Oleh karena itu, bias seleksi dan bias interpretasi masih mungkin terjadi. Selain itu, heterogenitas model penelitian, biomarker, durasi diabetes, dan luaran yang digunakan membatasi perbandingan langsung antarstudi. Bukti yang tersedia juga masih didominasi penelitian pada hewan dan model seluler, sedangkan bukti translasi pada manusia relatif terbatas.

Kesimpulan

Inflamasi jantung pada diabetes merupakan proses kompleks yang melibatkan interaksi timbal balik antara stres metabolik, aktivasi imunitas bawaan, disfungsi mitokondria, inflamasom, komunikasi antarsel, dan cedera miokardium. Hiperglikemia dan lipotoksisitas memicu sinyal bahaya yang mengaktifkan jalur TLR4/RAGE–NF-κB, meningkatkan stres mitokondria, dan mendorong aktivasi inflamasom NLRP3 serta *pyroptosis*. Respon tersebut selanjutnya memperkuat komunikasi patologis antara makrofag, kardiomiosit, dan fibroblas, sehingga berkontribusi terhadap hipertrofi, fibrosis, dan remodeling miokardium. Cedera miokardium kemudian dapat menghasilkan kembali sinyal bahaya yang mempertahankan inflamasi, sementara gangguan resolusi inflamasi berpotensi memperpanjang proses tersebut. Berdasarkan sintesis literatur yang tersedia, kami mengusulkan kerangka konseptual "siklus metabolik–imun–cedera miokardium" sebagai hipotesis untuk menjelaskan kemungkinan persistensi dan amplifikasi inflamasi pada kardiomiopati diabetik. Namun, bukti yang tersedia, yang sebagian besar berasal dari model hewan dan penelitian seluler, belum cukup untuk mengonfirmasi keberadaan maupun arah suatu mekanisme umpan balik tertutup dalam siklus tersebut, terutama hubungan kausal dari cedera miokardium kembali menuju stres metabolik. Oleh karena itu, kerangka yang diusulkan sebaiknya dipandang sebagai hipotesis konseptual yang dapat diuji, bukan sebagai mekanisme biologis yang telah tervalidasi. Penelitian longitudinal dan mekanistik lebih lanjut diperlukan untuk menentukan hubungan temporal dan kausal antara stres metabolik, aktivasi imun, dan cedera miokardium pada kardiomiopati diabetik.

Conflict of Interest

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan yang dapat memengaruhi penyusunan atau interpretasi artikel ini.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

Acknowledgment

Tidak ada.

References

[1] Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. Circ Res 2020;126:1501–25. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315913.

[2] Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. Nat Rev Cardiol 2020;17:585–607. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0339-2.

[3] Pan KL, Hsu YC, Chang ST, Chung CM, Lin CL. The Role of Cardiac Fibrosis in Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Clinical Diagnostic Tools. Int J Mol Sci 2023;24. https://doi.org/10.3390/ijms24108604.

[4] Ramesh P, Yeo JL, Brady EM, McCann GP. Role of inflammation in diabetic cardiomyopathy. Ther Adv Endocrinol Metab 2022;13. https://doi.org/10.1177/20420188221083530.

[5] Peng ML, Fu Y, Wu CW, Zhang Y, Ren H, Zhou SS. Signaling Pathways Related to Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907757.

[6] Song M, Dai H, Zhou Q, Meng X. The immunology of diabetic cardiomyopathy. Front Endocrinol (Lausanne) 2025;16. https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1542208.

[7] De Blasio MJ, Ritchie RH. Inflammatory signalling in diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms and potential therapeutic strategies. Nat Rev Cardiol 2026. https://doi.org/10.1038/s41569-026-01274-y.

[8] Huo S, Wang M, Du M, Ren B, Yang T, Peng L, et al. Macrophage-derived S100A9 promotes diabetic cardiomyopathy by disturbing mitochondrial quality control via STAT3 activation. Int J Biol Sci 2025;21:3061–80. https://doi.org/10.7150/ijbs.111128.

[9] De Geest B, Mishra M. Role of Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. Antioxidants 2022;11. https://doi.org/10.3390/antiox11040784.

[10] Peng ML, Fu Y, Wu CW, Zhang Y, Ren H, Zhou SS. Signaling Pathways Related to Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907757.

[11] Wang Y, Luo W, Han J, Khan ZA, Fang Q, Jin Y, et al. MD2 activation by direct AGE interaction drives inflammatory diabetic cardiomyopathy. Nature Communications 2020;11. https://doi.org/10.1038/s41467-020-15978-3.

[12] Chen X, Qian J, Liang S, Qian J, Luo W, Shi Y, et al. Hyperglycemia activates FGFR1 via TLR4/c-Src pathway to induce inflammatory cardiomyopathy in diabetes. Acta Pharm Sin B 2024;14:1693–710. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.01.013.

[13] Zhang S, Zhu X, Chen Y, Wen Z, Shi P, Ni Q. The role and therapeutic potential of macrophages in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Front Immunol 2024;15. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1393392.

[14] Nakamura M. Lipotoxicity as a therapeutic target in obesity and diabetic cardiomyopathy. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2024;27. https://doi.org/10.3389/jpps.2024.12568.

[15] Zhan J, Jin K, Xie R, Fan J, Tang Y, Chen C, et al. AGO2 Protects Against Diabetic Cardiomyopathy by Activating Mitochondrial Gene Translation. Circulation 2024;149:1102–20. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065546.

[16] Hao J, Zhou J, Hu S, Zhang P, Wu H, Yang J, et al. RTA 408 ameliorates diabetic cardiomyopathy by activating Nrf2 to regulate mitochondrial fission and fusion and inhibiting NF-jB-mediated inflammation. Am J Physiol Cell Physiol 2024;326:C331–47. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00467.2023.

[17] Rostami A, Palomer X, Pizarro-Delgado J, Barroso E, Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, et al. PPARβ/δ prevents inflammation and fibrosis during diabetic cardiomyopathy. Pharmacol Res 2024;210. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107515.

[18] Cohen CD, De Blasio MJ, Farrugia GE, Dona MSI, Hsu I, Prakoso D, et al. Mapping the cellular and molecular landscape of cardiac non-myocytes in murine diabetic cardiomyopathy. IScience 2023;26. https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107759.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com

[19] Sun Y, Ding S. Nlrp3 inflamasome in diabetic cardiomyopathy and exercise intervention. Int J Mol Sci 2021;22. https://doi.org/10.3390/ijms222413228.

[20] Ding P, Song Y, Yang Y, Zeng C. NLRP3 inflamasome and pyroptosis in cardiovascular diseases and exercise intervention. Front Pharmacol 2024;15. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1368835.

[21] Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflamasome activation and cell death. Cell Mol Immunol 2021;18:2114–27. https://doi.org/10.1038/s41423-021-00740-6.

[22] Seoane PI, Lee B, Hoyle C, Yu S, Lopez-Castejon G, Lowe M, et al. The NLRP3–inflamasome as a sensor of organelle dysfunction. Journal of Cell Biology 2020;219. https://doi.org/10.1083/JCB.202006194.

[23] Zeng C, Duan F, Hu J, Luo B, Huang B, Lou X, et al. NLRP3 inflamasome-mediated pyroptosis contributes to the pathogenesis of non-ischemic dilated cardiomyopathy. Redox Biol 2020;34. https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101523.

[24] Zhang T, Ding S, Wang R. Research progress of mitochondrial mechanism in NLRP3 inflamasome activation and exercise regulation of NLRP3 inflamasome. Int J Mol Sci 2021;22. https://doi.org/10.3390/ijms221910866.

[25] Yan M, Li L, Wang Q, Shao X, Luo Q, Liu S, et al. The Chinese herbal medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi protects against diabetic cardiomyopathy by alleviating cardiac lipotoxicity-induced oxidative stress and NLRP3-dependent inflamasome activation. Biomedicine and Pharmacotherapy 2022;148. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112709.

[26] Li Y, Luo M, Chang Q, Cao S, Wang Y, Chen Z, et al. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training alleviate vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats through the inhibition of pyroptosis. Heliyon 2024;10. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e39505.

[27] Wang J, Li Y, Li L, Liang H, Ye H, Kang P, et al. Effect of NLRP3 gene knockdown on pyroptosis and ferroptosis in diabetic cardiomyopathy injury. BMC Cardiovasc Disord 2024;24. https://doi.org/10.1186/s12872-024-04010-x.

[28] Li T, Wang P, Wang X, Liu Z, Zhang Z, Zhang Y, et al. Inflammation and Insulin Resistance in Diabetic Chronic Coronary Syndrome Patients. Nutrients 2023;15. https://doi.org/10.3390/nu15122808.

[29] Kufazvinei TTJ, Chai J, Boden KA, Channon KM, Choudhury RP. Emerging opportunities to target inflammation: myocardial infarction and type 2 diabetes. Cardiovasc Res 2024;120:1241–52. https://doi.org/10.1093/cvr/cvae142.

[30] Nan W, Yin J, Hao W, Meng H, Wu J, Yin X, et al. Cardamonin protects against diabetic cardiomyopathy by activating macrophage NRF2 signaling through molecular interaction with KEAP1. Food Funct 2024;15:11083–95. https://doi.org/10.1039/d4fo03543g.

[31] Wen X, Fan J, Duan X, Zhu X, Bai J, Zhang T. Mitochondrial DNA in Exercise-Mediated Innate Immune Respones. Int J Mol Sci 2025;26. https://doi.org/10.3390/ijms26073069.

[32] Li S, Zhang J, Zhao Y, Kang L, Jie H, Dong B. (Pro)renin receptor aggravates myocardial pyroptosis in diabetic cardiomyopathy through AMPK-NLRP3 pathway. Front Pharmacol 2024;15. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1453647.

[33] Meier DT, de Paula Souza J, Donath MY. Targeting the NLRP3 inflamasome–IL-1β pathway in type 2 diabetes and obesity. Diabetologia 2025;68:3–16. https://doi.org/10.1007/s00125-024-06306-1.

[34] Tan Y, Chen S, Gao T, Wang S, Zhou X, Liu M. Exploring the role of NLRP3 infalmmasome in diabetes: a literature review and bibliometric analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2024;15. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1443798.

[35] Cabral JE, Wu A, Zhou H, Pham MA, Lin S, McNulty R. Targeting the NLRP3 inflamasome for inflammatory disease therapy. Trends Pharmacol Sci 2025;46:503–19. https://doi.org/10.1016/j.tips.2025.04.007.

[36] Chen Y, Ye X, Escames G, Lei W, Zhang X, Li M, et al. The NLRP3 inflamasome: contributions to inflammation-related diseases. Cell Mol Biol Lett 2023;28. https://doi.org/10.1186/s11658-023-00462-9.

Electronic ISSN : 2656-3088
Homepage: https://www.journal-jps.com