

Preliminary Analysis of the Activation Status and Clinical Significance of TWEAK/Fn14 Signaling Pathway and NLRP3 Inflammasome in Diabetic Nephropathy

Weiwei YU *, Qiuqing PENG, Meixia XIA, Lingling YU & Fangyuan QI

Department of Nephrology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University,
Jiangsu Province, China

SUMMARY. The aim was to investigate the role of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis/fibroblast growth inducing factor 14 (TWEAK/Fn14) signaling pathway and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activation in diabetic nephropathy (DN). A total of 100 patients with diabetic nephropathy treated in our hospital from July 2020 to July 2022 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 50 cases in each group. The control group was treated with conventional hypoglycemic therapy, and was given insulin glargine injection combined with metformin, irbesartan and atorvastatin orally. The observation group was treated with dapagliflozin orally on the basis of the treatment of the control group. The blood glucose index, renal function index [glomerular filtration rate (eGFR), serum creatinine (Scr), 24 h urine glucose, 24 h urine microalbumin], serum inflammatory factor levels [interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α)], TWEAK and Fn14 were compared between the two groups. The mRNA and protein expression levels of Caspase-1 and NLRP3 in peripheral blood mononuclear cells were detected. After treatment, the levels of FPG, 2hPG and HbA1c in the two groups were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($p < 0.05$). Compared with the control group, the levels of FPG, 2hPG and HbA1c in the observation group decreased significantly, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). After treatment, the levels of Scr, eGFR and 24 h urinary microprotein in the two groups were lower than those before treatment, and the level of 24 h urinary glucose was higher than that before treatment, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). After treatment, compared with the control group, the Scr, eGFR, 24 h urine microprotein levels of the observation group decreased significantly, 24 h urine glucose levels increased significantly, the difference was statistically significant ($p < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1 β and TNF- α in the two groups were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($p < 0.05$). After treatment, the levels of IL-1 β and TNF- α in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). After treatment, the expression levels of TWEAK and Fn14 mRNA in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). After treatment, the mRNA and protein expression levels of Caspase-1 and NLRP3 in the control group were higher than those before treatment, and the mRNA and protein expression levels of Caspase-1 and NLRP3 in the observation group were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($p < 0.05$). After treatment, the mRNA and protein expression levels of Caspase-1 and NLRP3 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). TWEAK/Fn14 signaling pathway and NLRP3 inflammasome are involved in the occurrence and development of diabetic nephropathy, and their expression level is also an important mechanism affecting renal function. Clinical attention can be paid to the expression level of the above factors, with the help of drugs to improve the patient's condition and protect the patient's renal function.

KEY WORDS: diabetic nephropathy, Fn14, NLRP3 inflammasome, TWEAK-

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mails: zdyhxkyww@163.com (Weiwei Yu)

RESUMEN. El objetivo fue investigar el papel del factor de necrosis tumoral similar al inductor débil de la apoptosis/factor inductor de crecimiento de fibroblastos 14 (TWEAK/Fn14) vía de señalización y la activación del inflamasoma de la proteína 3 del receptor similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLRP3) en la nefropatía diabética. (DN). Se seleccionaron un total de 100 pacientes con nefropatía diabética atendidos en nuestro hospital desde julio de 2020 hasta julio de 2022 y se dividieron en el grupo de observación y el grupo control según el método de la tabla de números aleatorios, con 50 casos en cada grupo. El grupo de control recibió tratamiento hipoglucemiante convencional y se le administró una inyección de insulina glargina combinada con metformina, irbesartán y atorvastatina por vía oral. El grupo de observación recibió tratamiento con dapagliflozina por vía oral sobre la base del tratamiento del grupo de control. El índice de glucosa en sangre, índice de función renal [tasa de filtración glomerular (eGFR), creatinina sérica (Scr), glucosa en orina de 24 h, microalbúmina en orina de 24 h], niveles séricos de factor inflamatorio [interleucina-1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), TWEAK y Fn14 se compararon entre los dos grupos. Se detectaron los niveles de expresión de ARNm y proteína de Caspasa-1 y NLRP3 en células mononucleares de sangre periférica. Después del tratamiento, los niveles de FPG, 2hPG y HbA1c en los dos grupos fueron más bajos que antes del tratamiento, y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). En comparación con el grupo de control, los niveles de FPG, 2hPG y HbA1c en el grupo de observación disminuyeron significativamente y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Después del tratamiento, los niveles de Scr, eGFR y microproteínas en orina de 24 h en los dos grupos fueron más bajos que antes del tratamiento, y el nivel de glucosa en orina de 24 h fue más alto que antes del tratamiento, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Después del tratamiento, en comparación con el grupo de control, la Scr, eGFR, los niveles de microproteínas en orina de 24 h del grupo de observación disminuyeron significativamente, los niveles de glucosa en orina de 24 h aumentaron significativamente, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Después del tratamiento, los niveles de IL-1 β y TNF- α en los dos grupos fueron más bajos que antes del tratamiento, y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Después del tratamiento, los niveles de IL-1 β y TNF- α en el grupo de observación fueron significativamente más bajos que los del grupo de control, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Después del tratamiento, los niveles de expresión de TWEAK y Fn14 mRNA en el grupo de observación fueron significativamente más altos que los del grupo de control, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Después del tratamiento, los niveles de expresión de ARNm y proteínas de Caspasa-1 y NLRP3 en el grupo de control fueron más altos que antes del tratamiento, y los niveles de expresión de ARNm y proteínas de Caspasa-1 y NLRP3 en el grupo de observación fueron más bajos que antes del tratamiento, y las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Después del tratamiento, los niveles de expresión de ARNm y proteína de Caspasa-1 y NLRP3 en el grupo de observación fueron significativamente más bajos que los del grupo de control, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La vía de señalización TWEAK/Fn14 y el inflamasoma NLRP3 están involucrados en la aparición y el desarrollo de la nefropatía diabética, y su nivel de expresión también es un mecanismo importante que afecta la función renal. Se puede prestar atención clínica al nivel de expresión de los factores anteriores, con la ayuda de fármacos para mejorar el estado del paciente y proteger la función renal del paciente.
