

Elucidation of the Molecular Mechanism of Diosgenin Against Ethylene Glycol-Induced Urolithiasis in Uninephrectomized Hypertensive Mice

Mingjie LI¹ #, Liangwei SUN² #, Xiaolu SUN¹ & Lixin LU³ *

¹ Department of Urology, ² Department of Neurology, ³ Department of Pharmacy,
Shandong Provincial Third Hospital, Cheeloo College of Medicine,
Shandong University, Jinan, 250031, China

SUMMARY. Urolithiasis is associated with significant prevalence and economic burden in renal allograft donor patients. Diosgenin, a fenugreek saponin, has been reported to possess antihypertensive and nephroprotective potential. The aim of this study was to determine the efficacy of diosgenin against EG-induced urolithiasis in uninephrectomized hypertensive mice. Urolithiasis was induced in uninephrectomized rats by chronic administration of ethylene glycol (EG) in Swiss albino mice followed by diosgenin (50, 100, and 200 mg/kg, p.o.) treatment for 28 days. Chronic administration of EG in uninephrectomized rats caused a significant alteration in hemodynamic and electrocardiographic parameters markedly attenuated by diosgenin (100 and 200 mg/kg) treatment. It also markedly inhibited EG-induced alterations in serum and urinary biochemical parameters. Renal oxido-nitrosative stress, mRNA expressions of KIM-1, NGAL, Bax, Caspase-3, and cardiac cTn-I were prominently up-regulated after EG administration, and treatment with diosgenin effectively inhibited this. Diosgenin treatment up-regulated renal OPN and Bcl2 expressions. EG-induced alterations in heart and kidney histology were reduced by diosgenin. In conclusion, diosgenin inhibited EG-induced alternation in oxidative stress, cTn-I, KIM-1, NGAL, and apoptosis (Bax, Bcl2, and Caspase-3) ameliorated kidney stone and associated hypertension in mice.

RESUMEN. La urolitiasis se asocia con una prevalencia significativa y una carga económica en pacientes donantes de injertos renales. Se ha informado que la diosgenina, una saponina de fenogreco, posee potencial antihipertensivo y nefroprotector. El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia de la diosgenina contra la urolitiasis inducida por EG en ratones hipertensos no uninefroctomizados. Se indujo urolitiasis en ratas no uninefroctomizadas mediante la administración crónica de etilenglicol (EG) en ratones albinos suizos seguido de tratamiento con diosgenina (50, 100 y 200 mg/kg, p.o.) durante 28 días. La administración crónica de EG en ratas no nefrectomizadas provocó una alteración significativa en los parámetros hemodinámicos y electrocardiográficos notablemente atenuados por el tratamiento con diosgenina (100 y 200 mg/kg). También inhibió notablemente las alteraciones inducidas por EG en los parámetros bioquímicos séricos y urinarios. El estrés oxido-nitrosativo renal, las expresiones de ARNm de KIM-1, NGAL, Bax, Caspasa-3 y cTn-I cardíaca se regularon notablemente después de la administración de EG, y el tratamiento con diosgenina lo inhibió de manera efectiva. El tratamiento con diosgenina incrementó las expresiones renales de OPN y Bcl2. La diosgenina redujo las alteraciones inducidas por EG en la histología del corazón y el riñón. En conclusión, la diosgenina inhibió la alternancia inducida por EG en el estrés oxidativo, cTn-I, KIM-1, NGAL y la apoptosis (Bax, Bcl2 y Caspasa-3) mejoraron los cálculos renales y la hipertensión asociada en ratones.

KEY WORDS: apoptosis, cTn-I, diosgenin, ethylene glycol-induced urolithiasis, kidney stone, osteopontin.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* llx1865452990@sina.com