

Efficacy of Diosgenin in an Animal Model of Renal Ischemia-Reperfusion Injury: A Possible Role of KIM-1, HIF-1 α , NF- κ B, and NGAL

Yudong XU, Xiongxiang WANG, Jun WU, Xuena CUI & Yun CAI *

*Department of Intensive Care Medicine, YinZhou Second Hospital,
Ningbo, Zhejiang, 315040, P. R. China.*

SUMMARY. Renal ischemia-reperfusion injury (IRI) is a devastating problem for acute kidney injury, which develops an immediate drop in blood flow to renal tissue. Diosgenin, a saponin from fenugreek, has been documented for its antihypertensive and nephroprotective potential. The present study aimed to evaluate the potential and possible mechanisms of action of diosgenin against renal IRI in experimental mice. Swiss albino mice were anesthetized, and the right kidney was removed through a small flank incision. IRI was perfused in uninephrectomized mice by occlusion of the left renal artery for 45 min and reperfusion for 4 weeks. Mice were treated with diosgenin (50, 100, and 200 mg/kg, p.o.) for 28 days. IRI significantly ($p < 0.05$) altered electrocardiographic, hemodynamic, left ventricular function, and kidney function tests in mice, which were ameliorated by diosgenin (100 and 200 mg/kg) treatment. IRI-induced elevated renal oxido-nitrosative stress (SOD, GSH, MDA, and NO), mRNA expressions of KIM-1, NGAL, TNF- α , IL-1 β , and IL-6, and protein expressions of NF- κ B and I κ B α were effectively ($p < 0.05$) down-regulated by diosgenin. Diosgenin also significantly ($p < 0.05$) up-regulate renal HIF-1 α mRNA expression. IRI-induced histological alteration in renal tissue was significantly reduced ($p < 0.05$) by diosgenin. Diosgenin attenuated renal IRI in experimental mice via inhibiting the expressions of inflammatory markers, pro-inflammatory cytokines, and hypoxia.

RESUMEN. La lesión por isquemia-reperusión renal (IRI) es un problema devastador para la lesión renal aguda, que desarrolla una caída inmediata del flujo sanguíneo al tejido renal. La diosgenina, una saponina del fenogreco, ha sido documentada por su potencial antihipertensivo y nefroprotector. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar el potencial y los posibles mecanismos de acción de la diosgenina contra la IRI renal en ratones experimentales. Se anestesiaron ratones albinos suizos y se extrajo el riñón derecho a través de una pequeña incisión en el flanco. Se perfundió IRI en ratones no nefrectomizados mediante la oclusión de la arteria renal izquierda durante 45 min y la reperusión durante 4 semanas. Los ratones se trataron con diosgenina (50, 100 y 200 mg/kg, p.o.) durante 28 días. El IRI alteró significativamente ($p < 0.05$) las pruebas electrocardiográficas, hemodinámicas, de función ventricular izquierda y de función renal en ratones, las cuales fueron mejoradas por el tratamiento con diosgenina (100 y 200 mg/kg). El estrés oxido-nitrosativo renal elevado inducido por IRI (SOD, GSH, MDA y NO), expresiones de ARNm de KIM-1, NGAL, TNF- α , IL-1 β e IL-6, y expresiones de proteínas de NF- κ B y I κ B α fueron efectivamente ($p < 0,05$) reguladas negativamente por diosgenina. La diosgenina también regula significativamente ($p < 0,05$) la expresión de ARNm de HIF-1 α renal. La alteración histológica inducida por IRI en el tejido renal se redujo significativamente ($p < 0,05$) por la diosgenina. La diosgenina atenuó la IRI renal en ratones experimentales mediante la inhibición de la expresión de marcadores inflamatorios, citocinas proinflamatorias e hipoxia.

KEY WORDS: diosgenin, ischemia-reperfusion injury, KIM-1, HIF-1 α , NF- κ B, NGAL, TNF- α .

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* yunca190@sina.cn