



## Trigonelline, a Fenugreek Alkaloid Accelerate Wound Healing in Diabetic Foot Ulcer in Experimental Rats via Activation of Angiogenesis and Growth Factors

Zhu ZHU, Ronghao CHEN, Juan ZHOU, Chunhui SHI & Yong HUANG \*

Department of Endocrinology, The People's Hospital of Danyang,  
Danyang city, Jiangsu Province, 212300, China

**SUMMARY.** Diabetic foot ulcer (DFU) is one of the most chronic and delayed process healing during diabetes mellitus. Trigonelline has been well documented for its antidiabetic and wound healing potential. The aim of present investigation was to evaluate the efficacy and mechanism of action of trigonelline against the experimental model of DFU. Diabetes was induced in Sprague Dawley rats by intraperitoneal administration of streptozotocin (STZ), and excision wounds were created on the dorsal surface of the foot. Trigonelline (50, 100, and 200 mg/kg) was administered for 21 days. Administration of trigonelline (100 and 200 mg/kg) significantly accelerate ( $p < 0.05$ ) rate of wound contraction and decreased blood glucose levels as compared to the diabetic wound control (DWC) group. STZ-induced elevated oxidative stress in wound tissue was significantly ( $p < 0.05$ ) reduced by trigonelline treatment. Trigonelline significantly ( $p < 0.05$ ) up-regulated mRNA expressions of Ang-1, IGF-1, TGF- $\beta$ , and VEGF-c as well as hydroxyproline in wound tissues. Histological alterations induced by STZ in wound architecture were significantly ameliorated ( $p < 0.05$ ). In conclusion, Trigonelline accelerates DFU in experimental rats via multiple mechanisms, including inhibition of oxidative stress and activation of angiogenesis (Ang-1) and growth factors (IGF-1, TGF- $\beta$ , and VEGF-c).

**RESUMEN.** La úlcera del pie diabético (UPD) es uno de los procesos de curación más crónicos y tardíos durante la diabetes mellitus. La trigonelina ha sido bien documentada por su potencial antidiabético y cicatrizante. El objetivo de la presente investigación fue evaluar la eficacia y el mecanismo de acción de la trigonelina frente al modelo experimental de UPD. Se indujo diabetes en ratas Sprague Dawley mediante la administración intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) y se crearon heridas de escisión en la superficie dorsal del pie. Se administró trigonelina (50, 100 y 200 mg/kg) durante 21 días. La administración de trigonelina (100 y 200 mg/kg) acelera significativamente ( $p < 0,05$ ) la tasa de contracción de la herida y reduce los niveles de glucosa en sangre en comparación con el grupo de control de heridas diabéticas (DWC). El estrés oxidativo elevado inducido por STZ en el tejido de la herida se redujo significativamente ( $p < 0,05$ ) por el tratamiento con trigonelina. La trigonelina regulaba significativamente ( $p < 0,05$ ) las expresiones de ARNm de Ang-1, IGF-1, TGF- $\beta$  y VEGF-c, así como hidroxiprolina en tejidos de heridas. Las alteraciones histológicas inducidas por STZ en la arquitectura de la herida mejoraron significativamente ( $p < 0,05$ ). En conclusión, Trigonelline acelera la DFU en ratas experimentales a través de múltiples mecanismos, incluida la inhibición del estrés oxidativo y la activación de la angiogénesis (Ang-1) y los factores de crecimiento (IGF-1, TGF- $\beta$  y VEGF-c).

**KEY WORDS:** Ang-1, diabetic foot ulcer, IGF-1, TGF- $\beta$ , trigonelline, VEGF-c.

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