

## Protective Effect of Empagliflozin from Acute Renal Injury During Endotoxemia in Mice Model

Ali Salman JAWAD , Ekhlas Sabah HASSAN \*, & Ammar Rasoul MOHAMMAD

*Department of Pharmacology & Therapeutics,  
Faculty of Medicine, University of Kufa, Iraq.*

**SUMMARY.** One of the most complex clinical challenges facing medical practice is sepsis-induced renal dysfunction, which results from polymicrobial sepsis and despite many therapeutic approaches have been used in such clinical challenges, still there is more need for a new effective therapeutic approach. This study investigated the potential protective effect of empagliflozin from acute renal injury during endotoxemia in mice. 24 adult male Swiss-albino mice aged 8-12 weeks, with a weight of 20-37 g, were randomized into 4 equal groups (n = 6), sham (laparotomy without CLP), sepsis (laparotomy with CLP), vehicle (equivalent volume of DMSO prior to CLP), empagliflozin (10 mg/kg/day i.p prior to CLP) group. Blood sample used to assessment serum levels of urea and creatinine. Kidney used to assessed tissue TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, TNFR1, TLR4 and TLR2 as well as the histological examination. Serum levels of urea, creatinine and tissue levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, and TNFR1 in sham group are significantly lowered than those in sepsis and vehicle groups. In addition, the serum levels of these parameters in empagliflozin group are significantly lowered than those of sepsis and vehicle groups, otherwise IL-10 in empagliflozin group are significantly increase than those of sepsis and vehicle groups. On the other hand, it showed that the tissue levels of TLR4 and TLR2 in sham group are significantly lowered than those in both sepsis and vehicle groups. Also, these parameters are significantly lowered in empagliflozin group than those of both sepsis and vehicle groups. In histopathology examination, the empagliflozin significantly reduce the kidney injury, minimize the severity of tubular damage and inflammation in comparison with sepsis and vehicle groups that showed severe renal injury, tubular damage and inflammation. Empagliflozin has the ability to attenuate renal dysfunction during CLP-induced polymicrobial sepsis through his modulating effects on TLR4 and TLR2 downstream signaling pathways including NF- $\kappa$ B cascades, and subsequently decreased proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6) and the TNFR1 and increase anti-inflammatory cytokine (IL-10).

**RESUMEN.** Uno de los desafíos clínicos más complejos que enfrenta la práctica médica es la disfunción renal inducida por sepsis, que resulta de la sepsis polimicrobiana y, a pesar de que se han utilizado muchos enfoques terapéuticos en tales desafíos clínicos, aún existe una mayor necesidad de un nuevo enfoque terapéutico efectivo. Este estudio investigó el posible efecto protector de la empagliflozina frente a la lesión renal aguda durante la endotoxemia en ratones. Se aleatorizaron 24 ratones machos Swiss-albino adultos de 8-12 semanas de edad, con un peso de 20-37 g, en 4 grupos iguales (n = 6), simulación (laparotomía sin CLP), sepsis (laparotomía con CLP), vehículo (volumen equivalente de DMSO antes de CLP), grupo de empagliflozina (10 mg/kg/día ip antes de CLP). Muestra de sangre utilizada para evaluar los niveles séricos de urea y creatinina. Riñón utilizado para evaluar tejido TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, TNFR1, TLR4 y TLR2, así como el examen histológico. Los niveles séricos de urea, creatinina y los niveles tisulares de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 y TNFR1 en el grupo simulado están significativamente más bajos que en los grupos con sepsis y vehículo. Además, los niveles séricos de estos parámetros en el grupo de empagliflozina son significativamente más bajos que los de los grupos de sepsis y vehículo; de lo contrario, la IL-10 en el grupo de empagliflozina aumenta significativamente que los de los grupos de sepsis y vehículo. Por otro lado, mostró que los niveles tisulares de TLR4 y TLR2 en el grupo simulado están significativamente más bajos que los de los grupos con sepsis y vehículo. Además, estos parámetros están significativamente más bajos en el grupo de empagliflozina que en los grupos de sepsis y vehículo. En el examen histopatológico, la empagliflozina redujo significativamente la lesión renal, minimizó la gravedad del daño tubular y la inflamación en comparación con los grupos de sepsis y vehículo que mostraron lesión renal grave, daño tubular e inflamación. La empagliflozina tiene la capacidad de atenuar la disfunción renal durante la sepsis polimicrobiana inducida por CLP a través de sus efectos moduladores en las vías de señalización aguas abajo de TLR4 y TLR2, incluidas las cascadas de NF- $\kappa$ B, y posteriormente disminuyó las citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6) y el TNFR1 y aumentó citocina antiinflamatoria (IL-10).

**KEY WORDS:** empagliflozin, CLP, endotoxemia, Sepsis.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: ekhlass.khazaal@uokufa.edu.iq