Artículo Original / Original Article

Efecto nefroprotector del Camu Camu (*Myrciaria dubia*) en un modelo de nefrotoxicidad inducida por gentamicina en ratas

Nephroprotective effect of Camu Camu (*Myrciaria dubia*) in a model of nephrotoxicity induced by Gentamicin in rats

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar el efecto nefroprotector del extracto de camu camu en un modelo de nefrotoxicidad inducida por la gentamicina. Estudio de tipo experimental formado por 50 ratas Sprague Dawley que se dividieron aleatoriamente en cinco grupos de estudio: Al grupo control se le administró la solución salina, al grupo gentamicina se le indujo la nefrotoxicidad y a los grupos experimentales 1, 2 y 3 se les protegió con el extracto alcohólico de camu camu a diferentes dosis. La actividad nefroprotectora se evaluó por la cuantificación de la creatinina sérica, el peso y análisis histopatológico de los riñones. Los resultados evidenciaron una disminución significativa del nivel de creatinina en los grupos protegidos con el extracto alcohólico de camu camu con respecto al grupo gentamicina ($p<0,05$). Los grupos que recibieron camu camu presentaron un aumento gradual del peso de los riñones en una relación directa a la dosis del extracto ($p<0,05$). El análisis histológico evidenció pérdida epitelial, infiltrado inflamatorio intenso y congestión vascular en el grupo gentamicina, mientras que los grupos que recibieron camu camu con el extracto disminuyeron la gravedad del daño. Se concluye que el extracto de camu camu presentó una actividad nefroprotectora significativa en un modelo de nefrotoxicidad inducida por gentamicina.

Palabras clave: Ácido ascórbico, Gentamicina, *Myrciaria dubia*, Nefroprotector, Nefrotoxicidad.

ABSTRACT

The aim of the study was to determine the nephroprotective effect of camu camu extract on a gentamicin-induced nephrotoxicity model. The study design was experimental using 50 Sprague Dawley rats randomly allocated into 1 of 5 five groups: a control group that was administered a saline solution, a gentamicin group in which nephrotoxicity was induced and experimental groups 1, 2 and 3 that were provided different doses of Camu Camu alcoholic extract. Nephroprotective activity was evaluated via quantification of seric creatinine, histopathological analysis and weighing of the kidneys. Results showed a significant decrease in creatinine levels between the group administered camu

Katherine Becerra B¹, Josh García D¹, Melissa Becerra B²,
Eliberto Ruiz R³, Lesly Chávez R².

1. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú

2. Facultad de Odontología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú

3. Universidad Científica del Sur. Lima. Perú

Dirigir correspondencia a: Lesly Chávez Rimache,
Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Jr. Río Apurímac Mz 13 E2 Lote N, Urb. Canto Rey.
Cercado de Lima. Teléfono: +51939318087.
E-mail: leslykcr0410@gmail.com

Este trabajo fue recibido el 17 de junio de 2018.

Aceptado con modificaciones: 21 de agosto de 2018.

Aceptado para ser publicado: 28 de diciembre de 2018.

camu alcoholic extract and the gentamicin group ($p<0.05$). Groups who received camu camu presented a gradual increase in kidneys weight which corresponded directly to the extract dose ($p<0.05$). The histopathological analysis showed epithelial loss, intense inflammatory infiltrate and vascular congestion in the gentamicin group, while the groups who received the extract had a lower level of damage. Camu Camu extract provided a significant nephroprotective activity on a gentamicin-induced nephrotoxicity model.

Keywords: Ascorbic acid, Gentamicin, *Myrciaria dubia*, Nephroprotective, Nephrotoxicity.

INTRODUCCIÓN

La gentamicina es un aminoglucósido prescrito

frecuentemente en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias aerobias gram negativas; sin embargo, su terapia está relacionada con una de las complicaciones más frecuentes, la nefrotoxicidad^{1,2,3,4}. Las concentraciones elevadas de esta droga en la superficie del endotelio capilar glomerular y del epitelio tubular renal producen aumento de los niveles de creatinina sérica, alteraciones morfológicas como edema y necrosis a nivel tubular, todo esto produce un aumento del estrés oxidativo y toxicidad renal². Estudios previos han demostrado que el efecto nefrotóxico de la gentamicina puede ser mediado por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (EROS), y esto debido a un incremento significativo de hidroperóxidos lipídicos y radicales hidroxilos, lo que ocasiona lesión a nivel de las estructuras internas de la nefrona^{3,4,5,6,7}.

El daño renal agudo se desarrolla principalmente en gran medida al estrés oxidativo. El Ácido ascórbico (AsA) o vitamina C es un potente antioxidante, soluble en agua, elimina de manera eficaz los radicales libres y EROS^{8,9,10}. Además, la vitamina C interviene en muchos procesos metabólicos como la estimulación de la cicatrización, aumentando la síntesis de colágeno y hormonas⁴. Diversos estudios vienen demostrando las propiedades antimutagénicas, antigenotóxicas y anticlastogénicas del ácido ascórbico debido a su capacidad antioxidativa frente a la acción de los radicales libres^{5,11}.

El Camu Camu (*Myrciaria dubia*) es una especie frutal amazónica perteneciente a la familia de las Mirtáceas, posee un alto contenido de ácido ascórbico en concentraciones ostensiblemente superiores al de otros frutos y hortalizas del mundo. Además, se ha reportado la presencia de flavonoides, los cuales optimizan la acción del AsA^{6,7,8}.

La importancia de este estudio radica en que la gentamicina es un medicamento comúnmente utilizado para el tratamiento de infecciones moderadas a severas y es común que ocasione nefrotoxicidad^{12,13,14,15,16}, por ello es importante encontrar alternativas naturales que disminuyan este efecto nocivo, siendo el camu camu (*Myrciaria dubia*) una planta con propiedades antioxidantes y nefroprotectoras de gran eficacia, perfilándose como una opción adecuada para la prevención de la toxicidad renal inducida. Por todo lo expuesto, el objetivo del presente estudio fue determinar el efecto nefroprotector del camu camu (*Myrciaria dubia*) en un modelo de nefrotoxicidad inducida por gentamicina en ratas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de tipo experimental, longitudinal y prospectivo. La muestra estuvo conformada por 50 ratas Sprague Dawley machos de 12 semanas de edad, con un peso de 225 $\pm$ 25 g provenientes del bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) que fueron acondicionadas y ambientadas durante 7 días en el Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos entre 19 a 22 °C, con una humedad de 60 a 70% y con periodos de luz/oscuridad de 12 horas. Se cumplió

con lo mencionado en la Declaración de la Academia Nacional de Medicina sobre el cuidado de los animales en investigación biomédica¹⁷.

Las ratas fueron divididas aleatoriamente en 05 grupos de 10 ratas cada uno, posterior a ello se les administró las siguientes soluciones: Grupo Blanco (B): Solución salina vía intraperitoneal (IP) a una dosis de 2 mL/kg. Grupo Gentamicina (G): Gentamicina vía IP a una dosis de 120 mg/kg. Grupo Extracto 1 (E1): Extracto alcohólico de *Myrciaria dubia* (Camu Camu) a una dosis de 800 mg/kg por vía oral (VO) y Gentamicina vía IP a una dosis de 120 mg/kg. Grupo Extracto 2 (E2): Extracto alcohólico de *Myrciaria dubia* (Camu Camu) a una dosis de 1000 mg/kg VO y Gentamicina vía IP a una dosis de 120 mg/kg. Grupo Extracto 3 (E3): Extracto alcohólico de *Myrciaria dubia* (Camu Camu) a dosis de 1200 mg/kg VO y Gentamicina vía IP a una dosis de 120 mg/kg.

Procedimiento y obtención de la muestra

Después de cumplido el periodo de aclimatación se procedió a la administración de gentamicina a dosis de 120 mg/kg por vía IP durante 8 días para inducir toxicidad renal a los grupos G, E1, E2 y E3; paralelamente a eso se administró el extracto alcohólico de *Myrciaria dubia* (Camu Camu) a las ratas por VO a dosis de 800 mg/kg (grupo E1), 1000 mg/kg (grupo E2) y de 1200 mg/kg (grupo E3) durante los 8 días en los que se indujo la toxicidad renal. Transcurrido el periodo de experimentación se sometió a los animales a anestesia general utilizando Pentobarbital Sódico (Halatal®) a una dosis de 25 mg/kg por vía IP, para luego proceder a la extracción de 2 ml de sangre, mediante punción intracardiaca con aguja 21G, que fue utilizada para la prueba bioquímica de niveles de creatinina sérica. Posteriormente se procedió a sacrificar a los animales de experimentación mediante la inhalación de éter dietílico, se diseccionó y extrajo los riñones, los cuales se conservaron en formol al 10%, y por último se envió las muestras al laboratorio para su posterior análisis histopatológico, macroscópico y determinación del peso.

Procesamiento y análisis estadístico

El análisis de los datos fue realizado por el paquete estadístico SPSS versión 22.0. El nivel de creatinina y peso de los riñones presentaron una distribución normal, por ello se utilizó la prueba estadística ANOVA y para determinar las diferencias entre cada uno de los grupos fue la prueba Post Hoc de Tukey. Se aceptó un nivel de significancia de 95% para la refutación de la hipótesis nula.

RESULTADOS

La actividad nefroprotectora se evaluó por medio de la cuantificación del nivel de creatinina sérica, peso del riñón y los cambios histopatológicos.

Nivel de creatinina sérica

La nefrotoxicidad inducida por la gentamicina se

evidenció porque el nivel de creatinina sérica se incrementó significativamente en el grupo tratado con gentamicina; 3,2 (IC 95%= 3,17 - 3,27), a comparación del grupo tratado con solución salina; 0,5 (IC 95%= 0,48 - 0,52); $p<0,05$. Los grupos tratados simultáneamente con gentamicina y los extractos alcohólicos de *Myrciaria dubia* (Camu Camu) a diferentes dosis como el grupo E1; 1,38 (IC95% = 1,33-1,43), grupo E2; 1,10 (IC95% = 1,03 - 1,17) y grupo E3; 0,71 (IC 95% = 0,70 - 0,73) evidenciaron un efecto protector significativo a comparación del grupo tratado solo con gentamicina (grupo G) $p=0,01$; estos resultados fueron directamente proporcionales a la dosis del extracto. Se observó que el grupo E3 no evidenció diferencia significativa en comparación con el grupo blanco; $p=0,09$ (Figura 1).

Figura 1. Efecto nefroprotector del extracto alcohólico de Camu Camu sobre los niveles séricos de creatinina en el grupo B con un valor de 0,5 (IC 95%= 0,48 - 0,52), el grupo G; 3,2 (IC 95%= 3,17 - 3,27), el grupo E1; 1,38 (IC 95%= 1,33 - 1,43), el grupo E2; 1,10 (IC 95%= 1,03 - 1,17) y el grupo E3; 0,71 (IC 95%= 0,70 - 0,73). Los datos fueron analizados por la prueba estadística ANOVA ($p<0,05$), la prueba Post Hoc Tukey evidenció que existe diferencia significativa en todos los grupos evaluados ($p<0,05$) a excepción del grupo B y E3.

Peso de los riñones

Se observó que el grupo tratado con gentamicina con un valor de 6,12 (IC 95%= 5,90 - 6,33) disminuyó significativamente el peso de los riñones a comparación del grupo tratado con solución salina; 7,62 (IC 95%= 7,46 - 7,77); $p<0,05$. Los grupos protegidos E2 con un valor de 6,74 (IC 95%= 6,63 - 6,84) y el grupo E3; 7,34 (IC 95%= 7,20 - 4,47) presentaron un aumento significativo gradual del peso de los riñones ($p<0,05$) a comparación con el grupo G, estas diferencias fueron directamente proporcional a las dosis del extracto, el grupo protegido E1 6,22 (IC 95%= 6,14 - 6,29) no evidenció diferencia significativa cuando se comparó con el grupo G; 6,12 (IC 95%= 5,90 - 6,33); $=0,71$ (Figura 2).

Figura 2. Efecto nefroprotector del extracto alcohólico de Camu camu según el peso de los riñones en el grupo B con un valor de 7,62 (IC 95%= 7,46 - 7,77), el grupo G; 6,12 (IC 95%= 5,90 - 6,33), el grupo E1; 6,22 (IC 95%= 6,14 - 6,29), el grupo E2; 6,74 (IC 95%= 6,63 - 6,84) y el grupo E3; 7,34 (IC 95%= 7,20 - 4,47). Los datos fueron analizados por la prueba estadística ANOVA ($p<0,05$), la prueba Post Hoc Tukey evidenció existe diferencia significativa en todos los grupos excepto el grupo G y E1 ($p=0,71$).

DISCUSIÓN

En la presente investigación se evaluó el efecto protector del Camu Camu (*Myrciaria dubia*) en ratas inducidas con nefrotoxicidad por gentamicina y se demostró que el Camu Camu, a diferentes dosis (800 mg/kg, 1000 mg/kg, 1200 mg/kg), produjo una disminución del nivel de creatinina sérica, una mayor conservación del peso y de las estructuras internas de los riñones (Figura 3), lo que evidencia el efecto nefroprotector dosis dependiente del Camu Camu ante la toxicidad generada por un aminoglucósido como la gentamicina.

Los componentes bioactivos del camu camu son la vitamina C, carotenoides y compuestos fenólicos como los taninos, flavonoides y antocianinas. Todos ellos presentan propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas y previenen la obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares^{18,19}. La vitamina C es el principal componente bioactivo del camu camu y se encuentra en mayor cantidad en la cáscara del fruto¹⁸. Los compuestos fenólicos han estado relacionados con la prevención de enfermedades como la obesidad, diabetes y están en mayor concentración en la semilla, harina y cáscara de camu camu¹⁸.

Estudios realizados por Alvis et al.²⁰, quienes demuestran la capacidad citoprotectora del Camu Camu en ratones debido a la potenciación que ejercen los flavonoides sobre el efecto antioxidante del ácido ascórbico presentes en este fruto amazónico, produciendo protección sobre la integridad del ADN celular. Langley et al.²¹ Investigaron sobre la protección tisular del Camu Camu al poseer elevada actividad antioxidante por la presencia de antocianinas,

Figura 3. Análisis Histopatológico. Las secciones de riñón se muestran teñidas con hematoxilina y eosina. A. Riñón sano: Se observa un riñón con características normales, presenta un glomérulo (G), Túbulos contorneados sin congestión capilar, ni infiltrado inflamatorio. B. Riñón nefrotóxico tratado con gentamicina (120mg/kg): Se observa un glomérulo y Túbulo contorneado distal (TCD) con infiltrado inflamatorio crónico y daño en la lámina basal, congestión capilar, hemorragia y evidente daño capilar. C. Riñón protegido con el Extracto 800 mg/kg y Gentamicina 120 mg/kg: Se observa que el glomérulo y el Túbulo contorneado proximal (TCP) presentan una mejora en su arquitectura celular, se evidencia una menor presencia de infiltrado inflamatorio, congestión vascular y hemorragia. D. Riñón protegido con Extracto 1000 mg/kg y Gentamicina 120 mg/kg, se observa que el glomérulo y el TCP presentan menos infiltrado inflamatorio, se evidencia zonas hemorrágicas y congestión vascular discretas. E. Riñón protegido con Extracto 1200 mg/kg y Gentamicina 120 mg/kg, se observa que el glomérulo y el TCP se encuentran intactos, no hay presencia de infiltrado inflamatorio y una discreta congestión vascular sin signos evidentes de hemorragia.

fenoles y vitamina C, asimismo se demostró que el efecto protector tisular se debe al efecto antiinflamatorio que se genera por la inhibición del óxido nítrico y la presencia de ácido betulínico que posee el Camu Camu; resultados similares presentaron Inoue et al.²², quienes demostraron que la vitamina C presente en el Camu Camu posee actividad protectora tisular al producir efecto antioxidante y antiinflamatorio en los tejidos. El papel de las antocianinas fue informado por primera vez por Zanatta et al.²³ Años más tarde se demuestra que la capacidad antioxidante del camu camu es la más alta entre las frutas brasileñas estudiadas por Gonvalves et al.²⁴

Azevedo, Baradaran y Neves et al.^{26,27} determinaron que el estrés oxidativo produce daño renal y que los flavonoides y vitamina C al ejercer su efecto antioxidante reduce la peroxidación lipídica y por lo tanto tiene efecto nefroprotector. Wei et al.²⁸ resaltaron el papel de las antocianinas en la protección renal al producir un efecto antioxidante, antiinflamatorio, antiapoptótico e inhibición la expresión de la proteína Bcl-2, reduciendo la atrofia que genera la toxicidad renal.

CONCLUSIONES

La presente investigación ha demostrado que el camu camu presenta propiedades nefroprotectores además de todas las ventajas que posee su consumo en la población, esto gracias a sus componentes bioactivos como compuestos fenólicos, vitamina C y antocianinas que tienen poder antioxidante, antiinflamatorio y antiapoptótico. Se recomienda que en futuras investigaciones referentes a este tema se consideren más estudios bioquímicos e inmunohistoquímicos para una determinación más clara sobre sus propiedades y el mecanismo de acción del camu camu.

Agradecimientos. Extendemos nuestros agradecimientos a todos los que fueron partícipes para la realización de este trabajo de investigación, al Dr. Jorge Arroyo por su experiencia como investigador en proyectos de investigación y por brindarnos la facilidad de uso de los laboratorios de la Facultad de Farmacia y bioquímica, a nuestra querida Universidad por la aprobación en la ejecución de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Aminoglycosides: Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999 May; 43: 1003-1012.
2. Veljković M, Pavlović DR, Stojiljković N, Ilić S, Jovanović I, Poklar Ulrih N, et al. Bilberry: Chemical Profiling, in Vitro and in Vivo Antioxidant Activity and Nephroprotective Effect against Gentamicin Toxicity in Rats. *Phytother Res*. 2017; 31: 115-123.
3. Williams PD, Hottendorf GH. Inhibition of renal membrane binding and nephrotoxicity of gentamicin by polyasparagine and polyaspartic acid in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1985; 47: 317-320.
4. Kanna S, Hiremath SK, Unger BS. Nephroprotective activity of Bilvadi agada in gentamicin induced nephrotoxicity in male Wistar rats. *Anc Sci Life*. 2015; 34:126-129.
5. Sardana A, Kalra S, Khanna D, Balakumar P. Nephroprotective effect of catechin on gentamicin-induced experimental nephrotoxicity. *Clin Exp Nephrol*. 2015; 19: 178-184.
6. Akter S., Oh S., Bang J., Ahmed M. Nutritional compositions and health promoting phytochemicals of camu-camu (*Myrciaria dubia*) fruit: A review. *Food Research International*. 2013; 44: 1728-1732.
7. Fracassetti D, Costa C, Moulay L, Tomás-Barberán F. 2013. Ellagic acid derivatives, ellagitannins, proanthocyanidins and other phenolics, vitamin C and antioxidant capacity of two powder products from camu-camu fruit (*Myrciaria dubia*). *Food Chemistry* 139(1-4): 578-588.
8. Arellano-Acuña Ericka, Rojas-Zavaleta Irvin, Paucar-Menacho Luz María. Camu-camu (*Myrciaria dubia*): Tropical fruit with excellent functional properties that help improve the quality of life. *Scientia Agropecuaria*, 2014; 7: 433-443.
9. Chatterjee P, Mukherjee A, Nandy S. Protective effects of the aqueous leaf extract of *Aloe barbadensis* on gentamicin and cisplatin-induced nephrotoxic rats. *Asian Pacific J Tropical Biomed*. 2012; 2: 1754-1763.
10. Barboza, V et al. Gentamicin Induces Renal Morphopathology in Wistar Rats. *Int J Morphol*. 2009; 27: 59-63.
11. El-Shafei RA, Saleh RM. Pharmacological effects of Vitamin C & E on Diclofenac Sodium intoxicated Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016; 84: 314-422.
12. Kuatsien LE, Ansah C, Adinortey MB. Toxicological evaluation and protective effect of ethanolic leaf extract of *Launaea taraxacifolia* on gentamicin induced rat kidney injury. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2017; 7: 640-646.
13. Bertoli R, Mazzuchelli L, Cerny A. Acute hepatitis associated with the use of natural product camu-camu. *Open J Gastroenterol* 2013; 3: 214-216.
14. Gillberg Linn, Orskov Andreas D, Liu Minmin, Harslof Laurine BS, Jones Peter A, Gronbæk Kirsten. Vitamin C – a new player in regulation of the cancer epigenome. *Semin Cancer Biol*. 2017;5: 215-219.
15. Langley PC, Pergolizzi JV, Taylor R, Ridgway C. Antioxidant and Associated Capacities of Camu Camu (*Myrciaria dubia*): A Systematic Review. *J Altern Complement Med*. 2015 Jan 1; 21(1): 8-14.
16. Lopez J. New Insights into the Mechanism of Aminoglycoside Nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2011; 79(1): 33-45.
17. The World Medical Association. Declaración de la AMM sobre el uso de Animales en la Investigación Biomédica [Internet]. 2016 [citado 2 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-uso-de-animales-en-lainvestigacion-biomedica/>
18. Imán S, Bravo L, Sotero V, Oliva C. Vitamin C content in camu-camu fruits *Myrciaria dubia* (H.B.K) Mc Vaugh, in four stages of maturation, from the Germplasm Collection of INIA Loreto, Peru. *Scientia Agropecuaria*. 2011; 2: 123-130.
19. Kaneshima T, Myoda T, Nakata M, Fujimori T, Toeda K, Nishizawa M. Antioxidant activity of C-Glycosidic ellagitannins from the seeds and peel of camu-camu (*Myrciaria dubia*). *LWT - Food SciTechnol*. 2016; 69: 76-81.
20. Rafael A, Pino J, Gonzáles J, Francia JC, Shiga B. Cytoprotective effect of camu-camu *Myrciaria dubia* on three mouse cell lines exposed in vivo to potassium bromate. *Rev Per Biol*. 2011; 17: 389-392.
21. Langley P, Pergolizzi J Jr, Taylor R Je, Ridgway C. Antioxidant and Associated Capacities of Camu Camu (*Myrciaria dubia*): A Systematic Review. *J Altern Complement Med*. 2015; 21(1): 8-14
22. Inoue T, Komoda H, Uchida T, Node K. Tropical fruit camu-camu (*Myrciaria dubia*) has anti-oxidative and anti-inflammatory properties. *J Cardiol* 2008; 52: 127-132.
23. Zanatta CF, Cuevas E, Bobbio FO, Winterhalter P, Mercadante AZ. Determination of camu-camu anthocyanins (*Myrciaria dubia*) by HPLC-PDA, HPLC-MS and RMN. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 9531-9535.
24. De Souza Schmidt Gonçalves AE, Lajolo FM, Genovese MI. Chemical composition and antioxidant/antidiabetic potential of Brazilian native fruits and commercial frozen pulps. *J Agric Food Chem* 2010; 58:4666-4674.
25. Azevêdo JCS, Borges KC, Genovese MI, Correia RTP, Vattem DA. Neuroprotective effects of dried camu-camu (*Myrciaria dubia* HBK McVaugh) residue in *C. elegans*. *Food Research International*. 2015; 73: 135-141.
26. Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Protection of renal tubular cells by antioxidants: current knowledge and new trends. *Cell J*. 2015; 16: 568-571.
27. Neves LC, Silva VX da, Pontis JA, Flach A, Roberto SR. Bioactive compounds and antioxidant activity in pre-harvest camu-camu [*Myrciaria dubia* (H.B.K.) Mc Vaugh] fruits. *Scientia Horticulturae*. 2015; 186: 223-229.
28. Wei J, Wu H, Zhang H, Li F, Chen S, Hou B, et al. Anthocyanins inhibit high glucose-induced renal tubular cell apoptosis caused by oxidative stress in db/db mice. *Int J Mol Med*. 2018 Mar; 41(3): 1608-1618.