



Ursolic Acid: Is a Better Hope Against Liver Injury Caused by Diabetes Mellitus?

Yajing SHI¹, Xuepin CHEN¹, Yuncui LI¹, Huan ZHANG¹,
Zhiwei LV², Yajuan QI^{3,4} & Shuying HAN^{3,4*}

¹ Clinical Medical College, ² Office of Teaching Affairs, ³ Basic Medical College,
& ⁴ Hebei Key Laboratory for Chronic Diseases, Tangshan Key Laboratory for Preclinical
and Basic Research on Chronic Diseases, North China University of Science and Technology,
Tangshan, Hebei 063000, China

SUMMARY. Hepatic dysfunction remains one of the most common and serious complications caused by diabetes, which could lead to hepatic failure if not treated timely. The study aimed to assess the therapeutic effects of ursolic acid (UA) against hepatic injury caused by diabetes and to investigate its potential mechanism. In this study, diabetic model was established in fourteen-week-old male Goto-Kakizaki (GK) rats (blood glucose levels ≥ 11.1 mmol/L) which were fed with a high-fat diet and ten homologous ten-week-old male Wistar rats were used as the control normal group. Through effectual intervention by high and low-dose of UA (50 and 100 mg/kg body weight) dissolved in the PBS solution (pH = 7.4) for another six weeks, the rats' random blood glucose levels (RBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum aminotransferase activity, total bilirubin (TBIL), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) and hepatic histopathological changes were detected. Besides, the expression of peroxisome proliferator activated receptor α (PPAR- α) and nuclear factor kappa-B (NF- κ B) in liver tissue were evaluated by immunohistochemical method and western blot method. Compared with control group, rats treated with UA exhibited a lower level of RBG, serum HbA1c, alanine aminotransferase (ALT), TG, TC in a dose-dependent manner. Moreover, histopathological observations were also consistent with the biochemical parameters, indicating UA treatment significantly improved hepatic histopathological changes in rats with diabetes. Besides, hepatic PPAR- α and NF- κ B level at protein in the liver were markedly improved by UA ($P < 0.01$, $P < 0.05$). In conclusion, UA effectively ameliorated liver injury in GK rats with spontaneous type 2 diabetes mellitus (T2DM) through improving the expression of PPAR- α and NF- κ B. Together, UA could be a natural promising compound for treating the liver injury caused by diabetes.

RESUMEN. La disfunción hepática sigue siendo una de las complicaciones más comunes y graves causadas por la diabetes, que podría conducir a insuficiencia hepática si no se trata oportunamente. El estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos terapéuticos del ácido ursólico (UA) contra la lesión hepática causada por la diabetes e investigar su posible mecanismo. En este estudio se estableció un modelo diabético en ratas Goto-Kakizaki (GK) de 14 semanas de edad (niveles de glucosa en sangre > 11.1 mmol/L) que fueron alimentadas con una dieta rica en grasas y diez ratas Wistar machos de diez semanas de edad que se usaron como grupo control normal. A través de la intervención efectiva de altas y bajas dosis de UA (50 y 100 mg/kg de peso corporal) disueltas en la solución de PBS (pH = 7,4) durante otras seis semanas, se determinaron los niveles aleatorios de glucosa en sangre (RBG), hemoglobina glicosilada (HbA1c), actividad de la aminotransferasa sérica, bilirrubina total (TBIL), triglicéridos (TG), colesterol total (TC), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y detección de cambios hepáticos histopatológicos. Además, se evaluó la expresión del receptor α (PPAR- α) activado por proliferador de peroxisoma y el factor nuclear kappa-B (NF- κ B) en el tejido hepático por métodos inmunohistoquímicos y western blot. En comparación con el grupo control, las ratas tratadas con UA mostraron un nivel más bajo de RBG, HbA1c en suero, alanina aminotransferasa (ALT), TG y TC de manera dependiente de la dosis. Por otra parte, las observaciones histopatológicas también fueron coherentes con los parámetros bioquímicos, lo que indica la importancia del tratamiento con UA en ratas con diabetes. Además, los niveles de PPAR- α y NF- κ B hepáticos en la proteína en el hígado se mejoraron marcadamente por UA ($P < 0,01$, $P < 0,05$). En conclusión, UA mejoró efectivamente la lesión hepática en ratas GK con diabetes mellitus espontánea de tipo 2 (DM2) a través de mejorar la expresión de PPAR- α y NF- κ B. Juntos, UA podría ser un compuesto natural prometedor para el tratamiento de la lesión hepática causada por la diabetes.

KEY WORDS: liver injury, NF- κ B, PPAR- α , T2DM, ursolic acid.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: shuyinghan59@126.com