

Protective Efficacy of Bisacurone in Diabetic Cardiotoxicity in Experimental Animals via Downregulation of Inflammatory and Apoptotic Pathways

Ying CUI¹, Jinfeng CHI¹, & Lei WANG²

¹ Department of Endocrinology, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong Province, 250013, P.R. China

² Department of Cardiology, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, No. 105, Jiefang road, Lixia District, Jinan, Shandong Province, 250013, P.R. China

SUMMARY. Cardiac hypertrophy is the most prevalent complication of diabetes mellitus and significant causes of morbidity and mortality. Bisacurone, one of the active compounds from *Curcuma longa*, possesses potent anti-inflammatory activity. The objective of this study was to evaluate the cardioprotective potential of bisacurone against streptozotocin (STZ)-induced cardiotoxicity in experimental animals. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of STZ (55 mg/kg) in Sprague-Dawley rats. Bisacurone (25, 50, and 100 µg/kg) was administered to the rats orally for 4 weeks for evaluation of its cardioprotective potential via assessing various biochemical and molecular parameters. Administration in STZ in rats significantly ($p < 0.05$) induces cardiotoxicity reflected by altered electrocardiographic, hemodynamic, and left ventricular function tests, which were significantly attenuated by bisacurone (50 and 100 µg/kg) treatment. It also significantly lowered ($p < 0.05$) elevated blood glucose levels, cardiac CKMB and LDH enzymes, glycated hemoglobin levels. STZ-induced cardiac oxido-nitrosative (SOD, GSH, MDA, and NO) levels also significantly restored by bisacurone. Bisacurone treatment significantly ($p < 0.05$) down-regulated the cardiac mRNA expressions of CCR2, IL-1β, IL-6 and TNF-α, Bax, Caspase-3 and Caspase-9 whereas it significantly ($p < 0.05$) upregulated cardiac Bcl2 mRNA expression levels. Histological alteration induced in cardiac tissue also significantly ($p < 0.05$) ameliorated after bisacurone administration. In conclusion, bisacurone ameliorated STZ-induced diabetic cardiomyopathy in experimental rats via attenuation of elevated plasma glucose level as well as cardiac oxidative stress, inflammatory markers (CCR2, IL-1β, IL-6, and TNF-α) and apoptosis (Bax, Caspase-3 and -9).

RESUMEN. La hipertrofia cardíaca es la complicación más frecuente de la diabetes mellitus y una causa importante de morbilidad y mortalidad. La bisacurona, uno de los compuestos activos de *Curcuma longa*, posee una potente actividad antiinflamatoria. El objetivo de este estudio fue evaluar el potencial cardioprotector de la bisacurona contra la cardiotoxicidad inducida por estreptozotocina (STZ) en animales de experimentación. La diabetes fue inducida por una inyección intraperitoneal única de STZ (55 mg/kg) en ratas Sprague-Dawley. Se administró bisacurona (25, 50 y 100 µg/kg) a las ratas por vía oral durante 4 semanas para evaluar su potencial cardioprotector mediante la evaluación de diversos parámetros bioquímicos y moleculares. La administración en STZ en ratas induce significativamente cardiotoxicidad ($p < 0.05$) reflejada por pruebas alteradas de la función electrocardiográfica, hemodinámica y del ventrículo izquierdo, que fueron atenuadas significativamente por el tratamiento con bisacurona (50 y 100 µg/kg). También redujo significativamente ($p < 0.05$) niveles elevados de glucosa en sangre, enzimas cardíacas CKMB y LDH, y niveles de hemoglobina glucosilada. Los niveles de oxido-nitrosativo cardíaco inducido por STZ (SOD, GSH, MDA y NO) también fueron restaurados significativamente por la bisacurona. El tratamiento con bisacurona disminuyó significativamente ($p < 0.05$) las expresiones de ARNm cardíaco de CCR2, IL-1β, IL-6 y TNF-α, Bax, Caspase-3 y Caspase-9, mientras que aumentó significativamente ($p < 0.05$) la expresión de ARNm de Bcl2 cardíaco con niveles de regulación positivos. La alteración histológica inducida en el tejido cardíaco también mejoró significativamente ($p < 0.05$) después de la administración de bisacurona. En conclusión, la bisacurona mejoró la miocardiopatía diabética inducida por STZ en ratas experimentales mediante la atenuación del nivel elevado de glucosa en plasma, así como el estrés oxidativo cardíaco, los marcadores inflamatorios (CCR2, IL-1β, IL-6 y TNF-α) y la apoptosis (Bax, Caspase-3 y -9).

KEY WORDS: Bax, Bcl2, bisacurone, caspase-3/9, CCR2, diabetic cardiomyopathy, IL's, streptozotocin, TNF-α.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: wangleixinxin896@sina.com