

**Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy**



Assessment of Insulin Resistance, Oxidative Stress, and Liver Function in Type II Diabetic Patients on Dapagliflozin

**A thesis
Submitted to the Council
College of Pharmacy/ University of Mosul
As a Partial Fulfillment of the Requirement for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

By

Khalil Amjad Khalil Saeed Hadid

(B.Sc. Pharmacy 2018)

Supervised By

Assistant Prof.

**Dr. Fawaz A. Alassaf
PhD in Pharmacology and
Medical Physiology**

Assistant Prof.

**Dr. Mohammed N. Abed
PhD in Pharmacology**

1446 A.H.

2024 A.D

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic multifactorial metabolic disease that presents with hyperglycemia. Insulin resistance (InRs) is a condition in which insulin is present in the circulation but with an impaired ability of some tissues to respond normally to it. InRs and oxidative stress (OS) have been linked to diabetic complications. Additionally, patients with DM may develop hepatic problems, which could be attributed to the disease itself or its treatment options. Therefore, a therapeutic strategy that halts InRs and OS, while protecting the liver is pursued. The study aims to investigate the effects of dapagliflozin on InRs, glycemic control, OS, and liver function in patients with type 2 DM by evaluating the consequences of adding dapagliflozin to metformin. This cross-sectional observational study enrolled 117 participants from November 2023 to April 2024. Participants were assigned into three groups. The control group included 48 healthy individuals, the metformin group (DM+MET) included 39 patients, and the metformin and dapagliflozin group (DM+MET+DAPA) included 30 patients. Each participant was assessed for fasting serum glucose (FSG), glycated hemoglobin (HbA-1c), serum insulin, InRs, total antioxidant capacity (TAC), malondialdehyde (MDA), and liver function. The DM+MET+DAPA group had significantly higher serum insulin and InRs than the DM+MET group ($p < 0.001$ and 0.05 , respectively). Dapagliflozin did not disrupt liver function tests. Conversely, A significant decrease in AST levels ($p < 0.01$) was observed compared to metformin alone. Analysis of OS markers revealed a significant increase in malondialdehyde level and a decrease in TAC ($p < 0.01$) in dapagliflozin users compared to the DM+MET group. In conclusion, regarding insulin sensitivity, adding dapagliflozin to metformin did not improve insulin sensitivity in type 2 diabetics who are beyond the early stage of the disease, possibly due to

deteriorated OS. However, the apparent reduction in AST and neutral effect on other liver function parameters suggest dapagliflozin as an add-on therapy to metformin in diabetic liver diseases. Nonetheless, routine monitoring of insulin sensitivity is recommended for this patient's group.

Keywords: Dapagliflozin, Diabetes mellitus, Insulin resistance, Liver functions, Oxidative stress



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

تقييم مقاومة الأنسولين والإجهاد التأكسدي ووظائف الكبد لدى

مرضى السكري من النوع الثاني الذين يتناولون داباجليفلوزين

رسالة مقدمة لمجلس

كلية الصيدلة / جامعة الموصل

كجزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالب

خليل أمجد خليل سعيد حديد

(بكالوريوس صيدلة ٢٠١٨)

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتور محمد نجم عبد

دكتوراه / علم الادوية

الأستاذ المساعد

الدكتور فواز عبد الغني مصطفى

دكتوراه / علم الادوية و الفسلجة الطبية

الخلاصة

داء السكري هو مرض استقلابي مزمن متعدد العوامل يظهر مع ارتفاع السكر في الدم. مقاومة الأنسولين هي حالة يتواجد فيها الأنسولين في الدورة الدموية ولكن مع ضعف قدرة بعض الأنسجة على الاستجابة له بشكل طبيعي. تم ربط مقاومة الانسولين والإجهاد التأكسدي بمضاعفات مرض السكري. بالإضافة إلى ذلك، قد يصاب المرضى الذين يعانون من مرض السكري بمشاكل في الكبد، والتي يمكن أن تعزى إلى المرض نفسه أو خيارات علاجه. لذلك، يتم اتباع استراتيجية علاجية تعمل على إيقاف مقاومة الانسولين والإجهاد التأكسدي، مع حماية الكبد. تهدف الدراسة إلى دراسة تأثيرات داباجليفلوزين على مقاومة الانسولين، الإجهاد التأكسدي، التحكم في نسبة السكر في الدم، ووظيفة الكبد لدى المرضى الذين يعانون من النوع الثاني من مرض السكري من خلال تقييم عواقب إضافة داباجليفلوزين إلى الميتفورمين. سجلت هذه الدراسة 117 مشاركًا في الفترة من تشرين الثاني 2023 إلى نيسان 2024. وتم تقسيم المشاركين إلى ثلاث مجموعات. ضمت المجموعة الضابطة 48 فردًا أصحاء. ضمت مجموعة الميتفورمين 39 مريضًا، وتضمنت مجموعة الميتفورمين والداباجليفلوزين 30 مريضًا. تم تقييم كل مشارك لسكر المصل الصائم، والهيموجلوبين السكري، الأنسولين في الدم، ومقاومة الأنسولين، والقدرة الكلية لمضادات الأكسدة، والمالونديالدهيد، ووظيفة الكبد. كان لدى مجموعة الداباجليفلوزين أنسولين مصلي ومقاومة الانسولين أعلى بكثير من مجموعة الميتفورمين ($p < 0.001$ و 0.05 على التوالي). لم يعطل داباجليفلوزين اختبارات وظائف الكبد. وعلى العكس من ذلك، لوحظ انخفاض كبير في مستويات إنزيم ناقلة أمين الأسبارتات ($P < 0.01$) مقارنة بالميتفورمين وحده. كشف تحليل علامات الإجهاد التأكسدي عن زيادة كبيرة في مستوى المالونديالدهيد وانخفاض في إجمالي قدرة مضادات الأكسدة ($P < 0.01$) لدى مستخدمي داباجليفلوزين مقارنة بمجموعة الميتفورمين. في الختام، فيما يتعلق بحساسية الأنسولين، فإن إضافة داباجليفلوزين إلى الميتفورمين لم يحسن حساسية الأنسولين لدى مرضى السكري من النوع 2 الذين تجاوزوا المرحلة المبكرة من المرض، ربما بسبب تدهور الإجهاد التأكسدي. ومع ذلك، فإن الانخفاض الواضح في إنزيم ناقلة أمين الأسبارتات والتأثير المحايد على معلمات وظائف الكبد الأخرى يشير إلى أن داباجليفلوزين كعلاج إضافي للميتفورمين في أمراض الكبد المصابة بالسكري. ومع ذلك، يوصى بالمراقبة الروتينية لحساسية الأنسولين لهذه المجموعة من المرضى.

الكلمات المفتاحية: داباجليفلوزين، داء السكري، مقاومة الإنسولين، وظائف الكبد، الإجهاد التأكسدي.