Mosul University
College of Medicine

Effects of Propolis as an add-on Therapy to Metformin and Sitagliptin on Certain Biochemical Tests in Diabetic Rats

Rajaa Ali Salih

M.Sc. thesis
In Pharmacology

Supervised By
Dr. Imad Abdul-Jabbar Thanoon
Professor in Pharmacology

2021 A.D. **1443 A.H.**

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a group of metabolic disease associated with chronic hyperglycemia due to defect in insulin secretion, insulin action or both. Oxidative stress play a major role in the pathogenesis of diabetes and its complication, so antioxidant supplement that allivate oxidative status provide good control for glycemic parameters.

This study **aim** to assess the effect of propolis alone and as an add-on therapy to metformin and sitagliptin on body weight, glycemic control (FBS, Serum Insulin and HOMA-IR), oxidant/antioxidant status (TAS and MDA), lipid profile (Serum cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, cardiac risk ratio and cardioprotective index), and renal function tests (serum urea and serum creatinine) in diabetic male albino rats.

An intreventional study design was adopted. A forty-two (42) adult male albino rats were assigned into 7 groups (6 rats per each) and the intervention period continued for 3 weeks. Alloxan used to induce diabetes. Group I: control non-diabetic rats, received distilled water. Group II: control diabetic rats, also received distilled water only. Group III: diabctic rats, received metformin 100 mg/kg. Group IV: diabetic rats, received propolis 100 mg/kg. Group V: diabetic rats, received sitagliptin 50mg/kg. Group VI: diabetic rats, received metformin 100mg/kg plus sitagliptin 50 mg/kg, and Group VII: diabetic rats, received metformin 100 mg/kg plus sitagliptin 50 mg/kg plus propolis 100mg/kg. Blood sampling were collected from eye orbit for biochemical analysis, at the beginning and at the end of the study.

The **results** from this study in control diabetic untreated rats showed elevation in FBS, HOMA-IR, MDA, TC, TG, LDL, CRR, S.urea, S.Cr and body weight loss, with inhibition in S.insulin, TAS, HDL and CPI. Administration of propolis as monotherapy showed reduction in FBS, TC, TG, LDL, CRR, S.urea and S.Cr, with elevation of S.insulin level, HDL and CPI, by comparison

between pre and post-values within the same group. On other hand, there was significant reduction in HOMA-IR and MDA, with elevation in TAS in comparison to other groups among the study. A better improvement was shown in the group treated with combined therapy (metformin + sitagliptin + propolis), there was statistically significant differences in glycemic parameters, antioxidant status, lipid profile and renal function with controlling of body weight loss within same group and compared to other groups at the end of the study.

In **conclusions** Adminsitration of propolis 100mg/kg orally for 3 weeks alone provides good glycemic control and as combined therapy it potentiated the effect of antidiabetic drugs (metformin and sitagliptin) with attenuation of oxidative stress, dyslipidemia, renal dysfunction and controlling body weight loss, this makes it as a promising complementary therapy for management diabetes and its complications.

جامعة الموصل
كلية الطب

تأثير عكبر النحل عند اضافته للمتفورمين والسيتاغلبتين على بعض الأختبارات البايوكيميائية في الجرذان المصابة بداء السكري

رجاء علي صالح

رسالة ماجستير علوم
في علم الأدوية

بإشراف
الدكتور عماد عبد الجبار ذنون
استاذ/ علم الأدوية

1443هـ 2021م

الملخص

داء السكري هو مجموعة من أمراض التمثيل الغذائي المرتبطة بفرط سكر الدم المزمن بسبب خلل في إفراز الأنسولين أو عمل الأنسولين أو كليهما. يلعب الإجهاد التأكسدي دورًا رئيسيًا في التسبب في مرض السكري ومضاعفاته ، لذا فإن المكملات المضادة للأكسدة التي تخفف حالة الأكسدة توفر تحكمًا جيدًا في معايير نسبة السكر في الدم.

وهدفت الدراسة الى دراسة تأثير عكبر النحل لوحده وكعلاج مكمل للميتفورمين والسيتاغليبتين على وزن الجسم والسيطرة السكرية (سكر مصل الدم بعد الصيام FSG ، انسولين مصل الدم) وقيمة تقييم نموذج التوازن لمقاومة الانسولين HOMA-IR مع بعض عوامل الخطورة الوعائية القلبية و إجهاد الأكسدة ممثلا بالمالوندايالديهايد في مصل الدم MDA ومستوى مضادات الأكسدة الكلي TAS وهيئة الدهون lipid profile و واختبارات بعض وظائف الكلى (يوريا وكرياتينين مصل الدم) في ذكور الجرذان البيضاء المصابة بداء السكري.

تم اعتماد تصميم الدراسة التداخلية وتم أختيار اثنان واربعون من ذكور الجرذان المختبرية البيضاء حيث قسمت عشوائيا الى سبعة مجاميع تجريبية ، بواقع ستة حيوانات لكل مجموعة حيث تم استحداث داء السكري فيها عن طريق حقنها بمادة الالوكسان (150 ملغم/ كغم) في الخلب ماعدا المجموعة الاولى حيث حقنت بمحلول ملحي عادي (5 مليليتر/ كغم) في الخلب ثم استمرت فترة التداخل لمدة 21 يوما كما يلي: المجموعة الاولى: هي مجموعة الضابطة حيث تم اعطاؤها الماء المقطر عن طريق الفم ، المجموعة الثانية: هي مجموعة الضابطة المصابة بداء السكري حيث تم اعطاؤها الماء المقطر عن طريق الفم ايضا ، المجموعة الثالثة: جرذان مصابة بداء السكر أعطيت متفورمين بجرعة (100 ملغم/ كغم) عن طريق الفم ، المجموعة الرابعة : جرذان مصابة بداء السكر أعطيت عكبر النحل بجرعة (100 ملغم/ كغم) عن طريق الفم ، المجموعة الخامسة: جرذان مصابة بداء السكر أعطيت سيتاغلبتين بجرعة (50 ملغم/ كغم) عن طريق الفم، المجموعة السادسة: جرذان مصابة بداء السكر أعطيت متفورمين بجرعة (100 ملغم/ كغم) و سيتاغلبتين بجرعة (50 ملغم/ كغم) عن طريق الفم، والمجموعة السابعة: جرذان مصابة بداء السكر أعطيت متفورمين بجرعة (100 ملغم/ كغم) و سيتاغلبتين بجرعة (50 ملغم/ كغم) وعكبر النحل بجرعة (100 ملغم/ كغم) عن طريق الفم. تم جمع عينات الدم من محجر العين لغرض التحليل الكيموحيوي، عند بداية الدراسة ونهايتها.

أظهرت التحليلات الاحصائية للنتائج الكيميائية الحيوية لهذه الدراسة في مجموعة الضابطة المصابة بداء السكر ارتفاعا ملحوظا في مستوى سكر مصل الدم على الريق، ومقاومة الأنسولين، والمالوندايالديهايد، والكلسترول الكلي، والدهون الثلاثية، والدهن الواطئ الكثافة، واليوريا، والكرياتنين مع

ارتفاع نسبة فقدان الوزن واظهرت ايضا نزولا ممثلا في مستوى مصل الأنسولين، ومستوى مضادات الأكسدة الكلي، و الدهن العالي الكثافة، وتغيرا ملحوظا في بعض عوامل الخطورة الوعائية القلبية.

بالمقارنة بين نتائج المجموعة قبل وبعد اعطاء عكبر النحل لوحده ظهر هنالك انخفاض معنويا في مستوى سكر مصل الدم على الريق، والكلسترول الكلي، والدهون الثلاثية، والدهن الواطئ الكثافة، واليوريا، والكرياتنين مع زيادة معنوية في أنسولين مصل الدم و الدهن العالي الكثافة. من ناحية أخرى، كان هناك انخفاضا معنويا في مقاومة الأنسولين، والمالوندايالديهايد ، وارتفاعا ملحوظا في مستوى مضادات الأكسدة الكلي مقارنة بباقي المجاميع عند نهاية الدراسة. في حين عند اعطاء عكبر النحل كعلاج مكمل للمتفورمين والسيتاغلبتين ظهر تحسن أفضل في المجموعة ذاتها وبالمقارنة مع باقي المجاميع ضمن الدراسة على السيطرة السكرية واجهاد الأكسدة وواجهة الدهون ووظائف الكلى مع السيطرة على مستوى فقدان الوزن.

و أستنتجت الدراسة أن اعطاء عكبر النحل بجرعة 100 مغم / كغم عن طريق الفم لمدة 3 أسابيع لوحده يوفر تحكمًا جيدًا في نسبة السكر في الدم, وكعلاج مشترك فإنه حفز تأثير الأدوية المضادة لمرض السكر (ميتفورمين وسيتاغليبتين) مع تخفيف الإجهاد التأكسدي ، وخلل شحميات الدم ، والضعف الكلوي ، بالاضافة للتحكم في فقدان وزن الجسم ، مما يجعله مكملاً واعدًا للسيطرة على داء السكري ومضاعفاته.