Ministry of Higher Education

and Scientific Research

University of Mosul

College of Medicine

Effect of Propolis Versus Vitamin E as an Add on Therapy to Combined Sitagliptin/Metformin on Certain Biochemical Tests in Type 2 Diabetic Patients

A Thesis Submitted

to the Committee of Postgraduate Studies/Department of Pharmacology / College of Medicine / University of Mosul as Partial Fulfillment of the Requirements of the Degree of Doctor of Philosophy in Pharmacology

By

Sarraa Dhiaa Kasim Al-Khayat

M.Sc. (Pharmacology)

Supervised by

Dr. Imad A. Thanoon

Professor of Pharmacology

Dr. Nabeel N. Fadhil

Professor of Internal Medicine

March 2023 A.D. **Shaaban 1444 A.H.**

Summary

The main aim of this study was to evaluate the effects of propolis versus vitamin E as an add on therapy to sitagliptin/metformin in type 2 diabetic patients on glycemic control measurements (fasting blood sugar "FBS", glycated hemoglobin A1C "HbA1c", serum insulin, insulin resistance "IR" and serum C-peptide), lipid profile (total cholesterol "TC", triglyceride "TG", low density lipoprotein cholesterol "LDL-C", high density lipoprotein cholesterol "HDL-C", very low density lipoprotein cholesterol "VLDL-C" and Castelli's risk index-1 "CRI-1"), malondialdehyde (MDA), total antioxidant status (TAS) and renal function tests (blood urea, serum creatinine, serum uric acid and microalbuminuria).

To accomplish the goal of the current study, a pre-post interventional study was conducted. This study included 66 patients, only 45 completed the study, they were 28 males and 17 females. All patients had been diagnosed with type 2 diabetes and based on combination therapy of sitagliptin/metformin 50/500mg twice daily for at least 3 months.

Samples were withdrawn from patients on their first visit and 8 -week after adding vitamin E capsule 400 IU/day (second visit), then the patients were asked to keep a washout period of one week and start propolis 1000mg/day for an additional 8 weeks followed by sample collection (third visit). Regarding the measured parameters, analysis and comparison of all three samples were done.

The results of this study revealed that 8 weeks after adding vitamin E to sitagliptin/metformin, there was a significant change in body mass index (BMI), FBS, serum insulin, C-peptide, HbA1c and IR. Also, a significant improvement in all the parameters of lipid profile. Regarding the blood urea, serum creatinine, uric

acid level and microalbuminuria, there was a significant change in all the parameters under study. Regarding parameters of oxidative stress, there was a significant increase in TAS and a significant decrease in MDA after adding vitaminE for 8 weeks.

After 8 weeks of adding propolis, this study showed that there was a significant reduction in BMI, FBS, serum insulin, C-peptide, HbA1c and IR. Also, there was a significant reduction in the serum levels of TC, TG, LDL-C, VLDL-C and CRI-1, with a significant increase in the levels of HDL-C. In regard to impactson uric acid levels and renal function parameters, there was a significant reduction in serum uric acid, blood urea, serum creatinine, and microalbuminuria. Also, a significant decrease in MDA and a significant increase in TAS.

By comparing the results of parameters under study after adding vitamin E and propolis, there was a significant difference in BMI, serum insulin, IR, TC, LDL-C and CRI-1 with a significant increase in HDL-C, significant reduction in serum creatinine, and blood urea in favor of propolis addition, with insignificant impact on serum uric acid level. Regarding oxidative stress, there was a significant increase in TAS and a significant reduction in MDA in favors of adding propolis.

This study concluded that both propolis and vitamin E positively adjusted the measured parameters, with superiority of propolis over vitamin E through improving these parameters. Propolis is an overall safe natural product and produced a beneficial effect on glycemic control, and lipid profile, in addition to the ability to ameliorate oxidative stress induced organ dysfunction.

وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الطب

تأثير عكبر النحل بالمقارنة مع فيتامين هـ كعلاج اضافي للمركب سيتاكليبتين / ميتفورمين على بعض الفحوصات الكيموحيوية عند مرضى السكري من النوع الثاني

إطروحة

مقدمة لمجلس فرع الأدوية / كلية الطب / جامعة الموصل كجزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علم الأدوية

من قبل

سراء ضياء قاسم الخياط

(ماجستير أدوية)

باشراف

د. عماد عبد الجبار ذنون
استاذ علم الأدوية

د. نبيل نجيب فاضل
استاذ الطب الباطني

شعبان ١٤٤٤ هـ **اذار ٢٠٢٣ م**

الملخص

إن الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم تأثير إضافة البروبوليس (عِكْبِر النحل) إلى العقّار المركب, سيتاگـليبتين/ميتفورمين بالمقارنة مع إضافة فيتامين E (هـ) في مرضى السكري من النوع ٢, على قياسات التحكم في نسبة السكر في الدم (وهي: مستوى كلوكوز الدم الصيامي "FBS"، ونسبة صباغ الدم الكلوكوزي "HbA١c"، ومستوى الانسولين في مصل الدم، ومقاومة الأنسولين "IR" ومستوى الببتيد سي" C peptide")، إضافة إلى تأثيره على واجهة شحوم الدم (الكوليسترول الكلي "TC" ، والدهون الثلاثية "TG" ، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة "LDL-c" ، وكوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة "HDL-c" ، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا "VLDL-c" ومؤشر خطر كاستيلي -١ "CRI-١")، ومالونديالديهايد (MDA)، وحالة مضادات الأكسدة الكلية (TAS) واختبارات وظائف الكُلى (يوريا الدم، والكرياتينين في مصل الدم، وحمض البول (اليوريك) في مصل الدم، والبيلة الألبومينية الدقيقة).

لتحقيق هدف الدراسة الحالية، أُجريت دراسة تداخلية قبلية- بعدية. ولقد شملت هذه الدراسة ٦٦ مريضاً، أكمل الدراسة ٤٥ مريضاً منهم فقط، ٢٨ من الذكور, و١٧ من الإناث. وجميع المرضى كانوا من مرضى السكري من النوع ٢ الذين يعالجون بالمركب سيتاگليبتين/ ميتفورمين ٥٠/ ٥٠٠ملغم لمدة ثلاثة أشهر على الأقل.

سُحِبَت العِينات من المرضى في زيارتهم الأولى, وبعد ثمانية أسابيع من إضافة كبسولة فيتامين هـ ٤٠٠ وحدة دولية/ يوم (الزيارة الثانية)، طُلِبَ من المرضى الاحتفاظ بفترة غسل لمدة أسبوع واحد وبدء تناول عِكْبِر النحل بجرعة ١٠٠٠ ملغم / يوم لثمانية أسابيع أخرى متبوعة بجمع العينة (الزيارة الثالثة). وفيما يتعلق بالمتغيرات المَقيسة، أُجريَ تحليل ومقارنة لجميع العينات الثلاثة.

أظهرت هذه الدراسة أنه بعد ثمانية أسابيع من إضافة فيتامين هـ إلى سيتاگليبتين/ميتفورمين ، كان هناك تغيير كبير في مؤشر كتلة الجسم، ومستوى سكر الدم الصيامي، ومستوى الإنسولين في مصل الدم، ومستوى الببتيد سي"C"، ونسبة صباغ الدم الكلوكوزي المئوية ومقاومة الانسولين. وأظهرت أيضا، تحسنا كبيرا في جميع مستويات الدهون. أما ما يتعلق باليوريا في الدم، والكرياتينين في مصل الدم، ومستوى حمض البول (اليوريك)، والبيلة الألبومينية الدقيقة، فلقد كان هناك تغيّر كبير في جميع المتغيرات قيد الدراسة. وفيما

يتعلق بمعايير الإجهاد التأكسدي، فلقد كانت هناك زيادة معنوية في حالة مضادات الأكسدة الكلية وانخفاض معنوي في المالونديالديهايد بعد إضافة فيتامين هـ لمدة ثمانية أسابيع.

وكذلك, فبعد ثمانية أسابيع من إضافة عِكْبِر النحل ، أظهرت هذه الدراسة أن هناك انخفاضًا كبيرًا في مؤشر كتلة الجسم، ومستوى كلوكوز الدم الصيامي، ومستوى الأنسولين في مصل الدم، ومستوى الببتيد سي" C"، ونسبة صباغ الدم الكلوكوزي المئوية ومقاومة الانسولين. وأيضًا، فلقد كان هناك انخفاض كبير في مستويات المصل من الكوليسترول الكلي، والدهون الثلاثية، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا ومؤشر خطر كاستيلي، مع زيادة كبيرة في مستويات كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة. وفيما يتعلق بالتأثيرات على مستويات حمض البول (اليوريك) ومؤشرات وظائف الكلى، فلقد كان هناك انخفاض كبير في حمض اليوريك في مصل الدم، واليوريا في الدم، والكرياتينين في مصل الدم، وبيلة الألبومين الدقيقة. وحدث أيضاً انخفاض كبير في المالونديالديهايد وزيادة ملحوظة في حالة مضادات الأكسدة الكلية.

من خلال مقارنة نتائج المتغيرات قيد الدراسة بعد إضافة فيتامين هـ وعِكْبِر النحل ، كان هناك اختلاف كبير في مؤشر كتلة الجسم ، مستوى الأنسولين في مصل الدم ، مقاومة الانسولين ، الكوليسترول الكلي، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة, ومؤشر خطر كاستيلي، مع زيادة كبيرة في كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة, انخفاض كبير في الكرياتينين في مصل الدم، ويوريا الدم لصالح إضافة عِكْبِر النحل ، مع تأثير ضئيل على مستوى حمض اليوريك في مصل الدم. وفيما يتعلق بالإجهاد التأكسدي، فلقد كانت هناك زيادة كبيرة في حالة مضادات الأكسدة الكلية وانخفاض كبير في المالونديالديهايد لصالح إضافة عِكْبِر النحل .

استنتجت هذه الدراسة أن كلا من البروبوليس وفيتامين هـ يضبطان بشكل إيجابي المتغيرات المَقيسة، مع تفوق عِكْبِر النحل على فيتامين هـ من خلال تحسين هذه المتغيرات. يعتبر البروبوليس منتجًا طبيعيًا آمنًا بشكل عام وله تأثير مفيد على التحكم في نسبة السكر في الدم، وواجهة شحوم الدم، بالإضافة إلى القدرة على تخفيف الإجهاد التأكسدي الناتج عن اختلال وظائف الأعضاء.