

**Ministry of High Education  
and Scientific Research  
University of Mosul  
College of Medicine**



**Comparative Effect of Insulin with Oral  
Antidiabetic Drugs on Oxidative Stress and  
Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes  
Mellitus Patients in Mosul City**

**Labeeb Hasson Abd-Alla Al Al -Sadoon**  
M.Sc. Pharmacology/ Dental pharmacology

Ph.D. Thesis  
Philosophy in Pharmacology

**Supervised by**  
**Asst. Professor**  
**Dr. Kassim Salih AL-Neaimy**  
**Ph.D. (Pharmacology)**

---

**February 2023 A.D.**

**Shaban 1444 A.H.**

## SUMMARY

The current study aimed to assess the glycemetic, lipidemic, oxidant, antioxidant, and inflammatory state in diabetic patients on (insulin, glimepiride, and metformin) monotherapy compare with healthy individual and newly diagnosed diabetic patients to evaluate whether these antidiabetic agents having antioxidant and or anti-inflammatory effect in addition to their anti-diabetic action.

To achieve this aim a comparative study were adopted to include 144 individuals divided into 5 groups, group I included 48 newly diagnosed diabetic patients. 72 diabetic patients who were divided into 3 groups of 24 patients treated with (insulin, glimepiride, and metformin) monotherapy termed as group II, III and IV respectively, The fifth group of 24 healthy individuals as a control group termed as group V. Then 100 patients followed with 4-month follow-up study adopted to include 40 newly diagnosed diabetic patients were equally divided into two subgroups, treated with metformin alone, metformin plus glimepiride termed as groups IA, IB respectively, and 60 patients from monotherapy groups (20 patients from each groups) that add metformin to insulin, and glimepiride groups, and adds glimepiride to metformin groups termed groups II, III, and IV respectively.

All studied groups were subjected to an assessment of body mass index, fasting plasma glucose, glycated hemoglobin, malondialdehyde, total antioxidant status, catalase, reduced glutathione, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, Interleukin 1  $\beta$ , and Interleukin-6 and lipid profile at the baseline of comparative study and repeated after four months at the end of the follow-up study.

The results of three comparative monotherapy groups show no significant differences among age, body mass index, fasting plasma

glucose, glycated hemoglobin, significant elevation in malondialdehyde, decline in antioxidant parameters of groups III and II compare to IV.

Inflammatory markers results show a highly significant elevation in erythrocyte sedimentation rate at  $P \leq 0.001$  and a significant elevation in other markers among groups III, II compare to group IV. Lipid profile parameters show highly significant decline in low-density lipoproteins-cholesterol at  $P \leq 0.001$ . Significant in total cholesterol and high-density lipoproteins –cholesterol in groups III, II compare to IV.

The results obtained from the comparative five studied groups a non significant mean differences in age and body mass index among all groups. Highly significant elevation in fasting plasma glucose, glycated hemoglobin of group I, II, III, and IV compared to group V at  $P \leq 0.001$ . Highly significant elevation of malondialdehyde, inflammatory markers, and lipid profile parameters (except high-density lipoproteins – cholesterol), highly significant decline in antioxidant parameters and high-density lipoproteins –cholesterol of groups I, then III, II, and IV compared to group V at  $P \leq 0.001$ .

These results show that newly diagnosed diabetic patients have high values of glycemic, oxidative, inflammatory, and lipidemic parameters with decreased antioxidant activity when compared with control or monotherapy-treated groups. Whereas the results of monotherapy groups indicate that no difference in a glycemic state that meet to compare among them for others studied parameters with out effect of glycemia. Antioxidant, anti-inflammatory, and antidyslipidemic action was obtained with metformin followed by insulin and then glimepiride, with better glycemic results than newly diagnosed, but still far away from the control group, so to correct that needs follow-up with add second antidiabetic drugs as combination therapy.

The results of follow-up studied groups show a significant decline in body mass index of groups IA, II, and III, no significant in IB and IV with high improvement rates in group IA. Glycemic parameters show a highly significant decline in groups IA, IB, and IV at  $P \leq 0.001$ , significant decline in groups II and III with a high improvement rate in groups IB and IA. Oxidant-antioxidant parameters show highly significant mean differences of all parameters in groups IA, IB, II, and III at  $P \leq 0.001$ , significant in group IV. High improvement rate in groups IA, IB. Inflammatory markers show highly significant decline in all markers at  $P \leq 0.001$ , with high improvement rates in groups IA, IB.

Lipid profile of groups IA and IB show highly significant decline all parameters except low-density lipoproteins-cholesterol at  $P \leq 0.001$ . Groups II and III have highly significant mean differences of total cholesterol, low-density lipoproteins-cholesterol, castelli's risk index I at  $P \leq 0.001$ , significant in triglycerides, very low-density lipoproteins-cholesterol and high-density lipoproteins –cholesterol. Group IV a significant mean differences in total cholesterol, triglycerides and very low-density lipoproteins-cholesterol, with high improvement rate in groups IA and IB.

It was concluded that insulin, glimepiride, and metformin monotherapy reduced hyperglycemia but still above the glycemic target, a combination among them improve the glycemic state, highest improvement with glimepiride with metformin. Besides that metformin as monotherapy or combination reduce weight, and counteraction effect of insulin and glimepiride on weight. Metformin reduced oxidative and inflammatory states more than insulin and glimepiride accomplished that metformin has antioxidant, anti-inflammatory, and antidyslipidemic action followed by insulin and least with glimepiride, as well as weight reduction action.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الطب

مقارنة تأثير الإنسولين مع الادوية الفموية المضادة لداء السكري  
على حالة الاجهاد التأكسدي و دلالات الالتهاب في مرضى داء  
السكري النوع الثاني في مدينة الموصل

لييب حسون عبدالله آل السعدون

ماجستير - علم الادوية / ادوية الفم والاسنان

اطروحة دكتوراه

فلسفة في علم الادوية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور قاسم صالح النعيمي

دكتوراه / علم الادوية

## الخلاصة

تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم حالة سكر الدم و الدهون و التأكسد و مضاد التأكسد والالتهاب في مرضى الداء السكري المعالجين بالعلاج الأحادي (الإنسولين, والكليبيرايد ، والمتفورمين) مقارنة مع الأشخاص الأصحاء, ومرضى الداء السكري المشخصين حديثاً لتقييم امتلاك هذه الأدوية لخاصية مضاد الأكسدة ومضاد الالتهاب فضلاً عن فعلهم المضاد للسكري في الدم.

لبلوغ هذا الهدف اقرت دراسته مقارنة ضمت مئة وأربعة وأربعين شخصاً قسموا على خمس مجاميع، ضمت الأولى ثمانية وأربعين من مرضى الداء السكري المشخصين حديثاً، وقسم اثنان وسبعون مريضاً بالداء السكري على ثلاث مجاميع بحسب العلاج الأحادي (الإنسولين, والكليبيرايد ، والمتفورمين)، وعبر عنها بالمجاميع الثانية والثالثة والرابعة على التوالي، المجموعة الخامسة ضمت أربعة وعشرين شخصاً من الأصحاء بوصفهم مجموعة ضابطة. ومن ثم الحقت بدراسة متابعه لمئة مريض لأربعة أشهر ، اربعون من مرضى الداء السكري المشخصين حديثاً" قسموا الى مجموعتين فرعيتين تم علاجهما بالمتفورمين لوحده أوالمتفورمين والكليبيرايد معا ، وعبر عنها بالمجموعة الأولى (أ) والأولى (ب) على التوالي وستون مريضاً من مجاميع العلاج الأحادي (عشرون مريض من كل مجموعة ) تم إضافة المتفورمين إلى مجموعة الإنسولين والكليبيرايد وإضافة الكليبيرايد إلى مجموعة المتفورمين ، وعبر عنهم بالمجاميع الثانية والثالثة والرابعة على التوالي.

كل المجاميع المدروسة خضعت لتقييم مؤشر كتلة الجسم وسكر البلازما الصيامي والسكر التراكمي والمالوندايالديهيد وحالة مضاد الأكسدة الكلية والكاتليز والكلوتاتايون المختزل وسرعة ترسيب خلايا الكريات الحمراء والبروتين التفاعلي نوع سي والأنترليوكين ١ بيتا والأنترليوكين ٦ وصورة الدهون عند البدء بدراسة المقارنة واعيدت بعد اربعة اشهر عند انتهاء دراسة المتابعة

أظهرت نتائج دراسة مقارنة مجاميع العلاج الأحادي الثلاثة تغيراً غير معنوي في العمر ومؤشر كتلة الجسم وسكر بلازما الصائمي والسكر التراكمي ، وأظهرت جميع متغيرات الأكسدة ومضادات الأكسدة تغيراً معنوياً في المجاميع الثالثة والثانية مقارنة مع المجموعة الرابعة.

أظهرت متغيرات دلالات الالتهاب تغيراً معنوياً عالياً في سرعة ترسيب الكريات الحمراء (عند درجة احتمالية أقل أو تساوي 0.001) ومعنوياً في باقي المتغيرات في المجموعة الثالثة ثم الثانية مقارنة مع المجموعة الرابعة.

أظهرت متغيرات صورة الدهون تغيراً "معنوياً" عالياً في كولسترول البروتين الدهني واطئ الكثافة (عند درجة احتمالية أقل أو تساوي 0.001) ومعنوياً في الكولسترول الكلي وكولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة في المجاميع الثالثة والثانية بالمقارنة مع المجموعة الرابعة.

أظهرت نتائج دراسة المقارنة في المجاميع الخمس المدروسة تغيراً غير معنوي في العمر ومؤشر كتلة الجسم بين كل مجاميع الدراسة وتغيراً "معنوياً" جداً في سكر البلازما الصائم والسكر التراكمي (عند درجة احتمالية أقل أو تساوي 0.001) في المجاميع الأولى والثانية والثالثة والرابعة بالمقارنة مع المجموعة الخامسة.

أظهرت نتائج متغيرات الأكسدة ومضادات الالتهاب وصورة الدهون الكاملة (ماعدًا كولسترول البروتين الدهني عالي الكثافة) ارتفاعاً "معنوياً" عالياً وأظهرت مضادات الأكسدة انخفاضاً معنوياً عالياً بالمجاميع الأولى والثالثة والثانية والرابعة بالمقارنة مع المجموعة الخامسة (عند درجة احتمالية أقل أو تساوي 0.001)

وأظهرت النتائج مرضى الداء السكري للمشخصين حديثاً ارتفاعاً في حالة السكر والتأكسد والالتهاب والدهون وقلة في مضادات الأكسدة عند المقارنة مع المجموعة الطابطة و المرضى المعالجين بالعلاج الأحادي في حين أظهرت نتائج مرضى العلاج الأحادي تغيراً غير معنوي في حالة السكر مما أتاح المقارنة بين المتغيرات الأخرى باستثناء تأثير حالة السكر.

تم استحصال تأثير مضاد للأكسدة ومضاد للالتهاب وخافض للدهون مع المتفورمين يليه الإنسولين والكليبيريد فضلاً عن تغير جيد لحالة السكر بالمقارنة مع المرضى حديثي التشخيص لكن بقي بعيداً "جداً" عن مجموعة الضبط لذلك للتصحيح دعت الحاجة إلى متابعتهم بمعالجة جمعية.

أظهرت نتائج دراسة المتابعة للمجاميع الأربعة انخفاضاً "معنوياً" في مؤشر كتلة الجسم للمجاميع الأولى (أ) والثانية والثالثة مع أعلى سرعة تحسن في المجموعة الأولى (أ).

أظهرت متغيرات السكر انخفاضاً "معنوياً" عالياً في المجموعة الأولى (أ) والأولى (ب) والرابعة (عند درجة احتمالية أقل أو تساوي 0.001) وتغيراً "معنوياً" في المجاميع الثانية والثالثة مع سرعة تحسن عالية في المجاميع الأولى (ب) والأولى (أ)

أظهرت متغيرات الأكسدة ومضادات الأكسدة انخفاضا " معنويا" بالمتغيرات كلها في المجاميع الأولى (ا) والأولى (ب) والثانية والثالثة (عند درجة احتمالية اقل او تساوي 0.001) ، ومعنويا" في المجموعة الرابعة مع سرعة تحسن عالية في المجاميع الأولى (ا) والأولى (ب) أظهرت دلالات الالتهاب انخفاضا معنويا عاليا" للمتغيرات كلها (عند درجة احتمالية اقل او تساوي 0.001) مع اعلى سرعة تحسن في المجاميع الأولى (ا) والأولى (ب).

أظهرت صورة الدهون في المجاميع الأولى (ا) والأولى (ب) تغيرا" معنويا" عاليا" في المتغيرات كلها (ماعدا الكوليسترول واطى الكثافة حيث كان تغيرا "معنويا"). (عند درجة احتمالية اقل او تساوي 0.001). أظهرت المجاميع الثانية والثالثة تغيرا" معنويا" عاليا" في الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتين الدهني واطى الكثافة ومؤشر (كاستيللي للخطوره - ١) (عند درجة احتمالية اقل او تساوي 0.001) في حين أظهرت الشحوم الثلاثية كوليسترول البروتين الدهني العالي الكثافة كوليسترول البروتين الدهني واطى الكثافة جدا" تغيرا" معنويا". أظهرت المجموعة الرابعة تغيرا" معنويا" في الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية وكوليسترول البروتين الدهني واطى الكثافة جدا" مع سرعة تحسن عالية في المجاميع الأولى (ا) والأولى (ب).

أكدت النتائج المستحصلة أن المعالجة الاحادية بالإنسولين و الكليبيرايد و المتفورمين قللت الارتفاع في مستوى السكر بالدم عند استخدامها بشكل احادي لكن بقي اعلى من المستوى الطبيعي في حين يحسن العلاج الجمعي حالة سكر الدم مع أعلى نسبة تحسن استحصلت من الجمع بين المتفورمين و الكليبيرايد. يضاف الى ذلك ان المتفورمين قلل الوزن عند للمعالجة الاحادية و الجمعية المستندة على المتفورمين مع معادلة تأثير الإنسولين والكليبيرايد على الوزن فضلا عن تحسن حالة سكر الدم ، وقلل المتفورمين من حالة التأكسد والالتهاب أكثر من الإنسولين والكليبيرايد ، واستنتج من ذلك أن المتفورمين له تأثير مضاد للأكسدة ومضاد للالتهاب ومضاد لاضطراب الدهون يتبعه الإنسولين ومن ثم الكليبيرايد فضلا عن التأثير المقلل للوزن.