

**University of Mosul  
College of Medicine**



**Comparative Effect of Glibenclamide and  
Metformin on C-Reactive Protein and Oxidant  
and Antioxidant Status in Type 2 Diabetic  
Patients**

**Alaa Ayad Abdullah Abdulkadir**

**A Thesis For Master Degree of Science**

**In Pharmacology**

**Supervised by**

**Assistant Professor**

**Dr. Imad Abdul-Jabbar Thanoon**

**2010 A.D.**

**1432 A.H.**

## **Acknowledgment**

Praise should be to Almighty Allah for giving me power, patience, and willingness to complete this thesis.

I would like to express my sincere gratitude to my supervisor, Dr. Imad A. Thanoon, for his judicious advice, guidance, and the unlimited support that he kept providing me with throughout the study period.

I would like to express my special thanks to Prof. Dr. Akram J. Ahmed, the acting Dean of the College of Medicine at the University of Mosul, as well as the College staff, for providing and facilitating all the research requirements.

I would also like to appreciate the efforts and support of the staff of Pharmacology Department at the College of Medicine, particularly Dr. Shamil Hashim AL-Noaimy.

I am deeply indebted to the staff of Al-Wafaa Centre of Diabetes Management and Research for their help and cooperation during the data collection. Also, I am very grateful to the staff of the immunological laboratory of Al-Salam hospital for their help in facilitating this work.

I wish to expand my deepest gratitude and appreciation to my father, mother, and brother for their abundant support, patience, understanding and encouragement to complete this work.

I would like also to express my thanks to Assist. Prof. Ahmed Othman Pachachi, Department of English, College of Arts, for his linguistic evaluation.

Finally, I would like to thank Mr. Zaid Tariq, Department of Statistics, College of Computer and Mathematics Sciences, and Assist. Prof. Abdul-Muhsin S. Shehab, Environmental Researches and Control of Pollution Centre, University of Mosul, for their invaluable advice with the statistical analysis of the results of the current study.

## Summary

The aim of this study was to evaluate the comparative effects of metformin monotherapy and glibenclamide monotherapy on serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels, oxidative stress (OS), represented by serum malondialdehyde (MDA) and total antioxidant status (TAS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Also, to assess the effects of initiation of metformin and glibenclamide monotherapy on the above-mentioned parameters at baseline and after two months in newly-diagnosed patients with T2DM.

A case-control study design, in addition to a pilot follow-up study design were adopted. A total of 109 patients with T2DM were recruited during the period from November 2009 to May 2010. Forty apparently healthy normoglycemic volunteers and thirty individuals with T2DM on diet therapy were recruited as control 1 and control 2 groups, respectively.

Fasting serum samples were separated and used to estimate the biochemical parameters using commercially available kits and a manually prepared reagent for MDA assay. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the squared height in meters.

The results of the case-control part of this study revealed that patients with T2DM on metformin or glibenclamide monotherapy had a highly significant increase ( $P<0.001$ ) in serum hs-CRP levels compared with control 1, while no significant difference was found in these patients when compared with control 2, as well as when compared with each other. Patients with T2DM on metformin or glibenclamide monotherapy also had a highly significant increase in serum MDA level compared with control 1. Patients with T2DM on metformin monotherapy also had an insignificant decrease while those on glibenclamide monotherapy had a significant increase ( $P<0.05$ ) in serum MDA levels compared with control 2. Moreover, patients with T2DM on metformin monotherapy had a highly significant decrease in serum MDA levels compared with those on glibenclamide monotherapy. Patients with T2DM on metformin

monotherapy also had a non-significant increase while those on glibenclamide monotherapy had a highly significant decrease in serum TAS compared with control 1. In addition, patients on metformin or glibenclamide monotherapy had a highly significant increase in serum TAS compared with control 2. Moreover, patients with T2DM on metformin monotherapy had a highly significant increase in serum TAS compared with those on glibenclamide monotherapy.

The results of the pilot follow-up part of this study showed that newly-diagnosed patients with T2DM initiated on metformin or glibenclamide monotherapy for a period of two months didn't have any significant difference in serum hs-CRP levels either after treatment, or when each group was compared with the other. Newly-diagnosed patients with T2DM initiated on metformin monotherapy for a treatment period of two months had a significant decrease in serum MDA levels, while no significant difference was found in those initiated on glibenclamide monotherapy for the same period, either after treatment or when compared with those initiated on metformin monotherapy for the same period. In addition, newly-diagnosed patients with T2DM initiated on metformin monotherapy for a treatment period of two months had a significant increase in serum TAS, both after treatment and when compared with those initiated on glibenclamide for the same period, while no significant difference was found after treatment in those initiated on glibenclamide monotherapy for the same period.

The study concluded that the increase in the pretreatment concentrations of hs-CRP indicated that an inflammatory response may underlie the pathogenesis of T2DM. OS is also increased in diabetic subjects and this increased OS is accompanied by a reduction in TAS and by the accumulation of ROS byproducts from lipid peroxidation (MDA). The two months use of metformin, unlike glibenclamide, brought about a significant improvement in OS, while neither drug significantly influenced the associated inflammatory marker (hs-CRP).



جامعة الموصل  
كلية الطب

مقارنة تأثير الكلايبيكلامايد والميتفورمين على البروتين التفاعلي  
نوع ج وحالة الأوكسدة ومضادات الأوكسدة لدى مرضى السكري  
(النوع الثاني)

الآء أياء عبءالله عبءالقاءر

رسالة ماجستير علوم  
في علم الأءوية

بإشراف

الأستاذ المساعد

ء. عماء عبء الجبار ذنون

## الخلاصة

أجريت هذه الدراسة لتقييم التأثير المقارن لعقاري الغلايبينكلامايد والميتفورمين أحاديي العلاج على البروتين التفاعلي نوع ج ذو الحساسية العالية و إجهاد الأكسدة ممثلاً بالمالوندايالديهيد في مصل الدم ومستوى مضادات الأكسدة الكلي عند المرضى المصابين بمرض السكري من النوع الثاني. كذلك أجريت هذه الدراسة لتقييم التأثير الأولي للبدء باستخدام عقاري الغلايبينكلامايد والميتفورمين أحاديي العلاج على المؤشرات المذكورة أعلاه قبل البدء بالعلاج وبعد شهرين من الاستمرار على العلاج في المرضى المشخصين حديثاً بمرض السكري من النوع الثاني.

تم اعتماد تصميم دراسة العينة والشاهد، بالإضافة لدراسة متابعة استطلاعية، حيث تم اخذ مجموع ١٠٩ مريض مصاب بمرض السكري من النوع الثاني خلال الفترة ما بين شهر تشرين الثاني للعام ٢٠٠٩ وشهر نيسان للعام ٢٠١٠. أيضاً تم تجميع ٤٠ شخصاً سليماً لديهم مستوى سكر طبيعي و ٣٠ شخصاً مصاب بمرض السكري من النوع الثاني ومستمرين على علاج بنظام غذائي كمجموعتي ضبط ١ و ٢ على التوالي.

تم فصل مصل الدم من عينات في حالة صيام واستخدامها لقياس الفحوصات الكيميائية باستعمال عدد الشغل التجارية، أما مستوى المالوندايالديهيد فقد تم قياسه بطريقة الكاشف المحضر يدوياً، وتم حساب دليل كتلة الجسم من خلال قسمة الوزن (كغم) على مربع الطول (متر مربع).

أظهرت نتائج جزء العينة والشاهد من هذه الدراسة بأن المرضى المصابين بمرض السكري من النوع الثاني في كلا مجموعتي العلاج لديهم ارتفاع معنوي بمستويات البروتين التفاعلي نوع ج ذو الحساسية العالية في مصل الدم بالعلاج مقارنة مع مجموعة الضبط ١، بينما لم يتم إيجاد اختلاف معنوي في هؤلاء المرضى عند مقارنتهم بمجموعة الضبط ٢، وكذلك عند مقارنة كل مجموعة علاج مع الأخرى. المرضى المصابين بمرض السكري من النوع الثاني في كلا مجموعتي العلاج لديهم أيضاً ارتفاع معنوي في إجهاد الأكسدة ممثلاً بمستويات المالوندايالديهيد في مصل الدم مقارنة مع مجموعة الضبط ١. أيضاً، فإن المرضى المصابين بمرض السكري من النوع الثاني في مجموعة الضبط ٢ إضافة لذلك، فإن المرضى المصابين بمرض السكري من النوع الثاني في مجموعة الميتفورمين لديهم انخفاض معنوي في مستويات المالوندايالديهيد مقارنة مع أولئك الذين هم في مجموعة الغلايبينكلامايد. أيضاً، فإن المرضى المصابين بمرض السكري من النوع الثاني في مجموعة الميتفورمين لديهم ارتفاع غير معنوي في حين أن أولئك الذين هم في مجموعة

الغلايبينكلامايد لديهم انخفاض معنوي في مستويات مضادات الأكسدة الكلي مقارنة بمجموعة الضبط ١. بالإضافة، فإن المرضى المصابين بمرض السكري من النوع الثاني في كلا مجموعتي العلاج لديهم أيضا ارتفاع معنوي في مستويات مضادات الأكسدة الكلي مقارنة بمجموعة الضبط ٢. إضافة لذلك، فإن المرضى المصابين بمرض السكري من النوع الثاني في مجموعة الميتفورمين لديهم ارتفاع معنوي في مستويات مضادات الأكسدة الكلي مقارنة بأولئك الذين هم في مجموعة الغلايبينكلامايد.

أظهرت نتائج جزء المتابعة الاستطلاعية من هذه الدراسة بأن المرضى المشخصين حديثا بمرض السكري من النوع الثاني والذين تم البدء بعلاجهم لمدة شهرين باحد العقارين أحاديي العلاج، الميتفورمين أو الغلايبينكلامايد، لم يكن لديهم اختلاف معنوي بمستويات البروتين التفاعلي نوع ج ذو الحساسية العالية في مصل الدم سواء بعد العلاج أو لدى مقارنة كل من مجموعتي العلاج مع الأخرى، في حين أن المرضى المشخصين حديثا بمرض السكري من النوع الثاني والذين تم البدء بعلاجهم لمدة شهرين بالميتفورمين لديهم انخفاض معنوي في إجهاد الأكسدة ممثلا بمستويات المالوندايالديهايد في مصل الدم، في حين لم يتم إيجاد فرق معنوي في أولئك الذين تم البدء بعلاجهم بالغلايبينكلامايد لنفس المدة، سواء بعد العلاج أو لدى مقارنتهم مع أولئك الذين تم البدء بعلاجهم بالميتفورمين لنفس المدة. بالإضافة، فإن المرضى المشخصين حديثا بمرض السكري من النوع الثاني والذين تم البدء بعلاجهم لمدة شهرين بالميتفورمين لديهم ارتفاع معنوي بمستويات مضادات الأكسدة الكلي في مصل الدم، سواء بعد العلاج أو لدى مقارنتهم مع أولئك الذين تم البدء بعلاجهم بالغلايبينكلامايد لنفس المدة، في حين لم يتم إيجاد أي فرق معنوي بعد العلاج في أولئك الذين تم البدء بعلاجهم بالغلايبينكلامايد لنفس المدة.

استنتجت الدراسة بان الزيادة في مستوى البروتين التفاعلي نوع ج ذو الحساسية العالية قبل العلاج قد تشير إلى وجود استجابة التهابية كعامل مسبب في نشوء مرض السكري من النوع الثاني. كذلك فإن إجهاد الأكسدة يزيد لدى المرضى المصابين بهذا المرض وان هذه الزيادة يصاحبها نقصان في مستوى مضادات الأكسدة الكلي وتراكم في النتائج الثانوية لأصناف الأوكسجين التفاعلية القادمة من أكسدة الدهون مثل المالوندايالديهايد. إن استخدام عقار الميتفورمين لمدة شهرين، وخلافا لاستخدام الغلايبينكلامايد، قد أدى إلى تحسن معنوي في إجهاد الأكسدة، في حين لم يظهر أي من العقارين تأثير معنوي على الاستجابة الالتهابية المرافقة له (البروتين التفاعلي نوع ج ذو الحساسية العالية).