University of Mosul

College of Medicine

Effect of Zinc Supplement with Metformin Therapy on Some Biochemical Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

A THESIS SUBMITTED TO THE COLLEGE OF MEDICINE/ UNIVERSITY OF MOSUL, IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACOLOGY

By

Hend Yassin Younis

Supervised by:

Dr. Imad Abdul-Jabbar Thanoon
Professor of pharmacogy
College of Medicine
University of Mosul

Dr.Nabeel Najib Fadhil
assit professor of endocrinology and diabetes
College of Medicine
University of Ninevah

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

Abstract

Diabetes mellitus is an insidious disease with a slow and may be with asymptomatic presentation leading to secondary complications. Zinc level is found significantly reduced in diabetics. Type 1 and type 2 diabetes suffer from zinc deficiency due to the high loss of zinc in urine.

The current study aim is to estimate the effect of zinc supplementation in type 2 diabetic patients on metformin by measuring fasting blood glucose, serum insulin, serum C-peptide, glycated haemoglobin A1c, insulin resistance, serum lipid profile, uric acid, and zinc levels before and after zinc use and comparing the results to a diabetic patient on metformin only.

The study design is an interventional control prospective study that was done in a private clinic of diabetes and endocrinology and Diabetes Centers in Mosul city from the 17th of October 2020, to the 1st of March 2021.

Sixty seven diabetic patients were joined in this study, they were on metformin for at least the past six months. Thirty-five patients were included in the interventional group, and the remaining thirty-two were kept as control group. Both groups were followed up for two months. The control group (n=32) included 15 females and 17 males treated with metformin alone. The interventional group (n=35) included 16 females and 19 males who were treated with metformin after meals and zinc 50 mg every other day. Fasting blood glucose, serum insulin, serum C-peptide, glycated haemoglobin A1c, insulin resistance, serum uric acid, lipid profile, and serum zinc level were measured before starting the study and after two months of the follow-up.

The outcome of the present study shows a significant reduction in fasting blood glucose and glycated haemoglobin A1c, with a significant elevation in serum insulin and C-peptide in the intervention group after two months. In the metformin group, fasting blood glucose was reduced

significantly, with no effect on serum insulin, glycated haemoglobin A1c, and C-peptide level. The effects of zinc and metformin together were highly significant over metformin alone regarding glycaemic control parameters except for C-peptide. There is no significant reduction in insulin resistance in the zinc group but the difference was significant in the metformin group. No difference between the two groups regarding insulin resistance.

Regarding the level of lipids in serum, zinc reduced total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein, and Castelli's risk index-1 of atherogenicity significantly, with no significant reduction of very low density lipoprotein. A significant elevation in high density lipoprotein was seen. In the control group that uses metformin alone, no significant effect was seen regarding total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein, very low density lipoprotein, high density lipoprotein, and Castelli's index-1. When comparing the group that used metformin to the group that uses zinc and metformin, the effect was more pronounced when adding zinc to metformin in diabetic patients.

Zinc level was significantly raised and returned to normal ranges in intervention group, while not affected in the control group and even sometimes reduced. The effect of zinc on the uric acid level was not significant.

Conclusion: Measurement of zinc level is advised to be done routinely in type two diabetes and compensating for the deficit by giving zinc supplementation and returning it to its normal levels, thus we restore the balance in the levels of glucose, insulin, C-peptide, glycated haemoglobin A1c, and lipid; thus, avoiding micro and macro-vascular complications. In doing so, we achieve the goals of treating diabetes and preserving better life for diabetics.

جامعة الموصل

كلية الطب

تأثير الزنك عند اضافته مع عقار الميتفورمين على بعض المعايير الكيموحيوية لمرضى داء السكري من النوع الثاني

رسالة ماجستير قدمت الى مجلس كلية طب /جامعة الموصل للحصول على درجة الماجستير في الادوية

هند ياسين يونس

بإشراف

الاستاذ	الأستاذ المساعد
د.عماد عبد الجبار ذنون	د.نبيل نجيب فاضل
كلية الطب	كلية الطب
جامعة الموصل	جامعة نينوى

1443هـ 2021م

الخلاصة

مقدمة: الداء السكري من النمط الثاني بطئ الظهور عادة، وقد لا تصاحبه أعراض، ويؤدي إلى مضاعفات كثيرة. ولقد وجد ان مستوى الزنك منخفض بشكل ملحوظ في مرضى الداء السكري. كما وجد ان مرضى كلا النمطين من الداء السكري يعانون من نقص في مستوى الزنك في الدم بسبب فقدان الزنك بشكل كبير في الادرار. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم تأثير الزنك على مرضى السكري من النوع الثاني الذين يستخدمون عقّار ميتفورمين عن طريق قياس مستوى السكر الصيامي في الدم وكذلك مستوى الأنسولين في مصل الدم، ومستوى ببتيد سي (C)، ومقاومة الأنسولين، ونسبة صِباغ (هيموكلوبين) الدم الكلوكوزي المئوية، وواجهة شحوم الدم، ومستوى حمض البول، ومستوى الزنك في مصل الدم قبل وبعد استخدام الزنك، ومقارنة النتائج مع مرضى الداء السكري من النمط الثاني الذين يستخدمون عقّار ميتفورمين وحده.

تصميم الدراسة: هذه دراسة تداخلية مَقيسة مُعشّاة أجريت في عيادة تخصصية لمرضى الداء السكري والغدد الصُّم ومراكز السكري في مدينة الموصل من السابع عشر من تشرين أول 2020 إلى الاول من أيّار 2021. شارك في الدراسة سبعة وستون مريضاً ومريضة مصابون بالداء السكري، وكان خمسة وثلاثون مريضاً في مجموعة التداخل، والمتبقي منهم (اثنان وثلاثون مريضًا) في مجموعة القياس. وتمت متابعة المجموعتين لمدة شهرين. مجموعة التداخل (35) تضمنت 16 أنثى و19 ذكرًا عولجوا بعقّار ميتفورمين بجرعات مختلفة إضافة إلى مادة الزنك بجرعة 50 ملغم كل يومين. أما مجموعة القياس وعددهم 32 بضمنهم 15 أنثى و17 ذكرًا، فلقد عولجوا بعقّار ميتفورمين فقط. تم قياس كلوكوز الدم في حالة الصيام، والأنسولين و ببتيد سي (C)، ونسبة صباغ الدم الكلوكوزي، ومقاومة الإنسولين، ومستوى شحوم الدم، وحمض البوليك، وكذلك مستوى الزنك في مصل الدم قبل بدء الدراسة وعند انتهائها بعد شهرين من المتابعة.

النتائج: أظهرت النتائج انخفاضًا معنويا في كلوكوز الدم الصيامي وفي النسبة المئوية لصِباغ الدم الكلوكوزي، مع ارتفاع كبير في مستوى الإنسولين وببتيد سي (C) في مجموعة الزنك مع ميتفورمين بعد شهرين. أما مجموعة القياس، فلقد انخفض مستوى الكلوكوز الصيامي بشكل ملحوظ، مع عدم وجود تأثير على نسبة الأنسولين ونسبة صِباغ الدم الكلوكوزي المئوية وببتيد سي(C). من هذه النتائج تتضح فائدة إضافة مادة الزنك إلى عقّار ميتفورمين بالمقارنة مع استخدام عقّار ميتفورمين لوحده فيما يتعلق بمؤشرات التحكم في السكر في الدم باستثناء ببتيد سي. اما فيما يتعلق بمقاومة الانسولين فلا يوجد انخفاض واضح في مقاومة الأنسولين في مجموعة الزنك مع ميتفورمين، ولكن كان الاختلاف معنويا في مجموعة الميتفورمين فقط، لكن عند مقارنة مجموعة التداخل ومجموعة القياس فيما يتعلق بالببتيد سي(C) لم نجد أي اختلاف بين المجموعتين. وفيما يتعلق بمستوى شحوم

الدم، فلقد كشفت الدراسة أن مادة الزنك تقلل مستوى الكوليسترول الكلي، والشحوم الثلاثية، والبروتين الدهني منخفض الكثافة، ومؤشر كاستيلي−1 بشكل كبير مع عدم وجود انخفاض كبير في البروتين الدهني منخفض الكثافة جدا. كذلك وُجِدَ ارتفاع كبير في البروتين الدهني عالي الكثافة. اما في مجموعة القياس التي استخدمت ميتفورمين فقط، فلم يُلاحظ أي تأثير معنوي فيما يتعلق بالكوليسترول الكلي، والشحوم الثلاثية، والبروتين الدهني منخفض الكثافة، والبروتين الدهني منخفض الكثافة جدا، ومؤشر كاستيلي−1، أو ارتفاعا في مستوى البروتين الدهني عالي الكثافة. وعند مقارنة المجموعة التي استخدمت ميتفورمين فقط والمجموعة التي استخدمت مادة الزنك وميتفورمين، كان تأثير الزنك واضحا عند إضافته إلى الميتفورمين في مرضى السكري من النوع الثاني مقارنة بالمرضى الذين يستخدمون الميتفورمين فقط. وكذلك لوحظ عودة الزنك الى مستوياته الطبيعية في مجموعة الزنك وميتفورمين، بينما لم يتأثر مستواه في مجموعة الميتفورمين وفي بعض الحالات لوحظ انخفاضه. أما تأثير الزنك على مستوى حمض البول (اليوريك) فلم يكن معنويا.

الاستنتاج: يُنصح بقياس مستوى الزنك بشكل روتيني في مرض السكري من النمط الثاني وتعويض النقص بإعطاء مكملات الزنك وإعادتها إلى مستوياتها الطبيعية، وبالتالي نستعيد التوازن في مستويات كلوكوز الدم والإنسولين وببتيد سي وصِباغ الدم الكلوكوزي، وشحوم الدم، وتجنب مضاعفات الداء السكري الوعائية الكبيرة والدقيقة، وبذلك نحقق الهدف المثالي في علاج الداء السكري.