الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي - جامعة دمشق
كلية الطب البشري - قسم الأمراض الباطنة
شعبة أمراض الكلية

مقارنة فعالية الدوكسي سيكلين والاينالابريل في انقاص نسبة البيلة البروتينية عند مرضى الداء السكري النمط الثاني

Comparison of the efficacy Of Doxycycline to enalepril In reducing the ratio of proteinuria in typ 2 DM patients

---

بحث أعد لنيل درجة الماجستير في أمراض الكلية

اعداد

د.محمدعلي منصور الأبرش

اشراف

ا.د.قاسم باشا

أستاذ ورئيس قسم أمراض الكلية في كلية الطب البشري –جامعة دمشق

دمشق 2012

الفهرس

الدراسة النظرية----------2

مقدمة----------3

الوبائية----------4

عوامل الخطورة----------5

الآلية الامراضية----------6

أولا :زيادة الرشح الكبي----------6

ثانيا :الأَذية الناجمة عن البيلة البروتينية----------8

ثالثا :العوامل الممرضة الأساسية في اعتلال الكلية السكري----------9

التشخيص----------11

التشريح المرضي للإصابة الكبية----------12

المظاهر السريرية لاعتلال الكلية السكري----------14

المعالجة----------15

الانذار والبقيا----------16

الدراسة العملية----------17

هدف البحث والمواد والطرق ومكان الدراسة----------18

معايير الاشتمال والاستبعاد----------20

الاستبيان----------21

الموافقة المستنيرة----------22

الدراسة الاحصائية----------23

المقارنة مع الدراسات العالمية----------49

المناقشة----------51

التوصيات----------52

المراجع----------53

الدراسة النظرية

المقدمة:

يعتبر الداء السكري وخصوصاً النمط الثاني المشكلة الصحية العالميّة الأهم (1)، لأنّه مرض جهازي يصيب مختلف أعضاء الجسم ويؤدي لحدوث أذيات غير قابلة للتراجع كما في الكلية حيث يؤدي إلى قصور كلوي مزمن .

اعتلال الكلية السكري هو عبارة عن تبدلات شكلية ووظيفية في بنية الكبة الكلوية ، فالتغيرات البنيوية تشمل كل من الميزانشيم وتسمك الغشاء القاعدي والتصلب الكبي أخيرا، بينما التغيرات الوظيفية تشمل فرط الرشح الكبي في المراحل الباكرة جداً ، ثم البيلة البروتينية الزهيدة ،ثمّ البيلة البروتينية الصريحة والتي تعتبر عامل خطورة كبير لحدوث اعتلال الكلية السكري وانخفاض الرشح الكبي وأخيراً القصور الكلوي النهائي (2).

أول ما وصفت البيلة البروتينيّة عند مرضى الداء السكري في القرن الثامن عشر ، وبدأ توصيف الأذيّة الكلويّة في سياق هذا المرض في القرن التاسع عشر ، وفي عام 1936قام Kimmelstiel and Wilson بوصف آفة عقيديّة كبيّة على أنّها إصابة نوعيّة ، وفي عام1970 وصفت الإصابة الكلويّة كجزء من إصابة وعائيّة جهازيّة في سياق السكري ، وفي عام 1999 اعتبر الداء السكري أحد الاسباب الاساسية للقصور الكلوي النهائي.(3)

الوبائية:

إنّ حوالي ثلث مرضى السكري النمط الأول سيحدث ليهم اعتلال كلية سكري وحوالي سدس مرضى النمط الثاني سيحدث لديهم اعتلال كلية سكري(4,5) .

حيث أنّه من النادر أن يحد ث اعتلال الكلية السكري قبل عشر سنوات من تشخيص النمط الأول ، بينما3%من مرضى النمط الثاني المكتشف حديثاً يكون ليهم اعتلال كلية سكري(6,7).

نسبة انتشار البيلة البروتينيّة الزهيدة13% عند مرضى النمط الأول ، 25% عند مرضى النمط الثاني ، بينما نسبة انتشار البيلة البروتينيّة الصريحة هي15% في النمط الأول و 14%النمط الثاني ، ونسبة الحدوث سنويا للبيلة البروتينيّة الصريحة هي(1.2)% في النمط الاول و (1.5)%النمط الثاني(6,8,9,10,11,12) .

عوامل الخطورة: (6,13,14,15,16,17,18,19)

هنا ك العديد من العوامل التي تعد عوامل خطورة التي قد تزيد من نسبة حدوث اعتلال الكلية السكري نذكر منها:

-الاستعداد الجيني .

-العمر .

-العرق .

- البيلة البروتينية الزهيدة .

- وجود قصة عائلية .

- ارتفاع الضغط الشرياني .

- مدة الاصابة بالسكري.

- ضبط السكر .

- التدخين .

- الجنس.

-البدانة .

-استخدام موانع الحمل الفموية .

الامراضية:

أولاً : زيادة الرشح الكبي وحدوث البيلة البروتينية :

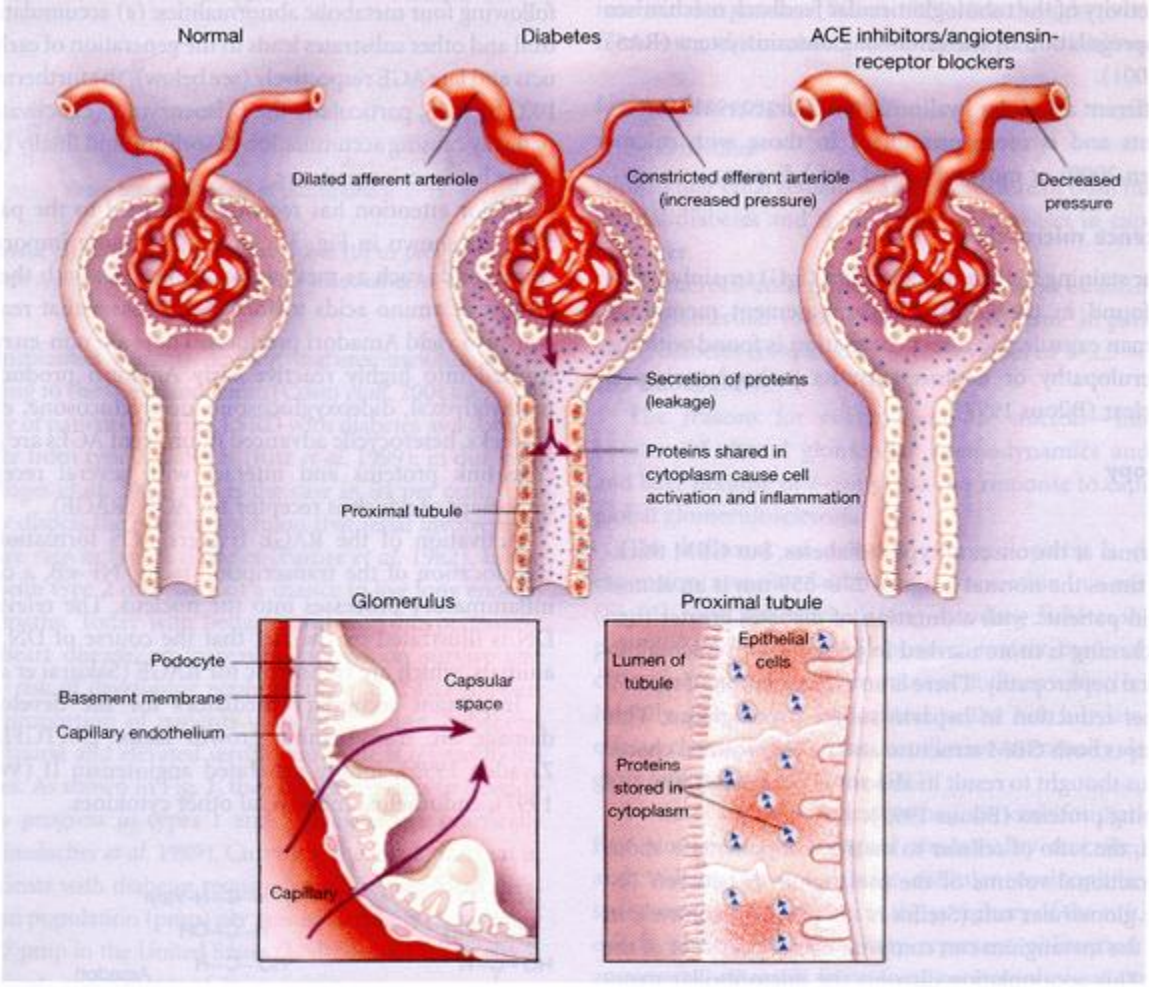
من المعروف أنه في الداء السكري يحدث زيادة في الرشح الكبي المترافق بزيادة التروية الدموية للكلية وزيادة التصفية الذي يؤدي بدوره إلى زيادة الضغط السكوني في الشعيرات الدموية للكبة وحدوث توسع في الشرين الوارد وذلك يؤدي لحدوث اضطراب في التنظيم الذاتي للكبة (20)،مما يسبب ارتفاع الضغط في الكبة ، ومما يفسر ايضا الضرر الناجم عن ارتفاع الضغط الشرياني(21) ، وهذا يؤدي في النهاية إلى زيادة النفوذية في الكبة وبالتالي حدوث البيلة البروتينية.

في الداء السكري يحدث زيادة امتصاص الصوديوم ناجم عن تحفيز مبادلات الصوديوم مع السكر في الأنبوب القريب (22)، وبالتالي نقص في وصول الصوديوم الى الانبوب البعيد مما يؤدي إلى زيادة الرشح الكبي بآلية التلقيم الراجع(23) ، كما أنّ الأنسولين بحد ذاته يزيد من امتصاص الصوديوم في الانبوب القريب (24)، وكذلك وجود الانجيوتنسين في الانابيب يزيد من امتصاص الصوديوم في الانبوب الجامع . (25)

في الماضي تم الاعتقاد بان الاستجابة لمثبطات الخميرة عند المرضى السكريين كاف لحماية الكلية ، لكن تبيّن أنّ فرط السكر في لمعة الأنبوب القريب يزيد من توليد مولّد الانجيوتنسين هناك(26) ،وهذا ما قد يفّسر حدوث زيادة تدفق البلاسما في الكليتين في حال ارتفاع السكر على الرغم من استخدام مثبطات أو حاصرات مستقبلات الخميرة

ومن الاليات المفسرة للبيلة البروتينية أيضا هي الاذية الحاصلة في الخلايا القدمية حيث لوحظ عند المرضى السكريين تناقص عدد الخلايا القدمية وزيادة حجم الشقوق مما يسبب زيادة مرور البروتينات والتي تحفز بدورها الستوكينات والعوامل الاخرى المسببة للأذية الكبية.(27)

الشكل التالي التخطيطي يوضح الكبة الطبيعية والكبة في سياق السكري وبعد توسيع الشرين الصادر كما يظهر رسم مجهري للكبة والانبوب القريب (شكل 1)



ثانيا: الأذية الناجمة عن البيلة البروتينية :

بغض النظر عن ارتفاع الضغط الشرياني الجهازي والضغط داخل الكبة فإنّ البيلة البروتينية هي العامل الممرض الاساسي .

تحفّز البيلة البروتينية خلايا الانبوب القريب لتقوم ببلعمة البروتينات من قبل الليزوزومات حيث تتورم الخلايا وتنفجر محررة ليزوزومات جديدة وعوامل أخرى مؤدية إلى حدوث أذية أنبوبية خلالية وحدوث التليف وفي النهاية خسارة النفرون(28) .

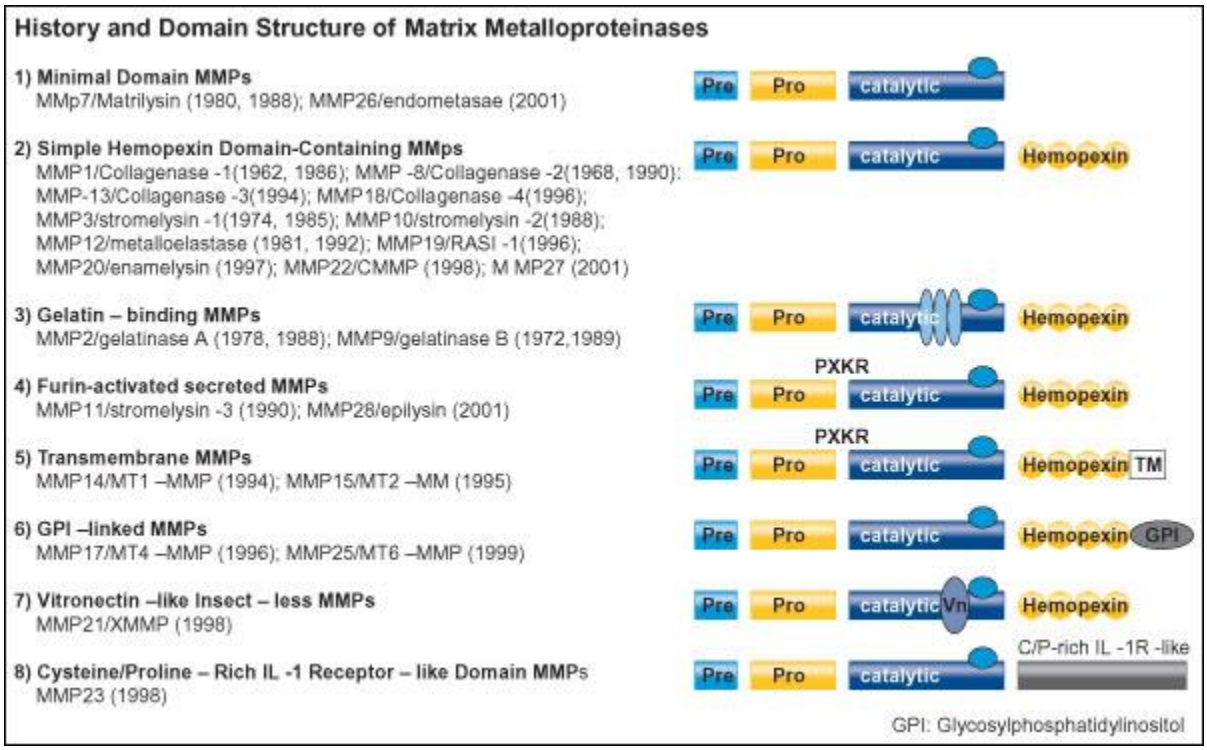
تترافق البيلة البروتينية مع العديد من العوامل الممرضة مثل الستوكينات ومركبات المتممة والاندوثيلين والانجيوتنسين2 والتي تعتبر أكثر سمية من وجود الالبومين في اللمعة ،حيث يعاد امتصاص جزء من هذه المركبات مؤديا إلى حدوث التليف حول الانابيب وفي الخلال(29) .

كما أن مرور البروتين يؤدي إلى تفعيل العديد من العوامل المنمية والتي تؤدي بدورها إلى زيادة إنتاج الكولاجين وارتشاح الخلال بالخلايا الالتهابية وحدوث التليف وفي النهاية حدوث قصور كلوي(28).

وقد تم وضع نظرية لتفسير آلية حدوث البيلة البروتينية عند مرضى الداء السكري وهي وجود أنزيمات تدعى(MMPS(matrix metalloproteinases

هذه الانزيمات عبارة عن مجموعة من 25 أنزيماً تؤدي إلى ترسب بروتينات ضمن الميزانشيم ، كما تؤدي إلى ازدياد اصطناع وتوضع الكولاجين والجيلاتين في الغشاء القاعدي للكبيبات الكلوية . كما أنّ لها دوراً في حدوث أنماط أخرى من التهاب الكبيبات الكلوية مثل (داءواغنر،التهاب كبب الكلية النمط الغشائي) ، وفي أمراض أخرى مثل صلابة الجلد والتهاب المفاصل الرثياني والأورام وحتى أمهات الدم البطنية ،وحالياً يتم تقييم دور مشتقات التتراسيكلين كمثبط غير انتقائي لعمل واصطناع هذه الأنزيمات وذلك بشكل مستقل عن آليته كصاد حيوي (31,30) .

والمخطط التالي يوضح بعض من هذه الانزيمات مع تاريخ اكتشافها :



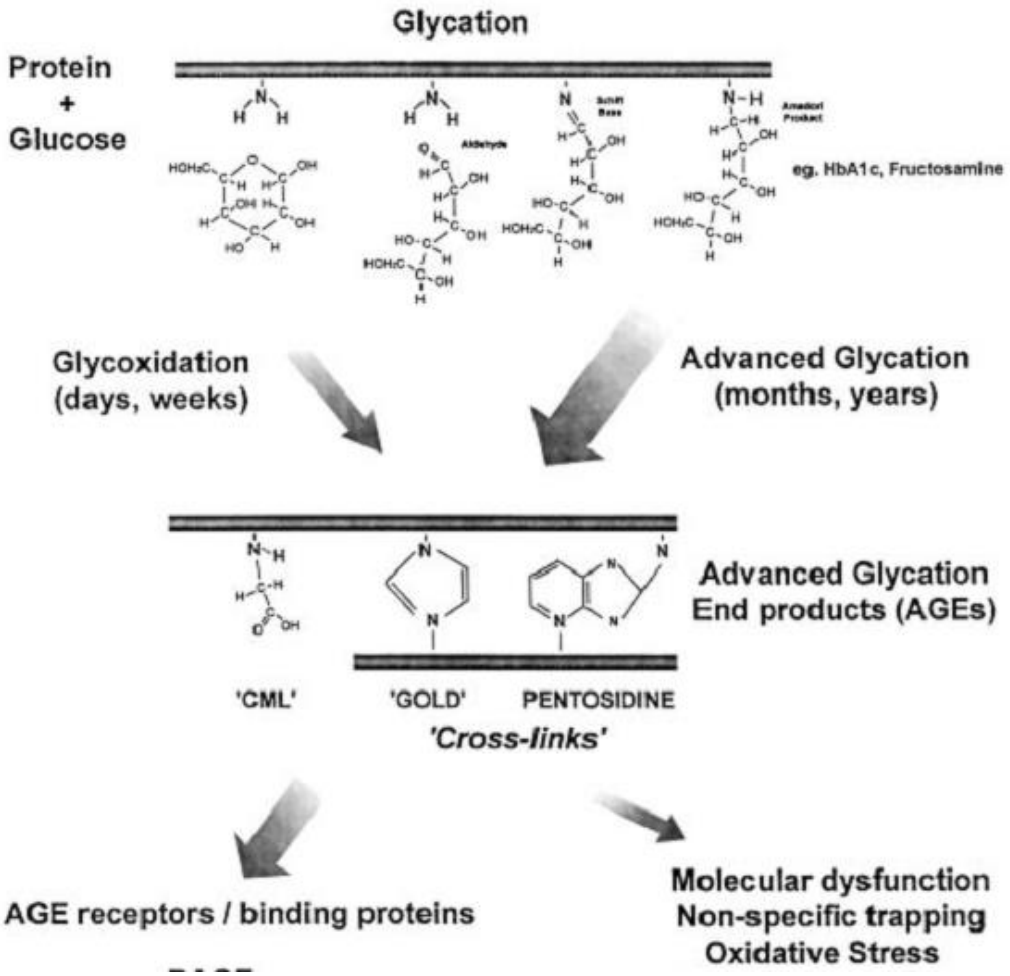
الشكل(2)

ثالثا : العوامل الممرضة الرئيسة في اعتلال الكلية السكري :

يحدث ارتباط بين السكر وحموض أمينية حرة إما على جزيئات بروتينية أو جزيئات شحمية منتجة المركبات النهائية لعملية السكررة هذه والتي تدعى

advanced glycation end products(AGE) حيث ترتبط بمستقبلات خاصة محرضة عوامل التكاثر والارتشاح مما يعطي هذه المركبات دورا مهما في اعتلال الكلية السكري ، فهي تؤدي لانتاج بروتينات جديدة تتوضع في الميزانشيم وفي الخلال حول الانابيب ، وتؤدي إلى تغيير في بنية الكولاجين نفسه وفي شحنته أيضا ، وهذه المركبات لها ألفة واضحة تجاه الكولاجين IV . كما أنها تتداخل مع محور رينين - انجيوتنسين بآلية غير معروفة لكن لوحظ تراجع نسبة هذه المركبات عند استخدام مثبطات خميرة الانجيوتنسين. (32)

والمخطط التالي يوضح آلية تشكل هذه المركبات وتأثيرها:



الشكل (3)

التشخيص:

إن تشخيص اعتلال الكلية السكري يعتمد بشكل أساسي على اكتشاف البيلة البروتينية ، بالإضافة إلى أن معظم المرضى لديهم ارتفاع ضغط شرياني واعتلال شبكية ،لذاتعتمد مقاربة المريض على :

- قياس كمية البروتين أو الألبومين في البول
- اجراء الكرياتنين في المصل وتقدير GFR.
- قياس الضغط الشرياني .
- فحص قعر العين .(33)

والجدول التالي يوضح مراحل التغير الوظيفي

Stage	GFR	Albuminuria
Renal hyperfunction	Elevated	Absent
Microalbuminuria	Within normal range	20-200 µg/min 30-300 mg/day
Macroalbuminuria	Decreasing	>200ug/min >(300 mg/day)
Renal failure	Diminished	Massive

وقد نضطر لاجراء خزعة كلية في الحالات التالية:

- غياب اعتلال الشبكية عند مرضى النمط الأول مع بيلة بروتينية .
- اذا كانت البيلة البروتينية مفاجئة وبسرعة خصوصا عند مرضى النمط الاول أي قبل مرور خمس سنوات على التشخيص .
- وجود بيلة دموية أو رسابة بولية تقترح التهاب كبيبات الكلية .
- تراجع سريع في وظائف الكلية.(33)

التشريح المرضي للإصابة الكبية :

تبدأ تغيرات التشريح المرضي في الداء السكري قبل حدوث البيلة البروتينية الزهيدة ،وكما أسلفنا في البداية أنّ التغيرات البنيوية تشمل زيادة الخلال وتسمك الغشاء القاعدي والتصلب الكبي ،علماً أنّ هذه التغيرات ليس من الضرورة أن تحدث بالترتيب ويتم تصنيفها حسب جمعية أمراض الكلية:

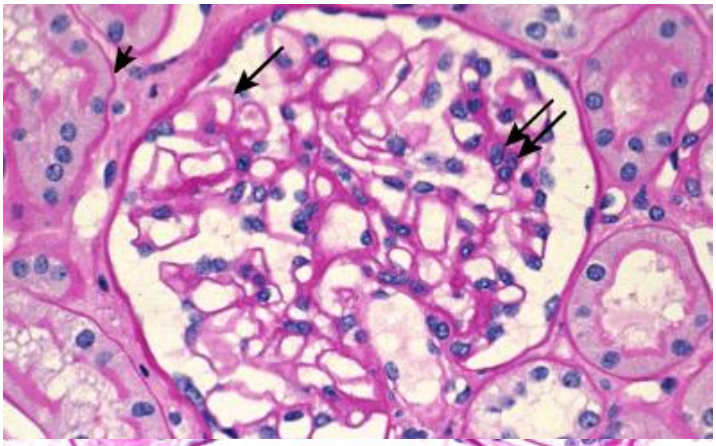
Class I: تسمك الغشاء القاعدي بشكل معزول ، دون حدوث تبدل في الخلال أوتصلب في الكبب

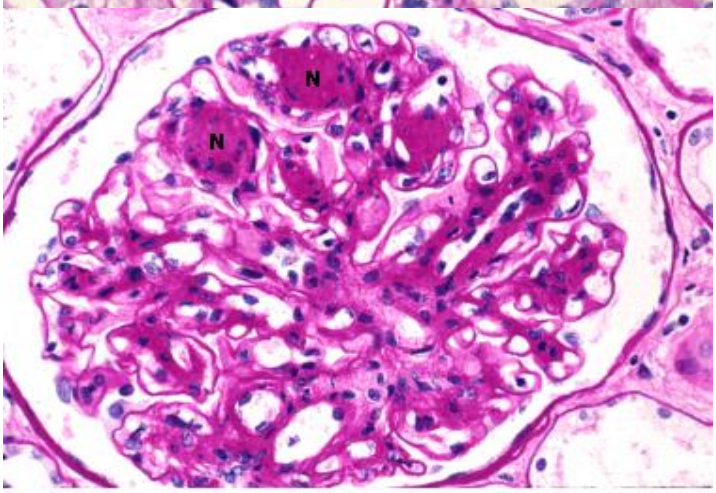
Class II: التبدل في الخلال متوسط أو شديد ،حيث تعتبر شديدة إذا كانت الزيادة في الخلال تزيد عن وسطي مساحة لمعة الاوعية وتتجاوز 25%من إجمالي الخلال.

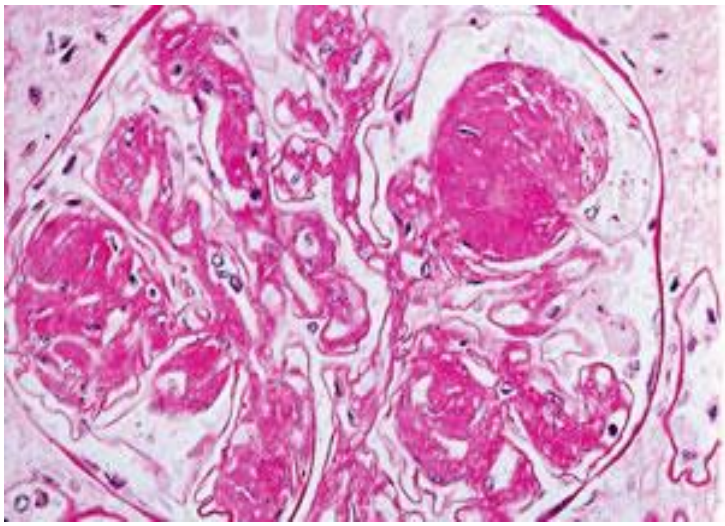
Class III: إذا لاحظنا بالخزعة وجود آفة واحدةKimmelstiel-Wilson مع تصلب في الكبب أقل من 50%

Class IV: تصلب سكري متقدم ،عندما تتجاوز نسبة التصلب في الكبب 50%.(34,35)

والصور التالية توضح الفرق بين الكبة الطبيعية والكبة المعتلة:







الصورتان الاخيرتان يظهران العقيدات داخل الكبة والناجمة عن الاعتلال السكري وهي قابلة للتراجع في المراحل الاولى.

المظاهر السريرية لاعتلال الكلية السكري :

إن اعتلال الكلية السكري هو شكل من أشكال اعتلال الأوعية التي تصيب كل أعضاء الجسم .

تترافق عادة بمتلازمة استقلابية (ارتفاع ضغط – بدانة – ارتفاع حمض البول – انخفاض الشحوم الحميدة – ارتفاع السكر)

كما يترافق اعتلال الكلة السكري باعتلال شبكية تصل نسبته إلى (50- 60)% في النمط الثاني و100%في النمط الاول .

ويترافق أيضا باعتلال اعصاب حسي وحركي ، يتظاهر بخدر ونمل وغياب منعكسات ، واضطرابات في الجهاز الهضمي من امساك واسهال .

وعلى مستوى المثانة من الحاح بولي وسلس بولي والثمالة البولية التي تؤدي إلى حدوث انتانات بولية متكررة.

و يعتبر كل من الحادث الوعائي الدماغي و نقص التروية الاكليلي من أخطر المرافقات .(33)

المعالجة:(36)

ضبط السكر

معالجة اضطراب الشحوم

تعديل نمط الحياة : ايقاف التدخين – الحمية – انقاص الوزن .

ضبط الضغط الشرياني :
استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم

استخدام المدرات

استخدام حاصرات بيتا

مثبطات الرينين المباشرة

مثبطات الخميرة

حاصرات مستقبلات الخميرة

مشاركة المثبطات مع الحاصرات

والعلاجات الثلاثة الاخيرة على الاخص لها دور كبيرفي الوقاية من حدوث اعتلال الكلية السكري بغض النظر عن ارتفاع الضغط الشرياني ، كما يتضح مما سلف

علاجات حديثة: bioglitazone

navosenta(endotheli receptor blocker)

Fish oil MMF

Aminoguanidine doxycycline

الانذار والبقيا :

ترتفع نسبة الوفيات عند مرضى السكري النمط الاول والثاني بشكل عام مقارنة مع الناس الطبيعيين ، لكنها ترتفع بنسبة أكثر من 20 ضعف عند حدوث اعتلال الكلية السكري .

إن التطور الطبيعي لاعتلال الكلية السكري من الناحية الكلوية يتجه نحو القصور الكلوي المزمن وفي النهاية نحو التحال الدموي أو البريتواني أو زرع كلية وبنكرياس إن أمكن.(33)

الدراسة العملية

هدف البحث:

1-دراسة تأثير الدوكسي سيكلين على البيلة البروتينية عند المرضى السكريين النمط الثاني .

2-مقارنة فعاليته مع الاينالابريل.

المواد والطرق ومكان الدراسة:

تصميم الدراسة:

دراسة مستقبلية سريرية (علاجية)تجريبية أحادية التعمية

مكان الدراسة:

مشفى المواساة الجامعي،ومشفى الأسد الجامعي.

زمان الدراسة:

بدءاًمن الشهر الخامس العام 2010 حيث تم جمع العينات والمتابعة لغاية ستة أشهر من بدء العلاج .

طرق الدراسة: تم اختيار المرضى من المرضى الذين يراجعون مشفى المواساة الجامعي ومشفى الأسد الجامعي. وتم تصنيف المرضى عشوائيا إلى مرضى تم إعطاؤهم اينالابريل 5ملغ يومياً جرعة وحيدة ومرضى تم إعطاؤهم الدوكسي سكلين بجرعة 100ملغ يومياً جرعة وحيدة ، وتمت المراقبة حتى ستة أشهر حيث تم اجراء اختبارات ماسحة للمرضى السكريين (كرياتينين ،جمع بول 24ساعة ،شوارد ، حساب معدل التصفية الكلوية ، الخمائر الكبدية، قياس الضغط الشرياني) والتصنيف حسب قائمة الاشتمال والاستبعاد وثمّ إجراء المراقبة ودراسة الفوارق والتأثير.

مواد الدراسة:

مرضى الداء السكري النمط الثاني الذين يراجعون مشفى المواساة الجامعي والأسد الجامعي إما كمرضى خارجيين أو كمرضى مقبوليين في المشفى.

Doxycycline 100 mg

Enalpril 5 mg

جمع بول 24ساعة ،كرياتنين ،صوديوم بوتاسيوم،خمائر الكبد ،قياس الضغط الشرياني .

حجم العينات وطريقة أخذ العينة:

جميع المرضى السكريين الذين سيراجعون المشفيين بعد تحقيقهم لشروط الدراسة على ألا يقل عددهم عن 100 مريض 50 %منهم سيتم وضعهم على اينالابريل و50 %سيتم وضعهم على دوكسي سكلين بشكل عشوائي ،وبالاعتماد على الموقع الالكتروني openepi يمكن اعتبار العدد 80 مريضاً الحد الأدنى المقبول للحصول على مستوى ثقة قدره 95%.

معايير الاشتمال:

المرضى السكريين النمط الثاني الذين تجاوز عمرهم 18 عام و لديهم بيلة بروتينية

معايير الاستبعاد:

1-مرض القصور الكلوي المرحلة الثالثة فأدنى من حيث الوظيفة الكلوية .

2-المرضى الموضوعون على مثبطات الخميرة مسبقاً قبل البدء بالدراسة .

3-المرضى الذين لايتواجد لديهم بيلة بروتينية.

4-التحسس للمادة الدوائية .

5-قصور خلية كبدية.

6-مرضى الضغط الشرياني غير المضبوط.

السؤال البحثي:

هل هناك تأثير للدوكسي سيكلين على البيلة البروتينية عند المرضى السكريين ؟

هل الدوكسي سيكلين ليس أقل فعالية من الاينالابريل ؟

الاستبيان:

اسم المريض : العمر: الجنس:

السكن : الهاتف :

التدخين

السوابق المرضية :

ارتفاع ضغط شرياني نعم /لا السكري :

الأدوية الخافضة للضغط : المدة :

اختلاطات السكري الموجودة : عينية وعائية عصبية

الضغط الشرياني عند المراجعة الأولى:

التحاليل المخبرية الابتدائية :

كرياتينين : خمائر الكبد:

غلوكوز صيامي :

جمع بول 24ساعة: الحجم:

كمية البروتين: الكرياتينين في البول:

المراقبة (الضغط الشرياني، كرياتينين ،جمع بول 24سا،خمائر الكبد) لغاية 6 اشهر.

صيغة الموافقة المستنيرة المجراة :

الموافقة المستنيرة على المشاركة في بحث أعد لنيل درجة الماجستير

عنوان البحث: مقارنة فعالية الدوكسي سيكلين والاينابريل في انقاص نسبة البيلة البروتينية عند مرضى الداء السكري النمط الثاني

أنا الدكتور محمد علي الأبرش طالب دراسات عليا في اختصاص فرعي أمراض الباطنة –أمراض الكلية في جامعة دمشق أنفذ هذا المشروع الذي يهدف لدراسة تأثير الدوكسي سيكلين على البيلة البروتينية عند مرضى الداء السكري ومقارنة فعاليته بالاينالابريل .

إن الموافقة على الاشتراك في هذا البحث يعني تزويدنا بالمعلمات المناسبة عن مرضكم لملء الاستبيان الخاص وستبقى المعلومات سرية ولايحق لأحد خارج الفريق الاطلاع على المعلومات .

سيتم توزيع الرضى بشكل عشوائي ليتم اعطاؤهم احد الدوائيين دون أية اعتبارات أخرى ،وأن كلاً من الدوائيين آمن وتأثيراته الجانبية آمنة ومحتملة ونادرة وأنّ الاينالابريل ذو استخدام عالمي ،والدوكسي سيكلين بدأ استخدامه ونحن بصدد دراسة فعاليته .

إنني أتعهد بعدم تعريض المريض لأي استقصاء غير ضروري أو من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد .

إن المشارك لن يحصل على أية تعويضات أو مقابل مادي ، وإن رفض المشاركة فهذا لن يؤثر على العناية بالمريض أو علاجه .

إن المشاركة ليست إلزامية ويحق له القبول أو الرفض تبعا لحريته الشخصية

الموافقة على المشاركة :

لقد قرأت الاستمارة الخاصة بالموافقة المستنيرة وأوافق طوعا على المشاركة في هذا البحث وأني أملك فرصة الاستفسار عن رأي أو الانسحاب في أي وقت وعليه أوقع

اسم المريض : التوقيع :

الدراسة الاحصائية:

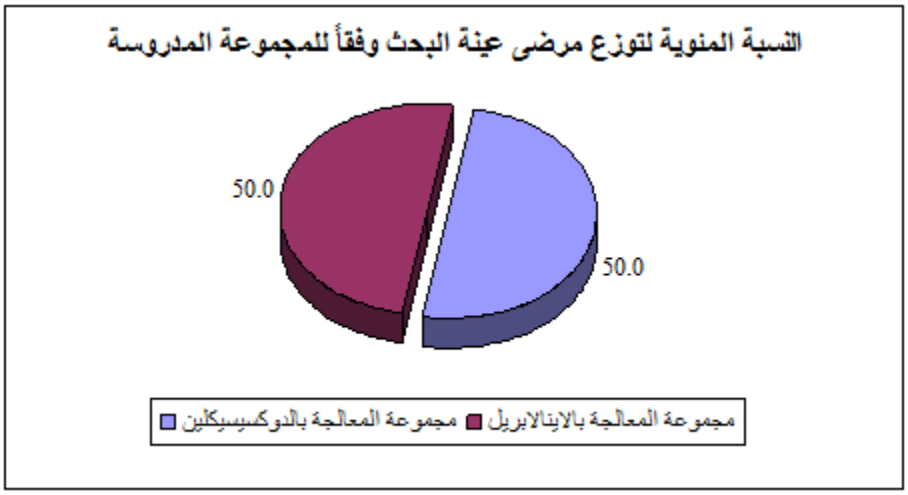
أولاً – وصف العينة:

عينة البحث مؤلفةً من 100 مريضاً ومريضةً كانوا جميعهم مصابين بمرض السكري وتراوحت أعمارهم بين 45 و69 عاماً، وكانت عينة البحث مقسمة إلى مجموعتين رئيستين اثنتين متساويتين (مجموعة المعالجة بالدوكسيسيكلين، مجموعة المعالجة بالاينالابريل)، وقد كان توزع المرضى في العينة كما يلي:

1 – توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:

جدول رقم (1) يبين توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

المجموعة المدروسة	عدد المرضى	النسبة المئوية
مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	50	50.0
مجموعة المعالجة بالاينالابريل	50	50.0
المجموع	100	100

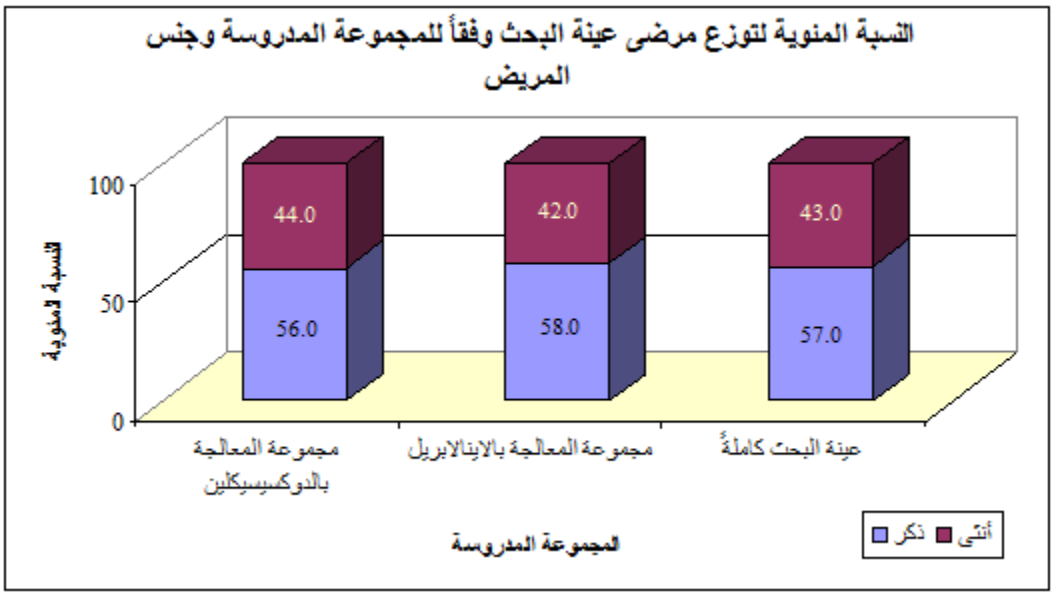


الشكل (4)

2 – توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض:

جدول رقم (2) يبين توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض.

المجموعة المدروسة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ذكر	أنثى	المجموع	ذكر	أنثى	المجموع
مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	28	22	50	56.0	44.0	100
مجموعة المعالجة بالاينالابريل	29	21	50	58.0	42.0	100
عينة البحث كاملةً	57	43	100	57.0	43.0	100

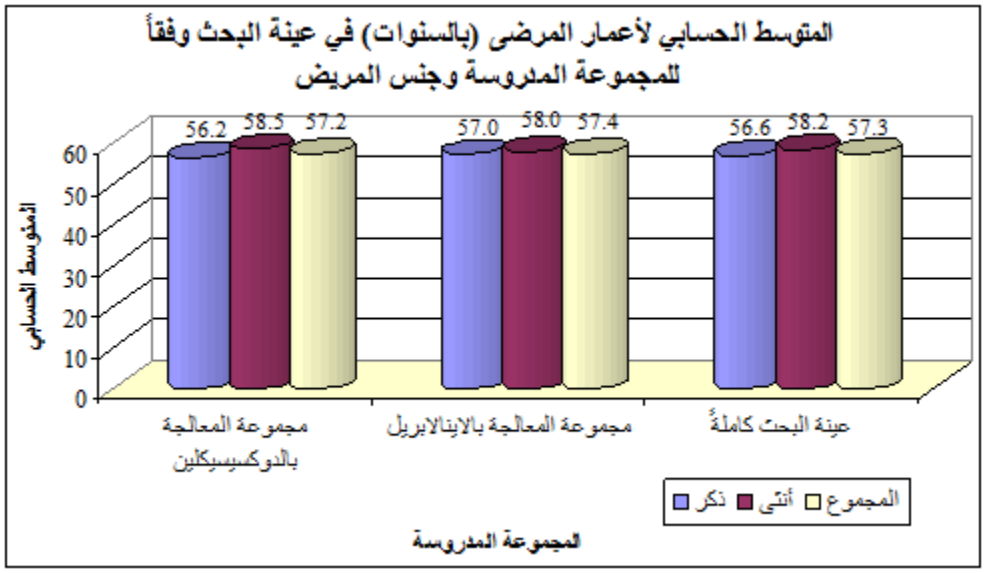


الشكل (5)

3 – المتوسط الحسابي لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض:

جدول رقم (3) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المرضى (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	جنس المريض	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر المريض (بالسنوات)	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	ذكر	28	45	65	56.2	5.1
		أنثى	22	50	69	58.5	6.0
		المجموع	50	45	69	57.2	5.6
	مجموعة المعالجة بالاينالابريل	ذكر	29	49	67	57.0	5.3
		أنثى	21	50	64	58.0	5.0
		المجموع	50	49	67	57.4	5.1
	عينة البحث كاملةً	ذكر	57	45	67	56.6	5.2
		أنثى	43	50	69	58.2	5.5
		المجموع	100	45	69	57.3	5.3



الشكل(6)

ثانياً – الدراسة الإحصائية التحليلية:

تم الاستقصاء عن مدة الإصابة بداء السكري (بالسنوات) وحالة الضغط الشرياني (ضغط شرياني طبيعي / ضغط شرياني مرتفع) وتم قياس تركيز الكرياتينين لكل حالة من حالات المعالجة المدروسة في عينة البحث، كما تم قياس كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في مرحلتين اثنتين مختلفتين (قبل المعالجة، بعد المعالجة) لكل حالة من الحالات المعالجة ، كما تم حساب مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) لكل حالة من الحالات المعالجة وفقاً للمعادلة التالية:

مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بعد المعالجة لكل حالة = كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بعد المعالجة – كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) قبل المعالجة للحالة نفسها

كما تم حساب نسبة التغير في كمية البروتين في جمع البول لكل حالة من الحالات المعالجة وفقاً للمعادلات التالية:

نسبة التغير في كمية البروتين في جمع البول بعد المعالجة لكل حالة = (مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) ÷ كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) قبل المعالجة) × 100 للحالة نفسها

كما تمت مقارنة الاستجابة عند المرضى الذين لديهم اختلاطات مع المرضى غير المختلطين نتيجة السكري.

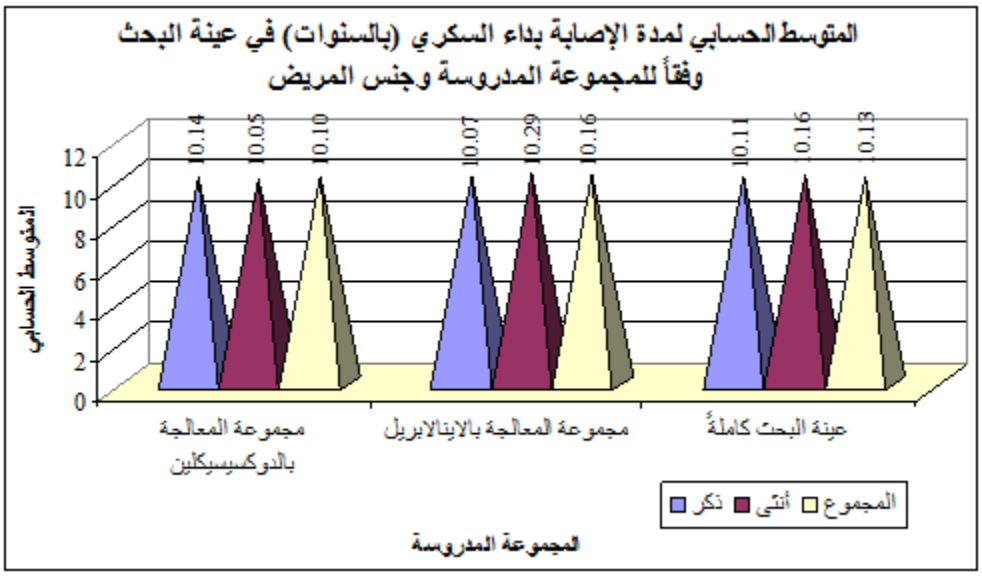
ثم تمت دراسة تأثير المجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة وجنس المريض وحالة الضغط الشرياني على كمية البروتين في جمع البول وعلى مقادير التغير ونسب التغير في كمية البروتين في جمع البول، كما تمت دراسة العلاقة بين كل من المتغيرات المتعلقة بكمية البروتين في جمع البول وكل من عمر المريض ومدة الإصابة بداء السكري وتركيز الكرياتينين ووجود الاختلاطات في عينة البحث وكانت نتائج التحليل كما يلي:

1 – نتائج الاستقصاء عن بعض خصائص المرضى في عينة البحث:

- **المتوسط الحسابي لمدة الإصابة بداء السكري (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض:**

جدول رقم (4) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمدة الإصابة بداء السكري (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس *المريض*.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	جنس المريض	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
مدة الإصابة بداء السكري (بالسنوات)	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	ذكر	28	7	14	10.14	2.22
		أنثى	22	6	15	10.05	2.61
		المجموع	50	6	15	10.10	2.38
	مجموعة المعالجة بالاينالابريل	ذكر	29	5	18	10.07	2.95
		أنثى	21	6	15	10.29	2.74
		المجموع	50	5	18	10.16	2.84
	عينة البحث كاملةً	ذكر	57	5	18	10.11	2.60
		أنثى	43	6	15	10.16	2.65
		المجموع	100	5	18	10.13	2.60

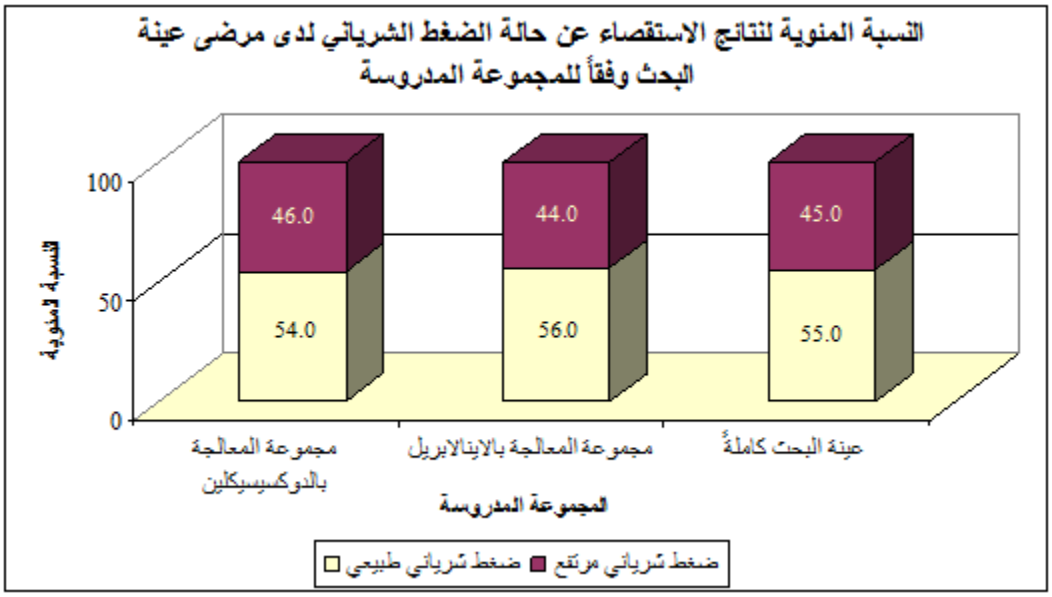


الشكل (7)

- **نتائج الاستقصاء عن حالة الضغط الشرياني لدى مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:**

جدول رقم (5) يبين نتائج الاستقصاء عن حالة الضغط الشرياني لدى مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

المجموعة المدروسة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	ضغط شرياني طبيعي	ضغط شرياني مرتفع	المجموع	ضغط شرياني طبيعي	ضغط شرياني مرتفع	المجموع
مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	27	23	50	54.0	46.0	100
مجموعة المعالجة بالاينالابريل	28	22	50	56.0	44.0	100
عينة البحث كاملةً	55	45	100	55.0	45.0	100

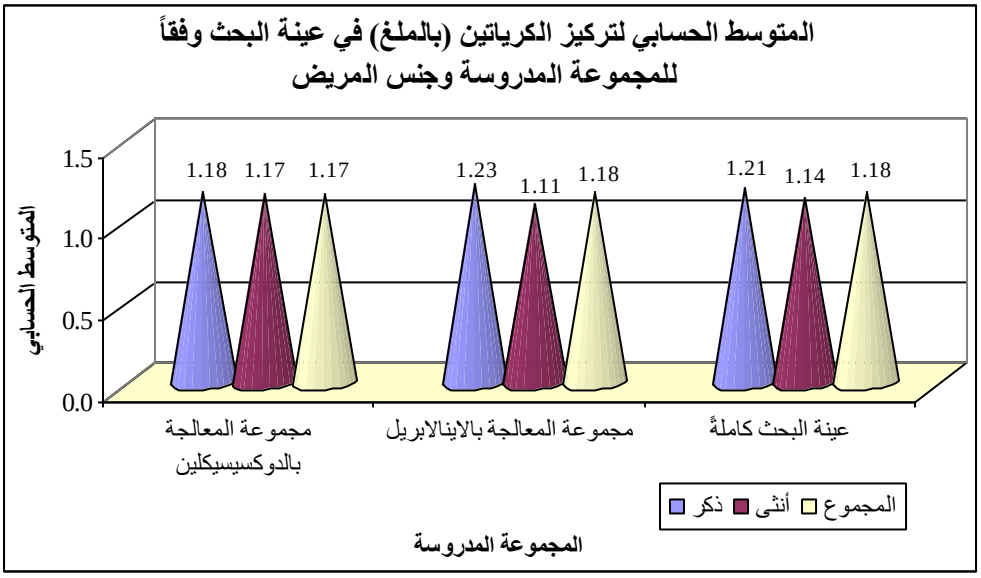


الشكل (8)

- **المتوسط الحسابي لتركيز الكرياتينين (بالملغ) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض:**

جدول رقم (6) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لتركيز الكرياتينين (بالملغ) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وجنس المريض.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	جنس المريض	عدد المرضى	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
تركيز الكرياتينين (بالملغ)	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	ذكر	28	0.7	2	1.18	0.36
		أنثى	22	0.7	1.8	1.17	0.32
		المجموع	50	0.7	2	1.17	0.34
	مجموعة المعالجة بالاينالابريل	ذكر	29	0.7	2.2	1.23	0.40
		أنثى	21	0.8	1.5	1.11	0.20
		المجموع	50	0.7	2.2	1.18	0.33
	عينة البحث كاملةً	ذكر	57	0.7	2.2	1.21	0.38
		أنثى	43	0.7	1.8	1.14	0.26
		المجموع	100	0.7	2.2	1.18	0.33



الشكل(9)

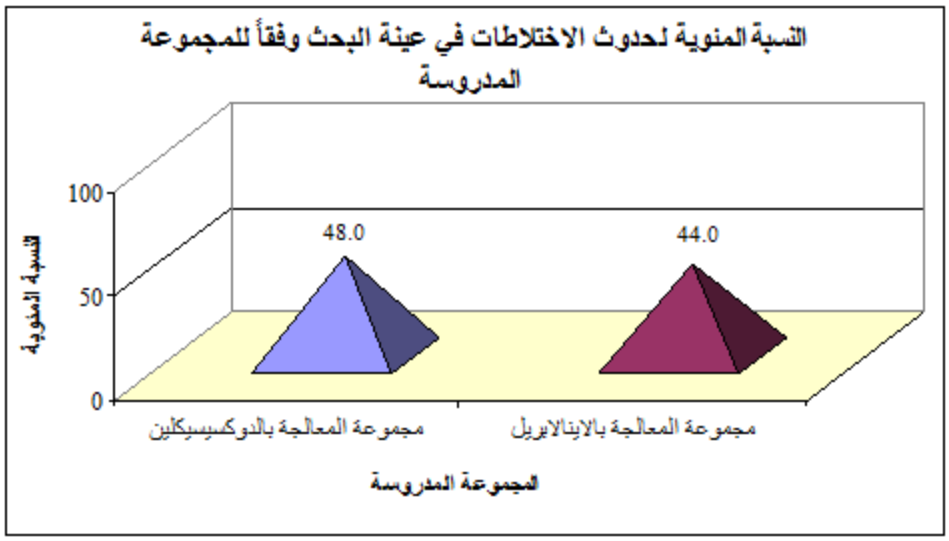
2 – دراسة وجود الاختلاطات في عينة البحث:

إن المقصود بالاختلاطات هي اختلاطات الداء السكري العصبية أو الوعائية أو العينية

- **وجود الاختلاطات في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:**

جدول رقم (7) يبين نتائج مراقبة حدوث الاختلاطات في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

المجموعة المدروسة	عدد المرضى			النسبة المئوية		
	لاتوجد اختلاطات	وجود اختلاطات	المجموع	لا توجد اختلاطات	وجود اختلاطات	المجموع
مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	26	24	50	52.0	48.0	100
مجموعة المعالجة بالاينالابريل	28	22	50	56.0	44.0	100



الشكل (10)

➢ **دراسة تأثير وجود الاختلاطات في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود الاختلاطات بين مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين ومجموعة المعالجة بالاينالابريل في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار كاي مربع:**

جدول رقم (8) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود الاختلاطات بين مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين ومجموعة المعالجة بالاينالابريل في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = وجود الاختلاطات × المجموعة المدروسة				
عدد المرضى	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
100	0.161	1	0.688	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في تكرارات وجود الاختلاطات بين مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين ومجموعة المعالجة بالاينالابريل في عينة البحث.

3 – دراسة كمية البروتين في جمع البول:

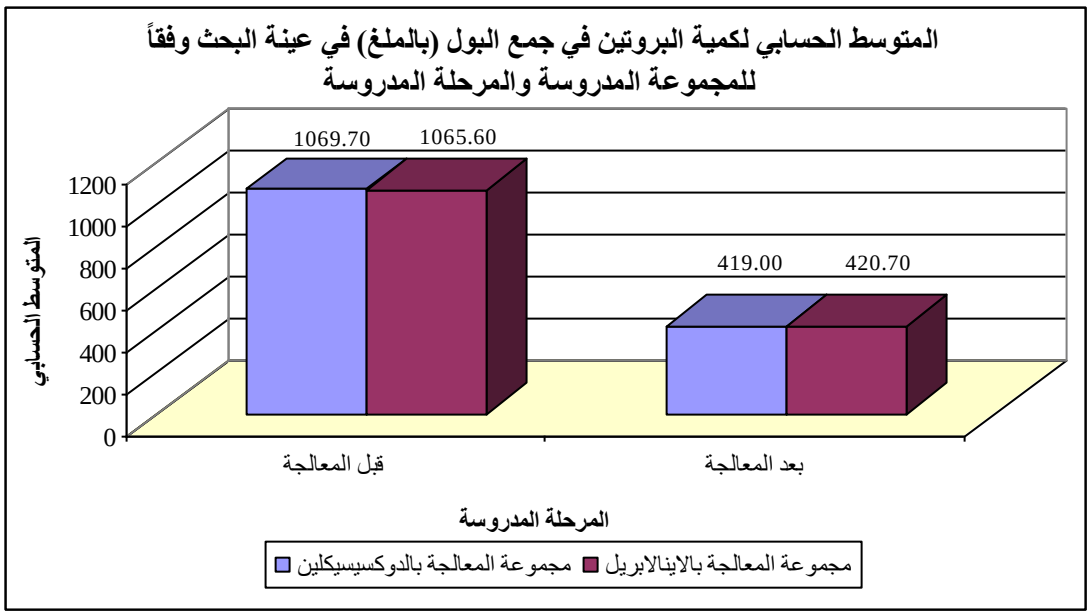
➢ **دراسة تأثير المجموعة المدروسة على كمية البروتين في جمع البول في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة:**

- تم إجراء اختبار student T للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين ومجموعة المعالجة بالاينالابريل في عينة البحث، وذلك وفقاً للمرحلة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (9) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لكمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	قبل المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	50	1069.70	535.42	470	3500
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	50	1065.60	431.73	400	2230
	بعد المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	50	419.00	260.79	100	1500
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	50	420.70	241.97	100	1120



الشكل (11)

- **نتائج اختبار student T للعينات المستقلة:**

جدول رقم (10) يبين نتائج الاختبار للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين ومجموعة المعالجة بالاينالابريل في عينة البحث، وذلك وفقاً للمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	قبل المعالجة	0.042	98	4.10	0.966	لا توجد فروق دالة
	بعد المعالجة	-0.034	98	-1.70	0.973	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المرحلة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المعالجة بالدوكسيسيكلين ومجموعة المعالجة بالاينالابريل، في كل من المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، بعد المعالجة) في عينة البحث.

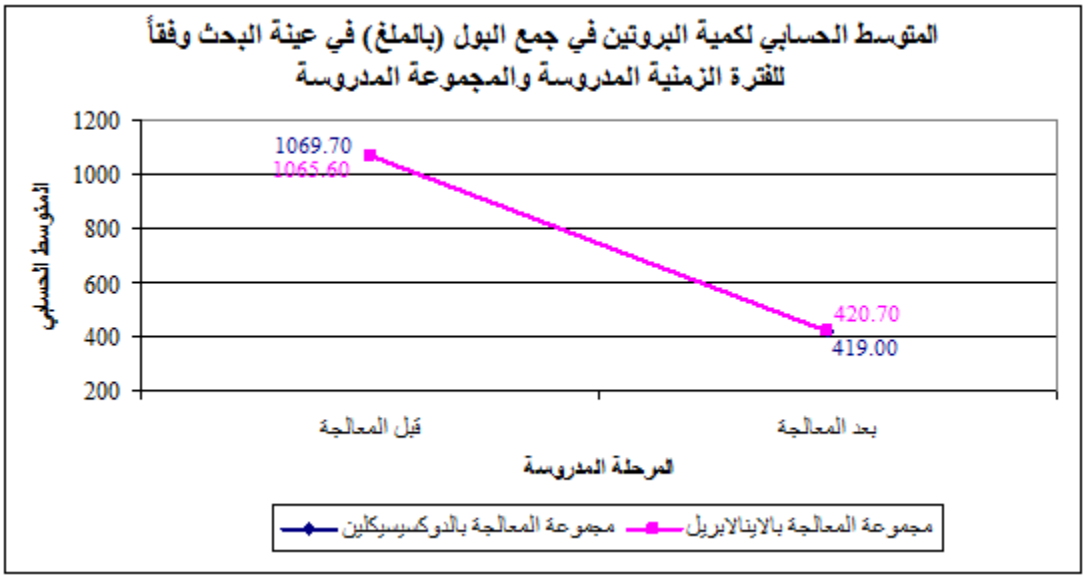
- **دراسة تأثير المرحلة المدروسة على كمية البروتين في جمع البول في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:**

- تم إجراء اختبار student T للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، بعد المعالجة)، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (11) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لكمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة والمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	المرحلة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	قبل المعالجة	50	1069.70	535.42	470	3500
		بعد المعالجة	50	419.00	260.79	100	1500
	مجموعة المعالجة بالاينالابريل	قبل المعالجة	50	1065.60	431.73	400	2230
		بعد المعالجة	50	420.70	241.97	100	1120



الشكل(12)

- **نتائج اختبار student T للعينات المترابطة:**

جدول رقم (12) يبين نتائج الاختبار للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين المرحلتين المدروستين، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المقارنة في قيم كمية البروتين بين الفترتين:	المجموعة المدروسة	الفرق بين المتوسطين	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
بعد المعالجة – قبل المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	-650.70	-15.238	49	0.000	**توجد فروق دالة**
	مجموعة المعالجة بالاينالابريل	-644.90	-22.870	49	0.000	**توجد فروق دالة**

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين المرحلتين المدروستين (قبل المعالجة، بعد المعالجة) مهما كانت المجموعة المدروسة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بعد المعالجة كانت أصغر منها قبل المعالجة، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة (مجموعة المعالجة بالدوكسيسيكلين، مجموعة المعالجة بالاينالابريل) في عينة البحث

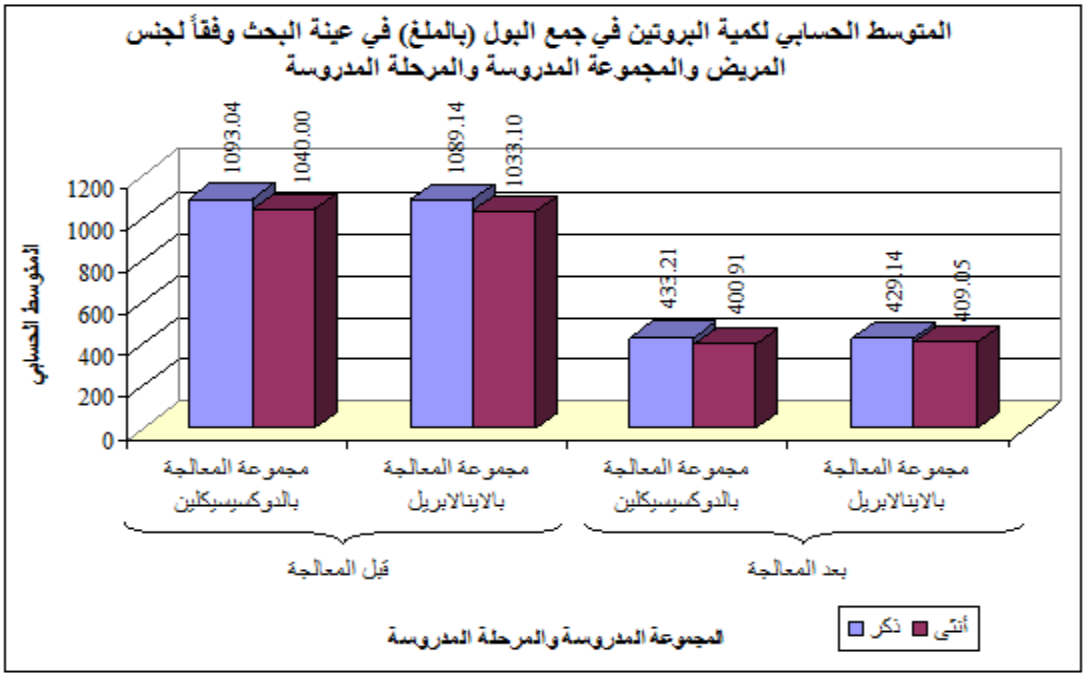
- **دراسة تأثير جنس المريض على كمية البروتين في جمع البول في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة:**

- تم إجراء اختبار student T للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (13) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لكمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض والمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة المدروسة	المجموعة المدروسة	جنس المريض	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	قبل المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	ذكر	28	1093.04	612.83	470	3500
			أنثى	22	1040.00	429.41	525	2000
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	ذكر	29	1089.14	421.29	500	2230
			أنثى	21	1033.10	454.15	400	2125
	بعد المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	ذكر	28	433.21	297.31	100	1500
			أنثى	22	400.91	210.80	100	850
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	ذكر	29	429.14	226.94	150	980
			أنثى	21	409.05	266.64	100	1120



الشكل (13)

- **نتائج اختبار student T للعينات المستقلة:**

جدول رقم (14) يبين نتائج الاختبار للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة المدروسة	المجموعة المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	قبل المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	0.345	48	53.04	153.93	0.732	لا توجد فروق دالة
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	0.449	48	56.04	124.72	0.655	لا توجد فروق دالة
	بعد المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	0.431	48	32.31	74.93	0.668	لا توجد فروق دالة
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	0.287	48	20.09	69.99	0.775	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت المرحلة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت المرحلة المدروسة في عينة البحث.

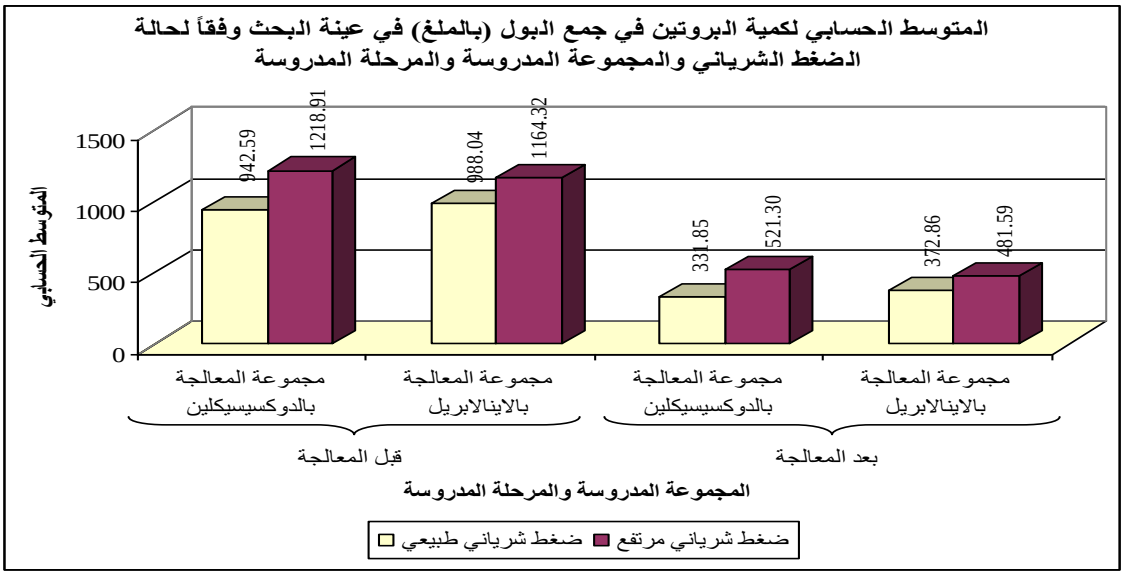
- **دراسة تأثير حالة الضغط الشرياني على كمية البروتين في جمع البول في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة:**

- تم إجراء اختبار student T للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المرضى ذوي الضغط الشرياني الطبيعي ومجموعة المرضى ذوي الضغط الشرياني المرتفع في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (15) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لكمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً لحالة الضغط الشرياني والمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة المدروسة	المجموعة المدروسة	حالة الضغط الشرياني	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	قبل المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	ضغط شرياني طبيعي	27	942.59	622.07	470	3500
			ضغط شرياني مرتفع	23	1218.91	371.57	520	2150
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	ضغط شرياني طبيعي	28	988.04	410.10	500	2050
			ضغط شرياني مرتفع	22	1164.32	447.71	400	2230
	بعد المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	ضغط شرياني طبيعي	27	331.85	279.16	100	1500
			ضغط شرياني مرتفع	23	521.30	197.79	180	1000
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	ضغط شرياني طبيعي	28	372.86	225.53	100	920
			ضغط شرياني مرتفع	22	481.59	253.53	100	1120



الشكل (14)

- **نتائج اختبار student T للعينات المستقلة:**

جدول رقم (16) يبين نتائج الاختبار للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المرضى ذوي الضغط الشرياني الطبيعي ومجموعة المرضى ذوي الضغط الشرياني المرتفع في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة المدروسة	المجموعة المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	قبل المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	-1.864	48	-276.32	148.23	0.068	لا توجد فروق دالة
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	-1.449	48	-176.28	121.64	0.154	لا توجد فروق دالة
	بعد المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	-2.723	48	-189.45	69.59	0.009	**توجد فروق دالة**
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	-1.602	48	-108.73	67.86	0.116	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 بعد المعالجة في مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بعد المعالجة بين مجموعة المرضى ذوي الضغط الشرياني الطبيعي ومجموعة المرضى ذوي الضغط الشرياني المرتفع في مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين من عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين سالبة نستنتج أن قيم كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بعد المعالجة في مجموعة المرضى ذوي الضغط الشرياني الطبيعي كانت أصغر منها في مجموعة المرضى ذوي الضغط الشرياني المرتفع في مجموعة المعالجة بالدوكسيسيكلين من عينة البحث.أما قبل المعالجة مهما كانت المجموعة المدروسة وبعد المعالجة في مجموعة المعالجة بالاينالابريل فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المرضى ذوي الضغط الشرياني الطبيعي ومجموعة المرضى ذوي الضغط الشرياني المرتفع، وذلك في مجموعة المعالجة بالاينالابريل من عينة البحث.

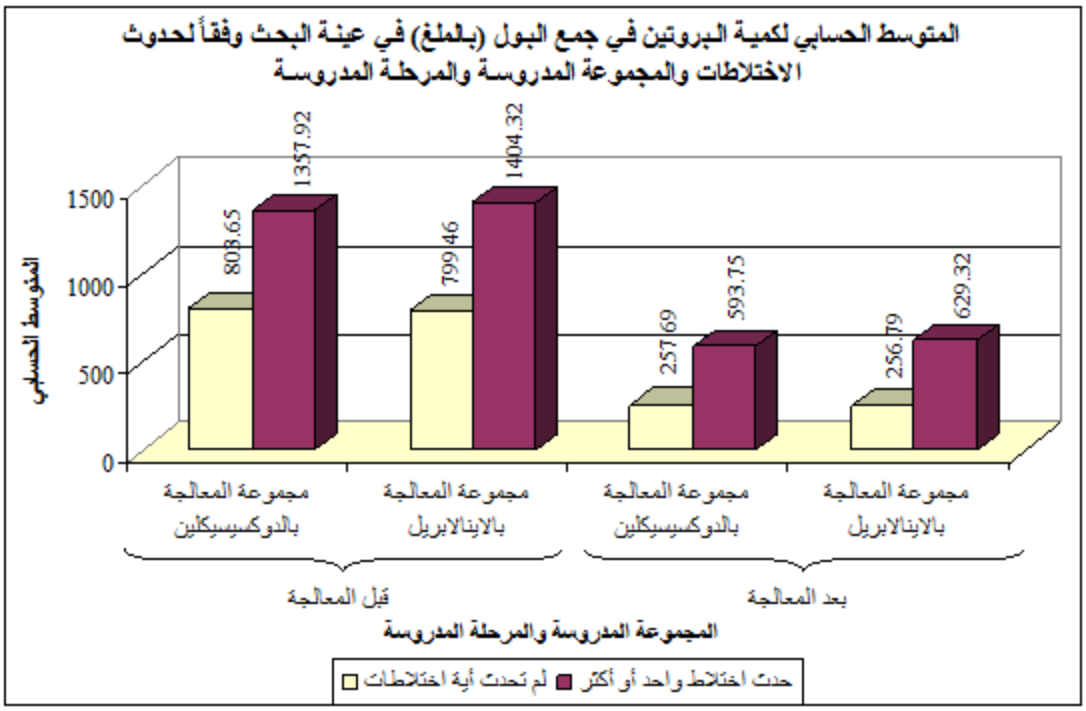
➢ **دراسة تأثير وجود الاختلاطات على كمية البروتين في جمع البول في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة:**

- تم إجراء اختبار student T للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المرضى الذين لا توجد لديهم أية اختلاطات ومجموعة المرضى الذين لديهم اختلاطات في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (17) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لكمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً لوجود الاختلاطات والمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة المدروسة	المجموعة المدروسة	وجود الاختلاطات	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	قبل المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	لاتوجد أية اختلاطات	26	803.65	351.10	68.86	470	2000
			وجود اختلاطات	24	1357.92	556.83	113.66	740	3500
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	لا توجد أية اختلاطات	28	799.46	212.31	40.12	400	1300
			وجود اختلاطات	22	1404.32	402.89	85.90	900	2230
	بعد المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	لا توجد أية اختلاطات	26	257.69	132.55	26.00	100	600
			وجود اختلاطات	24	593.75	254.01	51.85	290	1500
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	لا توجد أية اختلاطات	28	256.79	104.39	19.73	100	520
			وجود اختلاطات	22	629.32	202.94	43.27	400	1120



الشكل (15)

- **نتائج اختبار student T للعينات المستقلة:**

جدول رقم (18) يبين نتائج الاختبار للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المرضى الذين لا توجد لديهم أية اختلاطات ومجموعة المرضى الذين لديهم اختلاطات وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس	المرحلة المدروسة	المجموعة المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	قبل المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	-4.245	48	-554.26	130.57	0.000	**توجد فروق دالة**
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	-6.839	48	-604.85	88.44	0.000	**توجد فروق دالة**
	بعد المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	-5.931	48	-336.06	56.66	0.000	**توجد فروق دالة**
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	-8.414	48	-372.53	44.27	0.000	**توجد فروق دالة**

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت المرحلة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المرضى الذين لا توجد لديهم أية اختلاطات ومجموعة المرضى الذين لديهم اختلاطات مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت المرحلة المدروسة في عينة البحث وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في مجموعة المرضى الذين لا توجد لديهم أية اختلاطات كانت أصغر منها في مجموعة المرضى الذين لديهم اختلاطات، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت المرحلة المدروسة في عينة البحث.

دراسة العلاقة بين قيم مدة الإصابة بداء السكري وقيم كمية البروتين في جمع البول في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة:

- تم حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم مدة الإصابة بداء السكري (بالسنوات) وقيم كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة كما يلي:

- **نتائج حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون:**

جدول رقم (19) يبين نتائج حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم مدة الإصابة بداء السكري (بالسنوات) وقيم كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة.

المتغير الثاني	المرحلة المدروسة	المجموعة المدروسة	المتغير الأول = مدة الإصابة بداء السكري (بالسنوات)			دلالة وجود العلاقة	جهة العلاقة
			قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى	قيمة مستوى الدلالة		
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	قبل المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	0.353	50	0.012	**توجد علاقة دالة**	طردية
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	0.605	50	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية
		عينة البحث كاملةً	0.467	100	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية
	بعد المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	0.368	50	0.009	**توجد علاقة دالة**	طردية
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	0.612	50	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية
		عينة البحث كاملةً	0.493	100	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت المرحلة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين قيم مدة الإصابة بداء السكري (بالسنوات) وقيم كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)، وبما أن الإشارة الجبرية لمعاملات الارتباط الموافقة موجبة نستنتج أن كلاً من العلاقات الموافقة كانت طردية (ارتفاع قيم مدة الإصابة بداء السكري يوافقه ارتفاع في قيم كمية البروتين في جمع البول).

- **دراسة العلاقة بين قيم تركيز الكرياتينين وقيم كمية البروتين في جمع البول في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة:**

- تم حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم تركيز الكرياتينين (بالملغ) وقيم كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة كما يلي:

- **نتائج حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون:**

جدول رقم (20) يبين نتائج حساب قيم معاملات الارتباط بيرسون لدراسة طبيعة العلاقة بين قيم تركيز الكرياتينين (بالملغ) وقيم كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والمرحلة المدروسة.

المتغير الثاني	المرحلة المدروسة	المجموعة المدروسة	المتغير الأول = تركيز الكرياتينين (بالملغ)			دلالة وجود العلاقة	جهة العلاقة
			قيمة معامل الارتباط	عدد المرضى	قيمة مستوى الدلالة		
كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	قبل المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	0.395	50	0.005	**توجد علاقة دالة**	طردية
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	0.747	50	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية
		عينة البحث كاملةً	0.548	100	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية
	بعد المعالجة	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	0.539	50	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية
		مجموعة المعالجة بالاينالابريل	0.761	50	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية
		عينة البحث كاملةً	0.645	100	0.000	**توجد علاقة دالة**	طردية

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت المرحلة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين قيم تركيز الكرياتينين (بالملغ) وقيم كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) مهما كانت المجموعة المدروسة ومهما كانت المرحلة المدروسة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية لمعاملات الارتباط الموافقة موجبة نستنتج أن كلاً من العلاقات الموافقة كانت طردية (ارتفاع تركيز الكرياتينين يوافقه ارتفاع في كمية البروتين في جمع البول).

4 – دراسة مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول:

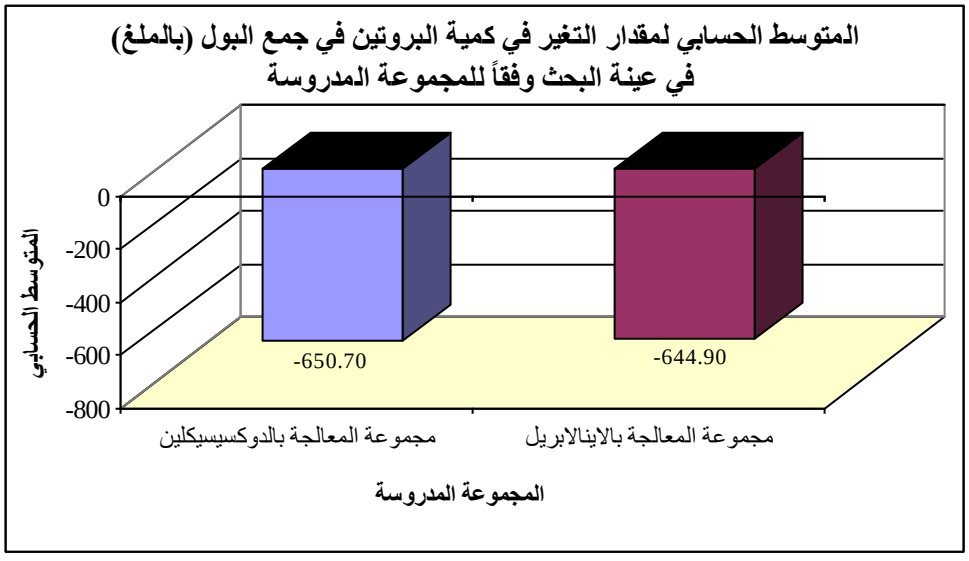
- **دراسة تأثير المجموعة المدروسة على مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة:**

- تم إجراء اختبار student T للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين ومجموعة المعالجة بالاينالابريل في عينة البحث كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (21) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	50	-650.70	301.96	42.70	-2000	-300
	مجموعة المعالجة بالاينالابريل	50	-644.90	199.40	28.20	-1250	-300



الشكل (16)

- **نتائج اختبار student T للعينات المستقلة:**

جدول رقم(22) يبين نتائج الاختبار للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين ومجموعة المعالجة بالاينالابريل في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	-0.113	98	-5.80	51.17	0.910	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المرحلة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة المعالجة بالدوكسيسيكلين ومجموعة المعالجة بالاينالابريل في عينة البحث.

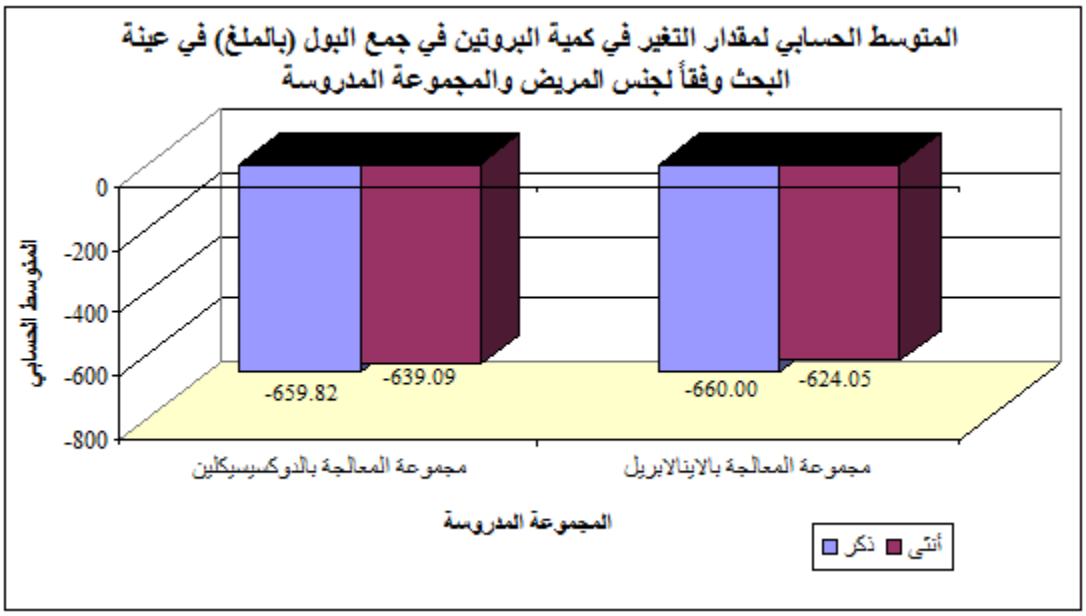
- **دراسة تأثير جنس المريض على مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة:**

- تم إجراء اختبار student T للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

جدول رقم (23) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) في عينة البحث وفقاً لجنس المريض والمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	جنس المريض	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	ذكر	28	-659.82	335.16	63.34	-2000	-300
		أنثى	22	-639.09	260.90	55.62	-1500	-345
	مجموعة المعالجة بالاينالابريل	ذكر	29	-660.00	204.06	37.89	-1250	-350
		أنثى	21	-624.05	195.77	42.72	-1050	-300



الشكل (17)

- **نتائج اختبار student T للعينات المستقلة:**

جدول رقم (24) يبين نتائج الاختبار للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ)	مجموعة المعالجة بالدوكسي سيكلين	-0.239	48	-20.73	86.87	0.812	لا توجد فروق دالة
	مجموعة المعالجة بالاينالابريل	-0.625	48	-35.95	57.49	0.535	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في كمية البروتين في جمع البول (بالملغ) بين مجموعة الذكور ومجموعة الإناث، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة في عينة البحث.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

Evaluation of role of doxycycline (a matrix metalloproteinase inhibitor) on renal functions in patients of diabetic nephropathy.

Department of Medicine, Division of Nephrology, Pt. B.D. Sharma University of Health Sciences, Rohtak, Haryana, India(37).

في هذه الدراسة تم اختيار 40 مريضاً لديهم داء سكري مع اعتلال كلية سكري وجميع المرضى كانوا يستخدمون حاصرات أو مثبطات الخميرة منذ أكثر من شهرين ولديهم بيلة بروتينية .

تم تقسيم المرضى الى مجموعتين : المجموعة الاولى 20مريضاً استمروا على نفس الجرعة من حاصرات أو مثبطات الخميرة ، البيلة البروتينية كانت لديهم1,7 3,44± غ

المجموعة الثانية20 مريضاً تم إضافة دوكسي سيكلين بجرعة 100 مغ يوميا وكانت لديهم البيلة البروتينية 5,12±2,17 غ

وتمت مراقبة وظائف الكلية والبيلة البروتينية خلال 3 أشهروكانت النتائج على الشكل التالي :

كانت قيم الكرياتينين ضمن الطبيعي في المجموعتين ،أما قيم البيلة البروتينية في المجموعة الأولى فأصبحت 3±1,5 غ ، أما المجموعة الثانية 2,11±1,22 غ مما يؤكد فعالية الدوكسي سيكلين في إنقاص البيلة البروتينية .

أما بعد 6 أشهر فلم يلاحظ أي فرق في إنقاص البيلة البروتينية بين المجموعتين .

Doxycycline: A Pilot Study to Reduce Diabetic Proteinuria

Division of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences and Health Services, Isfahan, Iran;

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Saint Louis University Health Sciences Center, Saint Louis, Mo., USA(38)

في هذه الدراسة تم اختيار 35 مريض لديهم اعتلال كلية سكري وبيلة بروتينية أكثر من 300مغ ،جميع المرضى يتلقون حاصر أو مثبط الخميرة لمدة تزيد عن شهرين، تم وضع جميع المرضى على دوكسي سيكلين بجرعة 100 مع يوميا وبعد شهرين تمت اعادة التقييم مع مراقبة وظائف الكلى وكانت النتائج على الشكل التالي :

المتوسط الحسابي للبيلة البروتينية قبل إضافة الدوكسي سيكلين 888+419 مغ في جمع 24ساعة.

بعد شهرين أصبحت النتائج 648 + 386مغ ، بعدها تم إيقاف الدوكسي سيكلين لمد ة4 أشهر فكانت النتيجة نكس البيلة البروتينية لتصبح 1000+422 مغ.

المناقشة:

بناءً على ما سلف نستنتج ما يلي :

لا توجد فروق ذات دلالة احصائية بين الاينالابريل والدوكسي سيكلين من حيث التأثير على البيلة البروتينية عند المرضى السكريين من النمط الثاني مما يثبت أنّ الأخير ليس أقل فعالية من الاينالابريل .

لاتوجد أية فوارق بين الجنسين من حيث الاستجابة للدوكسي سيكلين ، بينما يوجد اختلاف في نسبة انتشار البيلة البروتينية بين الجنسين حيث تكون أعلى عند الذكور.

تختلف استجابة البيلة البروتينية للدوكسي سيكلين لدى المرضى حسب طبيعة الضغط الشرياني ، حيث تنخفض نسبة الاستجابة عند المرضى المصابين بارتفاع ضغط شرياني ، وهذا لا يحدث عند استخدام الاينالابريل عند هذه الزمرة من المرضى وقد يعود ذلك إلى التوسع المفيد الحاصل في الشرين الصادر.

تكون الاستجابة لدى المرضى الذين لديهم اختلاطات للداء السكري أقل من المرضى الذين لا تتواجد لديهم اختلاطات ، و كلما ازدادت مدة الإصابة بالسكري كلما انخفضت نسبة الاستجابة للدوكسي سيكلين ، وهذا قد يفسر بشدة الأذيات التليفية غير القابلة للعكس .

كلما ازداد درجة القصور الكلوي انخفضت نسبة الاستجابة للدوكسي سيكلين ، وقد يكون ذلك نتيجة لحدوث آفات تليفية يصعب عكسها بالعلاج إلا أننا لانستطيع الحكم نهائياً على ذلك لأنّ العلاج بالدوكسي سيكلين جرّب فقط على المدى القريب(ستة أشهر)،وقد تتغير النتيجة في حال إعطاء هذا الدواء لمدة أطول من ذلك .

التوصيات:

إتماماً لهذه الدراسة نوصي بما يلي:

1- تقييم استخدام الدوكسي سيكلين في إنقاص البيلة البروتينية عند المرضى السكريين من حيث تحديد المدة اللازمة للعلاج ، وتحديد إن كان من الممكن إيقافه أو الاستمرار به كما هو الحال عند استعمال حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين أو مثبطات الخميرة.

2- دراسة إمكانية استخدام الدوكسي سيكلين في أنماط أخرى من التهابات الكبب والكلية غير السكرية وخصوصا ذوي الأهلة أو الأنماط التي تكثر فيها الإصابة التليفية .

3- دراسة إمكانية استخدامه في حالات البيلة البروتينية المعنّدة على العلاجات.

4- دراسة إمكانية استخدام الدوكسي سيكلين بالتشارك مع مثبطات الخميرة أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ، لمعرفة إن كان هناك تأثير تآزري .

المراجع:

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J: Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 2001; 414:782-787
2. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. Arch Intern Med 2011; 171:412.
3. Ritz, E. and Stefanski, ADiabetic nephropathy in type II diabetes. American Journal of Kidney Diseases1996، 27;169:194.
4. Geoffery Boner , Marke Cooper.epidemology of DN, Management of diabetic nephropathy 2003- 45
5. ADA,American diabetes Association,clinical practice recommondation2001,diabetes care(2001)24(suppl 1):69-72
6. Gall M-A, Rossing P, Skøtt P, et al: Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia 1991; 34:655-661
7. Rossing P, Hougaard P, Parving HH: Progression of microalbuminuria in type 1 diabetes: ten-year prospective observational study. Kidney Int 2005; 68:1446-1450
8. Rossing P: The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. Diabetologia 2005; 48:1439-1444
9. Mauer SM: Structural-functional correlations of diabetic nephropathy. Kidney Int 1994; 45:612-622
10. Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med 1997; 157:1413-1418.
11. Kofoed-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Kreiner S, et al: Declining incidence of persistent proteinuria in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark. Diabetes 1987; 36:205-209
12. Mathiesen ER, Rønn B, Jensen T, et al: Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. Diabetes 1990; 39:245-249
13. Borch-Johnsen K: The prognosis of insulin-dependent diabetes mellitus. An epidemiological approach. Dan Med Bull 1989; 39:336-349
14. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, et al: Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. Kidney Int 2004; 66:1596-1605

15. Walmsley RS, David DB, Allan RN, Kirkby GR: Bilateral endogenous Escherichia coli endophthalmitis: a devastating complication in an insulin-dependent diabetic. Postgrad Med J 1996; 72:361-363
16. Faronato PP, Maioli M, Tonolo G, et al: Clustering of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM. Diabetologia 1997; 40:816-823.
17. Elving LD, Wetzels JFM, de Nobel E, Berden JHM: Erythrocyte sodium-lithium countertransport is not different in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy. Diabetologia 1991; 34:126-128.
18. Stephenson J, Fuller JH, Viberti GC, Sjolie A-K, The EURODIAB IDDM Complications Study Group : Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM. Diabetologia 1995; 38:599-603
19. Ahmed SB, Hovind P, Parving HH, et al. Oral contraceptives, angiotensin-dependent renal vasoconstriction, and risk of diabetic nephropathy. Diabetes Care 2005; 28:1988
20. Christensen, P. K., Hansen, H. P., and Parving, H. H. Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. Kidney International(1997). 52, 1369-1374.
21. Remuzzi, G., Schieppati, A., and Ruggenenti, P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine(2002). 346, 1145-1151
22. Skott, P.. Lithium clearance in the evaluation of segmental renal tubular reabsorption of sodium and water in diabetes mellitus. Danish Medical Bulletin(1993) 41, 23-37.
23. Woods, L. L., Mizelle, H. L., and Hall, J. G.. Control of renal hemody-namics in hyperglycemia. American Journal of Physiology(1987) 252, F65-F73
24. DeFronzo, R. A. The effect of insulin on renal sodium metabolism. Diabetologia (1981). 21, 165-171
25. Nishiyama, A., Seth, D. M., and Navar, L. G. Renal interstitial fluid angiotensin I and angiotensin II concentrations during local angiotensin-converting enzyme inhibition. Journal of the American Society of Nephrology(2002). 13, 2207-2212.
26. Wang, T. T., Wu, X. H., Zhang, S. L., and Chan, J. S.. Effect of glucose on the expression of the angiotensinogen gene in opossum kidney cells. Kidney International(1998) 53, 312-319.
27. Steffes, M. W., Schmidt, D., McCrery, R., and Basgen, J. M. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. Kidney International(2001). 59, 2104-2113
28. K Twoo, Y K Lau singapore med J 2001 vol42(8):385-389

29. Arici, M., Chana, R., Lewington, A., Brown, J., and Brunskill, N. J. Stimulation of proximal tubular cell apoptosis by albumin-bound fatty acids mediated by peroxisome proliferator activated receptor-gamma. Journal of the American Society of Nephrology. (2003) 14, 17-27.
30. BAHAR BASTANI, M.D Division of Nephrology ، Department of internal medicine saint louis university school of medicine,A pilot study to reduce diabetic proteinuriaAMJ,2007;27:269-273
31. Iwasaki H, Inoue H, Mitsuke Y, Badran A, Ikegaya S, Ueda T: Doxycycline induces apoptosis by way of caspase-3 activation with inhibition of matrix metalloproteinase in human T-lymphoblastic leukemia CCRF- CEM cells. J Lab Clin Med 2002;140:382–386.
32. JOSEPHINE M. FORBES, MARK E. COOPER, MATTHEW D. OLDFIELD, andMERLIN C. THOMAS، ROLE ofAGE in diabetic nephropathy Amj Soc Nephrol 14: S254–S258, 2003
33. Eberhard Ritz,Gunter Wolf .Pathogensis clinical manifestation and natural history of diabetic nephropathy comprehensive clinical nephrology4edition2010;366-372
34. Fioretto P, Steffes MW, Brown DM, Mauer SM. An overview of renal pathology in insulin-dependent diabetes mellitus in relationship to altered glomerular hemodynamics. Am J Kidney Dis 1992; 20:549.
35. Adler S. Diabetic nephropathy: Linking histology, cell biology, and genetics. Kidney Int 2004; 66:2095
36. LiLi Tong,Sharon Alder Preventin and Treatment of Diabetic Nephropathy comprehensive clinical nephrology4edition2010;377-382
37. Aggarwal HK, Jain D, Talapatra P, Yadav RK, Gupta T, Kathuria KL. Department of Medicine, Division of Nephrology Pub med 2010;32(8):941-6.
38. Afsoon Emami Nainia, Ali Amini Harandia, Javad Moghtaderia, Bahar Bastanib, Ali Amirana.doxycycline reduce diabetic proteinuria Am J Nephrol 2007;27:269-273 (DOI: 10.1159/000101726)