



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان کرمان
دانشکده پزشکی مهندس افضلی پور

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای فوق تخصصی غدد و متابولیسم

عنوان:

بررسی ارتباط سیستم رنین آنژیوتانسین آلدوسترون در تبدیل موارد **IFG (impaired**
fasting glucose) قندخون ناشتا مختل به دیابت در بیماران شرکت کننده در مطالعه
KERCADRS کرمان

استاد راهنما:

دکتر مژگان سنجری

پژوهش و نگارش:

محبوبه اسدی زرنندی

سال تحصیلی (بهمن ماه ۱۴۰۰)



**Kerman University of Medical Sciences
And Health Systems**

Thesis

To receive a doctorate in endocrinology and metabolism

Title:

Evaluation of the relationship between renin system, angiotensin aldosterone and conversion of impaired fasting glucose (IFG) in diabetic patients participating in KERCADRS study in Kerman

Supervisor:

Dr. Mojgan Sanjari

Research and writing:

Mahboubeh Asadi Zarandi

Academic year (February 2022)

فهرست مندرجات

و.....	چکیده فارسی
ح.....	چکیده انگلیسی
۱.....	فصل اول:
۱.....	مقدمه و اهداف
۲.....	۱-۱ مقدمه
۲.....	۱-۲ بیان مساله و اهمیت موضوع
۵.....	۱-۳ اهداف پژوهش
۵.....	۱-۳-۱ هدف اصلی پژوهش
۵.....	۱-۳-۲ اهداف جزئی پژوهش
۶.....	۱-۳-۳ هدف کاربردی پژوهش
۶.....	۱-۴ اسئالات پژوهش
۷.....	۱-۵ تعریف واژگان
۸.....	فصل دوم:
۸.....	مروری بر مطالعات انجام شده
۹.....	۲-۱ مقدمه
۹.....	۲-۲ مبانی نظری پژوهش
۹.....	۲-۲-۱ سیستم رنین-آنژیوتانسین
۱۱.....	۲-۲-۲ آلدوسترون
۱۳.....	۲-۲-۵ علائم اختلال قند ناشتا
۱۳.....	۲-۲-۶ پیش دیابت
۱۴.....	۲-۳ مرور متون
۱۴.....	۲-۳-۱ مطالعات داخلی
۱۵.....	۲-۳-۲ مطالعات خارجی
۱۸.....	فصل سوم:
۱۸.....	مواد و روش ها
۱۹.....	۳-۱ مقدمه
۱۹.....	۳-۲ نوع مطالعه
۱۹.....	۳-۳ جامعه مورد مطالعه
۱۹.....	۳-۴ روش نمونه گیری
۲۰.....	۳-۵ حجم نمونه
۲۰.....	۳-۶ روش اجرای پژوهش
۲۳.....	۳-۷ مشخصات ابزار جمع آوری داده ها

۲۳.....	۳-۸ روش تحلیل داده‌ها.....
۲۳.....	۳-۹ ملاحظات اخلاقی.....
۲۳.....	۳-۱۰ محدودیت‌های پژوهش.....
۲۴.....	فصل چهارم:.....
۲۴.....	نتایج.....
۳۸.....	فصل پنجم.....
۳۸.....	بحث و نتیجه‌گیری.....
۴۲.....	منابع و مآخذ.....

فهرست جداول

- جدول ۴-۱: جدول مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه در فاز دو مطالعه کوهورت Kerkards (۱۷۹ نفر)..... ۲۵
- جدول ۴-۲: جدول مشخصات دموگرافیک افراد مورد مطالعه در فاز سه مطالعه کوهورت Kerkards (۱۷۹ نفر)..... ۲۸
- جدول شماره ۳-۴-مقایسه فاکتورهای پیش‌گویی کننده در فاز دو طرح Kercadr در ۳ گروه..... ۲۹
- جدول ۴-۴-مقایسه فاکتورهای پیش‌گویی کننده در فاز سه طرح Kercadr در ۳ گروه..... ۳۰
- جدول ۴-۵-ارتباط بین متغیرهای پیش‌گویی کننده در بروز دیابت..... ۳۱
- جدول ۴-۶-همبستگی بین فاکتورهای پیش‌گویی کننده در سه گروه..... ۳۳
- جدول ۴-۷: مشخصات آنترپومتریک افراد مورد مطالعه در فاز دو مطالعه کوهورت Kerkards (۱۷۹ نفر)..... ۳۴
- جدول ۴-۸-مقایسه فراوانی رخداد دیابت بر اساس دور کمر و BMI..... ۳۵
- جدول ۴-۹-مقایسه فراوانی رخداد دیابت در گروه با سندروم متابولیک و بدون سندروم متابولیک..... ۳۶
- جدول ۴-۱۰-تاثیر متغیرها در دو گروه با و بدون سندروم متابولیک..... ۳۷

چکیده فارسی

مقدمه: پیش‌دیابت به شرایطی اطلاق می‌شود که در آن فرد حتی بدون علامت بالینی در خطر ابتلا و پیشرفت به سمت دیابت و عوارض ناشی از آن می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهد که آلدوسترون و رنین باعث مختل شدن متابولیسم گلوکز و افزایش بروز دیابت می‌شوند.

متد: جامعه آماری این پژوهش تمامی افراد ۱۵ تا ۷۵ سال ساکن شهر کرمان شرکت کننده در طرح KERCARDS کرمان می‌باشد. با استفاده از نمونه‌های فاز دوم طرح KERCADR کرمان ۱۸۰ بیمار که مبتلا به IFG بودند را انتخاب کرده و بعد از ۵ سال پیگیری در فاز سوم مطالعه به سه گروه پره دیابتیک، دیابتیک و قند خون ناشتای نرمال تقسیم شده و تاثیر سیستم رنین آنژیوتانسین آلدوسترون و گیرنده پرو رنین را در تبدیل موارد IFG به دیابت مورد ارزیابی قرار دادیم. نتایج ارتباط بین سطح سرمی رنین، آنژیوتانسین ۲، آلدوسترون و گیرنده پرو رنین در بروز دیابت معنی دار نبود. در گروه دیابتی ارتباط معنی داری بین سطح رنین، پرو رنین رسپتور و آلدوسترون وجود داشت که P-value آن به ترتیب برای رنین ۰/۰۵، برای پرو رنین رسپتور ۰/۰۳ و برای آلدوسترون ۰/۰۴ بود. ارتباط بین آنژیوتانسین ۲ و BMI نیز به صورت لب مرزی معنی دار بود. از طرفی یک واحد افزایش گیرنده پرو رنین سبب افزایش ۸ درصدی بروز دیابت می‌شود ولی این ارتباط معنی دار نمی‌باشد.

بحث: در بیمارانی که در بیمارانی که شواهد سندروم متابولیک را ندارند سطح رنین، آلدوسترون، آنژیوتانسین II، و گیرنده پرو رنین پیش‌گویی کننده پیشرفت دیابت نمی‌باشد.

کلمات کلیدی: رنین، آلدوسترون، آنژیوتانسین II، گیرنده پرو رنین، پیش‌دیابت، سندرم متابولیک

چکیده انگلیسی

Prediabetes is a defining state that even without overt clinical manifestation can be progress toward overt diabetes and coronic complication of diabetes.

Previous research suggested that activation of renin angiotensin aldosterone system may be imperde glucose metabolism promote incidence of diabetes .

Method:we examined 180 people with age between 15-75 years old in Kerman that participated in KERCADR that had been IFG in phase 2 , and through 5 years following in phase 3, divided into 3 categories DM and Perdiabete and normal Bs and we evaluated the role of renin angiotensin aldosterone and prorenin receptor in progression IFG to DM.

Result: w association between serum level of renin angiotensin aldosterone and prorenin receptor and Progression of DM were not sinnificant.

In diabetic group a significant association between renin aldosterone and prorenin receptor level with p-value:0/05, 0/03 and 0:04 respectively had been occure.

furthermore borderline association between angiotensin and Diabetes were seen.

Conclusion: In people that haven't manifestation of metabolic syndrome serum level of renin angiotensin aldosterone and prorenin receptor could not predicted in incidence of diabetes.

Key words: renin angiotensin aldosterone and prorenin receptor, Prediabete, metabolic syndrome

منابع و مأخذ

1. Association AD. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S15–33.
2. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2011;108(3):3B-24B.
3. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414–31.
4. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diab Res Clin Pract*. 2021.
5. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279–90.
6. Prevention C for DC and. National diabetes Statistics report. 2017.
7. Najafipour H, Sanjari M, Shokoohi M, Haghdoost A, Afshari M, Shadkam M, et al. Epidemiology of diabetes mellitus, pre-diabetes, undiagnosed and uncontrolled diabetes and its predictors in general population aged 15 to 75 years: A community-based study (KERCADRS) in southeastern Iran; *J Diabetes*. 2015;7(5):613–21.
8. Najafipour H, Farjami M, Sanjari M, Amirzadeh R, Shadkam Farokhi M, Mirzazadeh A. Prevalence and Incidence Rate of Diabetes, Pre-diabetes, Uncontrolled Diabetes, and Their Predictors in the Adult Population in Southeastern Iran: Findings From KERCADR Study. *National Library of Medicine*. 2021;(9):611-652.
9. Callaghan BC, Gao L, Li Y, Zhou X, Reynolds E, Banerjee M, et al. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(4):397–405.
10. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2016;33(12):1615–24.
11. Lim S, Meigs JB. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):1820–6.
12. DeJesus RS, Breitkopf CR, Rutten LJ, Jacobson DJ, Wilson PM, Sauver JS. Incidence rate of prediabetes progression to diabetes: modeling an optimum target group for intervention. *Popul Health Manag*. 2017;20(3):216–23.
13. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes-present and future perspectives. *Clin diabetes Endocrinol*. 2019;5(1):1–5.
14. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355.
15. Nichols GA, Hillier TA, Brown JB. Progression from newly acquired impaired

- fasting glucose to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):228–33.
16. Ohki K, Wakui H, Kishio N, Azushima K, Uneda K, Haku S, et al. Angiotensin II type 1 receptor-associated protein inhibits angiotensin II-induced insulin resistance with suppression of oxidative stress in skeletal muscle tissue. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–12.
 17. Yee AH, Burns JD, Wijedicks EFM. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin*. 2010;21(2):339–52.
 18. Hosseini MS, Ehsani AH, Tousi S, Mahmoud RR. Skin and diabetes. *Iran J Dermatology*. 2005;8(5):394–407.
 19. Haznedaroğlu IC, Tuncer S, Gürsoy M. A local renin-angiotensin system in the bone marrow. *Med Hypotheses*. 1996;46(6):507–10.
 20. Durik M, Sevá Pessôa B, Roks AJM. The renin–angiotensin system, bone marrow and progenitor cells. *Clin Sci*. 2012;123(4):205–23.
 21. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ*. 2002;
 22. Scott JH, Menouar MA, Dunn RJ. *Physiology, aldosterone*. 2017;
 23. Besser GM. *Book Review: Aldosterone*. SAGE Publications; 1972.

 24. Liu L, Zhou C, Du H, Zhang K, Huang D, Wu J, et al. The prevalences of impaired fasting glucose and diabetes mellitus in working age men of North China: Anshan Worker Health Survey. *Sci Rep*. 2014;4(1):1–6.
 25. Sasaki N, Ozono R, Higashi Y, Maeda R, Kihara Y. Association of insulin resistance, plasma glucose level, and serum insulin level with hypertension in a population with different stages of impaired glucose metabolism. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e015546.
 26. Galleri L, Sebastiani G, Vendrame F, Grieco FA, Spagnuolo I, Dotta F. Viral infections and diabetes. *Diabetes*. 2013;252–71.

 27. Aw TC, Lim WR, Mattar N, Teo WL, Phua SK, Tan SP. What constitutes impaired fasting glucose (IFG) levels? *Pathology*. 2009;41:68.
 28. Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Fonseca V, et al. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia—when do the risks of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2008;14(7):933–46.
 29. Joseph JJ, Echouffo Tcheugui JB, Effoe VS, Hsueh WA, Allison MA, Golden SH. Renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and incident type 2 diabetes mellitus: MESA. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009890.
 30. Gokulakrishnan K, Maheswari K, Mahalakshmi MM, Kalaiyarasi G, Bhavadharini B, Pandey GK, et al. Association of soluble (Pro) renin receptor with gestational diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2015;21(1):7–13.
 31. Yang Y, Wei R, Xing Y, Tang L, Zheng X, Wang Z, et al. A meta-analysis of the effect of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers on blood pressure, glycemia and the HOMA-IR index in non-diabetic patients. *Metabolism*.

2013;62(12):1858–66.

32. Perlstein TS, Henry RR, Mather KJ, Rickels MR, Abate NI, Grundy SM, et al. Effect of angiotensin receptor blockade on insulin sensitivity and endothelial function in abdominally obese hypertensive patients with impaired fasting glucose. *Clin Sci*. 2012;122(4):193–202.

33. Kazi Rafiq HH, Nakano D, Ichihara A, Nishiyama A. Possible involvement of the (pro) renin receptor-dependent system in the development of insulin resistance. *Front Biosci*. 2011;3:1478–85.

34. Ichihara A, Kinouchi K. Current knowledge of (pro) renin receptor as an accessory protein of vacuolar H⁺-ATPase. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2011;12(4):638–40.

35. Gratze P, Boschmann M, Dechend R, Qadri F, Malchow J, Graeske S, et al. Energy metabolism in human renin-gene transgenic rats: does renin contribute to obesity? *Hypertension*. 2009;53(3):516–23.

36. Bosch J, Yusuf S, Gerstein H. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2007;356(5):523–4.

37. Group NS. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1477–90.

38. Najafipour H, Mirzazadeh A, Shadkam M, Afshari M, Moazenzadeh M, Nasri HM, et al. Coronary Artery Disease Risk Factors in an Urban and Peri-urban Setting, Kerman, Southeastern Iran (KERCADR Study): Methodology and Preliminary Report. *Iranian J Publ Health*. 2012;41(9):86–92.

39. La Sala L, Tagliabue E, Vieira E, Pontiroli A, Folli F. High plasma renin activity associates with obesity-related diabetes and arterial hypertension, and predicts persistent hypertension after bariatric surgery. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(118).



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان

دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

نمره نهایی دفاع از پایان نامه

پایان نامه تحصیلی دکتر محبوبه اسدی زرنندی

بررسی ارتباط سیستم رنین آنژیوتانسین آلدوسترون در تبدیل موارد IFG (impaired fasting glucose) قندخون ناشناخته به دیابت در بیماران شرکت کننده در مطالعه KERCADRS

جهت دریافت درجه دکترای فوق تخصصی غدد و متابولیسم بالغین

در تاریخ 1400/11/12 با حضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داوران دفاع و با میانگین نمره 19/87 مورد تایید قرار گرفت.

سمت

استاد راهنما

استاد

دکتر مرگانه سنجری

مهر و امضای مسئول شورای پژوهشی بالینی

دانشگاه علوم پزشکی کرمان



مرکز آموزش درمانی تخصصی پور

صور تجلسه دفاع از پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه خانم/ آقای محمود میراوردی زرشوری دانشجوی دوره فوق تخصص دانشکده پزشکی

افضلی پور با عنوان

بررسی ارتباط بین میزان مصرف آلدوسترون در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ در
بستر بستن در سطح تهران ۴۴۴۱۸۵۸ تهران
 در ساعت ۱۱ روز ۱۳۹۷/۰۳/۰۳ تاریخ ۱۴ با حضور اعضای محترم هیئت داوران و نماینده شورای پژوهشی

بالیئی دانشکده پزشکی برگزار گردید.

سمت	نام و نام خانوادگی	نمره (از بیست)	مهر و امضاء
استاد(ان) راهنما	<u>زهرا نوری</u>	<u>۲۰</u>	
استاد(ان) مشاور			
عضو هیأت داوران	<u>دکتر محمد...</u>	<u>۱۹</u>	
عضو هیأت داوران	<u>دکتر...</u>	<u>۱۸</u>	
عضو هیأت داوران (نماینده شورای پژوهشی بالینی)	<u>محمد...</u>	<u>۱۷</u>	

مهر مرکز آموزش درمانی تخصصی پور
 دکتر محمد حسین گدشی
 فوق تخصص جراح قلب و عروق
 تهران - پلاک ۱۳۹۸۲

پس از استماع مراحل اجرا و نتایج حاصله، پایان نامه با درجه عالی و نمره ۱۷، ۱۹ (از بیست) مورد تأیید قرار گرفت.

روال برگزاری جلسه دفاع از پایان نامه و صحت مدارک ارائه شده شامل خلاصه مقالات و مقالات استخراج شده از پایان نامه مورد تأیید

اینجانب دکتر گدشی محمد حسین نماینده شورای پژوهشی بالینی می باشد.

مهر و امضاء
 دکتر محمد حسین گدشی
 فوق تخصص جراح قلب و عروق
 تهران - پلاک ۱۳۹۸۲