

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

თამარ კახნიაშვილი

სისხლის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის როლი
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2 -ის მიკროვასკულური გართულებების
მიმდინარეობაში ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდულ
პაციენტებში

მედიცინის აკადემიური დოქტორის სამეცნიერო ხარისხის მოსაპოვებლად
წარდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი რამაზ ყურაშვილი

სარჩევი

თემის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა	6
აბრევიატურების სია	7
ცხრილების სია	8
სურათების სია.....	11
დანართების სია.....	13
შესავალი	14
პრობლემის აქტუალობა	19
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე	20
კვლევის მიზანი და კვლევის ამოცანები.....	21
დაცვაზე გასატანი ძირითადი დებულებები	22
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება	23
1 ლიტერატურის მიმოხილვა	24
1.1 შაქრიანი დიაბეტისა და მისი მიკროვასკულური გართულებების გავრცელება.....	24
1.2 ძილის აპნოეს გავრცელება და მისი კავშირი შდტ 2-თან და მის მიკროვასკულურ გართულებებთან.....	27
1.3 შაქრიანი დიაბეტის გართულებების პათოგენეზური რგოლების მიმოხილვა.....	32
1.3.1 დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებების პათოგენეზური რგოლების მოკლე მიმოხილვა.....	33
1.3.2 შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2 -ის მაკროვასკულური გართულებები.....	38
1.3.3 ვაზა ვაზორუმი და ნეოვასკულარიზაციის როლი მიკრო და მაკროანგიოპათიის პათოგენეზში.....	40
1.4 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი.....	41
1.4.1 მოკლე ისტორიული მიმოხილვა.....	41
1.4.2 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის ოჯახი.....	42

1.4.3 ვეზვ რეცეპტორები.....	44
1.5 ვეზვის ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური როლი ანგიოგენეზში.....	46
1.6 სისხლის შრატის და პლაზმის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის როლი დიაბეტურ მიკროანგიოპათიაში.....	50
1.7 სისხლის შრატის და პლაზმის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის როლი ოძა-ს მიმდინარეობაში.....	56
2. მასალა და მეთოდები.....	58
2.1 კვლევაში ჩართვის და კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები.....	58
2.2 ეთიკური თანხმობა.....	58
2.3 კვლევის დიზაინი.....	59
2.4 ლაბორატორიული კვლევის მეთოდები.....	60
2.5 ინსტრუმენტული კვლევის მეთოდები.....	61
2.6 მონაცემების შეგროვება.....	62
2.7 ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარი.....	62
2.8 კვლევის ვიზიტები.....	63
2.9 სტატისტიკური ანალიზი.....	64
3 კვლევის შედეგები	67
3.1 საკვლევი პოპულაციის დემოგრაფიული და კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები.....	67
3.2 ეპიდემიის ძილიანობის ქულების კორელაცია პოლისომნოგრაფიულ პარამეტრებთან მიმართებაში.....	72
3.2.1 პოლისომნოგრაფიული პარამეტრების კორელაცია ანთროპომეტრიულ და კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებთან.....	75
3.3 მიკროანგიოპათიის კვლევა.....	76
3.3.1 დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების თანხვედრა ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდული შაქრიანი დიაბეტი	

ტიპი2-ის და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს კომორბიდობის გარეშე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-ის მქონე პირებში.....	76
3.3.2 მიკროანგიოპათიის სიმძიმის ხარისხი.....	77
3.3.3 მიკროანგიოპათიის განაწილება ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის და ხანგრძლივობის მიხედვით.....	80
3.3.3.1 ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხი და ხანგრძლივობა.....	80
3.3.3.2 თირკმლის ქრონიკული დაავადების და დიაბეტური რეტინოპათიის განაწილების შესწავლა ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით.....	81
3.4 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის კვლევა.....	84
3.4.1 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე საკვლევ პოპულაციაში.....	84
3.4.2 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე მიკროანგიოპათიის მიხედვით.....	86
3.4.2.1 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების არსებობის და არ არსებობის პირობებში.....	87
3.4.2.2 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი დიაბეტური რეტინოპათიის და თქდ-ს სტადიების მიხედვით.....	88
3.4.3 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით.....	89
3.4.4 კორელაციური კავშირი ვასკულურ ენდოთელურ ზრდის ფაქტორს და კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებს შორის.....	90
3.4.5 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე დიაბეტის კომპენსაციის ხარისხის და დიაბეტის და ოძა-ს ხანგრძლივობის მიხედვით.....	92
3.5. 6 თვიანი ოპტომალური თერაპიის შემდგომი შედეგები.....	93

3.5.1 გლიკირებული ჰემოგობინის დონე 6 თვის ინტერვენციის შემდეგ.....	93
3.5.1.1 გლიკირებული ჰემოგობინის დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტებზე.....	94
3.5.2 სხეულის მასის ინდექსის შეფასება ოპტიმალური, კომპლექსური თერაპიის შემდეგ.....	97
3.5.3 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე 6 თვის შემდეგ.....	98
3.5.3.1 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონის ცვლილება კომპლექსური ანტიდიაბეტური თერაპიის შემდეგ იმ პირებში, რომელთაც საწყის ვიზიტზე დეკომპენსირებული დიაბეტი ქონდათ.....	99
3.5.3.2 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე.....	100
3.5.3.3 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი ობსტრუქციული ძილის აპნოეს მკურნალობის მეთოდების მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის შემდეგ...	104
3.5.4 კორელაციური კავშირი ვასკულურ ენდოთელური ზრდის ფაქტორის ცვლილებას და გლიკირებული ჰემოგლობინის ცვლილებას, ეპვორსის კითხვარის ქულების ცვლილებას და სხეულის მასის ინდექსის ცვლილებას შორის.....	106
4 შედეგების განხილვა.....	107
5 დასკვნები.....	116
6 პრაქტიკული რეკომენდაციები.....	118
გამოყენებული ლიტერატურა.....	119

კვლევა შესრულადა შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო
ფონდის მიერ მხარდაჭერილი საგრანტო პროექტის PhD 2016_34 ფარგლებში.

მადლობას ვუხდით ფონდს მხარდაჭერისთვის.

თემის ირგვლივ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა

1. Kakhniashvili T.; Nikoleishvili L.; Sherozia E.; Shakarishvili R.; Kurashvili R. Microangiopathy prevalence is high in obstructive sleep apnea comorbid type 2 diabetes patients. Georgian Medical News. N9 (282). Sep. 2018
2. Kakhniashvili T.; Tabagari-Bregvadze N.; Nikoleishvili L.; Khuchua L.; Kurashvili R. Serum vascular endothelial growth factor level in type 2 diabetes patients is connected with microangiopathy severity. Georgian Medical News. N10 (283). Oct. 2018
3. Kakhniashvili T.; Tabagari-Bregvadze N.; Dzvelaia Sh.; Chikadze A.; Kurashvili R. Serum vascular endothelial growth factor level decreases in parallel with glycated hemoglobin level in patients with type 2 diabetes. Georgian Medical News. N10 (283). Oct. 2018
4. Tamar Kakhniashvili; N. Tabagari-Bregvadze; E. Sherozia; L. Nikoleishvili; Ramaz Kurashvili. Serum vascular endothelial growth factor in the course of microangiopathy in obstructive sleep apnea comorbid type 2 diabetes patients. 15th International Medical Postgraduate Conference book. N15. November 2018.
5. T. Kakhniashvili , R. Kurashvili, N. Tabagari-Bregvadze, L. Nikoleishvili, E. Sherozia, R. Shakarishvili, A. Chikadze, L. Khuchua. Prevalence and severity of angiopathy in type 2 diabetes patients with co-morbid obstructive sleep apnea. IDF congress 2017. 4-8 December 2017.
6. Tamar Kakhniashvili, Ramaz Kurashvili, Nia Tabagari-Bregvadze, Lali Nikoleishvili, Elene Sherozia, Shorena Dzvelaia, Lizi Peikrishvili. Obstructive sleep apnea is associated with elevated serum vascular endothelial growth factor level in patients with T2DM. IDF congress 2019. 2-4 December 2019.

აბრევიატურების სია

შდტ2-შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2

ომა-ობსტრუქციული ძილის აპნოე

CI- 95% ნდობის ინტერვალი

HbA1c-გლიკირებული ჰემოგლობინი

RR-რისკთა თანაფარდობა

სმ-სანტიმეტრი

სმი-სხეულის მასის ინდექსი

CPAP-სასუნთქი გზების უწყვეტი დადებითი წნევით თერაპია

ვეზფი-ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

SD- სტანდარტული გადახრა

R - პირსონის კორელაციური კოეფიციენტი

R square – წრფივი რეგრესიით მიღებული R კვადრატი

P value - სანდობის ფაქტორი

Mean- საშუალო

დრ-დიაბეტური რეტინოპათია

თქდ - თირკმლის ქრონიკული დაავადება

გიდ-გულის იშემიური დაავადება

LDL-C-მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები

HDL-C-დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინები

აჰი-აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი

SpO2-ჟანგბადის სატურაცია

კვდ-კარდიო-ვასკულური დაავადება

ცხრილების სია

ცხრილი 1. კვლევის პაციენტების დემოგრაფიული, კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები საერთო საკვლევ პოპულაციაში, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პირებში და ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პირებში

ცხრილი 2. პოლისომნოგრაფიული პარამეტრების და ეპვორსის ძილიანობის ქულების კორელაცია ანთროპომეტრიულ და კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებთან შდტ+ომა ჯგუფში

ცხრილი 3. მიკროანგიოპათიის განაწილება სიმძიმის ხარისხის მიხედვით ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს კომორბიდობის გარეშე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის ჯგუფებში

ცხრილი 4. კორელაციური კავშირი დიაბეტის და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ხანგრძლივობას და დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებს შორის

ცხრილი 5. კორელაციური კავშირი გლიკირებულ ჰემოგლობინს და დიაბეტური რეტინოპათიის სტადიებს შორის; გლიკირებულ ჰემოგლობინს და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებს შორის

ცხრილი 6. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხი და ხანგრძლივობა

ცხრილი 7. მიკროანგიოპათიის გავრცელება ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით

ცხრილი 8. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი შდტ2+ომა, შდტ2-ომა და საკონტროლო ჯგუფებში

ცხრილი 9. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე მიკროანგიოპათიის მიხედვით

ცხრილი 10. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების არსებობის და არ არსებობის პირობებში

ცხრილი 11. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე მიკროანგიოპათიის სტადიების მიხედვით

ცხრილი 12. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით

ცხრილი 13. კორელაციური კავშირი ვასკულურ ენდოთელურ ზრდის ფაქტორს და კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებს შორის

ცხრილი 14. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე დიაბეტის კომპენსაციის ხარისხის, დიაბეტის და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ხანგრძლივობის მიხედვით

ცხრილი 15. გლიკირებულია ჰემოგლობინის საშუალო დონე 6 თვის ვიზიტზე

ცხრილი 16. გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე

ცხრილი 17. სხეულის მასის ინდექსი პირველ ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე შდტ2+ოძა და შდტ2-ოძა ჯგუფებში

ცხრილი 18. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე 6 თვის ვიზიტზე

ცხრილი 19. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონის ცვლილება კომპლექსური ანტიდიაბეტური თერაპიის შემდეგ იმ პირებში, რომელთაც საწყის ვიზიტზე ქონდათ დეკომპენსირებული დიაბეტი

ცხრილი 20. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე

ცხრილი 21. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე CPAP და პოზიციური თერაპიის მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე

ცხრილი 22. Δ ვეზფ და Δ HbA1c, Δ ვეზფ და Δ ეპვორსის მილიანობის ქულა, Δ ვეზფ და Δ სმი - კორელაციები

სურათების სია

სურათი 1. საკვლევი პოპულაცია

სურათი 2. წრფივი რეგრესია აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსს და ეპვორსის მილიანობის ქულებს შორის

სურათი 3. წრფივი რეგრესია ჟანგბადის დესატურაციას და ეპვორსის მილიანობის ქულებს შორის

სურათი 4. წრფივი რეგრესია ჟანგბადის სატურაციას და ეპვორსის მილიანობის ქულებს შორის

სურათი 5. დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების თანხვედრა ჯგუფებში

სურათი 6. თირკმლის ქრონიკული დაავადების და დიაბეტური რეტინოპათიის განაწილება ოძა-ს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით

სურათი 7. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე შდტ2-ის მქონე პირებში ოძა-ს კომორბიდობისას და მის გარეშე

სურათი 8. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე შდტ2+ოძა, შდტ2-ოძა და საკონტროლო ჯგუფებში

სურათი 9. საშუალო HbA1c ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე საერთო პოპულაციაში

სურათი 10. საშუალო HbA1c ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე შდტ2+ოძა ჯგუფში

სურათი 11. საშუალო HbA1c ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე შდტ2-ოძა ჯგუფში

სურათი 12. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე საკვლევ პოპულაციაში და საკონტროლო ჯგუფში 6 თვის ვიზიტზე

სურათი 13. ვეზფ-ის საშუალო დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე საერთო პოპულაციაში

სურათი 14. ვეზფ-ის საშუალო დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე ოძა+ ჯგუფში

სურათი 15. ვეზფ-ის საშუალო დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე ოძა- ჯგუფში

დანართების სია

სურათი 1. ოძა-ს და შდტ 2-ის საერთო პათოგენეზური რგოლები

სურათი 2. ოძას და შდტ 2-ის საერთო პათოგენეზური მექანიზმით მიმდინარე მიკროანგიოპათია

სურათი 3. ჰიპერგლიკემია ინდუცირებული მიკროვასკულური დაავადებების მექანიზმი

სურათი 4. დიაბეტური მაკროანგიოპათიის პათოგენეზური რგოლები

სურათი 5. გლომერულოპათიები ვეზფ-ის სხვადასხვა დონის მიხედვით

სურათი 6. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხი აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსის მიხედვით

სურათი 7. ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარი

ცხრილი 1. დიაბეტური რეტინოპათიის საერთაშორისო კლასიფიკაცია

შესავალი

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2016 წლის მონაცემებით, მსოფლიოში 3 მოზრდილიდან 1 ჰარბი წონისაა, ხოლო 10-დან 1 სიმსუქნითაა დაავადებული [1]. სიმსუქნის სიხშირის ზრდის პარალელურად ყოველწლიურად მატულობს ობსტრუქციული ძილის აპნოეს (ოძა) სიხშირე. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2018 წლის მონაცემებით, ოძა-თი მსოფლიო მოსახლეობის, დაახლოებით, 1 მილიარდია დაავადებული [2].

დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის 2019 წლის მონაცემებით, შაქრიანი დიაბეტით მსოფლიოში 463 მილიონი ადამიანია დაავადებული. აქედან 1/3 65 წელს გადაცილებულია. დიაბეტის საერთო შემთხვევების, დაახლოებით, 90% მოდის შაქრიან დიაბეტ ტიპი 2-ზე (შდტ 2). ვარაუდობენ, რომ 2045 წლისთვის დიაბეტით დაავადებულების რაოდენობა 700 მილიონამდე გაიზრდება. დიაბეტის გართულებების გამო მსოფლიოში ყოველ 8 წამში 1 ადამიანი კვდება [3].

2013 წელს გამოქვეყნებული მულტიცენტრული კვლევის თანახმად, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის გართულებებიდან მხოლოდ მიკროვასკულურმა გართულებებმა 53.5% შეადგინა [4].

აღნიშნული დაავადებების რაოდენობის ზრდასთან ერთად, იმატებს მათი კვლევის აქტუალობა, ამ დაავადებებისა და მათი გართულებების პრევენციის საჭიროება. დიაბეტის გართულებებთან მიმართებით, გაიზარდა მონაცემების რაოდენობა ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (ვეზფ) შესახებ. დიაბეტის მქონე პაციენტების სისხლსა და სხვადასხვა ბიოლოგიურ სითხეში აღნიშნული ფაქტორის შესწავლით მიღებულია საყურადღებო მონაცემები დიაბეტის გართულებებთან ბრძოლაში მისი მნიშვნელობის შესახებ.

ტიპი 2 დიაბეტის პათოგენეზურ მექანიზმში ჰიპერგლიკემია-ინდუცირებული ოქსიდაციური სტრესი სისხლძარღვთა კედლის დისფუნქციას იწვევს [5]. წვრილ სისხლძარღვთა ელასტიურობა ქვეითდება, მათში იზრდება ვეზფ-ის კონცენტრაცია. [6]. ეს უკანასკნელი კი პასუხისმგებელია ნეოვასკულარიზაციის

პროცესებზე, რაც უპირველესად აისახება კაპილარებზე, ბადურასა და თირკმელში, სადაც იწვევს შეუქცევად დიაბეტურ ცვლილებებს: პროლიფერაციულ რეტინოპათიას და ნეფროპათიას, შემდეგ სიბრმავისა და თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის განვითარებით [7]. ამასთან, სხვა კვლევებით დადასტურდა, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის კონცენტრაცია, ასევე, მაღალია (მთლიანად სისტემურ დონეზე) სისხლში. დიაბეტური რეტინოპათიის პათოგენეზური მკურნალობის ერთ-ერთი აღიარებული მეთოდია ანტი-ვეზუ პრეპარატების ადგილობრივი, ინტრაოკულარული ინიექცია. ისმება კითხვა, საკმარისია თუ არა მხოლოდ ინტრაოკულარული ანტი-ვეზუ მკურნალობა მაშინ, როცა აღნიშნული ფაქტორის შემცველობა მაღალია სისხლშიც.

2013 წელს გამოქვეყნებული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტიპი 2 დიაბეტის მქონე პაციენტებში დიაბეტური რეტინოპათიის სიმწვავის მიხედვით, ვეზუს დონესთან მიმართებით, გლიკემიური კონტროლის ეფექტის შეფასება, სადაც რეტინოპათია, სიმწვავის ხარისხის შესაბამისად, დაიყო დაბალი და მაღალი რისკის ჯგუფებად. დაბალი და მაღალი რისკის დიაბეტური რეტინოპათიის ჯგუფებს შორის ვეზუსა და გლიკოჰემოგლობინის დონე დიდად არ განსხვავდებოდა. თუმცა, ვეზუს დონე მჭიდროდ კორელირებდა გლიკემიის კონტროლთან (გლიკოჰემოგლობინის დონესთან), მაგრამ ვეზუს დონესა და დიაბეტური რეტინოპათიის სიმწვავეს შორის კავშირი არ აღმოჩნდა [8]. საპირისპიროდ, 2014 წელს გამოქვეყნებული კვლევის მიხედვით, შეისწავლეს ვეზუ-ის დონე ვიტრეალურ სითხესა და პლაზმაში. ვიტრეალურ და პლაზმის ვეზუ-სა და პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის პროგრესირებას შორის პირდაპირი კორელაციური კავშირი დადგინდა [9].

ასევე, 2012 წელს გამოქვეყნებული კვლევის მიხედვით, შეისწავლეს სისხლის შრატის ვეზუ-ის დონის შესაძლო კავშირი დიაბეტური რეტინოპათიის განვითარებასთან. ვეზუ-ის დონე მნიშვნელოვნად იყო მომატებული პაციენტებში დიაბეტური რეტინოპათიით, დიაბეტური რეტინოპათიის გარეშე და საკონტროლო

ჯგუფში ჩართულ პირთა მონაცემებთან შედარებით. რეტინოპათიის გარეშე დიაბეტის მქონე პირებსა და საკონტროლო ჯგუფში ჩართულ ჯანმრთელ ადამიანებს შორის ვეზფის დონეთა შორის სხვაობა არ აღმოჩნდა. ანუ ვეზფ-ის საშუალო მაჩვენებელი დიაბეტური რეტინოპათიის ჯგუფში მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა რეტინოპათიისგან თავისუფალი შდტ 2-ის ჯგუფისგან [10], რაც ავტორთა აზრით, ადასტურებს სისხლის ვეზფის კავშირს დიაბეტის გართულებებთან პაციენტებში შდტ 2-ით.

2016 წელს გამოქვეყნებული კვლევის მიხედვით, შეისწავლეს სისხლის შრატის ვეზფ-ის დონე, სხვა მარკერებთან ერთად, შდტ 2-ის მქონე პირებში ალბუმინ/კრეატინინთან მიმართებით. შედეგად, შრატის ვეზფ-ის გაზრდილი დონე დიაბეტურ ნეფროპათიასთან ასოცირდა. მომატებული ვეზფ-ის დონე სხვა მარკერებთან ერთად (HIF-1 α , vWf, IGF-1) და ვიტამინი D3-ის დაქვეითებული დონე თირკმლის ქრონიკული დაავადების გამომწვევ შესაძლო მიზეზად დასახელდა [11].

ცნობილია, რომ ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი სიმსივნური პროცესის მართვაში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი სამიზნეა. 2007 წელს გამოქვეყნებული კვლევის მიხედვით, შეადარეს ვეზფ-ის დონე შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებსა (37 ადამიანი) და სიმსივნის მქონე პაციენტებში (42 ადამიანი), საკონტროლო ჯგუფში ჩართულ ჯანმრთელ ადამიანებთან შედარებით (28 პირი). სიმსივნის ბოლო სტადიის მქონე პირების ჯგუფი დაიყო მაღალი (26 ადამიანი) და დაბალი კლასის ქვეჯგუფებად (16 ადამიანი). შედეგად, ვეზფ-ის დონე დიაბეტის მქონე პირებში მნიშვნელოვნად აღემატებოდა ვეზფის დონეს დანარჩენ ორ ჯგუფში. სიმსივნის მაღალი კლასის ქვეჯგუფიდან მხოლოდ 2 შემთხვევაში – 26-დან, დაბალი კლასის ქვეჯგუფიდან 1-ში – 16-დან, ჯანმრთელი ჯგუფიდან 1-ში – 28-დან, ხოლო დიაბეტის ჯგუფიდან 10-ში – 37-დან დაფიქსირდა სისხლში ვეზფ-ის მაღალი შემცველობა. ეს მონაცემები მოყვანილია სამედიცინო მიდგომებში არსებულ იმ ცნობილ სიტუაციასთან მიმართებით, რომ სიმსივნის მქონე პაციენტებში ნეოვასკულარიზაციის პროცესის დასათრგუნად ეფექტურად გამოიყენება ანტი-ვეზფ სისტემური მოქმედების

პრეპარატები, რაც არ გამოიყენება დიაბეტის მქონე პირებში, დიდწილად, სათანადო (მტკიცებულებებზე დაფუძნებული) კვლევის შედეგების სიმცირის გამო; მიუხედავად იმისა, რომ ნეოვასკულარიზაცია დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებების (რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის) წამყვან მექანიზმად მიიჩნევა [12], რაც ადასტურებს ამ მიმართულებით დამატებითი კვლევების აუცილებლობას.

უკანასკნელი კვლევებით დადგინდა, რომ ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის კონცენტრაცია მოცირკულირე სისხლში მაღალია პაციენტებში ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი. ობსტრუქციული ძილის აპნოე ხასიათდება ზედა სასუნთქი გზების შევიწროვებითა და კოლაფსით ძილის დროს. მას, ასევე, ახასიათებს გაზთა ცვლის დარღვევა, წყვეტილი ძილი, კატექოლამინების ტალღური გამოტყორცნა. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს დროს აღინიშნება ჟანგბადის ხშირი დესატურაცია, ჰიპოქსია, ოქსიდაციური სტრესი. [13]. დიაბეტის დროს ამას ემატება ინსულინრეზისტენტობა, ჰიპერინსულინემია და ჰიპერგლიკემია, რომლებიც ასევე იწვევს ოქსიდაციურ სტრესს. მის საპასუხოდ სისხლში ვეზფ-ის მაღალი კონცენტრაცია დადასტურებულია ცალ-ცალკე ორივე დაავადების შემთხვევაში.

2017 წელს გამოქვეყნებული 15 სტატიის და 697 პაციენტის მეტაანალიზით დადასტურდა, რომ ოძა-ს დროს სისხლის ვეზფ-ის დონე მნიშვნელოვნად მაღალი იყო საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (SMD 1.89, 95 % CI 0.92-2.87, $p = 0.000$). ასევე, სისხლის ვეზფი პირდაპირ კორელირებდა ასაკი ≥ 50 წელზე (SMD 2.54, 95 % CI 1.28-3.80, $p = 0.000$) და აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი ≥ 30 ეპიზოდი/ სთ-თან (SMD 2.47, 95 % CI 1.20-3.73, $p = 0.000$) [14].

არსებობს არგუმენტირებული ვარაუდი, რომ ოძა ამძიმებს დიაბეტურ რეტინოპათიას და ნეფროპათიას. შესაძლოა, სწორედ ვეზფ-ის კონცენტრაციაა ერთ-ერთი წამყვანი ფაქტორი, რომელიც განაპირობებს მიკროვასკულური გართულებების ხარისხს და მათ გამოსავალს ოძასა და ტიპი 2 დიაბეტის თანხვედრისას.

2017 წელს გამოქვეყნებული კვლევა მიზნად ისახავდა ოძას გავლენის შესწავლას დიაბეტურ რეტინოპათიაზე შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში. შედეგად, ოძა-ს

კომორბიდობისას დიაბეტური რეტინოპათიის მხედველობის მკარგავი ფორმის შემთხვევები მნიშვნელოვნად აღემატებოდა დიაბეტური რეტინოპათიის მხედველობის მკარგავი ფორმის შემთხვევებს ოძას გარეშე შდტ 2-ის ჯგუფთან შედარებით (42.9% vs. 24.1%; P= 0.004). ოძა რეტინოპათიის პროგრესირების დამოუკიდებელ განმაპირობებელ ფაქტორად დასახელდა [15].

2014 წელს გამოქვეყნებული კვლევა მიზნად ისახავდა, შეესწავლა ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიხშირე შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში თირკმლის ქრონიკული დაავადებით. შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტების 61%-მა ძილის კითხვარის მიხედვით აპნოეს მაღალი ქულა მიიღო. ამასთან, ამავე პაციენტებში თირკმლის ფუნქცია მნიშვნელოვნად იყო დაქვეითებული იმ პირებთან შედარებით, რომელთაც ძილის კითხვარით დაბალი ქულები დააგროვეს. კვლევამ ცხადყო, რომ ოძა-ს სიხშირე მნიშვნელოვნად მაღალია პაციენტებში თირკმლის ქრონიკული დაავადებით და დიაბეტური ნეფროპათიით და ასოცირებულია თირკმლის ფუნქციის პროგრესირებად დაქვეითებასთან. [16]

პრობლემის აქტუალობა

მეტად მცირე რაოდენობის კვლევები არსებობს ოძა-სა და დიაბეტურ რეტინოპათიასა და თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას შორის კავშირის შესახებ. არსებული კვლევები ადასტურებს კავშირს უკონტროლო გლიკემიას, მაღალ არტერიულ წნევას შორის დიაბეტურ რეტინოპათიასთან. დღემდე მკურნალობის ძირითადი ფოკუსი რეტინოპათიის პრევენციისთვის სწორედ ამ დარღვევების კორექციაზეა მიმართული. ეს აღმოჩნდა აუცილებელი, მაგრამ არა საკმარისი პირობა რეტინოპათიის პრევენციისთვის, როგორც ოძა-ს თანხლებით, ისე მის გარეშე. მეტი კვლევაა საჭირო კონტროლირებადი გლიკემიისა და არტერიული წნევის პირობებში რეტინოპათიის რისკის შესამცირებლად, ამ პროცესებში მონაწილე მედიატორების/მონაწილეების გამოსავლენად. ამ თვალსაზრისით, ოძა-თი კომორბიდული შაქრიანი დიაბეტის მქონე ადამიანთა ჯგუფში სისხლის შრატის ვეზფ-ის დონის ანალიზი (სხვა კლინიკურ-ლაბორატორიულ მაჩვენებლებთან ერთად), ასევე, რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის სიმძიმესთან მისი შესაძლო ასოციაცია გარკვეულ წვლილს შეიტანს ამ პაციენტებში გართულებების განვითარების მექანიზმის დაზუსტებაში და გამოყენებული იქნება პრევენციის მიზნებისთვის.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

მცირეა მტკიცებულებები შდტ 2-ის მიკროვასკულურ გართულებებზე სისხლის ვეზფ-ის კონცენტრაციის გავლენის შესახებ. არსებობს მტკიცებულებები, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტების სისხლში ვეზფ-ის კონცენტრაცია მაღალია. ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგებია მიკროვასკულური გართულებებისა და ამ გართულებების გარეშე შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტების სისხლში ვეზფ-ის შემცველობასთან მიმართებით. თუმცა, არსებობს კვლევები, რომლებიც აჩვენებს, რომ კაპილარების ენდოთელიუმში გამომუშავებული ვეზფ-ი რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის განვითარების მნიშვნელოვანი მონაწილეა; ასევე მტკიცებულებები, რომ ობა ხელს უწყობს დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებების პროგრესირებას, თუმცა არ არის შესწავლილი, თუ რა მექანიზმით ამძიმებს ობა შაქრიანი დიაბეტის მიკროვასკულურ გართულებებს. ამ თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ვეზფ-ის, როგორც ამ მექანიზმის ერთ-ერთი შესაძლო მონაწილის, როლის გარკვევა, რაც, შესაძლოა, პაციენტთა ამ ჯგუფში (შდტ 2+ობა) მიკროანგიოპათიის რისკის შესაფასებელი კანდიდატი მარკერის გამოვლენის საფუძველი გახდეს.

კვლევის მიზანი და ამოცანები

კვლევის მიზანი: სისხლის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის კავშირის დადგენა მიკროვასკულური გართულებების განვითარების სიხშირესა და სიმძიმესთან ოძა-თი კომორბიდულ შდტ 2-ით პაციენტებში.

ამოცანა 1. პაციენტებში შდტ 2-ით რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების პრევალენტობის და სიმძიმის ხარისხის კავშირის დადგენა ოძა-ს კომორბიდობასა და სიმძიმის ხარისხთან;

ჰიპოთეზა: პაციენტებში შდტ 2-ით ოძა-ს კომორბიდობისას მაღალია რეტინოპათიის და ნეფროპათიის სიხშირე ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე ჯგუფთან შედარებით; ოძა-ს სიმძიმის ხარისხი კორელაციაშია გართულებების სიმძიმის ხარისხთან;

ამოცანა 2. სისხლის შრატში ვეზფ-ის დონის განსაზღვრა და შედარება შდტ 2-ისა და ოძა-ს კომორბიდულ პაციენტებსა და შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში მიკროვასკულური გართულებების სიმძიმესთან კავშირში;

ჰიპოთეზა: სისხლის შრატში ვეზფ-ის დონე განსხვავდება შდტ 2-ისა და ოძა-ს კომორბიდულ პაციენტებსა და შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში მიკროვასკულური გართულებების სიმძიმესთან კავშირში

ამოცანა 3. სისხლის ვეზფ-ის დონეთა შესწავლა შდტ 2-ისა და ოძა-ს პირობებში დაავადებათა კორეგირებულ (კომპენსირებულ) და არაკორეგირებულ (დეკომპენსირებულ) სტადიებზე.

ჰიპოთეზა: სისხლის ვეზფ-ის დონე განსხვავდება დაავადებათა კორეგირებულ და არაკორეგირებულ სტადიებზე და უკავშირდება დეკომპენსაციის ხარისხს.

დაცვაზე გასატანი ძირითადი დებულებები

1. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს და მიკროანგიოპათიის გავრცელება შაქრიანი დიაბეტის ტიპი2 -ის მეორე პირებში
2. სისხლის ვეზფ-ის კორელაცია და მისი ხარისხი შდტ 2-ისა და ოძა-ს პირობებში მიკროანგიოპათიის (რეტინოპათია, ნეფროპათია) სიმძიმის ხარისხთან და მათი კორელაცია ოძა-ს სიმძიმის ხარისხთან
3. ძილის აპნოეს და დიაბეტის სტანდარტული მკურნალობის ეფექტი სისხლის ვეზფ-ის კონცენტრაციაზე
4. სისხლის ვეზფ-ის, როგორც ანგიოგენეზის აღიარებული მარკერის, ღირებულება პაციენტთა „ახალ“ (შდტ 2; შდტ 2+მიკროანგიოპათია; შდტ 2 + ოძა + მიკროანგიოპათია) სუბპოპულაციებში

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

აღნიშნული კვლევა ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ნაბიჯია დიაბეტის გართულებების რისკის შემცირების საქმეში. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი, რომელიც დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებების (რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის) წამყვანი პათოგენეზური რგოლია კაპილარების ენდოთელიუმში მიმდინარე პათოლოგიური პროცესის დონეზე, კიდევ უფრო მნიშვნელოვანი პათოლოგიური მექანიზმით გამოირჩევა მისი მაღალი შემცველობის გამო, ასევე, მოცირკულირე სისხლში. აღნიშნული ფაქტორის დათრგუნვამ სისხლში, შესაძლოა, მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანოს დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებების პრევენციაში, რომლებიც მსოფლიოში ავადობის და სიკვდილიანობის მაღალი პროცენტით გამოირჩევა.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 შაქრიანი დიაბეტისა და მისი მიკროვასკულური გართულებების გავრცელება

დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის 2019 წლის მონაცემებით, მსოფლიოში 463 მილიონი ადამიანია დაავადებული შაქრიანი დიაბეტით. აქედან 1/3 65 წელს გადაცილებული პირია. დიაბეტის საერთო შემთხვევების, დაახლოებით, 90% მოდის შაქრიან დიაბეტ ტიპი 2-ზე (შდტ 2). ვარაუდობენ, რომ 2045 წლისთვის დიაბეტით დაავადებული პირების რაოდენობა 700 მილიონამდე გაიზრდება. დიაბეტის გართულებების გამო, მსოფლიოში ყოველ 8 წამში 1 ადამიანი კვდება. 2017 წელს ამ დაავადების გართულებების გამო, 4 მილიონი ადამიანის სიკვდილი დაფიქსირდა. ყველაზე ხშირად სიკვდილის მიზეზს კარდიოვასკულური და თირკმლის გართულებები წარმოადგენს. ტიპი 2 დიაბეტის დიაგნოსტიკის დროს უკვე აშკარაა დიაბეტის გართულებები. ალბუმინურია თირკმლის დაზიანების პირველი ნიშანია და კარდიოვასკულური დაავადებების მყარი განმაპირობებელი ფაქტორი. მუდმივი ჰიპერგლიკემია ყველა კალიბრის სისხლძარღვთა დაზიანებას იწვევს, რაც აისახება გულის, თვალის, თირკმლისა და ნერვების დისფუნქციაზე. დიაბეტი აღიარებულია კარდიოვასკულური დაავადებების, სიბრმავის, თირკმლის უკმარისობისა და ქვედა კიდურების ამპუტაციის წამყვან მიზეზად. ყოველივე ეს მნიშვნელოვნად ზრდის მსოფლიო ჯანდაცვის ხარჯებს. მაგალითად, 2017 წლის მონაცემებით, მსოფლიოში დიაბეტზე 727 მილიარდი დოლარი დაიხარჯა [3].

ქრონიკული გართულებების, მიკრო- და მაკროსისხლძარღვოვანი გართულებების გარდა, დამატებით, დიაბეტი სიმსივნის, კოგნიტური დისფუნქციის, ტუბერკულოზის და დეპრესიის მზარდ რისკთან ასოცირდება [17,18,19].

შაქრიანი დიაბეტის მქონე პირების 1/3-ს გარკვეული ხარისხის დიაბეტური რეტინოპათია(დრ) აქვს. დრ-ის მქონე ყოველი 10 ადამიანიდან ერთი გარკვეული პერიოდის შემდეგ კარგავს მხედველობას [20]. სიბრმავის პრევენციის საერთაშორისო ასოციაციის მონაცემებით, 145 მილიონ ადამიანს აღენიშნება დიაბეტური

რეტინოპათია, 45 მილიონს კი მხედველობა აქვს დაკარგული [21]. ყველა ტიპის დიაბეტური რეტინოპათიის გავრცელება შეადგენს 35%-ს მსოფლიო მასშტაბით. მხოლოდ პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის გავრცელება კი 7%-ია [22].

რეტინოპათიის განვითარების და პროგრესის პრევენცია შესაძლებელია გლიკემიის ინტენსიური კომპენსირებით, რაც დაავადების განვითარებას 76%-ით აფერხებს. მკურნალობისა და პრევენციის სხვა ეფექტური მეთოდებია: ლაზერკოაგულაცია, ინტრავიტრეალური ანტი-ვეზფ თერაპია, ინტრავიტრეალური სტეროიდთერაპია და ვიტრექტომია [3].

თირკმლის ქრონიკული დაავადება (თქდ) დიაბეტის მქონე პირებში ჭეშმარიტ დიაბეტურ ნეფროპათიად მიიჩნევა. გაერთიანებული სამეფოს მონაცემების მიხედვით, შდტ 2-ის მქონე 5 ადამიანიდან 1-ს თირკმლის ქრონიკული დაავადება უვითარდება. აშშ-ში დიაბეტის მქონე პირთა 40%-ს აქვს თქდ. აქედან, 19 %-ს ჰსტადია 3 თქდ [23,24]. 54 ქვეყნის ჯამური მონაცემებით, მეხუთე სტადიის თირკმლის დაავადების მიზეზი შემთხვევების 80%-ში დიაბეტი, ჰიპერტენზია და მათი შერწყმაა. მხოლოდ დიაბეტთან დაკავშირებული მეხუთე სტადიის თირკმლის დაავადება მოიცავს შემთხვევების 12-55%-ს. ასევე, ბოლო სტადიის თირკმლის დაავადებები 10-ჯერ მეტად გვხვდება დიაბეტის მქონე პირებში, ვიდრე იმ ადამიანებში, რომლებსაც დიაბეტი არ აქვთ. დიაბეტი, ჰიპერტენზია და თირკმლის უკმარისობა ერთმანეთთან მუდმივ კავშირშია. ერთი მხრივ, ტიპი 2 დიაბეტია თქდ-ის გამომწვევი, რაც ზრდის ჰიპერტენზიის რისკს, ხოლო მეორე მხრივ, თვითონ ჰიპერტენზია ამძიმებს თქდ-ს. [25].

1999-2002 წელს აშშ-ში ჩატარებული კვლევის თანახმად, დიაბეტის მქონე პაციენტზე ნეფროპათიის გარეშე, წლიურად, საშუალოდ, იხარჯებოდა 4573 აშშ დოლარი, თანდართული ნეფროპათია კი ამ ხარჯებს 49%-ით ზრდიდა და დახარჯული წლიური თანხა 6826 დოლარს შეადგენდა. მეტიც, მეხუთე სტადიის თქდ-ის შემთხვევებში, დიალიზის გარეშე, თანხამ 10322 დოლარი შეადგინა, ხოლო დიალიზის შემთხვევაში იგი თითქმის 3-ჯერ გაიზარდა [26]. ამ ხარჯების შემცირების

ერთადერთი გზა ნეფროპათიის ადრეული დიაგნოსტიკა და მისი პროგრესირების პრევენციაა. ერთ-ერთი კვლევის თანახმად, აგვ ინჰიბიტორების დროულმა გამოყენებამ ნეფროპათიაზე დახარჯული თანხა, შესაძლოა, წლიურად 70%-ით შეამციროს [27]. გლიკემიისა და არტერიული ჰიპერტენზიის კონტროლთან ერთად, პრევენციის საუკეთესო საშუალებაა ალბუმინურიის დროს აგვ ინჰიბიტორების გამოყენება იმ შემთხვევაშიც კი, როცა პაციენტს არტერიული ჰიპერტენზია არ აქვს. პროგრესირებადი ნეფროპათიის მე-4-5 სტადიებზე უკვე საჭიროა დიალიზზე ფიქრი და კალიუმისა და ფოსფორის მკაცრი მონიტორინგი. ზოგ შემთხვევაში საუკეთესო საშუალება თირკმლისა და პანკრეასის ერთდროული გადანეგვაა. დიალიზის და გადანერგვის შემთხვევები ამ სტადიებზე, სამწუხაროდ, მსოფლიო მასშტაბით ძალიან ცოტაა [28].

რაც შეეხება დიაბეტურ ნეიროპათიას, ის ყოველთვის წინ უსწრებს დიაბეტურ რეტინოპათიასა და ნეფროპათიას ან მათი თანადროული პროცესია [29, 3]. დიაბეტის კონტროლისა და გართულებების კვლევის (DCCT) შედეგებით დადასტურდა, რომ გლიკემიის ინტენსიური კონტროლით, რაც ამ კვლევაში აისახება 7.9%-ზე ნაკლები გლიკირებული ჰემოგლობინის დონით, რეტინოპათიის ახალი შემთხვევები 76%-ით შემცირდა. პროგრესირებადი რეტინოპათია კი იშვიათი იყო იმ პირებში, რომელთა გლიკირებული ჰემოგლობინი არ აღემატებოდა 7%-ს [30].

გაერთიანებული სამეფოს დიაბეტის პროსპექტული კვლევის (UKPDS)-ის შედეგები თითქმის დაემთხვა DCCT- ის შედეგებს. აღსანიშნავია, რომ DCCT ჩატარდა ტიპი 1 დიაბეტის მქონე პირებში, ხოლო UKPDS – ტიპი 2 დიაბეტის მქონე პირებში. ამ უკანასკნელის მონაცემებით, გლიკირებული ჰემოგლობინის ყოველი ერთი პროცენტით შემცირებამ რეტინოპათიის განვითარება 37%-ით შეამცირა [31].

1.2 ძილის აპნოეს გავრცელება და მისი კავშირი შდტ 2-თან და მის მიკროვასკულურ გართულებებთან

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2016 წლის მონაცემებით, მსოფლიოში ყოველი 3 მოზრდილიდან 1 ჭარბი წონისაა, ხოლო 10-დან 1 – სიმსუქნითაა დაავადებული [32]. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს (ოძა) სიხშირე სიმსუქნის სიხშირის ზრდის პარალელურად ყოველწლიურად მატულობს. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის 2018 წლის მონაცემებით, მსოფლიოში ოძა-თი დაავადებულია, დაახლოებით, 1 მილიარდი ადამიანი [33]. 2017 წელს გამოქვეყნებული 24 კვლევის სისტემური მიმოხილვით, ოძა ≥ 5 აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსით საერთო პოპულაციის 9%-38%-მდე მერყეობს და მეტია კაცებში, ვიდრე ქალებში. ასაკის მატებასთან ერთად, ≥ 5 აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსით ოძა-ს შემთხვევები მატულობს და კაცებში აღწევს 90%-ს, ხოლო ქალებში – 78%-ს. ≥ 15 აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსით ოძა-ს გავრცელება საერთო პოპულაციაში 6% - 17% მერყეობს და ხანდაზმულ ასაკში 49%-ს აღწევს. საერთო პოპულაციასთან შედარებით, ოძა უფრო მეტად ვრცელდება სიმსუქნით დაავადებულ როგორც ქალებში, ისე მამაკაცებში. სისტემურმა მიმოხილვამ გამოავლინა, რომ ხანდაზმული ასაკი, მამრობითი სქესი და სხეულის მასის მაღალი ინდექსი ოძას გავრცელების ალბათობას ზრდის [34]. 2015 წლის ეპიდემიოლოგიური კვლევის მიხედვით, ოძა ≥ 5 აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსით გავრცელების მაჩვენებელი 30-60 წლის ასაკის კაცებში შეადგენს 24%-ს, ხოლო ქალებში – 9%ს. დღის ძილიანობის 3-7% – კაცებში, ხოლო 2-5% – ქალებში ოძა-სთან ასოცირდება. ოძა-ს რისკის ძირითად ფაქტორად ადიპოზური სიმსუქნეა აღიარებული. წონის 10%-ით მომატება 32%-ით ზრდის საშუალო სიმძიმის ოძას რისკს. პირებში, რომელთა სხეულის მასის ინდექსი 28 კგ/მ²-ზე მეტია, ოძა შემთხვევების 41%-ში გვხვდება. პაციენტებში კი, რომლებსაც ბარიატრიული ქირურგია ესაჭიროებათ, ოძას შემთხვევები 78%-ს აღწევს [35]. ტიპი 2 დიაბეტის მქონე პაციენტთა 90% სიმსუქნითაა დაავადებული, ან ჭარბი წონა აქვს [36].

2018 წელს გამოქვეყნდა 3 კოჰორტული კვლევის ანალიზი, რომლის დროსაც შეისწავლეს ოძა-ს და ტიპი 2 დიაბეტს შორის ორმხრივი ურთიერთკავშირი: კვლევა 1

– Nurses’ Health Study (NHS) – ჩართულია 30–55 ასაკის, მდედრობითი სქესის 121,701 პირი; კვლევა 2 – the Nurses’ Health Study II (NHSII) – ჩართულია 25–42 ასაკის, მდედრობითი სქესის 116,429 პირი და კვლევა 3 – Health Professionals Follow-up Study (HPFS) – ჩართულია 40-75 წლის ასაკის, მამრობითი სქესის 51,529 პირი. ოძა-ს დროს შდტ 2-ის ინციდენტობის დასადგენად გაანალიზდა 146,519 პირი (NHS: 54,069; NHSII: 72,838; HPFS: 19,612). 52,309 პაციენტიდან – 878-ს (1.7%) – NHS კვლევით, 70,393 პაციენტიდან – 1,096-ს (1.6%) – NHSII კვლევით და 18,444 პაციენტიდან – 1,139-ს (6.2%) – HPFS კვლევით ოძა-ს დიაგნოზი ჰქონდა. NHS კვლევით – 2,700 პაციენტს (525,046 ადამიანი-წელი), NHSII კვლევით – 4,892 პაციენტს (1,278,315 ადამიანი-წელი) და HPFS კვლევით – 1,437 პაციენტს (300,223 ადამიანი-წელი) 10-18 წლის განმავლობაში შდტ 2 განუვითარდა.

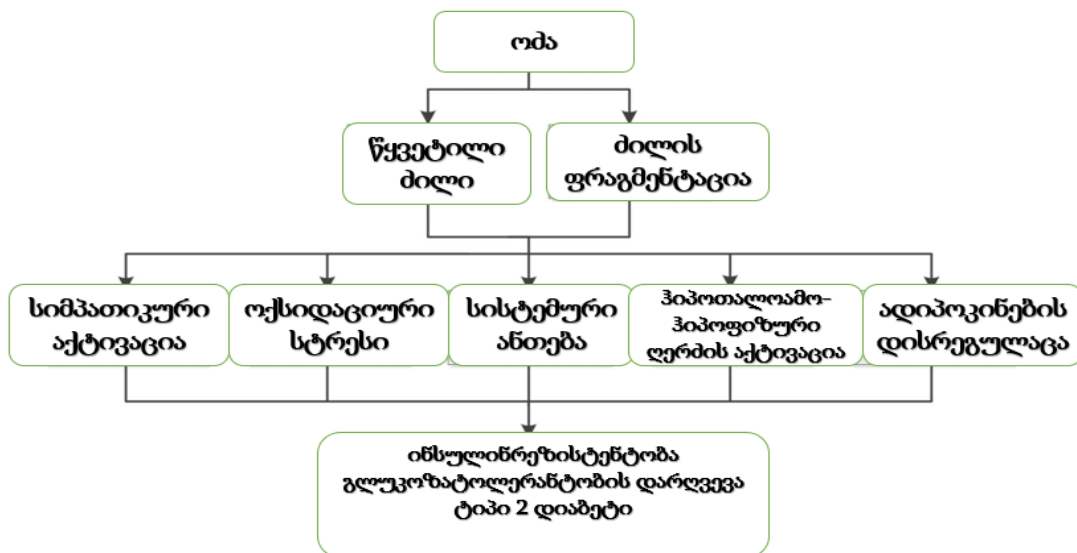
მეორე მხრივ, შდტ 2-ის დროს ოძა-ს ინციდენტობის დასადგენად გაანალიზდა 151,194 (NHS: 57,597; NHSII: 73,982; HPFS: 19,615) პირი. 57,135 პაციენტიდან 4,633-ს (8.1%) NHS კვლევით; 72,613 პაციენტიდან 2,205-ს (3.0%) NHSII კვლევით და 18,723 პაციენტიდან 1,118-ს (6.0%) HPFS კვლევით დიაბეტის დიაგნოზი ჰქონდა. ოძა-ს ახალი შემთხვევები გამოვლინდა: NHS კვლევით – 1926 პაციენტში (573,328 ადამიანი-წელი); NHSII კვლევით – 5,333 პაციენტში (1,307,468 ადამიანი-წელი) და HPFS კვლევით – 2,105 პაციენტში (300,546 ადამიანი-წელი). დიაბეტმა 2.14 ჯერ (95% CI 1.49, 3.07) გაზარდა ოძა-ს განვითარების რისკი.

ასევე შეფასდა დიაბეტის მკურნალობის მეთოდის გავლენა ოძა-ს განვითარების რისკთან მიმართებით. აღმოჩნდა, რომ ინსულინთერაპია ორალურ ანტიდიაბეტურ აგენტებთან შედარებით, ოძას მაღალ რისკს უკავშირდებოდა. კვლევა 1 და კვლევა 2-ში, ინსულინის მოხმარებამ, დიაბეტის არმქონე პირებთან შედარებით, ქალებში 43 %-ით (95% CI 1.11, 1.83) გაზარდა ოძას რისკი. აღნიშნული არ დაფიქსირდა კაცების შემთხვევაში კვლევა 3-ში, რაც მიუთითებს ამ ასოციაციაში სქესთა შორის სხვაობაზე (HR ქალებში 1.60 [1.34, 1.89]; HR კაცებში 1.01 [0.69, 1.49]; P-heterogeneity=0.03). ამ სამი ფართომასშტაბიანი (>145,000 აშშ პირის მონაწილეობით) კვლევის ანალიზით

გამოვლინდა ორმხრივი ურთიერთკავშირი შდტ 2-სა და ოძა-ს შორის. ოძა 37%-ით ზრდიდა შდტ 2-ის რისკს დემოგრაფიული ფაქტორების, ანთროპომეტრიული მონაცემების, ცხოვრების წესის და კომორბიდული მდგომარეობებისგან დამოუკიდებლად. საპირისპიროდ, შდტ 2-ის მქონე პირებში ასევე გამოვლინდა ოძა-ს რისკის მსუბუქი ზრდა. თუმცა 43%-ით მეტი იყო ოძა-ს რისკი დიაბეტის მქონე იმ პირებში, რომლებიც იყვნენ ინსულინთერაპიაზე და ეს რისკი აღმოჩნდა უპირატესად ქალებში. ავტორთა აზრით, ოძა-სა და დიაბეტს შორის კავშირი პოპულაციურ დონეზე უნდა განიხილებოდეს[37].

კვლევებით დადგენილია, რომ ოძა არღვევს გლუკოზის მეტაბოლიზმს, იწვევს ინსულინრეზისტენტობას და ასოცირებულია ტიპი 2 დიაბეტის განვითარებასთან. სიმსუქნე ძირითადი საერთო მოდერატორია როგორც ტიპი 2 დიაბეტისთვის, ისე ოძა-სთვის. ოძა-ს დროს მიმდინარე ქრონიკული და წყვეტილი ჰიპოქსია სხვა პათოგენეზურ ფაქტორებთან ერთად პირდაპირ მოქმედებს გლუკოზის მეტაბოლიზმზე. ოძა-ს მკურნალობა კი ასევე პირდაპირ აუმჯობესებს გლუკოზის ცვლას [38].

სურათი 1: ოძა-ს და შდტ 2-ის საერთო პათოგენეზური რგოლები [39]



წყვეტილი ჰიპოქსია ცხოველთა მოდელებში ამცირებს მგრძობელობას ინსულინის მიმართ და ზრდის ინსულინრეზისტენტობას. ჰეპატოციტებზე

პირდაპირი ზემოქმედებით იზრდება უჯრედული გლიკოგენის მარაგი და აქტიურდება გლუკონოგენეზი. შედეგად კი ვიღებთ ჰიერგლიკემიას[40].

ცხოველთა მოდელებში წყვეტილი ჰიპოქსიის შედეგად ასევე დადასტურდა პანკრეასის ბეტა უჯრედების პროლიფერაციის შეფერხება, აპოპტოზის გაზრდა, პროინსულინის ინსულინში კონვერტაციის შეფერხება [41]. წყვეტილი ჰიპოქსია ადიპოგენეზზე მოქმედებს. კერძოდ, იწვევს ადიპონექტინის დეაქტივაციას და რეზისტინის აქტივობის გაზრდას. შედეგად, სიმსუქნესთან მიმართებით მანკიერ წრეს ვიღებთ [42].

წყვეტილი ჰიპოქსიის როლი კი სიმპათიკური აქტივაციის გაზრდაში დადასტურებულია როგორც ცხოველთა მოდელებში, ისე ადამიანებში [43]. მრავალი კვლევით დადასტურდა, რომ ობა ასოცირებულია გლუკოზატოლერანტობის დარღვევასთან, რაც ძირითადად ნოქტურული ჰიპოქსიის სიმძიმის პირდაპირპროპორციულია[44].

2013 წლის მეტაანალიზით, საშუალო სიმძიმისა და მძიმე ობას დროს ტიპი 2 დიაბეტის ინციდენტობა 63 %-ით იზრდება [45]. ასევე, 2015 წლის კვლევის თანახმად, რაც მძიმეა ობა და ხშირია ჟანგბადის დესატურაციის ეპიზოდები, მით მეტია გლიკემია და ღრმავდება ინსულინრეზისტენტობა [46].

ობა ასოცირებულია კარდიოვასკულური შემთხვევების მაღალ რისკთან (ინსულტი, ინფარქტი). მექანიზმი, რომლითაც ობა მაკროანგიოპათიას იწვევს, არის სიმპათიკური აქტივაცია, ოქსიდაციური სტრესი, ენდოთელიუმდამოკიდებული ვაზოდilatაციის ფაქტორი NO-ს დონის დაქვეითება [47] და ვეზფის დონის ზრდა [48] (NO და ვეზფი მოქმედებს უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპით).

კვლევებით დადგინდა, რომ პაციენტებში შდტ 2-ით მნიშვნელოვანი ნოქტურული ჰიპოქსია ასოცირებულია ჰიპერტენზიის, ჰიპერლიპიდემიის, მიკროალბუმინურიის და მაკროალბუმინურიის მაღალ პრევალენტობასთან. ეს მდგომარეობები ობა-ს დროს სიმსუქნისგან დამოუკიდებელადაც შეიძლება შეიქმნას [49,50].

უკანასკნელ წლებში გაიზარდა მონაცემების რაოდენობა ოძა-ს გავლენის შესახებ მიკროანგიოპათიაზე. 2015 წლის მეტაანალიზი ადასტურებს კავშირს ოძა-ს სიმძიმის ხარისხსა და დიაბეტური ნეფროპათიის მზარდ რისკს შორის (შანსთა თანაფარდობა – 1.73) [51].

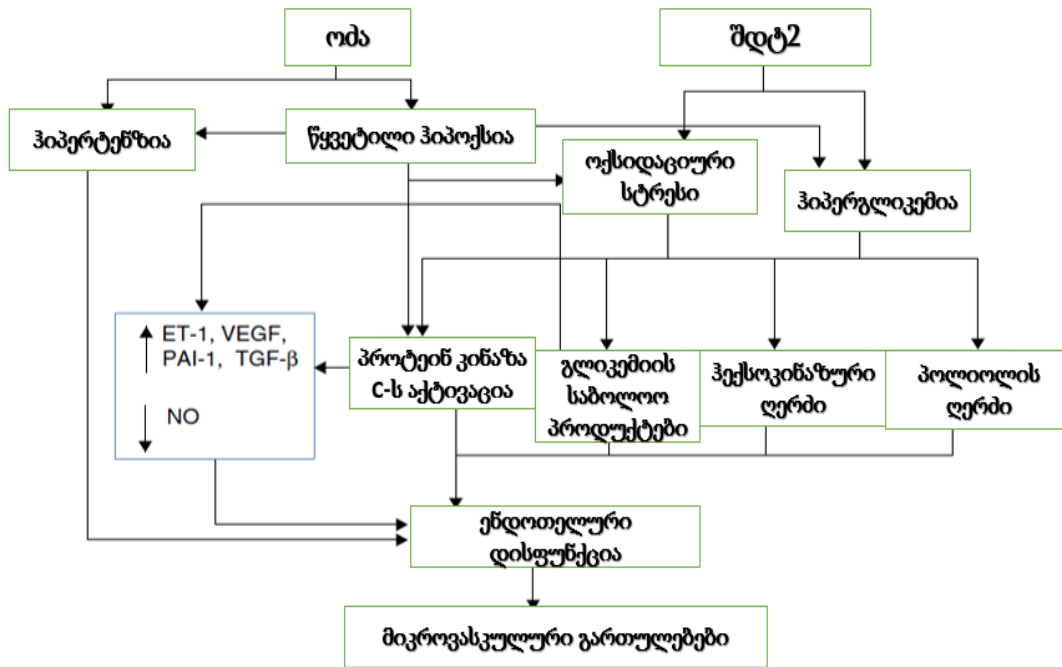
2013 წლის კვლევის მიხედვით, ოძა ასოცირებულია რეტინოპათიისა და მაკულოპათიის მზარდ პრევალენტობასთან შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში [52].

ასევე 2013 წლის კვლევის თანახმად, რეტინოპათიის გავრცელების მაჩვენებელი ოძა-ს მქონე პირებში გაცილებით მაღალია, ვიდრე ოძა-ს არმქონე პირებში [53].

2017 წლის კვლევით, ოძა პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის დამოუკიდებელ განმაპირობებელ ფაქტორად დასახელდა. ის ასოცირებულია რეტინოპათიის მხედველობის მკარგავი ფორმის ჩამოყალიბებასთან ტიპი 2 დიაბეტის მქონე პირებში. CPAP თერაპია ასოცირებულია პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის რისკის შემცირებასთან [54].

2013 წლის 5 კვლევის მეტაანალიზით შდტ 2-ის მქონე პირებში აღმოჩნდა კავშირი, თუმცა, არასარწმუნო, ოძა-ს და დიაბეტურ ნეიროპათიას შორის (შანსთა თანაფარდობა დიაბეტური ნეიროპათია vs მის გარეშე 1.90 (95% CI, 0.97–3.71 P = 0.060). მეექვსე კვლევის დამატებით მიღებული მეტაანალიზით, რომელიც ტიპი 1 დიაბეტის მქონე პირებში ჩატარდა, აღმოჩნდა სარწუნო კავშირი ოძა-სა და დიაბეტურ ნეიროპათიას შორის. (შანსთა თანაფარდობა – 1.95 (95% CI, 1.03–3.69; P < 0.041) [55].

სურათი 2: ოძას და შდტ 2-ის საერთო პათოგენეზური მექანიზმით მიმდინარე მიკროანგიოპათია [56]



აბრევიატურის განმარტება: ET-1= ენდოთელინ-1; VEGF=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; PAI-1=პლაზმინოგენ აქტივატორის ინჰიბიტორი-1; TGF-β=ქსოვილოვანი ზრდის ფაქტორი-β; NO=აზოტის ოქსიდი

მრავალი კვლევა ადასტურებს ძილის აპნოეს კომპენსირების დადებით ზეგავლენას გლიკემიასა და ინსულინსენსიტიურობაზე [57,58,59].

ასევე, არაერთი კვლევით დადასტურებულია, რომ წონის კლება მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს ძილის აპნოეს მიმდინარეობას. რაც არა მარტო კისრის გარშემოწერილობის შემცირებით და სასუნთქი გზების მექანიკური გაფართოებით, არამედ დაბალი შეჭიდულობის ანთებითი მედიატორების კომპენსირებით აიხსნება [60].

1.3 შაქრიანი დიაბეტის გართულებების პათოგენეზური რგოლების მოკლე მიმოხილვა

ჰიპერგლიკემია იწვევს სისხლძარღვთა დაზიანებას მრავალი მექანიზმით, გაძლიერებული გლიკირების საბოლოო პროდუქტების წარმოქმნით და გაზრდილი

ოქსიდაციური სტრესით, რაც, თავის მხრივ, როგორც მიკრო, ასევე მაკროანგიოპათიის მიზეზია. მრავლობითი ადრეული პათოლოგიური პასუხი ჰიპერგლიკემიაზე სწორედ სისხლძარღვთა უჯრედებში მანიფესტირდება [61,62,63]. ეს პროცესები მაკროვასკულატურაში ენდოთელურ უჯრედებს და სისხლძარღვთა გლუვ კუნთს მოიცავს, მიკროვასკულატურაში კი – ენდოთელურ უჯრედებს, პერიციტებსა და პოდოციტებს. დამატებით, ვაზავაზორუმით ყალიბდება ნეოვასკულარიზაცია და საბოლოოდ, მყარდება კავშირი მიკრო- და მაკროანგიოპათიას შორის.

ტიპი 2-ის დიაგნოზი ყოველთვის ასოცირდება მაკრო- და მიკროანგიოპათიასთან. სწორედ იმიტომ, რომ დიაგნოზის დასამდე რამდენიმე წლის განმავლობაში მიმდინარეობდა ჰიპერგლიკემია, რაც, რა თქმა უნდა, ანგიოპათიასთან ასოცირდება.

მრავალი კვლევით დადასტურდა, რომ გლიკემიის მკაცრი კონტროლი მიკროანგიოპათიაზე უფრო ეფექტიანია, ვიდრე მაკროანგიოპათიაზე. ეს განსხვავება ზრდის კითხვების რაოდენობას მიკროანგიოპათიის პათოგენეზისა და მაკროანგიოპათიისგან მისი განსხვავების შესახებ. ეს ყოველივე ანგიოპათიის მოლეკულირული მექანიზმის ახსნას მოითხოვს [64,65,66].

1.3.1 დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებების პათოგენეზური რგოლების მოკლე მიმოხილვა

დიაბეტური რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის ერთდროული განვითარება დიაბეტის ხანგრძლივობისა და ჰიპერგლიკემიის ხარისხისგან დამოუკიდებლად ამ ორი დაავადების განვითარების საერთო პათოგენეზურ მექანიზმებზე მიუთითებს. ერთ-ერთი კვლევის თანახმად, ტიპი 2 დიაბეტის მქონე ყოველ მე-6 ადამიანს ალბუმინურია აქვს. მიკროალბუმინურიის მქონე პირებში კი ორჯერ მეტია დრ-ს შემთხვევები, ვიდრე იმ ადამიანებში, რომლებსაც მიკროალბუმინურია არ აქვთ, ხოლო რეტინოპათიის რისკი მაკროალბუმინურიის შემთხვევაში თითქმის 6-ჯერ იზრდება [67].

მიკროვასკულატურის არტერიოლებს, კაპილარებს და ვენულებს მაკროსისხლძარღვებისგან განსხვავებით, სისხლის წნევის რეგულირებისა და ნუტრიენტების დისტრიბუციის სპეციფიკური ფუნქცია აკისრიათ. მიკროცირკულაციასაც აქვს მარეგულირებელი სისტემები, როგორებიცაა: ვაზოსვლა, გამავლობა და მიოგენური პასუხი, რითაც უზრუნველყოფილია ლოკალურ მეტაბოლურ მოთხოვნებზე ადაპტაცია. მიკროვასკულატურის თანმიმდევრული სტრუქტურული მოდიფიკაციაა ბაზალური მემბრანის შესქელება თირკმლის გლომერულების, ბადურის, მიოკარდიუმის, კანისა და კუნთების ჩათვლით. შესქელებას, ბუნებრივია, მოსდევს წნევის მატება და ქსოვილოვანი ჰიპოქსია [68]. ჰიპერგლიკემიასა და მიკროანგიოპათიას შორის პირდაპირი კავშირი არსებობს. გლიკემიის დონესა და მიკროვასკულურ დაავადებებს შორის ურთიერთკავშირი მოლეკულურ ახსნას მოითხოვს. საინტერესოა, რომ ჰიპერგლიკემია ინდუცირებული მოლეკულური პასუხი უფრო აშკარაა ინსულინრეზისტენტულ უჯრედებში, რომელთაც გლუკოზასთან გამკლავების გაცილებით დაბალი უნარი აქვთ. პროცესი მიმდინარეობს კაპილარულ ენდოთელურ უჯრედებში, ბადურაში, თირკმლის გლომერულების მეზანგიულ უჯრედებში, ნეირონებსა და პერიფერიული ნერვების შვანის უჯრედებში [69].

მიკროვასკულატურის, ისევე როგორც მაკროვასკულატურის შემთხვევაში, მონაწილე ერთეული ყოველთვის ენდოთელიუმი, რომელიც ტიპი 2 დიაბეტის შემთხვევაში წინა პლანზე ენდოთელურ უჯრედებს სწევს. ენდოთელური უჯრედები სტრუქტურული და ფუნქციური თვალსაზრისით ჰეტეროგენობით გამოირჩევიან. სხვადასხვა კალიბრის და ანატომიური ერთეულის სისხლძარღვის ენდოთელიუმი განსხვავებულ ფენოტიპად ექსპრესირდება როგორც ფიზიოლოგიური მდგომარეობისას, ისე პათოლოგიის შემთხვევაში [70]. მიკროანვერიზმების დნმ-ის შესწავლით გამოვლინდა განსხვავებული გენების ექსპრესია წვრილი და მსხვილი კალიბრის სისხლძარღვებში. ეს განსხვავებულად ექსპრესირებული გენები ავლენენ განსაზღვრულ, ცნობილ ბიოლოგიურ ფუნქციას, ექტრაცელულური მატრიქსის

ფორმირების, ნეირონული იმპულსის მიგრაციის, ანგიოგენეზისა და ლიპიდების მეტაბოლიზმის კუთხით [71]. ბადურის ადრეული პათოლოგიური პასუხი ჰიპერგლიკემიაზე პერიციტების კვდომაა. ცნობილია, რომ პერიციტები უზრუნველყოფენ ვასკულატურის სტაბილურობას და არეგულირებენ ენდოთელიუმის პროლიფერაციასა და ანგიოგენეზს [72]. დიაბეტური რეტინოპათიის პათოგენეზი მულტიფოკალურია. მის პათოგენეზში მონაწილეობს 3 დადასტურებული წამყვანი მექანიზმი: 1. ბადურის სისხლის ნაკადის აუტორეგულაცია; 2. სორბიტოლის აკუმულაცია; 3. ხანგრძლივი გლიკოზილირების საბოლოო პროდუქტები. რაც შეეხება რეტინოპათიის შორსწასულ ფორმებს, აქ პათოგენეზური რგოლის მედიატორებია იშემიის პასუხად ექსპრესირებული ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორი 1 და ვასკულური ენდოთელიური ზრდის ფაქტორი [73].

თირკმელში პოდოციტები ენდოთელურ უჯრედებთან, გლომერულურ კაპილარებსა და ბაზალურ მემბრანასთან ერთად გლომერულური ფილტრაციის ბარიერს ქმნიან [74]. ჰიპერგლიკემიის საპასუხოდ როგორც პერიციტები, ასევე პოდოციტები განიცდიან აპოპტოზს. უკანასკნელი კვლევები ცხადყოფს, რომ ცერებრული მიკროანგიოპათია მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებს ვასკულური დემენციის, ვენტრიკულური ჰიპეტროფიის, ლაკუნარული ინფარქტის, ჰემორაგიის ჩამოყალიბებაში და შესაძლოა, ალცჰეიმერის დაავადების განმაპირობებელი ფაქტორი იყოს [75]. ასევე ცნობილია, რომ გული შეიცავს ფართო და ინტენსიურ მიკროვასკულატურას. დადასტურებულია, რომ შდტ 2-ის ერთ-ერთი მიკროვასკულური გართულება კორონარული მიკროანგიოპათიაა [76].

კვლევებით დადასტურდა, რომ ჰიპერემიული მიოკარდიუმის სისხლმომარაგება შემცირებულია შდტ 2-ის ან მაკროვასკულური კორონარული დაავადების მქონე პირებში. ასევე მნიშვნელოვანია, რომ სისხლმომარაგება გაცილებით მცირდება იმ პირებში, რომელთაც აქვთ როგორც შდტ 2, ისე კორონარული არტერიების დაავადება [77].

მნიშვნელოვანია გაძლიერებული გლიკირების საბოლოო პროდუქტების როლი მიკროანგიოპათიაში, რომელიც არაერთი კვლევის დროს მრავლად აღმოჩნდა ლოკალიზებული შდტ 2-ის მქონე პირთა ბადურაში. ბადურის ვასკულატურის ენდოთელური უჯრედები ახდენს ვეზფ-ის ექსპრესიას და ამცირებს აზოტის ოქსიდის პროდუქციას გაძლიერებული გლიკირების საბოლოო პროდუქტების გავლენით. ნეირონულ სისხლძარღვებში გაძლიერებული გლიკირების საბოლოო პროდუქტების რეცეპტორები ლოკალიზებულია N-ეპსილონ-კარბოქსიმეთილ ლიზინის, ანუკლეარული ფაქტორი-B-ესა და ინტერლეიკინ 6-ზე. გაძლიერებული გლიკირების საბოლოო პროდუქტების ფორმირების ბლოკირება ამინოგუანიდინით აუმჯობესებს იმპულსის ტრანსმისიას დიაბეტიან თაგვებში, რაც ავტორთა აზრით, მიკროანგიოპათიის თერაპიულ სტრატეგიად შეიძლება დავსახოთ [78]. ოქსიდაციური სტრესი ჩართულია როგორც მიკრო-, ასევე მაკროანგიოპათიის მექანიზმში. ჰიპერგლიკემიის შედეგად ფორმირებული რეაქტიული ოქსიდის სახეობები ზემოქმედებს როგორც დნმ-ზე, ასევე პროტეინებზე. მისი სამიზნე მიტოქონდრიული დნმ-ია. რეაქტიული ოქსიდის სახეობებით გამოწვეული უჯრედული დაზიანება შესაძლოა პათოლოგიური მეტაბოლური მეხსიერების საფუძველი გახდეს, რაც იმას ნიშნავს, რომ გლიკემიის ნორმალიზების მიუხედავად, მაინც მიმდინარეობს მიკროანგიოპათია. ეს არაერთი კვლევით დადასტურდა ადამიანის ბადურის მიკროვასკულატურის ენდოთელური უჯრედების შესწავლისას. ოქსიდაციური სტრესი ასევე აკავშირებს ჰიპერგლიკემიას სხვა პათოგენეზურ გზებთან, რომელშიც ერთიანდება გაძლიერებული გლიკირების საბოლოო პროდუქტების ფორმირება, პროტენკინაზა C-ეს აქტივაცია, პოლიოლის ნაკადი და ჰექსოზამინის ფორმირება. მაგალითისთვის, ოქსიდაციური სტრესი პასუხისმგებელია გაძლიერებული გლიკირების საბოლოო პროდუქტების ფორმირებით განპირობებული ნეიროვასკულური დისფუნქციის განვითარებაში [79].

უკანასკნელი მტკიცებულებებით, სხვა მრავალ ფაქტორთან ერთად, ასევე მნიშვნელოვანი ფუნქცია დაეკისრა თრომბოსპონდინ-1-ს, როგორც პოტენციურ

ანტიოანგიოგენურ და პროათეროგენულ პროტეინს. გლუკოზა ცვლის როგორც უჯრედოვან, ისე ქსოვილურ სპეციფიკურ თრომბოსპონდინ-1-ის ექსპრესიას და მის პოსტრნასკრიპციულ რეგულაციას მსხვილ სისხლძარღვთა ენდოთელურ უჯრედებში, სისხლძარღვთა გლუვ კუნთსა და ფიბრობლასტებში. საპირისპიროდ, მისი დონე მნიშვნელოვნად დაბალია მიკროვასკულატურის ენდოთელურ უჯრედებში, რაც კიდევ ერთხელ განსახვავებს მიკრო- და მაკროანგიოპათიის პათოგენეზს [80]. უკანასკნელი კვლევებით აღმოჩენილი ენდოთელიუმდამოკიდებული მიკროვასკულურ დისფუნქციაში მონაწილე ბიოზარკერები საშუალებას იძლევა მიკროანგიოპათიის მართვის ახალი თერაპიული სტრატეგიები შემუშავდეს [81,82].

მნიშვნელოვანია, აღინიშნოს დისლიპიდემიის როლი მიკროანგიოპათიის პათოგენეზში. ყველა სხვა მექანიზმთან ერთად, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების გლიკირებისა და ოქსიდაციის შედეგია ნებისმიერი კალიბრის სისხლძარღვთა ენდოლური დისფუნქცია. ლიპოპროტეინ ლიპაზას აქტივობის დათრგუნვის (რომელიც უზრუნველყოფს ტრიგლიცერიდების ჰიდროლიზს) გამო, შდტ 2-ის მქონე პირებში მაღალია როგორც დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების, ისე ტრიგლიცერიდების დონე. ლიპოპროტეინ ლიპაზას აქტივობის დათრგუნვას უკავშირდება პროლიფერატორ-აქტივირებული რეცეპტორების კარგვა [83]. კვლევის შედეგად, პროლიფერატორ-აქტივირებული რეცეპტორების აგონისტების (ფენოფიბრატების) გამოყენებამ მნიშვნელოვნად შეამცირა მიკროანგიოპათიის პროგრესირება. აღმოჩნდა, რომ ფენოფიბრატები აინჰიბირებენ ვეფ-ის პროდუქციას, რითაც, გარკვეულწილად, შეიძლება აიხსნას მიკროანგიოპათიის პროგრესირების შეფერხება [84].

სურათი 3: ჰიპერგლიკემია ინდუცირებული მიკროვასკულური დაავადებების მექანიზმი

აღდგომის რეგულაციის გაზრდილი აქტივობა	პროტეინ კინაზის აქტივაცია	გაზრდილი ოქსიდაციური სტრესი	პროტეინების გლიკირება	ჰესოზამინის ღერძის აქტივაცია
↑ სორბიტოლი	↑ ვეფ	↑ რეაქტიული ოქსიდის სახეობები	↑ გლიკემიის საბოლოო პროდუქტები	↑ პლაზმინოგენ აქტივატორის ინჰიბიტორი-1
უჯრედების ოსმოსური დაზიანება	↑ რეაქტიული ოქსიდის სახეობები		გამლიერებული აპოპტოზი	ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთეზის შეფერხება
↓ Na ⁺ და K ⁺ ადენოზინტრიფოს პატაზის აქტივობა	ნუკლარული ფაქტორი კაპა B-ს აქტივაცია		ნუკლარული ფაქტორი კაპა B-ს აქტივაცია	
↑ NADH/NAD ⁺	ენდოთელური აზოტის ოქსიდის სინთეზის შეფერხება		↑ რეაქტიული ოქსიდის სახეობები	
↓ NAPH	↑ ენდოთელინ-1			

აბრევიატურის განმარტება: NAD=ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდი; NADPH=ნიკოტინამიდადენინდინუკლეოტიდფოსფატი [85].

1.3.2. შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2 -ის მაკროვასკულური გართულებები

ჰიპერგლიკემია ბიძგს აძლევს პროტეინების არაენზიმურ გლიკირებას, გამლიერებული გლიკირების საბოლოო პროდუქტების და რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების წარმოქმნით. ჰიპერგლიკემია, ასევე, ასტიმულირებს ოქსიდაციურ სტრესს, რომელიც ათეროსკლეროზის განვითარების დამოუკიდებელი ფაქტორია.

გლუკოზა ასტიმულირებს სისხლძარღვთა გლუვი მუსკულატურის პროლიფერაციას და მიგრაციას და რეაქტიულობის დარღვევასაც, მაგალითად, რენინ-ანგიტენზინ-ალდოსტერონის სისტემა [86]. ანთება ჩართულია როგორც ათეროსკლეროზული დაავადების მექანიზმში, ასევე შდტ 2-ის პათოგენეზში.

მონოციტების ზრდა, პროტეინ კინაზა C, ნუკლეარული ფაქტორი B, ისევე როგორც სხვა დანარჩენი, ოქსიდაციურ სტრესს ამწვავებს. დიაბეტის შემთხვევაში ათეროსკლეროზის ერთ-ერთი გამშვები მექანიზმი ენდოპლაზმური რეტიკულუმის სტრესია. ყველა სეკრეტორული და მემბრალური პროტეინი, არაპირდაპირი ნუტრიენტი, მაგალითად, გლუკოზა ენდოპლაზმურ რეტიკულუმს გადის. თავად ჰიპერგლიკემია იწვევს ენდოპლაზმური რეტიკულუმის სტრესს სხვადასხვა ქსოვილში, როგორცაა ღვიძლი და ცხიმოვანი ქსოვილი, სადაც ოქსიდაციურ სტრესსა და ინფლამაციას ააქტიურებს [87]. ენდოპლაზმური რეტიკულუმის სტრესი, თავის მხრივ, ასტიმულირებს ჰიპოქსიას, ზრდის თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დონეს და სხვა არაგლიკემიურ გზებს, რომლებიც გვხვდება როგორც დიაბეტის დროს, ისე მის გარეშე [88,89]. ინსულინრეზისტენტობის დროს ლიპოპროტეინ ლიპაზას ინჰიბირების შეფერხების და ისედაც გაზრდილი თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების დონე ათეროსკლეროზის დამოუკიდებელი გამომწვევია[90].

სურათი 4: დიაბეტური მაკროანგიოპათიის პათოგენეზური რგოლები [91]

უჯრედული მარკერები	მექანიზმი
ენდოთელიუმი	ნუკლარული ფაქტორი კაპა B-ს აქტივაცია აზოტის ოქსიდის დაქვეითებული პროდუქცია რეაქტიული ოქსიდის სახეობების გაზრდა პეროქსინიტრიტის და ნიტროთირიზინის გაზრდა ლიპიდების პეროქსიდაციის პროდუქტების გაზრდა ენდოთელურ დამოკიდებული მოდუნების დარღვევა
მონოციტური მაკროფაგები	ინტერლეიკინ 1 β, ინტერლეიკინ 6 –ის გაზრდა პროტეინ კინაზა C-ს აქტივაცია
ვასკულატურის გლუვი კუნთის უჯრედები	პროლიფერაციის გაზრდა ინტიმაში მიგრაციის გაზრდა მატრიქსული კომპონენტების (ქონდროტინის, დერმატან სულფატ პეროქსიგლიკანის) დაზიანება მატრიქსის ელასტინის დაზიანება კოლაგენის არაენზიმური გლიკირების გაზრდა

1.3.3. ვაზა ვაზორუმი და ნეოვასკულარიზაციის როლი მიკრო და მაკროანგიოპათიის პათოგენეზში

ვაზა ვაზორუმი – წვრილი სისხლძარღვების ქსელი, მსხვილი არტერიების ადვენტიციაზე, ათეროსკლეროზის განმაპირობებელი ფაქტორია [92]. ათეროსკლეროზულ არტერიებში ნეოვასკულარიზაცია ყალიბდება როგორც ადვენტიციის მხრიდან, ისე შიგნითა ინტიმას მიმართულადა. ვაზა ვაზორუმი, ასევე, უზრუნველყოფს არტერიების კედლებს ფართო შემწოვი ენდოთელიუმის ფსკერით, რაც გავლენას ახდებს ლიპიდების მეტაბოლიზმსა და მიდინებაზე და ნეიროჰუმორული ფაქტორის გამოვარდნას იწვევს [93]. საწყისი ანგიოგენური პასუხი ადვენტიციაზე ჰიპოქსიისა და იშემიის შედეგია ჰიპოქსიის ინდუცირებული ფაქტორი 1-ისა და ვეზფ-ის აქტივაციის გზით. ნეოვასკულარიზაციის ჩამოყალიბების გარდა, ვეზფი ზრდის მაკრომოლეკულებისთვის სისხლძარღვთა გამავლობას, მონოციტურ ქემოტაქსისსა და ქსოვილოვანი ფაქტორების პროდუქციას, რაც მიკროანგიოპათიას იწვევს [94]. ვეზფი ჩართულია როგორც რეტინოპათიის, ისე ნეფროპათიის

პათოგენეზში. მიკროსისხლძარღვთა გამავლობის გაზრდა ბიძგს აძლევს ინაფლამატორულ პასუხს. ვეზფ-ის წყაროდ მონოციტ-მაკროფაგების მიგრაცია მიიჩნევა. ბადურაში ვეზფ-ის აქტივობას თრგუნავს პიგმენტ ეპითელიუმის ფაქტორი, რომელიც ნეიროტროპული ფაქტორი და ანგიოგენეზის ინჰიბიტორია. კვლევებით დადგინდა, რომ შდტ 2-ის მქონე პირების ბადურაში მცირდება აღნიშნული ფაქტორი, ხოლო მატულობს ვეზფი [95,96].

1.4 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

1.4.1 მოკლე ისტორიული მიმოხილვა

ვეზფ-ზე ჩატარებული ადრეული კვლევები მიმართული იყო სიმსივნის ვასკულარიზაციის შემცირებისკენ და ვეზფი სისხლძარღვთა გამავლობის ფაქტორად მიიჩნიეს[97]. 1989 წელს აღმოაჩინეს, რომ ვეზფი – ასევე ცნობილი, როგორც ვეზფ-A – სისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაციის სტიმულატორი პროტეინია[98].

1989 წელს ვეზფ პროტეინის სექვენირებამ დაადასტურა, რომ ის პროტეინია, რომელსაც 2 ძირითადი ფუნქცია აკისრია: კაპილარული ანგიოგენეზი და კაპილარული გამავლობა [99].

მოგვიანებით აღმოჩნდა, რომ ვეზფი კრიტიკულ ფუნქციას ასრულებს სისხლძარღვთა განვითარებაში. მისი გენეტიკური დელეციები კატასტროფული მნიშვნელობის აღმოჩნდა ემბრიოგენეზისთვის. ასევე დადგინდა, რომ მას მნიშვნელოვანი ფუნქცია აკისრია ჭრილობის შეხორცებისას.

ექსპერიმენტულ მოდელებში ვეზფ-ის ან VEGFR-2 რეცეპტორების ბლოკირებამ დაამტკიცა მისი, როგორც სიმსივნის ზრდის შემაფერხებლის, როლი. 1990-იან წლებში ჩატარებული კვლევების თანახმად, გამოვლინდა მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი წყალწყალა ნამში ვეზფ-ის დონესა და პროლიფერაციულ რეტინოპათიას შორის, ხოლო შემდგომმა კვლევებმა გამოავლინა კავშირი ვეზფის მაღალ დონესა და ნეფროპათიას შორის.

1.4.2. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის ოჯახი

ვეზფი აღიარებულია პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის გამომწვევად და არაპროლიფერაციული რეტინოპათიის მედიატორად. ის, ასევე, მონაწილეობს დიაბეტური ნეფროპათიისა და ნეიროპათიის პათოგენეზში. საყოველთაოდ ცნობილია, რომ ვეზფ-ს მთავარი ფუნქცია აკისრია ვასკულოპათიის ჩამოყალიბებაში [100].

ვეზფ-ის ოჯახი რამდენიმე იზოფორმას და შესაბამის პროტეინებს მოიცავს. ის ანგიოგენური ფაქტორია, რომელსაც ახასიათებს ენდოთელურ უჯრედებზე სელექტიური მიტოგენური აქტივობა, რაც წამყვანია ვასკულოგენეზში. ვეზფ-ს როგორც ვაზოგამავლობით ფაქტორს, 50000-ჯერ მეტი გამავლობის პოტენციალი აქვს, ვიდრე ჰისტამინს. ის, ასევე, გამოათავისუფლებს ვონ ვილენბრადის (von Willebrand) ფაქტორს და მონოციტების და სისხლძარღვთა გლუკუნთოვანი უჯრედების მიგრაციას უზრუნველყოფს [101,102]. ვეზფ-ის ექსპრესია იზრდება ისეთი ჰიპერპროლიფერაციული პათოლოგიების დროს, როგორებიცაა, ფსორიაზი, მაღალი ვაკულარიზაციის სიმსივნეები და სხვადასხვა რეპროდუქციული პროცესი [103].

უმრავლესი სიმსივნური უჯრედის პროტეინების კლასი ვეზფ-ს მიეკუთვნება, რომელთაგან ყველაზე მნიშვნელოვანია ვეზფ-A. როდესაც ვსაუბრობთ ვეზფ-ზე, როგორც ანგიოგენურ ფაქტორზე, ვეზფ-A პროტეინი იგულისხმება. არსებობს სულ მცირე, 7 სტრუქტურული ვარიანტი, რომლებიც 121, 145, 165, 189 და 206 ამინომჟავის ნაშთისაგან შედგება. მათგან ყველაზე ხშირად ექსპრესირებადია: 121, 165 და 189 ნაშთიანი ვარიანტები. ვეზფ-A, დაახლოებით, 14000 გენით და 8 ექსონითაა კოდირებული. მეექვსე და მეშვიდე ექსონით ჰეპარინშემბოჭველი დომენია კოდირებული. ვეზფ-A 121-ს ორივე ჰეპარინშემბოჭველი დომენი აკლია. ის არ უკავშირდება ექსტრაცელულურ მატრიქსსა და უჯრედის ზედაპირს. მაშინ როცა, ვეზფ-A 189 უკავშირდება ჰეპარინს მაღალი აფინობით და უპირატესად, სეკვესტრირდება ექსტრაცელულური მატრიქსისა და მცირედ, უჯრედის ზედაპირზე [104]. მიუხედავად იმისა, რომ ის ნახშირბადის ჯგუფის გახლეჩით ხსნადი ხდება,

ვეზფ-A 189-ის როლი იმპულსის ტრანსდუქციის პროცესში ნაკლები მნიშვნელობით გამოირჩევა. ვეზფ-A 165 ჰეპარინთან საშუალო აფინობა ახასიათებს. მას აკლია მეექვსე ექსონის ჰეპარინშემბოჭველი დომენი, თუმცა აღნიშნული დომენი მეშვიდე ექსონზე აქვს. ვეზფ-A 165-ის ნახევარზე მეტი უკავშირდება ექსტრაცელულურ მატრიქსსა და უჯრედის ზედაპირს. მისი ჰეპარინშემბოჭველი შესაძლებლობა მნიშვნელოვანია ექსტრაცელულურ მატრიქსში ჰეპარინ სულფატის შებოჭვით, რითაც მას შეუძლია გამოათავისუფლოს აქ მყოფი ანგიოგენური ფაქტორები. ერთ-ერთი მათგანი, ბაზალური ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორი, ძლიერ ანგიოგენურ პასუხს ავლენს, რადგან ის ვეზფ-თან სინერგიულად მოქმედებს. ვეზფ-A 165-ის აფინობა ჰეპარინთან ხელს უშლის ზრდის ფაქტორის ოქსიდაციურ დაზიანებას. მას შემდეგ, რაც ვეზფ-A 165 და ვეზფ-A 121 ოქსიდირდება, ორივე კარგავს ვეზფ-A-ს ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის რეცეპტორთან – VEGFR-2 -თან შეკავშირების უნარს, თუმცა ვეზფ-A 165-ს შეუძლია გამოიყენოს ჰეპარინ სულფატ პროტეოგლიკანები სუროგატ რეცეპტორ შემაკავშირებელ საშუალებად, რითაც მნიშვნელოვნად ხანგრძლივდება ვეზფ-A-ს ბიოაქტივობა. ვეზფ-A 165, უპირატესად, ანგიოგენთან ასოცირდება. ისტორიულად, ის ყველაზე დიფუზურ ჰეპარინ შემბოჭველ პროტეინად მიიჩნევა [105, 106]. ვეზფ-B-ს ორი იზოფორმა აქვს: ვეზფ-B 167 და ვეზფ-B1 86. ორივე იზოფორმა უხვადაა გულისა და ჩონჩხის კუნთებში და უკავშირდება 2 რეცეპტორს – VEGFR-1 და ნეიროფილინ-1, მაგრამ არ უკავშირდება VEGFR-2-ს.

ვეზფ-C და ვეზფ-D ორივე უკავშირდება VEGFR-3 რეცეპტორს, რომელიც ჩართულია ლიმფოგენეზში. ისინი, ასევე, უკავშირდებიან VEGFR-2, მაგრამ, VEGF-A-სგან განსხვავებით, არ აქვთ ენდოთელურ უჯრედებზე ძლიერი მიტოგენური ეფექტი.

ვეზფ-E პოტენციური ანგიოგენური ფაქტორია. ის უკავშირდება VEGFR-2-ს და სტრუქტურულად ძალიან ჰგავს VEGF-A-ს, თუმცა ის მხოლოდ ვირუსებში გვხვდება და არა ადამიანში. ვეზფ F გველის გენომშია აღმოჩენილი.

ვეზფ B, C, D და E ოჯახის წარმომადგენლები მნიშვნელოვან ფუნქციას ასრულებენ ანგიოგენეზსა და ლიმფოგენეზში და უფრო სპეციფიკურები არიან, ვიდრე

ვეზფ-A. მათ, ამ უკანასკნელისგან განსხვავებით, ნაკლები ფუნქცია აკისრიათ სიმსივნისა და სხვა პათოლოგიების პროლიფერაციულ მექანიზმში [107].

სხვადასხვა კვლევამ ცხადყო კორელაციები ვეზფ-A პროტეინის ექსპრესიასა და სისხლძარღვთა გაზრდილ გამტარიანობაში, ისევე როგორც ენდოთელური უჯრედების მიტოზში. ვეზფ-A განსხვავდება მისი ოჯახის სხვა წარმომადგენლებისგან, რადგან ის ჰიპოქსიის პირობებში დიდი რაოდენობით ექსპრესირდება. საყოველთაოდ ცნობილია, რომ ვეზფ-A კრიტიკულად მნიშვნელოვანია ანგიოგენეზისთვის [108].

1.4.3. ვეზფ რეცეპტორები

VEGFR-1 და VEGFR-2 ტრანსმემბრანული აუტოფოსფორილირებადი თიროზინკინაზური პროტეინებია, რომლებსაც ვეზფ-ის შეკავშირების მაღალი აფინობა ახასიათებს. ეს რეცეპტორები, უპირატესად, ენდოთელიურ უჯრედებში, თირკმლის მეზაგიურ უჯრედებში, მონოციტებში, ჰემატოპოეტიურ უჯრედებსა და ბადურაში ექსპრესირდება.

ანგიოგენეზში ყველაზე მნიშვნელოვანია VEGFR-1 და VEGFR-2 (ალტერნატიული სახელებით – flt-1 და flk-1/KDR). ამ რეცეპტორების ექსტრაცელულური მხარე შედგება 7 იმუნოგლობულინის მსგავსი დომენისგან, ხოლო ინტრაცელულურ რეგიონში – ტრანსმემბრანული სეგმენტის და გახლეჩილი თიროზინ კინაზას დომენისგან.

VEGFR-1 და VEGFR-2-ის ვეზფ-თან შემაკავშირებელი დომენი ვეზფ-ის მონომერის სხვადასხვა მხარეზეა განთავსებული. ორივე რეცეპტორის ვეზფთან შემაკავშირებელი ნაწილი მეორე და მესამე იმინოგლობულინ მსგავს დომენზე მდებარეობს. რეცეპტორთან შეკავშირებისას ვეზფის ლიგანდი ორი მომიჯნავე დომენის ურთიერთშეკავშირებას იწვევს. ეს დიმერიზაციის დომენია. დიმერიზაციის პროცესი ასტიმულირებს მთელ ქიმიურ კასკადს, სადაც ინტრაცელულური პროტეინების ფოსფორილიზაცია და იმპულსის ტრანსდუქცია მიმდინარეობს.

ლიგანდ-რეცეპტორის შეკავშირების შემდეგ ვეზვ კომპლექსი უჯრედის შიგნით მონელებს [104].

VEGFR-2 უმთავრესია ფიზიოლოგიური პასუხების განხორციელებაში. კვლევებით დადასტურებულია, რომ ენდოთელური უჯრედების მიტოგენები და სისხლძარღვთა გამავლობა VEGFR-2-ის დაზიანების შემთხვევაში დათრგუნულია. მიიჩნევა, რომ VEGFR-2-ისგან განსხვავებით, VEGFR-1 სატყუარა რეცეპტორია ვეზვ-ისთვის. ვეზვ-ის სეკვესტრირებით VEGFR-1 ამცირებს მის VEGFR-2 თან შეკავშირებას და აქედან გამომდინარე, ანგიოგენეზის ინჰიბიტორად მიიჩნევა. მიღებულია, რომ VEGFR-2 მთავარია ანგიოგენური იმპულსის ტრანსდუქციაში, მაშინ როცა VEGFR-1 ამ კუთხით სუსტია [109].

მესამე რეცეპტორი – VEGFR-3 (flt-4) – პასუხისმგებელია ლიმფოგენეზზე, ანგიოგენეზსა და ვასკულოგენეზზე. ვეზვ პროტეინებიდან, VEGFR-3 რეცეპტორი მხოლოდ ვეზვ-C-სა და ვეზვ-D-ს იკავშირებს. იქიდან გამომდინარე, რომ ეს რეცეპტორი არ უკავშირდება უჯრედის მემბრანას, მას იმპულსის ტრანსდუქციის ფუნქცია, ფაქტობრივად, არ აქვს [110]. სამაგიეროდ, VEGFR-1 და VEGFR-2 რეცეპტორს იმპულსის ტრანსდუქციის განხვავებული შესაძლებლობა ახასიათებს და აინდუცირებს, სულ მცირე, 11 პროტეინის ფოსფორილიზაციას (ფოსფოლიპაზა C β 3, ფოსფოტიდილინოზიტოლი 3 კინაზა, გუანინ 5 ტრიპტოფაზა და სხვა) სისხლძარღვთა ენდოთელიუმში [111]. ფოსფოლიპაზა C β 3-ის მიერ თიროზინ კინაზას ფოსფორილიზაცია დიაბეტური რეტინოპათიის პათოგენეზში მნიშვნელოვანი მექანიზმია. აქტივირებული ფოსფოლიპაზა C β 3 ინოზიტოლის ფოსფატს დიაცილგლიცეროლად გარდაქმნის და პროტინკინაზა C-ს α , β და δ იზოფორმების ტრანსლოკაციას იწვევს, რითაც მიტოგენები და ბადურას ენდოთელური უჯრედების გამტარიანობა იზრდება [112]. ვეზვ-ს და მის რეცეპტორებს ფიზიოლოგიურ ანგიოგენეზსა და ემბრიოგენეზში მრავალფეროვანი ფუნქცია აკისრიათ. ემბრიოგენეზში ვეზვ-ის ალელის დაკარგვა ემბრიონულ სიკვდილს იწვევს [99].

1.5. ვეზფის ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური როლი ანგიოგენეზში

ვეზფ მესენჯერ-რნმ-ის ექსპრესია განსაკუთრებით მგრძნობიარეა ჟანგბადის მიმართ. ჰიპოქსიის პირობებში ექსპრესია გაცილებით ინტენსიური ხდება. სწორედ ეს ფაქტი განაპირობებს, ჰიპერგლიკემიანდუცირებული ჰიპოქსიის პირობებში, დიაბეტის მქონე პირებში ვეზფი-ს პათოლოგიურ ექსპრესიასა და ნეოვასკულარიზაციის გაძლიერებას. რეტინოპათიის პათოგენეზური სქემა: კაპილარების კარგვა, პროგრესული ჰიპოქსია, სისხლძარღვთა მაღალი გამტარობა, ახალი სისხლძარღვების ფორმირება. სწორედ ახალი სისხლძარღვების ფორმირებაა პროლიფერაციული რეტინოპათიის ჩამოყალიბების გადამწყვეტი ნაწილი. ამ სისხლძარღვთა კედლები მყიფეა, ადვილად სკდება, რაც ინტარეტინულ სისხლჩაქცევებს იწვევს. ნეოვასკულარიზაციის პროცესში მონაწილე მრავალი ზრდის ფაქტორიდან წამყვანად სწორედ ვეზფი მიიჩნევა, როგორც აღიარებული ანგიოგენეზის მედიატორი. ვეზფ მესენჯერ-რნმ-ის ექსპრესია ბადურას უჯრედებში ინდუცირდება ჰიპოქსიის პირობებში და უკუვითარდება ნორმოქსიის მიღწევას. თვალში ვეზფი წარმოიქმნება მრავალი უჯრედის მიერ, როგორებიცაა: ბადურის პიგმენტური ეპითელიუმი, ენდოთელური უჯრედები, პერიციტები, გლიური უჯრედები და განგლიონური უჯრედები [113].

ცხოველთა მოდელებში და კლინიკური კვლევებით ვეზფი-ს ინჰიბირებით ნეოვასკულარიზაცია მნიშვნელოვნად მცირდება [114, 115, 116, 117].

ვეზფ-ის როლი დადასტურებულია დიაბეტური ნეფროპათიის პათოგენეზშიც. სხვა გენეზის ნეფროპათიისგან განსხვავებით, რომლებიც გამოირჩევა თირკმლის ქსოვილის დესტრუქციით და ატროფიით, დიაბეტური ნეფროპათია ასოცირებულია გლომერულური ქსოვილის ჰიპერტროფიასთან, პროქსიმალური მილაკების ჰიპერტროფიასთან, მეზანგიური მატრიქსის ექსპანსიასა და საბოლოოდ, გლომერულოსკლეროზთან. დიაბეტური რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის პათოგენეზში რამდენიმე პროცესი ემთხვევა ერთმანეთს. ესენია: ენდოთელური

დისფუნქცია, გლუვი კუნთის კარგვა, მიკროანევრიზმების ფორმირება და სისხლძარღვთა გაზრდილი გამავლობა. კვლევებით დადასტურებულია, რომ ნეფროპათიის შემთხვევაში, ვეზფის ექსპრესია გლუმერულურ ენდოთელიუმში, ტუბულურ და მეზანგიურ უჯრედებში განპირობებულია ჰიპოქსიით და გლუკოზაინდუცირებადი პროტეინკინაზა C-ს აქტივაციით[118].

ანგიოგენეზი მნიშვნელოვანია როგორც ფიზიოლოგიური, ისე პათოლოგიური პროცესებისთვის. ვეზფ-ის პათოლოგიური ექსპრესიის გამომწვევია ჰიპოქსია, ასევე, ჰიპერგლიკემია, მექანიკური სტრესი, პროსტაგლანდინების სეკრეცია, გაძლიერებული გლიკირების საბოლოო პროდუქტები, პროტეინკინაზა C, რეაქტიული ოქსიდის სახეობები. არსებობს მტკიცებულებები, რომ ვეზფი მის სხვადასხვა ბიოლოგიურ ეფექტს კაპილარების ენდოთელიუმში ექსპრესირებული NO-ს მეშვეობით ავლენს. NO-სა და ვეზფ-ს შორის უარყოფითი უკუკავშირი არსებობს. კერძოდ, NO-ს დონის გაზრდისას ვეზფ-ის დონე კლებულობს.

უკანასკნელ პერიოდში აღმოჩენილია ვეზფ-ის გენის 15-მდე განსხვავებული თანმიმდევრული პოლიმორფიზმი. ვეზფ პრომოტორის 2544 პოზიციაზე დელეცია/ინსერცია აღიარებულია ვეზფ-ის გაზრდილ ტრანსკრიპციულ აქტივობებთან. აღმოჩნდა კორელაციური კავშირი ვეზფ-ის წარმოებასა და გენოტიპ +405-ს შორის როგორც *in vitro*, ასევე *in vivo*, სადაც ვეზფ-ის ჭარბი პროდუქციით გამოირჩევა გენოტიპი GG, საშუალო პროდუქციით – გენოტიპი GC და დაბალი პროდუქციით – გენოტიპი CC. ასევე ვეზფ-ის ჭარბ წარმოებას იწვევს გენოტიპ +405G-ის კომბინაცია სხვა პოლიმორფიზმებთან, რაც დადასტურებულია ტიპი 2 დიაბეტის დროს როგორც რეტინოპათიის, ისე ნეფროპათიის შემთხვევაში [119,120].

კვლევები ადასტურებს, რომ სხვადასხვა პათოლოგიის დროს ვეზფ-ის განსხვავებული პროტეინები ექსპრესირდება. 2013 წელს გამოქვეყნებული 11 კვლევის მეტაანალიზით დადასტურდა, რომ დიაბეტური რეტინოპათია ასოცირებულია ვეზფ გენის-460T/C (rs833061) პოლიმორფიზმთან, მაგრამ ვეზფ გენი 2578C/A-ს (rs699947) პოლიმორფიზმს დიაბეტური რეტინოპათიის განვითარება არ უკავშირდება [121].

საპირისპიროდ, 2014 წელს 11 შემთხვევა-კონტროლის კვლევის სისტემური მეტაანალიზით, 1154G/A(rs1570360), -460T/C (rs833061) და +936C/T (rs3025039) პოლიმორფიზმებთან ერთად, შესაძლო კავშირი აღმოჩნდა ვეზუ გენი 2578C/A-ს (rs699947) პოლიმორფიზმსა და დიაბეტურ რეტინოპათიას შორის [122].

2015 წელს გამოქვეყნებული 4 კვლევის მეტაანალიზით დადგინდა ასოციაცია ვეზუ rs2146323-ას და დიაბეტური რეტინოპათიის რისკს შორის [123].

ხოლო 2014 წელს გამოქვეყნებული 13 კვლევის მეტაანალიზის შედეგით, ვეზუ გენი - rs2010963 და rs3025039 პოლიმორფიზმი დიაბეტური ნეფროპათიის განვითარების შესაძლო მიზეზად დასახელდა [124]. 2018 წელს გამოქვეყნებული კვლევით აღმოჩნდა კავშირი ვეზუ გენი +936C/T (rs3025039) პოლიმორფიზმს და დიაბეტურ პოლინეიროპათიას შორის [125]. იგივე პოლიმორფიზმი დაფიქსირდა ზემოთ აღნიშნული 11 შემთხვევა-კონტროლის მეტაანალიზით რეტინოპათიის შემთხვევაშიც.

სხვადასხვა კვლევა ცხადყოფს ვეზუ-ის ჭარბი ექსპრესიის დადებით როლს ნეიროგენეზისთვის [126, 127]. ასევე, არსებობს მტკიცებულება, რომ ვეზუ აუმჯობესებს დიაბეტურ ნეიროპათიას [128, 129]. საპირისპიროდ, სხვა კვლევები ცხადყოფს, რომ მოცირკულირე ვეზუ-ის დონის მომატება ასოცირებულია პათოლოგიურ ანგიოგენეზთან, ვასკულური გამავლობის პათოლოგიასთან, კარდიოვასკულურ და სხვა დიაბეტურ გართულებებთან, ნერვული ბოჭკოს ჰიპოქსიასა და იშემიასთან[130, 131].

2009 წელს გამოქვეყნდა კვლევა, რომელმაც დაადასტურა ვეზუ-ის ინტრამუსკულური დანიშვნის შემდეგ დიაბეტური პოლინეიროპათიის რეგრესი [132], თუმცა 2014 წელს გამოქვეყნდა საპირისპირო მონაცემები, რომ შვანის უჯრედების მიერ ექსპრესირებული ვეზუს ინჰიბირებას პროტექტორული ეფექტი აქვს დიაბეტურ ნეიროპათიაზე [133]. ჭარბად ექსპრესირებული ვეზუ-ის, როგორც მნიშვნელოვანი პათოგენეზური რგოლის, როლი დიაბეტური რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის მექანიზმში გარკვეულია, ხოლო დიაბეტური ნეიროპათიის

პათოგენეზში მისი განსხვავებული პოზიციური როლი, სავარაუდოდ, განპირობებულია იმით, რომ ვეზფი სხვადასხვაგვარად ფუნქციონირებს დაავადების დასაწყისში და მისი მიმდინარეობის სხვადასხვა ეტაპზე; დიაბეტის შემთხვევაში და მის გარეშე. სხვადასხვა ფაქტორმა შესაძლოა განაპირობოს ვეზფ-ის პათოლოგიური ექსპრესია ჭრილობის შეხორცების სხვადასხვა ეტაპზე. კერძოდ, დიაბეტის დროს იმფლამაციის ფაზაში ვეზფ-ის ექსპრესია იზრდება, ხოლო პროლიფერაციის ფაზაში, როდესაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, მისი ექსპრესია მცირდება [134,135]. დიაბეტური პოლინეიროპათიის დროს ანგიოგენურ სტიმულატორებსა და ანგიოგენურ ინჰიბიტორებს შორის დისბალანსია. ამ პაციენტებს აღნიშნებათ ჭარბი და უკონტროლო ანგიოგენეზი ბადურასა და თირკმელში, ხოლო ანგიოგენეზის დეფიციტი – პერიფერიულ ქსოვილებში, მათ შორის, კანში, რაც უარყოფითად აისახება ჭრილობის შეხორცების პროცესებზე. ეს უკანასკნელი კი, შესაძლოა, ამ ქსოვილებში სწორედ ანგიოგენეზის ინჰიბიტორების სიჭარბით აიხსნას, თუმცა აღნიშნული საკითხი ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია [136]. შეიძლება ვეზფ-ის ასეთ გასხვავებულ ფუნქციებს სხეულის სხვადასხვა ნაწილში სხვადასხვა დაავადების დროს განსხვავებული გენეტიკური პოლიმორფიზმი განაპირობებდეს. უკანასკნელ პერიოდში გასაკუთრებით აქტუალურია ვეზფ-ის გენის პოლიმორფიზმის შესწავლა დიაბეტური ნეიროპათიის პათოგენეზში. დიაბეტური ნეიროპათიის პათოლოგიაში ვეზფ-ის როლის შესახებ მტკიცებულებები იმდენად ურთიერთსაწინააღმდეგოა, რომ ფართო და დეტალურ შესწავლას მოითხოვს.

ცნობილია, რომ კოლატერალური სისხლის მიმოქცევა კომპენსატორული მექანიზმია კორონარული არტერიების დაავადების (კად) დროს. კოლატერალიზაციის პროცესში კი გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ვეზფ-ის ექსპრესიას იშემიისა და ჰიპოქსიის საპასუხოდ. 2018 წელს გამოქვეყნებული 24 კვლევის მეტაანალიზით აღმოჩნდა კორელაცია ვეზფ rs3025039 პოლიმორფიზმსა და კორონარული არტერიების დაზიანებას შორის, ხოლო ვეზფ rs699947 და rs2010963 პოლიმორფიზმი კად-ის მქონე პაციენტებში ღარიბ კოლატერალიზაციას უკავშირდება. ავტორთა

აზრით, ვეზუ rs699947 და rs2010963 პოლიმორფიზმი მიოკადიუმის იშემიის ბიომარკერებად შეიძლება მივიჩნიოთ [137].

მნიშვნელოვანია, რომ ვეზუ გენი rs2010963 და rs3025039 პოლიმორფიზმი, ასევე, დადასტურდა ზემოთ აღნიშნული 2014 წლის 13 კვლევის მეტაანალიზის შედეგით, დიაბეტური ნეფროპათიის პათოგენეზში, ხოლო ვეზუ გენი 2578C/A-ს (rs699947) პოლიმორფიზმსა და დიაბეტურ რეტინოპათიას შორის კავშირი დადასტურდა 2014 წელს 11 შემთხვევა-კონტროლის კვლევის სისტემური მეტაანალიზით, რაც მიუთითებს მიკრო- და მაკროანგიოპათიის პათოგენეზში ერთობლივი ვეზუ გენების პოლიმორფიზმის როლზე, რომელმაც, შესაძლოა, განსხვავებული ფუნქცია შეასრულოს მიკრო- და მაკროსისხლძარღვოვან დონეზე.

ვეზუი-ს, როგორც სიმსივნური უჯრედების პათოლოგიური ანგიოგენეზური მარკერის როლი დადასტურებულია მრავალი ექსპერიმენტული და კლინიკური კვლევით. სწორედ ნეოვასკულარიზაციის დათრგუნვისთვის გამოიყენება ვეზუი-ს ინჰიბიტორები სხვადასხვა სიმსივნური პათოლოგიის დროს. სიმსივნური პათოლოგიების შემთხვევაშიც დადასტურებულია დაავადება სპეციფიკური ვეზუ პროტეინების და რეცეპტორების ექსპრესია, რაც საშუალებას იძლევა, სხვადასხვა პათოლოგიის დროს განსხვავებული თერაპიული სტრატეგია შემუშავდეს [138].

1.6. სისხლის შრატის და პლაზმის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის როლი დიაბეტურ მიკროანგიოპათიაში

როგორც ზემოთ აღინიშნა, დიაბეტური მიკროანგიოპათიის პათოგენეზში ვეზუ-ის როლი გარკვეულია სისხლძარღვთა ენდოთელური უჯრედების დონეზე კაპილარული ანგიოგენეზის და კაპილარული გამავლობის მხრივ. თუმცა ვეზუ-ის ფუნქციური შესწავლის უკანასკნელი მიმართულებაა მისი კონცენტრაციის ცვლილება მთლიანად, სისტემურ დონეზე სისხლის შრატსა და პლაზმაში. კვლევებით დადასტურდა, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პაციენტებში ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის ექსპრესია იზრდება არა მხოლოდ პოდოციტების,

პერიციტებისა და ენდოთელური უჯრედების დონეზე, არამედ მისი კონცენტრაცია მაღალია (მთლიანად, სისტემურ დონეზე) სისხლში. მტკიცებულებები სხვადასხვა მიკროაგოპათიის დროს სისხლის ვეზფ-ის როლის შესახებ ურთიერთსაწინააღმდეგოა.

აღსანიშნავია, რომ ექსპერიმენტული კვლევებით მრავალჯერ დადასტურდა ბადურასა და წყალწყალა ნაშში ვეზფ-ის მაღალი კონცენტრაცია, რომელიც დიბეტური რეტინოპათიის სიმძიმის ხარისხის პირდაპირპროპორციულია [139].

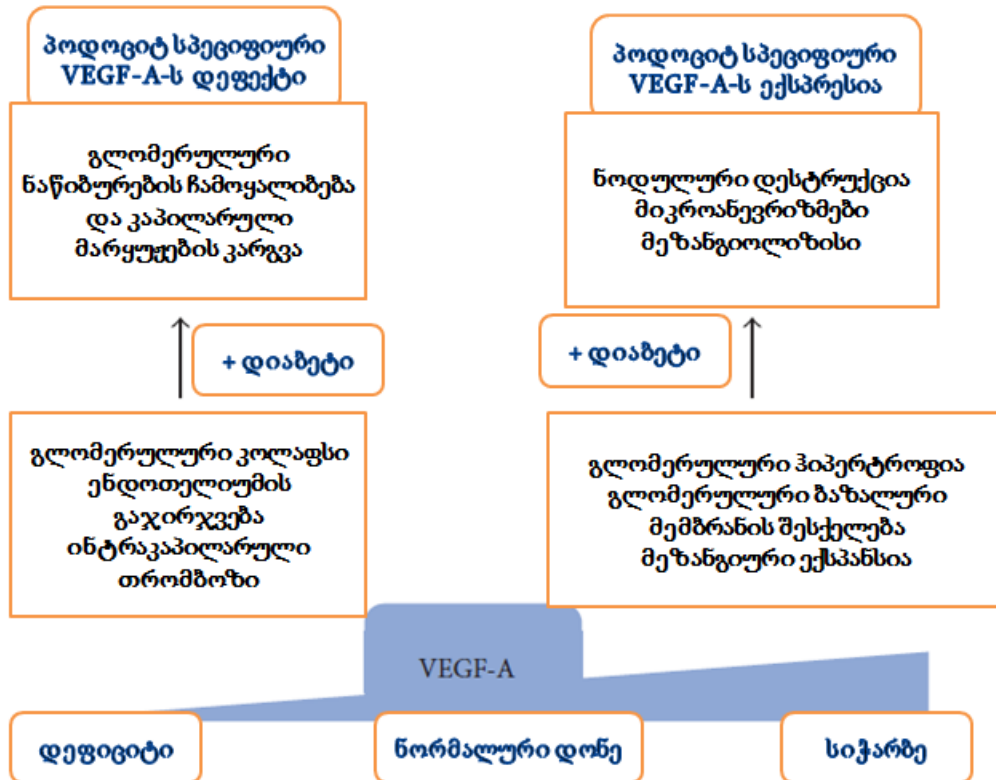
2013 წელს გამოქვეყნებული კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ტიპი 2 დიაბეტის მქონე პაციენტებში დიაბეტური რეტინოპათიის სიმწვავის მიხედვით გლიკემიური კონტროლის ეფექტის შეფასება ვეზფ-ის დონესთან მიმართებით, სადაც რეტინოპათია სიმწვავის ხარისხის მიხედვით დაყოფილია დაბალი და მაღალი რისკის ჯგუფებად. ვეზფ-ისა და გლიკოჰემოგლობინის დონე დაბალი და მაღალი რისკის დიაბეტური რეტინოპათიის ჯგუფებში მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა. თუმცა, ვეზფ-ის დონე მჭიდროდ კორელირებდა გლიკემიის კონტროლთან (გლიკოჰემოგლობინის დონესთან), მაგრამ არ აღმოჩნდა კავშირი ვეზფ-ის დონესა და დიაბეტური რეტინოპათიის სიმწვავეს შორის [140]. საპირისპიროდ, 2014 წელს გამოქვეყნებული კვლევით, შეისწავლეს ვეზფ-ის დონე ვიტრეალურ სითხესა და პლაზმაში. პირდაპირი კორელაციური კავშირი დადგინდა ვიტრეალურ და პლაზმის ვეზფ-სა და პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის პროგრესირებას შორის [141].

2014 წელს გამოქვეყნდა კვლევა, რომლის დროსაც შეისწავლეს შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში დაბალი დოზით სტატინების ეფექტი ვეზფ-ზე და ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორ ხ-ზე. აღმოჩნდა, რომ სტატინი ამცირებს ორივე ანგიოგენური მარკერის დონეს და შრატში მათი კონცენტრაცია კორელირებს LDL ქოლესტეროლის კონცენტრაციასთან, იქიდან გამომდინარე, რომ ვეზფი თიროზინ კინაზას რეცეპტორების გააქტივებით ამცირებს NO-ს გამოთავისუფლებას, მისი დეფიციტი კი კორონარული არტერიების ენდოთელურ დისფუნქციას იწვევს. ავტორთა აზრით,

დისლიპიდემიის ნორმალიზებასთან ერთად, დიდი მნიშვნელობა აქვს სწორედ ამ ანგიოგენური ფაქტორების კონცენტრაციის შემცირებას კარდიოვასკულური რისკის შესამცირებლად [142].

2017 წელს გამოქვეყნებულ სტატიაში შეისწავლეს ვეზუ A-ის ფიზიოლოგიური და პათოლოგიური როლი დიაბეტური ნეფროპათიის განვითარებაში. ვეზუ A-ის როგორც დეფიციტი, ასევე სიჭარბე იწვევს გლომერულების პათოლოგიას. შესაბამისად, დიაბეტური ნეფროპათიის პათოგენეზში მნიშვნელოვანია, მის ნორმალურ კონცენტრაციას მივაღწიოთ. ნეფროპათიის მექანიზმში თიროზინკინაზური გზის ინჰიბირება ისეთივე მნიშვნელოვანია, როგორც რეტინოპათიის და სიმსივნის პათოგენეზში, თუმცა იქიდან გამომდინარე, რომ ვეზუ-ის დონე საჭიროზე მეტად არ უნდა შემცირდეს, ხოლო გზა, თუ როგორ შეიძლება ამის განხორციელება, დღეს არ არის მკაფიოდ განსაზღვრული. სავარაუდოდ, ვეზუ-ის ადეკვატური ინჰიბირება შესაძლებელია ალტერნატიულ მონაწილე ფაქტორებზე ზემოქმედებით, რაც, ასევე, უფრო მყარ მტკიცებულებებს მოითხოვს [143].

სურათი 5. გლომერულოპათიები ვეზფ-ის სხადასხვა დონის მიხედვით [143]



2016 წელს გამოქვეყნებული კვლევის მიხედვით, შდტ 2-ის მქონე პირებში შეისწავლეს სისხლის შრატსა და პლაზმაში ვეზფ-ის როლი ნეფროპათიის თვალსაზრისით, სხვა ინფლამატორულ მარკერებთან ერთად. აღმოჩნდა, რომ ვეზფ A შრატში უფრო მაღალი იყო, ვიდრე პლაზმაში. ვეზფი-ს დონე ნორმალური აღმოჩნდა იმ პირებში, რომელთაც გლიკირებული ჰემოგლობინი 7%-ზე დაბალი ჰქონდათ. ალბუმინურია და დაბალი შეჭიდულობის ინფლამატორული მარკერები პირდაპირ კორელირებდა ვეზფ-ის დონესა და გლიკირებული ჰემოგლობინის დონესთან, რაც ავტორთა დასკვნით, მიუთითებს გლიკემიის კომპენსირების მნიშვნელობაზე ანგიოგენეზურ მარკერებთან მიმართებით და შესაბამისად, მიკროანგიოპათიის რისკის შემცირებაზე [144].

ურთიერთსაწინააღმდეგოა მტიცებულებები შრატის და პლაზმის ვეზფ-ის, როგორც ბიომარკერის, უპირატესობის შესახებ. 2019 წელს გამოქვეყნებული

მეტაანალიზის შედეგებით, სადაც 29 კვლევა გაანალიზდა, გამოვლინდა პირდაპირი კავშირი შრატის ვეზფ-სა და დიაბეტური რეტინოპათიის სიმძიმის ხარისხს შორის, რაც არ გამოვლენილა პლაზმის ვეზფ-ის შემთხვევაში. შესაბამისად, ავტორთა აზრით, შრატის ვეზფი უფრო სანდო ბიომარკერია, ვიდრე პლაზმისა [145].

2017 წელს გამოქვეყნებული კვლევის მიხედვით, შეისწავლეს ვეზფ რეცეპტორების ინჰიბიტორების გავლენა თირკმლის ფუნქციაზე რენალური კარცინომის მქონე პირებში. კვლევა ჩატარდა იმ ცნობილ მიდგომასთან მიმართებით, რომ ვეზფ რეცეპტორების ინჰიბიტორით, თირკმლის ფუნქცია შეიძლება გაუარესდეს ჰიპერტენზიის განვითარების გამო. შედეგად, აღმოჩნდა, რომ ვეზფ ინჰიბიტორების გამოყენების ფონზე განვითარებული ჰიპერტენზია არ ახდენდა გავლენას თირკმლის დისფუნქციის პროგრესირებაზე. ავტორები, დადასტურებული უსაფრთხოების გამო, იძლევიან რეკომენდაციას თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში ანტი-ვეზფ პრეპარატის გამოყენების შესახებ [146].

2018 წელს გამოქვეყნებული მიმოხილვითი სტატიით შეეცადნენ, აეხსნათ სიმსივნის მკურნალობაში გამოყენებული ანტივეზფ პრეპარატების მოქმედების გვერდითი ეფექტი ჰიპერტენზიის და თირკმლის დაზიანების განვითარებასთან მიმართებით. საბოლოოდ, მაინც გაურკვეველი რჩება საკითხი, ჰიპერტენზია პირდაპირი ვასკულური ინტოქსიკაციის გამო ვითარდება, თუ მისი განვითარების მიზეზი ანტი-ვეზფ აგენტების პირდაპირი გვერდითი ეფექტით განპირობებული რენოვასკულური დაზიანებაა. არ არის ბოლომდე შესწავლილი ზუსტი ლიგანდ/რეცეპტორული ღერძის მექანიზმი ამ საკითხთან მიმართებით [147]. მით უმეტეს, რომ ვეზფ რეცეპტორების ინჰიბიტორების უსაფრთხოების შესახებ საპირისპირო მტკიცებულებებიც არსებობს.

2016 წელს გამოქვეყნებული კვლევით შდტ 2-ის მქონე პირებში შეისწავლეს სისხლის შრატის ვეზფ-ის დონე, სხვა მარკერებთან ერთად, ალბუმინ/კრეატინინთან მიმართებით. შედეგად, შრატის ვეზფ-ის გაზრდილი დონე ასოცირებული იყო დიაბეტურ ნეფროპათიასთან. მომატებული ვეზფის დონე, სხვა მარკერებთან ერთად,

(HIF-1 α , vWf, IGF-1) და ვიტამინი D3-ის დაქვეითებული დონე თირკმლის ქრონიკული დაავადების გამომწვევ შესაძლო მიზეზად დასახელდა [148].

2014 წელს გამოქვეყნდა მიმოხილვითი სტატია ვეზფ-ის როლის შესახებ კანის ჭრილობის შეხორცებაში. სტატიების მიმოხილვის შედეგად, ავტორებმა დაასკვნეს, რომ ვეზფ-ის ოპტიმალური დონე აუცილებელია ჭრილობის შეხორცებისთვის, მაგრამ ვეზფ-ის სიჭარბე უხეში ნაწიბურების ჩამოყალიბებას იწვევს, რაც მიუთითებს, რომ ნაწიბურის ჩამოყალიბების პროცესში ვეზფ-ის ინჰიბირება შესაძლოა სასარგებლოც აღმოჩნდეს. ეს სარისკოცაა. თუმცა, მიუხედავად ამისა, სისხლძარღვთა მნიშვნელოვანი ნაწილი ჭრილობაში უმწიფარია და არა პერფუზირებადი. სწორედ ეს უმწიფარე სისხლძარღვებია ყველაზე მგრძობიარე ანტი-ვეზფ აგენტების მიმართ. ამიტომ, სელექციურად, ამ სისხლძარღვების გაუქმება სწორედ მნიშვნელოვან თერაპიულ სტრატეგიად შეიძლება დავსახოთ უნაწიბურო შეხორცების მისაღებად [149].

ასევე ცნობილია, რომ ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი სიმსივნური პროცესის მართვაში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი სამიზნეა. 2007 წელს გამოქვეყნებულმა კვლევამ შეადარა ვეზფ-ის დონე შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებსა (37 პირი) და სიმსივნის მქონე პაციენტებში (42), ჯანმრთელ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (28 პირი). სიმსივნის ბოლო სტადიის მქონე პირების ჯგუფი დაიყო მაღალი (26 პირი) და დაბალი კლასის ქვეჯგუფებად (16 პირი). შედეგად, ვეზფ-ის დონე დიაბეტის მქონე პირებში მნიშვნელოვნად აღემატებოდა ვეზფ-ის დონეს დანარჩენ ორ ჯგუფში. სიმსივნის მაღალი კლასის ქვეჯგუფის 26 შემთხვევიდან – მხოლოდ 2-ში, დაბალი კლასის ქვეჯგუფის 16 შემთხვევიდან – 1-ში, ჯანმრთელი ჯგუფის 28 შემთხვევიდან – 1-ში, ხოლო დიაბეტის ჯგუფის 37 შემთხვევიდან 10-ში დაფიქსირდა ვეზფ-ის მაღალი შემცველობა სისხლში. წინამდებარე მონაცემები მოყვანილია სამედიცინო მიდგომებში არსებულ იმ ცნობილ სიტუაციასთან მიმართებით, რომ სიმსივნის მქონე პაციენტებში ნეოვასკულარიზაციის პროცესის დასათრგუნად ეფექტურად გამოიყენება ანტივეზფ

სისტემური მოქმედების პრეპარატები, რომლებიც არ გამოიყენება დიაბეტის მქონე პირების მკურნალობისას, დიდწილად, სათანადო (მტკიცებულებებზე დაფუძნებული) კვლევის შედეგების სიმცირის გამო, მიუხედავად იმისა, რომ ნეოვასკულარიზაცია მიიჩნევა დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებების (რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის) წამყვან მექანიზმად [150]. რაც ადასტურებს ამ მიმართულებით დამატებითი კვლევების აუცილებლობას.

1.7 სისხლის შრატის და პლაზმის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის როლი ოძა-ს მიმდინარეობაში

იზრდება მტკიცებულებების რაოდენობა ოძა-ს დროს სისხლის ვეზფ-ის დონის მატების შესახებ. 2015 წლის კვლევით დადასტურდა, რომ ვეზფ-ის ექსპრესია წყვეტილი ჰიპოქსიის პირობებში გაზრდილია როგორც ზედა სასუნთქი გზების ეპითელურ უჯრედებში, ასევე ბრონქების გლუვ კუნთში [151].

ცხოველთა მოდელში წყვეტილი ჰიპოქსია 35 დღის განმავლობაში ზრდის ვეზფ-ის ექსპრესიას ღვიძლსა და ფილტვებში [152].

2015 წლის კვლევის შედეგებით, სისხლის შრატის ვეზფ-ის დონე მნიშვნელოვნად მაღალია ოძა-ს მქონე პირებში ($p < 0.001$), დიაგნოსტიკების მომენტში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. შრატის ვეზფ-ის დონე კორელირებს აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსთან ($r = 0.336$, $p = 0.001$) და ჟანგბადის დესატურაციასთან ($r = 0.282$, $p = 0.007$). ხოლო 6 თვის CPAP თერაპიის შემდეგ მისი დონე კლებულობს ($p < 0.001$). ავტორთა აზრით, ეს შედეგები, შესაძლოა, ხსნიდეს არანამკურნალები ოძა-ს დროს კვდ-ის მაღალ რისკს და CPAP თერაპიის შემდეგ ამ რისკის შემცირებას [153]. 2017 წელს 15 სტატიისა და 697 პაციენტის მეტაანალიზით დადასტურდა, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, ოძა-ს დროს სისხლის ვეზფ-ის დონე მნიშვნელოვნად მაღალია (SMD 1.89, 95 % CI 0.92-2.87, $p = 0.000$). ასევე, სისხლის ვეზფი პირდაპირ კორელირებდა ასაკი ≥ 50 წელზე (SMD 2.54, 95 % CI 1.28-3.80, $p = 0.000$) და აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი ≥ 30 ეპიზოდი/სთ-თან (SMD 2.47, 95 % CI 1.20-3.73, $p = 0.000$).

კვლევით დადასტურდა, რომ შრატის ვეზვი უფრო მაღალი იყო (SMD 3.55, 95 % CI 1.82-5.28, p=0.000), ვიდრე პლაზმის ვეზვი [154].

2014 წლის კვლევით დადასტურდა, რომ ვეზვი 460C (C vs. T: OR51.95, 95% CI51.38-2.76) და +936T პოლიმორფიზმი ასოცირებულია ოძა-ს გაზრდილ რისკთან, ხოლო ვეზვი +405C პოლიმორფიზმი კი ამცირებს ოძა-ს რისკს [155].

ვეზვი-ის პოლიმორფიზმების შესწავლა, შესაძლოა, საფუძვლად დაედოს დიაბეტის, ოძა-ს და მიკროანგიოპათიის რისკის გამოვლენას და მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანოს მკურნალობის მეთოდების შემუშავებაში. ამ ეტაპზე ვეზვი-თან დაკავშირებული მასალა საკმაოდ მრავალფეროვანია. თუმცა, მეტი მტკიცებულების შეგროვება საჭირო უფრო მყარი და ზუსტი სტატისტიკური მონაცემების მისაღებად.

ამ ეტაპზე თითქმის არ მოიპოვება მტკიცებულებები შდტ2-ის და ოძა-ს კომორბიდობის დროს სისხლის ვეზვის როლის შესახებ მიკროანგიოპათიასთან მიმართებაში. ამ თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ვეზვი-ის, როგორც ამ მექანიზმის ერთ-ერთი შესაძლო მონაწილის, როლის გარკვევა. რაც, შესაძლოა, პაციენტთა ამ ჯგუფში მიკროანგიოპათიის რისკის შესაფასებელი კანდიდატი მარკერის გამოვლენის საფუძველი გახდეს.

თავი 2. კვლევის მეთოდოლოგია

2.1. კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები: შდტ 2-ით დაავადებული ზრდასრული პაციენტები

კვლევიდან გამორიცხვის კრიტერიუმები:

- ტიპი 1 დიაბეტი ან სხვა ტიპის დიაბეტი
- ორსულობა
- ალკოჰოლიზმი
- ნარკოდამოკიდებულება
- თანმხლები დაავადებები: კვლევაში ჩართვამდე 3 თვის განმავლობაში მწვავე კორონარული, ცერებროვასკულარული და/ან პერიფერიული ვასკულარული დაავადებები; მწვავე ანთებითი მდგომარეობები; ფსიქიკური დაავადებები; ჰემოდიალიზზე მყოფი პირები
- პოლისომნოგრაფიულად დადგენილი ცენტრალური ოძა-ს მქონე პირები
- ავთვისებიანი სიმსივნე და/ან ნებისმიერი სიცოცხლესთან შეუთავსებელი დაავადება
- მნიშვნელოვანი თრომბოციტოპენია/თრომბოციტოზი, ლეიკოპენია/ლეიკოციტოზი
- აქტიური A, B, C ჰეპატიტები; აივ ინფიცირებული პირები
- პირები, რომლებიც უარს აცხადებენ სასუნთქი გზების უწყვეტი დადებითი წნევით ვენტილაციაზე (CPAP) ან უკვე მკურნალობდნენ აღნიშნული მეთოდით, კვლევაში ჩართვამდე 6 თვის განმავლობაში
- მედიკამენტები: სისტემური მოქმედების ანტი-ვეზუვ პრეპარატები (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab).

2.2. ეთიკური თანხმობა - კვლევაში ჩართვამდე ყველა პაციენტი ეცნობოდა ინფორმირებული თანხმობის ფორმას და ყველა კითხვაზე ამომწურავი პასუხის მიღების შემდეგ ხელმოწერით ადასტურებდა კვლევაში მონაწილეობას.

2.3. კვლევის დიზაინი – პროსპექტული, კოჰორტული კვლევა. კვლევის ხანგრძლივობა – 24 თვე. კვლევაში მონაწილე პაციენტთა რაოდენობა განისაზღვრა წინასწარ, კოჰორტული კვლევის ნიმუშის შერჩევის (Sample Size: X-Sectional, Cohort, & Randomized Clinical Trials) გამომთვლელით. რომლის მიხედვით, სტატისტიკურად სარწმუნო მონაცემების მისაღებად კვლევაში მონაწილეობა უნდა მიეღო მინიმუმ 224 პაციენტს. სადაც დაშვებულია, რომ ორმხრივი მნიშვნელობის დონე (1 alpha) არის 95, სარწმუნოობა (1-beta,%)-80, არაექსპოზირებულები/ექსპოზირებულებთან - $77/23=3.3$, გამოსავალი არაექსპოზირებულებში- 47%, გამოსავალი ექსპოზირებულებში-70%, რისკთა თანაფარდობა – 1.5, რისკთა შორის სხვაობა – 23. 224 პაციენტიდან მინიმუმ 52 უნდა ყოფილიყო ექსპოზირებული (თანმხლები ოძა), ხოლო მინიმუმ 172- არაექსპოზირებული (შ.დ.ტ 2). სადაც, ექსპოზიცია- ოძა, გამოსავალი- შდტ2-ის მიკროვასკულური გართულებები. პროცენტული მაჩვენებლები შეირჩა კვლევებზე დაყრდნობით. კერძოდ, დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის 2015 წლის მონაცემებით, დიაბეტის მქონე პაციენტებში ოძა-ს გავრცელება, დაახლოებით, 23%-იყო. [156]. დიდი ბრიტანეთის დიაბეტის პროსპექტული კვლევის (UKPDS) მიხედვით, შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში მიკროანევრიზმებით გამოხატული დიაბეტური რეტინოპათიის გავრცელება მამაკაცებში შეადგენდა 39%-ს, ხოლო ქალებში – 35%-ს. პროგრესირებული ინტარეტინული მიკროვასკულური დარღვევებით გამოხატული რეტინოპათიის გავრცელება მამაკაცებში შეადგენდა 8%-ს, ხოლო ქალებში – 4%-ს. [157] რაც შეეხება დიაბეტურ ნეფროპათიას, ათი წლის დიაბეტის ანამნეზით მიკროალბუმინურიის გავრცელებამ 24.9% შეადგინა, მაკროალბუმინურიის გავრცელებამ – 5.3%. კრეატინინის დონე კი მაღალი იყო მხოლოდ 0.8%-ში. [158]. იქიდან გამომდინარე, რომ დიაბეტური რეტინოპათია და ნეფროპათია თითქმის თანმიმდევრულად მიმდინარეობს და პროგრესირებს, ნიმუშის შერჩევისთვის დავეყრდნით რეტინოპათიის გავრცელების სიხშირის პროცენტულ მაჩვენებელს მამაკაცებში, რამაც მიკროანევრიზმის დონეზე მიმდინარე რეტინოპათია – 39 % + პროგრესირებადი, გამოხატული რეტინოპათია 8 %, შეადგინა 47 %. 2009 წელს

გამოქვეყნებული კვლევის მიხედვით აღმოჩნდა, რომ ოძა-თი კომორბიდული პაციენტების 54 %-ს დიაბეტური რეტინოპათია აღენიშნებოდა, 31 % იყო რეტინოპათიის შემთხვევები ოძა-ს გარეშე დიაბეტიანთა ჯგუფში. [159]. შესაბამისად, გამოდის, რომ მიკროსვაკულური გართულებები ოძა-ს კომორბიდობისას შდტ 2-ით პაციენტებში 23%-ით მეტია. ანუ გამოსავალი ექსპოზირებულებში 70%-ია (23 % + გამოსავალი არაექსპოზირებულებში – 47 %).

2.4. ლაბორატორიული კვლევის მეთოდები: ვეზფ-ის კონცენტრაცია სისხლის შრატში; სტანდარტული, რუტინული ანალიზები: სისხლის საერთო ანალიზი, სისხლის ბიოქიმია, სისხლის იმუნოლოგია, შარდის საერთო ანალიზი მიკროალბუმინურიით. სისხლის ბიოქიმიური კვლევა ჩატარდა ავტომატურ ბიოქიმიურ ანალიზატორზე:Cobas 111/Roche, ხოლო იმუნოლოგიური კვლევა - ავტომატურ ანალიზატორზე:Cobas e 411/Roche.

სისხლს და შარდს პაციენტები აბარებდნენ დილით, დაახლოებით 10 საათზე, უზმოზე. ვეზფ-ის კონცენტრაცია სისხლის შრატში განისაზღვრა იმუნოფერმენტული მეთოდით (Human ELIZA – Kit Catalog No: MBS355343, სენსიტიურობა ნაკლები < 1 pg/m), გლიკოზირებული ჰემოგლობინის დონე – იმუნოტურბიდომეტრიული მეთოდით, კრეატინინის დონე სისხლის შრატში – ფერმენტული მეთოდით, C პეპტიდი - ელექტროქემინლუმინესცენციური მეთოდით, შარდში ალბუმინის დონე – ფოტომეტრიული მეთოდით, გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე (eGFR) – MDRD ცვლადი განტოლებით – სისხლის კრეატინინის, ასაკის, რასის და სქესის გათვალისწინებით. განტოლება შემუშავებულია თირკმლის ქრონიკული დაავადების ეპიდემიოლოგიის და თირკმლის დაავადების დროს დიეტის მოდიფიკაციის ჯგუფის კოლაბორაციით [160]. თირკმლის ქრონიკული დაავადება დაიყო 5 სტადიად შარდში ალბუმინის არსებობის, მისი დონის და გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარის გათვალისწინებით. მიკროალბუმინურია(≥ 30 მგ/გ) და გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე ≥ 90 მიეკუთვნა პირველი სტადიის თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას; მიკროალბუმინურია და გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე 60-89 -მეორე

სტადიის თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას; გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე 30-59 მიკროალბუმინურიით ან მის გარეშე - მესამე სტადიის თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას; გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე 15-29 მიკროალბუმინურიით ან მის გარეშე - მეოთხე სტადიის თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას; გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე <15 მიკროალბუმინურიით ან მის გარეშე მიეკუთვნა მეხუთე სტადიის თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას [164]. საკვლევი პოპულაცია თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიების მიხედვით დავყავით 2 მთავარ ქვეჯგუფად: თირკმლის ქრონიკული დაავადება \geq სტადია 3 და თირკმლის ქრონიკული დაავადება სტადია 1 და 2.

2.5. ინსტრუმენტული კვლევის მეთოდები:

- ფუნდუსკოპია გაფართოვებული თვალის ფსკერის ფოტოგრაფირებით – ორგანზირიანი 45-გრადუსიანი აპარატით Canon. ფუნდუსკოპია ჩატარდა ოფთალმოლოგის მიერ. დიაბეტური რეტინოპათია შეფასდა საერთაშორისო კლინიკური რეტინოპათიის სიმძიმის ხარისხის სკალის მიხედვით (იხილეთ ცხრილი 1). საკვლევი პოპულაცია დიაბეტური რეტინოპათიის სტადიების მიხედვით დავყავით 2 მთავარ ქვეჯგუფად: დიაბეტური რეტინოპათია \geq სტადია 2 და დიაბეტური რეტინოპათია სტადია 1. უკანსკნელ ქვეჯგუფში თვალის ფსკერზე ცვლებები არ ვიზუალიზდება.
- პოლისომნოგრაფია – ღამის ლაბორატორიული ვიდეოპოლისომნოგრაფია – ოძას სიმძიმის ხარისხი შეფასდა აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსის მიხედვით (AHI). (იხილეთ სურათი 6). ასევე შეფასდა ჟანგბადის საშუალო დესატურაცია და ჟანგბადის საშუალო სატურაცია ღამის განმავლობაში. ჟანგბადის ნორმალურ სატურაციად ჩაითვალა $\geq 94\%$, დესატურაცია განისაზღვრა საწყისი საშუალო სატურაციის დესატურაციის ეპიზოდებით. პოლისომნოგრაფიით გამოვლენილი საშუალო სიმძიმის და მძიმე ოძა-ს შემთხვევაში ტარდებოდა

სასუნთქი გზების უწყვეტი დადებითი წნევით ვენტილაციური თერაპია, ხოლო მსუბუქი ობს შემთხვევაში – ქცევითი/პოზიციური თერაპია.

ანტიდიაბეტური თერაპია განისაზღვრებოდა ანამნეზის, ასაკის, ანთროპომეტრიული მონაცემების, ლაბორატორიული გამოკვლევის შედეგების და კომორბიდული მდგომარეობების გათვალისწინებით. პაციენტებს ვუნიშნავდით ოპტიმალურ მკურნალობას, რაც გულისხმობს: დიეტთერაპიას, ფიზიკური აქტივობის რეჟიმს, მედიკამენტოზურ თერაპიას და სასუნთქი გზების უწყვეტი დადებითი წნევით ვენტილაციას. გამოვიყენეთ შემდეგი ჯგუფის ანტიდიაბეტური მედიკამენტები და/ან მათი კომბინაციები: ბიგუანიდები (მეთფორმინი), დიპეპტიდილ პეპტიდაზა 4-ის ინჰიბიტორები, გლუკაგონ მსგავსი პეპტიდი 1-ის რეცეპტორების აგონისტები, გლიფლოზინები (SGLT2 ინჰიბიტორები), გახანგრძლივებული მოქმედების ინსულინის ანალოგები, ულტრახანმოკლე ინსულინის ანალოგები. სტატინებიდან დანიშნული იყო ატორვასტატინი ან როზუვასტატინი.

2.6. მონაცემების შეგროვება.

შეგროვდა შემდეგი მონაცემები: სამედიცინო ანამნეზი, დემოგრაფიული მონაცემები, ანთროპომეტრიული მონაცემები, ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარის მონაცემები, ლაბორატორიული გამოკვლევის შედეგები: სტანდარტული, რუტინული ანალიზები: სისხლის საერთო ანალიზი; სისხლის ბიოქიმია: კრეატინინი სისხლში, ლიპიდური პროფილი; სისხლის იმუნოლოგიური კვლევა: C პეპტიდი; შარდის საერთო ანალიზი მიკროალბუმინურიის განსაზღვრით. განისაზღვრა ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი. ინსტრუმენტული გამოკვლევის შედეგები: თვალის ფსკერის გამოკვლევა, პოლისომნოგრაფიის შედეგები.

2.7. ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარი: პაციენტთა შერჩევისა და მკურნალობის ეფექტის შესაფასებლად გამოვიყენეთ ძილიანობის შესაფასებელი

კითხვარი „Epworth Sleepiness Scale“. იხილეთ სურათი 7. იმ პაციენტებს, რომლებმაც კითხვარით 11 ქულაზე მეტი დააგროვეს, სკრინინგის ვიზიტზე ვთავაზობდით ღამის პოლისომნოგრაფიული კვლევის ჩატარებას. ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარი, გლუკოზის თვითკონტროლის ცხრილი და კვების დღიური (გლიკემიური პროფილის მონაცემების და დიეტური რეჟიმის დასაფიქსირებლად) ასევე ფასდებოდა საკონტროლო ვიზიტებზე მკურნალობის ეფექტიანობის შესაფასებლად.

2.8. კვლევის ვიზიტები:

სკრინინგი, ვიზიტი 1

- ინსტრუმენტული კვლევები – პოლისომნოგრაფია და ფუნდუსკოპია
- ლაბორატორიული კვლევები – ვეზფი; სტანდარტული, რუტინული ანალიზები: სისხლის საერთო ანალიზი; გლიკირებული ჰემოგლობინი; კრეატინინი სისხლში, C პეპტიდი, ლიპიდური პროფილი; შარდის საერთო ანალიზი მიკროალბუმინურიის განსაზღვრით
- ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარი
- ანთროპომეტრიული პარამეტრები

3 თვის მეთვალყურეობა, ვიზიტი 2

- ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარი
- გლუკოზის თვითკონტროლის ცხრილი
- კვების დღიური
- ანთროპომეტრიული პარამეტრები
- პირველ ვიზიტზე გამოვლენილი კლინიკურად მნიშვნელოვანი დარღვევების მიხედვით შერჩევითად ჩატარდა სტანდარტული, რუტინული ანალიზები

6 თვის მეთვალყურეობა, ვიზიტი 3

- ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარი
- მეორე ვიზიტზე გამოვლენილი კლინიკურად მნიშვნელოვანი დარღვევების მიხედვით შერჩევითად ჩატარდა სტანდარტული, რუტინული ანალიზები

- გეგმიურად ჩატარდა ვეზფი, კრეატინინი სისხლში, შარდის ანალიზი მიკროალბუმინურიაზე, გლიკირებული ჰემოგლობინი
- ანთროპომეტრიული პარამეტრები

პაციენტის პასუხისმგებლობის გრძნობის და მოტივაციის გაზრდის მიზნით, კვების დღიური და გლუკოზის თვითკონტროლის ცხრილი ფასდებოდა ასევე ძირითად ვიზიტებს შორის.

2.9. სტატისტიკური ანალიზი: მონაცემები შეყვანილია Epi Info™ 7-ში, მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი მოხდა Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health ვერსია 3.01-ში, სადაც სარწმუნოობისთვის მნიშვნელობა მივანიჭეთ (2 განხრიანი სარწმუნოობის საშუალო ამონარიდს (two tail mid p extract).

ვეზფ-ის კონცენტრაციების შესადარებლად გამოვიყენეთ ANOVA. სარწმუნოობისთვის მნიშვნელობა მივანიჭეთ სარწმუნოობის მაჩვენებელს ჯგუფებს შორის (P value between groups). ვეზფ-ის კონცენტრაციასა და მიკროვასკულურ გართულებებს შორის კორელაციის დასადგენად გამოვიყენეთ პირსონის კორელაციური კოეფიციენტი და წრფივი რეგრესია.

ლაბორატორიულ-ინსტრუმენტული გამოკვლევების, სამედიცინო ანამნეზის, ანთროპომეტრიული მონაცემების, კლინიკური მდგომარეობის შეფასების სიხშირე, მკურნალობის ტაქტიკა(მედიკამენტოზური თერაპია, CPAP თერაპია, პოზიციური თერაპია, დიეტური რეჟიმი, ფიზიკური აქტივობის რეჟიმი), დაავადების კომპენსაციის შეფასება განსაზღვრულია ამერიკის დიაბეტის ასოციაციის, ევროპის დიაბეტის ასოციაციისა და ამერიკის ძილის აპნოეს ასოციაციის გზამკვლევების მიხედვით.

სურათი 6. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხი აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსის მიხედვით [161]

ობა-ს სიმძიმის კლასიფიკაცია აპი-ის მიხედვით

ობა-ს სიმძიმე	აპი – აპნოე-ჰიპოპნოეს ინდექსი
• მსუბუქი	• ≥ 5 და < 15
• საშუალო	• ≥ 15 და ≤ 30
• მძიმე	• > 30

სურათი 7. ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარი [162]

ძილიანობის სკალა (Epworth Sleepiness Scale)

პაციენტი თითოეულ პუნქტს ანიჭებს 0-დან 3 ქულას 0 = არასოდეს ჩავთვლემ, 1 = ჩაძინების მცირე ალბათობა, 2 = ჩაძინების საშუალო ალბათობა, 3 = ჩაძინების მაღალი ალბათობა.	
კითხვა: როგორია წარსული გამოცდილება ან შესაძლებლობა, რომ ჩათვლემს ან ჩაიძინებს სხვადასხვა სიტუაციაში:	ქულა
• ჯდომისას ან კითხვისას	
• ტელევიზორის ყურებისას	
• ჯდომისას საზოგადოებრივ ადგილებში (მაგ. კრებაზე)	
• ტრანსპორტში ჯდომისას (ერთი საათის მანძილზე შესვენების გარეშე)	
• წამოწოლისას დღის მეორე ნახევარში	
• საუბრისას დროს (ჯდომისას)	
• ჯდომისას (მოსვენებულ მდგომარეობაში) სამხრის შემდეგ (ალკოჰოლის გარეშე)	
• მანქანით მოძრაობის დროს რამდენიმე წუთით შეჩერებისას	
	• სულ
<p>შეფასება: < 11 – ნორმა 11-14 – მსუბუქი სუბიექტური დღის ძილიანობა 15-18 – საშუალო სიმძიმის სუბიექტური დღის ძილიანობა 19-24 – მძიმე სუბიექტური დღის ძილიანობა</p>	

ცხრილი 1. დიაბეტური რეტინოპათიის საერთაშორისო კლასიფიკაცია [163]

დიაბეტური რეტინოპათია	ცვლილებები გაფართოებული ოფთალმოსკოპიით	რეკომენდაციები
არ არის ხილული ცვლილება	არ არის პათოლოგია	კონტროლი 1-2 წელში
მსუბუქი არაპროლიფერაციული დრ	მხოლოდ მიკროანევრიზმები	კონტროლი 1-2 წელში
საშუალო სიმძიმის არაპროლიფერაციული დრ	მეტი, ვიდრე მიკროანევრიზმები, მაგრამ ნაკლები, ვიდრე მწვავე არაპროლიფერაციული რეტინოპათია	კონტროლი 6 თვეში-1 წელში ან გადამისამართება ოფთალმოლოგთან
მწვავე არაპროლიფერაციული დრ	ერთი მაინც შემდეგიდან და არ არის პროლიფერაციის ნიშნები: <ul style="list-style-type: none"> • ინტარეტინული ჰემორაგია (≥ 20 თვითოეულ კვადრანტში) • აშკარა ვენური სისხლჩაქცევა (2 კვადრანტში) • ინტარეტინული მიკროვასკულური პათოლოგია (1 კადრანტში) 	გადამისამართება ოფთალმოლოგთან
პროლიფერაციული დრ	მწვავე არაპროლიფერაციული დრ და 1 ან მეტი შემდეგი ცვლილება: <ul style="list-style-type: none"> • ნეოვასკულარიზაცია • ვიტრეალური/პრერეტინული ჰემორაგია 	გადამისამართება ოფთალმოლოგთან

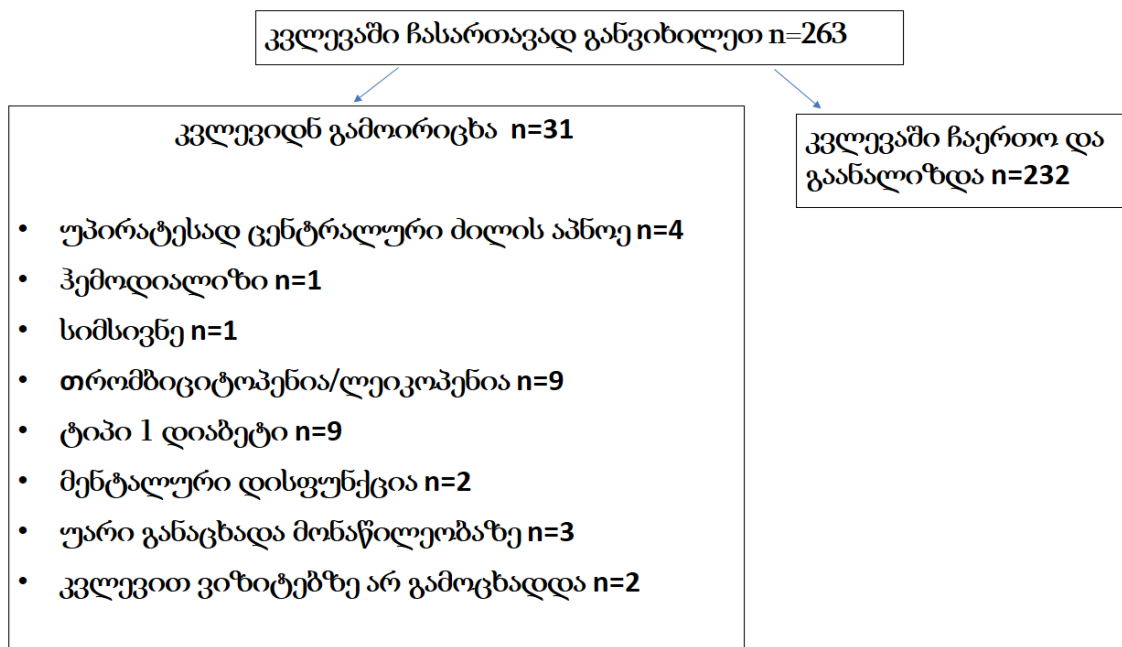
აბრევიატურის განმარტება: დრ=დიაბეტური რეტინოპათია

თავი 3. კვლევის შედეგები

3.1 საკვლევი პოპულაციის დემოგრაფიული და კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები

კვლევაში ჩართული 263 პაციენტიდან 31 პირი გამოირიცხა კვლევიდან და გაანალიზდა 232 პაციენტის მონაცემი. სურათი 1.

სურათი 1 – საკვლევი პოპულაცია



შდტ 2-ის მქონე 232 პირიდან 54 (23.27 %) პაციენტს ოძა-ს დიაგნოზი დაუდგინდა. ოძა-თი კომორბიდული შდტ2-ის მქონე პაციენტთა ჯგუფში (შდტ2+ოძა), მამრობითი სქესის მქონე პირთა რაოდენობა ჭარბობდა მდედრობითი სქესის მქონე პირთა რიცხვს. შდტ 2-ის მქონე პაციენტთა ჯგუფში ოძა-თი კომორბიდობის გარეშე (შდტ2-ოძა) თითქმის თანაბარი იყო სქესთა განაწილება.

შდტ2+ოდა ჯგუფში პაციენტთა უმეტესობა იყო 40-60 წლის ასაკობრივ ჯგუფში, ხოლო შდტ2-ოდა ჯგუფში თითქმის თანაბარი იყო ასაკობრივი განაწილება 40-60 და >60 წლის ჯგუფებში.

დიაბეტის ხანგრძლივობა მეტი იყო შდტ2-ოდა ჯგუფში, შდტ2+ოდა ჯგუფთან შედარებით. გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე თითქმის ერთნაირი იყო შდტ2-ოდა და შდტ2+ ოდა ჯგუფებში. ორივე ჯგუფში დეკომპენსირებული დიაბეტის შემთხვევები (HbA1c>7.5%) აღემატებოდა კომპენსირებული/სუბკომპენსირებული დიაბეტის (HbA1c<7.5%) შემთხვევებს.

აბდომინური სიმსუქნე მეტი იყო შდტ2+ოდა ჯგუფში, შდტ2-ოდა ჯგუფთან შედარებით. (წელის გარშემოწერილობა (წგ)=125.38 ± 21.33 სმ შდტ2+ოდა; წგ= 105.20 ± 14.38 სმ შდტ2-ოდა, P<0.0001).

ზოგადი სიმსუქნე (სმი=40.44 ± 9.67) ოდა-თი კომორბიდული შდტ2-ის მქონე პირებში მნიშვნელოვნად აღემატებოდა ზოგად სიმსუქნეს ოდა-თი კომორბიდობის გარეშე შდტ2 ჯგუფთან შედარებით (სმი=30.99±5.65) P=0.0001.

ჰიპერინსულინემიის შემთხვევები შდტ2+ოდა ჯგუფში სარწმუნოდ აღემატება შდტ2-ოდა ჯგუფში ჰიპერინსულინემიის შემთხვევებს (C პეპტიდი = 3.23 ± 1.32 შდტ2+ოდა , C პეპტიდი = 2.53 ± 1.42 შდტ2-ოდა, P=0.0014).

54 შდტ2+ოდა პაციენტიდან 26 (48.15 %)-ს დაენიშნა CPAP თერაპია, ხოლო 28 (51.85 %) პაციენტს – პოზიციური თერაპია.

შდტ2+ოდა ჯგუფში 43 (79.63 %) იყო ორალურ ანტიჰერგლიკემიურ პრეპარატებზე, ხოლო 11 (20.37 %) – კომბინირებულ ანტიჰერგლიკემიურ თერაპიაზე. შდტ2-ოდა ჯგუფში 97 (54.49 %) იყო ორალურ ანტიჰერგლიკემიურ პრეპარატებზე, ხოლო 73 (41.02 %)- კომბინირებულ ანტიჰერგლიკემიურ თერაპიაზე.

დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების შემთხვევები თითქმის ერთნაირი იყო შდტ2+ოდა და შდტ2-ოდა ჯგუფებში.

კვლევის პაციენტების დემოგრაფიული, ანთროპომეტრიული და კლინიკურ-ლაბორატორიული მონაცემები იხილეთ ცხრილში 1.

ცვლადი	საერთო პოლულაცია N 232 (% ან SD)	შდტ2+ომა N=54 (% ან SD)	შდტ2-ომა N=178 (% ან SD)	P value
ასაკი	1.59.75±16.8	2.53.69±9.62	3.61.59±18.05	P(1-2-3)=0.0098 P(2-3)=0.0023
1.ასაკი 30-40წ	ა.7(3.02)	ბ.3(5.56)	გ.4(2.25)	P(ბ-გ)=0.2590 RR=2.5; RD=3.3
2.ასაკი 40-60წ	ა.119(51.29)	ბ.38 (70.37)	გ.81(45.51)	P(ბ-გ)=0.0014 RR=1.5; RD=24.46
3. ასაკი >60წ	ა.106(45.69)	ბ.13 (24.07)	გ.93(52.25)	P(ბ-გ)<0.0002 RR=0.5; RD=28.17
	P(2-3) = 0.2292(NS)	P(2-3) <0.0001	P(2-3) =0.2057(NS)	
სქესი				
1.მამრობითი	ა.126(54.31)	ბ.39 (72.22)	გ.87 (48.87)	P(ბ-გ)=0.0025 RR=1.5;RD=23.35
2.მდედრობითი	ა.106(45.69)	ბ.15 (27.78)	გ.91 (51.13)	P(ბ-გ)=0.0025 RR=0.5;RD=-23.35
	P(1-2) = 0.0322	P(1-2)<0.0001	P(1-2) = 0.6734	
დიაბეტის ხანგრძლივობა	1. 11.19±7.54	2. 7.54±6.60	3. 12.3±7.47	P (1-2-3)<0.0001 P(2-3)<0.0001
<6 years	1.55(23.71)	2.24(44.44)	3.31(17.42)	P(2-3)= 0.0001 RR=2.5; RD=27.03
≥6years	1.177(76.29)	2.30 (55.56)	3.147 (82.58)	P(2-3)=0.0001 RR=0.7; RD=-27.03
ომა-ს ხანგრძლივობა		2.315±1.744		
HbA1c	ა.8.94 ± 2.03	ბ.8.99±2.15	გ.8.92±1.99	P(ა-ბ-გ) =0.9754 (NS) P(ბ-გ)=0.8243(NS)
1.<7.5%	ა.73(31.47)	ბ.19 (35.19)	გ.54 (30.34)	P(ბ-გ)=0.5039(NS)

				RR=1.2; RD=4.85
2.≥7.5%	ა.159(68.53)	ბ.35 (64.81)	გ.124 (69.66)	P(ბ-გ)=0.5039(NS) RR=0.9; RD=-4.85
	P(1-2)<0.0001	P(1-2)=0.0023	P(1-2)<0.0001	
წელის გარშემოწერილობა, სმ	1.109.9±18.34	2.125.38 ± 21.33	3.105.20 ± 14.38	P(1-2-3)< 0.0001 P(2-3) < 0.0001
სმი კგ/ მ ²	1.33.16 ± 7.84	2.40.44 ± 9.67	3.30.99 ± 5.65	P(1-2-3)< 0.0001 P(2-3) < 0.0001
LDL-C	1.4.28±2.34	2.3.17 ± 0.97	3.2.99 ± 1.03	P(1-2-3)< 0.0001 P(2-3) 0.2555 (NS)
HDL-C	1.2.2±1.04	2.1.07 ± 0.30	3.1.12 ± 0.37	P(1-2-3)< 0.0001 P(2-3)=0.3657 (NS)
ტრიგლიცერიდები	1.2.49±2.71	2.2.44 ± 1.30	3.2.37 ± 1.37	P(1-2-3)=0.8542(NS) P(2-3)=0.7396 (NS)
საერთო ქოლესტეროლი	1.5.26±1.28	2.5.31 ± 1.15	3.5.18 ± 1.45	P(1-2-3)=0.7579(NS) P(2-3)=0.5468 (NS)
შრატის კრეატინინი	1.79.69±83.03	2.75.66 ± 25.37	3.68.36 ± 21.81	P(1-2-3)=0.1754(NS) P(2-3)=0.0394
C პეპტიდი	1.2.69±1.43	2.3.23 ± 1.32	3. 2.53 ± 1.42	P(1-2-3)= 0.0065 P(2-3) =0.0014
ჰიპოლიპდემიური თერაპია	1.120(51.72)	2.27 (50.00)	3.93 (52.25)	P(2-3) =0.7744(NS) RR=0.9; RD=-2.25
ანტიჰიპერტენზიული თერაპია	1.216(93.10)	2. 53 (98.15)	3.163 (91.57)	P(2-3) =0.0892 (NS) RR=1.1; RD=6.57
გულის იშემიური დაავადება	1.73(31.46)	2.19 (35.19)	3.54 (30.34)	P(2-3) =0.5039(NS) RR=1.2; RD=4.84
გულის უკმარისობა	1.37(15.95)	2.12 (22.22)	3.25 (14.04)	P(2-3) =0.01651 RR=1.6; RD=38.18
ინსულინ თერაპია	8 (3.45)	0	8 (4.49)	

ორალური ანტიჰიპერგლიკემიური პრეპარატები	1.140 (60.35)	2.43 (79.63)	3.97 (54.49)	P (2-3)=0.0008 RR=1.5; RD=25.14
კომბინირებული თერაპია (ინსულინი+ორალური ანტიჰიპერგლიკემიური პრეპარატები	1.84 (36.20)	2.11 (20.37)	3.73 (41.02)	P (2-3)= 0.0050 RR=0.5; RD=-20.62
CPAP თერაპია	N/A	26 (48.15)	N/A	N/A
პოზიციურ თერაპია	N/A	28 (48.15)	N/A	N/A
დიაბეტური რეტინოპათია (≥ სტადია 2)	1.155(66.81)	2.39(72.22)	3.116(65.17)	P(2-3) =-0.3420(NS) RR=1.1, RD=7.05
დიაბეტური რეტინოპათია (სტადია 1)	1.77(33.19)	2.15(27.78)	3.62(34.83)	P(2-3) =-0.3420(NS) RR=0.8, RD=-7.04
თირკმლის ქრონიკული დაავადება (≥ სტადია 3)	1.83(35.77)	2.19(35.19)	3.64(35.96)	P(2-3) 0.9673 RR=1.0, RD=-0.77
თირკმლის ქრონიკული დაავადება (სტადია 1 და 2)	1.85(36.63)	2.21(38.89)	3.64(35.95)	P(2-3)=0.6944 RR=1.1, RD=2.93
თირკმლის ქრონიკული დაავადება	1.168(72.41)	2.40(74.07)	3.128(71.91)	P(2-3)=0.8476 RR=1.03, RD=2.16
ვეზუფი (პგ/მლ)	150.64 ± 38.23	265.76 ± 36.64	346.05 ± 37.61	P(1-2-3)=0.0038 P(2-3) = 0.0008
აპნოე /ჰიპოპნოეს ინდექსი		45.24± 39.04		
ჟანგბადის საშუალო დესატურაცია		73.67± 28.17		

საშუალო SpO2		84.72 ± 14.35		
ეპვორსის ძილიანობის ქულები		15.28 ± 2.81		

**ცხრილი 1. კვლევის პაციენტების დემოგრაფიული, კლინიკურ-
ლაბორატორიული მონაცემები საერთო საკვლევ პოპულაციაში, შაქრიანი დიაბეტი
ტიპი 2-ის მქონე პირებში და ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდული
შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პირებში**

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2; ოძა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; SD=სტანდარტული გადახრა; HbA1c=გლიკირებული ჰემოგლობინი; RR=რისკთა თანაფარდობა; RD=რისკთა შორის სხვაობა; სმ=სანტიმეტრი; სმი=სხეულის მასის ინდექსი; CPAP=უწყვეტი დადებითი წნევით ვენტილაცია; ვეზფი=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; SpO2=ჟანგბადის სატურაცია

**3.2 ეპვორსის ძილიანობის ქულების კორელაცია პოლისომნოგრაფიულ
პარამეტრებთან მიმართებაში.** ეპვორსის ძილიანობის კითხვარის ვალიდურობის დასადგენად, შევისწავლეთ მისი კორელაცია პოლისომნოგრაფიულ პარამეტრებთან მიმართებაში.

ეპვორსის ძილიანობის ქულების მატება სარწმუნო კავშირში იყო ოძა-ს სიმძიმის ხარისხთან. კერძოდ:

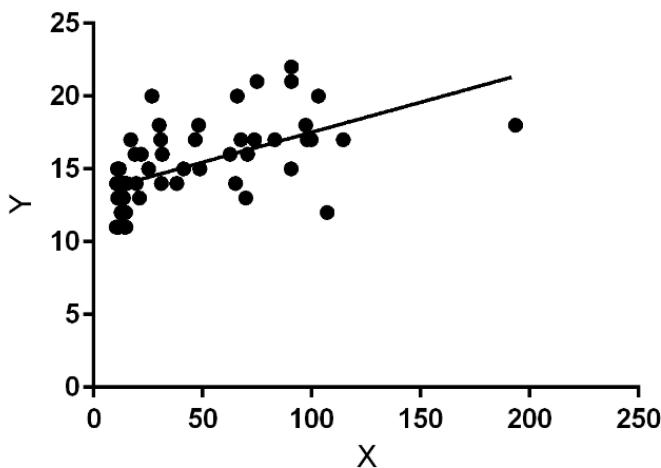
სარწმუნო კორელაცია დადგინდა აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსს და ეპვორსის ძილიანობის ქულებს შორის წრფივი რეგრესიით (R კვადრატი=0.3227, P< 0.0001). იხილეთ სურათი 2. ასევე, პირდაპირი კორელაციური კავშირი დადგინდა აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსს და ეპვორსის ძილიანობის ქულებს შორის პირსონის კორელაციური კოეფიციენტით. R=0.5586, P=0.0001. (ეპვორსის ძილიანობის ქულების მომატებასთან ერთად მოიმატა აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსმა).

სარწმუნო კორელაცია დადგინდა ჟანგბადის დესატურაციას და ეპვორსის ძილიანობის ქულებს შორის წრფივი რეგრესიით (R კვადრატი=0.1047, $P=0.0170$). სურათი 3. უარყოფითი კორელაციური კავშირი დადგინდა ჟანგბადის დესატურაციას და ეპვორსის ძილიანობის ქულებს შორის პირსონის კორელაციური კოეფიციენტით. $R(\text{პირსონის კორელაციური კოეფიციენტი}) = -0.3345$, $P=0.0170$. (ეპვორსის ძილიანობის ქულების მომატებასთან ერთად დაიკლო დესატურაციის მაჩვენებელმა).

სარწმუნო კორელაცია დადგინდა ჟანგბადის სატურაციას და ეპვორსის ძილიანობის ქულებს შორის წრფივი რეგრესიით (R კვადრატი=0.3040, $P < 0.0001$). სურათი 4. უარყოფითი კორელაციური კავშირი დადგინდა ჟანგბადის სატურაციას და ეპვორსის ძილიანობის ქულებს შორის პირსონის კორელაციური კოეფიციენტით. $R(\text{პირსონის კორელაციური კოეფიციენტი}) = -0.3920$, $P < 0.0001$. (ეპვორსის ძილიანობის ქულების მომატებასთან ერთად დაიკლო ჟანგბადის სატურაციამ).

სურათი 2: წრფივი რეგრესია აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსს და ეპვორსის ძილიანობის ქულებს შორის

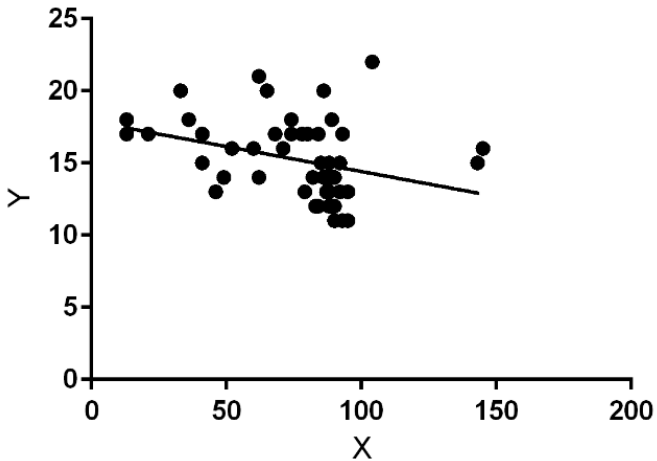
Linear Regression



$N=54$, X =აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი, Y = ეპვორსის ძილიანობის ქულები. R square (R კვადრატი)=0.3227, $P < 0.0001$

სურათი 3: წრფივი რეგრესია ჟანგბადის დესატურაციას და ეპვორსის ძილიანობის ქულებს შორის

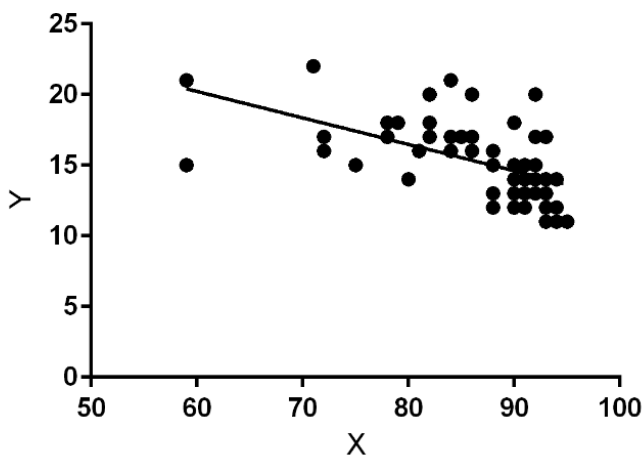
Linear Regression



N=54, X=ჟანგბადის დესატურაცია, Y= ეპვორსის ძილიანობის ქულები. R square (R კვადრატი)=0.1047, P=0.0170

სურათი 4: წრფივი რეგრესია ჟანგბადის სატურაციას და ეპვორსის ძილიანობის ქულებს შორის

Linear Regression



N=54, X=ჟანგბადის სატურაცია, Y= ეპვორსის ძილიანობის ქულები. R square (R კვადრატი)=0.3040, P<0.0001.

3.2.1 პოლისომნოგრაფიული პარამეტრების კორელაცია ანთროპომეტრიულ და კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებთან

ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხი(აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი) კავშირში იყო ოძა-ს ხანგრძლივობასთან, თირკმლის ქრონიკული დაავადებების სტადიების მატებასთან და სხეულის მასის ინდექსის მატებასთან. ჟანგბადის საშუალო დესატურაციის და ჟანგბადის სატურაციის კლება კავშირში იყო სხეულის მასის ინდექსის მატებასთან. არ გამოვლინდა კავშირი პოლისომნოგრაფიულ პარამეტრებსა და გლიკირებულ ჰემოგლობინს შორის. ასევე, პოლისომნოგრაფიულ პარამეტრებსა და დიაბეტური რეტინოპათიის სტადიებს შორის. იხილეთ ცხრილი 2

ცხრილი 2: პოლისომნოგრაფიული პარამეტრების და ეპვორსის ძილიანობის ქულების კორელაცია ანთროპომეტრიულ და კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებთან შდტ+ოძა ჯგუფში

ცვლადი	R შდტ+ოძა N=54	P value
აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი და HbA1c	0.0318	0.8194(NS)
ჟანგბადის დესატურაცია და HbA1c	0.1727	0.2117(NS)
SpO2 და HbA1c	0.0108	0.9382(NS)
აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი და ოძას ხანგრძლივობა	0.3682	0.0061
ჟანგბადის დესატურაცია და ოძას ხანგრძლივობა	0.1052	0.4490(NS)
SpO2 და ოძას ხანგრძლივობა	0.2397	0.08108(NS)
აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი და დიაბეტის ხანგრძლივობა	0.2577	0.0599(NS)

ჟანგბადის დესატურაცია და დიაბეტის ხანგრძლივობა	0.2183	0.1128(NS)
SpO2 და დიაბეტის ხანგრძლივობა	0.2544	0.0634(NS)
აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი და სმი	0.4777	0.0002
ჟანგბადის დესატურაცია და სმი	-0.4971	0.0001
SpO2 და სმი	-0.4735	0.0003
აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი და თქდ-ს სტადიები	0.2870	0.0354
ჟანგბადის დესატურაცია და თქდ-ს სტადიები	-0.1584	0.2538(NS)
SpO2 და თქდ-ს სტადიები	0.0324	0.8161 (NS)
აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი და რეტინოპათიის სტადიები	0.0002	0.9988 (NS)
ჟანგბადის დესატურაცია და რეტინოპათიის სტადიები	0.0626	0.6529 (NS)
SpO2 და რეტინოპათიის სტადიები	0.1831	0.1851 (NS)

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ოძა= ობსტრუქციული ძილის აპნოე; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება; HbA1c =გლიკირებული ჰემოგლობინი; R=პირსონის კორელაციური კოეფიციენტი; სმი= სხეულის მასის ინდექსი; SpO2=ჟანგბადის სატურაცია

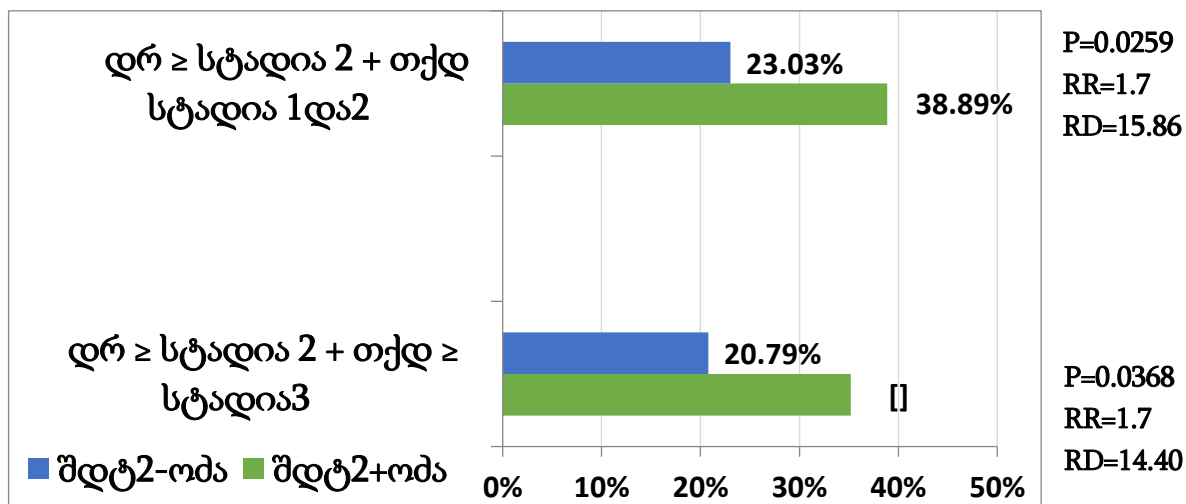
3.3 მიკროანგიოპათიის კვლევა

3.3.1 დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების თანხვედრა ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-ის და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს კომორბიდობის გარეშე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-ის მქონე პირებში

დიაბეტური რეტინოპათია \geq სტადია 2-ის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადია 1 და 2-ის, ასევე, დიაბეტური რეტინოპათია \geq სტადია 2-ის და

თირკმლის ქრონიკული დაავადება \geq სტადია 3-ის თანხვედრის რისკი სარწმუნოდ იყო ასოცირებული ობსტრუქციული ძილის აპნოეს არსებობასთან. იხილეთ სურათი 5.

სურათი 5. დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების თანხვედრა ჯგუფებში



აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; დრ=დიაბეტური რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება

3.3.2. მიკროანგიოპათიის სიმძიმის ხარისხი

დიაბეტური რეტინოპათია სტადია 5-ის რისკი სარწმუნოდ იყო ასოცირებული ობსტრუქციული ძილის აპნოეს არსებობასთან. არ დადგინდა ასოციაცია ომა-ს და დიაბეტური რეტინოპათია სტადია 2,3,4 -ს შორის, ასევე ომა-ს და თირკმლის ქრონიკული დაავადება სტადიებს შორის. იხილეთ ცხრილი 3.

ცხრილი 3. მიკროანგიოპათიის განაწილება სიმძიმის ხარისხის მიხედვით ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-ის და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს კომორბიდობის გარეშე შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-ის ჯგუფებში

მიკროანგიოპათია	შდტ2+ომა n=54 (%)	შდტ2-ომა n=178 (%)	RR	RD	P value
დრ სტადია 1	15(27.78)	62(34.83)	0.8	-7.05	0.3420(NS)
დრ სტადია 2	15(27.78)	51(28.65)	1.0	-0.87	0.9124(NS)
დრ სტადია 3	16(29.63)	41(23.03)	1.3	6.6	0.3321(NS)
დრ სტადია 4	4(7.41)	22(12.36)	0.6	-4.95	0.3268(NS)
დრ სტადია 5	4(7.41)	1(1.12)	6.6	6.28	0.0304
თქდ სტადია 1	12(22.22)	36(20.22)	1.1	2.00	0.7425(NS)
თქდ სტადია 2	9(16.67)	28(15.73)	1.1	0.94	0.8536(NS)
თქდ სტადია 3	9(16.67)	27(15.16)	1.1	1.51	0.7771(NS)
თქდ სტადია 4	7(12.96)	27(15.16)	0.9	-2.2	0.7123(NS)
თქდ სტადია 5	3(5.56)	10(5.62)	1.0	-0.06	0.9753(NS)
დრ სტადია ≥ 2 და თქდ სტადია 1 და 2	21(38.89)	41(23.03)	1.7	15.86	0.0259
დრ სტადია ≥ 2 და თქდ სტადია ≥ 3	19(35.19)	37(20.79)	1.7	14.40	0.0368

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა= ობსტრუქციული ძილის აპნოე; RR=რისკთა თანაფარდობა; RD=რისკთა შორის სხვაობა; დრ=დიაბეტური რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება

შევისწავლეთ კორელაციური კავშირი დიაბეტური რეტინოპათიის, თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებს და დიაბეტის, ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ხანგრძლივობას შორის. დიაბეტის ხანგრძლივობა კავშირში იყო დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებთან ობსტრუქციული ძილის აპნოეს გარეშე შდტ2-ის პოპულაციაში. ასევე, დიაბეტის ხანგრძლივობა კავშირში იყო დიაბეტური რეტინოპათიის სტადიებთან ომა-თი

კომორბიდული შდტ2-ის პოპულაციაში. ომა-ს ხანგრძლივობა კავშირი იყო თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებთან. იხილეთ ცხრილი 4.

ცხრილი 4: კორელაციური კავშირი დიაბეტის და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ხანგრძლივობას და დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებს შორის.

	დიაბეტის ხანგრძლივობა						ომა-ს ხანგრძლივობა	
ცვლადი	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value
	საერთო პოპულაცია N232		შდტ2- ომა N 178		შდტ2+ ომა N 54		შდტ2+ ომა N 54	
დრ სტადიები	0.4442	<0.0001	0.4813	<0.0001	0.5043	0.0010	0.1845	0.1816 (NS)
თქდ სტადიები	0.3030	<0.0001	0.3129	0.0002	0.2468	0.0720 (NS)	0.2973	0.0290

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა= ობსტრუქციული ძილის აპნოე; დრ=დიაბეტური რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება; R=პირსონის კორელაციური კოეფიციენტი

შევისწავლეთ კორელაციური კავშირი გლიკირებულ ჰემოგლობინს და დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებს შორის. გლიკირებული ჰემოგლობინის დონის მატება სარწმუნო კავშირში იყო თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიების მატებთან ობსტრუქციული ძილის აპნოეს კომორბიდობის გარეშე შდტ2-ის ჯგუფში და საერთო პოპულაციაში . ამავე პოპულაციაში, არ აღმოჩნდა სარწმუნო კავშირი გლიკირებული ჰემოგლობინის დონეს და დიაბეტური რეტინოპათიის სტადიებს შორის. ასევე, არ იყო კავშირი გლიკირებული ჰემოგლობინის დონეს და მიკროანგიოპათიის სტადიებს შორის ომა-თი კომორბიდული შდტ2-ის პოპულაციაში. იხილეთ ცხრილი 5.

ცხრილი 5: კორელაციური კავშირი გლიკირებულ ჰემოგლობინს და დიაბეტური რეტინოპათიის სტადიებს შორის; გლიკირებულ ჰემოგლობინს და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებს შორის

ცვლადი	HbA1c R N 232 საერთო პოპულაცია	P value	HbA1c R N 178 შდტ2-ომა	P value	HbA1c R N 54 შდტ2+ომა	P value
თქდ სტადიები	0.1502	0.0229	0.2703	0.0002	0.2391	0.0816 (NS)
დრ სტადიები	0.0370	0.5749 (NS)	0.0079	0.9261 (NS)	0.1608	0.2454 (NS)

აბრევიატურის განმარტება: HbA1c =გლიკირებული ჰემოგლობინი; შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა= ობსტრუქციული ძილის აპნოე; დრ=დიაბეტური რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება; R=პირსონის კორელაციური კოეფიციენტი

3.3.3 მიკროანგიოპათიის განაწილება ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის და ხანგრძლივობის მიხედვით

3.3.3.1 ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხი და ხანგრძლივობა

ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ხანგრძლივობა მეტი იყო მძიმე და საშუალო სიმძიმის ომა-ს ქვეჯგუფში, საშუალო სიმძიმის ომა-ს ქვეჯგუფთან შედარებით. იხილეთ ცხრილი 6.

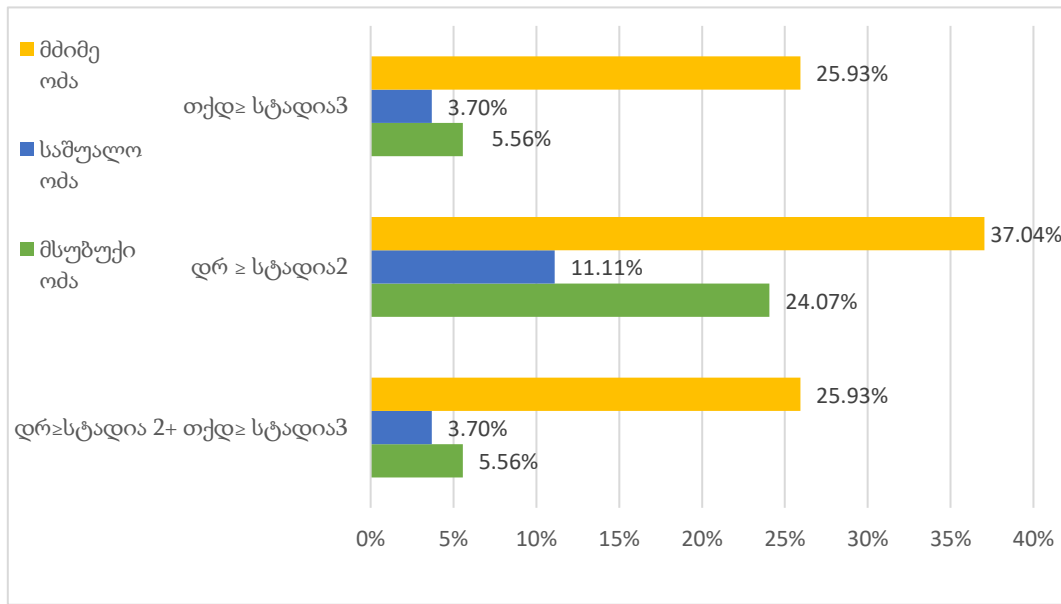
ცხრილი 6: ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხი და ხანგრძლივობა N 54

ომა-ს სიმძიმის ხარისხი	1. მსუბუქი ომა (აპი 5-15)		2. საშუალო სიმძიმის ომა (აპი 15-30)		3. მძიმე ომა (აპი >30)	
	N=19 (35.18%) P ₍₂₋₁₎ =0.0161		N=8 (14.81%) P ₍₃₋₂₎ =0.0001		N=27 (50.00%) P ₍₃₋₁₎ =0.1261 (NS)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
ომა-ს ხანგრძლივობა, წლები	0.68	±0.65	1.63	±1.42	3.07	±2.09
	P ₂₋₁ =0.0232		p ₃₋₂ =0.0781		p ₃₋₁ <0.0001	

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა= ობსტრუქციული ძილის აპნოე; აპი=აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი, Mean – საშუალო, SD=სტანდარტული გადახრა

3.3.3.2 თირკმლის ქრონიკული დაავადების და დიაბეტური რეტინოპათიის განაწილების შესწავლა ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით. მძიმე ობსტრუქციულ ძილის აპნოე სარწმუნოდ იყო ასოცირებული დიაბეტური რეტინოპათია \geq სტადია 2-ის რისკთან, საშუალო სიმძიმის ომასთან შედარებით. ასევე, მძიმე ომა სარწმუნოდ იყო ასოცირებული თირკმლის ქრონიკული დაავადება \geq სტადია 3-ის რისკთან და დიაბეტური რეტინოპათია \geq სტადია 2-ის და თირკმლის ქრონიკული დაავადება \geq სტადია 3-ის თანხვედრის რისიკებთან, საშუალო სიმძიმის და მსუბუქი ომა-ს ქვეჯგუფებთან შედარებით. იხილეთ სურათი 6, ცხრილი 7.

სურათი 6: თირკმლის ქრონიკული დაავადების და დიაბეტური რეტინოპათიის განაწილება ომა-ს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით



აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; დრ=დიაბეტური რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება

ცხრილი 7: მიკროანგიოპათიის გავრცელება ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით

მიკროანგიოპათია	1.მსუბუქი ობა (აპი 5-15) (N=19)		2.საშუალო ობა (აპი15-30) (N=8)		3.მძიმე ობა (აპი > 30) (N=27)		P value
	N	%	N	%	N	%	
დრ≥სტადია 2	13	24.07	6	11.11	20	37.04	P(2-1)=0.0846;RR=5.5;RD=-12.96 P(3-2)=0.0017;RR=3.3;RD=25.93 P(3-1)=0.1518;RR=1.5;RD=12.96
თქდ ≥სტადია 3	3	5.56	2	3.70	14	25.93	P(2-1)=0.6816;RR=0.7;RD=-1.85 P(3-2)=0.0011;RR=7.0;RD=22.22 P(3-1)=0.0039;RR=4.6;RD=20.37
თქდ სტადია 1 და 2	4	7.40	6	11.11	11	20.37	P(2-1)=0.5308;RR=1.5;RD=3.7 P(3-2)<0.1864;RR=1.9;RD=9.6 P(3-1)=0.0530;RR=2.8;RD=13.35
დრ≥სტადია 2+თქდ ≥სტადია 3	3	5.56	2	3.70	14	25.93	P(2-1)=0.6816;RR=0.7;RD=-1.85 P(3-2)=0.0011;RR=7.0;RD=22.22 P(3-1)=0.0039;RR=4.6;RD=20.37
დრ≥სტადია 2+თქდ სტადია 1 და 2	5	9.26	7	12.96	12	22.22	P(2-1)=0.5600;RR=1.4;RD=3.7 P(3-2)=0.2037;RR=1.7;RD=9.68 P(3-1)=0.0653;RR=2.4;RD=13.38

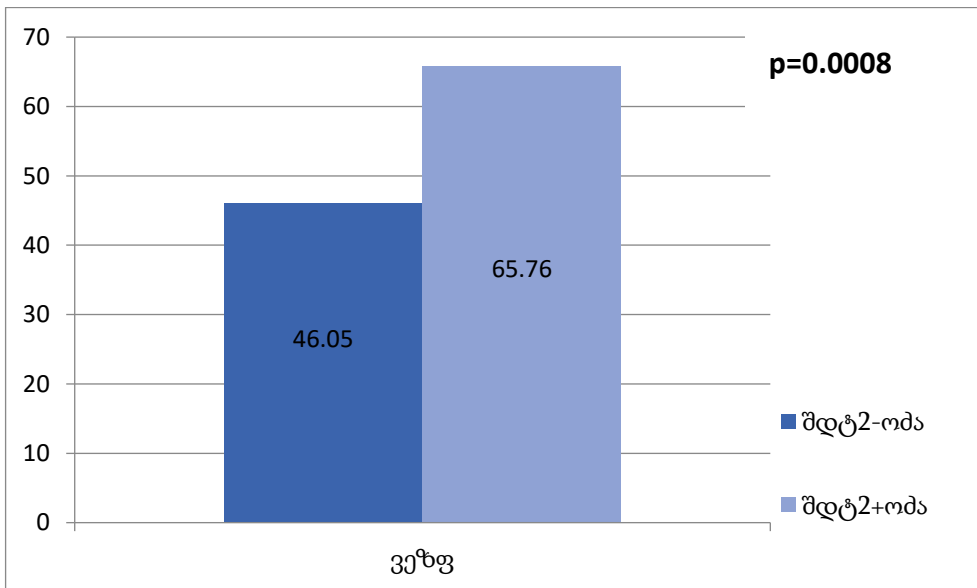
აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ობა= ობსტრუქციული ძილის აპნოე; აპი=აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი; დრ=დიაბეტური რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება

3.4 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის კვლევა

3.4.1 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე საკვლევ პოპულაციაში

ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდული შდტ2 -ის ჯგუფში, სარწმუნოდ აღემატებოდა ვეზფ-ის დონეს ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე შდტ2-ის ჯგუფთან შედარებით (65.76 პგ/მლ ოძა+, 46.05პგ/მლ ოძა-, $P=0.0008$). სურათი 7.

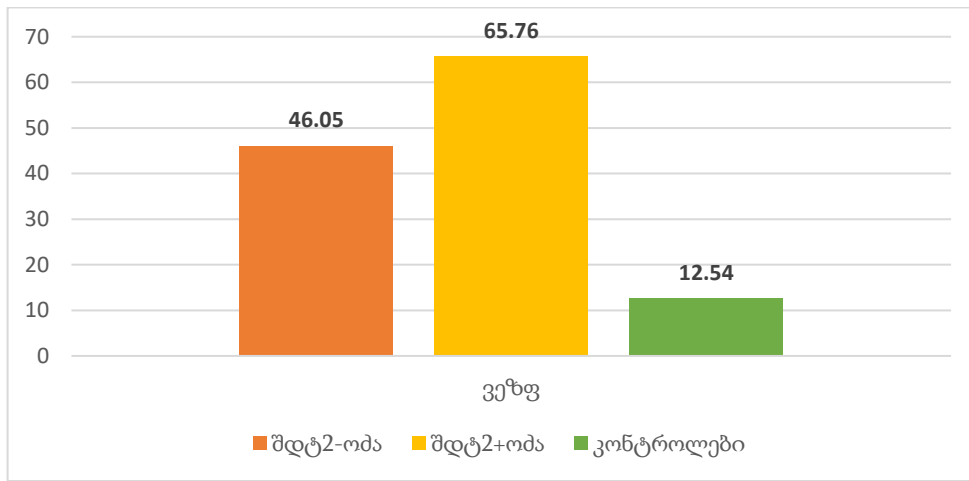
სურათი 7: ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე შდტ2-ის მქონე პირებში ოძა-ს კომორბიდობისას და მის გარეშე



აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ოძა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

ვეზფ-ის დონე შევისწავლეთ საკონტროლო ჯგუფში. შედეგად, ვეზფ-ის დონე საკონტროლო ჯგუფში მნიშვნელოვნად დაბალი იყო, შდტ2+ოძა და შდტ2-ოძა ჯგუფებში ვეზფ-ის დონესთან შედარებით (12.54 საკონტროლო ჯგუფი, 65.75 შდტ2+ოძა, 46.05 შდტ2-ოძა, $P < 0.001$). საკონტროლო ჯგუფი შეესაბამებოდა საკვლევ ჯგუფებს ასაკის და სმი-ს მიხედვით, ხოლო სქესის მიხედვით შეესაბამებოდა შდტ2-ოძა ჯგუფს. იხილეთ სურათი 8, ცხრილი 8.

სურათი 8: ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე შდტ2+ომა, შდტ2-ომა და საკონტროლო ჯგუფებში



აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

ცხრილი 8. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი შდტ2+ომა, შდტ2-ომა და საკონტროლო ჯგუფებში

ცვლადი	შდტ2-ომა (n=178)	შდტ2+ომა (n=54)	კონტროლები (n=22)	p value
ასაკი	1.61.59±18.05	2.53.69±9.62	3.54.8 ± 12.98	P(1-2-3)0.0033
სქესი				
მამრობითი	1.87 (48.87 %)	2.9 (72.22 %)	3.5 (23.81 %)	P(1-2-3)<0.0001
მდედრობითი	1.91 (51.13 %)	2.15 (27.78 %)	3.16 (73.19 %)	P(1-2-3)<0.0001
სმი	1.30.99 ± 5.65	2.40.44 ± 9.67	3.29.89±7.63	P(1-2-3)<0.0001
ვეზფი	1.46.05 ± 37.61	2.65.76 ± 36.64	3.12.54 ± 8.31	P(1-2-3)<0.0001 P(1-2)=0.0008 P(2-3)<0.0001 P(1-3)<0.0001

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ოძა= ობსტრუქციული ძილის აპნოე; სმი= სხეულის მასის ინდექსი; ვეზფ= ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

3.4.2 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე მიკროანგიოპათიის მიხედვით

თითქმის ყველა ტიპის მიკროანგიოპათიის მიხედვით, ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდული შდტ2-ის მქონე პირებში სარწმუნოდ აღემატებოდა ვეზფ-ის დონეს ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე შდტ2-ის მქონე პირებთან შედარებით. გამონაკლისი იყო მხოლოდ თირკმლის ქრონიკული დაავადება \geq სტადია 3, სადაც ვეზფ-ის დონე სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა შდტ2+ოძა და შდტ2-ოძა ჯგუფებში. ცხრილი 9.

ცხრილი 9: ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე მიკროანგიოპათიის მიხედვით.

ცვლადი	ვეზფ შდტ2-ოძა	ვეზფ შდტ2+ოძა	p value
	(n=178) 46.05 ± 37.61	(n=54) 65.76 ± 36.64	p=0.0008
თქდ სტადია1და2	(n=64) 34.32 ± 15.95	(n=21) 50.70 ± 15.04	P=0.0001
თქდ \geq სტადია3	(n=64) 65.41 ± 46.29	(n=19) 75.72 ± 46.94	p=0.3979 (NS)
დრ \geq სტადია2	(n=116) 51.90 ± 37.43	(n=39) 70.05 ± 39.24	p=0.0106
დრ \geq სტადია2 + თქდ სტადია 1და2	(n=41) 40.02 ± 11.98	(n=21) 57.30 ± 13.12	P<0.0001
დრ \geq სტადია2 + თქდ \geq სტადია 3	(n=37) 48.28 ± 33.50	(n=19) 66.17 ± 21.34	p=0.0392

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ოძა=ოზსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; დრ=დიაბეტური რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება

3.4.2.1 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების არსებობის და არ არსებობის პირობებში

ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე სარწმუნოდ მაღალი იყო დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების არსებობის პირობებში, მიკროანგიოპათიის არ მქონე ქვეჯგუფებთან შედარებით. გამონაკლისი იყო ოზსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდულ ჯგუფში თირკმლის ქრონიკული დაავადება, სადაც, ვეზფ-ის დონე სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა აღნიშნული მიკროანგიოპათიის არსებობის და არ არსებობის პირობებში. იხილეთ ცხრილი10.

ცხრილი 10. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების არსებობის და არ არსებობის პირობებში

ჯგუფები	ვეზფ შდტ2-ოძა	ვეზფ შდტ2+ოძა	p value
დრ≥სტადია 2 არის (n=116)	51.90±37.43 (n=39)	70.05±39.24	p=0.0106
დრ სტადია 1 არის(დრ არ არის) (n=62)	34.98 ±25.98 (n=15)	54.62 ±26.80	p=0.0109
p value	p<0.0001	p=0.0023	
თქდ არის (n=128)	61.20 ±34.23 (n=40)	77.83 ± 40.25	p=0.0111
თქდ არ არის (n=50)	35.19 ± 26.27 (n=14)	60.36 ± 29.00	P=0.0029
p value	p<0.0001	p=0.1422(NS)	

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ოძა=ოზსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; დრ=დიაბეტური რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება

3.4.2.2 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი დიაბეტური რეტინოპათიის და თქდ-ს სტადიების მიხედვით

დიაბეტური რეტინოპათია სტადია 2 და 3; თირკმლის ქრონიკული დაავადება სტადია 1 და 3 ის შემთხვევაში ვეზფ-ის დონე სარწმუნოდ მაღალი იყო შდტ2-ის მქონე პოპულაციაში ომა-ს კომორბიდობის პირობებში, ომა-ს კომორბიდობის გარეშე შდტ2-ის ჯგუფთან შედარებით. დიაბეტური რეტინოპათია სტადია 4 და 5, თირკმლის ქრონიკული დაავადება სტადია 2,4,5 -ის შემთხვევაში ვეზფის დონეთა შორის არ იყო სარწმუნო სხვაობა შდტ2+ომა და შდტ2-ომა ჯგუფებში. ცხრილი 11.

ცხრილი 11. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე მიკროანგიოპათიის სტადიების მიხედვით

მიკროანგიოპათია		ვეზფ შდტ2-ომა		ვეზფ შდტ2+ომა	p value
დრ სტადია 2	(n=51)	38.85±22.49	(n=15)	56.97 ± 22.60	p=0.0079
დრ სტადია 3	(n=41)	56.02 ± 31.87	(n=16)	82.68 ± 53.38	p=0.0239
დრ სტადია 4	(n=22)	73.33 ± 28.83	(n=4)	63.05 ± 11.29	p=0.4945(NS)
დრ სტადია 5	(n=2)	61.68 ± 37.47	(n=4)	74.83 ± 30.31	p=0.6623(NS)
თქდ სტადია 1	(n=36)	31.15 ± 16.51	(n=12)	59.04 ± 34.12	p=0.0004
თქდ სტადია 2	(n=28)	47.91 ± 38.67	(n=9)	61.78 ± 23.86	p=0.3192(NS)
თქდ სტადია 3	(n=27)	54.36 ± 27.57	(n=9)	81.20 ± 17.90	p=0.0102
თქდ სტადია 4	(n=27)	61.85 ± 44.76	(n=7)	83.55 ± 18.44	p=0.2225(NS)
თქდ სტადია 5	(n=10)	78.39 ± 36.76	(n=3)	92.38 ± 67.50	p=0.6284(NS)

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; დრ=დიაბეტური რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება

3.4.3 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით

ვეზფ-ის დონე საშუალო სიმძიმის ომა-ს მქონე პირებში სარწმუნოდ აღემატებოდა ვეზფ-ის დონეს მსუბუქი ომას მქონე პირებთან შედარებით. ხოლო, ვეზფ-ის დონეთა შორის განსხვავება არ იყო სარწმუნო მძიმე ომას და მსუბუქი ომას შედარებით, ასევე მძიმე ომა-ს და საშუალო სიმძიმის ომა-ს შედარებით. ცხრილი 12.

ცხრილი 12. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით

1.მსუბუქი ომა (AHI 5-15) N=19		2.საშუალო სიმძიმის ომა (AHI 15-30) N=8		3.მძიმე ომა (AHI > 30) N=27	
ვეზფ	SD	ვეზფ	SD	ვეზფ	SD
59.68	±10.24	69.06	±11.36	66.97	±44.55
P2-1=0.0454		P3-2=0.8972 (NS)		P3-1=0.4887 (NS)	

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა= ობსტრუქციული ძილის აპნოე; აპი=აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი; ვეზფი=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; SD=სტანდარტული გადახრა

3.4.4 კორელაციური კავშირი ვასკულურ ენდოთელურ ზრდის ფაქტორს და კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებს შორის

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2-ის ჯგუფში ობსტრუქციული ძილის აპნოეს კომორბიდობის გარეშე, ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონის მატება სარწმუნო კავშირში იყო დიაბეტის ხანგრძლივობასთან, დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიების მატებასთან.

ომა-თი კომორბიდული შდტ2-ის ჯგუფში, ვეზფ-ის დონის მატება სარწმუნო კავშირში იყო ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ხანგრძლივობასთან, დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიების მატებასთან, ომა-ს სიმძიმის ხარისხის ზრდასთან (აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი), ეპვორსის ძილიანობის კითხვარის ქულების ზრდასთან.

არ გამოვლინდა კორელაციური კავშირი ვეზფ-ის დონეს და სმი-ს შორის, ვეზფის დონეს და გლიკირებული ჰემოგლობინის დონეს შორის შდტ2+ომა და შდტ2-ომა ჯგუფებში. თუმცა, ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი კორელირებდა გლიკირებულ ჰემოგლობინთან საერთო პოპულაციაში. იხილეთ ცხრილი 13.

ცხრილი 13. კორელაციური კავშირი ვასკულურ ენდოთელურ ზრდის ფაქტორს და კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებს შორის

ცვლადი	ვეზგ საერთო პოპულაცია N 232		ვეზგ შდტ2-ომა N178		ვეზგ შდტ2+ომა N54	
	R=	p value	R=	p value	R=	p value
სმი	0.0948	0.1500(NS)	0.0678	0.3685 (NS)	0.1999	0.1473 (NS)
HbA1c	0.1290	0.0497	0.1341	0.0743 (NS)	0.1471	0.2885(NS)
დიაბეტის ხანგრძლივობა	0.1619	0.0135	0.2738	0.0002	0.0777	0.5765(NS)
დრ სტადიები	0.3409	< 0.0001	0.3653	p < 0.0001	0.3707	0.0058
თქდ სტადიები	0.4297	< 0.0001	0.4567	p < 0.0001	0.3548	0.0085
ასაკი	0.1035	0.1159(NS)	0.1459	0.0519(NS)	0.2056	0.1358(NS)
ომა-ს ხანგრძლივობა	N/A	N/A	N/A	N/A	0.2745	0.0446
აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი	N/A	N/A	N/A	N/A	0.2701	0.0483
ჟანგბადის დესატურაცია	N/A	N/A	N/A	N/A	-0.1819	0.1906(NS)
ჟანგბადის სატურაცია	N/A	N/A	N/A	N/A	-0.2185	0.1124(NS)
ეპვორსის მილიანობის კითხვარის ქულები	N/A	N/A	N/A	N/A	0.2690	0.0492

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა=ობსტრუქციული მილის აპნოე; ვეზგ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; დრ=დიაბეტური

რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება; R=პირსონის კორელაციური კოეფიციენტი; სმი= სხეულის მასის ინდექსი; HbA1c=გლიკირებული ჰემოგლობინი

3.4.5 ვასკულურ ენდოთელურ ზრდის ფაქტორის დონე დიაბეტის კომპენსაციის ხარისხის და დიაბეტის და ოძა-ს ხანგრძლივობის მიხედვით

ობსტრუქციული ძილის აპნოეს კომორბიდობის პირობებში ვეზფის დონეთა შორის სხვაობა არ იყო სარწმუნო დიაბეტის კომპენსაციის სტატუსის (კომპენსირებული, დეკომპენსირებული) მიხედვით, ასევე დიაბეტის და ოძა-ს ხანგრძლივობის მიხედვით. ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე შდტ2-ის პუპულაციაში, ვეზფ-ის დონე მეტი იყო კომპენსირებული დიაბეტის ქვეჯგუფში, დეკომპენსირებულთან შედარებით. იხილეთ ცხრილი 14.

ცხრილი 14. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე დიაბეტის კომპენსაციის ხარისხის, დიაბეტის და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ხანგრძლივობის მიხედვით

ცვლადი	ვეზფ შდტ2- ოძა	ვეზფ შდტ2+ოძა	p value
	(n=178)	46.05 ± 37.61 (n=54)	65.76 ± 36.64 0.0008
HbA1c < 7.5 %	(n=54)	59.11 ± 50.18 (n=19)	59.05 ± 28.08 p=0.9961(NS)
HbA1c ≥ 7.5 %	(n=124)	40.37 ± 29.04 (n=35)	66.14 ± 26.79 p<0.0001
p value		p=0.0020	p=0.3653(NS)
დიაბეტის ხანგრძლივობა < 6 წელი	(n=31)	40.05 ± 38.36 (n=24)	58.98 ± 28.08 p=0.0473
დიაბეტის ხანგრძლივობა ≥ 6 წელი	(n=147)	47.74 ± 36.16 (n=30)	71.19 ± 31.69 p=0.0012
p value		p=0.2885(NS)	p=0.1452(NS)
ოძა < 1.5 წელი		(n=26)	60.54 ± 22.84
ოძა ≥ 1.5 წელი		(n=28)	70.62 ± 45.85
p value			p=0.1679(NS)

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ოძა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; HbA1c=გლიკირებული ჰემოგლობინი

3.5. 6 თვიანი ოპტიმალური თერაპიის შემდგომი შედეგები

3.5.1. გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე 6 თვის ინტერვენციის შემდეგ

6 თვის შემდეგ, ოპტიმალური თერაპიის (დიეტური რეჟიმი, ფიზიკური აქტივობა, მედიკამენტოზური თერაპია) ფონზე გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე

მნიშვნელოვნად შემცირდა საწყისი ვიზიტის გლიკირებულ ჰემოგლობინის დონესთან შედარებით შდტ2-ის მქონე პაციენტებში, როგორც ოძას კომორბიდობისას, ისე მის გარეშე. ცხრილი 15.

ცხრილი 15. გლიკირებული ჰემოგლობინის საშუალო დონე 6 თვის ვიზიტზე

ცვლადი	შდტ2-ოძა	შდტ2+ოძა	p value
HbA1c (0 თვე)	(n=178) 8.92 ± 2.00	(n=54) 8.99 ± 2.15	0.8250 (NS)
HbA1c (6 თვე)	(n=178) 7.41 ± 1.07	(n=54) 7.14 ± 0.86	0.1446 (NS)
p value	< 0.0001	< 0.0001	
Δ HbA1c =HbA1c (0 თვე)- HbA1c (6 თვე)	1.52 ± 1.54	1.85 ± 1.55	0.1599 (NS)

აბრევიატურის განმარტება: ოძა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; HbA1c=გლიკირებული ჰემოგლობინი

3.5.1.1 გლიკირებული ჰემოგობინის დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტებზე.

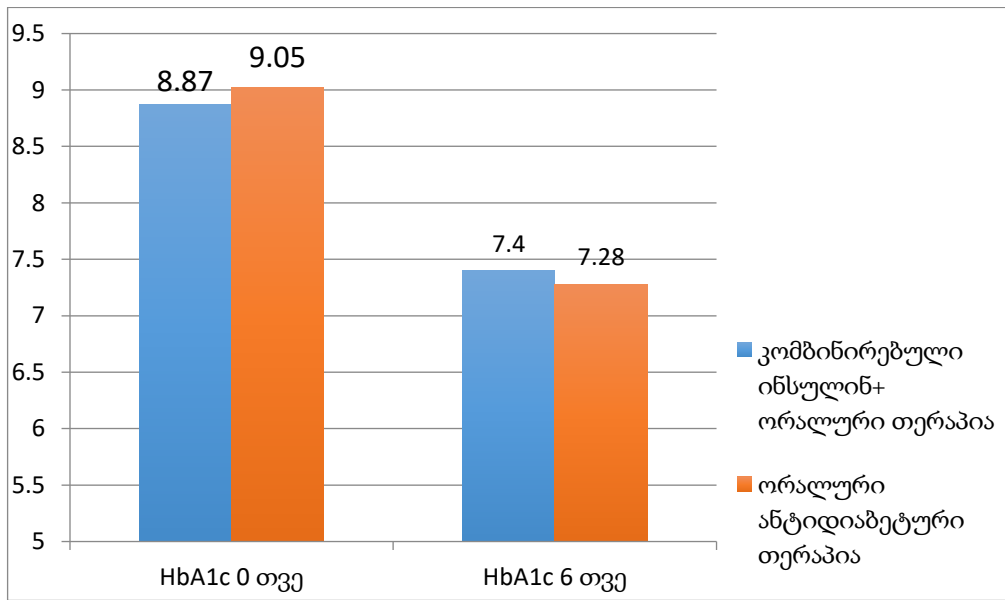
6 თვის ვიზიტზე გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე სარწმუნოდ დაქვეითდა საწყისი ვიზიტის გლიკირებული ჰემოგლობინის დონესთან შედარებით როგორც კომბინირებული, ისე ორალური ანტიჰიპერგლიკემიური თერაპიის ფონზე საერთო პოპულაციაში, შდტ2+ოძა და შდტ2-ოძა ჯგუფებში. იხილეთ ცხრილი 16, სურათები 9,10,11.

ცხრილი 16 . გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე

ქვეჯგუფები	HbA1c საერთო პოპულაცია n=232	HbA1c შდტ2+ოძა n=54	HbA1c შდტ2-ოძა n=178	P value
ინსულინ თერაპია (0 თვე)	N/A	N/A	(n=8) 8.66±1.13	
ინსულინ თერაპია (6 თვე)	N/A	N/A	(n=8) 7.27±0.98	
P value			0.0198	
ორალური ანტიჰიპერგლიკემიური თერაპია (0 თვე)	(n=140) 9.02±2.02	(n=43) 8.97±2.26	(n=97) 9.04±1.93	P=0.9823 (NS)
ორალური ანტიჰიპერგლიკემიური თერაპია (6 თვე)	(n=140) 7.28±1.00	(n=43) 7.02±0.84	(n=97) 7.39±1.04	P=0.1276(NS)
P value	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
კომბინირებული ანტიჰიპერგლიკემიური თერაპია(0 თვე)	(n=84) 8.87±1.86	(n=11) 9.07±1.75	(n=73) 8.84±1.88	P=0.9291(NS)
კომბინირებული ანტიჰიპერგლიკემიური თერაპია (6 თვე)	(n=84) 7.40±1.05	(n=11) 7.59±0.77	(n=73) 7.36±1.17	P=0.8056(NS)
P value	<0.0001	0.0184	<0.0001	

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2; ოძა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; HbA1c=გლიკირებული ჰემოგლობინი

სურათი 9: საშუალო HbA1c ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე საერთო პოპულაციაში

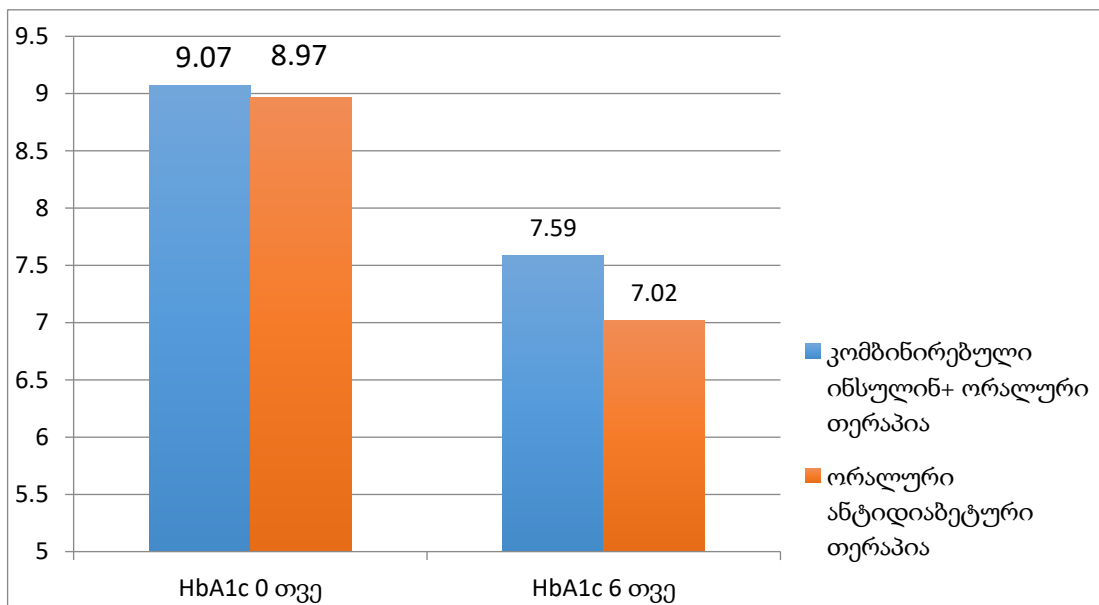


P=0.5801 კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (0 თვე); P<0.0001

კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (6 თვე)

აბრევიატურის განმარტება: HbA1c=გლიკირებული ჰემოგლობინი

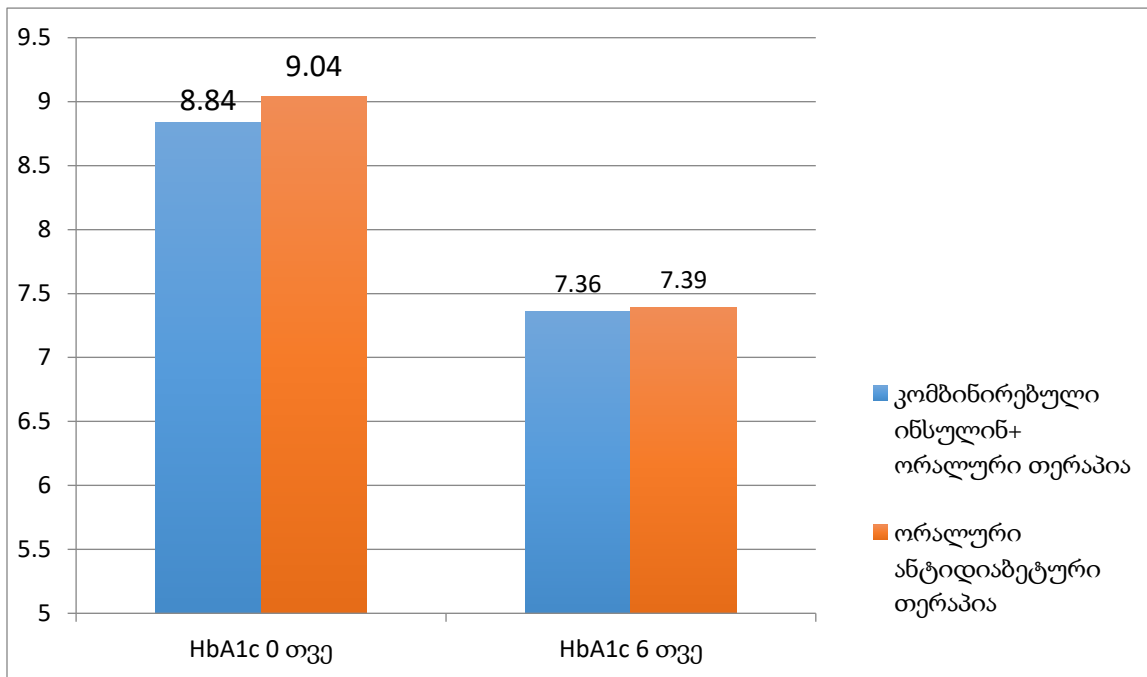
სურათი 10. საშუალო HbA1c ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე შდტ2+ომა ჯგუფში



P=0.8921 კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (0 თვე); P=0.0464 კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (6 თვე)

აბრევიატურის განმარტება: HbA1c=გლიკირებული ჰემოგლობინი

სურათი 11. საშუალო HbA1c ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე შდტ2-ოდა ჯგუფში



P=0.4998 კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (0 თვე); P=0.8602 კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (6 თვე)

აბრევიატურის განმარტება: HbA1c=გლიკირებული ჰემოგლობინი

3.5.2 სხეულის მასის ინდექსის შეფასება ოპტიმალური, კომპლექსური თერაპიის შემდეგ

სხეულის მასის ინდექსი სარწმუნოდ შემცირდა 6 თვიანი ინტენსიური, ოპტიმალური მკურნალობის ფონზე როგორც შდტ2+ოდა, ისე შდტ2-ოდა ჯგუფებში. ამასთან, შდტ2+ოდა ჯგუფში სხეულის მასის ინდექსი კვლავ აღემატებოდა შდტ2-ოდა ჯგუფში სხეულის მასის ინდექსს. იხილეთ ცხრილი 17

17: სხეულის მასის ინდექსი პირველ ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე შდტ2+ომა და შდტ2-ომა ჯგუფებში

ცვლადი	შდტ2+ომა n=54	შდტ2-ომა n=178	p value
სმი (0 თვე)	40.44 ± 9.67	30.99 ± 5.65	< 0.0001
სმი (6 თვე)	35.85 ± 7.59	29.34 ± 4.56	< 0.0001
p value	0.0071	< 0.0001	

აბრევიატურის განმარტება:სმი=სხეულის მასის ინდექსი

3.5.3. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე 6 თვის შემდეგ

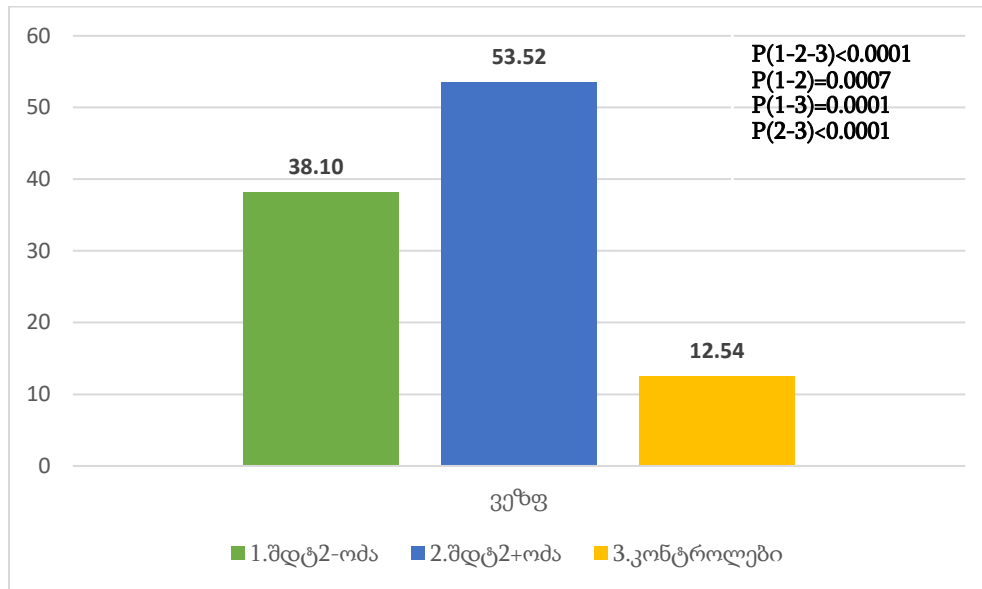
ვეზფ-ის დონე სარწმუნოდ შემცირდა 6 თვიანი ინტენსიური მკურნალობის ფონზე როგორც შდტ2+ომა, ისე შდტ2-ომა ჯგუფებში. იხილეთ ცხრილი 18. მიუხედავად ვეზფ-ის დონის სარწმუნო შემცირებისა შდტ2+ომა და შდტ2-ომა ჯგუფებში, ის კვლავ სარწმუნოდ აღებატებოდა საკონტროლო ჯგუფის ვეზფ-ის დონეს. ასევე, ომა-ს კომირბიდობის ჯგუფში ვეზფ-ის დონე კვლავ სარწმუნოდ მაღალი იყო ომა-ს გარეშე შდტ2-ის ჯგუფთან შედარებით. იხილეთ სურათი 12.

ცხრილი 18: ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე 6 თვის ვიზიტზე

ჯგუფები	შდტ2-ომა	შდტ2+ომა	p value
ვეზფ (0 თვე) (n=178)	46.05 ± 37.61 (n=54)	65.76 ± 36.64 (n=54)	0.0008
ვეზფ (6 თვე) (n=178)	38.10 ± 29.83 (n=54)	53.52 ± 26.08 (n=54)	0.0007
p value	0.0278	0.0281	
Δ ვეზფ = ვეზფ (0 თვე)- ვეზფ (6 თვე)	7.98 ± 19.70	12.24 ± 20.63	0.1408 (NS)

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2; ომა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

სურათი 12: ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე საკვლევ პოპულაციაში და საკონტროლო ჯგუფში 6 თვის ვიზიტზე



აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2; ომა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

3.5.3.1 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონის ცვლილება კომპლექსური ანტიდიაბეტური თერაპიის შემდეგ იმ პირებში, რომელთაც საწყის ვიზიტზე დეკომპენსირებული დიაბეტი ქონდათ

იმ პირებში, რომელთაც საწყის ვიზიტზე დეკომპენსირებული დიაბეტი ქონდათ, გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე სარწმუნოდ შემცირდა 6 თვის ვიზიტზე როგორც ომა-ს კომორბიდობისას, ისე მის გარეშე შაქრიანი დიაბეტის ჯგუფებში.

იგივე პოპულაციაში, 6 თვის ვიზიტზე, ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე საწყის ვიზიტთან შედარებით სარწმუნოდ შემცირდა ორივე ჯგუფში. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს არსებობისას ვასკულური ენდოთელური ზრდის

ფაქტორი სარწმუნოდ მაღალი დარჩა, ოძა-ს გარეშე შდტ2-ის ჯგუფთან შედარებით, როგორც საწყის ვიზიტზე, ისე 6 თვის შემდეგ. იხილეთ ცხრილი 19.

ცხრილი 19. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონის ცვლილება კომპლექსური ანტიდიაბეტური თერაპიის შემდეგ ინ პირებში, რომელთაც საწყის ვიზიტზე ქონდათ დეკომპენსირებული დიაბეტი

ვიზიტები	Mean HbA1c შდტ2-ოძა	Mean HbA1c შდტ2+ოძა	p value	Mean ვეზფი შდტ2-ოძა	Mean ვეზფი შდტ2+ოძა	p value
0 თვე	(n=124)9.85 ±1.59	(n=35)10.05 ±3.30	p=0.6163(NS)	(n=124)40.37 ± 29.04	(n=35)66.14 ± 26.79	p<0.0001
6 თვე	(n=124)7.71 ±1.01	(n=35)7.59± 0.67	p=0.5088(NS)	(n=124)33.46 ± 23.25	(n=35)53.58 ± 25.85	p=0.0008
	p <0.0001	p <0.0001		p=0.0396	p=0.0499	

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2;
 ოძა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; HbA1c=გლიკირებული ჰემოგლობინი;
 ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

3.5.3.2 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე

ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე განსხვავდებოდა ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით პირველ და ბოლო ვიზიტებზე.

6 თვის ვიზიტზე ვეზფ-ის დონე სარწმუნოდ შემცირდა ორალური ანტიდიაბეტური თერაპიის ქვეჯგუფში საწყის ვიზიტთან შედარებით ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე შდტ2-ის პოპულაციაში. იგივე პოპულაციაში ვეზფის დონეთა შორის ცვლილება არ იყო სარწმუნო კომბინირებული თერაპიის ქვეჯგუფში.

ოძა-ს კომორბიდობისას ვეზფის დონეთა შორის ვერ მივიღეთ სარწმუნო სხვაობა როგორც კომბინირებული, ისე ორალური თერაპიის ქვეჯგუფებში. ცხრილი 20.

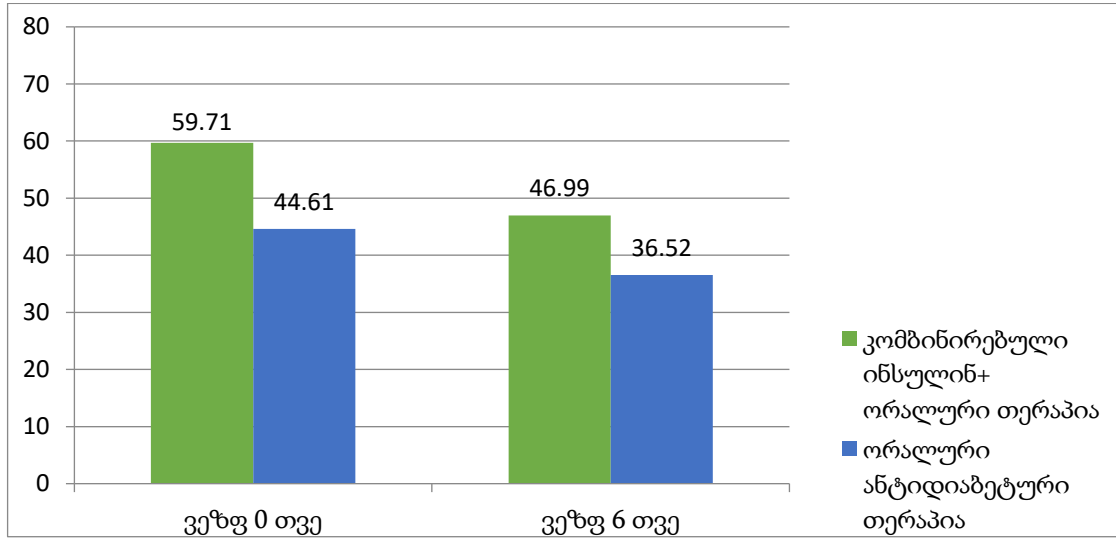
საერთო პოპულაციაში, ოძა- და ოძა+ ჯგუფებში, ვეზფ-ის დონე კომბინირებული ანტიდიაბეტური თერაპიის ქვეჯგუფში სარწმუნოდ აღემატებოდა ვეზფ-ის დონეს ორალური ანტიდიაბეტური თერაპიის ქვეჯგუფთან შედარებით, როგორც საწყის ვიზიტზე, ისე 6 თვის ინტერვენციის შემდეგ. სურათები: 13,14,15.

ცხრილი 20. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე

ჯგუფები	ვეზფი საერთო პოპულაცია n=232	ვეზფი შდტ2+ომა n=54	ვეზფი შდტ2-ომა n=178	P value
ინსულინ თერაპიაზე (0 თვე)	N/A	N/A	(n=8) 45.05±42.52	N/A
ინსულინ თერაპიაზე (6 თვე)	N/A	N/A	(n=8) 41.61±38.88	N/A
P value			0.8683(NS)	
ორალურ ანტიჰიპერგლიკემიურ თერაპიაზე (0 თვე)	(n=140) 44.61±23.9	(n=43) 56.45±20.88	(n=97) 39.36±23.37	P=0.0004
ორალურ ანტიჰიპერგლიკემიურ თერაპიაზე (6 თვე)	(n=140) 36.52±20.48	(n=43) 48.08±19.5	(n=97) 31.39±18.83	p<0.0001
P value	0.0026	0.0581(NS)	0.0096	
კომბინირებულ ანტიჰიპერგლიკემიურ თერაპიაზე (0 თვე)	(n=84) 59.71±53.9	(n=11) 102.2±58.76	(n=73) 53.32±50.53	P=0.0172
კომბინირებულ ანტიჰიპერგლიკემიურ თერაპიაზე (6 თვე)	(n=84) 46.99±41.26	(n=11) 69.42±33.93	(n=73) 43.61±41.4	P=0.1497 (NS)
P value	0.0877(NS)	0.1247(NS)	0.2061(NS)	

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ომა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

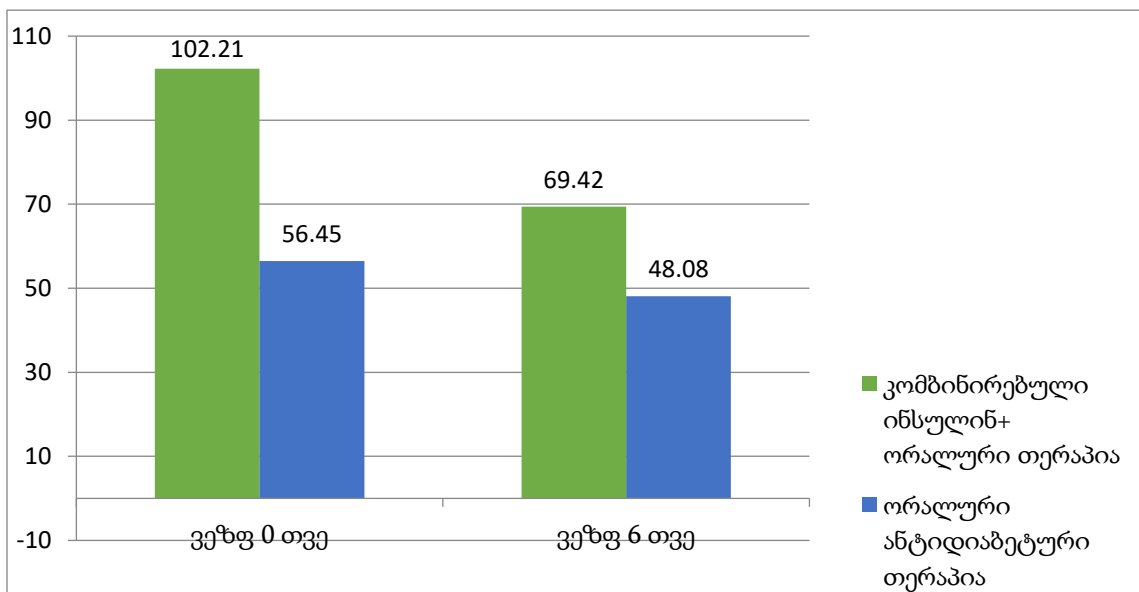
სურათი 13. ვეზფ-ის საშუალო დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე საერთო პოპულაციაში



P=0.0043 - კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (0 თვე); P=0.0120 - კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (6 თვე)

აბრევიატურის განმარტება: ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

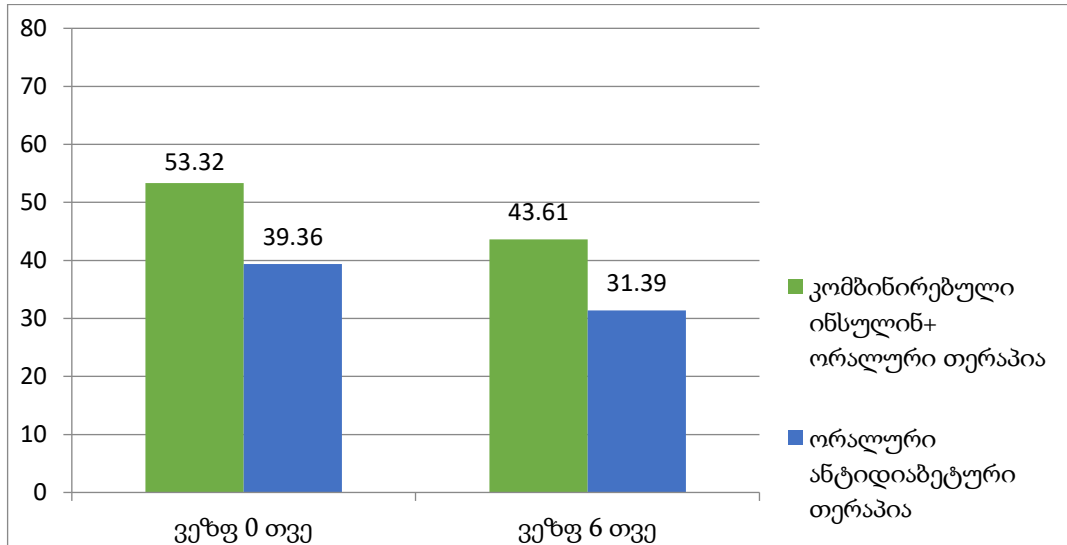
სურათი 14. ვეზფ-ის საშუალო დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე ობა+ ჯგუფში



P<0.0001- კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (0 თვე); P=0.0082 - კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (6 თვე)

აბრევიატურის განმარტება: ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

სურათი 15. ვეზფ-ის საშუალო დონე ანტიდიაბეტური თერაპიის მიხედვით საწყის და 6 თვის ვიზიტზე ობა- ჯგუფში



P=0.0173 - კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (0 თვე); P=0.0108 - კომბინირებული თერაპია და ორალური თერაპია (6 თვე)

აბრევიატურის განმარტება: ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი

3.5.3.3 ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი ობსტრუქციული ძილის აპნოეს მკურნალობის მეთოდების მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის შემდეგ

6 თვის ვიზიტზე სარწმუნოდ დაქვეითდა ეპვორსის ძილიანობის კითხვარის ქულები საწყის ვიზიტთან შედარებით, როგორც CPAP, ისე პოზიციური თერაპიის ქვეჯგუფებში. ეპვორსის ქულების ცვლილება არ განსხვავდებდა ობა-ს მკურნალობის მეთოდების მიხედვით.

6 თვის ვიზიტზე ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე სარწმუნოდ არ შეცვლილა საწყის ვიზიტთან შედარებით CPAP და პოზიციური თერაპიის ქვეჯგუფებში. იხილეთ ცხრილი 21. თუმცა, ობათი კომორბიდულ პოპულაციში(N54), სარწმუნო კავშირი დამყარდა ვეზფის დონის კლებსა და ეპვორსის ძილიანობის ქულების კლებას შორის კორელაციური კავშირის შესწავლით. იხილეთ ცხრილი 22.

ცხრილი 21. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე CPAP და პოზიციური თერაპიის მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე

ჯგუფები		CPAP		პოზიციური თერაპია	p value
ვეზფ (0 თვე)	(n=26)	67.02 ± 44.68	(n=28)	63.68 ± 28.10	0.7417 (NS)
ვეზფ (6 თვე)	(n=26)	52.64 ± 25.03	(n=28)	53.57 ± 27.49	0.1345 (NS)
p value		0.1584 (NS)		0.1792 (NS)	
Δ ვეზფ = ვეზფ (0 თვე)-ვეზფ (6 თვე)		14.38 ± 27.81		10.31 ± 10.74	0.4752 (NS)
ეპვორსი (0 თვე)	(n=26)	16.85 ± 2.33	(n=28)	13.89 ± 2.45	< 0.0001
ეპვორსი (6თვე)	(n=26)	5.15 ± 3.56	(n=28)	3.70 ± 3.62	0.1442 (NS)
p value		< 0.0001		< 0.0001	
Δ ეპვორსი = ეპვორსი (0 თვე)- ეპვორსი (6 თვე)		11.69 ± 3.80		10.19 ± 3.72	0.1489 (NS)

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2; ობა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; CPAP-სასუნთქი გზების უწყვეტი დადებითი წნევით ვენტილაცია

3.5.4 კორელაციური კავშირი ვასკულურ ენდოთელური ზრდის ფაქტორის ცვლილებას და გლიკირებული ჰემოგლობინის ცვლილებას, ეპვორსის კითხვარის ქულების ცვლილებას და სხეულის მასის ინდექსის ცვლილებას შორის.

შდტ2 ის პოპულაციაში ოძა-ს კომორბიდობისას ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონის შემცირება კავშირში იყო როგორც გლიკემიის კომპენსირებასთან ისე, ოძას კომპენსირებასთან. ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე პოპულაციაში გლიკემიის ცვლილებას არ ქონდა სარწმუნო კავშირი ვეზფი-ს დონის ცვლილებასთან. სხეულის მასის ინდექსის ცვლილება არ იყო კავშირში ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის ცვლილებასთან როგორც შდტ2+ოძა, ისე შდტ2-ოძა ჯგუფებში. იხილეთ ცხრილი 22.

ცხრილი 22. Δ ვეზფ და Δ HbA1c, Δ ვეზფ და Δ ეპვორსის ძილიანობის ქულა, Δ ვეზფ და Δსმი - კორელაციები

ცვლადი	შდტ2-ოძა	p value	შდტ2+ოძა	p value
Δ ვეზფ vs. Δ HbA1c Pearson Coefficient – R	0.1289	0.0864(NS)	0.2716	0.0469
Δ ვეზფ vs. Δ ეპვორსი Pearson Coefficient – R	N/A	N/A	0.3285	0.0153
Δ ვეზფ vs. Δ სმი Pearson Coefficient – R	0.0320	0.6715(NS)	0.1858	0.1786 (NS)

აბრევიატურის განმარტება: შდტ2= შაქრიანი დიაბეტი ტიპი2; ოძა=ობსტრუქციული ძილის აპნოე; ვეზფ=ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი; HbA1c=გლიკირებული ჰემოგლობინი; სმი-სხეულის მასის ინდექსი

თავი 4. შედეგების განხილვა

ჩვენი მონაცემები ცხადყოფს, რომ შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პოპულაციაში ობსტრუქციული ძილის აპნოეს გავრცელება მაღალია. სხეულის მასის ინდექსი კავშირშია ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხთან. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს კომორბიდობის პირობებში მიკროანგიოპათიის თანხვედრის შემთხვევები მეტია, ვიდრე ტიპი 2 დიაბეტის პოპულაციაში ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე. ამასთან, მიკროანგიოპათიის თანხვედრის რისკი და მეხუთე სტადია დიაბეტური რეტინოპათიის რისკი, ასოცირებულია ობსტრუქციული ძილის აპნოეს არსებობასთან. ასევე, ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხი კავშირშია თირკმლის ქრონიკული დაავადების სიმძიმის ხარისხთან.

შდტ 2-ის პოპულაციაში სისხლის შრატის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე სარწმუნოდ აღემატება საკონტროლო ჯანმრთელი პოპულაციის ვეზფ-ის დონეს. შდტ-2-ის პაციენტებში ოძა-ს არსებობის პირობებში ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე მეტია, ვიდრე ოძა-ს არსებობის გარეშე. საკვლევ პოპულაციაში სისხლის ვეზფ-ის დონე პირდაპირ კავშირშია დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სიმძიმის ხარისხთან. ვეზფ-ის დონე მაღალია მიკროანგიოპათიის არსებობისას, ვიდრე მიკროანგიოპათიის გარეშე. ამასთან, ოძა-ს არსებობის პირობებში მიკროანგიოპათიის არსებობისას ვეზფ-ის დონე მეტია, ვიდრე ოძა-ს არ არსებობის პირობებში მიკროანგიოპათიის არსებობისას.

გლიკირებული ჰემოგობინის დონე კორელირებს ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონესთან საერთო პოპულაციაში. თუმცა, ცალკე შდტ 2+ოძა და შდტ 2-ოძა ჯგუფებში გლიკირებული ჰემოგლობინი არ კორელირებს ვასკულურ ენდოთელურ ზრდის ფაქტორთან. მონაცემთა ანალიზით დადგინდა, რომ ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე შდტ 2-ის პოპულაციაში გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე პირდაპირ კავშირშია თირკმლის ქრონიკული დაავადების სიმძიმის ხარისხთან.

თავის მხრივ, თირკმლის ქრონიკული დაავადების და დიაბეტური რეტინოპათიის სიმძიმის ხარისხთან პირდაპირ კავშირშია ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე. შესწავლილი მარკერი კავშირშია დიაბეტის ხანგრძლივობასთან. თავის მხრივ, დიაბეტის ხანგრძლივობა პირდაპირ კავშირშია დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სიმძიმის ხარისხთან.

ომა-ს კომორბიდობისას დიაბეტის პოპულაციაში გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე არ კორელირებს თირკმლის ქრონიკული დაავადების და დიაბეტური რეტინოპათიის სიმძიმის ხარისხთან. დიაბეტის ხანგრძლივობა არ არის კავშირში ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხთან. თუმცა, დიაბეტის ხანგრძლივობა ამავე პოპულაციაში კავშირშია დიაბეტური რეტინოპათიის სიმძიმის ხარისხთან. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხი კავშირშია ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ხანგრძლივობასთან. თავის მხრივ, ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ხანგრძლივობა კავშირშია დიაბეტური რეტინოპათიის სიმძიმის ხარისხთან.

გლიკირებული ჰემოგლობინის დონით ინფორმაცია მივიღეთ გლიკემიის შესახებ უკანასკნელი თვეების მანძილზე. თუმცა, მრავალი წლის განმავლობაში არსებული გლიკემიური მდგომარეობა საკვლევ პოპულაციაში უცნობია. ამიტომ, გართულებების შესახებ ჰიპერგლიკემიის გავლენა უკეთ შეგვიძლია შევაფასოთ დიაბეტის ხანდაზმულობით.

6 თვიანი ოპტიმალური თერაპიის ფონზე, ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე შემცირდა შდტ2-ის პოპულაციაში როგორც ომა-ს კომორბიდობის პირობებში, ისე ომა-ს გარეშე. თუმცა, ვეზფ-ის დონე ორივე ჯგუფში კვლავ სარწმუნოდ აღემატება საკონტროლო ჯანმრთელების ვეზფ-ის დონეს. ორივე ჯგუფში ასევე, სარწმუნოდ შემცირდა გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე და სხეულის მასის ინდექსი.

ომა-ს კომორბიდობის გარეშე შდტ2-ის პოპულაციაში ვეზფ-ის დონის ცვლილება არ იყო კავშირში გლიკირებული ჰემოგლობინის დონის ცვლილებასთან.

ასევე, არ იყო კავშირში სხეულის მასის ცვლილებასთან. თუმცა ფაქტია, რომ შემცირდა ვეზფის დონე, გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე და სხეულის მასის ინდექსი.

ოძა-ს კომორბიდობის პირობებში ვეზფ-ის დონის დაკლება უკავშირდება გლიკირებული ჰემოგლობინის დონის დაკლებას და ეპვორსის ძილიანობის ქულების დაკლებას. ვეზფ-ის დონის ცვლილება არ არის კავშირში სხეულის მასის ცვლილებასთან.

მიზეზი იმისა, რომ 6 თვის კომპლექსური თერაპიის შემდეგ ოძა-ს კომორბიდობის პირობებში ვეზფის დონე შემცირდა გლიკირებული ჰემოგლობინის დონესთან კავშირში, არის თავად ოძას მძლავრი გავლენის შესუსტება პანკრეასის ბეტა უჯრედებზე და ინსულინრეზისტენტულ უჯრედებზე. თავის მხრივ სხეულის მასის შემცირება, ნიშნავს ინსულინრეზისტენტობის შემცირებას როგორც ოძა-ს კომორბიდობისას, ისე მის გარეშე. ამ ყველაფერმა საბოლოოდ ხელი შეუწყო გლიკემიის ნორმალიზებას. შემცირდა ჰიპერგლიკემიის ზემოქმედება სისხლძარღვთა ენდოთელურ უჯრედებზე, შესუსტდა ვეზფი-ს ექსპრესია, რაც საბოლოო ჯამში აისახა ვეზფ-ის დონის შემცირებაზე.

მიზეზი იმისა, რომ 6 თვიანი თერაპიის ფონზე ვეზფ-ის დონე საკვლევ პოპულაციაში კვლავ მაღალი რჩება საკონტროლო ჯანმრთელებთან შედარებით, არის თავად მიკროანგიოპათიის უცვლელიობა და მის მექანიზმში ვეზფ-ის უშუალო მონაწილეობა. ასევე მძლავრი ფაქტორია დიაბეტის ხანდაზმულობა, რომელიც დროთა განმავლობაში უფრო იზდება და მეტაბოლურ მეხსიერებაზე აისახება.

სისხლის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის შესწავლით მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ კლინიკურ პრაქტიკაში ვეზფი შესაძლოა გამოყენებული იყოს როგორც მიკროანგიოპათიის რისკი განმსაზღვრელი და ინტერვენციის ეფექტიანობის შესაფასებელი მარკერი.

ჩვენი მონაცემებით, ეს არის პირველი კვლევა, რომელშიც შეფასდა სისხლის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის როლი ოძა-თი კომორბიდული ტიპი 2

დიაბეტის მქონე პირებში. ასევე პირველი კვლევაა, რომელშიც შეფასდა ვეზფ-ის კავშირი რეტინოპათიასა და ნეფროპათიასთან ამავე პოპულაციაში.

სხვა კვლევებით ასევე დადასტურდა, რომ ვეზფ-ის კონცენტრაცია მაღალია შდტ 2-ის მქონე პირებში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით. კვლევებმა დაადასტურა, რომ ვეზფი გაცილებით მაღალია შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში მიკროანგიოპათიის არსებობისას, ვიდრე მის გარეშე [165,166]. შრატისა და პლაზმის ვეზფ-ის დონე, ასევე, მაღალია პაციენტებში ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი [153].

2017 წელს გამოქვეყნებული კვლევით შეისწავლეს ოძა-ს გავლენა დიაბეტურ რეტინოპათიაზე შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში. შედეგად, ოძა პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის დამოუკიდებელ განმაპირობებელ ფაქტორად დასახელდა. ის ასოცირებული იყო რეტინოპათიის მხედველობის მკარგავი ფორმის ჩამოყალიბებასთან ტიპი 2 დიაბეტის მქონე პირებში. დადასტურდა CPAP თერაპიის კავშირი პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის რისკის შემცირებასთან [54]. ამ კვლევაში არ შეფასებულა ვსაკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის როლი. ჩვენი კვლევის მიხედვით CPAP თერაპიის შემდეგ ვეზფ-ის დონე მნიშვნელოვნად არ შემცირებულა, შესაბამისად ვერ ვიმსჯელებთ რეტინოპათიის რისკის შემცირებაზე, მითუმეტეს, რომ კვლევა 24 თვიანია, ხოლო მიკროანგიოპათიის პროგრესი შესაძლოა შეფასდეს რამდენიმე წლის შემდეგ.

2013 წელს ჩატარებული კვლევით დადასტურდა, რომ დიაბეტის მქონე პირებში დეკომპენსირებული დიაბეტის შემთხვევაში სისხლის ვეზფ-ის დონე მაღალი იყო. მიმოხილვის ავტორები ვარაუდობენ, რომ ვეზფ-ის დონე გლიკემიის კომპენსირების შემდეგ ქვეითდება. თუმცა, ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით ინტერვენციული კვლევა ამ საკითხის შესახებ არ ჩატარებულა. [167]. ჩვენს პოპულაციაში ვეზფ-ის დონე კომპენსირებული დიაბეტის შემთხვევაში უფრო მაღალი იყო, ვიდრე დეკომპენსირებული დიაბეტის. ვეზფ-ის დონეზე ჩვენი მონაცემებით დიაბეტის ხანდაზმულობას და მიკროანგიოპათიის არსებობას აქვს უპირატესი გავლენა, ვიდრე გლიკირებულ ჰემოგლობინს.

საპირისპიროდ, 2017 წელს გამოქვეყნებული კვლევით, რომელშიც შეფასდა ვეზფ-ის კონცენტრაცია ტიპი 1 დიაბეტის მქონე პირებში, ვეზფ-ის დონე მაღალი აღმოჩნდა, თუმცა ის არ კორელირებდა მეტაბოლურ პარამეტრებთან (გლიკემიასთან) [168].

2018 წლის სტატიის მიხედვით, შეისწავლეს პლაზმის ვეზფი შდტ 2-ის მქონე პირებში. ჯგუფები შემდეგნაირად დაიყო: დიაბეტის გარეშე საკონტროლო ჯგუფი, შდტ 2 მიკროვასკულური გართულებებით და შდტ 2 გართულებების გარეშე. დიაბეტის ხანგრძლივობა გართულებების ჯგუფში მეტი იყო, ვიდრე გართულებების გარეშე (5.6 ± 4.0 – შდტ 2 და 10.3 ± 6.8 – შდტ 2+ მიკროვასკულური გართულებები. $P < 0.001$). გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე კი დიაბეტის ორივე ჯგუფში თითქმის ერთნაირი იყო (8.49 ± 2.28 – შდტ 2 და 9.03 ± 2.09 – შდტ 2+ მიკროვასკულური გართულებები. $P < 0.001$). საკონტროლო ჯგუფში ვეზფი იყო 21.70 ± 14.75 , შდტ 2-ის ჯგუფში – 45.38 ± 15.45 , ხოლო შდტ 2 + მიკროვასკულური გართულებების ჯგუფში – 55.48 ± 16.13 . $P < .001$). წრფივი რეგრესიით საკვლევ პოპულაციაში გამოვლინდა ვეზფ-ის დონისა და გლიკირებული ჰემოგლობინის დონის უშუალო კორელაცია. რაც ავტორთა აზრით, ცხადყოფს ჰიპერგლიკემიის ასოციაციას ვეზფ-ის გაზრდილ დონესთან. ჩვენი კვლევით გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე შდტ2-ის მქონე პირებში (გართულებებით და მათ გარეშე) არ კორელირებდა შრატის ვეზფთან. თუმცა, დიაბეტის ხანგრძლივობა პირდაპირ კორელირებდა ვეზფის დონესთან, რაც ასევე ადასტურებს ხანგრძლივი ჰიპერგლიკემიის ასოციაციას ვეზფ-ის დონესთან. ჩვენი მონაცემებით 6 თვის ინტერვენციის შემდეგ გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე დაქვეითდა ვეზფის დონის პარალელურად ოძა-ს კომორბიდობისას, ხოლო ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე არ კორელირებდა ვეზფ-თან. რაც კიდევ ერთხელ ამტკიცებს ჰიპერგლიკემიის და ნოქტურული ჰიპოქსიის თანხვედრისას იმ ბიოქიმიური გზების გააქტივებას და ბიომარკერების ზრდას, რომლებიც ანგიოპათიის მედიატორებია. ჩვენი კვლევისგან განსხვავებით, აღნიშნულ კვლევაში არ შეფასებულა ვეზფ-ის დონე ინტერვენციის (დიაბეტის კომპენსირების) შემდეგ. ასევე, ჩვენი კვლევისგან

განსხვავებით, კვლევაში მცირე რაოდენობის ადამიანი მონაწილეობდა – 78 პირი, დაყოფილი თანაბრად – თითო ჯგუფში 26 მონაწილედ. მისგან განსხვავებით, ჩვენს კვლევაში ჩაერთნენ შდტ 2-ის მქონე პაციენტები და კვლევაში ჩართვის შემდეგ შეფასდა მიკროანგიოპათიის არსებობა წინასწარი შერჩევის გარეშე. ასევე, ჩვენს კვლევაში მიკროანგიოპათია კატეგორიებად დაიყო რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის სიმძიმის ხარისხის მიხედვით, რამაც მოგვცა საშუალება, შეგვეფასებინა ვეზფი მიკროვასკულური გართულებების სიმძიმის ხარისხის მიხედვით [169].

2015 წელს გამოქვეყნებული მიმოხილვითი სტატიით შეფასდა ოძა-ს გავლენა მიკროანგიოპათიაზე შდტ 2-ის მქონე პირებში და შედარდა საერთო პოპულაციასთან. თუმცა სისხლის ვეზფი ამ კვლევაში არ შესწავლილა. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ოძა შესაძლოა იყოს მიკროანგიოპათიის განმაპირობებელი ფაქტორი საერთო პოპულაციაშიც. ავტორთა აზრით, შდტ 2-ის შემთხვევაში ჰიპოქსია-ინდუცირებული საერთო პათოგენეზური მექანიზმების გამო აღნიშნული პროცესი უფრო მძაფრად და მძიმედ მიმდინარეობს. [170].

საინტერესოა, რომ 2014 წელს გამოქვეყნებული კვლევის შედეგების მიხედვით, დიაბეტის მქონე ოძა-თი კომორბიდულ პაციენტებში ანტივეზფ პრეპარატების ინტრაოკულური ინექციით მკურნალობაზე დამყოლობა, ოძა-თი თავისუფალი დიაბეტის ჯგუფისგან განსხვავებით, დაბალი იყო. მექანიზმი, თუ რატომ მოხდა ეს, დღემდე არ არის გარკვეული [171].

ჩვენი აზრით, შესაძლოა, სწორედ მოცირკულირე ვეზფი იყოს ამ მექანიზმის მონაწილე ფაქტორი. ჩვენი კვლევით, ოძა-ს კომორბიდობისას სისხლის ვეზფი იმდენად მაღალია, რომ მხოლოდ ადგილობრივი ინტრაოკულარული ანტი-ვეზფ თერაპია არ არის საკმარისი, ამ ფაქტორის სისტემურ დონეზე სიჭარბის გამო.

2013 წელს გამოქვეყნდა ხანგრძლივი დაკვირვების ობსერვაციული კვლევა, სადაც შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში ოძა ასოცირდებოდა დიაბეტურ ნეფროპათიასთან. ამ პოპულაციაში (ოძა+შდტ2) მეტი იყო მიკროალბუმინურიის, მაღალი სისხლის კრეატინინის, დაბალი გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე – უპირატესად, <60

მლ/წთ/1.73 მ² ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე, შდტ 2-ის პირებთან შედარებით. ამავე პოპულაციაში დაბალი ნოქტურული ჟანგბადის დესატურაცია ასოცირდებოდა დიაბეტურ რეტინოპათიასთან. (OR 0.96, 95 % CI 0.93–1.00; p=0.05). 2.5 წლის შემდეგ შეფასებით გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე უფრო დაქვეითდა ოძა-თი კომორბიდულ პირებში, ვიდრე მის გარეშე [172]. საპირისპიროდ, სხვა ჯვარედინსექციური კვლევით არ აღმოჩნდა კავშირი ოძა-სა და მიკროალბუმინურის შორის შტდ 2-ის მქონე პაციენტებში. [173].

ჩვენი კვლევით თქდ-ის გავრცელება მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა შდტ 2- ოძა და შდტ2+ოძა ჯგუფებში. თუმცა, თქდ-ს სტადიების ქვეჯგუფებში ოძა-ს კომორბიდობისას ვეზფ-ის დონე მეტი იყო, ვიდრე ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე. ასევე, ნეფროპათიის არსებობისას ვეზფი მეტი იყო შდტ 2- ოძა და შდტ2+ოძა ჯგუფებში, ვიდრე ნეფროპათიის არ არსებობისას. ვფიქრობთ, რომ ვეზფის მაღალი დონე ნეფროპათიის არსებობის პირობებში შესაძლოა რამდენიმე წლის შემდეგ ნეფროპათიის პროგნოზის წინა პირობა გახდეს ოძა-თი კომორბიდულ შდტ2-ის მქონე პირებში.

2015 წლის ჯვარედინსექციური კვლევით, დაბალი ნოქტურული ჟანგბადის დესატურაცია ოძა-თი კომორბიდულ შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში ასოცირებული იყო დიაბეტურ რეტინოპათიასა და მაკლუპათიასთან [174]. ჩვენი მონაცემებით თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიები კორელირებს მხოლოდ აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსთან, ხოლო მათი კორელაცია ჟანგბადის დესატურაციასთან და ჟანგბადის საშუალო სატურაციასთან არ დადასტურდა. ასევე, რეტინოპათიის სტადიები არ კორელირებს პოლისომნოგრაფიულ პარამეტრებთან. თუმცა, მიკროანგიოპათიის სტადიები სარწმუნოდ კორელირებს ვეზფ-ს დონესთან, რომელიც თავის მხრივ კორელირებს პოლისომნოგრაფიულ პარამეტრებთან. რაც ამ ასოციაციაში სისხლის ვეზფ-ის უპირატესობაზე მეტყველებს.

2019 წელს გამოქვეყნდა 6 კვლევის და 392 პაციენტის მეტაანალიზი ვეზფ-ზე CPAP თერაპიის გავლენის შესახებ. მკურნალობის შედეგად აღინიშნა ვეზფ-ის დონის

სარწმუნო დაქვეითება, რაც, ავტორთა აზრით, ვეზფ-ის, როგორც კარდიოვასკულური რისკის განმსაზღვრელი ფაქტორის როლზე მეტყველებს [175]. ჩვენი კვლევით CPAP თერაპიის ფონზე ვეზფის დონე მნიშვნელოვანად არ შემცირებულა, თუმცა ობს მკურნალობის ფონზე (CPAP და პოზიციური) ვეზფის დონე შემცირდა ძილანობის ქულების შემცირებასთან კავშირში, რაც გარკვეულ წილად ადასტურებს ზემოთ აღწერილი კვლევის მონაცემებს.

2018 წელს გამოქვეყნდა იაპონურ პოპულაციაზე ჩატარებული კვლევის შედეგები. კვლევაში ობს-ს მქონე 115 პაციენტი მონაწილეობდა. აქედან 44-ს შდტ 2 ქონდა, დიაბეტის გარეშე ობს-ს შემთხვევები, შესაბამისად – 71-ი. დიაბეტით კომორბიდული ჯგუფიდან 8 პაციენტს არ უტარებოდა ანტიდიაბეტური პრეპარატებით მკურნალობა, 28 პაციენტი იყო ორალურ ანტიდიაბეტურ თერაპიაზე, 8 – ინსულინზე. სმი და გლიკირებული ჰემოგლობინი გაცილებით მაღალი იყო დიაბეტის მქონე პირებში. აპნოე/ჰიპოპნოეს და ჟანგბადის დესატურაციის ინდექსები არ განსხვავდებოდა დიაბეტისა და მის გარეშე ობს-ს ჯგუფებში. სმი კი სარწმუნოდ ასოცირდებოდა მძიმე ობს-სთან. გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე მჭიდროდ კორელირებდა ობს-ს სიმძიმესთან საერთო პოპულაციაში. HbA1c იყო გაცილებით მაღალი მძიმე ობს-ს მქონე ჯგუფში (AHI \geq 30, N=82), ვიდრე მსუბუქი ობს-ს მქონე პირებში (6.2%, IQR 5.7–6.7 vs. 5.8%, IQR 5.4–6.4, p=0.04). არ აღმოჩნდა მნიშვნელოვანი კორელაცია გლიკირებული ჰემოგლობინის დონესა და მძიმე ობს-ს შორის ტიპი 2 დიაბეტით კომორბიდულ ობს-ს ჯგუფში. იმის მიზეზი, რომ დიაბეტის არმქონე პირებში ობს-ს სიმძიმესა და გლიკირებული ჰემოგლობინის დონეს შორის სარწმუნო ასოციაცია დადასტურდა, ხოლო იგივე ასოციაცია არ არსებობდა შდტ 2-ის შემთხვევაში, კვლევის ავტორთა აზრით, შესაძლოა იყო ანტიდიაბეტური მკურნალობის გავლენა გლიკირებული ჰემოგლობინის დონეზე [176]. ამ კვლევის მსგავსად, ჩვენი შედეგებით პირდაპირი კორელაცია დადგინდა სმი-ს და აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსს შორის, ხოლო სმი-ს მატებასთან ერთად კლებულობდა

ჟანგბადის დესატურაციის ხარიხი და ჟანგბადის სატურაცია. რაც, სმი-ს და ოძა-ს სიმძიმეს შორის ასოციაციაზე მეტყველებს.

ზემოთ აღნიშნული კვლევის მსგავსად, ასევე სხვა კვლევით დადასტურდა ასოციაცია ოძა-ს სიმძიმესა და გლიკირებული ჰემოგლობის დონეს შორის არანამკურნალებ შდტ 2-ის მქონე პირებში, ხოლო იგივე ასოციაცია არ დადასტურდა ნამკურნალებ პირებში. ამ შემთხვევაშიც კორელაცია დადასტურდა ანტიდიაბეტურ თერაპიაზე მყოფი პირების გამოკლებით [177]. ამ კვლევების მსგავსად ჩვენი კვლევითაც არ აღმოჩნდა სარწმუნო კორელაცია გლიკირებული ჰემოგლობინის დონეს და აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსს, გლიკირებული ჰემოგლობინის დონეს და ჟანგბადის დესატურაციას და გლიკირებული ჰემოგლობინი დონეს და ჟანგბადის საშუალო სატურაციას შორის. ჩვენს კვლევაში ყველა პაციენტი იმყოფებოდა ანტიდიაბეტურ მკურნალობაზე.

მნიშვნელოვანია, რომ ჩვენი კვლევით სარწმუნო კავშირი დადასტურდა ეპვორსის ძილიანობის კითხვარის ქულებს და აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსს, ჟანგბადის დესატურაციას და ჟანგბადის საშუალო სატურაციას შორის. რაც მიუთითებს ამ კითხვარის ვალიდურობაზე. ჩვენი კვლევის მსგავსად სხვა კვლევებიც ადასტურებს ოძა-ს სკრინინგისთვის ეპვორსის ძილიანობის კითხვარის ვალიდურობას [178,179].

ჩვენს კვლევას აქვს შეზღუდვებიც. არ მოგვეცა საშუალება ჩაგვეტარებინა განმეორებითი ღამის ვიდეოპოლისოგრაფიული კვლევა 6 თვის ინტერვენციის შემდეგ მკურნალობის ეფექტურობის ობიექტურად შესაფასებლად. თუმცა, მკურნალობის ეფექტურობა შევაფასეთ ეპვორსის ძილიანობის კითხვარით, რაც ჩვენი მონაცემებით მაღალი ვალიდურობით გამოირჩევა.

ასევე, კვლევა ჩატრდა მხოლოდ 1 კლინიკის ბაზაზე, არ არის მულტიცენტრული, რის გამოც არ გვეძლევა საშუალება განვაზოგადოთ კვლევის შედეგები საქართველოს პოპულაციაზე.

დასკვნები

1. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს გავრცელება მაღალია შდტ2-ის მქონე, 40-60 წლის ასაკობრივი ჯგუფის, სიმსუქნით დაავადებულ მამაკაცებში.
2. დიაბეტით გამოწვეული მიკროანგიოპათიული (დიაბეტური რეტინოპათია და თირკმლის ქრონიკული დაავადება) გართულებების თანხვედრის გავრცელება სარწმუნოდ მაღალია ოძა-თი კომორბიდულ პაციენტებში და მიკროანგიოპათიის სიმძიმე კორელირებს დაავადებების (შდტ2 და ოძა) ხანგრძლივობასთან.
3. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონის მატება შდტ2-ის მქონე პაციენტებში უკავშირდება დიაბეტის არსებობას; მისი დონე კორელირებს დაავადების ხანგრძლივობასთან; სარწმუნოდ ასოცირდება მიკროანგიოპათიის არსებობასთან და სიმძიმესთან და მოცემულ დროში არ არის კავშირში დიაბეტის კომპენსაციის ხარისხთან.
4. ვეზფი შეიძლება განვიხილოთ, როგორც შდტ2-ის მიმდინარეობის სიმძიმის შესაფასებელი სუროგატი მარკერი: 6 თვის მკურნალობის და დიაბეტის კომპენსაციის პირობებში ხდება მისი დონის სარწმუნო შემცირება.
5. ვეზფ-ის დონის მომატება შდტ2-ის მქონე პირებში კავშირშია ოძათი კომორბიდობასთან. მისი დონე მცირდება დაავადებათა კომპენსაციის აღსადგენად ჩატარებული 6 თვიანი კომპლექსური მკურნალობის (ანტიჰიპერგლიკემიური თერაპიის, CPAP და პოზიციური თერაპიის, დიეტთერაპიის, ფიზიკური აქტივობის რეჟიმის) შემდეგ. თუცა, სარწმუნოდ მაღალი რჩება ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე შდტ2-ის და საკონტროლო ჯანმრთელ პოპულაციასთან შედარებით.
6. ჩვენი კვლევით, ისევე როგორც სხვა კვლევების მონაცემებით დადასტურდა შდტ2-ის მქონე პაციენტებში ეპვორსის ძილიანობის კითხვარის ვალიდურობა:

კითხვარის ქულები სარწმუნოდ კორელირებს პოლისომნოგრაფიულ
პარამეტრებთან.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. რეკომენდებულია სიმსუქნით დაავადებული შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პირების სკრინინგი ძილიანობის კითხვარით ობსტრუქციული ძილის აპნოეზე. ძილიანობის კითხვარით დადასტურებული აპნოეს შეთხვევაში რეკომენდებულია ღამის ვიდეოპოლისოგრაფიული კვლევის ჩატარება ობსტრუქციული და ცენტრალური აპნოეს დიფერენცირებისა და მკურნალობის მეთოდის შერჩევითვის.

2. სისხლის შრატის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი შეიძლება გამოვიყენოთ როგორც მიკროანგიოპათიის რისკის შესაფასებელი მარკერი.

3. დიაბეტისა და ობა-ს კომპენსირების შემდეგ სისხლის ვეზფ-ის დონის შემცირება ცხადყოფს, რომ კლინიკურ პრაქტიკაში ვეზფი შეიძლება გამოვიყენოთ, როგორც ინტერვენციის ეფექტიანობის შესაფასებელი მარკერი.

4. მიკროანგიოპათიის რისკის შესამცირებლად რეკომენდებულია, შევისწავლოთ შრატის ვეზფ-ზე ზემოქმედების ეფექტური და უსაფრთხო გზები. ინტენსიური კომპლექსური მკურნალობის ფონზე ვეზფ-ის დონე სარწმუნოდ ქვეითდება, თუმცა, ის კვლავ სარწმუნოდ აღემატება ჯანმრთელი პირების ვეზფ-ის დონეს.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. World Health Organization 2016. Global Health Observatory (GHO) data. Obesity
2. A. Benjafeld, K. Valentine, N. Ayas, P.R. Eastwood, R.C. Heinzer, M.S. Ip, S.R. Patel, P.E. Peppard, S. Sinha, S. Tufik, C. Nunez. Global Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Adults: Estimation Using Currently Available Data. ATS 2018 B67. RISK AND PREVALENCE OF SLEEP DISORDERED BREATHING
3. IDF DIABETES ATLAS 2019 ninth edition
4. Leon Litwak, Su-Yen Goh, Zanariah Hussein, Rachid Malek, Vinay Prusty and Mohammad E Khamseh: Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational Achieve study 2013. Diabetology & Metabolic Syndrome
5. Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes--part I: pathways of vascular disease in diabetes. Vascul Pharmacol. 2011 Mar-Jun; 54(3-6): 68-74. PMID:21453786 DOI:10.1016/j.vph.2011.03.005
6. Sashwati Roy, Savita Khanna, Chandan K Sen. Redox regulation of the VEGF signaling path and tissue vascularization: Hydrogen peroxide, the common link between physical exercise and cutaneous wound healing. Free Radic. Biol. Med. Free Radic Biol Med 2008 Jan 19;44(2):180-92.
7. Dr.Hasanain Ahmed. The relevance of serum level of VEGF in type 2 diabetic retinopathy. Kufa Med.Journal 2012.VOL.15.No.3. 106.
8. Joseph W Sassani MD. VEGF Level Correlated With Glycemic Control in Diabetic Retinopathy. Acta Ophthalmologica. March 25, 2013. Published in Eye Care. Journal Scan / Research
9. J. Wang, S. Chen, F. Jiang et al., "Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy," PLoS One, 2014 vol. 9, no. 10, article e110531
10. Dr. Mahdi Alsihlawi, Dr.Hasanain M. Ahmed .The relevance of serum level of VEGF in type 2 diabetic retinopathy. 2012. Kufa Med.Journal 2012.VOL.15.No.3 106

11. YingShao,ChuanLv,QinYuan,andQiuyueWang. Levels of Serum 25(OH)VD3, HIF-1 α , VEGF, vWf, and IGF-1 and Their Correlation in Type 2 Diabetes Patients with Different Urine Albumin Creatinine Ratio. *Journal of Diabetes Research* Volume 2016, Article ID 1925424, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1925424>
12. Yoka H. Kusumanto, Coby Meijer, Wendy Dam, Nanno H. Mulder. Circulating Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Levels in Advanced Stage Cancer Patients Compared to Normal Controls and Diabetes Mellitus Patients with Critical Ischemia. *Drug Target Insights*. 2007; 2: 105–109. Published online 2007 May 18. US National Library of Medicine, National Institutes of Health. PMID: PMC3155238
13. Danny J. Eckert, Ph.D, Atul Malhotra, M. and Amy S. Jordan, MECHANISMS OF APNEA. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 Jan-Feb; 51(4): 313–323. doi: 10.1016/j.pcad.2008.02.003, PMID: PMC3427748, NIHMSID: NIHMS87444
14. Zhang XB, Jiang XT, Cai FR, Zeng HQ, Du YP, Vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Feb;274(2):661-670. doi: 10.1007/s00405-016-4102-6. Epub
15. Quratul A. Altaf, Paul Dodson et al. Obstructive Sleep Apnea and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. A Longitudinal Study. *Am J Respir Crit Care Med* Oct 1, 2017. Vol 196, Iss 7, pp 892–900
16. Sleep apnea may contribute to kidney disease progression. Roberto Pisoni, MD Medical University of South Carolina. Date: November 14, 2014. Source: American Society of Nephrology (ASN). ASN Kidney).
17. Carstensen B, Jørgensen ME & Friis S. The epidemiology of diabetes and cancer. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 535; DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-014-0535-8>.(Wong E, Backholer K, Gearon E, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 106–14; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70046-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70046-9)).
18. Riza AL, Pearson F, Ugarte-Gil C, et al. Clinical management of concurrent diabetes and tuberculosis and the implications for patient services. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 740–53; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70110-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70110-X)).
19. Roy T, Lloyd, CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord* 2012; 142 Suppl: S8-21; DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(12\)70005-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(12)70005-8).

20. International Diabetes Federation. The Diabetic Retinopathy Barometer Report: Global Findings. 2017 Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Available at: www.drbarometer.com
21. Nick Kourgialis – Hellen Keller. International Vision Atlas. 2015. Available at: <http://atlas.iapb.org/vision-trends/diabetic-retinopathy/2015>
22. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556–64; DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1909>
23. Dean J. Organising care for people with diabetes and renal disease. *J Ren Care* 2012; 38 Suppl 1:23–9; DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-6686.2012.00272.x>.
24. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kid Dis* 2013; 41(1), 1–12; DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2003.5000>).
25. United States Renal Data System. International Comparisons. In United States Renal Data System. 2014 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda(MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2014;188–210.
26. Li R, Bilik D, Brown MB, et al. Medical costs associated with type 2 diabetes complications and comorbidities. *Am J Manag Care* 2013; 19: 421–30
27. Charles Christian Adarkwah, Afschin Gandjour, Maren Akkerman, and Silvia M. Evers. Cost-Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors for the Prevention of Diabetic Nephropathy in The Netherlands – A Markov Model. *PLoS One*. 2011; 6(10): e26139.
28. Andrew S. Levey. A Decade After the KDOQI CKD Guidelines. *American Journal of Kidney Disease*. November 2012 Volume 60, Issue 5, Pages, 683-68
29. Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome. *J Vasc Surg* 2016; 63: 22S–8S; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2015.10.005>.
30. David M. Nathan, for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014 Jan; 37(1): 9-16.

31. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837
32. World Health Organization 2016. Global Health Observatory (GHO) data. Obesity
33. A. Benjafield, K. Valentine, N. Ayas, P.R. Eastwood, R.C. Heinzer, M.S. Ip, S.R. Patel, P.E. Peppard, S. Sinha, S. Tufik, C. Nunez. Global Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Adults: Estimation Using Currently Available Data. *ATS 2018 B67. RISK AND PREVALENCE OF SLEEP DISORDERED BREATHING.*
34. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017 Aug; 34:70-81. doi: 10.1016/j.smrv.2016.07.002. Epub 2016 Jul 18.
35. John F. Garvey, Martino F. Pengo, Panagis Drakatos, and Brian D. Kent. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015 May; 7(5): 920–929. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52
36. John F. Garvey, Martino F. Pengo, Panagis Drakatos, and Brian D. Kent. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015 May; 7(5): 920–929. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52
37. Tianyi Huang, Brian M. Lin, Meir J. Stampfer, Shelley S. Tworoger, Frank B. Hu and Susan Redline. A Population-Based Study of the Bidirectional Association Between Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes in Three Prospective U.S. Cohorts. *Diabetes Care* 2018 Oct; 41(10): 2111-2119. <https://doi.org/10.2337/dc18-0675>
38. Jimmy Doumit and Bharati Prasad, Corresponding author: Bharati Prasad. Sleep Apnea in Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum* 2016 Feb; 29(1): 14-19. <https://doi.org/10.2337/diaspect.29.1.14>
39. Jimmy Doumit and Bharati Prasad, Corresponding author: Bharati Prasad. Sleep Apnea in Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectrum* 2016 Feb; 29(1): 14-19. <https://doi.org/10.2337/diaspect.29.1.14>
40. Polak J, Shimoda LA, Drager LF, et al. Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in C57BL6/J mice: partial improvement with cessation of the exposure. *Sleep* 2013;36:1483–1490, 1490A–1490B.

41. Wang N, Khan SA, Prabhakar NR, Nanduri J. Impairment of pancreatic beta-cell function by chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol* 2013;98:1376–1385.
42. Fu C, Jiang L, Zhu F, et al. Chronic intermittent hypoxia leads to insulin resistance and impaired glucose tolerance through dysregulation of adipokines in non-obese rats. *Sleep Breath*. 2015. Electronically published ahead of print (doi: 10.1007/s11325-015-1144-8).
43. Prabhakar NR, Kumar GK, Peng YJ. Sympatho-adrenal activation by chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol (1985)* 2012;113:1304–1310.
44. Borel AL, Monneret D, Tamisier R, et al. The severity of nocturnal hypoxia but not abdominal adiposity is associated with insulin resistance in non-obese men with sleep apnea. *PLoS One* 2013;8:e71000.
45. Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology* 2013;18:140–146.
46. Chami HA, Gottlieb DJ, Redline S, Punjabi NM. Association between glucose metabolism and sleep-disordered breathing during REM sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Electronically published ahead of print (doi: 10.1164/rccm.201501-0046OC).
47. Eisele HJ, Markart P, Schulz R. Obstructive sleep apnea, oxidative stress, and cardiovascular disease: evidence from human studies. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015:608438
48. Elisabet Martínez Cerón, a Raquel Casitas Mateos, a Francisco García-Río. Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome and Type 2 Diabetes. A Reciprocal Relationship, *Arch Bronconeumol*. 2015;51(3):128–139
49. Furukawa S, Saito I, Yamamoto S, et al. Nocturnal intermittent hypoxia as an associated risk factor for microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2013;169:239–246.
50. Leong WB, Nolen M, Thomas GN, Adab P, Banerjee D, Taheri S. The impact of hypoxemia on nephropathy in extremely obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Sleep Med* 2014;10:773–778
51. Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Thomas GN, Adab P. The association between obstructive sleep apnea and diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. Electronically published ahead of print on 31 August 2015 (pii: sp-00037–15).

52. Banerjee D, Leong WB, Arora T, et al. The potential association between obstructive sleep apnea and diabetic retinopathy in severe obesity: the role of hypoxemia. *PLoS One* 2013;8:e79521.
53. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT, et al. Obstructive sleep apnea and diabetic nephropathy: a cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:3718–3725
54. Quratul A. Altaf^{1,2,3*}, Paul Dodson^{3,4,5*}, Asad Ali⁶, Neil T. Raymond⁷, Helen Wharton^{3,4}, Hannah Fellows^{3,4}, Rachel Hampshire-Bancroft^{3,4}, Mirriam Shah^{3,4}, Emma Shepherd^{3,4}, Jamili Miah^{3,4}, Anthony H. Barnett^{1,2,3}, and Abd A. Tahrano. Obstructive Sleep Apnea and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. A Longitudinal Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Number 7 | October 1 2017 Volume 196
55. Kazuya Fujihara, Satoru Kodama, Chika Horikawa, Sakiko Yoshizawa, Ayumi Sugawara, Reiko Hirasawa, Hitoshi Shimano, Yoko Yachi, Akiko Suzuki, Osamu Hanyu, and Hirohito Sone. The Relationship between Diabetic Neuropathy and Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *Sleep Disord.* 2013;150371. Published online 2013 Dec 7. doi: 10.1155/2013/150371).
56. Elisabet Martínez Cerón, a Raquel Casitas Mateos, a Francisco García-Río. Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome and Type 2 Diabetes. A Reciprocal Relationship? *Arch Bronconeumol.* 2015;51(3):128–139
57. Salford N, Fortuna AM, Monasterio C, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure on glucose tolerance in obese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* Electronically published ahead of print on 31 August 2015 (pii: sp-00651–14).
58. Gallegos L, Dharia T, Gadegbeku AB. Effect of continuous positive airway pressure on type 2 diabetes mellitus and glucose metabolism. *Hosp Pract (1995)* 2014;42:31–37).
59. Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:15005
60. Chirinos JA, Gurubhagavatula i, Teff k, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:2265–2275

61. Guest JF, Panca M, Sladkevicius E, Taheri S, Stradling J. Clinical outcomes and cost-effectiveness of continuous positive airway pressure to manage obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes in the U.K. *Diabetes Care* 2014;37:1263–1271
62. Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, Sanders MH, Millman RP, Zammit G, et al. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep*. 2013;36, 641-9A.
63. Richard I. G. Holt MA, MB BChir, PhD, FRCP, FHEA, Clive S. Cockram MBBS, BSc, MD (Lond), FRCP, FRACP, FHKAM (Med), Allan Flyvbjerg MD, DMSc, Barry J. Textbook of Diabetes, Fifth Edition. ISBN:9781118912027 |Online ISBN:9781118924853 |DOI:10.1002/9781118924853 Copyright © 2017 John Wiley & Sons
64. Aastha Chawla, Rajeev Chawla, Shalini Jaggi. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? 2016 *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. Published by Wolters Kluwer – Medknow 546
65. Sara Casella, Alessandra Bielli, Alessandro Mauriello and Augusto Orlandi. Molecular Pathways Regulating Macrovascular Pathology and Vascular Smooth Muscle Cells Phenotype in Type 2 Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16(10), 24353-24368; <https://doi.org/10.3390/ijms161024353>
66. Eugene J Barrett et. Al. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 102, Issue 12, 1 December 2017, Pages 4343–4410, <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01922>
67. Padmaja K Rani, Rajiv Raman, Aditi Gupta, Swakshyar S Pal, Vaitheeswaran Kulothungan & Tarun Sharma. Albuminuria and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 12). *Diabetology & Metabolic Syndrome* (2011) volume 3, Article number: 9
68. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977– 86.
69. Francesco Chiarelli & M Loredana Marcovecchio. The molecular mechanisms underlying diabetic complications. *International Journal of Pediatric Endocrinology* volume 2013, Article number: O1 (2013)

70. Malhotra, Chintan MS; Pandav, Surinder S. MS; Gupta, Amit MS; Jain, Arun K. MD. Phenotypic Heterogeneity of Corneal Endothelium in Iridocorneal Endothelial Syndrome by In Vivo Confocal Microscopy. *Cornea*: June 2014 - Volume 33 - Issue 6 - p 634–637 doi: 10.1097/ICO.0000000000000122
71. Lynn Marie Butler, Björn Mikael Hallström, Linn Fagerberg, Fredrik Pontén, Mathias Uhle, Thomas Renne, Jacob Odeberg. Analysis of Body-wide Unfractionated Tissue Data to Identify a Core Human Endothelial Transcriptome. *2016 Cell Systems* 3, 287–301. Elsevier Inc. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cels.2016.08.001>
72. GS P Santos¹, PH DM Prazeres¹, A Mintz² and A Birbrair. Role of pericytes in the retina. *Eye* (2018) 32, 483–486; doi:10.1038/eye.2017.220.
73. David K McCulloch, MD. Diabetic retinopathy: Pathogenesis. UpToDate. last updated: Jan 23, 2017
74. Huifang Cheng and Raymond C. Harri. Renal Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. Author manuscript; available in PMC 2015 November 24. 14(1): 22–33
75. Masaki Yamamoto, De-Huang Guo, Caterina M. Hernandez and Alexis M. Stranahan. Endothelial Adora2a Activation Promotes Blood–Brain Barrier Breakdown and Cognitive Impairment in Mice with Diet-Induced Insulin Resistance. *Journal of Neuroscience* 22 May 2019, 39 (21) 4179–4192; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2506-18.2019>
76. Aleksandar Kibel, Kristina Selthofer-Relatic, Ines Drenjancevic, Tatjana Bacun, Ivica Bosnjak, Dijana Kibel, and Mario Gros. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2017 Dec; 45(6): 1901–1929. doi: 10.1177/0300060516675504)
77. Adam G. Goodwill,¹ Gregory M. Dick,² Alexander M. Kiel,^{1,3} and Johnathan D. Tune. Regulation of Coronary Blood Flow. *Compr Physiol*. 2017 Mar 16; 7(2): 321–382. doi: 10.1002/cphy.c160016
78. Xu J. Chen L.-J. Yu J. Wang H.-J. Zhang F. Liu Q. Wu J. Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Cell Physiol Biochem* 2018;48:705-717. DOI: 10.1159/00049189)
79. Kowluru, Renu A; Mishra, Manish. Oxidative stress, mitochondrial damage and diabetic retinopathy. *Biochimica et biophysica acta*, 2015; ISSN: 0006-3002, Vol: 1852, Issue: 11, Page: 2474-2483

80. Qi Gao, Kexin Chen, Lu Gao, Yang Zheng & Yong-Guang Yang. Thrombospondin-1 signaling through CD47 inhibits cell cycle progression and induces senescence in endothelial cells. *Cell Death & Disease*(2016)volume 7, page 2368
81. Fang Zhong, Haibing Chen, Yifan Xie, Evren U. Azeloglu, Chengguo Wei, Weijia Zhang, Zhengzhe Li, Peter Y. Chuang, Belinda Jim, Hong Li, Firas Elmastour, Jalish M. Riyad, Thomas Weber, Hongyu Chen, Yongjun Wang, Aihua Zhang, Weiping Jia, Kyung Lee, and John C. He. Protein S Protects against Podocyte Injury in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018 May; 29(5): 13971410.. doi: 10.1681/ASN.2017030234
82. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al., for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
83. Cheryl M. Bongiovanni, Macro and Microvascular Effects of Hyperglycemia in Type 2 Diabetic Patients. 2018. Volume: 32 issue: 1, page(s): 14-16
84. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al., for the FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687–97.
85. Gabriela Orasanu, MD, Jorge Plutzky, MD. The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 53, No. 5, Suppl S, 2009. ISSN 0735-1097/09
86. Madonna R, Pieragostino D, Balistreri CR, Rossi C, Geng YJ, Del Boccio P, De Caterina R. Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage. *Vascul Pharmacol*. 2018 Feb 6. pii: S1537-1891(17)30322-1. doi: 10.1016/j.vph.2018.01.009
87. Nadia Alie, Mootaz Eldib, Zahi A. Fayad, Venkatesh Mani. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease: PET/CT for the Evaluation of Atherosclerosis and Inflammation. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. January 7, 2015; Volume: 8s3
88. Roy, Sayon; Trudeau, Kyle; Roy, Sumon; Tien, Thomas; F. Barrette, Kevin. Mitochondrial Dysfunction and Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetic Retinopathy: Mechanistic Insights into High Glucose-Induced Retinal Cell Death. *Current Clinical Pharmacology*, Volume 8, Number 4, 2013, pp. 278-284(7)

89. Shan-shan Yu & Jian-ling Du. Selenoprotein S: a therapeutic target for diabetes and macroangiopathy? *Cardiovascular Diabetology* (2017) volume 16, Article number: 101
90. Gerald I. Shulman, M.D., Ph.D. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *N Engl J Med* 2014; 371:1131-1141. DOI: 10.1056/NEJMra1011035
91. Gabriela Orasanu, MD, Jorge Plutzky, MD. The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 53, No. 5, Suppl S, 2009. ISSN 0735-1097/09
92. Daniel G. Sedding, Erin C. Boyle, Jasper A. F. Demandt, Judith C. Sluimer,³Jochen Dutzmann, Axel Haverich, and Johann Bauersach. Vasa Vasorum Angiogenesis: Key Player in the Initiation and Progression of Atherosclerosis and Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Front Immunol.* 2018; 9: 706. doi: 10.3389/fimmu.2018.00706)
93. Mary Jo Mulligan-Kehoe and Michael Simons. Vasa Vasorum in Normal and Diseased Arteries. *Circulation.* 2014;129:2557–2566. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007189>.
94. Thiago Cabral, Luiz Guilherme M. Mello, Luiz H. Lima, Júlia Polido, Caio V. Regatieri, Rubens Belfort Jr, Vinit B. Mahajan. Retinal and choroidal angiogenesis: a review of new targets. *International Journal of Retina and Vitreous.* 2017. DOI 10.1186/s40942-017-0084-9.
95. Joo-Hee Park , Moosang Kim , Jong-Hyun Oh. Effects of bevacizumab on endoplasmic reticulum stress in hypoxic retinal pigment epithelial cells. *PLOS ONE* 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179048>
96. Francisco M. Nadal-Nicolas and S. Patricia Becerra. Pigment Epithelium-derived Factor Protects Retinal Pigment Epithelial Cells Against Cytotoxicity “In Vitro”. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1074: 457–464. doi: 10.1007/978-3-319-75402-4_56
97. DR Senger, SJ Galli, AM Dvorak, et al., “Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid”, *Science*, (1983) 219(4587), 983–5.
98. DW Leung, G Cachianes, WJ Kuang, et al., “Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen”, *Science*, (1989)246 (4935), 1306–9.

99. PJ Keck, SD Hauser, G Krivi, et al., “Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF”, *Science*, (1989)246(4935), 1309–12
100. Qin Zhang, MMed, Wen Fang, MD, Li Ma, MD, Zhao-Di Wang, MD, Yun-Mei Yang, MD, Yuan-Qiang Lu, MD, PhD. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes. *Medicine*: April 2018 - Volume 97 - Issue 15 - p e0415. doi: 10.1097/MD.00000000000010415
101. E. Koczy-Baron, A. Grzanka, J. Jochem, R. Gawlik, and A. Kasperska-Zajac. Evaluation of circulating vascular endothelial growth factor and its soluble receptors in patients suffering from persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016; 12: 17. doi: 10.1186/s13223-016-0124-2
102. A. M. R A N D I and M. A. L A F F A N . Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016; 15: 13–20.
103. Lakshna Sankar, Dhanalakshmi Arumugam, Sudha Boj, and Priyanka Pradeep. Expression of Angiogenic Factors in Psoriasis Vulgaris. *J Clin Diagn Res*. 2017 Mar; 11(3): EC23–EC27
104. Masabumi Shibuya. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J. Biochem*. 2013;153(1):13–19 doi:10.1093/jb/mvs136
105. Arvind K. Pandey. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor–Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018; 71:e1-e8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.) American Heart Association, Inc
106. Chandran S. Abhinand, Rajesh Raju, Sasikumar J. Soumya, Prabha S. Arya, and Perumana R. Sudhakaran. VEGF-A/VEGFR-2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. *J Cell Commun Signal*. 2016 Dec; 10(4): 347–354.
107. Melincovici C. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018; 59 (2):455-46.
108. Florent Morfoisse, Edith Renaud, Fransky Hantelys, Anne-Catherine Prats, and Barbara Garmy-Susini. Role of hypoxia and vascular endothelial growth factors in lymphangiogenesis. *Mol Cell Oncol*. 2015 Oct-Dec; 2(4): e1024821. doi: 10.1080/23723556.2015.1024821

109. Michael Simons, Emma Gordon, Lena Claesson-Welsh. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* (2016) volume 17, pages 611–625
110. Romulo J. C. Albuquerque. The newest member of the VEGF family. *Blood* 2013 121:4015-4016.
111. Christina S. Bartlett, Marie Jeansson, and Susan E. Quaggin. Vascular Growth Factors and Glomerular Disease. *Annu Rev Physiol.* 2016; 78: 437–461.
112. Jung Min Ha, Young Hwan Kim, Regulation of retinal angiogenesis by phospholipase C- β 3 signaling pathway. *Experimental & Molecular Medicine* (2016) 48, e240; doi:10.1038/emm.2016.39
113. Limin Gu, Hua Xu, Chaoyang Zhang, Qian Yang, Limei Zhang & Jingfa Zhang. Time-dependent changes in hypoxia- and gliosis-related factors in experimental diabetic retinopathy. *Eye* (2018) volume 33, pages 600–609
114. Chi-Hsiu Liu, Zhongxiao Wang, Ye Sun, and Jing Chen Animal models of ocular angiogenesis: from development to pathologies. *FASEB J.* 2017 Nov; 31(11): 4665–4681.
115. Kim KL, Suh W. Apatinib, an Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, Suppresses Pathologic Ocular Neovascularization in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Jul 1;58(9):3592-3599.
116. Mintz-Hittner H. A., Kennedy K. A., Chuang A. Z.; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. (2011) *N. Engl. J. Med.* 364, 603–615
117. Brown D. M., Nguyen Q. D., Marcus D. M., Boyer D. S., Patel S., Feiner L., Schlottmann P. G., Rundle A. C., Zhang J., Rubio R. G., Adamis A. P., Ehrlich J. S., Hopkins J. J.; RIDE and RISE Research Group . (2013) Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 120, 2013–2022
118. JANAKA KARALLIEDDE, LUIGI GNUDI, Endothelial Factors and Diabetic Nephropathy. *DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, MAY 2011*
119. Blake M Hampton, Stephen G Schwartz, Milam A Brantley Jr, Harry W Flynn Jr, Flynn Jr H. Update on genetics and diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology.* 2015 Volume 2015:9 Pages 2175-2193

120. Li Sun, Quan Yuan, Ning Cao, Wei Guo, Li Yao, Jiang-Min Feng, Jian-Fei Ma, and Li-Ning Wang. VEGF Genetic Polymorphisms May Contribute to the Risk of Diabetic Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *The Scientific World Journal*. Volume 2014, Article ID 624573, 11 pages
121. Jian-Yang Gong, Ye-Huan Sun¹. Association of VEGF Gene Polymorphisms with Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013 | Volume 8 | Issue 12 | e84069
122. Liyuan Han, Lina Zhang, Wenhua Xing, Renjie Zhuo, XiaLu Lin, Yanhua Hao, Qunhong Wu, and Jinshun Zhao. The Associations between VEGF Gene Polymorphisms and Diabetic Retinopathy Susceptibility: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. Hindawi Publishing Corporation. *Journal of Diabetes Research*. Volume 2014, Article ID 805801, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/805801>
123. Ying Zeng¹, Fangjie Dai, Ke Yang, Yongqing Tang, Meng Xu and Yiwu Zhou. Association between a vascular endothelial growth factor gene polymorphism (rs2146323) and diabetic retinopathy: a meta-analysis. *BMC Ophthalmology* (2015) 15:163 DOI 10.1186/s12886-015-0155-3
124. Li Sun, Quan Yuan, Ning Cao, Wei Guo, Li Yao, Jiang-Min Feng, Jian-Fei Ma, and Li-Ning Wang. VEGF Genetic Polymorphisms May Contribute to the Risk of Diabetic Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *The Scientific World Journal* Volume 2014, Article ID 624573, 11 pages
125. Jimmy Barus, Ismail Setyopranoto, Ahmad Hamim Sadewa, Samekto Wibowo. Vascular Endothelial Growth Factor 936 C/T Gene Polymorphism in Indonesian Subjects with Diabetic Polyneuropathy. *ID Design Press. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018 Oct 25; 6(10):1784-1789. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.399> eISSN: 1857-9655 Basic Science
126. Jerònia Lladó, Laia Tolosa and Gabriel Olmos. Cellular and molecular mechanisms involved in the neuroprotective effects of VEGF on motoneurons. *Front. Cell. Neurosci.* 21 October 2013 | <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00181>.
127. Francesca Mackenzie, Christiana Ruhrberg. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system. *Development* 2012 139: 1371-1380; doi: 10.1242/dev.072348

128. MARK I. HOBSON, COLIN J. GREEN, and GIORGIO TERENGI. VEGF enhances intraneural angiogenesis and improves nerve regeneration after axotomy. *J Anat.* 2000 Nov; 197(Pt 4): 591–605.
129. Naidi Sun et. Al. Modified VEGF-A mRNA induces sustained multifaceted microvascular response and accelerates diabetic wound healing. *Scientific Reports* (2018)volume 8, Article number: 17509
130. Motawi TK, Rizk SM, Ibrahim IA, El-Emady YF. Alterations in circulating angiogenic and anti-angiogenic factors in type 2 diabetic patients with neuropathy. *Cell Biochem Funct* (2014) 32:155–63. doi:10.1002/cbf.2987
131. Ini-Isabée Witzel 1*, Herbert F. Jelinek 2, 3, Kinda Khalaf 1, Sungmun Lee 1, Ahsan H. Khandoker 1,4 and Habiba Alsafar. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. 28 May 2015 | *Front. Endocrinol*, <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00088>
132. Allan H. Ropper, Kenneth C. Gorson, Clifton L. Gooch, David H. Weinberg, Ann Pieczek, James H. Ware, Joshua Kershen, Adam Rogers, Drasko Simovic, Peter Schratzberger, Rudolf Kirchmair, and Douglas Losordo. VEGF Gene Transfer for Diabetic Polyneuropathy: A Randomized Double Blinded Trial. *Ann Neurol.* 2009 Apr; 65(4): 386–393. doi: 10.1002/ana.21675
133. Michela M. Taiana¹, Raffaella Lombardi¹, Carla Porretta-Serapiglia¹, Emilio Ciusani², Norberto Oggioni³, Jenny Sassone¹, Roberto Bianchi¹, Giuseppe Lauria. Neutralization of Schwann Cell-Secreted VEGF Is Protective to In Vitro and In Vivo Experimental Diabetic Neuropathy. *PLOS ONE.* 2014 | Volume 9 | Issue 9 | e108403
134. Erin Fitzpatrick¹ | Olivia J Holland² | Jessica J Vanderlelie. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *International Wound Journal*; March 2018 15. DOI:10.1111/iwj.12907
135. Fahrur Nur Rosyid et. Al. VEGF: structure, biological activities, regulations and roles in the healing of diabetic ulcers. *International Journal of Research in Medical Sciences* Rosyid FN et al. *Int J Res Med Sci.* 2018 Jul;6(7):2184-2192
136. Rui Cheng and Jian-xing Ma. Angiogenesis in Diabetes and Obesity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015 March ; 16(1): 67–75. doi:10.1007/s11154-015-9310-7

137. Xiangwen Zhao, Liang Meng, Jimin Jiang & Xinglong Wu. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal Growth Factors* .Volume 36, 2018 - Issue 3-4. Pages 153-163
138. Apte, Rajendra S. Chen, Daniel S. Ferrara, Napoleone. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. MARCH 07, 2019;VOLUME 176, ISSUE 6, P1248-1264
139. N Gupta, et.al. Diabetic Retinopathy and VEGF *Open Ophthalmol J*. 2013; 7: 4–10
140. Joseph W Sassani MD. VEGF Level Correlated With Glycemic Control in Diabetic Retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. March 25, 2013;Published in Eye Care. *Journal Scan / Research*
141. J. Wang, S. Chen, F. Jiang et al., “Vitreous and plasma VEGF levels as predictive factors in the progression of proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy,” *PLoS One*, 2014; vol. 9, no. 10, article e110531
142. Marzena Dworacka, Ewa Krzyżagórska, Anna Wesołowska, Magdalena Borowska, Saule Iskakova, Grzegorz Dworacki. Statins in Low Doses Reduce VEGF and bFGF Serum Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacology* 2014;93:32–38. DOI: 10.1159/000357476
143. Katsuyuki Tanabe, Yohei Maeshima, Yasufumi Sato, and Jun Wada. Antiangiogenic Therapy for Diabetic Nephropathy. *BioMed Research International*. Volume 2017, Article ID 5724069, 12 pages
144. M. Hanefeld, D. Appelt, K. Engelmann, D. Sandner, S. R. Bornstein, X. Ganz, E. Henkel, R. Haase, A. L. Birkenfeld. Serum and Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factors in Relation to Quality of Glucose Control, Biomarkers of Inflammation, and Diabetic Nephropathy. *Horm Metab Res* 2016;48: 529–534. DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-106295>
145. Zhongwei Zhou, Huixiang Ju , Mingzhong Sun, and Hongmei Chen. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels Correlate with Severity of Retinopathy in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease Markers*. 2019; Article ID 9401628, 15 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/9401628>
146. Brian C. Boursiquot, Emily C. Zabor, Ilya G. Glezerman, Edgar A. Jaimes. Hypertension and VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Receptor Tyrosine Kinase

- Inhibition Effects on Renal Function. *Hypertension* 2017. P552-558.DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09275
147. Arvind K. Pandey, Eric K. Singhi, Juan Pablo Arroyo, Talat Alp Ikizler, Edward R. Gould, Jonathan Brown, Joshua A. Beckman, David G. Harrison, Javid Moslehi. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor–Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018;71:e1-e8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271
148. YingShao, ChuanLv, QinYuan, and QiuyueWang. Levels of Serum 25(OH)VD₃, HIF-1 α , VEGF, vWf, and IGF-1 and Their Correlation in Type 2 Diabetes Patients with Different Urine Albumin Creatinine Ratio. *Journal of Diabetes Research* Volume 2016, Article ID 1925424, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1925424>
149. Kelly E. Johnson and Traci A. Wilgus. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. *ADVANCES IN WOUND CARE*, 2014, VOLUME 3, NUMBER 10.
150. Circulating Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Levels in Advanced Stage Cancer Patients Compared to Normal Controls and Diabetes Mellitus Patients with Critical Ischemia. *Drug Target Insights*. 2007; 2: 105–109. Published online 2007 May 18. US National Library of Medicine, National Institutes of Health. PMID: PMC3155238
151. Philippe C, Boussadia Y, Prulière-Escabasse V, Papon JF, Clérici C, Isabey D, Coste A, Escudier E, d'Ortho MP. Airway cell involvement in intermittent hypoxia-induced airway inflammation. *Sleep Breath*. 2015 Mar; 19(1):297-306.
152. Rosa DP, Forgiarini LF, Baronio D, Feijó CA, Martinez D, Marroni NP. Simulating sleep apnea by exposure to intermittent hypoxia induces inflammation in the lung and liver. *Mediators Inflamm*. 2012; :879419.
153. Kostas Archontogeorgis, Evangelia Nena, Nikolaos Papanas, Maria Xanthoudaki, Olga Hatzizisi, Georgios Kyriazis, Venetia Tsara, Efstratios Maltezos, Marios Froudarakis, and Paschalis Steiropoulos. Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 in Obstructive Sleep Apnea Patients: Effect

- of Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *Open Cardiovasc Med J.* 2015; 9: 133–138
154. Zhang XB, Jiang XT, Cai FR, Zeng HQ, Du YP, Vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Feb;274(2):661-670. doi: 10.1007/s00405-016-4102-6
155. Chao CaoQunli Ding, Dan Lv, Zhe Dong, Shifang Sun, Zhongbo Chen, Huahao Shen, Zaichun Deng. Vascular Endothelial Growth Factor Genotypes and Haplotypes Contribute to the Susceptibility of Obstructive Sleep Apnea Syndrome, *PLOS ONE* | December 26, 2014 DOI:10.1371/journal.pone.0114582
156. Sleep apnoea and type 2 diabetes. A few facts. International Diabetes Federation. 2015
157. Eva M. Kohner, MD; Stephen J. Aldington, DMS; Irene M. Stratton, MSc; Susan E. Manley, PhD; Rury R. Holman, MD; Diabetic Retinopathy at Diagnosis of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Associated Risk Factors. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *ARCH OPHTHALMOL MAR 1998/ VOL 116*
158. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Kidney Int. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). 2003 Jan;63(1):225-32.
159. Obstructive sleep apnea, retinopathy linked in diabetes. American Thoracic Society's 105th International Conference. San Diego on May 19, patients with diabetes who have retinopathy should also be screened for obstructive sleep apnea (OSA). May 19, 2009 Source: American Thoracic Society
160. NIH National Institute of Diabetes and digestive and kidney Diseases – Estimating Glomerular Filtration Rate
161. ობსტრუქციული ძილის აპნოეს მართვა პირველად ჯანდაცვაში. საქართველოს შრომის, ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვის სამინისტრო 2010. კლინიკური მდგომარეობის მართვის სახელმწიფო სტანდარტი (პროტოკოლი)
162. Dr Murray Johns. Melbourne, Australia. Epworth Sleepiness Scale (ESS)

163. International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale. Diabetic Retinopathy - Europe 2008 (4th printing 2012) American Academy of Ophthalmology. <https://www.aaopt.org/topic-detail/diabetic-retinopathy--europe>
164. Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care; 2019; Volum 42, Supplement 1. Pages:125-126
165. Joseph W Sassani MD. VEGF Level Correlated With Glycemic Control in Diabetic Retinopathy. Acta Ophthalmologica. March 25, 2013. Journal Scan / Research
166. Qin Zhang, MMed, Wen Fang, MD, Li Ma, MD, Zhao-Di Wang, MD, Yun-Mei Yang, MD, and Yuan-Qiang Lu, MD, PhD. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes. Medicine (Baltimore). 2018 Apr; 97(15): e0415. doi: 10.1097/MD.00000000000010415
167. Claus Zehetner,¹ Rudolf Kirchmair,² Martina Kralinger¹ and Gerhard Kieselbach. Correlation of vascular endothelial growth factor plasma levels and glycemic control in patients with diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. 2013; 91: e470–e473. doi: 10.1111/aos.12081
168. Kailash Singh,¹ Stellan Sandler,¹ and Daniel Espes. The Increased Circulating Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Type 1 Diabetes Do Not Correlate to Metabolic Control. Hindawi Journal of Diabetes Research Volume 2017, Article ID 6192896, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2017/6192896>
169. Qin Zhang, MMed, Wen Fang, MD, Li Ma, MD, Zhao-Di Wang, MD, Yun-Mei Yang, MD, Yuan-Qiang Lu, MD, PhD. VEGF levels in plasma in relation to metabolic control, inflammation, and microvascular complications in type-2 diabetes A cohort study. Medicine (Baltimore). 2018 Apr; 97(15): e0415. doi: 10.1097/MD.00000000000010415
170. Abd A Tahrani. Obstructive Sleep Apnoea and Vascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. Touch Medical Media. Diabetes and Sleep Apnoea. 2015
171. Nesmith BL, Ihnen M, Schaal S, Poor responders to bevacizumab pharmacotherapy in age-related macular degeneration and in diabetic macular edema demonstrate increased risk for obstructive sleep apnea, Retina, 2014;34:2423–30
172. Tahrani AA, Ali A, Raymond NT. et al. Obstructive sleep apnea and diabetic nephropathy: A cohort study. Diabetes Care. 2013; 36:3718–25

173. Buyukaydin B, Akkoyunlu ME, Kazancioglu R. et al. The effect of sleep apnea syndrome on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2012; 98:140–3
174. Nishimura A, Kasai T, Tamura H. et al. Relationship between sleep disordered breathing and diabetic retinopathy: Analysis of 136 patients with diabetes, *Diabetes Res Clin Pract.* 2015
175. Qi JC, Zhang L, Li H, Zeng H, Ye Y, Wang T, Wu Q, Chen L, Xu Q, Zheng Y, Huang Y, Lin L. Impact of continuous positive airway pressure on vascular endothelial growth factor in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2019 Mar;23(1):5-12. doi: 10.1007/s11325-018-1660-4
176. Hideaki Kurosawa, Yoshifumi Saisho, Koichi Fukunaga, Mizuha Haraguchi, Wakako Yamasawa, Isao Kurihara, Tomoko Betsuyaku, Hiroshi Itoh. Association between severity of obstructive sleep apnea and glycated hemoglobin level in Japanese individuals with and without diabetes. 2017 Volume 65 Issue 1 Pages 121-127. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0356>
177. Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, Chollet S, Pigeanne T, et al. Association between obstructive sleep apnea severity and glucose control in patients with untreated versus treated diabetes. *J Sleep Res* (2015) 24: 425–431
178. Brittany R. Lapin et.al. The Epworth Sleepiness Scale: Validation of One-Dimensional Factor Structure in a Large Clinical Sample. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2018. Volume 14, Issue 08. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7258>
179. Cai SJ, Chen R, Zhang YL, Xiong KP, Lian YX, Li J, Shen JC, Liu CF. Correlation of Epworth Sleepiness Scale with multiple sleep latency test and its diagnostic accuracy in assessing excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(17):3245-50.