

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 დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი 2020

ნაშრომი შესრულებულია დავით ტვილდიანის უნივერსიტეტის, კლინიკა „დიაკორი“-ს და პეტრე სარაჯიშვილის სახელობის ნევროლოგიის ინსტიტუტის ბაზებზე.

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: რამაზ ყურაშვილი- მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ოფიციალური ოპონენტები:

ლალი ჯავაშვილი - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

თინათინ ზურაშვილი–მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

რუსუდან აგლაძე - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში

დისერტაციის დაცვა შედგება 2020 წლის სთ-ზე
დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის საკონფერენციო დარბაზში (0159, თბილისი, 13 ლუბლიანას ქ./6 მ. ჭიაურელის ქ.)

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2020 წლის

სწავლული მდივანი

მარიამ ვაჩნაძე

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის აქტუალობა

შაქრიანი დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებებით გამოწვეული ავადობა და სიკვდილობა მნიშვნელოვან პრობლემას წარმოადგენს მსოფლიოს მასშტაბით. გაიზარდა მტკიცებულებები იმის შესახებ, რომ ტიპი2 დიაბეტის (შდტ2) და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს (ოძა) კომორბიდობისას მიკროვასკულური გართულებების გავრცელება მატულობს და ოძა ამძიმებს დიაბეტურ მიკროანგიოპათიას. პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის პათოგენეზში განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს ჰიპოქსიის საპუბოდ კაპილარულ ენდოთელიუმში ექსპრესირებულ ვასკულურ ენდოთელურ ზრდის ფაქტორს (ვეზფ), რომელიც ნეოვასკულარიზაციის გამომწვევია. უკანასკნელი კვლევებით დამტკიცდა, რომ პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით აღნიშნული ფაქტორის დონე მატულობს არა მხოლოდ კაპილარული ენდოთელიუმის დონეზე, არამედ მთლიანად სისტემურ დონეზე სისხლში. დიაბეტური რეტინოპათიის მკურნალობის აღიარებული მეთოდია ანტი- ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის პრეპარატების

ინტრაოკულარული ინექციები. ისმება კითხვა, საკმარისია თუ არა მხოლოდ ადგილობრივი, ინტრაოკულარული ინექციები, როდესაც ვეზფ-ის დონე მაღალია მთლიანად სისტემურ დონეზე სისხლში.

უკანასკნელი მტკიცებულებები ცხადყოფს, რომ ვეზფ-ის დონე სისხლში მაღალია, ასევე ობა-ს დროს.

კვლევები ადასტურებს, რომ კაპილარების ენდოთელიუმში გამომუშავებული ვეზფ-ი რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის განვითარების მნიშვნელოვანი მონაწილეა. თუმცა, შედეგები ურთიერთსაწინააღმდეგაა

მიკროვასკულური გართულებებისა და ამ გართულებების გარეშე შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტების სისხლში ვეზფ-ის შემცველობასთან მიმართებით. დადასტურებულია, რომ ობა ხელს უწყობს დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებების პროგრესირებას, თუმცა არ არის შესწავლილი, თუ რა მექანიზმით ამძიმებს ობა შაქრიანი დიაბეტის მიკროვასკულურ გართულებებს.

ამ თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია სისხლის ვეზფ-ის, როგორც ამ მექანიზმის ერთ-ერთი შესაძლო მონაწილის, როლის გარკვევა.

კვლევის მიზანი

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

კვლევის ამოცანები

1. პაციენტებში შდტ 2-ით რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების პრევალენტობის და სიმძიმის ხარისხის კავშირის დადგენა ომა-ს კომორბიდობასა და სიმძიმის ხარისხთან
2. სისხლის შრატში ვეზფ-ის დონის განსაზღვრა და შედარება ომა-თი კომორბიდულ შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში და შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში ომა-ს გარეშე, მიკროვასკულური გართულებების სიმძიმესთან კავშირში
3. სისხლის ვეზფ-ის დონეთა შესწავლა შდტ 2-ისა და ომა-ს პირობებში დაავადებათა კორეგირებულ (კომპენსირებულ) და არაკორეგირებულ (დეკომპენსირებულ) სტადიებზე.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

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 ვეფ-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 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. სისხლის ვეზფი მიკროანგიოპათიის რისკის შესაფასებელი კანდიდატ მარკერად მოგვევლინა. აღნიშნული ფაქტორის დათრგუნვამ სისხლში, შესაძლოა, მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანოს დიაბეტის მიკროვასკულური გართულებების პრევენციაში, რომლებიც მსოფლიოში ავადობის და სიკვდილობის მაღალი პროცენტით გამოირჩევა.

ნაშრომის აპრობაცია

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია შედგა კლინიკა დიაკორში 2019 წლის 27 სექტემბერს.

სადისერტაციო მასალები და შედეგები მოხსენებულ იქნა:

- დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის კონგრესზე, აბუ დაბი, არაბეთის გაერთიანებული ემირატები, 2017
- მე 15 საერთაშორისო სამედიცინო პოსტდიპლომურ კონფერენციაზე, ჩარლის უნივერსიტეტი, ჩეხეთი, 2018
- დიაბეტის საერთაშორისო ფედერაციის კონგრესზე, ბუსანი, სამხრეთ კორეა, 2019

სადისერტაციო ნაშრომის ირგვლივ გამოქვეყნებულია

3 თეზისი და 3 სამეცნიერო სტატია, სადაც სრულად არის ასახული დისერტაციის ძირითადი შედეგები, რაც შეესაბამება აკადემიური ხარისხის მინიჭების დებულებისა და ინსტრუქციის მოთხოვნებს.

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

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა

დისერტაცია შედგება 8 ნაწილისგან: შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, კვლევის მასალა და მეთოდები, კვლევის შედეგები, შედეგების განხილვა, დასკვნები, პრაქტიკული რეკომენდაციები, გამოყენებული ლიტერატურის სია. ნაშრომი მოიცავს 137 გვერდს, ილუსტრირებულია 15 სურათით და 22 ცხრილით. ასევე, ილუსტრირებულია დანართის 7 სურათით და ერთი ცხრილით. ლიტერატურა მოიცავს 179 წყაროს.

კვლევის დიზაინი

ჩვენს მიერ წარმოებული კვლევა იყო პროსპექტული, კოჰორტული. კვლევის ხანგრძლივობა – 24 თვე. კვლევაში ჩავრთეთ ტიპი 2 დიაბეტით დაავადებული ზრდასრული პაციენტები, კლინიკა დიაკორში მოქმედი სახელმწიფო პროგრამა „დიაბეტის მართვის“ ფარგლებში. ჩასართავად განვიხილეთ 263 პაციენტი. კვლევას გამოეთიშა 31 პაციენტი შემდეგი გამორიცხვის კრიტერიუმებით: 4 პაციენტი - უპირატესად ცენტრალური აპნოეს დიაგნოზი; 1 პაციენტი -

ჰემოდიალიზი; 1 პაციენტი - სიმსივნე; 9 პაციენტი-
თრომბოციტოპენია/ლეიკოპენია; 9 პაციენტი - ტიპი 1
დიაბეტი; 2 პაციენტი-მენტალური დისფუნქცია; 3 პაციენტი -
უარი კვლევაში მონაწილეობაზე; 2 პაციენტი არ გამოცხადდა
კვლევის ვიზიტებზე.

ეთიკური თანხმობა

კვლევა ნებადართული იყო კლინიკა დიაკორის
დამოუკიდებელი ეთიკური კომიტეტის მიერ. კვლევაში
ჩართულმა ყველა პაციენტმა ხელი მოაწერა ინფორმირებული
თანხმობის წერილობით ფორმას.

კვლევის მეთოდები

ლაბორატორიული კვლევის მეთოდები: ვეზფ-ის
კონცენტრაცია სისხლის შრატში; სტანდარტული, რუტინული
ანალიზები: სისხლის საერთო ანალიზი, სისხლის ბიოქიმია,
სისხლის იმუნოლოგია, შარდის საერთო ანალიზი
მიკროალბუმინურიით. 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). გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე (eGFR) განისაზღვრა MDRD ცვლადი განტოლებით – სისხლის კრეატინინის, ასაკის, რასის და სქესის გათვალისწინებით. განტოლება შემუშავებულია თირკმლის ქრონიკული დაავადების ეპიდემიოლოგიის და თირკმლის დაავადების დროს დიეტის მოდიფიკაციის ჯგუფის კოლაბორაციით. 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 მლ/წთ მიეკუთვნა პირველი სტადიის თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას; მიკროალბუმინურია და გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე 60-89 მლ/წთ-მეორე სტადიის თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას; გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე 30-59 მლ/წთ მიკროალბუმინურიით ან მის გარეშე - მესამე სტადიის თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას; გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე 15-29 მლ/წთ მიკროალბუმინურიით ან მის გარეშე - მეოთხე

სტადიის თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას; გლომერულური ფილტრაციის სიჩქარე < 15 მლ/წთ მიკროალბუმინურიით ან მის გარეშე მიეკუთვნა მეხუთე სტადიის თირკმლის ქრონიკულ დაავადებას. საკვლევი პოპულაცია თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიების მიხედვით დაყვავით 2 მთავარ ქვეჯგუფად: თირკმლის ქრონიკული დაავადება \geq სტადია 3 და თირკმლის ქრონიკული დაავადება სტადია 1 და 2.

ინსტრუმენტული კვლევის მეთოდები:

- ფუნდუსკოპია გაფართოვებული თვალის ფსკერის ფოტოგრაფირებით – ორგანზრიანი 45-გრადუსიანი აპარატით Canon. ფუნდუსკოპია ჩატარდა ოფთალმოლოგის მიერ. დიაბეტური რეტინოპათია შეფასდა საერთაშორისო კლინიკური რეტინოპათიის სიმძიმის ხარისხის სკალის მიხედვით. საკვლევი პოპულაცია დიაბეტური რეტინოპათიის სტადიების მიხედვით დაყვავით 2 მთავარ ქვეჯგუფებად: დიაბეტური რეტინოპათია \geq სტადია 2 და დიაბეტური რეტინოპათია სტადია 1. უკანსკნელ ქვეჯგუფში თვალის ფსკერზე ცვლებები არ ვიზუალიზდება.

- ღამის ლაბორატორიული ვიდეოპოლისომნოგრაფია. ოქას სიმძიმის ხარისხი შეფასდა აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსის

მიხედვით (AHI). AHI ≥ 5 და < 15 - მსუბუქი ობა, AHI ≥ 15 და ≤ 30 - საშუალო სიმძიმის ობა, AHI > 30 მძიმე ობა. ასევე შეფასდა ჟანგბადის საშუალო დესატურაცია და ჟანგბადის საშუალო სატურაცია ღამის განმავლობაში. პოლისომნოგრაფიით გამოვლენილი საშუალო სიმძიმის და მძიმე ობა-ს შემთხვევაში ტარდებოდა სასუნთქი გზების უწყვეტი დადებითი წნევით ვენტილაციური თერაპია, ხოლო მსუბუქი ობას 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.

მონაცემების შეგროვება: სამედიცინო ანამნეზი, დემოგრაფიული მონაცემები, ანთროპრომეტრიული მონაცემები, ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარის მონაცემები, ლაბორატორიული გამოკვლევის შედეგები, ინსტრუმენტული გამოკვლევის შედეგები.

ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარი: პაციენტთა შერჩევისა და მკურნალობის ეფექტის შესაფასებლად გამოვიყენეთ ძილიანობის შესაფასებელი კითხვარი „Epworth Sleepiness Scale“. იმ პაციენტებს, რომლებმაც კითხვარით 11 ქულაზე მეტი დააგროვეს, სკრინინგის ვიზიტზე ვთავაზობდით ღამის პოლისომნოგრაფიული კვლევის ჩატარებას.

კვლევის ვიზიტები:

სკრინინგი, ვიზიტი 1

- ინსტრუმენტული კვლევები – პოლისომნოგრაფია და ფუნდუსკოპია

- ლაბორატორიული კვლევები – ვეზფი; სტანდარტული, რუტინული ანალიზები: სისხლის საერთო ანალიზი; გლიკირებული ჰემოგლობნი; 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, გლივირებული ჰემოგლობინი, კრეტინინი სისხლში, შარდის ანალიზი მიკროალბუმინურიაზე, ლიპიდური პროფილი
- ანთროპომეტრიული პარამეტრები
- გლუკოზის თვითკონტროლის ცხრილი
- კვების დღიური

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

სტატისტიკური ანალიზი: მონაცემები შეყვანილია Epi Info™ 7-ში, მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი მოხდა Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health ვერსია 3.01-ში, სადაც სარწმუნოებისთვის მნიშვნელობა მივანიჭეთ 2 განხრიანი სარწმუნოების საშუალო ამონარიდს (two tail mid p extract). ვეზფ-ის კონცენტრაციების შესადარებლად გამოვიყენეთ ANOVA. სარწმუნოებისთვის მნიშვნელობა მივანიჭეთ სარწმუნოების მაჩვენებელს ჯგუფებს შორის (P value between groups). ვეზფ-ის კონცენტრაციასა და მიკროვასკულურ გართულებებს შორის კორელაციის

დასადგენად გამოვიყენეთ პირსონის კორელაციური კოეფიციენტი და წრფივი რეგრესია.

კვლევის შედეგები

ტიპი2 დიაბეტის (შდტ 2) მქონე 232 პირიდან 54 (23.27 %) პაციენტს ობსტრუქციული ძილის აპნოეს (ომა) დიაგნოზი დაუდგინდა. ომა-თი კომორბიდული შდტ2-ის მქონე პაციენტთა ჯგუფში (შდტ2+ომა), მამრობითი სქესის მქონე პირთა რაოდენობა ჭარბობდა მდედრობითი სქესის მქონე პირთა რიცხვს. შდტ 2-ის მქონე პაციენტთა ჯგუფში ომა-თი კომორბიდობის გარეშე (შდტ2-ომა) თითქმის თანაბარი იყო სქესთა განაწილება.

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

დიაბეტის ხანგრძლივობა მეტი იყო შდტ2-ომა ჯგუფში, შდტ2+ომა ჯგუფთან შედარებით. გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე თითქმის ერთნაირი იყო შდტ2-ომა და შდტ2+ ომა ჯგუფებში. ორივე ჯგუფში დეკომპენსირებული

დიაბეტის შემთხვევები (გლიკირებული ჰემოგლობინი >7.5%) აღმატებოდა კომპენსირებული/სუბკომპენსირებულ დიაბეტის (გლიკირებული ჰემოგლობინი <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 (სხეულის მასის ინდექსი=40.44 ± 9.67) ოდა-თი კომორბიდული შდტ2-ის მქონე პირებში მნიშვნელოვნად აღმატებოდა ზოგად სიმსუქნეს ოდა-თი კომორბიდობის გარეშე შდტ2 ჯგუფთან შედარებით (სხეულის მასის ინდექსი(სმი)=30.99±5.65) P=0.0001.

54 შდტ2+ოდა პაციენტიდან 26 (48.15 %) -ს დაენიშნა სასუნთქი გზების უწყვეტი დადებითი წნევით ვენტილაცია (CPAP), ხოლო 28 (51.85 %) პაციენტს – პოზიციური თერაპია.

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

(41.02 %)– კომბინირებულ ანტიჰერგლიკემიურ თერაპიაზე.
ეპვორის ძილიანობის ქულების კორელაცია

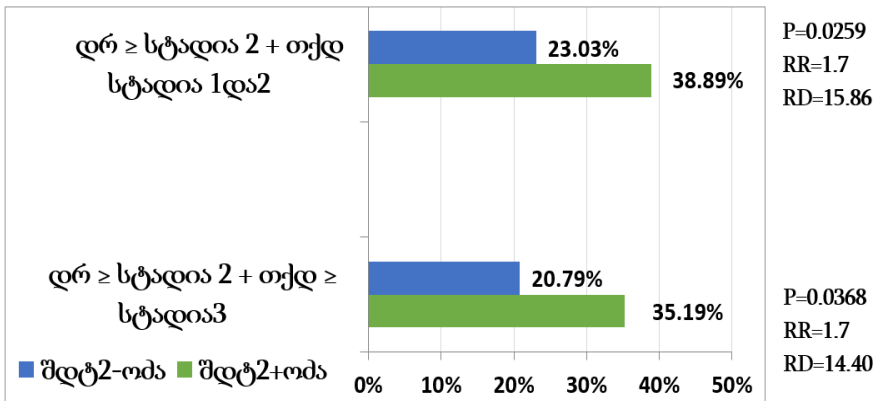
პოლისომნოგრაფიულ პარამეტრებთან მიმართებაში:

ეპვორის ძილიანობის ქულების მატება სარწმუნო კავშირში იყო ოძა-ს სიმძიმის ხარისხთან. კერძოდ: პირდაპირი კორეციური კავშირი დადგინდა აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსს და ეპვორის ძილიანობის ქულებს შორის პირსონის კორელაციური კოეფიციენტით ($R=0.5586$, $P=0.0001$). უარყოფითი კორეციური კავშირი დადგინდა ჟანგბადის დესატურაციას და ეპვორის ძილიანობის ქულებს შორის პირსონის კორელაციური კოეფიციენტით ($R=-0.3345$, $P=0.0170$). უარყოფითი კორელაციური კავშირი დადგინდა ჟანგბადის სატურაციას და ეპვორის ძილიანობის ქულებს შორის პირსონის კორელაციური კოეფიციენტით ($R=-0.3920$, $P<0.0001$).

მიკროანგიოპათიის კვლევის შედეგები: დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების შემთხვევები თითქმის ერთნაირი იყო ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი კომორბიდულ შდტ2-ის (შდტ2+ოძა) და ოძა-ს კომორბიდობის გარეშე შდტ2-ის (შდტ2-ოძა) ჯგუფებში (რეტინოპათია-72.22% შდტ2+ოძა, 65.17% შდტ2-ოძა, $P=0.3420$;

თქდ-74.07% შდტ2+ომა, 71.91% შდტ2-ომა, P=0.8476). თუმცა, დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების თანხვედრის შემთხვევები მეტი იყო ომა-თი კომორბიდულ შდტ 2-ის ჯგუფში და მათი რისკი სარწმუნოდ ასოცირდებოდა ომა-სთან.

სურათი 1. დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების თანხვედრა ჯგუფებში



აბრევიატურის განმარტება: დრ=დიაბეტური რეტინოპათია; თქდ=თირკმლის ქრონიკული დაავადება; RR=რისკთა თანაფარდობა; RD=რისკთა შორის სხვაობა

დიაბეტური რეტინოპათია სტადია 5-ის რისკი სარწმუნოდ იყო ასოცირდებულ ობსტრუქციული ძილის აპნოეს

არსებობასთან. არ დადგინდა ასოციაცია ოძა-ს და დიაბეტური რეტინოპათია სტადია 2;3;4 -ს შორის, ასევე ოძა-ს და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებს შორის.

ცხრილი 1. მიკროანგიოპათიის განაწილება სიმძიმის ხარისხის მიხედვით

მიკროანგიოპათია	შდტ2 +ოძა n=54 (%)	შდტ2 -ოძა 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

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 ოძა-თი კომორბიდული შდტ2-ის პოპულაციაში. ოძა-ს ხანგრძლივობა კავშირი იყო თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებთან.

ცხრილი 2: კორელაციური კავშირი დიაბეტის და ობსტრუქციული ძილის აპნოეს ხანგრძლივობას და დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადიებს შორის

ცვლადი	დიაბეტის ხანგრძლივობა						ოძა-ს ხანგრძლივობა	
	R საერთო პოპულაცია N232	P value	R შდტ2-ოძა N 178	P value	R შდტ2+ოძა N 54	P value	R შდტ2+ოძა N 54	P value
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: 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 გლიკირებულ ჰემოგლობინის დონეს და დიაბეტური რეტინოპათიის სტადიებს შორის. ასევე, არ იყო კავშირი გლიკირებულ ჰემოგლობინის დონეს და მიკროანგიოპათიის სტადიებს შორის ობა-თი კომორბიდული შდტ2-ის პოპულაციაში.

ცხრილი 3: კორელაციური კავშირი გლიკირებულ ჰემოგლობინს და მიკროანგიოპათიის სტადიებს შორის

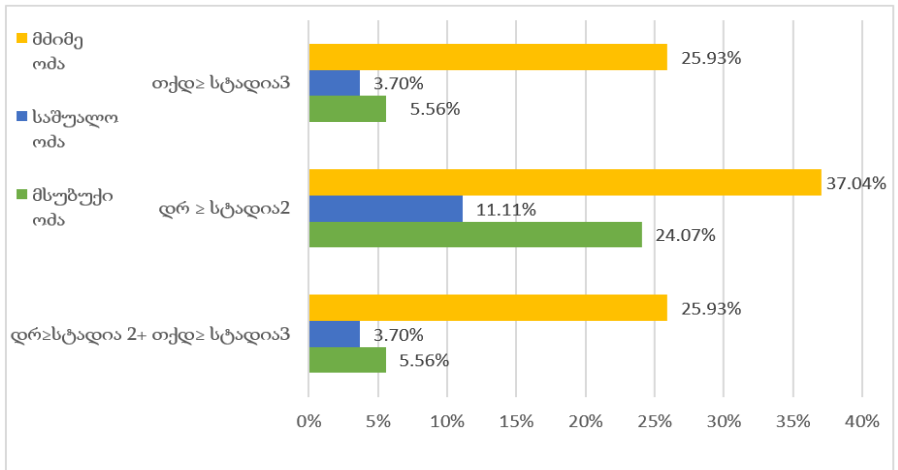
ცვლადი	HbA1c R N 232 საერთო პოპულაცია	P value	HbA1c R N 178 შდტ2- ომა	P value	HbA1c R N 54 შდტ2+ ომა	P value
თქდ სტადიები	0.1502	0.0229	0.2703	0.0002	0.2391	0.0816 (NS)
დრ სტადიები	0.0370	0.5749 (NS)	0.0079	0.9261 (NS)	0.1608	0.2454 (NS)

აბრევიატურის განმარტება: HbA1c = გლიკირებული ჰემოგლობინი

თირკმლის ქრონიკული დაავადების და დიაბეტური რეტინოპათიის განაწილება შევსიწავეთ ობსტრუქციული ძილის აპნოეს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით. მძიმე ობსტრუქციული ძილის აპნოე სარწმუნოდ იყო ასოცირებული დიაბეტური რეტინოპათია \geq სტადია 2-ის რისკთან, საშუალო სიმძიმის ომასთან შედარებით ($P=0.0017$; $RR=3.3$; $RD=25.93$). ასევე, მძიმე ომა სარწმუნოდ იყო ასოცირებული თირკმლის ქრონიკული დაავადება \geq სტადია 3-ის რისკთან (P (მძიმე ომა და საშუალო სიმძიმის ომა) $=0.0011$; $RR=7.0$; $RD=22.22$; P (მძიმე ომა და მსუბუქი ომა) $=0.0039$; $RR=4.6$; $RD=20.37$), დიაბეტური

რეტინოპათია \geq სტადია 2-ის და თირკმლის ქრონიკული დაავადება \geq სტადია 3-ის თანხვედრის რისიკებთან (P (მძიმე ობა და საშუალო სიმძიმის ობა)=0.0011; $RR=7.0$; $RD=22.22$; P (მძიმე ობა და მსუბუქი ობა)=0.0039; $RR=4.6$; $RD=20.37$), საშუალო სიმძიმის და მსუბუქი ობა-ს ქვეჯგუფებთან შედარებით.

სურათი 2: თირკმლის ქრონიკული დაავადების და დიაბეტური რეტინოპათიის განაწილება ობა-ს სიმძიმის ხარისხის მიხედვით

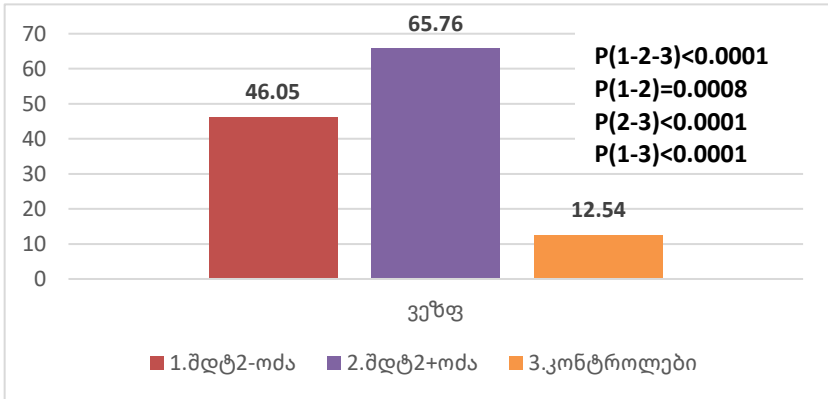


აბრევიატურის განმარტება: აპი=აპნოე/ჰიპოპნოეს ინდექსი

ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის კვლევის შედეგები: 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. ასევე ვეზფ-ის დონე შევისწავლეთ საკონტროლო ჯანმრთელ ჯგუფში. შედეგად, ვეზფ-ის დონე საკონტროლო ჯგუფში მნიშვნელოვნად დაბალი იყო, შდტ2+ოძა და შდტ2-ოძა ჯგუფებში ვეზფ-ის დონესთან შედარებით.

სურათი 3. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე შდტ2+ოძა, შდტ2-ოძა და საკონტროლო ჯგუფებში



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 დონე ომა-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+ომა და შდტ2-ომა ჯგუფებში.

ცხრილი 4: ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე მიკროანგიოპათიის მიხედვით

ცვლადი	ვეზფ შდტ2- ომა	ვეზფ შდტ2+ ომა	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

**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 ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი
კომორბიდულ ჯგუფში თირკმლის ქრონიკული დაავადება,
სადაც, ვეზფ-ის დონე სარწმუნოდ არ განსხვავდება
აღნიშნული მიკროანგიოპათიის არსებობის და არ არსებობის
პირობებში.

ცხრილი 5: ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე დიაბეტური რეტინოპათიის და თირკმლის ქრონიკული დაავადების არსებობის და არ არსებობის პირობებში

ჯგუფები	ვეზგ შდტ2- ომა	ვეზგ შდტ2+ ომა	p value
დრ≥სტადია 2 არის (n=116)	51.90±3 (n=39)	70.05±3	p=0.0106
დრ სტადია 1 არის(დრ არ არის)	7.43 (n=15)	9.24	p=0.0109
p value	±25.98	±26.80	
	p<0.0001	p=0.0023	
თქდ არის (n=128)	61.20 (n=40)	77.83 ±	p=0.0111
თქდ არ არის (n=50)	±34.23 (n=14)	40.25	P=0.0029
p value	35.19 ±	60.36 ±	
	26.27	29.00	
	p<0.0001	p=0.1422 (NS)	

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, ოძა-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+ოძა და შდტ2-ოძა ჯგუფებში. თუმცა, ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორი კორელირებდა გლიკირებულ ჰემოგლობინთან საერთო პოპულაციაში.

ცხრილი 6: კორელაციური კავშირი ვასკულურ ენდოთელურ ზრდის ფაქტორს და კლინიკურ-ლაბორატორიულ პარამეტრებს შორის

ჯგუფები	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

6 თვიანი ოპტიმალური თერაპიის შემდგომი შედეგები:

6 თვის შემდეგ, ოპტიმალური თერაპიის (დიეტური რეჟიმი, ფიზიკური აქტივობა, მედიკამენტოზური თერაპია) ფონზე, გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე მნიშვნელოვნად შემცირდა საწყისი ვიზიტის გლიკირებული ჰემოგლობინის დონესთან შედარებით შდტ2-ის მქონე პაციენტებში, როგორც ოძას კომორბიდობისას, ისე მის გარეშე (ცხრილი 7). ასევე 6 თვის შემდეგ სარწმუნოდ შემცირდა ეპვორსის ძილიანობის ქულები საწყის ვიზიტთან შესადებით CPAP და პოზიციური თერაპიის ფონზე. ოძა-ს მკურნალობის მეთოდის მიხედვით ეპვორსის ძილიანობის ქულები არ განსხვავდებოდა 6 თვის ვიზიტზე (ცხრილი 8).

ცხრილი 7: გლიკირებულია 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)

ცხრილი 8: ეპვორსის ძილიანობის სკალის ქულები CPAP და პოზიციური თერაპიის მიხედვით საწყის ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე

ჯგუფები	CPAP	პოზიციური თერაპია	p value
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)

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

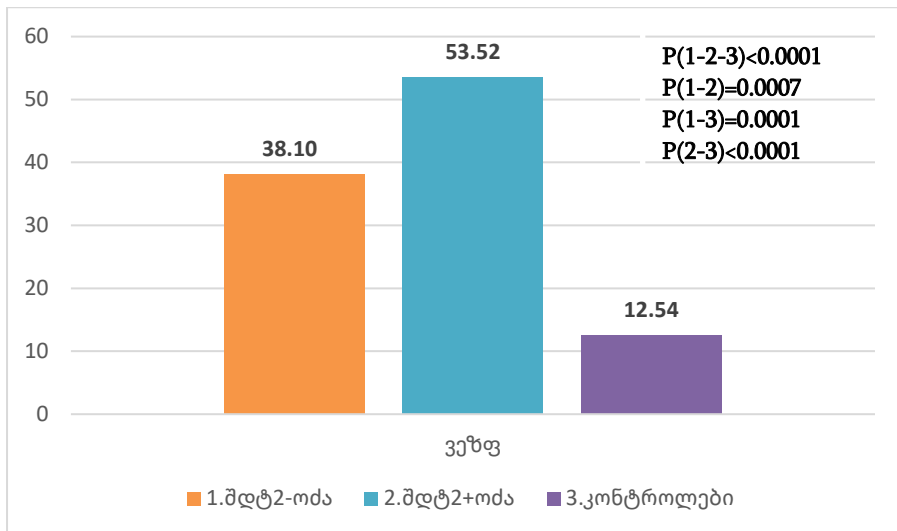
ცხრილი 9: სხეულის მასის ინდექსი პირველ ვიზიტზე და 6 თვის ვიზიტზე შდტ2+ომა და შდტ2-ომა ჯგუფებში

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	

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. მიუხედავად ვეზფ-ის დონის სარწმუნო შემცირებისა შდტ2+ომა და შდტ2-ომა ჯგუფებში, ის კვლავ სარწმუნოდ აღემატებოდა საკონტროლო ჯგუფის ვეზფ-ის დონეს. ასევე, ომა-ს კომირბიდობის ჯგუფში ვეზფ-ის დონე კვლავ სარწმუნოდ მაღალი იყო ომა-ს გარეშე შდტ2-ის ჯგუფთან შედარებით.

სურათი 4. ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე საკვლევ პოპულაციაში და საკონტროლო ჯგუფში 6 თვის ვიზიტზე



ცხრილი 10: ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე 6 თვის ვიზიტზე

ჯგუფები		შდტ2-ოდა		შდტ2+2	p value
ვეზუ (0 თვე)	(n=178)	46.05 ± 37.61	(n=54)	65.76 ± 36.64	0.0008
ვეზუ (6 თვე)	(n=178)	38.10 ± 29.83	(n=54)	53.52 ± 26.08	0.0007
p value		0.0278		0.0281	
Δ ვეზუ = ვეზუ (0 თვე) - ვეზუ (6 თვე)		7.98 ± 19.70		12.24 ± 20.63	0.1408 (NS)

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.

ცხრილი 11: 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)

კვლევი 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 ობსტრუქციული ძილის აპნოეს 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-ის პოპულაციაში სისხლის შრატის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე სარწმუნოდ აღემატება საკონტროლო ჯანმრთელი პოპულაციის ვეზფ-ის დონეს. შდტ-2-ის პაციენტებში ობსტრუქციული ძილის აპნოეს პირობებში ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე მეტია, ვიდრე ობსტრუქციული ძილის აპნოეს 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 ჰეოგლობინის 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 შდტ2-ის პოპულაციაში გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე პირდაპირ კავშირშია თირკმლის ქრონიკული დაავადების ხარისხთან. თავის მხრივ, თირკმლის ქრონიკული დაავადების და დიაბეტური რეტინოპათიის 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 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, ვასუკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის დონე შემცირდა შდტ2-ის პოპულაციაში როგორც ოძა-ს კომორბიდობის პირობებში, ისე ოძა-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.

ოძა-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. შემცრიდა ჰიპერგლიკემიის ზემოქმედება სისხლრძარვთა 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 უცვლელობა 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 რისკის განმსაზღვრელი და ინტერვენციის ეფექტიანობის შესაფასებელი მარკერი.

ჩვენი მონაცემებით, ეს არის პირველი კვლევა, რომელშიც შეფასდა სისხლის ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის როლი ობა-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. შრატისა და პლაზმის ვეზფ-ის დონე, ასევე, მაღალია პაციენტებში ობსტრუქციული ძილის აპნოეთი.

2017 წელს გამოქვეყნებული კვლევით შეისწავლეს ობა-ს გავლენა დიაბეტურ რეტინოპათიაზე შდტ 2-ის მქონე პაციენტებში. შედეგად, ობა პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის დამოუკიდებელ განმავირობებელ ფაქტორად დასახელდა. ის ასოცირებული იყო რეტინოპათიის მხედველობის მკარგავი ფორმის ჩამოყალიბებასთან ტიპი 2

დიაბეტის მქონე პირებში. დადასტურდა CPAP თერაპიის კავშირი პროლიფერაციული დიაბეტური რეტინოპათიის რისკის შემცირებასთან. ჩვენი კვლევის ხანგრძლივობა 24 თვეა, შესაბამისად ვერ ვიმსჯელებთ რეტინოპათიის რისკის შემცირებაზე, რადგან მიკროანგიოპათიის პროგრესი შესაძლოა შეფასდეს რამდენიმე წლის შემდეგ.

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 . $P < 0.001$). 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 ომა-ს კომორბიდობისას, ხოლო ომა-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, კვლევა საკმაოდ მცირე მასშტაბურია. მონაწილეობა მიიღო – 78 პირმა, პოპულაცია დაიყო 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 კატეგორიულად დაიყო რეტინოპათიისა და ნეფროპათიის სიმძიმის ხარისხის მიხედვით, რამაც მოგვცა საშუალება, შეგვეფასებინა ვეზფი მიკროვასკულური გართულებების სიმძიმის ხარისხის მიხედვით.

ჩვენს კვლევას აქვს შეზღუდვებიც. არ მოგვცა საშუალება ჩაგვეტარებინა განმეორებითი ღამის პოლისომნოგრაფიული 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. 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 (ანტი-ჰიპერგლიკემიური 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 მილის აპნოეზე. ძილიანობის კითხვარით დადასტურებული აპნოეს შემთხვევაში რეკომენდებულია ღამის ვიდეოპოლისომნოგრაფიული კვლევის ჩატარება ობსტრუქციული და ცენტრალური აპნოეს დიფერენცირებისა და მკურნალობის მეთოდის შერჩევისთვის.

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

3. დიაბეტისა და ობა-ს კომპენსირების შემდეგ სისხლის ვეზფის 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.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია

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.

David Tvildiani Medical University

Copyright reserved

Tamar Kakhniashvili

**Serum Vascular Endothelial Growth Factor effect in the course
of type 2 diabetes microvascular complications in obstructive
sleep apnea comorbid patients**

Thesis of the dissertation for the Academic Degree of PhD in
Medicine

Tbilisi 2020

Relevance of the problem

Morbidity and mortality due to diabetes microvascular complications comprise a significant problem all around the world. Rising evidence suggests that during comorbidity of type 2 diabetes (DMT2) and obstructive sleep apnea (OSA), prevalence of microvascular complications is increased and OSA worsens diabetes microangiopathy. Hypoxia induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in capillary endothelial cells of the retina has an essential role in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. Capillary VEGF is the cause of neovascularization in the retina. The latest data suggest that VEGF is overexpressed not only in the capillary endothelial cells, but also its level is elevated to the systemic level in the bloodstream in patients with DMT2. One of the approved methods of diabetic retinopathy treatment is local anti-VEGF intra-ocular injections. The question is following: is it intra-ocular anti-VEGF treatment enough as VEGF level stays elevated in bloodstream too. Latest date suggests that VEGF level increases in the bloodstream of patients with OSA too.

It is proved that capillary VEGF is the important mechanism of diabetic retinopathy and nephropathy. Very little data exist regarding the relationship between blood VEGF and T2DM microvascular complications. There are controversies about blood VEGF levels in T2DM patients with and without retinopathy. Evidence also suggests that OSA oppresses diabetes microvascular complications, but mechanism of action is not clear. From this point of view, it is important to determine the role of VEGF as one of the candidate participants in this population of patients.

Goals of research

To determine the link between blood VEGF levels and microvascular complications frequency and severity in T2DM patients with comorbid OSA

Research tasks

1. To study the prevalence of retinopathy and nephropathy and its severity linked with OSA comorbidity and its severity

2. To evaluate and compare the blood VEGF levels in T2DM patients with comorbid OSA of T2DM patients linked with microvascular complications severity
3. To study blood VEGF level in T2DM patients with comorbid OSA at the compensated and decompensated stages of these diseases

Scientific novelty of the work

There has been very little work previously regarding the relationship between OSA and retinopathy, nephropathy. Previous studies have found strong links between poor glucose control and high blood pressure with retinopathy and these have been the main areas upon which treatment has been targeted in diabetes in order to prevent retinopathy from developing and to delay its progression. However, this is mandatory but not enough for diabetic retinopathy prevention independently with T2DM or with OSA coexistence. There is the necessity of conducting more studies in order to determine the mediators, participating in these processes in patients with compensated diabetes and normalized blood pressure. The analyze of blood VEGF levels (also other laboratory test results) in T2DM coexisted with OSA patients and its possible association with

retinopathy and nephropathy severity, will play the important role in the complications pathogenesis specification and will be used for prevention.

Practical value of the research work

The Study will be an important step in the diabetes microvascular complications risk reduction. Capillary VEGF is the main mechanism of diabetes microvascular complications (retinopathy and nephropathy), elevated blood VEGF is also the substantial part in the development and progression of diabetes microvascular complications. Reduction of blood VEGF level could be the important prevention of diabetes microvascular complications, which is the common reason of disability and mortality.

Approbation of the work

The dissertation thesis was approbated in clinic „Diacor” in 27 September 2020. The dissertation data were presented at conferences:

- International Diabetes Federation Congress , Abu Dhabi, United Arab Emirates, 2017
- 15-th International postgraduate medical conference, Charles University, Czech republic, 2018
- International Diabetes Federation Congress, Bussan, South Korea, 2019

The 3 published abstracts and 3 paper works around the dissertation, totally describes the main results of the research. This is fully satisfactory for the academic degree concerning to the instructions of requirements.

We acknowledge The Shota Rustaveli National Science foundation for granting the project PhD 2016_34.

Dissertation structure and volume

The dissertation consists of 8 parts: Introduction, literature review, Research materials and methods, research results, discussion, conclusions, recommendations and references. Research includes 137 pages. It is illustrated with 15 pictures and 22 tables. Also, it is illustrated with additional extra 7 pictures and 1 table. References include 179 papers.

Study design

The research was prospective, cohort. Study duration -24 months. We included in the study adult patients with type 2 diabetes in the frame of the national project „Diabetes Management”, that was conducting in clinic „Diacor”. For inclusion in the study we discussed 263 patients. 31 person excluded due to following exclusion criteria: 4 patients – mainly with central OSA; 1 patient – on dialysis; 1 patient - cancer; 9 patients- thrombocytopenia/leukopenia; 9 persons – type 1 diabetes; 2 persons-mental dysfunction; 3 persons- refused participation; 2 persons –lost of follow-up.

Ethics statement

The research was stated by the independent ethics committee of the clinic „Diacor”. All the included patients signed informed concept form.

Research methods

Laboratory investigations: Serum VEGF; Standard, routine laboratory tests: complete blood test, biochemistry: serum creatinine, glycated hemoglobin(HbA1c), lipid profile; immunology – C peptide; complete urine test with microalbuminuria. Blood and urine samples were collected in the morning fasting, approximately at 10 o'clock. VEGF was measured in serum by enzyme-linked immunosorbent assay technology (Human ELIZA - Kit Catalog No: MBS355343, sensitivity < 1pg/m). Estimated glomerular filtration rate (e-GFR) was calculated using a standardized formula, using serum creatinine, age, race and gender - developed by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study group and the chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI). Chronic Kidney Disease (CKD) was classified by 5 stages according to the presence level of albumin and eGFR. Microalbuminuria ($\geq 30\text{mg/g}$) and $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ referred to the CKD stage 1; Microalbuminuria ($\geq 30\text{mg/g}$) and $\text{eGFR} 60\text{-}89 \text{ ml/min/1.73m}^2$ referred to the CKD stage2; $\text{eGFR} 30\text{-}59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ with or without microalbuminuria referred to the CKD stage 3; $\text{eGFR} 15\text{-}29 \text{ ml/min/1.73m}^2$ with or without microalbuminuria - CKD stage 4;

eGFR <15 ml/min/1.73m² with or without microalbuminuria referred to the CKD stage 5. According to the CKD stages study population has been divided in two 2 main subgroups: CKD ≥ stage 3 and CKD stages 1 and 2.

Instrumental investigations:

- Fundoscopy was performed by ophthalmologists using digital 45° retinal images from both eyes (Canon). Diabetic retinopathy was scored according to the International Clinical Diabetes Retinopathy Severity Scale - the stage 1 was defined as no apparent retinopathy, stage 2- mild non-proliferative diabetic retinopathy, stage 3 – moderate, non-proliferative diabetic retinopathy, stage 4 - severe non-proliferative diabetic retinopathy, stage 5-proliferative diabetic retinopathy. According to Diabetic retinopathy (DR), study population have been divided into main 2 subgroups: ≥ stage 2 DR and stage 1 DR. The latest do not include visible retinal changes.

- Laboratory-based polysomnography (PSG)– An apnea–hypopnea index (AHI) greater than or equal to 5 events per hour was consistent with an OSA diagnosis. OSA severity was assessed on the basis of the AHI. OSA was classified as mild, moderate, and severe on the basis of AHI 5-15 events per hour, 15-30 events per hour, more than 30 events per hour, respectively. It was also evaluated mean nocturnal

oxygen desaturation and mean nocturnal oxygen saturation (SpO₂). Patients with moderate and severe OSA were prescribed Continuous positive airway pressure (CPAP) therapy, patients with mild OSA-positional therapy.

Anti-diabetic treatment was defined taken in to consideration: medical anamnesis, antropometric data, laboratory data and comorbid disease. Patients were prescribed optimal treatment: diet and physical activity, medication, CPAP or positional therapy.

Data collection: medical history; demographic and anthropometric data; Epworth sleepiness score data; laboratory and instrumental measurement data

Sleepiness Questionnaire: For OSA screening, we used „Epworth Sleepiness Scale”. Patients scoring more than 11 points were invited to do nocturnal, laboratory-based polysomnography for final diagnoses and treatment approach.

Study visits:

Screening, visit 1

- Instrumental investigation funduscopy, laboratory polysomnography

- Laboratory investigation – VEGF; CBC, Serum creatinine, HbA1c, C peptide, Lipid profile, urine test with albumin measurement
- Epworth Sleepiness Scale
- Antropometric data

3 months follow-up, visit 2

- Epworth Sleepiness Scale
- Antropometric data
- Self monitoring of blood glucose dairy (SMBG)
- Eating dairy
- According to the clinically significant laboratory changes on visit 1 we repeated that particular tests.

6 months follow-up, visit 3

- Epworth Sleepiness Scale
- According to the clinically significant laboratory changes on visit 2 we repeated that particular tests.
- Follow-up planed laboratory tests: Serum VEGF, serum creatinine, urine with albumin measurement, glyated hemoglobin(HbA1c)
- Antropometric data
- Self monitoring of blood glucose dairy

- Eating dairy

In order to increase the responsibility of patients, SMBG and eating dairy were evaluated between main visits too.

Statistical analysis: Data were entered in Epi Info™ 7, Data were statistically analyzed using Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health version-3.01. We considered meaning of significance as a two tail mid p extract. VEGF concentration were compared using ANOVA and we considered meaning of significance as a P value between groups. Correlations between VEGF and microangiopathy were calculated using Pearson correlation coefficient and linear regression.

Research Results

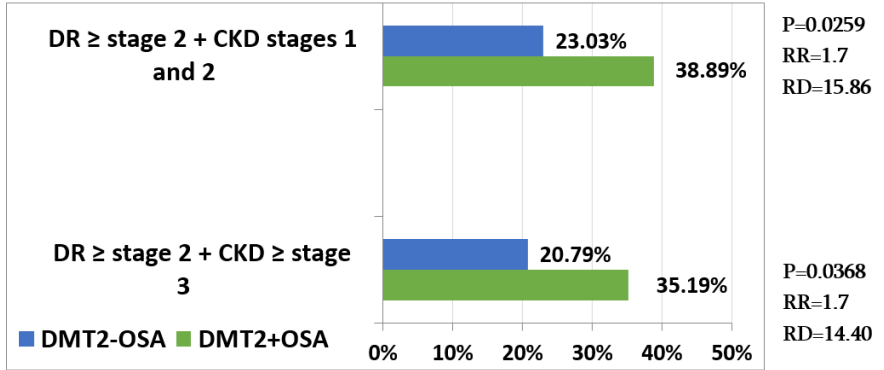
From 232 type 2 diabetes patients 54 (23.27 %) were diagnosed obstructive sleep apnea. Male patients were more in OSA comorbid DMT2 group than in DMT2 group without OSA. The most patients were in the age range between 40-60 years in OSA comorbide DMT2 group. The prevalence of both abdominal obesity and genral obesity were higher in OSA comorbid DMT2 group compared to the DMT2

group without OSA comorbidity. Diabetes duration was higher in DMT2 group without OSA.

Epworth Sleepiness score correlation with Polysomnographic data: Epworth Sleepiness points were in direct correlation with OSA severity: It was established positive correlation between Epworth Sleepiness score and Apnea/Hypopnea index(AHI) ($R=0.5586$, $P=0.0001$). The correlation was negative between Epworth Sleepiness points and oxygen desaturation ($R=-0.3345$, $P=0.0170$). Also correlation was negative between Epworth Sleepiness score and mean oxygen saturation($R=-0.3920$, $P< 0.0001$).

Microangiopathy study results: Incidence of diabetic retinopathy (DR) and chronic kidney disease (CKD) were nearly similar in DMT2 patients with OSA comorbidity (DMT2+OSA) and in DMT2 patients without OSA comorbidity (DMT2-OSA). However, cases of DR and CKD coexistence were significantly higher in DMT2+OSA group compared to the group of DMT2-OSA. The risk of coexisted microangiopathy was associated with the presence of OSA.

Picture 1. Coexistence of Diabetic Retinopathy and Chronic Kidney Disease in Groups



Abbreviation explanation: RR=Risk Ratio; RD=Risk Difference

The risk of DR stage 5 was significantly associated with OSA. It was no association of DR stages 2,3,4 and CKD stages with OSA.

Table 1. Microangiopathy stages distribution in groups

Microangiopathy	DMT2+ OSAn=54 (%)	DMT2- OSA n=178(%)	RR	RD	P value
DR stage 1	15(27.78)	62(34.83)	0.8	-7.05	0.3420(NS)
DR stage 2	15(27.78)	51(28.65)	1.0	-0.87	0.9124(NS)
DR stage 3	16(29.63)	41(23.03)	1.3	6.6	0.3321(NS)
DR stage 4	4(7.41)	22(12.36)	0.6	-4.95	0.3268(NS)
DR stage 5	4(7.41)	1(1.12)	6.6	6.28	0.0304
CKD stage 1	12(22.22)	36(20.22)	1.1	2.00	0.7425(NS)
CKD stage 2	9(16.67)	28(15.73)	1.1	0.94	0.8536(NS)
CKD stage 3	9(16.67)	27(15.16)	1.1	1.51	0.7771(NS)
CKD stage 4	7(12.96)	27(15.16)	0.9	-2.2	0.7123(NS)
CKD stage 5	3(5.56)	10(5.62)	1.0	-0.06	0.9753(NS)
DR stage ≥ 2 and CKD stages 1 and 2	21(38.89)	41(23.03)	1.7	15.86	0.0259
DR stage ≥ 2 and CKD stage ≥ 3	19(35.19)	37(20.79)	1.7	14.40	0.0368

We studied correlations of diabetes duration and OSA duration between DR and CKD stages. Diabetes duration directly correlated with DR and CKD stages in patients with DMT2 without OSA comorbidity. Diabetes duration also was in direct correlation with DR stages in DMT2 patients with OSA comorbidity. OSA duration directly correlated with CKD stages.

Table 2: Correlations of Diabetes duration and OSA duration between DR and CKD stages

Microangiopathy	Diabetes Duration						OSA Duration	
	R Total population N 232	P value	R DMT2 -OSA N 178	P value	R DMT2 +OSA N 54	P value	R DMT2 +OSA N 54	P value
DR stages	0.4442	<0.0001	0.4813	<0.0001	0.5043	0.0010	0.1845	0.1816 (NS)
CKD stages	0.3030	<0.0001	0.3129	0.0002	0.2468	0.0720 (NS)	0.2973	0.0290

Abbreviation explanation: R=Pearson correlation coefficient

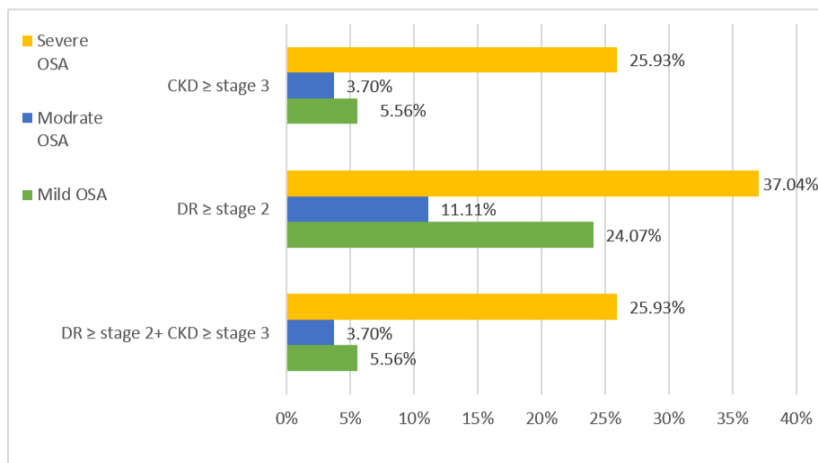
We studied HbA1c correlation between DR and CKD stages. Increasing the level of HbA1c directly correlated with CKD stages in population with DMT2 without OSA and in total population, but it was no correlation between HbA1c level and DR stage in the same groups. HbA1c level was not correlated with DR and CKD stages in OSA comorbid DMT2 group.

Table 3: Correlations between HbA1c and microangiopathy stages

Microangiopathy	HbA1c R N 232 Total Populati on	P value	HbA1c R N 178 DMT2- OSA	P value	HbA1c R N 54 DMT2+ OSA	P value
CKD stages	0.1502	0.0229	0.2703	0.0002	0.2391	0.0816 (NS)
DR stages	0.0370	0.5749 (NS)	0.0079	0.9261 (NS)	0.1608	0.2454 (NS)

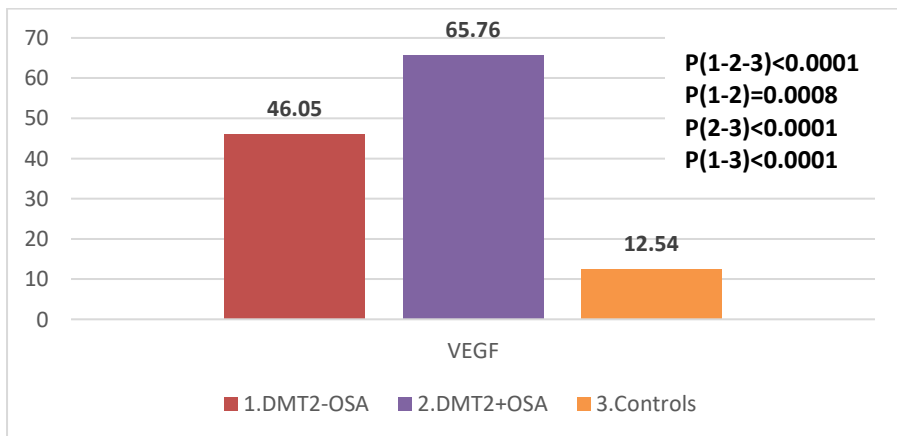
We studied the distribution of CKD and DR according to the OSA severity. Severe OSA was significantly associated with the risk of DR \geq stage 2 compared to the moderate OSA (P=0.0017; RR=3.3; RD=25.93). Also, severe OSA was significantly associated with the risk of CKD \geq stage 3 (P(severe-O SA and moderate OSA)=0.0011; RR=7.0;RD=22.22; P(severe OSA and mild OSA)=0.0039; RR=4.6;RD=20.37), risk of DR \geq stage 2 and CKD \geq stage3 coexistence (P(severe OSA and moderate OSA)=0.0011; RR=7.0;RD=22.22; P(Severe OSA and mild OSA)=0.0039; RR=4.6;RD=20.37), compared to the moderate and mild OSA.

Picture 2: Distribution of CKD and DR according to the OSA severity



Results of vascular endothelial growth factor study: Level of serum VEGF in OSA comorbid DMT2 group was significantly elevated than in DMT2 group without OSA. We also studied VEGF level in healthy controls, VEGF level was significantly lower in healthy controls than in DMT2+OSA and DMT2-OSA groups.

Picture 3. VEGF in DMT2+OSA; DMT2-OSA and healthy control groups



VEGF level according to the microangiopathy: VEGF level was significantly elevated in DMT2+OSA group, than in DMT2-OSA group according to almost all the stages of microangiopathy. An exception was only \geq stage 3 CKD. In this subgroup it was no significant difference of VEGF levels between DMT2+OSA and DMT2-OSA groups.

Table 4: VEGF level according to microangiopathy

Microangiopathy		VEGF DMT2- OSA		VEGF DMT2+ OSA	p value
	(n=178)	46.05 ± 37.61	(n=54)	65.76 ± 36.64	p=0.0008
CKD stages 1 and 2	(n=64)	34.32 ± 15.95	(n=21)	50.70 ± 15.04	P=0.0001
CKD≥stage 3	(n=64)	65.41 ± 46.29	(n=19)	75.72 ± 46.94	p=0.3979 (NS)
DR≥stage 2	(n=116)	51.90 ± 37.43	(n=39)	70.05 ± 39.24	p=0.0106
Dr≥stage 2 + CKD stage 1 and 2	(n=41)	40.02 ± 11.98	(n=21)	57.30 ± 13.12	P<0.0001
DR≥stage 2 + CKD≥stage 3	(n=37)	48.28 ± 33.50	(n=19)	66.17 ± 21.34	p=0.0392

VEGF level in patients with DR and CKD existence and without them:
 VEGF level was significantly higher in patients with DR and CKD, than without them in both groups (DMT2+OSA and DMT2-OSA). An exception was only CKD subgroup with OSA comorbidity. In this case VEGF level was not significantly different in existence of CKD and without existence of CKD.

Table 5: VEGF level in patients with DR and CKD and in patients without DR and CKD

Groups	VEGF DMT2- OSA	VEGF DMT2+ OSA	p value
DR \geq stage 2 exists (n=116)	51.90 \pm 3 7.43	(n=39) 70.05 \pm 39.24	p=0.0106
Dr stage 1 exists(Dr do not exists) (n=62)	34.98 \pm 25.98	(n=15) 54.62 \pm 26.80	p=0.0109
p value	p<0.0001	p=0.0023	
CKD exists (n=128)	61.20 \pm 34.23	(n=40) 77.83 \pm 40.25	p=0.0111
CKD do not exists (n=50)	35.19 \pm 26.27	(n=14) 60.36 \pm 29.00	P=0.0029
p value	p<0.0001	p=0.1422 (NS)	

Correlations between VEGF and clinical - laboratory measurements: Elevated level of serum VEGF was significantly connected to the diabetes duration and to the increasing stages of DR and CKD in DMT2-OSA group. Elevated levels of serum VEGF was significantly connected to the OSA duration; to the increasing stages of DR and CKD; to the OSA severity (AHI) and to the increasing points of Epworth sleepiness score in DMT2+OSA group. It was no correlation between VEGF level and BMI, VEGF level and HbA1c

level in both groups (DMT2+OSA and DMT2-OSA). In addition, serum VEGF level correlated with HbA1c level in total population.

Table 6: Correlations between VEGF and clinical-laboratory measurements

Groups	VEGF Total Population N 232		VEGF DMT2-OSA N178		VEGF DMT2+ OSA N54	
	R=	p value	R=	p value	R=	p value
MBI	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)
Diabetes Duration	0.1619	0.0135	0.2738	0.0002	0.0777	0.5765 (NS)
DR stages	0.3409	< 0.0001	0.3653	p < 0.0001	0.3707	0.0058
CKD stages	0.4297	< 0.0001	0.4567	p < 0.0001	0.3548	0.0085
Age	0.1035	0.1159 (NS)	0.1459	0.0519 (NS)	0.2056	0.1358 (NS)
OSA Duration	N/A	N/A	N/A	N/A	0.2745	0.0446
AHI	N/A	N/A	N/A	N/A	0.2701	0.0483
Oxygen Desaturation	N/A	N/A	N/A	N/A	- 0.1819	0.1906 (NS)
Oxygen Saturation	N/A	N/A	N/A	N/A	- 0.2185	0.1124 (NS)
Epworth Sleepiness Scor	N/A	N/A	N/A	N/A	0.2690	0.0492

Results of 6-month follow-up

HbA1c level significantly decreased after 6 month optimal treatment (Diet, Physical activity, Medications) in both groups (MDT2+OSA and DMT2-OSA). Table 7. Epworth sleepiness score also significantly decreased at 6-month follow-up visit with CPAP and positional therapy subgroups. It was no difference in Epworth sleepiness score according to the OSA treatment methods. Table 8.

Table 7: HbA1c at 6-month follow-up visit

Subgroups		DMT2- OSA		DMT2+ OSA	p value
HbA1c (0 month)	(n=178)	8.92 ± 2.00	(n=54)	8.99 ± 2.15	0.8250 (NS)
HbA1c (6 month)	(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 month)- HbA1c (6 month)		1.52 ± 1.54		1.85 ± 1.55	0.1599 (NS)

Table 8: Epworth sleepiness score according to CPAP and Positional therapy at 6 month follow-up visit

Subgroups	CPAP		Positional Teraphy		p value
Epworth(0 month)	(n=26)	16.85 ±2.33	(n=28)	13.89 ± 2.45	< 0.0001
Epworth (6 month)	(n=26)	5.15 ± 3.56	(n=28)	3.70 ± 3.62	0.1442(NS)
p value		< 0.0001		< 0.0001	
Δ Epworth = Epworth (0 month)- Epworth (6 month)		11.69 ±3.80		10.19 ± 3.72	0.1489(NS)

BMI significantly decreased at 6-month follow-up visit in DMT2+OSA and DMT2-OSA groups. In addition, BMI was significantly higher in DMT2+OSA group, than in a DMT2-OSA group.

Table 9: BMI at visit 1 and at 6-month follow-up visit in DMT2+OSA and DMT2-OSA groups

Variables	DMT2+OSA n=54	DMT2-OSA n=178	p value
BMI (0month)	40.44 ± 9.67	30.99 ± 5.65	< 0.0001
BMI (6month)	35.85 ± 7.59	29.34 ± 4.56	< 0.0001
p value	0.0071	< 0.0001	

VEGF level at 6-month follow-up visit

VEGF level significantly decreased after 6 month in both groups (DMT2+OSA and DMT2-OSA). VEGF level in DMT2+OSA and DMT2-OSA was significantly higher than in healthy control group. Also, VEGF level was significantly higher in OSA comorbid diabetes group, the in the diabetes group without OSA comorbidity.

Picture 4. VEGF level in Study population at 6-month follow-up visit

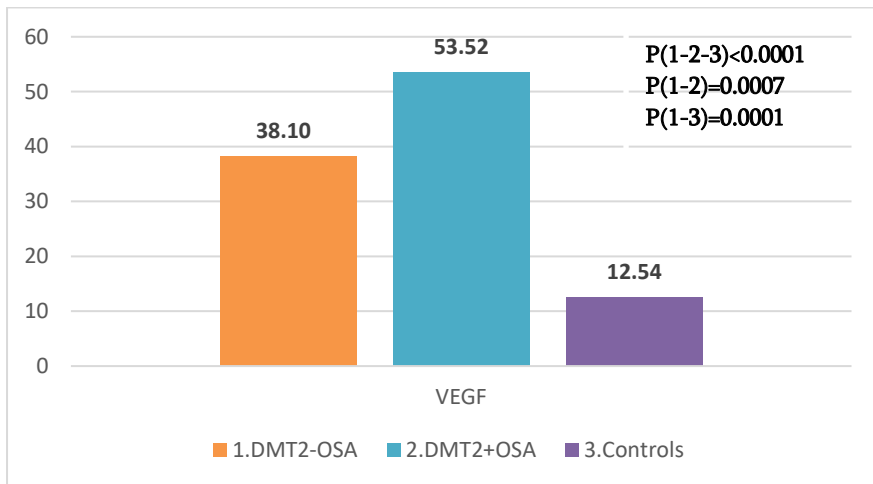


Table 10: VEGF level differences between visit 1 and 6 month follow-up visit

Subgroups	DMT2-OSA	DMT2+OSA	p value
VEGF(0 month) (n=178)	46.05 ± 37.61 (n=54)	65.76 ± 36.64	0.0008
VEGF(6 month) (n=178)	38.10 ± 29.83 (n=54)	53.52 ± 26.08	0.0007
p value	0.0278	0.0281	
Δ VEGF = VEGF (0 month)- VEGF (6 month)	7.98 ± 19.70	12.24 ± 20.63	0.1408 (NS)

Correlations between VEGF difference and HbA1c difference, VEGF difference and Epworth sleepiness score difference, VEGF difference and BMI difference: VEGF level difference correlated with HbA1c level difference and the difference of Epworth sleepiness score in OSA comorbid DMT2 patients. The VEGF level difference did not correlate with HbA1c difference in DMT2 group without OSA comorbidity. In addition, VEGF level difference did not correlate with BMI difference in both groups.

Table11: Δ VEGF and Δ HbA1c, Δ VEGF and Δ Epworth sleepiness score, Δ VEGF and Δ BMI - correlations

Variable	DMT2- OSA	p value	DMT2+ OSA	p value
Δ VEGF vs. Δ HbA1c Pearson Coefficient – R	0.1289	0.0864 (NS)	0.2716	0.0469
Δ VEGF vs. Δ Epworth Pearson Coefficient – R	N/A	N/A	0.3285	0.0153
Δ VEGF vs. Δ BMI Pearson Coefficient – R	0.0320	0.6715 (NS)	0.1858	0.1786 (NS)

Discussion

Our data suggests that OSA prevalence is high in patients with DMT2. BMI is connected to OSA severity. In patients with OSA comorbidity coexistence of microangiopathy is significantly higher, than in the population without OSA. The risk of coexisting microangiopathy and the risk of stage 5 diabetic retinopathy is associated with OSA. OSA severity is connected to the severity of microangiopathy. Level of VEGF in diabetes population is significantly higher than in healthy controls. VEGF level is higher in OSA comorbid DMT2 patients, compared to the DMT2 patients without OSA comorbidity. VEGF level directly correlates with the stages of DR and CKD. VEGF level is higher in existence of microangiopathy than without microangiopathy existence in both groups (DMT2+OSA and DMT2-OSA). VEGF level is significantly higher in OSA comorbid patients with microangiopathy, than in DMT2 patients without OSA comorbidity and with microangiopathy.

HbA1c level correlates with VEGF level in total population, but it does not correlate with VEGF separately in DMT2+OSA and in DMT2-OSA groups. Data analysis proved that HbA1c level directly

correlates with the severity of CKD in DMT2 patients without OSA comorbidity. CKD and DR severity themselves correlate with the level of VEGF. The VEGF is connected to the diabetes duration. Diabetes duration itself correlates with the severity of DR and CKD in the same population.

HbA1c level do not correlate with DR and CKD severity in DMT2 patients without OSA comorbidity. Diabetes duration do not correlate with OSA severity. However, diabetes duration correlates with DR severity. OSA severity is connected to the OSA duration. OSA duration itself correlates with DR severity in the same population.

HbA1c is informative about glycemia during several months. However, the glyceamic status during several years in the study population is unknown. It is possible to predict the effect of hyperglycemia on microangiopathy according to the diabetes duration.

VEGF level significantly decreased in the study population after 6 month intensive, optimal treatment. However, VEGF level was significantly higher in DMT2+OSA and DMT2-OSA groups compared to the healthy controls. HbA1c level and BMI also significantly decreased in DMT2-OSA and DMT2+OSA groups.

VEGF difference did not correlate with HbA1c difference in DMT2 population without OSA comorbidity. In addition, it was no correlation between VEGF difference and BMI difference. Fact is that it was decreased all - VEGF level, HbA1c level and BMI at 6-month follow-up visit.

The VEGF level difference directly correlated with HbA1c level difference and Epworth sleepiness score difference in OSA comorbid DMT2 patients. VEGF difference did not correlate with BMI difference in the same population. VEGF and HbA1c levels decreased in connection after 6 months. The reason of this is the decreased pathologic influence of OSA itself on the pancreatic beta cells and on the insulin resistance cells. Decreased BMI itself means decreased insulin resistance so with OSA comorbidity, as without it. All of these had an influence on normalization of glycemia. It was decreased the pathologic influence of hyperglycemia on vascular endothelial cells, decreased expression of VEGF, that lead to decrease serum VEGF level.

Despite VEGF level decreased, it stayed elevated in the study population, compared to the controls at 6-month follow-up visit. The reason of this is that it is impossible microangiopathy to regress.

It still existed. The huge influence was also diabetes duration that did not decreased, it increased and affected metabolic memory.

Results about serum VEGF indicates, that it can be used to determine the risk of micrioangiopathy and to evaluate intervention effects in patients with type 2 diabetes. To our knowledge, this is the first research in the evaluation of serum VEGF in Type 2 diabetes patients with OSA comorbidity. The research is first in evaluation of microangiopathy in this particular population too.

Other studies also demonstrated that the blood VEGF level was elevated in patients with type 2 diabetes. Researches showed that the blood VEGF level was higher in the presence of microangiopathy than without them in patients with type 2 diabetes. Serum and plasma VEGF were elevated also in patients with OSA.

2017 published article studied the influence of OSA on diabetic retinopathy. Results demonstrated that OSA was the independent factor of developing proliferative diabetic retinopathy. OSA was associated with sight threatening form of proliferative diabetic retinopathy. CPAP therapy was connected to the decreased risk of retinopathy. Apart from this study, our study lasted 24 months, which is why we cannot talk about the decreased risk of retinopathy,

because the progression of microangiopathy can be evaluated after several years only.

According to the 2018 published study it was studied plasma VEGF in patients with type 2 diabetes. Study population were divided into the following groups: patients without diabetes(controls), patients with diabetes coexisted microangiopathy and patients with diabetes without microangiopathy. Diabetes duration in the diabetes group with microangiopathy was higher, than in the diabetes group without microangiopathy (5.6 ± 4.0 – DMT2 and 10.3 ± 6.8 – DMT2+ microangiopathy. $P<0.001$). HbA1c level was nearly similar in both groups (8.49 ± 2.28 – DMT2 and 9.03 ± 2.09 – DMT2+ microangiopathy. $P<.001$). VEGF level in controls was 21.70 ± 14.75 , DMT2 – 45.38 ± 15.45 , DMT2+microangiopathy– 55.48 ± 16.13 . $P<0.001$. Linear regression showed correlation between plasma VEGF and HbA1c levels. Authors of the study think that it is an association between hyperglycemia and VEGF level. According to our study HbA1c level did not correlate with the serum VEGF level (with and without microangiopathy). However, diabetes duration had the direct correlation with VEGF. That indicates the long lasting hyperglycemia pathologic influence on the VEGF level. According to our data, HbA1c level decreased in parallel with serum VEGF

level with OSA comorbidity at 6 months follow-up visit, but in DMT2 patients HbA1c did not correlate with serum VEGF. That once again proves the activation of biochemical pathways and overexpression of biomarkers, when hyperglycemia and nocturnal hypoxia coexists. Apart from our study it was not evaluated VEGF level after intervention (diabetes compensation) in this study. In addition, study included limited population: 78 persons totally divided in 26 persons in each group. Apart from this study, we evaluated microangiopathy after we enrolled type 2 diabetes patients without preliminary selection on microangiopathy existence. We also categorized microangiopathy according to its severity. That gave us a chance to evaluate VEGF according to the severity of microangiopathy.

Our research has limitations too: We were not able to evaluate OSA using polysomnography at 6 months follow-up visit. Nevertheless, compensation status of OSA was evaluated using the Epworth sleepiness score, that showed a high validity based on the results on our analysis. In addition, we recruited the patients from one particular clinic and we were not able to generalize the results to all Georgian population.

Conclusions

1. Prevalence of obstructive sleep apnea is high in type 2 diabetes, obese, 40-60 years old male patients
2. Coexistence of microangiopathy (diabetic retinopathy and chronic kidney disease) is significantly higher in type 2 diabetes patients with OSA comorbidity and severity of microangiopathy correlates with the duration of diabetes and OSA
3. Elevation of serum VEGF level is connected to diabetes; Its level correlates with diabetes duration and is significantly associated with microangiopathy existence.
4. Serum VEGF can be discussed as a surrogate marker of type 2 diabetes passage. Its level significantly decreases after 6-month optimal treatment and diabetes compensation.
5. The elevated level of serum VEGF is connected to OSA comorbidity. Its level significantly decreases after 6 months intensive treatment of both diseases. (Anti-hyperglycemic therapy, CPAP therapy, Diet and Physical activity). Serum VEGF level in OSA comorbidity stays elevated compared to type 2 diabetes group without OSA and healthy controls.

6. Our data, similarly as other studies proved the validity of Epworth sleepiness score: The score correlates with polysomnographic data.

Practical Recommendations

1. It is recommended to screen patients with type 2 diabetes on OSA using the Epworth sleepiness score. If the questionnaire indicates OSA it is recommended to do night laboratory polysomnography in order to differentiate obstructive and central apnea and to choose treatment method

2. Serum VEGF can be used as a marker of microangiopathy risk evaluation

3. Decreased level of VEGF after diabetes and OSA compensation indicates that in clinical practice serum VEGF can be used as a marker of treatment effectiveness evaluation

4. It is recommended to study the effective and safe methods to decrease the blood VEGF level. VEGF level significantly decreases on intensive, optimal treatment, but it still stays elevated compared to the VEGF level in healthy controls.

List of Publications on study subject:

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

