

WNIOSEK PROJEKTU DOKTORSKIEGO
Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

IMIĘ I NAZWISKO AUTORA PROJEKTU	Jacek Budzyński
AFILIACJA AUTORA PROJEKTU (jednostka organizacyjna, telefon kontaktowy, adres e-mail)	Katedra Chorób naczyń i Chorób Wewnętrznych, WNoZ, CM UMK, jb112233@cm.umk.pl ; 606 189 256 lub 52 36 55 162(163)
DYSCYPLINA NAUKOWA, W RAMACH KTÓREJ PROJEKT BĘDZIE REALIZOWANY (zaznaczyć właściwą)	NAUKI FARMACEUTYCZNE/NAUKI MEDYCZNE/ NAUKI O ZDROWIU

CZĘŚĆ A:

OPIS PROJEKTU (w języku polskim – obligatoryjnie, w języku angielskim - obowiązkowo temat, pozostałe pkt. opcjonalnie, jeśli projekt ma być dedykowany również dla kandydatów z zagranicy)

1. TEMAT PROJEKTU:
Ultrasonograficzna ocena ilościowa i jakościowa mięśni szkieletowych w diagnostyce sarkopenii u pacjentów z przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych
2. CEL NAUKOWY PROJEKTU I ZNACZENIE PODJĘTEGO PROBLEMU BADAWCZEGO (max. 3000 znaków ze spacjami):
<p>Analiza składu ciała, a szczególnie ocena masy mięśniowej, pacjentów jest coraz częściej zalecana jako standard kompleksowej oceny stanu odżywienia pacjenta. Jej przeprowadzanie jest uzasadnione starzeniem się populacji i siedzącym trybem życia prowadzących m.in. do sarkopenii, zespołu kruchości i epidemii chorób metabolicznych będących, z kolei, podłożem chorób sercowo- naczyniowych i nowotworowych, wiodących przyczyn umieralności i chorobowości, a także wzrastających kosztów opieki zdrowotnej.</p> <p>Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, nazywane także przewlekłą chorobą naczyń obwodowych (ang. peripheral artery disease, PAD) dotyczy około 14-29% osób po 70 rż. PAD wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością (11x względem chorych bez PAD). W grupie chorych z najbardziej zaawansowanym stadium PAD umieralność roczna i roku ryzyko amputacji kończyny wynosi odpowiednio 25% i 30%. U 25-35% pacjentów z PAD rozpoznaje się obniżenie masy, siły i sprawności mięśni szkieletowych (sarkopenię), a patomechanizm obu zespołów przybiera kształt „błędnego koła”, m.in. poprzez dysfunkcję śródbłonna i zmniejszenie aktywności fizycznej.</p> <p>Mięśnie szkieletowe są największym narządem metabolicznym w organizmie człowieka. Odpowiadają nie tylko za mobilność, równowagę i postawę pacjenta, ale także za metabolizm podstawowy, metabolizm węglowodanów, białek i lipidów, insulinowrażliwość, wydzielają substancje (miokiny) modulujące ryzyko sercowo- naczyniowe i dwukierunkowe interakcje mięśni, tkanki tłuszczowej, kostnej, mózgu, naczyń, nerek i wątroby. Sarkopenia jest związana z proporcjonalnym wzrostem ilości masy tkanki tłuszczowej, co prowadzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego (np. ↑TNF-α, IL- 1β, IL-6), wtórnego zmniejszenia proliferacji i różnicowania miocytów, hamowania syntezy białek mięśni szkieletowych, stłuszczenia narządów i dysfunkcji śródbłonna naczyniowego. Podstawą przerwania tego błędnego koła jest właściwa identyfikacja pacjentów mogących zyskać korzyści z wdrożenia leczenia sarkopenii. Dlatego konieczne jest opracowywanie tanich i łatwo dostępnych testów diagnostycznych sarkopenii u pacjentów hospitalizowanych. Obiecującą metodą wydaje się USG mięśni szkieletowych, które pozwala</p>

ocenić je nie tylko ilościowo (zmniejszenie masy mięśniowej), ale i jakościowo (stłuszczenie, zwłóknienie wskutek niedokrwienia, struktura włókien, osłabienie siły mięśniowej, sprawności). Za wykorzystaniem USG w ocenie sarkopenii u pacjentów z PAD przemawia: bezpieczeństwo (brak ekspozycji na promieniowanie), ogólna dostępność, możliwość wykonania przy łóżku chorego i poza szpitalem, bezpośrednio uzyskiwanie wyniku i niski koszt. Natomiast na konieczność przeprowadzenia badań nad oceną trafności diagnostycznej USG i poprawy jego obiektywności wskazują: brak ujęcia w standardach diagnostycznych sarkopenii (np. EWGSOP2), brak standaryzacji protokołu (np. szerokość okna obrazowania, dobór sondy USG, kąt przyłożenia sondy, nacisk, złoty standard odniesienia), brak zwalidowanych wartości odcięcia, heterogenność dotychczasowych badań, brak badań na populacji pacjentów z PAD, akceptowalna powtarzalność wyniku badania tego samego badacza, jak i między badaczami. Coraz częściej wdraża się do oceny nowe techniki oceny ultrasonograficznej, jak: badanie USG z kontrastem (ang. *contrast-enhanced ultrasonography*, CEUS) oceniające mikrokrążenie mięśniowe, czy elastografia (ang. *shear-wave elastography*, SWE), w której obniżająca się twardość mięśnia ma sugerować zaawansowanie stłuszczenia i zwłóknienia mięśni (hiperechogenność mięśni), glikozylacji białek, utraty kolagenu, itd.

3. KONCEPCJA I PLAN BADAŃ Z UWZGLĘDNIENIEM METODYKI (max. 4000 znaków ze spacjami):

Hipotezy badawcze:

1. Parametry ultrasonograficznej oceny mięśni szkieletowych wypadają nieprawidłowo u znacznego odsetka pacjentów z PAD, co uzasadnia prowadzenie u nich przesiewowej oceny w kierunku wykrywania sarkopenii
2. Parametry ultrasonograficznej oceny mięśni szkieletowych przewyższają trafność diagnostyczną antropometrycznych i przesiewowych (kwestionariusz SARC-F algorytmu FACS) narzędzi diagnostycznych sarkopenii u pacjentów z PAD i nie wydłużają istotnie badania USG naczyń obwodowych wykonywanego u tych pacjentów
3. Parametry ultrasonograficznej oceny mięśni szkieletowych korelują z wartościami parametrów składu ciała uzyskanymi w badaniu metodą analizy bioelektrycznej impedancji (BIA) i tomografii komputerowej (CT)
4. Parametry ultrasonograficznej oceny mięśni szkieletowych mają wartość predykcyjną poprawy ich masy, siły i sprawności motorycznej, funkcji endokrynej oraz klinicznych punktów końcowych po rewaskularyzacji kończyn w rocznej obserwacji

Celem badania jest weryfikacja powyższych hipotez.

Populacja badana:

Kryteria włączenia:

- objawowi pacjenci z PAD definiowanym przez wartość wskaźnika kostka- ramię (WKR) $< 0,9$, zakwalifikowani lub niezakwalifikowani (brak zgody) do leczenia wewnątrznaczyniowego
- grupa kontrolna- pacjenci bez PAD (WKR $> 0,9$) dobrani pod względem płci i wieku
- zgoda na udział w badaniu

Kryteria wykluczenia:

- Wiek pacjenta < 18 lub > 80 lat
- Aktywna infekcja lub choroba nowotworowa leczona w ciągu ostatnich 5 lat
- Udar mózgu w wywiadzie
- Stan po amputacji kończyny dolnej
- Niewydolność serca w III i IV klasie NYHA

Grupy badane:

I- Pacjenci z WKR $< 0,4$ w klasie Rutherford 4-5 (przewlekłe niedokrwienie zagrażające amputacją, CLTI) leczeni wewnątrznaczyniowo poniżej więzadła pachwinowego (n = 50)

- II- Pacjenci z WKR < 0,9 w klasie Rutherford 3 (z chromaniem przestankowym, IC) leczeni wewnątrznaczyniowo poniżej więzadła pachwinowego (n = 50)
- III- Grupa PAD (WKR < 0,9), ale leczeni tylko zachowawczo (bez rewaskularyzacji), terapia optymalna + trening marszowy (n = 50)
- IV- Grupa bez PAD (WKR > 0,9) dopasowana pod względem wieku i płci (n = 100)

Metodologia badania:

Badanie kohortowe z 12-miesięczną obserwacją prospektywną;

P- Populacja: pacjenci z różnym zaawansowaniem PAD i bez PAD

I- Interwencja- obserwacja roczna, leczenie zgodnie z wytycznymi i diagnozą

C- porównanie: wartości badanych parametrów ultrasonograficznej oceny mięśni szkieletowych w całej badanej grupie oraz między podgrupami uzyskanych przed włączeniem do badania, po 3 i 12 miesiącach od włączenia

O- mierzone punkty końcowe (efektywności i bezpieczeństwa): wartości badanych parametrów uzyskane na 3 wizytach, wartości parametrów klinicznych (test marszu 6 minutowego, WKR), antropometrycznych, badania dynamometrem siły mięśni kończyn górnych i dolnych, skale funkcjonowania codziennego, skala kruchości, poprawa punktacji w kwestionariuszu SARC-F i w dalszych krokach ścieżki FACS (siła, masa mięśniowa, sprawność), parametry BIA i TK, parametry funkcji śródbłonna, profil adipokin i miokin, redukcja stanu zapalnego, kliniczne punkty końcowe pojedyncze (zgon, incydent sercowo- naczyniowy, amputacja) i złożone (MACE, MALE).

Badanie USG mięśni:

Ocenie ultrasonograficznej mięśniami szkieletowych poddawano by: mięsień czworogłowy uda (2 głowy: m. prosty uda, obszerny przyśrodkowy), m. dwugłowy uda i m. brzuchaty łydki. Oceniane będą następujące parametry: grubość mięśnia (ang. *muscle thickness*), pole powierzchni mięśnia (ang. *cross-sectional area*, CSA), kąt pierzasty (ang. *pennation angle*, kąt między linią włókien mięśniowych i ścięgna), długość wiązki w pomiarze w spoczynku i skurczu mięśnia (ang. *fascicle length*), a także echogeniczność (ang. *echo-intensity*, proporcjonalna do stopnia infiltracji tłuszczowej), objętość mięśnia, sztywność (elastografia), potencjał skurczu (przyrost grubości po skurczu izometrycznym rozluźnionego mięśnia). Parametry te będą indeksowane ze względu na płęć i kwadrat wzrostu.

Analiza statystyczna

Oprócz podstawowych i zaawansowanych metod statystycznych oferowanych w programie STATISTICA 13 przewiduje się wykorzystanie metody statystycznej: *Random Intercept Cross-Lagged Panel Model (RI-CLPM)* w celu zbadania związku zmian wartości parametrów ultrasonograficznej oceny mięśni szkieletowych w rocznej obserwacji ze zmianami w zakresie pozostałych parametrów składu ciała (tłuszcz podskórny i trzewny) i parametrów ich funkcji endokrynnej (profil adipokin i miokin), funkcji śródbłonna, redukcji stanu zapalnego

Protokół badania:

- Screening pacjentów przyjętych do Kliniki Angiologii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 wg kryteriów włączenia i wykluczenia; uzyskanie świadomej zgody, wypełnienie kwestionariuszy badawczych, w tym oceniających stan odżywienia, aktywność fizyczną, SARC-F, kwestionariusz kruchości, kwestionariusze sprawności funkcjonalnej (Barthel, ADL, IADL), MMSE,
- Pobranie próbki krwi do bezpośrednich oznaczeń laboratoryjnych (morfologia, kreatynina, cholesterol LDL, triglicerydy, glukoza, HbA1c, CRP, CPK, mikroalbuminuria)
- Pobranie próbki krwi w ilości 8ml, w celu zamrożenia surowicy na dalsze oznaczenia (miokin, adipocytokin)
- Badanie fizykalne z pomiarami antropometrycznymi (wrost, masa ciała, obwód talii,

obwód bioder, obwód łydki, ramienia, wskaźnik BMI, wskaźnik WHR, WHtR); pomiar dynamometrem siły ścisku dłoni, prostowników stawu kolanowego (głównie mięśnia czworogłowego uda), zginaczy uda (mięśnia dwugłowego uda), pomiar czasu 5-krotnego wstania z krzesła (5 times sit to stand test, chair stand test), test szybkości chodu, test SPPB (*Short Physical Performance Battery* – SPPB; bateria krótkich testów sprawności fizycznej), test „wstań i idź” (TUG) lub test chodu na dystansie 400 metrów.

- Badania angiologiczne: WKR, test marszu 6- minutowego; USG doppler (ocena przyspieszenia przepływu w miejscu leczonym);
- Badanie USG mięśni szkieletowych
- Analiza składu ciała metodą bioelektrycznej impedancji (BIA) za pomocą urządzenia Z-metrix i TANITA BC 420M oraz ocena pola powierzchni mięśni szkieletowych, tłuszczu podskórnego i trzewnego w badaniu angio-TK wykonanym w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania (w ramach kwalifikacji lekarskiej do zabiegu) przy pomocy licencjonowanej wersji programu OSIRIX (na poziomie L3, L4, połowy uda, połowy goleni dla obu kończyn osobno)
- Follow- up: po 3 i 12 miesiącach od włączenia do badania
 - a) kwestionariusze, w tym żywieniowy i aktywności fizycznej, badanie fizykalne jw.
 - b) pobranie próbki krwi na oznaczenia bezpośrednie i do zamrożenia surowicy
 - c) badania angiologiczne
 - d) badanie USG mięśni szkieletowych
 - e) analiza składu ciała metodą BIA i TK
 - f) fizjoterapeutyczne testy funkcjonalne i testy psychologiczne
 - g) kliniczne punkty końcowe

Cześć laboratoryjna badania:

Pobranie 8 ml krwi, z której, po odwirowaniu pobrana zostanie surowica w celu wykonania badań laboratoryjnych. Do czasu oznaczeń surowica będzie przechowywana w zamrażarce w temperaturze -80 °C. Przewiduje się oznaczenie stężenia w surowicy krwi następujących miokina (iryzyna, IGF-1, czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego (BDNF), miostatyna, IL6, IL-8, FGF-1, z ewentualną modyfikacją rodzaju biomarkerów w miarę postępu wiedzy medycznej). Oznaczone będą także wybrane adipocytokiny (leptyna, adiponektyna, rezystyna).

4. SPODZIEWANE ZNACZENIE WYNIKÓW BADAŃ Z OKREŚLENIEM WPŁYWU NA ROZWÓJ DYSCYPLINY (max. 1500 znaków ze spacjami):

Wyniki pracy mogą mieć znaczenie dla postępu nauk medycznych, nauk o zdrowiu oraz nauk o kulturze fizycznej. Przewiduje się:

I- potwierdzenie hipotez badawczych

II- wykazanie plejotropowych aspektów skuteczności rewaskularyzacji kończyn dolnych polegających na:

- redukcji nasilenia lub remisji sarkopenii

- poprawie masy i siły mięśni szkieletowych kończyn górnych i dolnych oraz sprawności pacjentów z PAD

- poprawie profilu miokina i adipocytokina

- poprawie funkcji śródbłonna

- poprawie wyrównania cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii

- poprawie funkcji poznawczych korelującej z poprawą w zakresie powyższych plejotropowych efektów rewaskularyzacji

III- potwierdzenie znaczenia patogenetycznego mięśni szkieletowych, nie tylko jako narządu odpowiedzialnego za motorykę i postawę człowieka, ale także ważnego organu metabolicznego i endokrynnego, którego funkcja ma wpływ, m.in. na wyrównanie profilu metabolicznego pacjenta. Przewiduje się wieloletnią obserwację kliniczną pacjentów z PAD w celu oceny związku uzyskanej poprawy metabolicznej i hormonalnej z wystąpieniem klinicznych punktów końcowych (umieralność z dowolnej przyczyny, umieralność z przyczyn sercowo- naczyniowych, wystąpienie zawału serca, udaru, migotania przedsionków, amputacji kończyn, zabiegów rewaskularyzacyjnych, progresji niewydolności nerek, retinopatii, itd.).

PROJECT DESCRIPTION

1. TITLE OF THE PROJECT:
Ultrasound assessment of skeletal muscle quantity and quality in diagnosis of sarcopenia in patients with lower limb ischemia
2. RESEARCH OBJECTIVE AND SIGNIFICANCE OF THE RESEARCH PROBLEM ADDRESSED: (max. 3000 characters with spaces)
N/A
3. CONCEPT, PLAN AND METHODOLOGY OF THE RESEARCH PROJECT (max. 4000 characters with spaces):
N/A
4. EXPECTED SIGNIFICANCE OF RESEARCH RESULTS AND IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF THE DISCIPLINE (max. 1500 characters with spaces) :
N/A

