**PLAN ISTRAŽIVANJA**

**FORMULAR I UPUTE**

*Stranice navedene u uputama su iz udžbenika Marušić M, urednik. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. Pri pisanju Plana zadržite sve naslove koji imaju brojeve.*

|  |  |
| --- | --- |
| **Student** |  |
|  |
| **Mentor** |  |
|  |
|  |
| **1. Naslov rada**  *Promjene metabolizma glukoze u bolesnika s umjerenom i teškom opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja: presječno istraživanje* | |
| **2. Znanstvena osnova istraživanja**  *Opstrukcijska apneja tijekom spavanja (OSA) karakterizirana je učestalim kratkotrajnim epizodama opstrukcije gornjih dišnih putova tijekom spavanja. Ovisno o broju apneja u jednom satu spavanja (Apneja-Hipopneja Indeks, AHI) opstrukcijska apneja može biti blaga (AHI je 5 do 15), umjerena (AHI 15 do 30) i teška (AHI veći od 30)(1). Uz OSA se često javlja poremećaj metabolizma glukoze i šećerna bolest tipa 2. Šećerna bolest tip 2 je kronična bolest s visokim morbiditetom i mortalitetom, te predstavlja značajno ekonomsko opterećenje za zdravstveni sustav. Procjenjuje se da je ukupna učestalost OSA u muškaraca oboljelih od šećerne bolesti 23%, dok je učestalost OSA u zdravoj populaciji 6% (2, 3). Šećerna bolest i opstrukcijska apneja tijekom spavanja često se javljaju istodobno obzirom na gotovo istovjetne čimbenike rizika koji potiču razvoj obje bolesti, a to su pretilost i to poseban oblik tzv. centralne ili visceralne pretilosti, povećan indeks tjelesne mase (ITM), spol (muškarci), dob, pušenje (4, 5). Isto tako oba klinička entiteta dovode se u svezu s povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom pa se čak može govoriti o združenom učinku OSA i šećerne bolesti (5). Prema trenutnim spoznajama postoji mogućnost da je OSA čimbenik rizika za nastanak šećerne bolesti tip 2 i/ili da kronična hiperglikemija može poticati nastanak OSA. Povezanost između težine OSA i poremećaja metabolizma glukoze nije do kraja razjašnjena.*  *Cilj predloženog istraživanja je odrediti promjene metabolizma glukoze mjerenjem vrijednosti glukoze u krvi natašte (GUK), testom opterećenja s 75 grama glukoze (OGTT) i vrijednosti glikoziliranog hemoglobina u krvi A1c (HbA1c) u bolesnika s OSA. Nadalje, cilj je utvrditi razlike u promjenama metabolizma glukoze u bolesnika s umjerenom i teškom OSA.* | |
| **3. Hipoteza**  *Hipoteza predloženog istraživanja je da će vrijednosti glukoze u krvi natašte (GUK), testom opterećenja sa 75 grama glukoze (OGTT) i vrijednosti glikoziliranog hemoglobina u krvi A1c (HbA1c) biti veće u osoba oboljelih od teške OSA (AHI veći od 30) nego u oboljelih od umjerene OSA (AHI između 15 i 30).* | |
| **4. Originalnost predloženog istraživanja**  *Predloženo istraživanje je novo i originalno te nije do sada napravljeno na populaciji bolesnika sa OSA u Republici Hrvatskoj, dok su slična istraživanja napravljena na različitim populacijama u svijetu (2-6) .*  *Povezanost između težine OSA i poremećaja metabolizma glukoze nije do kraja razjašnjena. Predloženo istraživanje doprinijet će razumijevanju odnosa težine opstrukcijske apneje tijekom spavanja i mjerenih parametara promjene metabolizma glukoze.* | |
| **5. Ustroj i opis istraživanja**  *Istraživanje se planira kao presječna studija. U studiju će biti uključeni bolesnici koji su bili podvrgnuti cjelonoćnom polisomnografskom ispitivanju u Centru za medicinu spavanja KBC Split i MF Split u razdoblju od 2010. do kraja 2012. godine, kojima je dijagnosticirana opstrukcijska apneja tijekom spavanja umjerenog i teškog stupnja.*  *Izvor podataka dobiva se na temelju nalaza polisomnografije, laboratorijskih nalaza, povijesti bolesti, te upitnika koje su ispitanici ispunili prije polisomnografskog ispitivanja.*  *Podatke prikuplja pristupnica u suradnji s liječnicima Centra za medicinu spavanja KBC Split i MF Split.*  *Izvor prihoda: KBC Split; istraživanje će se provesti u sklopu projekta prof. dr. sc. Zorana Đogaša „Neuralna kontrola disanja u budnosti i spavanju“ (216-2163166-0513), odobrenog i financiranog od strane Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.* | |
| **6. Uzorak**  *Vrsta uzorka: Stratificirani ili slojeviti.*  *Ispitanici će biti odrasli muškarci različite životne dobi.*  *Glavni ulazni kriterij je postavljena dijagnoza opstrukcijske apneje tijekom spavanja (AHI≥15) nakon cjelonoćnog polisomnografskog snimanja.* | |
| **7. Izračun veličine uzorka**  *Budući da se ovdje radi o presječnom istraživanju u kojemu ćemo tek ustanoviti postoje li razlike, do broja ispitanika došli smo korištenjem računalnog programa Med-Calc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Napomenut ćemo da će, uz 90% snage i razinu pogrješke alfa od 0,05, unijeli smo sljedeće parametre: AHI = 53,8 (srednja vrijednost za AHI u teškoj OSA) i AHI=22,1 (srednja vrijednost za AHI u umjerenoj OSA) i izračunali da bi 4 ispitanika po skupini bilo dovoljno za predloženo istraživanje (6).* | |
| **8. Ispitanici/Tvoriva i postupci**  *Mjesto istraživanja: Centar za medicinu spavanja, KBC Split i MF Split.*  *Ispitanici su svi pacijenti s dijagnozom umjerene i teške opstrukcijske apneje koji su podvrgnuti cjelonoćnom polisomnografskom ispitivanju u Centru za medicinu spavanja KBC Split i MF Split u razdoblju od 2010. do kraja 2012. godine. Podatke ću prikupljati iz baze ispitanika koja uz antropometrijske uključuje i sve podatke s cjelonoćne polisomnografije, laboratorijska mjerenja parametara metabolizma glukoze (GUK, OGTT i HbA1c), te povijesti bolesti.*  *Kriteriji uključenja su muški spol, dob ≥ 18, ukupni AHI≥15. Potom će ispitanici biti svrstani u jednu od dvije skupine obzirom na vrijednost AHI kako slijedi; skupina 1 (teška OSA, AHI veći od 30) i skupina 2 (umjerena OSA, AHI između 15 i 30).*  *Kriteriji isključenja: Ispitanici kojima AHI manji od 15 nakon cjelonoćne polisomnografije.* | |
| **9. Glavna (primarna) mjera ishoda**  *Glavne mjere ishoda su: AHI (≥15/sat), GUK (4,4,-6,4mmol/L, OGTT <7,8 mmol/L nakon 120 min, HbA1c <6%.*  *Sva mjerenja GUK, OGTT i* HbA1c obavit će se u Regionalnom centaru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma, Kliničkog bolničkog centra Split nakon provedenog cjelonoćnog polisomnografskog snimanja i određivanja vrijednosti AHI te dostaviti od strane liječnika endokrinologa u Centar za medicinu spavanja KBC Split i MF Split. | |
| **10. Sporedne (sekundarne) mjere ishoda**  *Poredne mjere ishoda su: indeks tjelesne mase ITM (kg/m2), opseg vrata (cm),opseg struka (cm), dob, razina triglicerida u krvi (mmol/L), zasićenost arterijske krvi kiskom(%) u osoba oboljelih od umjerene i teške opstrukcijske apneje tijekom spavanja.* | |
| **11. Zbunjujući čimbenici i odstupanja**  *Uzimajući u obzir da na kvalitetu spavanja utječu brojni čimbenici, moguć je izravan ili neizravan utjecaj životnih navika ispitanika i životne dobi, potencijalnih popratnih bolesti i liječenja lijekovima (posebno često uz OSA spominju se hipertenzija, depresija, gastro-ezofagealna bolest) na rezultate istraživanja.* | |
| **12. Etičko dopuštenje**  *Etičko povjerenstvo za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, prihvatilo je pozitivno mišljenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split za istraživanje u okviru znanstveno-istraživačkog projekta „Neuralna kontrola disanja u budnosti i spavanju“ na ljudima i smatra da je istraživanje u skladu s etičkim i moralnim načelima i pravom te je mišljenja da se isto može provesti.* | |
| **13. Statistika**  *Podatci iz elektroničke baze bolesnika Centra za medicinu spavanja bit će uneseni u prethodno konstruiranu bazu podataka uporabom Microsoft Excel programa. Kontinuirani podaci (GUK, OGTT, HbA1c, ITM, opseg vrata, opseg struka, razina triglicerida u krvi) prikazat će se kao srednja vrijednost±standardna devijacija, dok će se kategorijske varijable (pretilost) prikazati kao cijeli brojevi i postotak. Rezultati će se analizirati programom MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Usporedba kontinuiranih varijabli vršit će se putem Studentova t-testa. P<0.05 smatrat će se statistički značajnim.* | |
| **14. Očekivani rezultati Ooooo**  **Očekujemo da će naše istraživanje**  *Očekujemo da će naše istraživanje dokazati da su parametri promjene metabolizma glukoze a to su vrijednosti glukoze natašte, vrijednosti testa opterećenja sa 75 grama glukoze (OGTT) i vrijednosti glikoziliranog hemoglobina u krvi A1c (HbA1c) veće u bolesnika s teškom OSA nego u bolesnika s umjerenom OSA.* | |
| **15. Znanstvena vrijednost planiranoga istraživanja**  *Unutrašnja valjanost: ulazna varijabla – AHI, smatramo da je izabrana ulazna varijabla prikladna za objektivno testiranje postavljene hipoteze te da omogućuje stvaranje vjerodostojnih zaključaka na temelju dobivenih rezultata.*  *Vanjska valjanost: smatramo da izabrana izlazna varijabla (parametri promjene metabolizma glukoze) odnosno mjera ishoda omogućuje primjenu rezultata našeg istraživanja na ciljanu populaciju.* | |
| **16. Referencije**   1. *Đogaš Z, Valić M, Pecotić R, Ćavar Pupić M, Carev M, Bojić L, Račić G. Poremećaji disanja tijekom spavanja. Lijec Vjesn. 2008;130:69-77.* 2. *West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. Thorax 2006;61:945-50.* 3. *Tasali E, Mokhlesi B, Cauter EV. Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes: Interacting Epidemics. Chest 2008;133;496-506.* 4. *Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:1017-9.* 5. *Lee SA, Amis TC, Byth K, Larcos G, Kairaitis K, Robinson TD, Wheatley JR. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. Sleep. 2008;31:1207–13* 6. *Tamura A, Kawano Y, Watanabe T and Katoda J. Relationship between severity of obstructive sleep apnea and impaired glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. Resp.Med. 2008;102:1412-1416*. | |
| **17. Plan objavljivanja**  *Ukoliko budu ispunjeni svi uvjeti rad će biti poslan u prikladan časopis iz područja medicine spavanja Respiratory Medicine (IF 2,475).* | |
| **18. Autorstvo na članku koji će se objaviti** | |
| **19. Mogući sukobi interesa**  *Nema sukoba interesa ni po kojoj osnovi.* | |