

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Tomasza Kowalika zatytułowanej "Wpływ hipokalcemii u pacjentów po tyreoidektomii na zaburzenia gospodarki węglowodanowej".

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej stanowią istotny problem kliniczny w endokrynologii, prowadzić mogą zarówno do hiperkalcemii jak i hipokalcemii. Hiperkalcemia przebiegać może z podwyższonym stężeniem parathormonu (PTH), obniżonym stężeniem PTH, a rzadko z prawidłowym stężeniem PTH. Hiperkalcemia z podwyższonym stężeniem PTH jest następstwem pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP), mutacji receptora wapniowo-wrażliwego (CaSR), obecności przeciwciał wiążących receptor wapniowy, a także następstwem obecności nowotworów wydzielających PTH. Hiperkalcemia z niskim stężeniem PTH (PTH-niezależna) może być następstwem szeregu chorób i stosowanych leków, w tym: choroby nowotworowe produkujące PTHrP, zatrucie witaminą D lub jej metabolitami, choroby ziarniniakowe (sarkoidoza, gruźlica) i chłoniaki produkujące 1,25-(OH)₂D₃, zatrucie witaminą A, nadczynność tarczycy, stosowanie diuretyków tiazydowych i teofiliny, zespół mleczno-alkaliczny (zespół Burnetta), długotrwałe unieruchomienie, ostra niewydolność nerek (faza wielomoczu u chorych z rabdomiolizą) i adynamiczna choroba kości. Hiperkalcemia z prawidłowym stężeniem PTH jest następstwem mutacji aktywującej receptor PTH-PTHrP (zespół Jansena). U chorych z PNP cukrzyca występuje u 8% chorych, a 40% ma nieprawidłową tolerancję glukozy. Za zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych z PNP odpowiada hiperkalcemia. Przy zwiększonym stężeniu wapnia wewnątrzkomórkowego, wskutek zaburzenia insulinozależnego transportu glukozy, zwiększone jest zapotrzebowanie na insulinę, a tym samym nasiloną jest insulinooporność. Leczenie operacyjne we wczesnej fazie PNP najczęściej przywraca prawidłowy metabolizm glukozy. U pacjentów z dłuższą trwającą hiperkalcemią paratyreoidektomia powoduje stabilizację lub poprawę kontroli gospodarki węglowodanowej. Trzeba też pamiętać, że hiperkalcemia może prowadzić do ostrego zapalenia trzustki, często o charakterze nawrotowym, z następowym jej uszkodzeniem zarówno w zakresie funkcji zewnątrzwydzielniczej jak i wewnątrzwydzielniczej (wystąpienie cukrzycy insulinozależnej). Hipokalcemia może następstwem niedostatecznej podaży wapnia w diecie (zespoły złego wchłaniania, operacje bariatryczne),

nadmiernego odkładania wapnia w tkankach miękkich lub kościach (na przykład w "zespołe głodnych kości" po paratyreoidektomii z powodu PNP), nadmiernej utraty wapnia z moczem (diuretyki pętlowe, kwasice cewkowe), zaburzeń elektrolitowych (w tym hipomagezemii), stosowania innych leków i środków (na przykład glikokortykoidów, kalcytoniny, cisplatyny, fluorków), bezwzględnego lub względnego niedoboru witaminy D3, ciężkich chorób ogólnoustrojowych (na przykład sepsa, wstrząs), niedoczynności przytarczyc (jatrogena, autoimmunologiczna, uwarunkowana genetycznie i idiopatyczna) i zespołów oporności na PTH. Częstość występowania pierwotnej niedoczynności przytarczyc nie jest dokładnie określona. Przejściowo może występować aż u 20% pacjentów operowanych z powodu raka tarczycy, trwale u 0.8-3.0% pacjentów po całkowitej tyreoidektomii. O ile wpływ hiperkalcemii na zaburzenia gospodarki węglowodanowej został dość szczegółowo opisany, to wpływ hipokalcemii u pacjentów po tyreoidektomii na zaburzenia gospodarki węglowodanowej nadal nie jest dobrze poznany. Stąd też, uważam, że temat podjęty przez doktoranta jest bardzo istotny z klinicznego punktu widzenia.

Praca liczy 133 stron maszynopisu , w tym 25 tabel i 28 rycin, zawiera spis treści, wykaz skrótów. Składa się z typowych rozdziałów, wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie wyników, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo.

Należy zaznaczyć, że praca uzyskała aprobatę Komisji Bioetycznej przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy.

Na początku pracy doktorant zamieścił podziękowania dla wszystkich osób, które przyczyniły się do powstania obecnej pracy, przede wszystkim promotorowi prof. dr hab. n. med. Romanowi Junikowi, Urszuli Rosiak z Dziekanatu Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum UMK, wszystkim współpracownikom, a także dla całej rodziny (w tym przede wszystkim żonie i rodzicom), która wierzyła w jego sukces.

Wykaz skrótów umieszczony jest na 4 stronach maszynopisu.

Wstęp liczy 38 stron maszynopisu. We wstępie doktorant w kilku podrozdziałach przedstawia informacje wprowadzające w dalsze części pracy. W pierwszej części wstępu doktorant omawia fizjologię gospodarki wapniowo-fosforanowej wskazując na istotne elementy biorące udział w prawidłowym

funkcjonowaniu tej gospodarki, a mianowicie podaż wapnia w diecie, czynniki wpływające na wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym, prawidłowe funkcjonowanie receptora wapniowo-wrażliwego, prawidłową podaż witaminy D, działanie hormonów takich jak PTH i kalcytonina. Wskazuje także na znaczenie wapnia w organizmie człowieka, na jego udział w sygnalizacji komórkowej, w systemie zewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów, udział w procesach skurczu mięśni gładkich, szkieletowych i mięśni sercowym. Doktorant podkreśla udział wapnia w procesach odpornościowych i regeneracyjnych oraz w homeostazie krzepnięcia zarówno w mechanizmie wewnątrzpochodnego jak i zewnątrzpochodnego toru aktywacji. Wskazuje także, że 99% wapnia ustrojowego zdeponowane jest w kośćcu, głównie w postaci hydroksyapatytu. W kolejnych częściach wstępu doktorant podaje definicję i podział zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, uwzględnia przyczyny występowania hiperkalcemii i hipokalcemii. W dalszej części wstępu podaje definicję i podział zaburzeń gospodarki węglowodanowej, uwzględnia podział typów cukrzycy w/g WHO i przedstawia diagnostykę zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a także przedstawia znaczenie receptorów insulinowych w działaniu insuliny na poziomie komórkowym i w rozwoju insulinooporności. W ostatniej części wstępu doktorant opisuje historię zabiegów na gruczole tarczycy, wskazując na coraz lepsze techniki operacyjne, w tym na wprowadzenie technik małoinwazyjnych i koreluje to z obecnością powikłań pooperacyjnych. Reasumując wstęp napisany jest dobrze i w sposób logiczny nawiązuje do dalszych części pracy. Z drobnych uwag recenzenta chciałbym podkreślić, że wstęp mógłby być nieco krótszy, przy zachowaniu wszystkich istotnych informacji. Ponadto w kilku miejscach doktorant używa określeń "slangowych", na przykład strona 20 "Według Kokota i Franka koncertowe współdziałanie...", strona 25 "do hipokalcemii mogą prowadzić przyczyny podzielone z grubsza...". Pisząc o cukrzycy typu 1 (strona 34) nie wspomina o przeciwciałach anty-GAD. Opisując w tekście rycinę 1 (strona 35) pisze o związku insulinooporności, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i glukotoksyczności oraz wspomina o znaczeniu tych zjawisk w rozwoju cukrzycy oraz mikro- i makroangiopatii choć nie jest to przedstawione na rycinie.

Cel pracy został jasno przedstawiony: ocena wpływu poziomu wapnia na częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej poprzez

dokonanie analizy zależności wybranych parametrów związanych z funkcjonowaniem gospodarki węglowodanowej u pacjentów po tyreoidektomii (w porównaniu do grupy kontrolnej złożonej z pacjentów posiadających gruczoł tarczowy) podzielonych na dwie grupy: z hipokalcemią i normokalcemią. Drobną uwagę recenzenta: zamiast "ocena wpływu poziomu wapnia..." powinno być "ocena wpływu stężenia wapnia...".

Kolejny rozdział - materiał i metody liczy 25 stron maszynopisu. Do badań zakwalifikowano 153 pacjentów, w tym 83 pacjentów (54,2%) po tyreoidektomii - grupa badana oraz 70 pacjentów (45,8%) z zachowaną tarczycą - grupa kontrolna. W obu grupach około 93% ogólnej liczby pacjentów stanowiły kobiety. Średnia wieku w grupie badanej wynosiła 65,42 lata (+/- 11,38), w grupie kontrolnej 60,67 (+/-11,11) lat. Charakterystyka pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej została podana w 4 tabelach, choć tej informacji doktorant nie podał w tekście rozdziału. Następnie zostały przedstawione wyniki pacjentów, które zdaniem recenzenta należałoby umieścić w kolejnym rozdziale- wyniki badań. Z punktu widzenia recenzenta w rozdziale "materiał i metody" należałoby podać następujące informacje: w jakim czasie po operacji były wykonywane oznaczenia stężeń wapnia w surowicy oraz innych parametrów, czy hipokalcemia miała charakter trwały czy przemijający?. Należy także uszczegółowić jacy pacjenci stanowili grupę kontrolną i według jakiego klucza byli kwalifikowani do badań. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w analizie statystycznej uzyskanych wyników zastosowano szereg nowoczesnych statystycznych metod obliczeniowych.

Kolejny rozdział - wyniki badań, liczy 29 stron maszynopisu, ilustrowany jest 13 tabelami i 17 rycinami. Doktorant porównywał wyniki testu z OGTT w chwili podania glukozy i po 120min. od jej podania. Następnie porównywał wybrane parametry (opisane w metodyce) u pacjentów z hipokalcemią i normokalcemią w grupie badanej, a następnie w grupie kontrolnej. Doktorant przedstawił także rozkład procentowy pacjentów z hipokalcemią i normokalcemią w zależności od podziału pacjentów na cztery grupy klasyfikacji utworzonej na podstawie wyników testu OGTT (normoglikemia, IFG, IGT, DM) zarówno w grupie badanej jak i grupie kontrolnej. Wyniki opisane są szczegółowo w sposób prawidłowy.

Omówienie wyników - ten rozdział obejmuje 10 stron maszynopisu. W części pierwszej dyskusji doktorant omawia występowanie zaburzeń wydzielania

insuliny i zaburzeń gospodarki węglowodanowej pod wpływem działania poszczególnych hormonów. Analizuje poszczególne choroby endokrynologiczne, w tym choroby przytarczyc, w aspekcie zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Następnie omawia znaczenie hipokalcemii po operacjach tarczycy i przytarczyc i podkreśla znaczenie wczesnej (nawet w okresie przedoperacyjnym) suplementacji wapnia i witaminy D3 celem zapobiegania zaburzeniom gospodarki wapniowo-fosforanowej, a w konsekwencji zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc najczęściej dotyczy chorych po tyreoidektomii z powodu raka tarczycy, a znacznie rzadziej po operacji wola guzkowego w eutyreozie. Doktorant analizował także dane z piśmiennictwa dotyczące oceny stężenia wapnia w surowicy w regulacji wydzielania insuliny i tolerancji glukozy w odpowiedzi na doustne obciążenie glukozą w stanie hipokalcemicznym i normokalcemicznym. W trakcie hipokalcemii u pacjentów stwierdzono nieprawidłowy wynik testu tolerancji glukozy i wyraźnie zmniejszone uwalnianie insuliny. Zaburzenia te cofnęły się po suplementacji wapniem i witaminą D3 oraz uzyskaniu normokalcemii. Doktorant wskazał, że dane z piśmiennictwa potwierdzają hipotezę o konieczności stosowania suplementacji wapnia i witaminy D3, co zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy u pacjentów z pooperacyjną hipokalcemią. Reasumując dyskusja wskazuje na dobrą znajomość piśmiennictwa przez doktoranta. Przed ewentualną publikacją badań własnych recenzent sugeruje, aby bardziej odnosić wyniki badań własnych do wyników innych autorów.

W wyniku przeprowadzonych badań doktorant wyciągnął 6 wniosków:

1. Wśród pacjentów po tyreoidektomii z hipokalcemią wyniki testu OGTT były najczęściej w normie lub rzadziej, wskazywały na cukrzycę.
2. U chorych po tyreoidektomii z normokalcemią znacznie częściej występowała nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG) oraz nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT).
3. U osób z grupy kontrolnej posiadających gruczoł tarczowy oraz z hipokalcemią poziom glukozy po 120 minutach od jej podania był istotnie niższy, w porównaniu do tych z normokalcemią.

4. U osób nie poddanych operacji usunięcia tarczycy z niskim poziomem wapnia we krwi poziom glukozy po 120 minutach od jej podania był niższy, w porównaniu do pacjentów z normokalcemią.

5. U osób posiadających gruczoł tarczowy wykazano, iż poziom wapnia był wyższy w przypadku IGT (podobnie jak IFG i DM), w porównaniu do pacjentów z wynikiem testu OGTT w normie.

6. Zarówno u pacjentów z grupy badanej, jak i u osób z grupy kontrolnej, zaobserwowano następującą zależność: wzrost wartości OGTT pociąga za sobą wzrost wartości hemoglobiny glikowanej.

Wnioski odzwierciedlają uzyskane w pracy wyniki, w sposób właściwy odpowiadają celowi pracy postawionego przez doktoranta. Zdaniem recenzenta przed ewentualną publikacją wymagają przeredagowania, część z nich bowiem traktować można jako uzyskane wyniki badań, a nie wnioski.

Streszczenie w języku polskim i angielskim nie budzi zastrzeżeń.

Piśmiennictwo zawiera 103 pozycje na 10 stronach maszynopisu.

Piśmiennictwo jest prawidłowo cytowane.

Podsumowanie: przedstawiona mi do recenzji rozprawa spełnia wymogi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne. Poczynione uwagi wynikające z obowiązków recenzenta nie umniejszają w żaden sposób wartości rozprawy, przeto wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy wniosek o dopuszczenie lekarza Tomasza Kowalika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Szczerzyński 09.11.2024r.

KLINIKA W 1924
Kliniki Endokrynologii, Chirurii i Ginekologii
i Chorób Wewnętrznych
prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczerzyński