

**UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI**

**WYDZIAŁ LEKARSKI**

**Oddział Nauk Biomedycznych Wydziału Lekarskiego**

**Anna Grzegory**

**Znaczenie rutynowej okołoperacyjnej, profilaktycznej doustnej suplementacji alfakalcydolu oraz węgłanu wapnia w zapobieganiu hipokalcemii pooperacyjnej u pacjentów z wolem guzowatym obojętnym poddawanych całkowitemu wycięciu tarczycy.**

**Praca doktorska**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Lech Pomorski

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med. Krzysztof Kaczka

Klinika Chirurgii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Łódź 2022

## **7. Streszczenie**

### **7.1. Streszczenie w języku polskim**

#### **Wstęp**

Z tyreoidectomią związane są powikłania takie jak: uszkodzenie nerwów krtaniowych wstecznych, krwawienie pooperacyjne oraz w szczególności najczęstsza – niedoczynność przytarczyc i związana z nią hipokalcemia. Pooperacyjne obniżenie stężenia wapnia powoduje pogorszenie jakości życia.

Nieleczona hipokalcemia stanowi zagrożenie dla życia pacjenta.

W badaniach poszukuje się czynników predysponujących do wystąpienia hipokalcemii pooperacyjnej. Jednym z najczęściej badanych jest stężenie witaminy D. Wyniki badań są jednak rozbieżne.

Wielu badaczy poszukuje nieinwazyjnych metod zapobiegania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc. Dotychczas stosowano głównie pooperacyjną i okołopooperacyjną profilaktyczną suplementację wapnia lub/ oraz witaminy D w zapobieganiu pooperacyjnej hipokalcemii.

#### **Cele badania**

Celem badania była ocena znaczenia rutynowej przedoperacyjnej profilaktycznej suplementacji węglanu wapnia i alfa-kalcydolu w zapobieganiu pooperacyjnej hipokalcemii u pacjentów z wolem guzowatym obojętnym poddanych całkowitemu wycięciu tarczycy.

Celem dodatkowym była ocena przedoperacyjnego stężenia 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) u pacjentów z wolem guzowatym obojętnym oraz jego związku z częstością hipokalcemii pooperacyjnej.

#### **Materiał i metody**

Badaniem objęto 153 pełnoletnich pacjentów z wolem guzowatym obojętnym zakwalifikowanych do całkowitego wycięcia tarczycy.

Pacjentów drogą losowania przedzielono do: grupy A – bez suplementacji (grupa A – 76 osób) i grupy B – rutynowo otrzymującej suplementację (grupa B – 77 osób).

W grupie z suplementacją w czasie przedoperacyjnego 24 godzinowego przygotowania podano doustnie 4g węglanu wapnia i 2µg alfa-kalcydolu – w dawkach podzielonych. W grupie bez suplementacji wykonano takie same jak w grupie z suplementacją oznaczenia laboratoryjne i zabieg. Prowadzono taką samą opiekę pooperacyjną.

Przedoperacyjnie oznaczano w surowicy stężenia: wapnia całkowitego, 25-hydroksywitaminy D, parathormonu, fosfatazy alkalicznej, fosforanów, albuminy, hormonu tyreotropowego, wolnej trójiodotyroniny, wolnej tyroksyny.

W znieczuleniu ogólnym przeprowadzono całkowite wycięcie tarczycy z identyfikacją nerwów krtaniowych wstecznych i przytarczyc.

Stężenie parathormonu i wapnia całkowitego w surowicy mierzono w 6 i 24 godzinie po zabiegu oraz 6 tygodni po operacji. Wyliczono stężenie wapnia skorygowanego.

W przebiegu pooperacyjnym pacjenci byli badani w kierunku występowania objawów klinicznych hipokalcemii.

Hipokalcemię pooperacyjną zdefiniowano jako stężenie wapnia skorygowanego od 2,0 do 2,29 mmol/l a ciężką hipokalcemię pooperacyjną jako stężenie wapnia skorygowanego poniżej 2,0 mmol/l, stwierdzone nawet w pojedynczym oznaczeniu po zabiegu.

Za pooperacyjną niedoczynność przytarczyc przyjęto stężenie parathormonu < 1,6 pmol/l, nawet w pojedynczym oznaczeniu pooperacyjnym.

Normy stężeń witaminy D przyjęto zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Uzyskane dane poddano analizie statystycznej.

## Wyniki

W badaniu zaobserwowano dodatnią korelację między stężeniem wapnia całkowitego i stężeniem wapnia skorygowanego w okresie przed- i pooperacyjnym.

Stężenia wapnia całkowitego i skorygowanego w okresie pooperacyjnym były istotnie niższe w grupie A niż w grupie B (wapń całkowity 6 godzina:  $2,14 \pm 0,12$  mmol/l vs.  $2,22 \pm 0,11$  mmol/l,  $p=0,0027$ ; wapń całkowity 24 godzina:  $2,17 \pm 0,15$  mmol/l vs.  $2,25 \pm 0,14$  mmol/l,  $p=0,0002$ ; wapń skorygowany 6 godzina:  $2,12 \pm 0,13$  mmol/l vs.  $2,20 \pm 0,13$  mmol/l,  $p=0,0055$ ; wapń skorygowany 24 godzina:  $2,15 \pm 0,15$  mmol/l vs.  $2,24 \pm 0,15$  mmol/l,  $p=0,0005$ ).

Pomiary stężeń wapnia całkowitego i skorygowanego istotnie różniły się pomiędzy punktami czasowymi ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ).

Interakcja pomiędzy przynależnością do grupy a zmianą stężenia wapnia całkowitego i skorygowanego była istotna statystycznie ( $p=0,0020$ ;  $p=0,0027$ ) co oznaczało, że przynależność do grupy z suplementacją lub bez suplementacji miała wpływ na zmianę stężenia wapnia całkowitego i skorygowanego.

Pooperacyjne stężenia parathormonu były wyższe w grupie B niż w grupie A w 6 i 24 godzinie po operacji ( $3,41 \pm 2,20$  pmol/l vs.  $2,62 \pm 1,95$  pmol/l,  $p=0,0209$ ;  $3,28 \pm 1,95$  pmol/l vs.  $2,56 \pm 1,81$  pmol/l,  $p=0,0173$ ).

W badaniu zaobserwowano dodatnią korelację między stężeniem wapnia całkowitego i stężeniem parathormonu oraz między stężeniem wapnia skorygowanego i stężeniem parathormonu w 6 i 24 godzinie po operacji.

Pooperacyjną niedoczynność przytarczyc według powyższych kryteriów, obserwowano u 49 (32,03%) uczestników badania.

Niedoczynność przytarczyc występowała częściej w grupie A niż w grupie B (35(46,05%) vs. 14(18,18%),  $p=0,0002$ ).

Ze względu na istotne różnice w częstości występowania pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc pomiędzy obiema grupami dokonano „propensity score matching”.

Pomiary stężeń wapnia całkowitego i skorygowanego istotnie różniły się pomiędzy punktami czasowymi ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ).

Interakcja pomiędzy przynależnością do grupy a zmianą stężenia wapnia całkowitego była istotna statystycznie ( $p=0,0333$ ).

Natomiast interakcja pomiędzy przynależnością do grupy a zmianą stężenia wapnia skorygowanego nie była istotna statystycznie ( $p=0,0611$ ).

Średnie przedoperacyjne stężenie 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) w badanej populacji wynosiło  $17,85 \pm 5,11$  ng/ml (zakres od 9,60 do 42,10 ng/ml).

Prawidłowe stężenia 25(OH)D (30–50 ng/ml) zaobserwowano tylko u 5 (3,27%) uczestników.

Interakcja pomiędzy zmianą stężenia wapnia całkowitego a stężeniem 25(OH)D oraz interakcja pomiędzy zmianą stężenia wapnia skorygowanego a stężeniem 25(OH)D nie były istotne statystycznie zarówno przed jak i po przeprowadzeniu „propensity score matching” ( $p=0,8447$ ;  $p=0,8482$ ;  $p=0,8482$ ;  $p=0,9801$ ).

Łagodne objawy hipokalcemii stwierdzono w trakcie badania u 41 (26,79%) uczestników.

Obserwowano je u 31 (40,79%) pacjentów w grupie A i u 10 (12,99%) w grupie B ( $p=0,0001$ ).

Laboratoryjną hipokalcemię w grupie A i B stwierdzono w trakcie badania odpowiednio u 51 (67,11%) i 39 (50,65%) uczestników ( $p=0,0387$ ).

Podczas badania 29 (18,95%) pacjentów miało ciężką hipokalcemię.

W grupie A częściej stwierdzano ciężką hipokalcemię (22(28,95%) vs. 7(9,09%),  $p=0,0017$ ).

Podczas hospitalizacji w grupie B u 10 (25,64%) uczestników z laboratoryjną hipokalcemią i 2 (28,57%) uczestników z ciężką laboratoryjną hipokalcemią stwierdzono niedoczynność przytarczyc.

Natomiast w grupie A u 33 (67,35%) pacjentów z laboratoryjną hipokalcemią i 17 (80,95%) pacjentów z ciężką hipokalcemią wystąpiła niedoczynność przytarczyc.

## **Wnioski**

1. W populacji polskiej występuje powszechny niedobór witaminy D.
  - a. Wskazana jest ocena stężenia witaminy D przed zabiegiem operacyjnym.
  - b. Suplementacja witaminy D, jeżeli jest wskazana, powinna być rozpoczęta przed zabiegiem operacyjnym.
2. Przedoperacyjna suplementacja wapnia i alfakalcydolu u pacjentów poddawanych tyreoidektomii z powodu wola guzowatego obojętnie zmniejsza częstość pooperacyjnej hipokalcemii.
3. Przedoperacyjna suplementacja wapnia i alfakalcydolu nie chroni wszystkich operowanych przed hipokalcemią.

## 7.2. Streszczenie w języku angielskim – Summary in English

### Introduction

Complications related with thyroidectomy include: injury to the recurrent laryngeal nerves, postoperative hemorrhage as well as most often – hypoparathyroidism and subsequent hypocalcaemia. A decrease in postoperative blood calcium levels results in a lower quality of life; if left untreated, it may be life-threatening.

Risk factors for postoperative hypocalcaemia in previous studies were analysed.

Vitamin D level is one of the most investigated risk factors. The research results, however, are divergent.

Many investigators seek to determine non-invasive strategies of preventing postoperative hypoparathyroidism. Until now, mainly postoperative and perioperative prophylactic calcium and/or vitamin D supplementation has been used to prevent postoperative hypocalcaemia.

### Objective

The aim of this study was to evaluate the impact of routine preoperative prophylactic supplementation of calcium carbonate and alfacalcidol on the prevention of postoperative hypocalcaemia in the thyroidectomised patients with nontoxic multinodular goitre.

The secondary purpose of this study was the assessment of the preoperative level of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) in patients with nontoxic multinodular goitre as well as its correlation with the onset of postoperative hypocalcaemia.

### Material and methods

153 adult patients with nontoxic multinodular goitre qualified for total thyroidectomy were enrolled in this study. The patients were randomly sorted into two groups: group A – without supplementation (n = 76) and group B – receiving routine supplementation (n = 77).

All patients in the supplemented group preoperatively received 4 g of calcium carbonate and 2 µg of alfacalcidol, in separate doses. All patients in both groups received equal preoperative laboratory testing, surgical treatment, as well as postoperative care.

Preoperative levels of the following blood parameters were determined: total calcium, 25-hydroxyvitamin D, parathormone, alkaline phosphatase, phosphates, albumin, thyroid-stimulating hormone, free triiodothyronine and free thyroxine.

Total thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerves and parathyroid glands was performed under general anaesthesia.

The parathormone and total calcium levels were measured at intervals of 6 and 24 hours as well as 6 weeks postoperatively. The corrected calcium level was calculated.

Throughout the postoperative phase all patients were tested for clinical symptoms of hypocalcaemia. Postoperative hypocalcaemia and severe hypocalcaemia were defined as corrected calcium levels 2.0 to 2.19 mmol/L and <2.0 mmol/L, respectively, even if recorded in one measurement only.

Postoperative hypoparathyroidism was established at parathormone levels below 1.6 mmol/L.

Thresholds defining vitamin D status were determined on the basis of current guidelines.

The raw experimental data was subjected to statistical analysis.

## Results

A positive correlation between total calcium level and corrected calcium level during the pre- and postoperative period was observed.

Total and corrected calcium levels in the postoperative period were significantly lower in group A than group B (total calcium at 6 hours:  $2.14 \pm 0.12$  mmol/L vs.  $2.22 \pm 0.11$  mmol/L,  $p=0.0027$ ; total calcium at 24 hours:  $2.17 \pm 0.15$  mmol/L vs.  $2.25 \pm 0.14$  mmol/L,  $p=0.0002$ ; corrected calcium at 6 hours:  $2.12 \pm 0.13$  mmol/L vs.  $2.20 \pm 0.13$  mmol/L,  $p=0.0055$ ; corrected calcium at 24 hours:  $2.15 \pm 0.15$  mmol/L vs.  $2.24 \pm 0.15$  mmol/L,  $p=0.0005$ ). The levels of total and corrected calcium were statistically significantly different between the various postoperative intervals of time ( $p < 0.0001$ ;  $p < 0.0001$ ).

The interaction between group membership and the change in total and corrected calcium levels was statistically significant ( $p=0.0020$ ;  $p=0.0027$ ). This demonstrates that supplementation vs. non-supplementation had an effect on the change in total and corrected calcium levels.

Postoperative parathormone levels were higher among patients in group B than group A at both 6 and 24 hours postoperatively ( $3.41 \pm 2.20$  pmol/L vs.  $2.62 \pm 1.95$  pmol/L,  $p=0.0209$ ;  $3.28 \pm 1.95$  pmol/L vs.  $2.56 \pm 1.81$  pmol/L,  $p=0.0173$ ).

During this investigation, a positive correlation was observed between total calcium and parathormone levels as well as between corrected calcium and parathormone levels at 6 and 24 hours postoperatively.

Postoperative hypoparathyroidism as defined by the above criteria was observed in 49 (32.03%) of all patients who had participated in this investigation.

Hypoparathyroidism occurred among a greater number of patients in group A than group B (35 (46.05%) vs. 14 (18.18%),  $p=0.0002$ ).

Due to the significant discrepancy in the rate of postoperative hypoparathyroidism incidence between the two patient groups, propensity score matching was performed.

According to this analysis, the total and corrected calcium levels were found to have differed significantly between the various points in postoperative time ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ).

The interaction between group membership and the change in total calcium level was also found to be statistically significant ( $p=0.0333$ ).

However, the interaction between group membership and the change in corrected calcium level was determined to be statistically insignificant ( $p=0.0611$ ).

Mean postoperative 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level in the population sampled in this investigation was  $17.85 \pm 5.11$  ng/mL (range from 9.60 to 42.10 ng/mL).

Levels of 25(OH)D (30–50 ng/mL) falling within physiologic parameters were observed in only 5 (3.27%) of the patients examined.

The interaction between the total calcium and 25(OH)D levels as well as that between the corrected calcium and 25(OH)D levels were found to be statistically insignificant, both prior to and following the propensity score matching analysis ( $p=0.8447$ ;  $p=0.8482$ ;  $p=0.8482$ ;  $p=0.9801$ ).

Mild symptoms of hypocalcaemia were observed throughout the course of this investigation in 41 (26.79%) of the patients examined.

These symptoms were observed among 31 (40.79%) patients in group A and among 10 (12.99%) patients in group B ( $p=0.0001$ ).

Laboratory hypocalcaemia in group A and B was found in 51(67.11%) and 39(50.65%) participants during the study (p=0.0387).

Throughout this investigation, 29 (18.95%) patients developed severe hypocalcaemia, a greater number of which were in group A than group B: 22 (28.95%) vs. 7 (9.09%), p=0.0017.

Throughout their hospitalization, in 10 (25.64%) patients in group B diagnosed with laboratory hypocalcaemia and, in 2 (28.57%) patients diagnosed with severe laboratory hypocalcaemia, hypoparathyroidism was also observed.

However, 33 (67.35%) and 17 (80.95%) patients in group A, having received a diagnosis of laboratory and severe laboratory hypocalcaemia, respectively, also exhibited hypoparathyroidism.

## **Conclusions**

1. Vitamin D deficiency is prevalent among the Polish population.
  - a. Assessment of preoperative vitamin D level is indicated prior to surgical intervention.
  - b. Vitamin D should be supplemented prior to surgical intervention, as needed.
2. Preoperative supplementation of calcium and alfacalcidol in patients undergoing thyroidectomy due to nontoxic multinodular goitre significantly reduces the rate of postoperative hypocalcaemia.
3. Preoperative calcium and alfacalcidol supplementation is effective in some however not all operated patients in the prevention of hypocalcaemia.