

Инсулинорезистентность после хирургических вмешательств

© И.А. Тарасова, А.Л. Шестаков, В.В. Никола

ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского, Москва

Послеоперационная инсулинорезистентность в последнее время считается одним из маркеров хирургического стресса, но причины ее возникновения и клиническое значение остаются недостаточно изученными. Наиболее часто инсулинорезистентность определяют как состояние, которое сопровождается снижением утилизации глюкозы органами и тканями в ответ на действие инсулина. Развитие инсулинорезистентности у пациентов без предшествующего сахарного диабета 2 типа (СД2) в результате воздействия хирургической травмы (послеоперационной инсулинорезистентности) в настоящее время рассматривается как один из факторов неблагоприятного исхода у пациентов после хирургических вмешательств. Результаты исследований свидетельствуют о большей частоте осложнений, в т.ч. инфекционных, и летальности у пациентов с остро возникшей гипергликемией, даже при сравнении с пациентами с СД2. Одним из способов коррекции стрессовой гипергликемии является проведение инсулинотерапии в раннем послеоперационном периоде, но это часто сопровождается развитием гипогликемических состояний. Выявление факторов риска и их модификация в пред- и интраоперационном периоде могут снизить частоту развития инсулинорезистентности и гипергликемии, исключая необходимость введения инсулина. В статье дается обзор механизмов развития, способов профилактики и клинического значения инсулинорезистентности после оперативных вмешательств. Приведены данные о влиянии инсулинорезистентности на развитие осложнений в послеоперационном периоде, изучены патофизиологические механизмы развития инсулинорезистентности. В рамках коррекции хирургического стресса комплекс мер по профилактике инсулинорезистентности может способствовать улучшению результатов лечения пациентов при проведении хирургических вмешательств, предотвращая развитие стрессовой гипергликемии и вызываемых ею неблагоприятных эффектов.

Ключевые слова: инсулинорезистентность; послеоперационный период; метаболизм; хирургический стресс; стрессовая гипергликемия

Post-operative insulin resistance

Irina A. Tarasova, Alexey L. Shestakov, Vladimir V. Nikoda

Russian Research Surgery Center, Moscow, Russia

Post-operative insulin resistance (IR) is a recognised marker of surgical stress. However, the reasons underlying post-operative IR and its clinical value are still unclear. IR has been described as a pathological condition, in which organs and tissues fail to respond to the hormone insulin, resulting in acute hyperglycaemia. Post-operative IR in patients without type 2 diabetes has been identified as an independent, negative predictor of post-operative outcome. Studies have shown a direct relationship between post-operative morbidity (including complications from infection) and total mortality in patients with acute hyperglycaemia compared with diabetic patients. IR and stress-induced hyperglycaemia in the early post-operative period may be corrected by insulin infusion; however, this has often been associated with hypoglycaemia. Detection and modification of risk factors in the pre- and intra-operative periods may decrease the frequency of IR and hyperglycaemia and eliminate the use of insulin. In this literature review, the mechanisms underlying the development and prevention of post-operative IR, and its clinical value are discussed. This study demonstrates the relationship between IR and post-operative morbidity, highlighting the benefits of a complex approach to prevent the adverse events of post-operative IR and stress-induced hyperglycaemia.

Key words: insulin resistance; glucose metabolism; surgical stress; post-operative stress; hyperglycaemia

В настоящее время под инсулинорезистентностью (ИР) понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина [1]. Наиболее часто ИР определяют как состояние, которое сопровождается снижением утилизации глюкозы тканями в ответ на действие инсулина, т.е. резистентностью органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина [2].

Феномен ИР был описан в 1939 г. Himsworth Н.Р. и Кегг R.В. для определения недостаточного ответа на введение экзогенного инсулина у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ожирением [3]. В дальнейшем ИР была выявлена и при других состояниях у пациентов без предшествующего СД, например при беременности, уремии, после обширных травм, ожогов [4–6].

Таблица 1

Физиологические эффекты инсулина	
Инсулин стимулирует	Инсулин подавляет
Захват глюкозы	Глюконеогенез и гликогенолиз
Синтез гликогена	Липолиз
Захват аминокислот	Апоптоз
Синтез ДНК	
Синтез белка	
Синтез жирных кислот и триглицеридов	
Транспорт ионов	
Липолиз	
Апоптоз	

Примечания: ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

шью транспортера GLUT-1. В инсулинзависимых тканях, таких как скелетная мускулатура, печень, жировая ткань, инсулин является главным регулятором метаболических реакций, в основном за счет работы транспортера GLUT-4 (в мышцах) и GLUT-2 (в печени), что определяет их как органы-мишени при развитии и хирургической стресс-реакции [2, 18].

По мнению Горджуниной С.В., ИР является одной из адаптационных реакций на стресс, физиологическим механизмом регулирования направленности метаболизма для обеспечения функционирования организма, поддержания его гомеостаза [19].

В развитии ИР после операции могут принимать участие несколько механизмов (рис. 1).

ИР после хирургического вмешательства может быть обусловлена, во-первых, вынужденным периодом голодания (*nil per os* 8–12 часов до индукции анестезии, отсутствие питания в послеоперационном периоде) и необходимостью поддержания уровня гликемии, достаточного для обеспечения работы головного мозга, заживления послеоперационной раны, функционирования иммунной системы в условиях отсутствия поступления глюкозы извне [20].

Во-вторых, послеоперационная ИР является одним из компонентов эндокринного ответа, запускающего целый каскад метаболических изменений.

В ответ на хирургическую травму происходит формирование физиологической стрессовой реакции, что вызывает выброс катехоламинов, кортизола, глюкагона, гормона роста [21]. В послеоперационном периоде контринсулярные гормоны снижают чувствительность периферических тканей к инсулину с развитием ИР и приводят к повышению уровня глюкозы, в т.ч. за счет активации глюконеогенеза, одновременно подавляя синтез гликогена печенью [20].

Основной причиной ИР в послеоперационном периоде, как и при СД2, считают пострецепторные нарушения передачи инсулинового сигнала на уровне транспортера глюкозы GLUT-4 и ИРК-3 [фосфоинозитид-3-киназа] в скелетной мускулатуре [22, 23].

Black P.R. et al. исследовали уровень ИР после обширной сочетанной травмы и пришли к выводам, что

С 1990 гг. большое внимание ИР после хирургической операции стали уделять в связи с выявленными неблагоприятными эффектами стрессовой гипергликемии (СГ) у пациентов хирургического и кардиохирургического профиля, а также у пациентов в отделениях интенсивной терапии [7–9].

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что коррекция гипергликемии с помощью вводимого экзогенного инсулина способствует снижению летальности у пациентов в ОРИТ [10, 11]. В то же время «жесткие» протоколы поддержания нормогликемии приводили к увеличению частоты гипогликемических состояний, что нивелировало положительные эффекты инсулинотерапии [12, 13].

При изучении послеоперационного метаболизма, стресс-индуцированных реакций закономерно возник вопрос о возможной профилактике СГ и ИР у пациентов в плановой хирургии.

Целью данного обзора было изучить механизмы формирования ИР в послеоперационном периоде, оценить влияние ИР и СГ на исходы в хирургии и выявить возможные методы их коррекции.

Методы измерения ИР

Для оценки ИР в клинической практике применяют несколько способов: гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест (ГИЭК), структурные математические модели на основе внутривенного (минимальная модель, FSIGTT) и перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) или определение глюкозы и инсулина натощак с вычислением ряда индексов, в том числе НОМА (НОмеостatic Model Assessment), QUICKI (Quantitative insulin-sensitivity check index) [14, 15].

Согласно рекомендациям, для оценки послеоперационной ИР в настоящее время необходимо использовать метод клэмп-теста [16], так как простое исследование уровня глюкозы и инсулина натощак не отражает в полной мере физиологические изменения, которые происходят в инсулинзависимых тканях после операции [17].

Патофизиология развития ИР

Инсулин является одним из основных регуляторов метаболизма. Его биологическая роль состоит в регуляции обмена белков, жиров, углеводов, процессов роста, пролиферации клеток и тканей, в обеспечении синтетических процессов в клетках необходимыми субстратами (глюкозой, аминокислотами, жирными кислотами) и энергией. Антикаatabолические свойства инсулина препятствуют распаду гликогена и жира (табл. 1) [1].

Чувствительность периферических тканей к инсулину определяется наличием специфических рецепторов, функция которых обеспечивает стимулирующее влияние инсулина на утилизацию глюкозы тканями с участием глюкозных транспортеров (GLUT). Головной мозг является инсулиннезависимым, и метаболизм глюкозы и энергии в нем происходит автономно с помо-

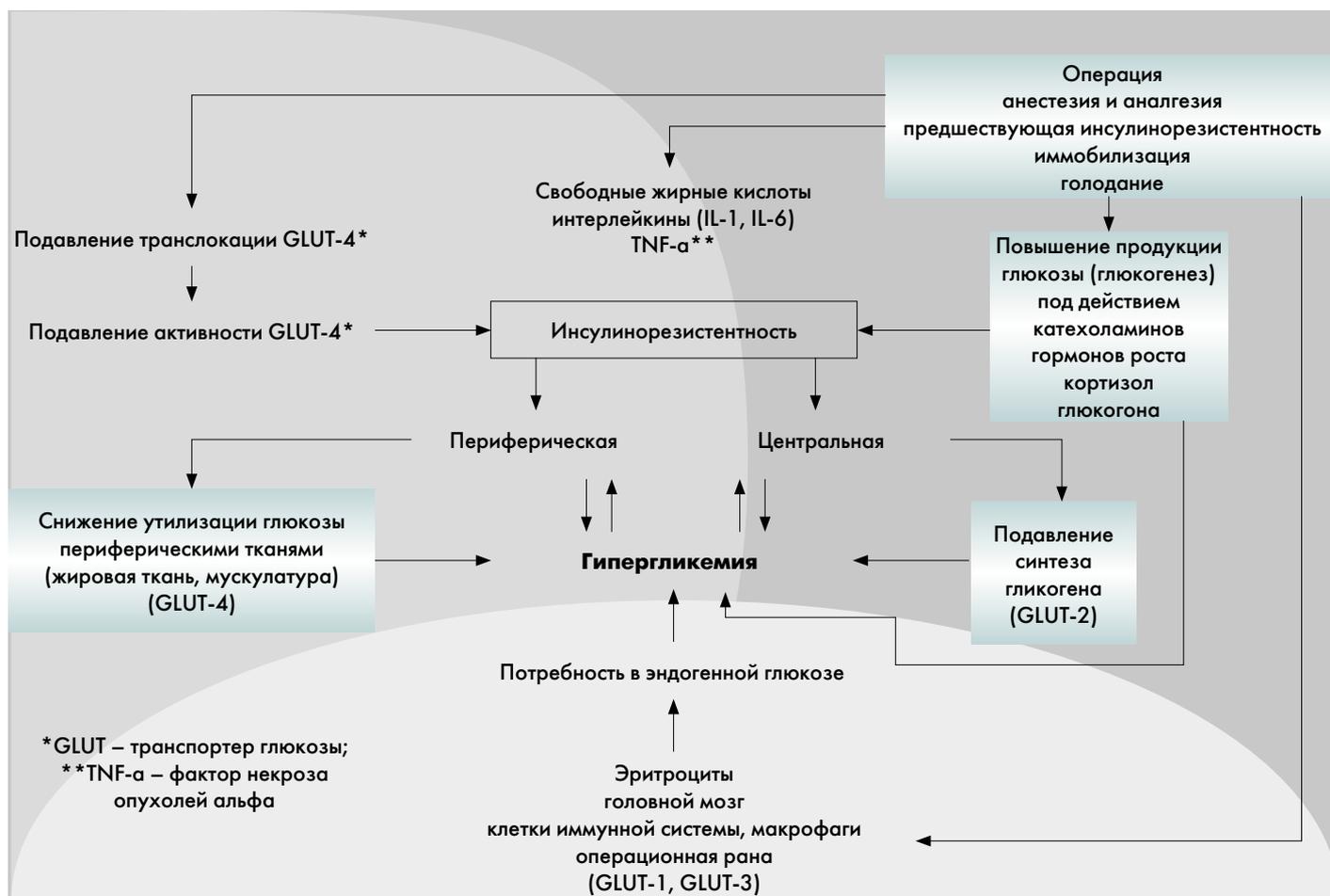


Рис. 1. Схема развития послеоперационной инсулинорезистентности и гипергликемии.

ИР после повреждения развивается в периферических тканях, в первую очередь в скелетной мускулатуре, сопровождается снижением скорости утилизации глюкозы, двукратным увеличением метаболического клиренса инсулина при проведении ГИЭК и обусловлена нарушением пострецепторного действия инсулина [5].

Формированию ИР также способствует выработка провоспалительных цитокинов и адипокинов, например IL-6, IL-1 [24, 25]. Получены данные, указывающие на снижение ИР при блокировании фактора некроза опухолей-альфа (TNF-α) [26].

Гипергликемия *per se* может снижать чувствительность к инсулину и секрецию инсулина с формированием ИР (феномен «глюкозотоксичности»), что приводит к снижению инсулинстимулированной утилизации глюкозы за счет уменьшения транслокации GLUT-4 в мышечных клетках [27]. Способность свободных жирных кислот ингибировать гликолиз может также способствовать развитию ИР, снижая чувствительность к инсулину путем уменьшения транспорта глюкозы и фосфорилирования в мышцах [28, 29].

Инсулинорезистентность и стрессовая гипергликемия

Развитие послеоперационной ИР в инсулинзависимых тканях, в первую очередь в скелетной мускулатуре,

является одним из механизмов регулирования метаболизма углеводов с развитием СГ [30].

Под гипергликемией понимают повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак более 6,1 ммоль/л, но даже у здорового человека уровень гликемии варьирует в течение дня в зависимости от его физической активности и приема пищи, но не выходит за границы нормальных значений. Определение «патологического» уровня гипергликемии отличается при различных состояниях. Например, при СД2 диагностическими значимым считают повышение уровня глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л в плазме цельной капиллярной крови ($\geq 7,0$ ммоль/л в венозной крови) и/или случайное определение гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л или через 2 ч в ходе ПГТТ [15].

Наиболее общепринятыми параметрами СГ являются следующие: гипергликемия в плазме венозной крови при поступлении в ОРИТ, в т.ч. после оперативного вмешательства, ≥ 11 ммоль/л, и/или глюкоза плазмы натощак ≥ 7 ммоль/л, и/или любой из анализов глюкозы крови в течение суток (выполняется каждые 6 ч) ≥ 11 ммоль/л [18].

Согласно определению Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской ассоциации по изучению СД, к СГ относится повышение уровня глюкозы плазмы более 7,8 ммоль/л при развитии острого заболевания у пациентов без предшествующего СД [31].

В большинстве исследований СГ контрольными точками уровня гипергликемии выбирали уровень глюкозы плазмы более 7,8–10 ммоль/л [9, 31–33].

Неблагоприятные эффекты хронической гипергликемии подробно изучены у пациентов с СД2, а пациенты данной группы традиционно относятся к категории повышенного операционного риска [34]. В литературе опубликованы указания на взаимосвязь уровня гипергликемии и неблагоприятного исхода у пациентов ОРИТ в неотложной кардиологии и неврологии, после кардиохирургических вмешательств [9, 12].

Изучение влияния гипергликемии на клинические исходы у пациентов хирургического профиля с СД или без него привлекает все больше исследователей [35–37]. Длительное время послеоперационная СГ рассматривалась как адаптационная реакция на стресс, и ее коррекции не уделяли большого внимания.

В 2002 г. Umpierrez G.E. и соавт. провели исследование взаимосвязи уровня гликемии и клинических исходов среди 1886 пациентов, госпитализированных в стационар и в отделение интенсивной терапии с различными острыми нехирургическими заболеваниями (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, декомпенсация хронической сердечной недостаточности). Результаты их исследования продемонстрировали, что гипергликемия является маркером тяжести заболевания и предиктором неблагоприятного исхода как у пациентов с СД2, так и без него. У 38% пациентов была выявлена гипергликемия, и лишь 26% из них имели СД в анамнезе. Пациенты с впервые выявленной гипергликемией имели более высокий уровень летальности (16%) при сравнении с пациентами, имеющими СД (3%) и нормогликемию (1,7%) [8].

Mohan S. и соавт. при изучении уровня гликемии и риска инфекционных осложнений в колоректальной хирургии у 5145 пациентов, среди которых 1072 имели СД, отметили, что повышение гликемии более 10 ммоль/л у пациентов без СД сопровождалось повышением риска развития нагноения послеоперационной раны (OR (odds ratio) 1,53; $p=0,03$), сепсиса (OR 1,61; $p<0,01$) и летальности (OR 2,26; $p<0,01$), в отличие от пациентов с СД, у которых значимой взаимосвязи между гипергликемией и инфекционными осложнениями получено не было [37].

У кардиохирургических пациентов с СГ в интервале 6,1–7,8 ммоль/л отмечалось меньшее число осложнений при сравнении с пациентами в группе с СГ 7,8–10 ммоль/д, при этом у пациентов с предшествующим СД значимой разницы между группами по уровню гипергликемии получено не было [38]. В большом ретроспективном исследовании у кардиохирургических пациентов Duncan AE и соавт. отметили меньшую частоту осложнений у пациентов без СД с уровнем послеоперационной гипергликемии 7,8–9,4 ммоль/л при сравнении с пациентами с СГ более 11 ммоль/л. Интересно, что частота осложнений и уровень летальности значимо не отличались в группе с СГ более 11 ммоль/л и в группе с СГ менее 7,8 ммоль/л, что требует дальнейшего изучения [36].

Опубликованы данные, свидетельствующие, что гипергликемия приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, повышенной агрегации тромбоцитов с формированием тромбозов [39, 40]. К неблагоприятным эффектам стойкой СГ также относятся: угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов и снижение функции иммунных клеток, повышение риска инфекционных осложнений и сепсиса, медленное заживление операционной раны [32, 41]. При повышении уровня гипергликемии более 10–12 ммоль/л возрастает риск развития осмотического диуреза и гиповолемии [42].

Дальнейшее изучение обусловленных хирургическим стрессом метаболических изменений выявило, что СГ после операции развивается не только за счет действия стрессовых гормонов, интраоперационного введения глюкокортикостероидов, анестетиков, но и за счет снижения утилизации глюкозы периферическими тканями в результате развития ИР [43].

ИР после хирургической операции наиболее выражена в первый послеоперационный день и сохраняется в течение нескольких недель после вмешательства [44, 45]. Thorell A. и соавт. в 1994 г. провели исследование, в котором при измерении ИР путем ГИЭК у пациентов после плановых холецистэктомии и пахового грыжесечения отмечено, что при стандартном ведении пациента, включая период голодания более 8–12 ч, после операции чувствительность к инсулину снижается на 54%, ИР в скелетной мускулатуре развивается максимально в первые послеоперационные сутки и сохраняется до 3 недель после операции [44].

Sato H. и соавт. в 2012 г. с использованием клэмп-метода у 273 кардиохирургических больных впервые выявили, что развитие послеоперационной ИР напрямую связано с риском развития послеоперационных осложнений. Снижение чувствительности к инсулину на 25% значительно увеличивало риск развития послеоперационных осложнений (OR 1,97 (1,27–3,06); $p=0,003$), нагноения послеоперационной раны (OR 2,23 (1,30–3,85); $p=0,004$), системной инфекции (OR 4,98 (1,48–16,8); $p=0,010$) и летального исхода (OR 2,33 (0,94–5,78); $p=0,067$). Кроме того, пациентам с уровнем $HbA_{1c}>6,5\%$ при сравнении с пациентами с нормальным уровнем HbA_{1c} потребовались больший объем гемотрансфузий ($p=0,046$), более длительное пребывание в ОРИТ ($p=0,03$) и в стационаре ($p<0,001$) [9].

Прогнозирование развития ИР и СГ

Оценка уровня HbA_{1c} широко используется для оценки контроля уровня гликемии у пациентов с СД, при этом его определение у пациентов хирургического профиля перед вмешательством не является рутинным [15, 46].

Gianchandani R. и соавт. определили HbA_{1c} как независимый фактор риска гипергликемии в послеоперационном периоде у пациентов кардиохирургического профиля ($p=0,02$) [47]. Исследование Sato H. и соавт. продемонстрировало значимую корреляцию между сте-

Таблица 2

Факторы развития инсулинорезистентности и стрессовой гипергликемии в послеоперационном периоде

Дооперационные	Тяжесть заболевания Исходная инсулинорезистентность (СД, онкология, ожирение) Уровень HbA _{1c} >6,5% Предоперационное голодание (<i>nil per os</i> 8–12 ч)
Интраоперационные	Травматичность операции (открытая операция vs лапаро/торакоскопическая) Характер обезболивания (общая vs эпидуральная анестезия) Область оперативного вмешательства (грудная клетка, брюшная полость) Состав инфузионной терапии (глюкозосодержащие растворы) Глюкокортикостероиды Анестетики (пропофол, дексмететомидин и др.)
Послеоперационные	Длительная иммобилизация Характер послеоперационного питания (парентеральное, энтеральное) Адекватность обезболивания

Примечания: HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; СД – сахарный диабет

пению контроля гликемии по уровню HbA_{1c} и чувствительностью к инсулину во время операции (OR=0,527, p<0,001). В исследовании в 2009 г. Gustafsson U.O. и соавт. отметили, что в колоректальной хирургии у пациентов при повышении дооперационного уровня HbA_{1c} выше 6,5% отмечен более высокий уровень С-реактивного белка (137 vs 101 мг/л; p=0,008) и послеоперационных осложнений (OR 2,9 (1,1–7,9)) [35].

Профилактика и коррекция послеоперационной ИР

На развитие ИР после хирургического вмешательства влияет большое количество факторов (табл. 2).

Открытые операции на органах грудной клетки и брюшной полости сопровождаются более выраженной и длительной гипергликемией и ИР при сравнении с вмешательствами меньшей травматичности [49, 50].

Использование эпидуральной (ЭДА) или регионарной анестезии связано с меньшим уровнем ИР при сравнении с вмешательствами под общей анестезией [51, 52].

Дексмететомидин ($\alpha 2$ -агонист), применяемый при сбалансированной анестезии как гипнотик, анксиолитик, анестетик, обладает симпатолитической и анальгетической активностью, потенцирует действия других компонентов анестезии, снижает выраженность нейроэндокринного ответа на операцию в виде уменьшения концентрации норадреналина в крови. Применение дексмететомидина продемонстрировало лучший контроль гликемии в послеоперационном периоде при сравнении с анестезией на основе фентанила и рекомендуется для использования у пациентов с СД и нарушением толерантности к глюкозе [53, 54]. В исследовании Gupta K. и соавт. внутривенное применение дексмететомидина в дозе 1 мкг/кг во время премедикации в сравнении с фентанилом в дозе 2 мкг/кг способствовало снижению выраженности СГ во время плановой холецистэктомии, что, по мнению авторов, обусловлено снижением нейроэндокринного ответа при проведении ларингоскопии и лапароскопии [53].

Jung S.M. и соавт. в 2105 г. отметили значимое снижение частоты и уровня послеоперационной гипергликемии (p=0,002) у пациентов в торакальной хирургии при проведении тотальной внутривенной анестезии с применением пропофола и ремифентанила для достижения большей глубины анестезии по данным мониторинга центральной нервной системы (BIS 60±5 vs 40±5, p=0,002), что, по мнению авторов, вызвано меньшим выбросом норадреналина и лучшей коррекцией операционного стресса [54].

Использование низкоконцентрированных растворов глюкозы (1–1,25%) для проведения инфузионной терапии во время оперативных вмешательств в отоларингологии челюстно-лицевой хирургии сопровождалось более низким уровнем СГ, ИР и катаболизма белка [55, 56].

Сокращение длительности предоперационного голодания и применение растворов глюкозы для «метаболической» подготовки приводило к снижению уровня послеоперационной ИР и СГ [57, 58]. Ljungqvist O. и соавт. продемонстрировали, что введение растворов глюкозы накануне операции при сравнении со «стандартным» голоданием способствовало снижению послеоперационной ИР как за счет снижения уровня циркулирующих стрессовых гормонов, так и за счет меньшего влияния на GLUT-4 в мышцах [59].

Smith M.D. и соавт. в Кохрейновском обзоре в 2014 г. подтвердили положительное влияние преднагрузки углеводами при проведении обширных хирургических вмешательств. Согласно их данным, введение высокоуглеводного напитка за 2 ч до индукции анестезии способствовало снижению уровня послеоперационной ИР и сопровождалось сокращением длительности госпитализации при обширных оперативных вмешательствах на 1,66 дня при сравнении с плацебо и «стандартным» голоданием [60].

По литературным данным, снижение послеоперационной ИР возможно за счет:

- 1) использования эпидуральной анестезии/аналгезии на грудном уровне [50];
- 2) применения мультимодальной анальгезии [52];
- 3) снижения травматичности операции за счет использования мини-инвазивных методик [48, 49, 61];

- 4) использования «метаболической» подготовки углеводными растворами перорально или внутривенно перед операций [58];
- 5) сокращения периода до- и послеоперационного голодания с «ранним» энтеральным питанием [59].

Таким образом, выявление пациентов группы риска, коррекция дооперационной гипергликемии и применение методов, снижающих риск развития ИР в послеоперационном периоде, могут уменьшить уровень СГ и снизить вероятность обусловленных ею осложнений.

Заключение

Феномен ИР в послеоперационном периоде привлекает все большее число исследователей. В настоящее время ИР после операции рассматривается как один из основных интегральных показателей выраженности хирургического стресса. Исследование углеводного обмена на дооперационном этапе, в частности определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), позволяет выявить пациентов высокого риска и использовать различные способы профилактики ИР, что в результате снижает проявления СГ. Основными факторами, влияющими на степень развития послеоперационной ИР, считаются длительность и травматичность оперативного вмешательства, длительность предоперационного голодания и ограничение питания в послеоперационном периоде, неадекватное послеоперационное обезболивание и длительная иммобилизация. Оптимизация периоперационного пациента с коррекцией факторов риска развития ИР может способствовать снижению числа послеоперационных осложнений, более быстрому восстановлению пациента после операции и сокращению длительности госпитализации.

перационной ИР, считаются длительность и травматичность оперативного вмешательства, длительность предоперационного голодания и ограничение питания в послеоперационном периоде, неадекватное послеоперационное обезболивание и длительная иммобилизация. Оптимизация периоперационного пациента с коррекцией факторов риска развития ИР может способствовать снижению числа послеоперационных осложнений, более быстрому восстановлению пациента после операции и сокращению длительности госпитализации.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Шестаков А.Л. — концепция и дизайн исследования, рецензирование, критический пересмотр и оформление окончательного варианта статьи; Никола В.В. — концепция исследования, рецензирование, критический пересмотр и оформление окончательного варианта статьи; Тарасова И.А. — сбор и обработка материала, написание текста

Список литературы

References

1. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. // *Consilium medicum*. – 2002. – №10. – С.523-527. [Shestakova MV, Breskina OY. Insulin resistance: pathophysiology, clinical manifestations, treatment approaches. *Consilium medicum*. 2002;(10):523-7. (In Russ)]
2. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2011. – Т. 14. – №1. – С. 35-45. [Mayorov AY. Insulin resistance in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):35-45. (In Russ)] doi: 10.14341/2072-0351-6248
3. Himmsworth H, Kerr R. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clinical Science*. 1939;4:119-152.
4. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, et al. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest*. 1981;67(2):563-568. doi: 10.1172/JCI110067
5. Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, et al. Mechanisms of Insulin Resistance Following Injury. *Ann Surg*. 1982;196(4):420-435. doi: 10.1097/0000658-198210000-00005
6. Carter EA. Insulin Resistance in Burns and Trauma. *Nutrition Reviews*. 2009;56(1):S170-S176. doi: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01636.x
7. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 1989;64(14):885-888. doi: 10.1016/0002-9149(89)90836-9
8. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978-982. doi: 10.1210/jcem.87.3.8341
9. Sato H, Carvalho G, Sato T, et al. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4338-4344. doi: 10.1210/jc.2010-0135
10. Kadoi Y. Blood glucose control in the perioperative period. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(5):574-595.
11. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(1):175-201. doi: 10.1016/j.ecl.2012.01.001
12. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180(8):821-827. doi: 10.1503/cmaj.090206
13. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-1297. doi: 10.1056/NEJMoa0810625
14. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р., и др. Методы количественной оценки инсулинорезистентности // *Ожирение и метаболизм*. – 2009. – Т. 6. – №2. – С. 19-23. [Mayorov AY, Urbanova KA, Galstyan GR, Mayorov AY, Urbanova KA, Galstyan GR. Methods for quantitative assessment of insulin resistance. *Obesity and metabolism*. 2009;6(2):19-23. (In Russ)] doi: 10.14341/2071-8713-5313
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – №15 – С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(15):1-112.] doi: 10.14341/DM2015151-112
16. Feldman LS, Delaney CP, Ljungqvist O, Carli F. Society Manual of Enhanced Recovery Programs for Gastrointestinal Surgery: Springer; 2015. doi: 10.1007/978-3-319-20364-5
17. Baban B, Thorell A, Nygren J, et al. Determination of insulin resistance in surgery: the choice of method is crucial. *Clin Nutr*. 2015;34(1):123-128. doi: 10.1016/j.clnu.2014.02.002
18. Клыпа Т.В., Орехова М.С., Забросова Л.И. Гипергликемия критических состояний // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – №1. – С. 33-41. [Клыпа Т.В., Орехова М.С., Забросова Л.И. Hyperglycaemia in critically ill patients. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):33-41. (In Russ)] doi: 10.14341/DM2015133-41
19. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма // *Проблемы Эндокринологии*. – 2012. – Т. 58. – №3. – С. 31-34. [Gordiunina SV. Insulin resistance in regulation of metabolism. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(3):31-34. (In Russ)] doi: 10.14341/probl201258331-34
20. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery*. 2000;128(5):757-760. doi: 10.1067/msy.2000.107166
21. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S508-S518. doi: 10.1097/01.CCM.0000278047.06965.20
22. Tsao TS, Burcelin R, Katz EB, et al. Enhanced Insulin Action Due to Targeted GLUT4 Overexpression Exclusively in Muscle. *Diabetes*. 1996;45(1):28-36. doi: 10.2337/diab.45.1.28
23. Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, et al. Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. *American Journal of Physiology – Endocrinology And Metabolism*. 1999;276(4):E754-E761.
24. Makino T, Noguchi Y, Yoshikawa T, et al. Circulating interleukin 6 concentrations and insulin resistance in patients with cancer. *Br J Surg*. 1998;85(12):1658-1662. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00938.x

25. Yu W-K. Influence of acute hyperglycemia in human sepsis on inflammatory cytokine and counterregulatory hormone concentrations. *World J Gastroenterol*. 2003;9(8):1824. doi: 10.3748/wjg.v9.i8.1824
26. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(11):4854-4858. doi: 10.1073/pnas.91.11.4854
27. Аметов А.С., Богданова Л.Н. Гипергликемия и глюкозотоксичность – ключевые факторы прогрессирования сахарного диабета 2-го типа. // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18. – №23. – С.1416-1418 [Ametov AS, Bogdanova LN. Hyperglycemia and glucotoxicity-key factors in the progression of diabetes of the 2nd type. *Russian medical journal*. 2010;18(23):1416-1418 (In Russ)]
28. Sivan E, Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2003;3(4):319-322. doi: 10.1007/s11892-003-0024-y
29. Kolka CM, Richey JM, Castro AV, et al. Lipid-induced insulin resistance does not impair insulin access to skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;308(11):E1001-1009. doi: 10.1152/ajpendo.00015.2015
30. McCowen KC, Malhotra A, Bistrrian BR. Stress-Induced Hyperglycemia. *Critical Care Clinics*. 2001;17(1):107-124. doi: 10.1016/s0749-0704(05)70154-8
31. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15(4):353-369. doi: 10.4158/EP09102.RA
32. Jackson RS, Amdur RL, White JC, Macsata RA. Hyperglycemia is associated with increased risk of morbidity and mortality after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg*. 2012;214(1):68-80. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.09.016
33. Schlüssel AT, Holt DB, Crawley EA, et al. Effects of hyperglycemia and continuous intravenous insulin on outcomes of surgical patients. *J Surg Res*. 2012;176(1):202-209. doi: 10.1016/j.jss.2011.07.004
34. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-1687. doi: 10.1001/jama.295.14.1681
35. Gustafsson UO, Thorell A, Soop M, et al. Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery. *Br J Surg*. 2009;96(11):1358-1364. doi: 10.1002/bjs.6724
36. Duncan AE, Abd-Elsayed A, Maheshwari A, et al. Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2010;112(4):860-871. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d3d4b4
37. Mohan S, Kaoutzanis C, Welch KB, et al. Postoperative hyperglycemia and adverse outcomes in patients undergoing colorectal surgery: results from the Michigan surgical quality collaborative database. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(11):1515-1523. doi: 10.1007/s00384-015-2322-7
38. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1665-1672. doi: 10.2337/dc15-0303
39. Hermanides J, Cohn DM, Devries JH, et al. Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):945-949. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03442.x
40. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1663-1669. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x
41. Malmstedt J, Wahlberg E, Jorreskog G, Swedenborg J. Influence of perioperative blood glucose levels on outcome after infrainguinal bypass surgery in patients with diabetes. *Br J Surg*. 2006;93(11):1360-1367. doi: 10.1002/bjs.5466
42. Van den Bergh G, Schetz M, Vlasselaers D, et al. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3163-3170. doi: 10.1210/jc.2009-0663
43. Palermo NE, Gianchandani RY, McDonnell ME, Alexanian SM. Stress Hyperglycemia During Surgery and Anesthesia: Pathogenesis and Clinical Implications. *Curr Diab Rep*. 2016;16(3):33. doi: 10.1007/s11892-016-0721-y
44. Thorell A, Efcendis S, Gutniak M, et al. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg*. 1994;81(1):59-63. doi: 10.1002/bjs.1800810120
45. Thorell A, Lofenius A, Andersson B, Ljungqvist O. Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. *Clin Nutr*. 1996;15(2):75-79. doi: 10.1016/s0261-5614(96)80023-9
46. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1976;295(8):417-420. doi: 10.1056/NEJM197608192950804
47. Gianchandani RY, Saberi S, Patil P, et al. Prevalence and Determinants of Glycemic Abnormalities in Cardiac Surgery Patients without a History of Diabetes: A Prospective Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:125. doi: 10.3389/fendo.2015.00125
48. Clarke RSJ. The Hyperglycaemic Response to Different Types of Surgery and Anaesthesia. *BJA: Br J Anaesth*. 1970;42(1):45-53. doi: 10.1093/bja/42.1.45
49. Thorell A, Nygren J, Essen P, et al. The metabolic response to cholecystectomy: insulin resistance after open compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg*. 1996;162(3):187-191.
50. Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg*. 1988;75(6):557-562. doi: 10.1002/bjs.1800750618
51. Donatelli F, Vavassori A, Bonfanti S, et al. Epidural anesthesia and analgesia decrease the postoperative incidence of insulin resistance in preoperative insulin-resistant subjects only. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1587-1593, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000261506.48816.5c
52. Gupta K, Maggo A, Jain M, et al. Blood glucose estimation as an indirect assessment of modulation of neuroendocrine stress response by dexmedetomidine versus fentanyl premedication during laparoscopic cholecystectomy: A clinical study. *Anesth Essays Res*. 2013;7(1):34-38. doi: 10.4103/0259-1162.113985
53. Naguib AN, Tobias JD, Hall MW, et al. The role of different anesthetic techniques in altering the stress response during cardiac surgery in children: a prospective, double-blinded, and randomized study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(5):481-490. doi: 10.1097/PCC.0b013e31828a742c
54. Jung SM, Cho CK. The effects of deep and light propofol anesthesia on stress response in patients undergoing open lung surgery: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(3):224-231. doi: 10.4097/kjae.2015.68.3.224
55. Yamasaki K, Inagaki Y, Mochida S, et al. Effect of intraoperative acetated Ringer's solution with 1% glucose on glucose and protein metabolism. *J Anesth*. 2010;24(3):426-431. doi: 10.1007/s00540-010-0926-1
56. Yamamoto T, Yoshida M, Watanabe S, Kawahara H. Effects of intraoperative administration of carbohydrates during long-duration oral and maxillofacial surgery on the metabolism of carbohydrates, proteins, and lipids. *Oral Maxillofac Surg*. 2015;19(4):417-421. doi: 10.1007/s10006-015-0517-2
57. Thorell A, Alston-Smith J, Ljungqvist O. The effect of preoperative carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glycogen, and glucoregulatory enzymes during abdominal surgery. *Nutrition*. 1996;12(10):v-695. doi: 10.1016/s0899-9007(96)00167-0
58. Ljungqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009;23(4):401-409. doi: 10.1016/j.bpa.2009.08.004
59. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc*. 2002;61(3):329-336. doi: 10.1079/PNS2002168
60. Smith MD, McCall J, Plank L, et al. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):CD009161. doi: 10.1002/14651858.CD009161.pub2

Информация об авторах [Authors Info]

Тарасова Ирина Александровна, аспирант [Irina A. Tarasova, MD, PhD student]; адрес: 119991, Россия, г. Москва, Абрикосовский переулок, д. 2 [address: 2, Abricosovsky pereulok, Moscow, 119991 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9344-7351>; раб. тел.: 8-499-248-13-91; e-mail: mchsurgery1@mail.ru.

Шестаков Алексей Леонидович, д.м.н. [Alexey L. Shestakov, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 5301-8018; e-mail: 21161@mail.ru. Никода Владимир Владимирович, д.м.н. [Vladimir V. Nikoda, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9605-254x>; eLibrary SPIN: 6176-3911; e-mail: nikoda2004@mail.ru.

Цитировать:

Тарасова И.А., Шестаков А.Л., Никода В.В. Инсулинорезистентность после хирургических вмешательств (обзор литературы) // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №2. – С. 119-125. doi: 10.14341/7637

To cite this article:

Tarasova IA, Shestakov AL, Nikoda VV. Post-operative insulin resistance. *Diabetes mellitus*. 2017;20(2):119-125. doi: 10.14341/7637