

УНИВЕРЗИТЕТ „ СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ”- СКОПЈЕ



МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ, КЛИНИКА ЗА АНЕСТЕЗИЈА, РЕАНИМАЦИЈА И ИНТЕНЗИВНО  
ЛЕКУВАЊЕ

---

**Д-р Марија Јовановски Срцева, М-р,с-ци**

**ВАРИЈАЦИИ НА ИНСУЛИНЕМИЈА И ГЛИКЕМИЈА КАЈ ХИРУРШКИ БОЛНИ КОИ  
ПРЕДОПЕРАТИВНО ПРИМААТ ИНФУЗИЈА СО АМИНО КИСЕЛИНИ**

**ДОКТОРСКА ДЕСЕРТАЦИЈА**

**Ментор: Проф.д-р Зорка Николова Тодорова**

**Скопје, 2016**

***На оние жени кои ме научија многу за животот,***

*На мојата МАЈКА и ја посветувам оваа десертацијата како благодарам за сите животни лекции, за сета поддршка и љубов која ретко кој човек ја добил. Никогаш во животот не сум била ускратена од ништо –имајќи те тебе секогаш сум имала и ќе  
имам се.*

*На мојата БАБА (мојата светла точка) - од тебе научив како човек и во најголемите животни болки, кога изгубил многу, може да е храбар и да стои цврсто на нозе. Се надевам дека твојата мудрост и понатаму во животот ќе ми го покажува вистинскиот пат.*

*На моите ПРИНЦЗИ (Андреа и Лара) - од вас научив какво е чувството да бидеш кралица.*

**“ There is only one thing changed since you are not here- EVERYTHING”**

*ЕВЧЕ, знам дека денес ќе беше до мене само да рајот небеше толку далеку.*

## **БЛАГОДАРНОСТ**

*Во изработката на оваа дисертација наидов на прекрасни луѓе кои неизмерно многу ми помогнаа и скромно би сакала да ја изразам мојата благодарност.*

*Оваа дисертација не би постоела во колку не наидов на соработка од пациентите. Токму на нив од сето срце им благодарам.*

*Посебна искрена благодарност упатувам кон мојот ментор Проф. д-р Зорка Николова Тодорова, која беше трпелива и прагматична и која низ целиот процес ме водеше со огромно внимание и несебична помош.*

*Сугестиите на Проф.д-р. М. Шољакова како и поддршката од Проф.д-р. М. Шошолчева ми помогнаа во одбирање на вистинските патишта и насоки. Стручните совети и предлози од Проф.д-р. Т.Миленковиќ, Проф.д-р. А.Чапароски како и отворената соработка со Проф.д-р.О.Нојков и Проф.д-р.Л.Гудева допринесоа оваа дисертација да го добие овој облик.*

*Несебичното однесување, помошта и добрата соработка во секој домен на изработката на дисертацијата од страна на Проф. д-р. З.Спировски заслужува огромно благодарам. Благодарност од се срце и до Проф.д-р Н..Јанкуловски Проф.д-р.Г.Кондов, Доц.д-р.Б. Кузмановска и прим.д-р.Т.Спировска за беспрекорната соработка, поддршка, и мотивација.*

*На мед.сестр. Ѓургица Блажевска и должам неизмерно благодарам за сите трчања, ангажмани и помош околу секоја една епрувета.*

*Огромна благодарност до д-р.А. Кокарева и посебна благодарност до мед.сестр. М.Стојановска, мед.сестр. В. Боневска, мед.сестр. Ј.Казанџиска кои со своето залагање допринесоа кон поточно и побрзо собирање на податоците.Чест ми што го делам секојдневието со сите вас.*

*Благодарам на целокупната екипа на Клиниката за торакална хирургија, како на персоналот во операционите сали така и на одделот.*

*На целиот персонал од Соба за будење им благодарам што се толку прекрасни и лесни за соработка.  
Дани ти благодарам за секоја точка, запирка и апостроф.*

*На крај но не најмалку*

*БЛАГОДАМ на мојот сопуг за трпеливоста, неумерната поддршка за секоја моја одлука и љубовта.*

**ДОКТОРСКА ДЕСЕРТАЦИЈА**

## СОДРЖИНА

### СПИСОК НА КРАТЕНКИ

#### ВОВЕД

<b>1. ОПЕРАТИВНА ТРАУМА, ИНСУЛИН И АНТИ-ИНУЛОГЕНИ ХОРМОНИ .....</b>	<b>13</b>
1.1. Инсулин	
1.2. Катехоламини	
1.3. Хормон на раст	
1.4. Кортизол	
1.5. Глукагон	
<b>2. ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈА ОД АНЕСТЕЗИЛОШКИ АСПЕКТ.....</b>	<b>17</b>
2.1. Страв и анксиозност	
2.2. Предоперативно гладување	
2.3. Болка, анестетици и вид на анестезија	
2.4. Хипотермија	
<b>3. НУТРИТИВНА ПОДРШКА .....</b>	<b>23</b>
3.1. Нутритивна подршка со аминокиселини	
<b>4. ПОСЛЕДИЦИ ОД ОТЕЖНАТА ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈА КАЈ ХИРУРШКИ БОЛНИ.....</b>	<b>27</b>
4.1. Хипергликемија и варијации на гликемија	
4.2. Инсулинската резистенција	
4.3. Инсулинска резистенција и инфламаторен одговор	
4.4. Инсулинска резистенција и ризик од заболувања	
4.5. Регулација на хипергликемија кај хируршки пациенти	
<b>II. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....</b>	<b>33</b>
<b>III. ЦЕЛИ.....</b>	<b>34</b>
<b>IV. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА.....</b>	<b>35</b>
<b>V. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....</b>	<b>35</b>
1.1. Критериуми за вклучување во студијата	
1.2. Критериуми за исклучување	
2. Информациона согласност	
3. Испитувани групи	
4. Метод	
4.1. Предоперативна проценка и припрема	
4.2. Предоперативна подготовка	
4.3. Анестезија	
4.4. Клинички параметри	
4.5. Постоперативен протокол	
<b>VI. ИСПИТУВАНИ ПАРАМЕТРИ .....</b>	<b>37</b>

1. Определување на гликометаболниот статус	
1.1. Директни параметри	
1.2. Пресметувани параметри	
2. Определување на нутритивниот, инфламаторниот и хормонскиот статус	
<b>VII. ДИНАМИКА НА МЕРЕЊЕ .....</b>	<b>43</b>
<b>VIII. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....</b>	<b>44</b>
<b>IX. РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>45</b>
1. Демографски карактеристики на испитаниците .....	45
1.1. Приказ на пациентите според возраст	
1.2. Приказ на пациентите според BMI	
2. Приказ на пациентите според клинички параметри .....	48
2.1 Приказ на лабораториските предоперативни вредности во трите групи	
2.2. Приказ на вредностите за HbA1c во трите групи	
2.3. Приказ на пациентите според ASCA класификацијата	
2.4. Приказ на пациентите според страната на изведената мастектомија	
2.5. Приказ на вредностите на предоперативното гладување во трите групи(изразено во часови)	
2.6. Приказ на вкупниот број на KJ(кило-џули) кој го примиле првата група	
2.7. Приказ на вкупниот волумен на течности (предоперативно ) кај трите групи	
3. Гликометаболни параметри .....	55
3.1. Приказ на вредностите за гликемија во групите и меѓу групите	
3.2. Приказ на коефициентот на варијации за гликемија во групите	
3.3. Приказ на регистрирана хипергликемија	
3.4. Приказ на регистрирани корелации на гликемијата	
3.5. Приказ на вредностите за C- пептид во групите и меѓу групите	
3.6. Приказ на вредностите за инсулин во групите	
3.7. Приказ на појава на инсулинемија над >10 uIU/ml	
3.8. Приказ на појава на инсулинемија над >17 uIU/ml во трите групи во сите времиња	
3.9. Приказ на вредностите за односот гликемија /инсулин	
3.10. Приказ на инсулинската резистенција кај сите групи во сите времиња(пресметана според НОМА 2)	
3.11. Приказ на пациентите кои имала инсулинска резистенција во сите групи	
3.12. Приказ на корелации со инсулин	
3.13. Приказ на вредностите на инсулинската сензитивност	

3.14. Приказ на корелации за инсулинска сензитивност и инсулинска резистенција	
3.15. Приказ на корелации на функционалноста на бета клетките	
3.16. Приказ на вредностите за инсулинска резистенција според НОМА1	
4. Приказ на нутритивни и инфламаторни параметри .....	86
4.1. Приказ на ниво на тотални протеини	
4.2. Приказ на ниво на тотални албумини	
4.3. Приказ на ниво на глобулини	
4.4. Приказ на ЦРП	
4.5. Приказ на односот ЦРП/албумин	
4.6. Приказ на нивото на кортизол	
5. Приказ на хемодинамските параметри .....	102
6. Приказ на просечната вредност на кислородна сатурација.....	105
7. Приказ на ВАС скалата.....	106
X..ДИСКУСИЈА .....	109
• Анализа на пациентите според демографските и клинички карактеристики	
• Анализа на гликорегулацијата според ниво на гликемија	
• Анализа на гликорегулацијата според ниво на инсулин	
• Анализа на гликорегулација и гликометаболизам преку инсулинска резистенција и инсулинска сензитивност	
• Анализа на нивото на кортизол	
• Анализа на инфламаторните маркери (ЦРП, албумин и ЦРП/албумин)	
XI. ПРЕПОРАКИ.....	138
XII. ЗАКЛУЧОК .....	139
XII. АБСТРАКТ	
XIV. ПРИЛОЗИ	
XV. БИБЛИОГРАФИЈА	



## СПИСОК НА КРАТЕНКИ

ACE - American College of Endocrinology  
AACE - American Association of clinical endocrinology  
ADA - American Diabetes Assotiation,  
ACTH - Адено кортикотропен хормон  
ACA – American Society of Anesthesiologist  
AVP – Вазопресин  
БМИ – Body mass index  
BAC – Визуелна аналогна скала  
ГРИ – Гликозна рата на инфузија  
GLP – Glucagon Like Peptide  
GLUT4- Глутамински носач  
ДКП- Диастолен Крвен притисок  
ЕИЛ - Единица на интензивно лекување  
ЕМЛА- Ензимска мешавина на локален анестетик  
ИС – Инсулинска сензитивност  
ИР – Инсулинска резистенција  
IGF – Insulin Growth Factor  
IARC – International Agency for Research of Cancer  
ОЕТА – Општа ендо-трахеална анестезија  
NPO – Nothing per Os.  
RBC – Еритроцити  
PLT – Тромбоцити  
ПИ –Плазматско ниво на инсулин  
ПГ - Гликемија  
СЗО – Светска здравствена организација  
СКП – Систолен крвен притисок  
СТН – Соматотропен хормон  
TSH- Тирео-стимулирачки хормон  
ТНФ – Тумор некрозис фактор  
FSH – Фоликуло-стимулирачки хормон  
НВ – Хемоглобин  
НОМА- Homeostasis Model Assesment  
ЦРП – Ц- реактивен протеин  
ЦНС – Централен нервен систем  
WBC - Леукоцити



## I. ВОВЕД

Во ерата на медицина базирана на докази, се реферира дека проблемите со гликорегулација кај хируршките пациенти подеднакво ги засега како пациентите со дијабетес, така и оние што предходно немале дијабетес. Цврсти се доказите дека гликорегулацијата во пероперативниот и постоперативниот период има значајно влијание врз крајниот исход на лекувањето кое се поврзува со зголемен морбидитет и морталитет.

Хируршката траума е следена со низа метаболни пореметувања, а едно од нив е поврзано со искористување на гликозата од страна на организмот. Неретко, доказите тврдат дека во услови на оперативна траума, клетките на панкреасот се нефункционални што ја компромитира нивната способност за лачење на инсулин. Како резултат на тоа се јавува покачено ниво на гликоза во организмот кое често достигнува ниво на хипергликемија. Овој феномен е назначен како "стрес хипергликемија" или "дијабетес на хируршка траума" и директно влијае на способноста на организмот да ја искористува гликозата. Ова само по себе, и дополнето со покаченото ниво на стрес хормоните (кортизол, катехоламини, глукагон), резултира со развој на инсулинска резистенција (клетките од мускулното и масното ткиво кои се вообичаено сензитивни на инсулин да почнат да стануваат несензитивни).

Историски гледано проблемот со гликорегулацијата е обработуван од различни ендокринолошки, метаболни и хормонални аспекти. Најголем број испитувања се изведувани со цел да се изнајде адекватен начин за стабилизирање на нивото на шеќерот во крвта кај пациентите со дијабетес мелитус.

Променета гликоргулација и стрес хипергликемија не се резервирани само за критично болните пациенти и пациентите со дијабетес. Но, кога станува збор за дисрегулација на гликемијата во пероперативниот период кај пациентите кои немаат дијабетес, најголемиот број испитувања се однесуваат на причините кои ја нарушуваат гликорегулацијата.

Хипергликемијата и инсулинската резистенција ја потврдуваат и дел од авторите кои сметаат дека е физиолошки одговор на стресот. Во зависност од материјалот и методот за работа извештаите даваат контрадикторни податоци. Модерната медицина се почесто воведува различни видови на помалку инвазивни оперативни техники и низа анестезиолошки техники и постапки чија цел е да го намалат влијанието на стресот врз физиолошките функции и хомеостатските механизми.

Истовремено се појавуваат истражувања каде се обработува пред-оперативното гладување и исхраната како причина за дисрегулација на гликемијата во пероперативниот период. Резултатите од неколку истражувања сугерираат дека поголемата ингестија на протеини ја стимулира секрецијата на инсулин и влијае на стабилизација на шеќерот во крвта кај пациенти без дијабетес.

Траумата, дисгликемијата и пред-оперативното гладување од друга страна се докажани модулатори на имунолошкиот систем. Оваа модулација е проследена со зголемено ниво на циркулирачки медијатори (цитокини, интерлеукини, тумор некрозис фактор) и протеини на акутна фаза вклучително и ЦРП (Ц-реактивен протеин)

Протеинската исхрана има позитивно влијание врз имунолошките маркери и протеинскиот статус кај тешко болни пациенти што им дава предност на протеините во однос на другите нутритивни во пероперативниот период.

Секако регулацијата на гликемијата во пероперативниот период, како и исходот од истата е комплексен проблем и бара мултимодален пристап. Литературата се согласува дека можеби дел од одговорот на комплексноста на проблемот лежи во нутритивната поткрепа.

## 1. ОПЕРАТИВНА ТРАУМА, ИНСУЛИН И АНТИ-ИНУЛОГЕНИ ХОРМОНИ

Одговорот на хируршкиот стрес неминовно вклучува активирање на хипоталамус – хипофиза хормонската оска и симпатичкиот нервен систем (1, 2, 3). Ова доведува до зголемена нето катаболна активност со променета гликорегулација (3, 4). Како резултат на зголемено лачење на анти-инсулогените хормони се зголемува неогликогенезата, гликогенолизата и гликемијата, а се намалува инсулинската секреција (4, 5) и инсулинското искористување од страна на ткивата (6, 7). Овие метаболни промени секогаш се правопрпорционални со големината на оперативната траума (1, 2, 3, 4).

Табела 1. Промени на нивото на хормоните при оперативна траума

Жлезда	Хормон	Промена во секреција
Хипофиза-Преден резен	АСТН Хормон на раст СТН FSH, LH	Зголемено Зголемено Зголемено/намалено Зголемено/намалено
Хипофиза – Заден резен	AVP	Зголемено
Надбубрег –кортекс	Кортизол Алдостерон	Зголемено Зголемено
Тироидеа	Тироксин	Намалено
Панкреас	Инсулин Глукагон	Намалено Зголемено

### 1.1. Инсулин

Инсулилот е клучен анаболен хормон кој се секретира од бета клетките на панкреасот. Во нормални услови храната, порастот на концентрацијата на шеќер и аминокиселините во крвта се тригер за негово ослободување. Тој има широк спектар на дејства, но основното му е транспорт на гликоза низ клеточната мембрана.

Дополнително, тој ја стимулира гликогенската продукција, ја инхибира липолизата во масното ткиво, ја инхибира хепаталната кетогенеза, го забрзува транспортот на аминокиселини и ја забрзува протеинската синтеза (8,9).

Концентрацијата на инсулинот се намалува после вовед во анестезија (9). Пероперативно постои инсулинска инсуфициентност, поради што не може да се купири хиперметаболниот одговор на траумата (1, 4, 9).

Профилот на инсулинска секреција во пероперативниот, интраоперативниот и непосредниот постоперативен период е променет и таа промена се одвива во две фази. Во првата (иницијална) фаза кај интактен панкреас доаѓа до релативен дефицит на инсулинско лачење (7, 8, 9). Ова е резултат на екстремната сензитивност на бета клетките на панкреасот, на брзите физиолошки промени, нивна дисфункционалност во овие услови (10), како и нивна алфа адренергична инхибиција(11). Во втората фаза, секрецијата на инсулинот се нормализира, но неговото искористување е променето и/или намалено, поради што оваа фаза се нарекува и фаза на физиолошка инсулинска резистенција (6).

Постоперативно, за разлика од пероперативно, во плазмата има зголемено ниво на инсулин (3, 9, 11) најверојатно како реакција на покаченото ниво на гликоза и епинефрин (3), но прашање е колку е тој компетентен да се избори со состојбата (11, 12).

Во ерата на медицина заснована на докази, јасно е дека сите хируршки пациенти пероперативно со релативен или апсолутен инсулински дефицит (13, 14) имаат отежната гликорегулација која носи зголемен ризик од компликации (12-17).

Според тоа, кога се зборува за оперативната траума, а тргнувајќи од фактот дека двете клучни причини за појава на дијабетес тип 2 се недостаток на лачење на инсулин (7, 9) и негово намалено искористување од периферните ткива (8), за опишување на таа состојба оправдано се користи терминот „ дијабетесна траума,, (15, 18).

## **1.2. Катехоламини**

Лачењето на епинефрин, норепинефрин и допамин е зголемено кај различни видови на стрес (19). Видот на анестезија влијае на нивото на катехоламини во плазмата, но помалку одколку типот и големината на операцијата (3, 4,20).

Зголемувањето на нивото на норепинефрин и епинефрин во плазмата не е секогаш паралелно. Додека концентрациите на епинефрин се најголеми во првите 48 часа од стресот, нивото на норепинефрин останува покачено до 10 дена (19) по операција. Зголемената симпатичка активност и зголеменото ниво на катехоламини влијае на кардиовакуларниот систем и висцералните органи, особено на црниот дроб (2).

Катехоламините ја намалуваат секрецијата на инсулинот (20), а ја зголемуваат неговата екскреција преку урина (21) во тек на операција.

Одржувањето на нормогликемија кај хируршките пациенти е отежнато поради присуство на епинефрин (22). Тој е potentен стимулатор на гликонеогенеза, гликогенолиза, стимулатор на мобилизација на гликонеогенетски прекурсори од периферните ткива, како и инхибитор на инсулинска секреција (20, 22).

### **1.3. Хормон на раст**

Нивото на хормонот на раст при траума е покачено (2, 3). Најголемиот број на своите анти-инсулогени влијанија тој ги остварува индиректно, преку мали протеински хормони наречени IGF (Insulin Growth Factor). Тие се создаваат во црниот дроб, мускулите и други ткива како одговор на стимулација.

По мускулно-скелетна траума нивото на хормонот на раст го има пикот веднаш по повреда, а во наредните неколку часа се враќа на нормала (23). Студии кои го испитувале ефектот на егзогено давање на хормон на раст, докажале дека во првите неколку минути од апликација тој има дејство слично на инсулин, но по 3 часа јавува силен анти-инсулоген ефект (24). Маркери на негово присуство во циркулацијата се инсулинска неосетливост поради гликозна нетолеранција и спланхична задршка на гликоза кое резултира со покачена гликемија (2, 24).

### **1.4. Кортизол**

Кортизолската секреција од кората на надбубрег се зголемува прогресивно од почетокот на оперативната траума. Постои силна корелација меѓу големината на оперативната траума и нивото на АСТН и кортизол во плазмата (1, 2). Кортизолот има силен метаболен ефект врз јагленохидратите, мастите и протеините. Предизвикува изразена и пролонгирана инсулинска резистенција блокирајќи го проинсулинот во понатомошното конвертирање (25).

### **1.5. Глукагон**

Вториот хормон кој се создава од панкреас, глукагонот има спротивни функции од инсулинот. По најголем број на операции постои пораст на нивото на глукагон и променет однос инсулин/глукагон (сличен како при гладување). Односот инсулин/глукагон е главна детерминанта за степенот на гликонеогенеза. Доколку тој е намален гликонеогенеза е забрзана (26).

Соматостатинот, панкреатичниот Д- хормон исто така супримираат лачење на инсулин (2, 3).

Оперативната траума продуцира еутиротичен синдром кој се одликува со пад на серумското ниво на  $T_3$ , ниско или нормално ниво на  $T_4$  при нормално ниво на TSH (2). Овие хормони немаат директно влијание на нивото на инсулинот, но во интеракција со катехоламините и кортизол може да дејствуваат синергистички. Интригантен е фактот дека иако постои ниско ниво на  $T_3$  и  $T_4$  кај критично болните пациенти, сè уште постои зголемен метаболизам (21).

Сумирано, промените на хормонскиот профил (табела бр.1) се ретко изолиран феномен. Реперкусиите кои ги даваат врз метаболната мрежа (забрзана неогликогенеза, гликонеогенолиза, намалено искористување на инсулин од страна на ткивата и зголемен инсулински клиренс на ниво на бубрезите) се видливи како перооперативно, така и постоперативно. Поради тоа хипергликемијата е сензитивен маркер за метаболниот одговор на оперативен стрес (27,28).

За жал, ваквата хормонска структура има и посебно влијание врз имунолошкиот – инфламаторен одговор кај хируршките пациенти. Ова е подетално разработено во наредните поглавја.



## 2. ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈА ОД АНЕСТЕЗИЛОШКИ АСПЕКТ

Анестезиолозите во својата секојдневна пракса постојано се среќаваат со последиците од влијанието на болката и оперативната траума врз физиолошките системи и хомеостатските механизми на пациентите. Поради тоа, една од клучните цели на анестезиолошките процедури е да се користат сите расположиви средства и начини за превенција и супресија на очекуваниот стрес.

Фактот дека ендокрините секвени од траумата и нивното влијание врз нивото на инсулинот и гликемијата не се присутни само интраоперативно, туку и пред и постоперативно, ја комплицира целокупната слика. Дополнително, комплексноста на влијанието на анестезиолошките постапки врз хомеостатските механизми се надополнува со сложеноста на гликоурекулацијата и нејзното интереферирање, освен со низа хомеостатски механизми и со гладувањето и видот на нутритиентите.

### 2.1. Страв и анксиозност

Предоперативното стравување и анксиозност кај пациентите закажани за оперативна интервенција води до зголемено катехоламинско лачење, поради што се препознаваат и последиците на нивниот анти-инсулоген ефект(2). Освен акутниот стрес одговор, кај пациенти со хронични заболувања поради хронична активација на неуро ендокрината оска се среќава и супримиран имунолошки одговор (29).

Стандардна постапка во анестезиолошката пракса е премедикацијата со бензодиазепини и мидозолам со цел да се намали стресот. Овие препарати преку имидазолниот прстен поврзан со нивната основна бензодиазепинска структура ја атенуираат кортизолската секрација (30).

### 2.2. Предоперативно гладување

Во нормални физиолошки услови метаболизмот се одвива во две фази: *сита фаза* - дневна, која е под влијание на инсулин и вечерна- *гладна фаза* –глукагонска, во која како нутритиенти се трошат резервите во организмот. Доколку овој циклус на потрошувачка наутро не се стопира со нутритиент, организмот продолжува да функционира како во вечерната гладна фаза (31). Предоперативното гладување е силен фактор со анти-инсулогено влијание (табела бр.2).

Откако за првпат е воведено предоперативно гладување, две години по смртта на млада жена во Единбург поради аспирација на желудочна содржина во 1848 (32), тоа се применува како рутинска постапка за сите хируршките пациенти.

Елективните хируршки операции рутински се извршуваат после период на гладување (постабсорционен период ) подолг од 8 часа.

Кај новородените, бебињата и малите деца времето на предоперативно гладување е прилагодено на пократок период кој варира од 2, 4 до 6 часа. Тоа зависи од видот на млеко, мајчино или друго, вода, сокови и цврста храна. Истовремено во многу студии имаше алармантни наоди за последиците на гладувањето кај децата со појава на хипотермија и хипогликемија (33). Овие појави се поврзуваат со незрелоста и некомпетентноста на терморегулацискиот системи, релативно поголемата телесна површина и малата гликогенска резерва.

Анимални студии покажуваат дека дури и пократок период на гладување е доволен организмот да се префрли од инсулинска во глукагонска фаза со последователно намалување на гликогенските резерви и последователна состојба на стрес (34). Поради ова се променува секрецијата на инсулинот и се намалува биоактивноста на IGF (35).

Доколку со интервенирање со нутритиенти не се направи промена на состојбата од гладна во нахранета, отпочнува брза гликогенолиза и гликонеогенеза, која компромитирајќи го протеинскиот метаболизам го зголемува органскиот стрес и ја потенцира хипергликемијата и инсулинска неосетливост (резистенција) (26, 28, 31, 35, 36).

Табела бр 2. Споредба на ендокриниот и метаболниот одговор при оперативна траума и гладување

	Оперативна траума	гладување
<b>1.Ендокрин одговор</b>		
инсулин	↓	↓
глукагон	↑	↑
<b>2.Метаболен процес</b>		
Разградување на гликоген	↑	↑
Разградување на протеини	↑	↑
Разградување на масти	↑	↑
<b>3.Гликорегулација</b>		
Гликемија	↑	↑
Инсулинска резистенција	↑	↑

Податоците од неколку рандомизирани студии и мета анализи, дека предоперативното конзумирање на гликозни и/или протеински раствори 2 часа пред операција ја подобрува гликорегулацијата и ја намалува инсулинската резистенција (28,36, 37, 38,39,40, 41), ги навело анестезиолошките здруженија во светот полека да ги менуваат ставовите за предоперативното гладување (42, 43).

### **2.3. Болка, анестетици и вид на анестезија**

Гледано од аспект на вид и големината на оперативната траума, операциите на горен абдомен и граден кош се проследени со најсилен хормонален одговор ( 27, 44).

Многу научници, своите интервенциски и опсервациони студии ги посветиле на појавата на отежната гликорегулација при оперативни манипулации фокусирајќи се на модулација на потенцијалните фактори кои доведуваат до овие промени.

Јасно е, дека модулирањето на директната хируршка дразба преку современи помалку инвазивни хируршки техники како лапараскопија (45) и нивно дополнување (46) го намалуваат ризикот, интензитетот и времето на влијание на актерите од оперативната ендокрина траума и ја подобруваат оксигенацијата на ткивата (46).

Анестетиците ретко се директна причина за промена на нивото на инсулин и гликемија. Влијанието врз секрецијата на инсулин е во врска со нивно влијание врз болката (како силен стимулатор на стресот), најчесто реверзибилно и зависно од дозата. Тие се поврзуваат со недоволната моќ за супресија на болката со последователно влијание врз хормоналниот профил и метаболизмот (30).

Од средствата за вовед во анестезија за етоמידатот (карбоксилатен имидазолски препарат) се смета дека ја блокира синтезата на алдостеронот и кортизолот преку реверзибилна инхибиција на ензимот 11-бета-хидроксилаза(6). Болус доза (од 0.3mg) е доволна да ги супримира овие хормони дури до 12 часа, додека при континуирана инфузија и до 24 часа (47).

Литературата изобилува со студии кои го обработувале влијанието на видот на анестезијата врз нивото на стрес хормоните и нивната врска со метаболизмот. Овие студии најчесто го вклучуваат и испитувањето на гликемијата во корелација како со големината (44) и должината на траумата (48), така и со видот на анестезијата (44, 47, 48, 49).

За разлика од ова, литературата е доста сиромашна со студии како онаа на Gottlieb J. (50), во која е испитувана изолираната врска помеѓу видот на анестетици, инсулин и

гликемија исклучувајќи го било кој друг фактор за активација на неуро-ендокриниот систем.

Инхалациските анестетици се немоќни во супресијата на стрес одговорот (1, 2, 3, 6). Ин виво и ин витро студиите докажуваат дека халотанот и севофлуранот имаат инхибиторен ефект на инсулинската секреција (51, 52). Високи дози на опоидни анестетици вршат одредена супресија на лачење на кортизол, катехоламини и хормон на раст (53, 54, 55).

Опоидните анестетици како морфиумот при големи дози (4mg/kg) во кардиохирургијата го инхибираат лачењето на хормонот на раст и кортизол при премин од кардиопулмонален бај-пас. Истиот ефект го имаат и фентанил при дози од 50-100 µg/kg и суфентанил при дози од 20 µg/kg (54).

Резултатот на студијата на Brent J.(55) сугерира дека дозата на фентанил од 15 µg/kg при вовед во анестезија суфициентно го инхибира лачењето на кортизол и ги намалува промените на гликемија при интервенции на долен абдомен. За разлика од тоа, дозата од 50 µg/kg дадена 60 минути по вовед во анестезија не влијае на промената на истите параметри. Ова наведува на заклучок дека доколку веќе е воспоставена хормонална мобилизација како резултат на болката од хируршката интервенција, дури и високи дози на фентанил, не може да ја супримира хормонската активност.

Во тој контекст за третман на болката се воведени техниките на т.н. преемптивна аналгезија (56), како и дополнување на општата анестезија со епидурална аналгезија (49, 57).

Шољакова М. (49) во испитување на метаболизмот на ногата успеала да докаже дека епидурално даден морфиум (3mg) при вовед во анестезија (кај комбинирана епидурална и општа анестезија) доведува до намалена метаболна рата и одржување на вредностите на шеќерот, лактатите и пируватите во крвта близу до предоперативните.

Епидуралната анестезија има одредени можности, сама или во комбинација со опоидните анестетици да влијае на минимизирање на нивото на метаболните промени во организмот (44,47,49), но не влијае на лачењето на инсулинот и глукагонот (26). Спиналната анестезија има слично влијание како и епидуралната анестезија (57).

Освен адренортикалните одговори на оперативната траума, иако во помала мера, епидуралната анестезија која ги зафаќа сегментите од дерматомите Th4-S5 го брише

хипергликемискиот одговор (58). Нивото на гликемија е најстабилно при епидурална анестезија на ниво С6 (58).

## 2.4. Хипотермија

Во физиолошки услови терморегулацијата се одвива слично кај двата пола, но е променета и ослабена кај новородени, доенчиња, постари и критично болни пациенти (33, 59). Системот за терморегулација дозволува промени од 0.2-0.4 степени (Целзиусови) над и под 37 степен во чии рамки е нормално одржувањето на метаболните функции ( 59).

Ткива одговорни за производство на топлина се: мозокот, хепарот и срцето.

Термогенезата е производ на метаболизмот, кој ги користи нутритивните супстрати за продукција на топлина и притоа се трошат гликоза 4kcal/kg, протеини 4kcal/kg и масти 9.3 kcal/kg.

Ненамерната хипотермија (централна т.е јадрена температура под 36 ° C) е честа појава во текот на анестезијата. Фактори кои придонесуваат за нејзина појава се: анестетиците, техниките за анестезија, температурата на инфузиите, изложувањето на телото на ладна средина и дополнително изложување на телесните шуплини на измивање со течности што претставува дололнителен стрес за хируршките пациенти. При вовед во општа анестезија доаѓа до редукција на топлотното производство за 20% и дополнителна инхибиција на нормалниот терморегулаторен одговор во ЦНС (централен нервен систем) (59).

Мониторингот на телесната температура во пероперативниот период е предмет на истражување во многу обсервациски студии. Неурооксијалната анестезија (спинална и епидурална) ја нарушува централната автономна контрола на терморегулацијата (59, 60) и таа е пропорционална со висината и ширината на неуралната блокада. Неурооксијалната анестезија исто така влијае на субјективната перцепција на пациентите за студот (61). Хипотермијата во тек на неурооксијална анестезија се развива од центарот кон периферијата (62).

Разликата помеѓу периферната (на прстот на ногата) и централна (во езофагусот на висина на срцето) телесна температура е во релација со циркулацијата и е карактеристичен маркер за вазоконстрикцијата поради силна стимулација на симпатикусот кај пациенти во хеморагичен шок (63).

Поради функцијата на сите ензимски процеси, кои се вклучени во метаболизмот, како и функцијата на хормоните и посебно важно заради одржување на интрацелуларната

осетливост и активност на инсулиниот (64), одржувањето на телесната температура за време на анестезија е обрска и задача на анестезиолозите и хирурзите.

Умерената хипотермијата ја менува базалната активност на сигналните патишта за активацијата на инсулин (65, 66). Исто така, како реакција на ладно има зголемена симпатико адренална активација (63) и намален ренален губиток на гликоза (66). Ова неретко за последица има хипергликемија.

### 3. НУТРИТИВНА ПОДДРШКА

Дополнителен анестезиолошки аспект со клиничка важност е нутритивниот статус и нутритивната поддршка на хируршките болни. Предоперативниот нутритивен статус е фактор кој игра важна улога во детерминирањето на интензитетот на стрес одговорот.

Во анимални студии е докажано дека лошиот предоперативен нутритивен статус е директно поврзан со зголемено лачење на анти-инсулогени хормони, кортизол, катехоламини и пролонгирана инсулинска резистенција (34).

Нутритивната поддршка се овозможува со давање на било која форма на нутритиент по орален, ентерален или парентерален пат. Нутритивната поддршка игра важна улога при оперативна траума, независно дали се работи за хиперкатаболен период (сепса) или постабсорбционен период (гладување- предоперативно)(43,67,68).

Медицината базирана на докази посочува дека за сите хируршки пациенти исхраната треба да биде со специјални нутритивни супстрати кои содржат макронутритиенти, олигоелементи и имунонутритиенти.

Предоперативното давање на различни нутритиенти во голема мера ја намалува гликемијата и инсулинската резистенција (28,31,36,37,38). Предност на предоперативното давање раствори со нутритиенти наспроти стандардните кристалоидни раствори е во тоа што тие ја забрзуваат инсулинската секреција преку зголемен протеински анаболизам (69). Во исто време тие ја зголемуваат и гликогенска синтеза од мускулите (70,71). Ова претставува силен механизам кој се спротивставува на развојот на инсулинската резистенција.

Давањето на гликоза кај здрави доброволци го стопира процесот на гликонеогенеза во поголема мера отколку кај пациенти во стресни состојби (28). Ова се чини е последица на хормоналните промени од стресната состојба кои го афектираат метаболизмот на мастите и протеините. Поради дефицит на инсулин, не е можна инхибиција на липолизата. Депонираните масти од триглицеридите со липолиза се конвертираат до глицерол и масни киселинини (2). Меѓутоа, докажано е дека способноста за оксидацијата на мастите кај хируршките пациенти при гладување е драстично намалена што најверојатно ги остава протеините како единствен извор на енергија (40) во ваква состојба.

Давањето на шеќери кај хиперкатаболни состојби мора да биде внимателно заради претходно опишаните ендокрини нарушувања. Организмот во оваа состојба има

намалена способност за искористување, како на ендогената, така и на егзогената гликоза.

### **3.1. Нутритивна поддршка со аминокиселини**

Хируршките пациентите се сметаат дека имаат лош нутритивен статус поради документиранот факт дека при траума протеинскиот метаболизам е намален (71,72). Ова е следено со зголемена разградба на протеините, наспроти отежната протеинска синтеза (72, 73).

Протеините и аминокиселините се сметаат за субкомпоненти на нутритивната поддршка. Нивната улога во одржување на хомеостатските механизми на организмот се многу проучувани во последните 50 години. Метаболната перспектива на протеинскиот концепт се базира на фактот дека при недостаток на протеини и енергија (поради гладување) организмот станува хипопротинемичен и подхранет(73).

Обезбедувањето на протеини при траума е од огромно значење. Аминокиселините при стрес кај здрави пациенти се трошат за гликонеогенеза и создавање на протеини на акутната фаза. Адапционите механизми на трошење на протеините од неесенцијалната мускулна маса за сметка на есенцијалната брзо се троши. При катаболизам, за да се обезбедат аминокиселини како енергетски супстрат, доминантно е погодена скелетната мускулатура, но не ретко во акутната фаза се зафатени протеините од некои висцерални органи (72,74). Аминокиселините во овие услови треба да се користат како супстрат за синтеза на протеини, а не како супстрат за енергија.

Базенот на слободни аминокиселини е многу мал и дополнетата состојба со индуцирани стрес хормони, проинфламаторни цитокини, зголемен оксидативен стрес (како баланс на стрес хормоните) доведуваат до забрзана разградба на протеините и нагласена инсулинска резистенција (71,72).

Аминокиселините се особено важен нутритивен, бидејќи се прекурсори за синтезата на нови протеини. Покачената концентрација на аминокиселините: валин, леуцин и изолеуцин ја стимулираат mRNA за зголемување на протеинска синтеза во мускулите. Акутната инфузија од аминокиселини ја зголемува протеинската синтеза во скелетната мускулатура и го намалува деградирањето на протеините на ниво на миотубулите (71). Нутритивна поддршка со аминокиселини го спречува катаболизмот и обезбедува доволна енергија за сите потреби дури и кај пациентите со сепса.



Хумани студии потврдуваат дека аминокиселинските раствори го подобруваат тоталниот протеински статус кај овие пациенти правејќи комплетен протеински пресврт (68, 76). Протеините се и одбрамбена линија од инфекции кај овие пациенти (74). Постоперативно, синтезата на албумини е подобрена кај пациентите кои примаат аминокиселини (68).

Освен како супстрат аминокиселините регулирајќи различни метаболни процеси, функционираат и како нутритивни сигнали. Всушност, евидентно е дека различни ткива кога им се достапни аминокиселини, преку сигнални трансдукциски патишта ги регулираат хормоните, како што се инсулин, глукагон и инсулин-сличниот фактор-1 (77). Ендогената синтеза на IGF-1 (insulin-like growth factor-1) е зависна од нутритивни. Намалување на циркулирачкото ниво на IGF-1 при оперативна траума се смета дека придонесува за намалување на протеинскиот анаболизам (77). Инфузијата со аминокиселини во тек на анестезија го спречува намалувањето на концентрациите на IGF-1 и ја одржува гликозната хомеостаза (18).

Нивото на глутаминот кај хируршки пациенти е независен предиктор на постоперативниот исход. Инфузијата богата со глутамин го стимулира лачењето на инсулинот (78).

Инсулотропниот ефект на различни аминокиселини за првпат е опишан во 1966 год. од Floyd J.C.(79), за подоцна да се потврди и од Pallotta J.A. и соработниците (80). Аминокиселините се независен потенциен стимул за бета клетките на панкреасот дури и кај пациенти со дијабетес тип 2 (70). Ин виво студии на изолирани бета клетки на панкреасот покажаа дека најизразен инсулотропен ефект имаат аминокиселините аргинин, леуцин и фенилаланин (18, 70, 79).

Интраоперативното давање на аминокиселински раствори го подобрува постоперативниот исход во кардиохирургијата, гинекологијата и ортопедијата (64, 78). Ова секако е во врска со позитивното влијание кое го имаат на гликорегулацијата (78, 81, 82). Загубата на азот од бубрегот е помала кај пациенти кои примале аминокиселински раствори во однос на оние кои примале конвенционални течности (76).

Спред цитираните податоци од литературата, ефективноста на аминокиселините секако не е за занемарување. Нивното влијание на многу делови од стрес одговорот ги прави доминантни во однос на другите терапевтски течности. Нивниот инсулотропен ефект ги прави доминантни во однос на гликорегулацијата кај хируршките болни. Најверојатно е време да се излезе од рамките на конвенционалната терапија со течности и да им се отстапи место на енергетско вредните раствори.

Фазите на метаболниот стрес одговор кај хируршките пациенти кој Cutbetrson DP. (5) ги опишал како плима и осека не се затворени компартмани. Тоа значи дека интервенција со нутритивна поддршка во било која од овие фази би го сменила и намалила интензитетот на метаболниот стрес. Сепак ефектите на нутритивната поддршка се најсилни доколку се употребат пред отпочнување на стресот и дополнително нивниот ефект е најдолгорочен.

## 4. ПОСЛЕДИЦИ ОД ОТЕЖНАТА ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈА КАЈ ХИРУРШКИ БОЛНИ

### 4.1. Хипергликемија и варијации на гликемија

Клинички, променетата гликемиска хомеостаза индуцирана од стрес е позната од 1877 година кога Claude Bernard првпат пријавил хипергликемија кај пациенти со акутна хеморагија.

Кај околу 38% од сите хоспитализирани пациенти ќе се појави хипергликемија барем еднаш во тек на хоспитализацијата (83, 84). Од овие пациенти дури 33% нема да имаат анамнеза за дијабетес (84).

Протоколот од Портланд (the Portland Diabetic Project - oregonprovidens.org) кој вклучува 5.534 пациенти, јасно нагласува дека дијабетесот не е вистински ризик фактор за хируршките болни, туку интраоперативните и постоперативните варијации на гликемијата дури и надвор од ЕИЛ (единиците на интензивно лекување) (85) . Сите хируршки пациенти имаат зголемен ризик од варијации на гликемијата и појава на пролонгирана стрес хипергликемија како резултат на релативниот инсулински дефицит и анти-инсулогените хормони (7,8,12,13,15).

Во минатото се сметало дека хипергликемијата е важен дел од стрес одговорот на траума кој има улога во одржување на адекватната исхрана на ткивата. Денес се поголем број докази сугерираат дека хоспитализираните болни кои развиле хипергликемија во било кој дел од периоперативниот период имаат полош клинички исход. Овие пациенти имаат зголемен морбидитет, морталитет и подолг болнички престој (86-89). Поради ова, минималните варијации на гликемиските вредности треба да бидат златен стандард за хируршките болни (90).

Клиничарите и научниците тешко доаѓале до заеднички став во кои граници треба да се одржува гликемијата во пероперативниот период. Ова ги навело American College of Endocrinology ( ACE), American Association of clinical endocrinology (AACE) и American Diabetes Assotiation (ADA) да воведат нови препораки за гликемиските абнормалности во болнички услови. Овие протоколи првенствено се однесуваат на терапиското интервенирање врз гликемиските вредности, кое не би го изложило пациентот на несакани последици од терапијата. Кај сите пациенти се препорачува интраоперативниот таргет на гликемијата да е во границите од 4.4 -5.6 mmol/l (17).

## 4.2. Инсулинската резистенција

Додека пероперативната гликемија е резултат на повеќе предходно наброени фактори, степенот на постоперативна хипергликемија е одраз на инсулинска резистенција (22, 27).

Инсулинската резистенција е присутна кај 41% од хируршките пациенти и без присуство на дијабетес. Кај пациентите со дијабетес, инсулинската резистенција е зависна и во корелација со концентрацијата на инсулинот и гликемијата во плазмата. Намаленото ниво на инсулин е правопрпорционално со инсулинската резистенција (27, 90, 91).

Кај хируршките пациенти промената од анаболизам во катаболизам е дополнителен промотор на инсулинска резистенција. Кај нив хипергликемијата и инсулинската резистенција се маркери на зголемената хепатална гликоза и нејзино намалено искористување (36).

Инсулинската резистенција се развива за време на операцијата. Кај мала оперативна траума перзистира постоперативно најмалку 10 дена додека кај средно голема траума дури 2-3 недели. Таа се развива како последица на дефект во интраклеточниот гликозен метаболизам и гликозниот транспортен систем. Нејзината појава не е зависна од пол, возраст и предоперативното ниво на инсулин во плазмата (27).

Во последнава декада се почесто се изразува и важноста на инсулинската резистенција и хипергликемијата во скратување на постоперативното лекување. Се повеќе клиници во својата секојдневна пракса ги вградуваат протоколите на брзо опоравување на пациентите кои се базираат на низа постапки насочени кон намалување на инсулинската резистенција.

Инсулинската резистенција може да се пресметува преку повеќе методи. Најстандарден тест е хипер инсулинемиска-еугликемиска “clamp” техника. Тоа преставува комплексен стрес тест со хипер оптимални дози на инсулин и гликоза што не го оправдува неговото користење. За разлика од тоа НОМА (Homeostatis model Assesment) е математички модел со кој неинвазивно може да се одреди инсулинската резистенција и функционалниот капацитет на бета клетките преку вредностите на инсулинот и гликемијата во крвта (93).

### **4.3. Инсулинска резистенција и инфламаторен одговор**

Развојот на инсулинската резистенција има негативно влијание врз процесот на заздравување. Во нејзино присуство клетките кои се зависни од инсулинот се преплавени со гликоза и ја менуваат својата нормална функција. Ова директно се поврзува со зголемен инфламаторен одговор, развој на бубрежна слабост и зголемен морталитет (22, 84, 92).

Инфламаторниот одговор е важна алка во патофизиологијата на акутниот стрес одговор. Зголеменото ниво на проинфламаторните цитокини само по себе или во корелација со хипергликемија и инсулинска резистенција преставуваат детерминанта во постоперативниот исход на хируршките пациенти. Биомаркерите како ЦРП, TNF (Tumor Necrosis Factor) и интерлеукини (IL) се независни прогностички фактори, како во исходот, така и во гликорегулацијата.

Студиите кои се занимавале со испитување на нивото на хормоните (глукагон, кортизол и катехоламини) и инфламаторните маркери докажале дека хормонскиот одговор на стрес може да се занемари во однос на проинфламаторниот одговор (92). За разлика од тоа врската на нивото на цитокините и ЦРП може да се користат и како маркери на инсулинската резистенција (93). Како дополнителен прогностички маркер се почесто се обработува односот на ЦРП со албумините. Пациентите кои имаат зголемување на овој однос имаат зголемена инсулинска резистенција и носат ризик од покачен морбидитет и морталитет (93).

Се чини лесно може да се заклучи дека дисрегулацијата на гликемијата, инсулинската резистенција и променетото ниво на инсулин кај хируршките пациенти ја отвораат Пандорината кутија на стрес одговорот. Но, истовремено нивното препознавање и контролирање може да се користи како алатка за намалување и ублажување на дисбалансот на гликемијата и нејзиното искористување.

### **4.4. Инсулинска резистенција и ризик од заболувања**

Променетото ниво на инсулин и инсулинската резистенција во било која варијанта има негативно влијание по здравјето на луѓето. Истражувачите тврдат дека инсулинската резистенција е во тесен однос со голем број на заболувања.

Сé почесто се публикуваат докази кои тврдат дека освен кардиоваскуларните заболувања, кои се поврзуваат со инсулинската резистенција дури и во отсуство на дијабетес, и кај малигните заболувања постои поврзаност т.е. се појавува проблемот на инсулинската резистенција (93). Цврсти докази потврдуваат дека карциномот на

дојка е во врска метаболниот синдром кој како основен постулат ја има инсулинската резистенција.

Од изложеното погоре може лесно да се заклучи дека дополнување на било која примарна болест со хируршки стрес ја комплицира целокупната слика.

#### **4.5.Регулирање на хипергликемија кај хируршки пациенти**

Појавата на дисгликемија кај хируршки болни најчесто се однесува на стрес хипергликемија. Сите хируршки болни имаат зголемен ризик од појава на хипергликемија во било кој дел од оперативниот период како последица на било кој од погоре опишаните фактори или комбинација на повеќето од нив. Од друга страна, јасно е дека минимизирањето на варијациите на гликемијата со различни терапевтски методи влијае на конечниот клинички исход за пациентите (90).

Студијата на Van den Berghe G.(92) која вклучува над 1500 испитаници, јасно детерминира дека контролата на гликемијата има доминантна улога во опоравувањето од хируршкиот стрес и е предиктор на исходот кај сите пациенти.

Историски, во 80-те години од минатиот век перооперативната гликемија не била поле на кое клиничарите и истражувачите обрнувале посебно внимание. Таа станала актуелна дури во 90-те години откако варијациите на гликемијата почнале директно да се поврзуваат со зголемен морбидитет на хируршките болни. Во оваа декада било пробано да се влијае на гликемијата и инсулинот преку егзогено давање на анаболни хормони, хормон на раст, глукагон, кое за последица довело до зголемен морталитет (24, 25, 26).

Од 2000-та година па наваму во светот се повеќе се прават напори да се воведат стандарди за одржување на интраоперативното и постоперативното ниво на гликемијата во тесни граници (91, 92, 94). Ако се знае дека перооперативно постои дефицит на инсулинската секреција, сосема е оправдано егзогено давање на инсулин. За жал, ваквата агресивна контрола на гликемијата носи ризик од хипогликемија со различни клинички последици. Интересно е дека дозата на егзогено администрираниот инсулин е независен предиктор за смрт кај хируршките пациенти (85). Во светот постојат неколку протоколи за контрола на гликемијата со егзоген инсулин (17, 85, 94), но за жал тие сè уште не даваат суфициентни докази за нивна употреба.

Токму овој податок ги навел научниците да размислуваат дека во целиот мозаик за отежната гликорегулација и терапија на хипергликемијата некој дел недостасува или е

пропуштен. Поради фактот дека е пробано да се влијае на секој од клучните играчи во оваа игра, како стресот (модификација на факторите кои доведуваат до стрес), инсулинот и хипергликемијата (егзогено давање на инсулин) и ништо не дало комплетен резултат, сè почесто се дебатира дека можеби стимулирањето на ендогеното лачење на „квалитетен„ инсулин со нутритиенти е делчето кое недостасува.

## II. МОТИВ ЗА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Прегледот на податоците од литературата во кој се опширно истражувани причините за промените на нивото на инсулинот, инсулинската резистенција и дисгликемијата го наметнуваат и прашањето како тие да се намалат и контролираат.

Консултираната литература одвојува четири постапки како може тоа да се постигне:

- епидурална анестезија (висок блок кој ја инхибира катехолеминаската секреција),
- намалување на болката,
- минимално инвазивни хируршки техники, и на крај
- подготовка на пациентите со нутритивни (на различен начин) наместо стандардно предоперативно изгледнети пациенти.

Една од можностите да се влијае врз секрецијата на инсулинот секако е стимулацијата со храна, бидејќи предоперативното гладување е дополнителен стрес за организмот кој придонесува во развојот на инсулинска резистенција.

Хируршките пациенти закажани за елективна операција во нашата институција стандардно подлежат на предоперативно гладување и протокол ништо на уста NPO (Nothing Per Os) од минимум 6-8 часа. Дополнително од различни причини често доаѓа до пролонгирање на овој период, што секако е почеток на стресот на кој се надоврзува оперативниот стрес.

Многу скорешни студии сугерираат дека на предоперативно гладување треба да се гледа критички, бидејќи стимулирањето на анаболизмот директно влијае на постоперативниот исход на хируршките пациент. Актуелноста на проблемот довела до тоа многу анестезиолошки асоцијации и здруженија да ги менуваат ставовите и препораките за предоперативната нутритивна подготовка.

Многу автори го испитувале инсулотропниот ефект на различни режими со терапевски течности во пероперативниот период. Кристалоидите кои се златен стандард за терапија со течности кај хируршките пациенти, за жал немаат инсулотропен ефект или тој е минимален. Така се отвора прашањето дали кристалоидите треба да бидат заменети т.е. надополнети со аминокиселини, кои може да имаат инсулотропен ефект.

Дополнителен мотив за терапијата со аминокиселинските раствори кај хируршките пациенти е што вообичаено таа е резервирана за постоперативниот период како



Protein sparing терапија, а исклучително ретко се дава предоперативно и пероперативно.

Логиката на предоперативното давање нутритивни е предмет на ова истражување, а лежи во фактот дека внесениот нутритив во случајов аминокиселини:

1. ќе стимулира лачење на инсулин (кој контрира на стрес хормоните)
2. ќе ја нормализира гликемијата преку стопирање на процесот на гликогеногенеза и продукцијата на гликоза од хепарот, а
3. за последица ќе има намалена инсулинска резистенција.

### III. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Од консултираната литература и иследувајќи го влијанието на стрес одговорот при хируршка траума врз гликометаболната активност на организмот оваа студија имаше за цел:

- Да се определат и споредат вредностите на гликемија и инсулин кои се јавуваат после давање на два вида терапија со течности (инфузија на аминокиселини и инфузија на Рингер Лактат),
- Да се определат, анализираат и споредат промените на инсулинската сензитивност и инсулинската резистенција кои се јавуваат постоперативно во однос на предоперативните кај пациентите кои предоперативно примиле два различни вида на терапија со течности (аминокиселини или Рингер Лактат).
- Да се определи врската помеѓу предоперативната подготовка со различни терапевтски течности (аминокиселини и Рингер Лактат) и постоперативната појава на хипергликемија (дефинирана како  $\geq 6.1$  mmol/l) во двете групи.

#### Секундарни цели

- Да се определи и анализира какво е однесувањето на инфламаторниот маркер ЦРП и биолошкиот маркер албумин кај пациентите кои предоперативно примиле различни терапевтски течности.
- Да се определи, анализира и спореди нивото на кортизолот кај пациенти со различна предоперативна терапија со течности, (аминокиселини и Рингер Лактат).

## **IV. ДИЗАЈН НА СТУДИЈАТА**

Истражувањето се изведуваше како проспективна рандомизирана лонгитудинална контролирана клиничка студија.

## **V. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД**

### **1. Материјал**

Студијата се изработуваше на Клиниката за трауматологија, ортопедски болести, анестезија, реанимација, интензивно лекување и ургентен центар – Скопје, во соработка со Клиниката за торако-васкуларна хирургија - Скопје. Студијата беше одобрена од Етичката комисија на Медицинскиот факултет – Скопје.

Студијата се изведуваше во период од јануари 2015 година до јануари 2016 година. Во студијата право за учество имаа пациентки закажани за радикална мастектомија во општа ендотрахеална анестезија (ОЕТА). Вклучувањето на пациентите беше според зададените инклузии и ексклузии критериуми.

### **1.1 Критериуми за вклучување во студијата**

Во студијата беа вклучени сите пациенти кои:

- Според АСА (American Society of Anesthesiologists) физиолошкиот скор за предоперативна проценка на здравствената беа 1 и 2,
- Се на возраст од 30-60 години,
- Имаат БМИ (Body Mass Index)  $<30 \text{ m}^2$
- Орално немаат внесено никаков нутритиент во последните 8 часа предоперативно,
- Вредностите на гликемија на гладно се под  $6.1 \text{ mmol/l}$ ,
- Немаат лична и фамилијарна анамнеза за дијабетес или други ендокринолошки заболувања,
- Немаат хепатална дисфункција,
- Имаат предоперативен лабораториски статус во граница на референтни вредности.

## 1.2. Критериуми за не вклучување во студијата:

Во студијата не се вклучија пациентите кои:

- Имаат HbA1c > 6.5 %
- Примаат повремено или редовно примаат терапија со кортикостероиди (во било која форма),
- Пациенти со респираторна, кардиоваскуларна и ренална инсуфициенција,
- Со губиток на телесната тежина повеќе од 7 кг (во последните 2 месеци),
- Предоперативно во последните 24 часа имале изразена физичка активност.

**Од одпочнатата студија дополнително се исклучија сите пациенти кај кои:**

- ✓ Хируршката интервенција беше пролонгирана повеќе од 3 часа,
- ✓ Се јави хемодинамска нестабилност и хипотензија со пад на артерискиот крвен притисок за повеќе од 30% од почетниот, кој не реагираше на волуменски болус дози од плазма експандер ( 200 мл /10 мин),
- ✓ Беа давани катехоламини или кортикостероиди,
- ✓ Пациенти кај кои во било кој дел од лекувањето се јави потреба за давање на гликозни раствори, крв и крвни деривати.

## 2. Информирање и согласност

Според зададените критериуми 80 пациентки ги исполнуваа критериумите за вклучување во студијата. На овие пациентки, детално им беа објаснети постапките за изведување на студијата и им се побара потпишана информирана согласност. Од овие 80 пациентки: 8 одбија да учествуваат во студијата, оставајќи 72 пациентки во понатамошно испитување.

## 3. Испитувани групи

Во нашата клиника нема протокол за определување на предоперативното ниво на HbA1c, заради што кај сите пациентки се побара дополнително определување на истиот. Кај 12 пациентки се јави покачено ниво на HbA1c над 5.7% (што укажува на можност за предијабетес). На овие пациентки им беше објаснето дека ќе бидат третирани според стандардите на клиниката. После овие резултати, пациентките (n=60) кои имаа нормални вредности на HbA1c(<5.7%) беа рандомизирани во една од двете групи по случаен избор со помош на компјутерски софтверски систем во Windows 2007.

- ✓ Група I-(n=30) - пациенти кои 2 часа предоперативно примаа инфузија од аминокиселини.
- ✓ Група II-(n=30) - пациенти кои предоперативно примаа Рингер Лактат (стандарден протокол).

Како посебна контролна група се вклучи и групата на пациентки кои имаа покачено ниво на HbA1c

- ✓ Група III-(n=12) - пациенти со покачено ниво на HbA1c кои беа предоперативно третирани со стандарден протокол (Рингер Лактат).

## 4. МЕТОД

**Анестезиолошкиот протокол беше стандардизиран и се однесува на сите пациенти**

**4.1. Предоперативната проценка** на сите пациенти вклучуваше стандарден клинички преглед: демографски карактеристики (возраст пол, висина, тежина), дијагноза, анамнестички податоци за минати и сегашни заболувања, терапија за истите, определување на вредностите на крвниот притисок и срцевата фреквенција, електрокардиографија во 12 одводи, РТГ на бели дробови и комплет лабораторија.

Секој пациент доби упатство за стандардно предоперативно гладување кое се однесуваше на последните 24 часа пред интервенција. Гладувањето вклучуваше невнесување на цврста храна после 22 часот вечерта пред оперативната интервенција и вода после 00 часот пред интервенција.

**4.2. Предоперативна подготовка на денот на интервенција:** Кај сите пациенти после апликација на ЕМЛА-локален анестетик се постави венска канила од 20 G во v.cubitalis на едната рака. На оваа вена кај групата I се даваа аминокиселини кои течеа на инфузиона пумпа со волумен од 1.2 ml/kg / за 120 минути. Кај групата II и III со ист волумен 1.2ml/kg/ за 120 минути се аплицираше Рингер Лактат. После истекување на течностите, оваа вена се затвораше и истата служеше за вадење на крв во испитуваните времиња.

Аминокиселините кои се аплицираа беа по состав аланин 4.64гр, фенилаланин 0.88гр, леуцин 13.09 гр, пролин 5.73гр, аргинин 10.72 гр,серин2.24гр, лизин 6.88гр, лизин моноацетат 9.71 гр, ацетилцистеин 0.70 гр, триптофан 0.7гр, изолеуцин 10.4гр, треонин 4.4гр, глицин 4.42 гр, хистидин 2.8гр, метионин 1.10гр, валин 10.08гр со вкупна енергетска вредност 1340KJ/1000мл.

Пред вклучување и после истекување на инфузиите пациентите од сите групи пополнија прашалник припремен според Визуелната Аналогна Скала (ВАС), со кој се мереше субјективното чувство на анксиозност, болка, глад, жед, умор и гадење. За секоја од овие варијабли се понуди хоризонтална линија градирана од 1 до 10, при што непостоење на појава се обележува со 0, умерено постоење се обележува со 1, 2, или 3, средно изразено постоење се обележува со 4, 5 или 6 и силно изразено постоење со 9 или 10. (Прашалникот за ВАС е прикажан во Прилог бр.1)

**4.3. Анестезија:** Тотална интравенска анестезиолошка техника се изведуваше кај сите пациенти. После преоксигенација со 100% кислород, воведот во анестезија се оствари со fentanyl (3µg/kg) и propofol (2mg/kg). Ларингоскопијата и интубацијата беа олеснети со rocuronium bromid 0.5mg/kg. Анестезијата се одржуваше со континуирана инфузија на propofol 6mg/kg/h. Пациентите беа вентилирани со контролирана механичка вентилација со вдишна фракцијана мешавина од 50% O<sub>2</sub> и 50% воздух. End-tidal CO<sub>2</sub> се одржуваше меѓу 35- 40 mm Hg.

**4.4. Клинички параметри** кои се следеа во тек на интервенцијата беа: крвен притисок, срцева фреквенца, 3 канално ЕКГ, кислородна периферна сатурација SPO<sub>2</sub>, end tidal фракција на CO<sub>2</sub>, (FiO<sub>2</sub>), (интегрирано - Datex Omeda)  
Сите пациенти во тек на интервенцијата беа покриени со стерилни чаршави и компреси за изолација на оперативното поле и не се загреваа со воздушни прекривки.

**4.5. Постоперативно** сите пациенти примаа стандарден протокол на интравенски електролитни кристалоидни течности во првите 24 часа. Постоперативното обезболување беше стандардизирано кај сите групи пациенти.

## VI. ИСПИТУВАНИ ПАРАМЕТРИ И АНАЛИЗИ

### 1. Определување на гликометаболниот статус (гликемија, инсулин и инсулинска резистенција и инсулинска сензитивност):

#### 1.1. Директни параметри кои се мереа и анализираа :

1. Концентрацијата на инсулин (ПИ),
2. Концентрацијата Ц-пептид ,
3. Концентрацијата на гликемија (ПГ).

Ц- пептидот е дел од проинсулинот кој се наоѓа во секреторните гранули, а се ослободува во крвта во еквимоларни количини на инсулинот. С пептидот е сурогат маркер на функцијата на бета клетките (8, 9, 95).

*Концентрацијата на инсулин се определуваше според луминисцентен ECLIA хемилуминисценција метод (ELIKSIR 2010 Roshe), а референтна вредност се сметаше  $2-17 \mu\text{U.L}^{-1}$ .*

*Концентрацијата на Ц-пептид се определуваше со метод на база ECLIA хемилуминисценција (ELIKSIR 2010 Roshe), за референтна вредност се сметаше  $0.53-2.9 \text{ ng.ml}^{-1}$ .*

*Гликемијата се определуваше преку хексооксигеназен метод (Architect c 4000, Abbot, 2013) со референтни вредности  $3.5-6.1 \text{ mmol/l}$ .*

Неколку студии тврдат дека мерењето на гликемијата дава адекватен одговарачки увид на гликемиската контрола, како и посложените методи како хипергликемиски индекс. Симултаното мерење на вредностите на инсулин, Ц- пептидот и гликемијата треба да ја разјаснат сликата за функцијата на бета клетките на панкреасот (хипергликемијата и инсулинската резистенција)(8).

Определувањето на концентрациите на горенаведените параметри се направи во соработка со Клиниката за ендокринолошки болести и Клиниката за биохемија, Скопје.

## 1.2. Параметри кои се пресметуваа:

- 1.Инсулинска резистенција(ИР),
- 2.Сензитивност за инсулин(ИС).
- 3.Односот гликемија/инсулин (Г/И)

Од добиените параметри се пресметува инсулинската резистенција и инсулинската сензитивност (сензитивната функцијата на  $\beta$  клетките на панкреасот).

Методи на пресметување на инсулинска резистенција и инсулинска сензитивност

Нашето разбирање за инсулинска резистенција е зголемено и проширено во голема мера во последните години. За жал, одредени аспекти за точно определување и валидизирање на методите сè уште е предизвик за голем број истражувачи и клиничари. Во праксата постојат различни методи за детерминирање на инсулинската резистенција, од кои некои се базираат на статично ниво на определување на гликоза и инсулин, додека други се базираат на динамични промени на истите. Конечно секоја од овие методи има своја предност и недостаток, но вистината е дека определувањето на инсулинската резистенција ин vivo е комплексна. Едноставни сурогат индекси се користат како производ од нивото на инсулин и гликемија на гладно или постпрандијално.

"Златен стандард" за пресметка на инсулинска резистенција сè уште се смета хиперинсулинемиска-еугликемиска "clamp" техника. После целовечерно гладување се инфундира инсулин со константна рата од  $50-120\text{mU/m}^2/\text{мин}$  за 180 мин. Константниот инфундиран инсулин се смета дека е новото ниво на инсулин (хиперинсулинемија) во однос на вредностите пред негово инфундирање. Како резултат на овие високи дози на инсулин теоретски потрошувањето на гликозата од мускулното и масното ткиво треба да е зголемено, а продукцијата на гликозата од хепаталното ткиво намалено. Во ваква состојба се анализира нивото на гликемија (на интервал од 5-10 мин), додека 20% декстроза се дава интравенски со различна брзина со цел да се одржи ниво на "clamp" на гликемијата (еугликемија). После извесен број часови на инсулинска инфузија се постигнува константно ниво на инсулин и гликемија кое корелира со ратата на гликозна инфузија (ГРИ). Овој метод се смета дека изнудува многу подолго време за изведување и секако вклучува супраоптимални количини на гликоза и инсулин (95). Од практични причини се почесто користат сурогат методи на математичка пресметка на инсулинската резистенција, како и различни индекси кои се усвојуваат во клиничката пракса.



## НОМА 1 и НОМА 2 метод

Во нашата студија беа користени математичките модели НОМА1 (Homeostatis model Assesment) и компјутерскиот модел НОМА2. Овие два модела преку определените вредности за инсулинот, Ц-пептидот и гликемијата, неинвазивно ги определуваат инсулинската резистенција, каде функционалниот капацитет на бета клетките (Бета) одговара на инсулинската сензитивноста на периферните ткива за инсулин (ИС).

Математичките формули кои се користат за пресметка во НОМА 1 се следниве:

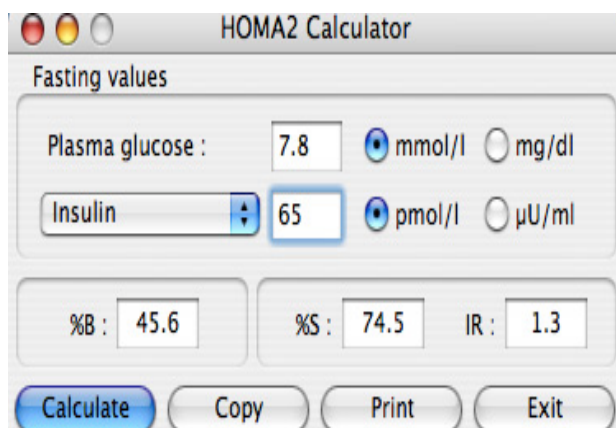
НОМА1-ИР=ПИ x ПГ/22.5; и

НОМА1-Бета=20xPI/ПГ-3.5

каде ПИ е плазматско ниво на инсулин, а ПГ е ниво на гликемија.

Овие формули се базираат на интеракција помеѓу гликозата и нивото на инсулин, хепаталната продукција на гликоза која е зависна од нивото на ослободениот инсулин и неговата способност да ја врзе гликозата од крвта.

Во нашата студија за подобро прикажување на гликометаболниот одговор освен НОМА 1 го користевме и компјутерскиот програм на НОМА 2 моделот. Тоа е усовршен НОМА1 и во своите формули ги зема предвид варијациите на хепаталната и периферната инсулинска резистенција. Во овој модел нуди предност во пресметката на инсулинската резистенција над НОМА1 заради фактот дека во него може паралелно да се определуваат резултатите, како преку нивото на Ц-пептид така и преку нивото на инсулин. Во физиологијата на лачењето на инсулинот, Ц- пептидот е детерминанта на инсулинската сензитивност, додека инсулинот е детерминанта на функционалноста и сензитивноста на бета клетките (15,95). НОМА 2 моделот е достапен на [www.OCDDEM.ox.ac.uk](http://www.OCDDEM.ox.ac.uk).



Слика бр.1

Приказ на вредностите на инсулинска резистенција и инсулинска сензитивност на периферните ткива како и варијациите на хепаталната и периферна инсулинска сензитивност пресметани преку компјутерскиот модел НОМА 2.

Како и да е, и двата модела како и резултатите добиени од сите модели мора внимателно да се коментираат. Вредностите на инсулинската резистенција, инсулинската сензитивност пресметани со НОМА1 и 2 методите, сигнификантно корелираат со физиолошката инсулинска сензитивност (15).

Показател за инсулинска резистенција е секоја вредност над 2,5 U. Функционалноста на сензитивноста на бета клетките и сензитивноста на периферните ткива кај здрави луѓе со нормална телесна тежина, кои немаат заболувања на панкреасот е околу 100%. Во оваа студија иако се пресметуваше функционалноста на бета клетките со НОМА 2, поради специфичноста на нејзино објаснување и дискутирање (кое мора да се обработува логаритамски со дополнителни математички формули) беше изоставено од дополнителни анализи.

Односот на гликемијата и инсулинот е уште еден показател за постоење на инсулинска резистенција. Во колку е со вредност 1 и повисока, укажува на нормално функционирање на повратната спрега инсулинска продукција, инсулинско искористување и регулирање на гликемија. Секоја промена на овој однос и намалување на неговата вредност е најчесто и доказ за појава на инсулинска резистенција (15).

## **2. Определување на гликометаболната параметри во врска со други параметри**

1. Ниво на тотални протеини
2. Ниво на албумини
3. Ниво на ЦРП
4. Ниво на кортизол

За подобро разбирање на гликометаболното однесување на хируршките пациенти и неговото влијание на инфламаторниот, нутритивниот и хормоналниот статус кај сите пациенти се испитуваа: нивото на тотални протеини, албумини, глобулини, ЦРП (Ц-реактивен протеин) и нивото на кортизол.

Од овие параметри се споредуваа односот на ЦРП/албумини како маркер на инфламаториот одговор кој е во врска со инсулинската резистенција (доколку е помал од 0.04 инфламаторниот одговор е минимален).

Тоталните протеини се определуваа по методот Biuret (Architect c4000, Abbot 2013) со референтни вредности (63-83g/l).

Албумините се определуваа со Bromcerosol Green (architect c4000, Abbot 2013) со референтни вредности (35-50 g/l).

Глобулините се определуваа со Immunoturbi diametric (Architect c4000, Abbot 2013) со референтни вредности (27-35g/l).

## **VII. ДИНАМИКА НА МЕРЕЊЕ**

За испитувањата се зема по 5 ml крв за секое мерење од поставена венска канила во кубиталната вена.

Динамиката на земање на примероци беше во три времиња и тоа:

- **T1 - на гладно, на денот на интервенција,**
- **T2 – после истечената инфузија и**
- **T3 - постоперативно, после 24 часа.**

## VIII. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА:

Статистичката анализа е изработена во статистички програми: STATISTICA 7.1; SPSS 17.0; Собраните податоци се обработени со помош на следните статистички методи:

- Базите на податоци се формирани со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи.
- Атрибутивните статистички серии се анализираа со определување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики - Тест на разлики - Difference тест.
- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците (просек и стандардна девијација).
- Статистичката сигнификантност на разликите се анализира со Analysis of Variance – ANOVA. Постои голем избор на така наречени post hoc тестови кои се изведуваат после ANOVA-тестот кога тој дава статистички значајни резултати. Овие тестови се нарекуваат и тестови на повеќекратна споредба. Цел им е да откријат која разлика (помеѓу повеќето варијабли) е заслужна за вкупниот статистички значаен резултат. Во студијата е користен Post hoc Tukey HSD тест.
- Кај нумеричките серии кај кои постои отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата се тестира со Friedman ANOVA тест.
- Корелативните односи се реализираа со помош на Pearson koeficient на korelacija(r).
- Варијацијата на вредностите на варијаблите е определувана со Коефициент на варијација-KV.
- Со Shapiro-Wilk`s тест се испитуваше нормалната распределба на варијаблите.
- За CI (confidence интервал  $\pm 95\%$  CI) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).
- Резултатите се прикажани табеларно и графички.

## IX. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата се вклучени вкупно 72 пациенти поделени во три групи:

Испитувана група I - (n=30) - пациенти кои 2 часа предоперативно примаа инфузија од аминокиселини.

Контролна група II - (n=30) - пациенти кои предоперативно примаа Рингер Лактат

Контролна група III - (n=12) - пациенти (со вредности на HbA1c >5.7%), кои предоперативно примаа Рингер Лактат.

### 1. Демографски карактеристики на испитаниците

Студијата вклучуваше 72 жени на возраст од 30 до 60 години.

#### 1.1. Приказ на пациентите според возраст

Просечната возраст на пациентите во испитуваната група (I) изнесува  $47.7 \pm 8.9$ г, (минимум 30, а максимум 60г), во контролната група – II изнесува  $47.0 \pm 8.6$ г., (минимум 32, а максимум 60г) додека во контролната група – III изнесува  $49.0 \pm 12.5$ г., (минимум 40, а максимум 60г). (таб.и граф. 1)

Табела бр 1 Приказ на просечната возраст на пациентите од трите групи

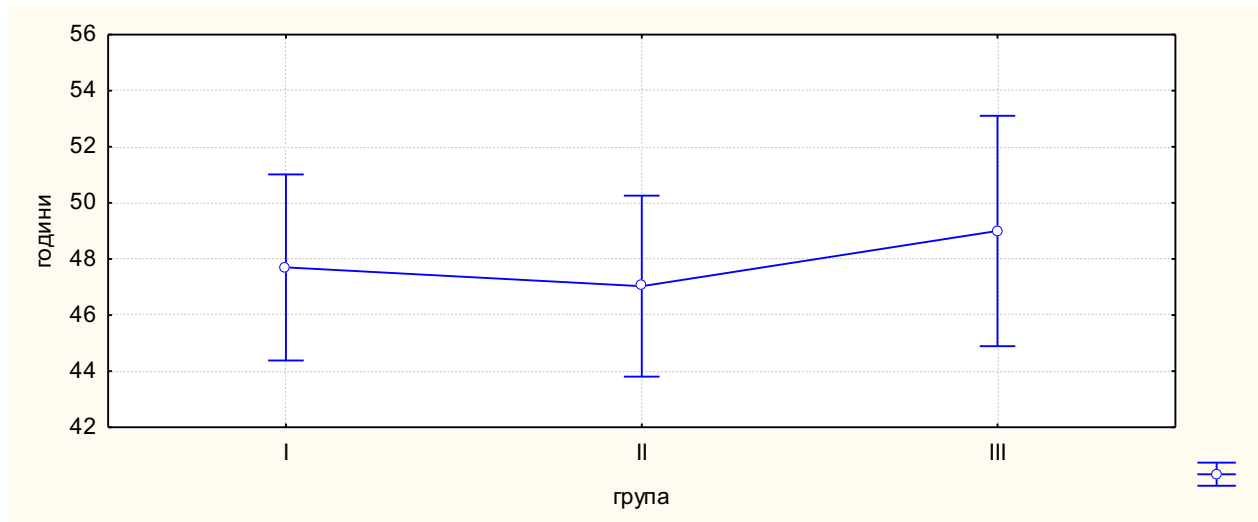
група	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	47.7	30	8.886836	30.0	60.0
II	47.0	30	8.640256	32.0	60.0
III	49.0	12	6.466698	40.0	60.0

Табела бр.2. Приказ на Analysis of Variance тест за возраста

SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
33.3444	2	16.67222	4915.267	69	71.23575	0.234043	0.791953

Според Analysis of Variance тестот, разликата помеѓу просечните вредности на возраста на пациентите, помеѓу трите групи е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  ( $p = 0.791953$ ), станува збор за хомогени групи во однос на возраста. (таб.2)

Графикон бр 1. Приказ на просечната возраст на пациентите



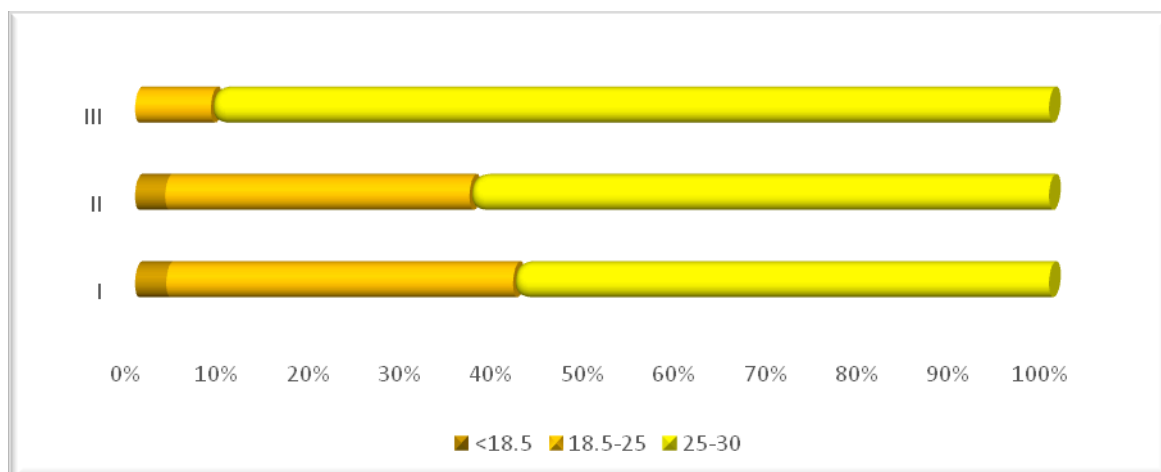
## 1.2. Приказ на пациентите според БМИ во групите

Табела бр.2. Дистрибуција на пациентите според индекс на телесна маса БМИ (m<sup>2</sup>)

ВМИ/ групи	I		II		III	
	број	%	број	%	број	%
<18.5	1	3.3	1	3.3	0	
18,5-25	11	36.7	10	33.3	1	8.3
25-30	18	60	19	63.4	11	91.7
вкупно	30	100.0	30	100.0	12	100.0

Најголем број од пациентите во трите групи според БМИ припаѓаат на групата надхранети и тоа: 60% од пациентите во првата група, 63.4% од пациентите во втората група и 91.7 % од пациентите во третата група.(таб.2 и граф.2).

Графикон бр.2. Графички приказ на пациентите според ВМИ во групите



## 2. Приказ на клинички параметри

### 2.1. Приказ на лабораториските (предоперативни) вредности во трите групи

Предоперативните лабораториски вредности на бројот на еритроцити (RBC), леукоцити (WBC), хемоглобин (Hb), уреа, креатинин и гликемија беа анализирани и споредени кај сите групи. Кај секоја просечна поединечна лабораториска вредност за сите групи не постоеше отстапување од референтните вредности за истата.

Табела бр.4. Дистрибуција на просечните вредности на лабораториските истражувања во трите групи

I група	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев
RBC	30	4.5	3.2	5.6	0.47295
WBC	30	7.4	3.9	12.9	1.96425
Hb	30	12.6	9.8	14.2	1.26347
PLT	30	232.6	102.0	325.0	61.05536
Уреа	30	4.7	2.0	8.0	1.40224
Креатинин	30	63.1	39.0	87.0	10.90753
Гликемија	30	5.2	3.1	6.1	0.59730
II група					
RBC	30	4.3	3.7	5.8	0.51551
WBC	30	7.0	3.9	12.0	2.12894
Hb	30	12.8	10.0	16.0	1.39387
PLT	30	231.1	105.0	340.0	53.78048
Уреа	30	4.6	2.0	7.9	1.45496
Креатинин	30	67.5	49.2	84.0	8.01551
Гликемија	30	5.2	4.1	5.9	0.45139
III група					
RBC	12	4.4	3.9	5.0	0.31728
WBC	12	6.1	3.9	8.1	1.32139
Hb	12	12.6	9.8	14.3	1.28520
PLT	12	247.2	130.0	321.0	58.40163
Уреа	12	4.5	2.0	8.0	1.84842
Креатинин	12	69.7	42.0	84.0	10.68842
Гликемија	12	5.5	4.7	6.6	0.52692



Просечниот број на еритроцити-RBC (4.5, 4.3, и 4.4), леукоцити-WBC (7.4, 7.0, и 6.2) хемоглобин - Hb (12.6, 12.8, и 12.6), тромбоцити- PLT (232.6, 231.1, и 247.2) како и просечната вредност на уреа (4.7, 4.6, и 4.5) и креатинин (63.1, 67.5, и 69.7) (таб и граф.4) во трите групи се во границите на референтните вредности.

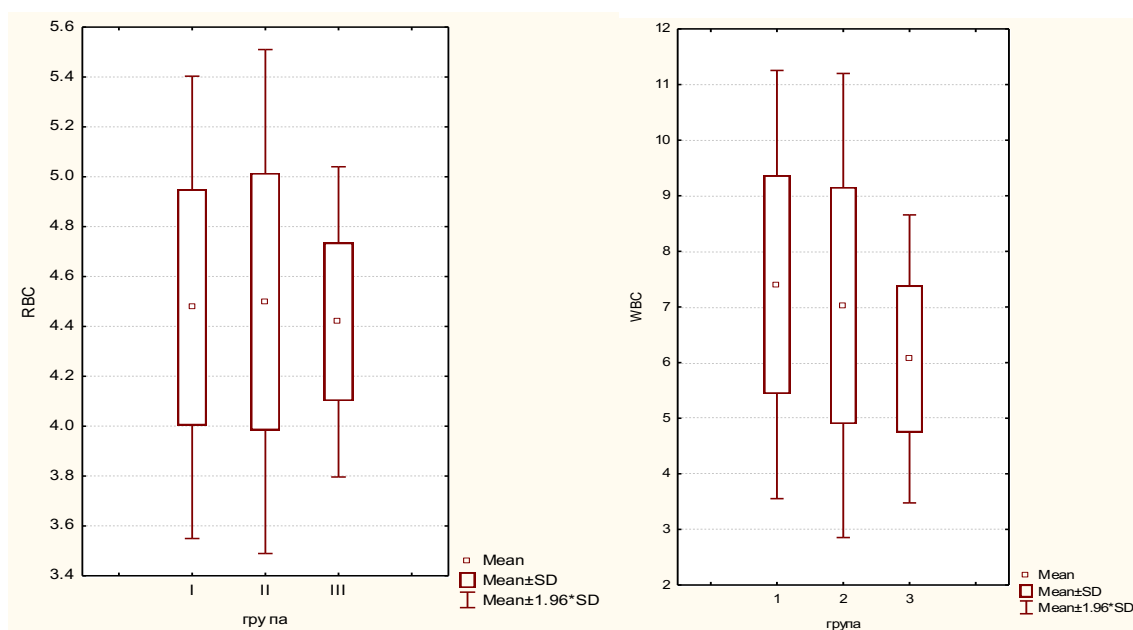
Разликите на просечните вредности за сите параметри не покажаа статистички сигнификантност.

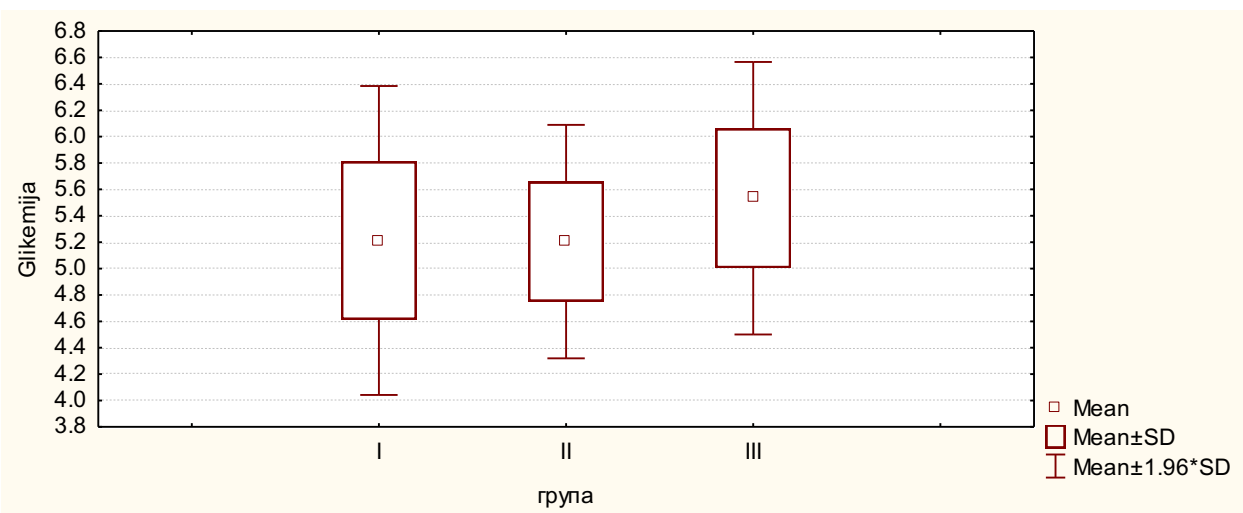
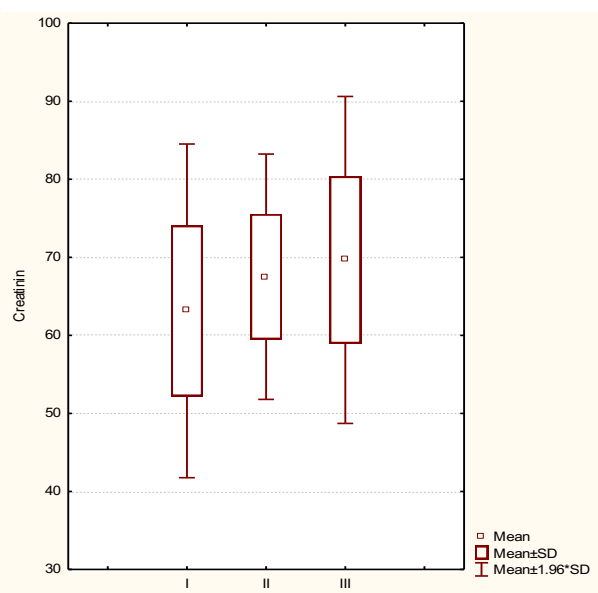
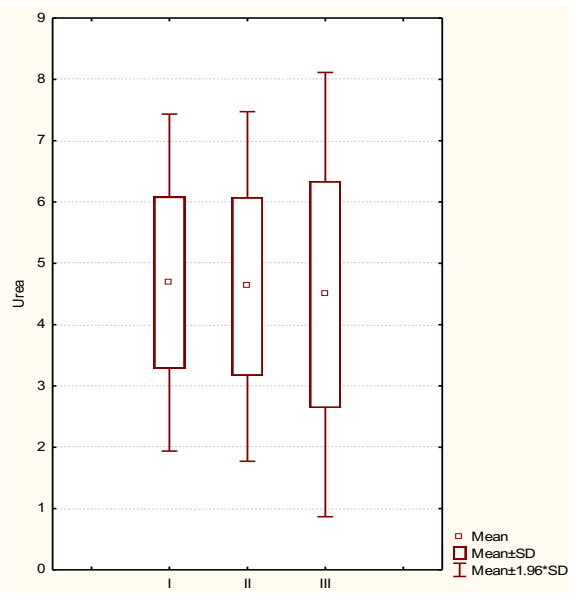
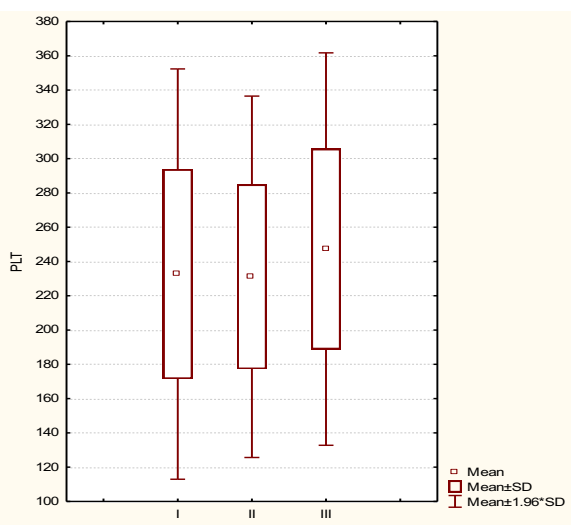
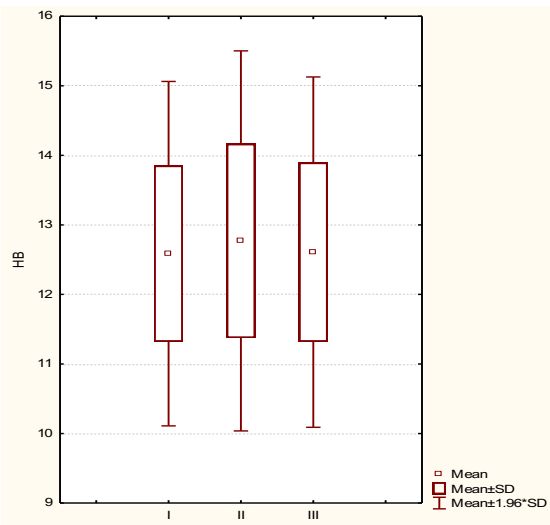
Просечната вредност на гликоза (5.2, 5.2, и 5.5) (таб и граф.4) во трите групи е во границите на референтните вредности (3,50-6.10 mmol/L), разликата е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$  (таб.4).

Табела бр.5 Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
RBC	0.057	2	0.028	15.3	69	0.222	0.127849	0.880194
WBC	15.315	2	7.657	262.5	69	3.805	2.012542	0.141419
Hb	0.553	2	0.277	120.8	69	1.751	0.157973	0.854181
PLT	2408.417	2	1204.208	229501.1	69	3326.103	0.362048	0.697564
Urea	0.329	2	0.164	156.0	69	2.261	0.072669	0.929980
Creatinin	475.540	2	237.770	6570.1	69	95.219	2.497080	0.089739
Glikemija	1.056	2	0.528	19.3	69	0.280	1.887143	0.159241

Графикон бр. 4 Приказ на просечните вредности на предоперативните лабораториските параметри





## 2.2. Приказ на вредностите за HbA1c во групите

Во студијата беа вклучувани пациенти кои немаат лична и фамилијарна анамнеза за дијабетес. Сите пациенти кои беа вклучени во студијата беа лабораториски испитани за нивото на HbA1c како предиктор за предидијабетес. Пациентите кои имаат HbA1c < 5.7% ги сочинуваа испитуваната и контролната група II, додека пациентите кои имаат вредности HbA1c >5.7% беа втора контролна група - група III.

Табела бр.6. Приказ на вредностите за HbA1c во групите

група	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	5.3	30	0.284841	4.8	5.7
II	5.2	30	0.312401	4.6	5.7
III	6.0	12	0.196946	5.8	6.5

Табела бр.7 Приказ на Analysis of Variance тест

SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
<b>6.288268</b>	2	3.144134	5.609793	69	0.081301	38.67259	<b>0.000000</b>

Табела бр.8. Приказ на Tukey HSD тест

група	{I}	{II}	{III}
I {1}		0.868199	<b>0.000112</b>
II {2}	0.868199		<b>0.000112</b>
III {3}	<b>0.000112</b>	<b>0.000112</b>	

Просечната вредност на HbA1c во првата група изнесува 5.3 %, минимум 4.8, а максимум 5.7. Просечната вредност на HbA1c во втората група изнесува 5.2 %, минимум 4.6, а максимум 5.7. Просечната вредност на HbA1c во третата група изнесува 6.0 %, минимум 5.8, а максимум 6.5 (таб и граф 6).

Просечните вредности на HbA1c се во граници на референтни вредности - 4.4-6.6% Разликата помеѓу просечните вредности на HbA1c е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (Analysis of Variance тест  $p = 0.00000$ ) (таб.7). Во студијата е користен Post hoc

Tukey HSD тест, кој покажа дека разликата е сигнификантна за  $p=0.000112$  помеѓу третата група споредено со првата и втората група (таб.8).

### 2.3. Дистрибуција на пациентите според АСА класификацијата

Во студијата беа вклучени пациенти кои според физиолошкиот скор за предоперативна проценка ASA (American Society Assotiation) влегуваа во групите I и II.

Табела бр.9. Приказ на пациентите според АСА-физиолошки скор во трите групи

АСА	I		II		III	
	број	%	број	%	број	%
I	12	40.0	12	40.0		
II	18	60	18	60	12	100.0

Во првата и втората група се регистрираат подеднаков процент на пациенти во АСА I- (40.0%) и АСА II (60%). Во третата група се регистрираат само пациенти со контролирани лесни заболувања кои припаѓаат на АСА II. (таб. и граф. 9)

### 2.4. Дистрибуција на пациентите според страната на изведената мастектомија

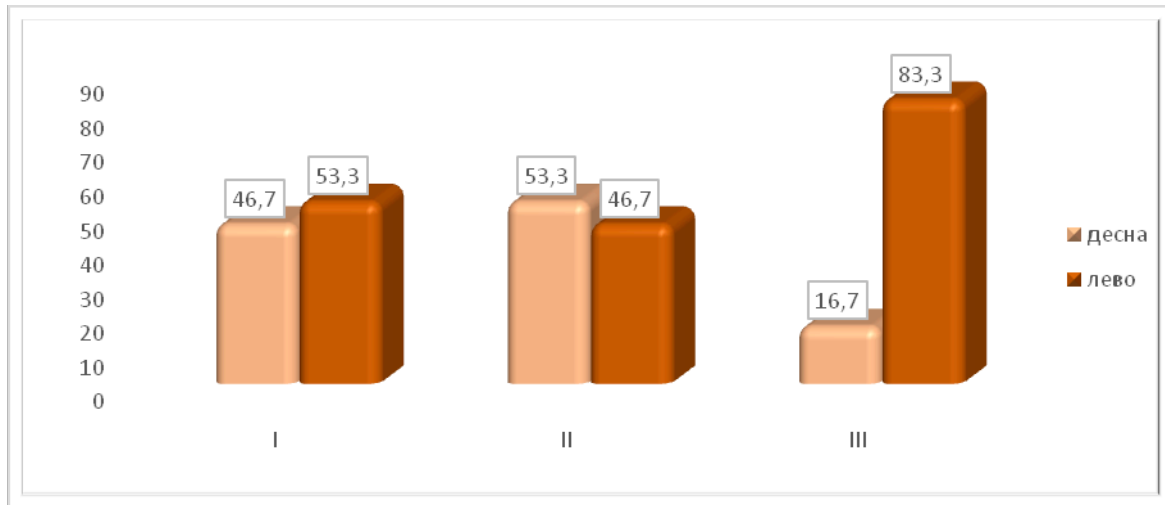
Во студијата беа вклучени пациентки кај кои се изведуваше мастектомија по метод на Madden.

Во првата група, десна мастектомија се регистрираше кај 46.7% од пациентките, а во втората група кај 53.3%. Во првата група, лева мастектомија се регистрираше кај 53.3% од пациентките додека во втората група кај 46.7% од пациентите. Во третата група лева мастектомија се изведе кај 83.3% од пациентите и десна мастектомија кај 16.7% од пациентките. (таб и граф 10)

Табела бр. 10. Приказ на пациентите според страната на мастектомија

дојка/ група	број	%	број	%	број	%
десна	14	46.7	16	53.3	2	16.7
лева	16	53.3	14	46.7	10	83.3
вкупно	<b>30</b>	<b>100.0</b>	<b>30</b>	<b>100.0</b>	<b>12</b>	<b>100.0</b>

Графикон бр.10. Приказ на пациентите според оперираната страна



## 2.5. Приказ на вредностите на предоперативното гладување (изразено во часови) во групите

Предоперативното гладување е стандардна постапка кај хируршки пациенти. Во студијата се регистрираше и должината на гладувањето изразена во часови.

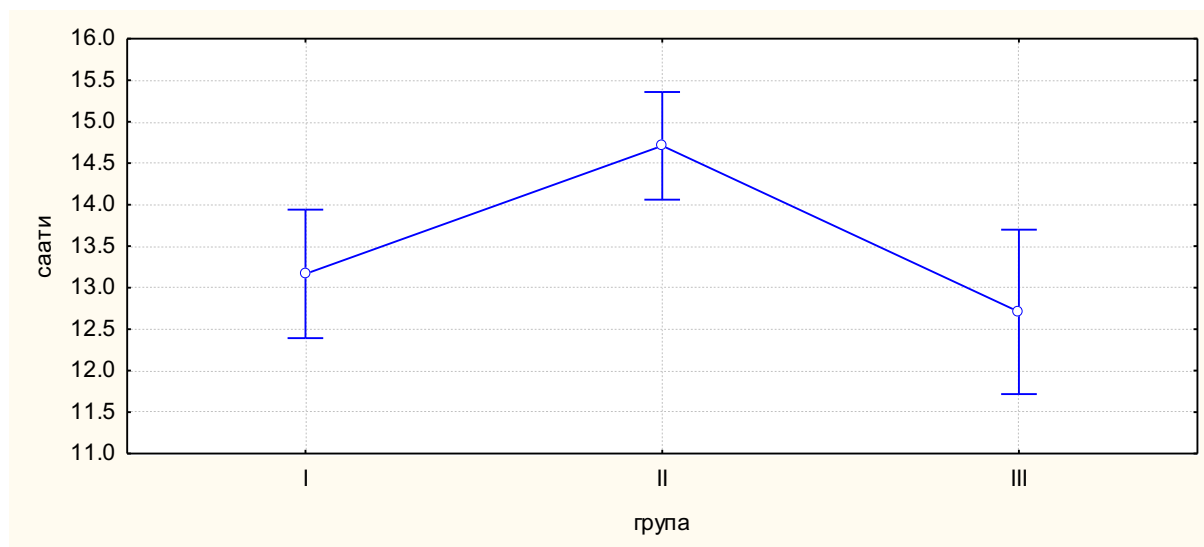
Табела бр. 11. Просечното време на(пред-оперативно ) гладување

Група/гладување	просек	број	Стд.Дев	минимум	максимум
I	13.2	30	2.073367	9.0	17.0
II	14.7	30	1.737686	10.0	18.0
III	12.7	12	1.558821	10.0	14.5

Табела бр.12. Приказ на Analysis of Variance тест

SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
<b>50.85717</b>	2	25.42858	238.9628	69	3.463229	7.342448	<b>0.001285</b>

Графикон бр. 11. Приказ на просечното време на гладување (пред-оперативно)



Табела бр.13. Приказ на Tukey HSD тест

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.005716	0.751965
II {2}	0.005716		0.006868
III {3}	0.751965	0.006868	

Пациентите од втората група гладувале просечно најдолго и тоа 14.7 часа (мин.10, максимум 18 часа) споредено со пациентите од првата група кои гладувале просечно 13.2 часа (минимум 9, максимум 17 часа) и пациентите од втората група кои гладувале просечно 12.7 часа (минимум 10, максимум 14.5 часа).

Разликата помеѓу просечните вредности на пред-оперативното гладување е статистички сигнификантна за  $p=0.001285$ .

Во студијата е користен Post hoc Tukey HSD тест, и според него разликата за предоперативното гладување е сигнификантна за  $p=0.005716$  помеѓу првата и втората група односно пациентите од втората група сигнификантно подолго време не внеле храна споредено со првата група.

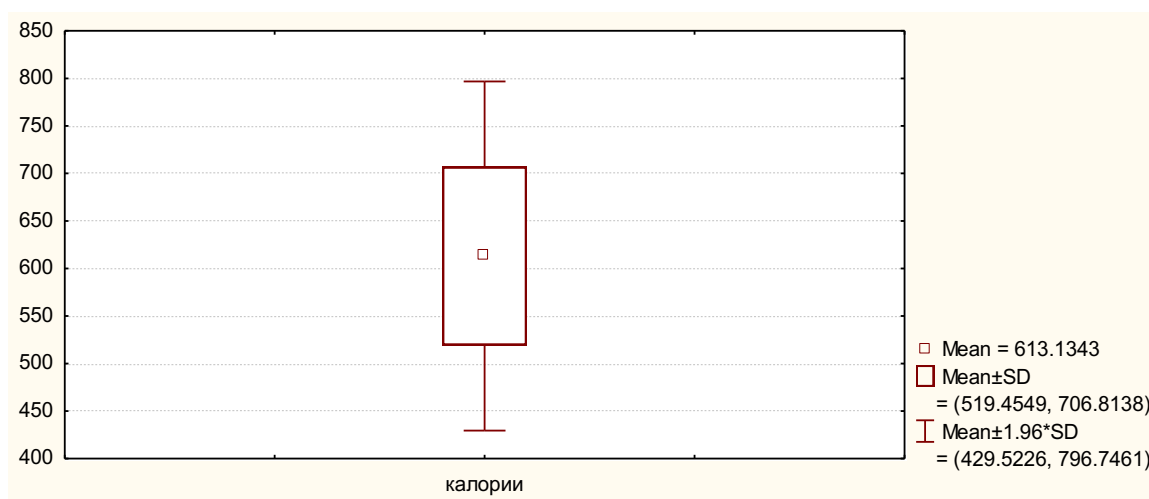
\* Демографските и клиничките параметри се дополнително табеларно сумирани во Прилог бр 2.

## 2.6. Приказ на вкупниот енергија (внесена со аминокиселини) изразена во КЈ (кило-цули)

Табела бр .71. Приказ на просечната енергија во првата група

Број	Просек	минимум	максимум	Стд.Дев
30	613.1	385.2	761.2	93.67947

Графикон бр .71. Приказ на просечната енергија во првата група



Просечната енергетска вредност која ја примиле пациентите во првата група изнесува 613.1 КЈ, минимум 385.2КЈ, а максимум 761.2КЈ (таб и граф71).

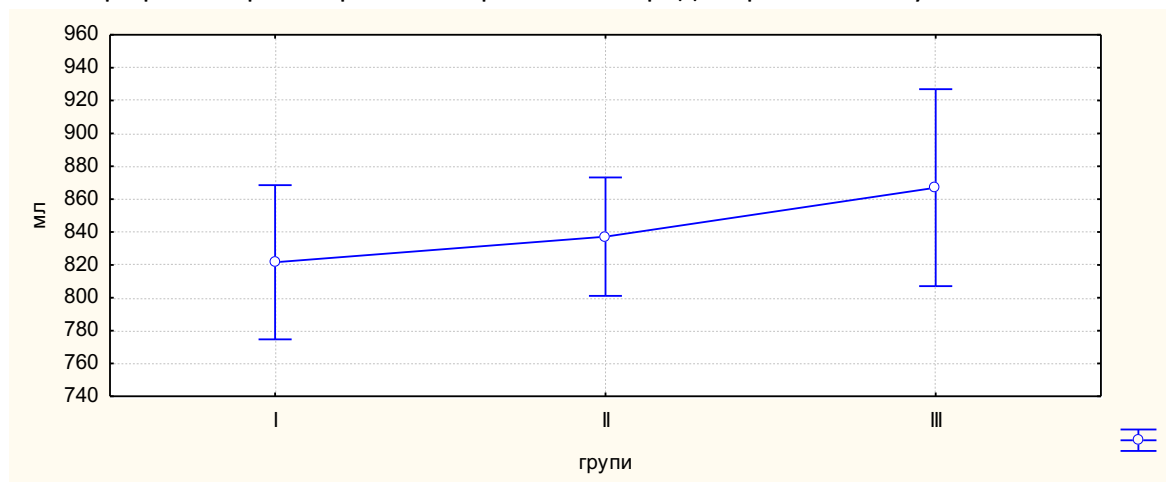
## 2.7. Приказ на вкупниот волумен на течности (мл ) во трите групи

Во студијата се анализираше и вкупниот волумен на течности кој пациентите го примиле предоперативно.

Табела бр.72. Приказ на просечниот предоперативен волумен на течност

група	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	821.6	30	125.5305	516.0	1020.0
II	837.2	30	96.4996	600.0	984.0
III	867.0	12	94.3668	708.0	1020.0

Графикон бр.72. Приказ на просечниот предоперативен волумен на течност



Просечно во трите групи предоперативно пациентите примиле приближно сличен волумен на течности 821мл (амино киселини) во првата група, 837мл ( Рингер Лактат) во втората група и во третата група 867мл (Рингер Лактат).



### 3. Гликометаболни параметри

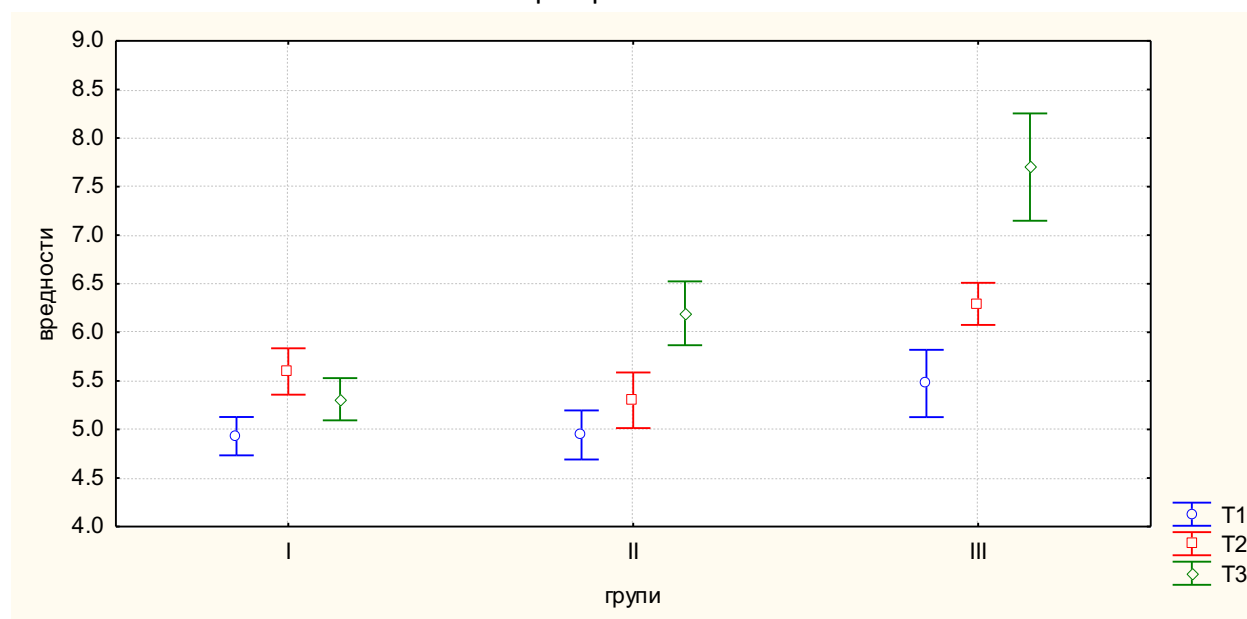
Како гликометаболни параметри во студијата се испитуваа и анализираа вредностите на гликемија, инсулин, Ц-пептид, инсулинска резистенција (ИР), инсулинска сензитивност (ИС).

#### 3.1. Приказ на вредностите за гликемија во групите и меѓу групите

Табела бр. 14. Приказ на просечните вредности на гликемија (mmol/l) во групите

Група/T1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	Максимум
I	4.9	30	0.528277	3.67	6.06
II	4.9	30	0.676131	3.4	6.1
III	5.5	12	0.546118	4.9	6.6
Група/T2					
I	5.6	30	0.637842	4.1	6.67
II	5.3	30	0.766125	3.71	6.57
III	6.3	12	0.340938	5.62	6.9
Група/T3					
I	5.3	30	0.582739	4.16	6.89
II	6.2	30	0.878646	4.23	8.5
III	7.7	12	0.868592	6.48	9.1

Графикон бр.14. Приказ на просечните вредности на гликемија(mmol/l) кај групите во три времиња



Табела бр 15. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
T 1	2.88383	2	1.44191	24.63134	69	0.356976	4.03925	0.021933
T 2	8.42916	2	4.21458	30.09853	69	0.436211	9.66181	0.000200
T 3	49.68657	2	24.84328	40.53543	69	0.587470	42.28860	0.000000

Табела бр.16. Приказ на Tukey HSD тест

а.Т 1

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.997108	0.026166
II {2}	0.997108		0.030144
III{3}	0.026166	0.030144	

б.Т 2

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.199406	0.008286
II {2}	0.199406		0.000218
III{3}	0.008286	0.000218	

в.Т 3

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.000192	0.000112
II {2}	0.000192		0.000112
III{3}	0.000112	0.000112	

Во времето пред истекување на инфузиите Т1-просечната вредност на гликемијата во првата група изнесува 4.9 mmol/l, (минимум 3.67 mmol/l, а максимум 6.06 mmol/l), во втората група ( 4.9 mmol/l, минимум 3.4, а максимум 6.1 mmol/l)додека во третата група изнесува 5.5 mmol/l,( минимум 4.9 mmol/l, а максимум 6.6 mmol/l). Разликите на просечните вредности на гликемијата се сигнификантни за првата и втората група споредено со третата група (таб.16а).

Во времето после истекување на тераписките течности –Т2, кај сите групи се регистрираше пораст на просечната вредност на гликемијата и тоа во првата група на 5.6 mmol/l, (минимум 4.1 mmol/l, а максимум 6.67 mmol/l), во втората група 5.3 mmol/l, (минимум 3.71 mmol/l, а максимум 6.57 mmol/l) и во третата група на 6,3 mmol/l, (минимум 5.62 mmol/l, а максимум 6.9 mmol/l). Разликата е сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу првата верзус третата група и втората верзус третата група (таб.16б).

Постоперативно (Т3) просечната вредност на гликемијата (споредено со Т2 ), во првата група покажа пад и изнесува 5.3 mmol/l, (минимум 4.16 mmol/l, а максимум 6.89 mmol/l), додека во втората и третата група се регистрираше пораст до 6.2 mmol/l (за втората ) и ( 7.7 mmol/l )за третата група. Во ова време се забележани и највисоките поединечни вредности за гликемија во сите групи (6.89 mmol/l;8.5 mmol/l;9.1 mmol/l).

Разликите на вредноста на гликемијата се сигнификантни за  $p < 0.05$  помеѓу првата и третата група, првата и втората група како и помеѓу втората и третата група. (таб.16в). Разликата помеѓу просечните вредности на гликемија помеѓу трите групи во трите времиња (Т1,Т2,Т3) е статистички сигнификантна за (Analysis of Variance тест) $p = 0.021933$ ,  $p = 0.000200$ ,  $p = 0.000000$ ).

Табела бр. 17. Приказ на Friedman ANOVA тест

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ,ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 19.46667

$p = 0.00006$  Coeff. of Concordance = 0.32444 Aver. rank r = 0.30115

I група	AverageRank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
<b>Т 1</b>	1.400000	42.00000	4.931667	0.528277
<b>Т 2</b>	2.533333	76.00000	5.597000	0.637842
<b>Т 3</b>	2.066667	62.00000	5.311333	0.582739

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance , ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 33.26667

$p = 0.00000$  Coeff. of Concordance = 0.55444 Aver. rank r = 0.53908

II група				
<b>Т 1</b>	1.400000	42.00000	4.931667	0.528277
<b>Т 2</b>	2.533333	76.00000	5.597000	0.637842
<b>Т 3</b>	2.066667	62.00000	5.311333	0.582739

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance , ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) = 22.16667

$p = 0.00002$  Coeff. of Concordance = 0.92361 Aver. rank r = 0.91667

III група				
<b>Т 1</b>	1.083333	13.00000	5.474167	0.546118
<b>Т 2</b>	1.916667	23.00000	6.292500	0.340938
<b>Т 3</b>	3.000000	36.00000	7.701667	0.868592

Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните вредности на гликемијата внатре во првата група во трите времиња е статистички сигнификантна за  $p=0.00006$ , во втората група за  $p=0.00000$  и во третата група за  $p=0.00002$ . (таб.17).

### 3.2. Приказ на коефициентот на варијации за гликемија во групите

Коефициентот на варијација за вредностите на гликемијата беше највисок кај пациентите од втората група во сите времиња (16.3%, 15.1% и 14.5%).

Вредностите на гликемијата, кај пациентите од првата група, во сите три времиња имаат приближен коефициент на варијации (10.2%, 10.7% и 11.3%). Вредностите за гликемијата кај пациентите од третата група во T1 и T2 најмалку варираа (9.1% и 4.8%) но во T3 коефициентот на варијации покажа вредност од 11.7%

Табела бр.18. Приказ на коефициентот на варијации во групите во трите времиња

	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)
I група	10,2	10,7	11,3
II група	16,3	15,1	14,5
III група	9,1	4,8	11,7

### 3.3 Приказ на регистрирана хипергликемија

Во докторската дисертација се обработуваше и појавата на хипергликемија- (дефинирана како секоја вредност на гликемијата над 6.1 mmol/L). Според оваа вредност, во T1, хипергликемија постоеше само кај 2 пациенти од групата со суспектен преддијабет (група III). Во времето после истекување на инфузиите (T2), хипергликемија се регистрираше кај 6 пациенти од првата група, пет пациенти од втората група и 10 пациенти од третата група.

Табела бр. 19. Приказ на пациентите од трите групи кај кои се регистрираше хипергликемија

Група/време	T1/број	T2/број	T3/број
I	0	6	2
II	0	5	15
III	2	10	12

Постоперативно, хипергликемија во третата група се јави кај сите пациенти (100%), во втората група кај 50% од пациентите додека во првата група само кај 6.6% од пациентите.

### 3.4. Приказ на регистрирани корелации на гликемијата

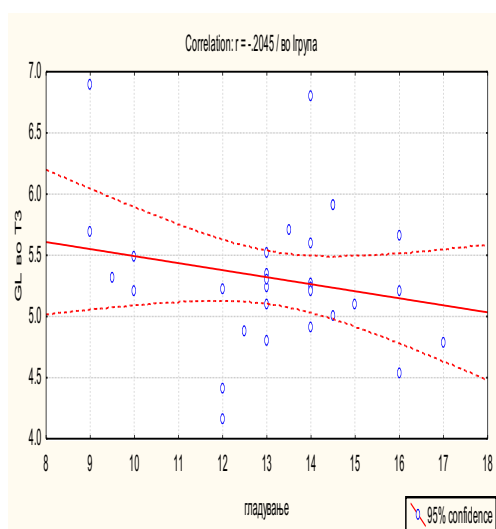
Во испитувањата направивме корелација помеѓу времето на предоперативното гладување и нивото на гликемијата кај испитуваната и првата контролна група.

Табела бр. 20. Приказ на корелацијата помеѓу гладувањето и гликемијата во Т3 време

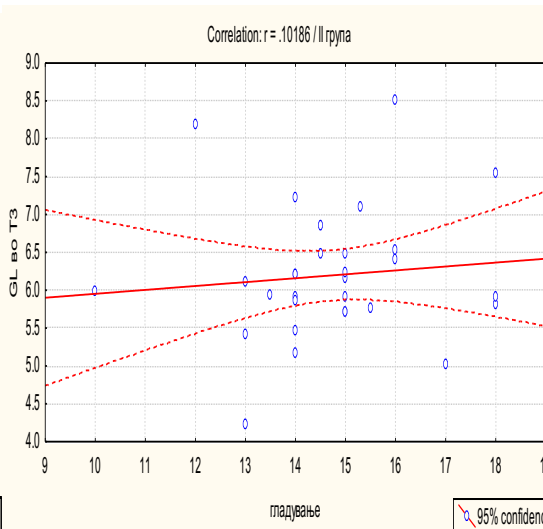
I група	II група
$r=-0.2045$	$r=0.1019$
$p=0.278$	$p=0.592$

Графикон бр. 20. Приказ на корелацијата помеѓу гладувањето и гликемијата во Т3 време

а. I група



б. II група



Не се регистрира статистички сигнификантна корелација помеѓу гликемијата во времето Т3 и времето на гладување (таб и граф20).

### 3.5. Приказ на вредностите за Ц- пептид во групите и меѓу групите

Просечната концентрација на Ц-пептид во првата група во Т1 изнесува 2.5ng/ml, во втората група изнесува 2.45ng/ml и во третата група 2.95ng/ml. Во сите три групи е во границите на референтни вредности (0.53-2,9ng/ml).

Просечната концентрација на Ц-пептид во времето после истекување на инфузиите расте и тоа во првата група изнесува 3.25ng/ml, во втората група изнесува 3.95ng/ml и во третата група 4.75ng/ml.

Просечната концентрација на Ц-пептид во првата група во Т3 изнесува 2.65ng/ml, во втората група изнесува 5.85ng/ml и во третата група 8.45ng/ml. Во ова време само просечната концентрација на Ц-пептид во првата група е во границите на референтните вредности (0.53-2,9ng/ml) (таб и граф 21).

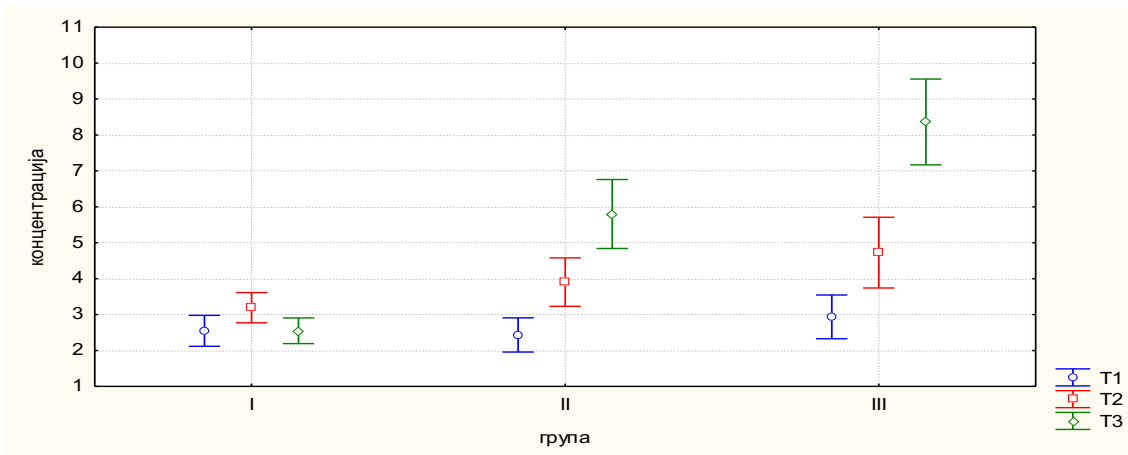
Табела бр .21. Приказ на просечните концентрации на Ц-пептид во групите

Група/Т1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	Максимум
I	2.5	30	1.153409	0.61	5.37
II	2.4	30	1.273397	0.83	5.1
III	2.9	12	0.957906	1.22	4.2
<b>Група/Т2</b>					
I	3.2	30	1.128715	1.2	5.6
II	3.9	30	1.806459	1.63	8.11
III	4.7	12	1.550446	2.17	6.92
<b>Група/Т3</b>					
I	2.6	30	0.959402	0.905	5.2
II	5.8	30	2.571602	2.6	12.3
III	8.4	12	1.880441	4.97	10.9

Табела бр.22. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
T 1	2.1945	2	1.0973	95.6983	69	1.386932	0.79114	0.457395
T 2	21.3976	2	10.6988	158.0242	69	2.290205	4.67155	0.012510
T 3	333.7844	2	166.8922	257.3706	69	3.730009	44.74310	0.000000

Графикон бр.21. Приказ на просечните концентрации на Ц-пептид на трите



Табела бр.23. Приказ на Tukey HSD тест

а.Т 2

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.171137	0.011628
II {2}	0.171137		0.258139
III {3}	0.011628	0.258139	

б.Т 3

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.000112	0.000112
II {2}	0.000112		0.000775
III {3}	0.000112	0.000775	

Разликата на концентрациите на Ц-пептид помеѓу трите групи во трите времиња (T1,T2,T3) е статистички сигнификантна за T2 ( $p=0.012510$ ) и T3 ( $p=0.000000$ ) според Analysis of Variance тестот (таб.22).

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата на просечните вредности на Ц-пептид е сигнификантна за  $p=0.011628$  помеѓу првата и третата група во време T2 (таб.23а). Разликите на вредностите на Ц-пептид во T3 е сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу првата и третата група, помеѓу првата и втората група како и помеѓу втората и третата група (таб.23б).

Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните концентрации на Ц-пептидите во првата група во трите времиња е статистички сигнификантна за  $p=0.00072$ , во втората група за  $p=0.00000$  и во третата група за  $p=0.00002$ . (таб.24).

Табела бр.24. Приказ на Friedman ANOVA тест

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance , ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 14.46667

$p = 0.00072$  ,Coeff. of Concordance =0 .24111 Aver. rank r =0 .21494

I група	AverageRaank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
<b>T 1</b>	1.700000	51.00000	2.547333	1.153409
<b>T 2</b>	2.566667	77.00000	3.194000	1.128715
<b>T 3</b>	1.733333	52.00000	2.550167	0.959402

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance,ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 34.20000

$p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = .57000 Aver. rank r = .55517

II група				
<b>T 1</b>	1.300000	39.00000	2.433333	1.273397
<b>T 2</b>	1.900000	57.00000	3.904667	1.806459
<b>T 3</b>	2.800000	84.00000	5.800333	2.571602

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) = 24.00000

$p = 0.00001$ , Coeff. of Concordance = 1.0000 Aver. rank r = 1.0000

III група				
<b>T 1</b>	1.000000	12.00000	2.937500	0.957906
<b>T 2</b>	2.000000	24.00000	4.725000	1.550446
<b>T 3</b>	3.000000	36.00000	8.362500	1.880441



### 3.6.Приказ на вредностите на инсулин во групите

Просечната концентрација на инсулинот во првата група во T1 изнесува 5.3 uIU/ml, во втората група изнесува 5.4 uIU/ml и во третата група 6.9. Во сите три групи е во границите на референтни вредности (2-17 uIU/ml).

Во времето после истекување на инфузиите (T2), за просечната концентрација на инсулинот кај сите групи се регистрираше пораст и тоа во првата група до 14.7 uIU/ml, во втората група до 9.2 uIU/ml и во третата група до 20.7 uIU/ml. Вредностите на просечниот инсулин во третата група се над референтни вредности (2-17uIU/ml). Според Post hoc Tukey HSD тест, разликите се сигнификантни за  $p=0.02$  меѓу двете контролни групи.(таб.27а).

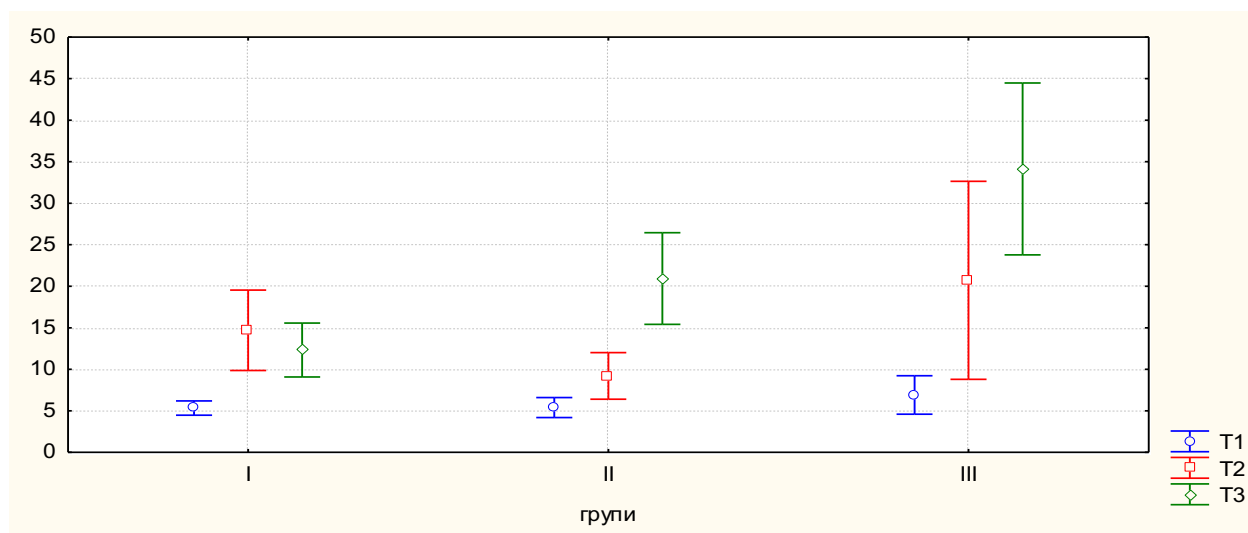
Постоперативно просечната концентрација на инсулин единствено во првата група е во граници на референтните вредности и изнесува 12.3 uIU/ml, додека во втората и третата група изнесуваат 20.9 uIU/ml и 34.1 uIU/ml. (таб.25)

Разликите на просечните вредности на инсулин во T3 покажаа статистичка сигнификантност помеѓу сите групи.(таб.27б)

Табела бр 25. Приказ на просечните концентрации на инсулин во групите

Група/T1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	Максимум
I	5.3	30	2.298651	2.22	11.6
II	5.4	30	3.237441	2.37	15.3
III	6.9	12	3.644789	2.11	13.2
<b>Група /T2</b>					
I	14.7	30	12.94632	3.04	48.98
II	9.2	30	7.51414	2.5	40.9
III	20.7	12	18.76281	4.11	58.7
<b>Група /T3</b>					
I	12.3	30	8.68979	3.42	51.2
II	20.9	30	14.77704	5.2	62.2
III	34.1	12	16.28844	21.0	69.2

Графикон бр.25. Приказ на просечните концентрации на инсулин на трите групи



Табела бр.26. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
T 1	23.740	2	11.870	603.31	69	8.7436	1.35758	0.264069
T 2	1220.978	2	610.489	10370.49	69	150.2970	4.06189	0.021493
T 3	4176.185	2	2088.092	11440.78	69	165.8084	12.59341	0.000022

Табела бр.27. Приказ на Tukey HSD тест

а.Т 2

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.199070	0.328388
II {2}	0.199070		0.020695
III {3}	0.328388	0.020695	

б.Т 3

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.031218	0.000124
II {2}	0.031218		0.010404
III {3}	0.000124	0.010404	

Разликата на концентрациите на инсулин помеѓу трите групи во трите времиња (Т1,Т2,Т3) е статистички сигнификантна во Т2 за  $p=0.021$  и во Т3 за  $p=0.0000$ . (таб.26 Според Friedman ANOVA тест, промените на просечните концентрации на инсулин (во трите времиња) се сигнификантни во сите групи. Во првата група за  $p=0.00000$ , во втората за  $p=0.00000$  и во третата група за  $p=0.00019$  (таб.28).

Табела бр.28. Приказ на Friedman ANOVA тест

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 28.80000

$p = 0.00000$  Coeff. of Concordance = 0.48000 Aver. rank r = 0.46207

I група	AverageRaank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
<b>Т 1</b>	1.200000	36.00000	5.34033	2.29865
<b>Т 2</b>	2.400000	72.00000	14.70033	12.94632
<b>Т 3</b>	2.400000	72.00000	12.32367	8.68979

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 29.26667

$p = 0.00000$  Coeff. of Concordance = 0.48778 Aver. rank r = 0.4701

II група				
<b>Т 1</b>	1.400000	42.00000	5.39800	3.23744
<b>Т 2</b>	1.833333	55.00000	9.20300	7.51414
<b>Т 3</b>	2.766667	83.00000	20.93100	14.77704

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) = 17.16667

$p = 0.00019$  Coeff. of Concordance = 0.71528 Aver. rank r = 0.68939

III група				
<b>Т 1</b>	1.250000	15.00000	6.90833	3.64479
<b>Т 2</b>	1.833333	22.00000	20.71333	18.76281
<b>Т 3</b>	2.916667	35.00000	34.13417	16.28844

### 3.7. Приказ на појава на инсулинемија над >10 uIU/ml

Референтните вредности за инсулин се 2-17uIU/ml. Во оваа десертација за cut off вредности на инсулинемија се регистрираа вредности над 10 uIU/ml додека вредности над 17 uIU/ml се регистрираа како хиперинсулинемија.

Табела бр. 29. Приказ на пациентите од трите групи чии вредности на инсулинот се >10 uIU/ml низ времињата.

Група/време	T1/број	T2/број	T3/број
I	2	12	15
II	2	11	24
III	3	6	12

Два пациенти (6.6%) од првата група и втората групаа имаат вредност на инсулинот >10 uIU/ml и 3 пациенти од третата група во T1. Во времињата T2 и T3 вредности над 10 uIU/ml беа регистрирани кај поголем број од пациенти споредено со T1 за сите групи. Во времето T3 (постоперативно) 50% од пациентите во првата група, 80% од пациентите во втората група и 100% од пациентите во третата група имаат вредност на инсулин над 10 uIU/ml.

### 3.8. Приказ на појава на хиперинсулинемија (над >17 uIU/ml) во трите групи во сите времиња

Табела бр. 30. Приказ на пациентите од трите групи во трите времиња чии вредности на инсулинот се >10 uIU/ml.

Група/време	T1/број	T2/број	T3/број
I	0	9	3
II	0	3	14
III	0	3	12

Инсулин над горната референтна граница се јави во T2 (после истекување на инфузиите) во првата група кај 9 пациенти (30%), додека во втората и третата група кај 3 пациентки (10%).

Во времето T3 (24 часа постоперативно) хиперинсулинемија се регистрираше во првата група кај 10% од пациенти, во втората група кај 14 пациенти (46.6%) и во третата група кај сите пациенти.

\*Сумиран приказ на вредностите за гликемија, Ц-пептид и инсулин се прикажани во Прилог бр.3.

### 3.9.Приказ на вредностите за односот гликемија /инсулин

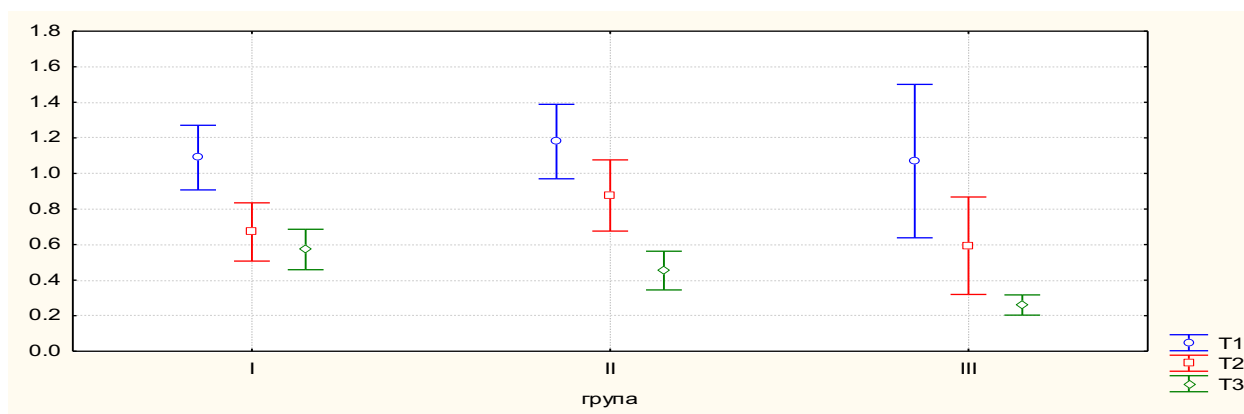
Односот гликемија инсулин е неспецифичен маркер за инсулинска резистенција кај пациенти без дијабетес и нормално треба да е 1 или над 1. Колку е пониска вредноста на овој однос толку е поголема инсулинската резистенција

Табела бр.31. Приказ на просечните вредности на односот гликемија/инсулин во групите низ времињата

Група/Т1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	1.1	30	0.486805	0.407759	2.729730
II	1.2	30	0.561251	0.398693	2.222222
III	1.1	12	0.678940	0.423810	2.400000
Група/Т2					
I	0.8	30	0.438887	0.116659	1.854103
II	0.9	30	0.536761	0.121516	2.240000
III	0.6	12	0.431330	0.105622	1.484185
Група/Т3					
I	0.6	30	0.304150	0.107617	1.552632
II	0.5	30	0.291394	0.096302	1.151762
III	0.3	12	0.089551	0.124277	0.405238

Вредностите на односот гликемија/инсулин во Т1 е за сите групи е над 1(1.1,1.2 и 1.1) што говори дека да предоперативно инсулинска резистенција не постои кај пациентите од трите групи. Во следните времиња кај сите три групи се забележува пад на вредностите на овој однос, кој е најизразен во Т3( 0.6,0.5,0.3) и во третата група.

Графикон бр.31. Приказ на просечните вредности на гликемија/инсулин на трите групи



Табела бр32. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
T 1	0.163030	2	0.081515	21.07802	69	0.305479	0.266844	0.766579
T 2	0.953587	2	0.476793	15.98780	69	0.231707	2.057740	0.135510
T 3	0.851063	2	0.425531	5.23333	69	0.075845	5.610518	0.005525

Табела бр.33. Приказ на Tukey HSD тест

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.225194	0.004164
II {2}	0.225194		0.105980
III{3}	0.004164	0.105980	

Разликата помеѓу просечната вредност на односот на гликемија/инсулин помеѓу сите три групи во две времиња(T1,T2) е статистички несигнификантна, додека за T3 разликата е статистички сигнификантна  $p=0.005525$ . (таб.32).

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата е сигнификантна за  $p<0.05$  помеѓу првата верзус третата група во време T3(таб.33).

### 3.10.Приказ на инсулинската резистенција(пресметана со НОМА 2) кај сите групи низ времињата

Методите НОМА 1 и НОМА 2 се математички модели со чија помош се регистрира инсулинска резистенција. Колку е повисока вредноста за инсулинската резистенција толку се ткивата по резистентни на инсулин. Секоја вредност до 2 U се смета за нормална.

Кај пациентите во сите групи, пред истекување на инфузиите се регистрираа вредности за инсулинската резистенција од 1.8U, 1.7U и 2.2U.

Во времето после истекување на инфузиите за просечните вредности за инсулинската резистенција се забележа пораст и тоа до 2.2U (за првата група), 3.0U (за втората група) и 3.9U (за третата група)(таб.34).Разликите за вредностите на инсулинската резистенција беа сигнификантни за  $p=0.001308$  (таб.35).

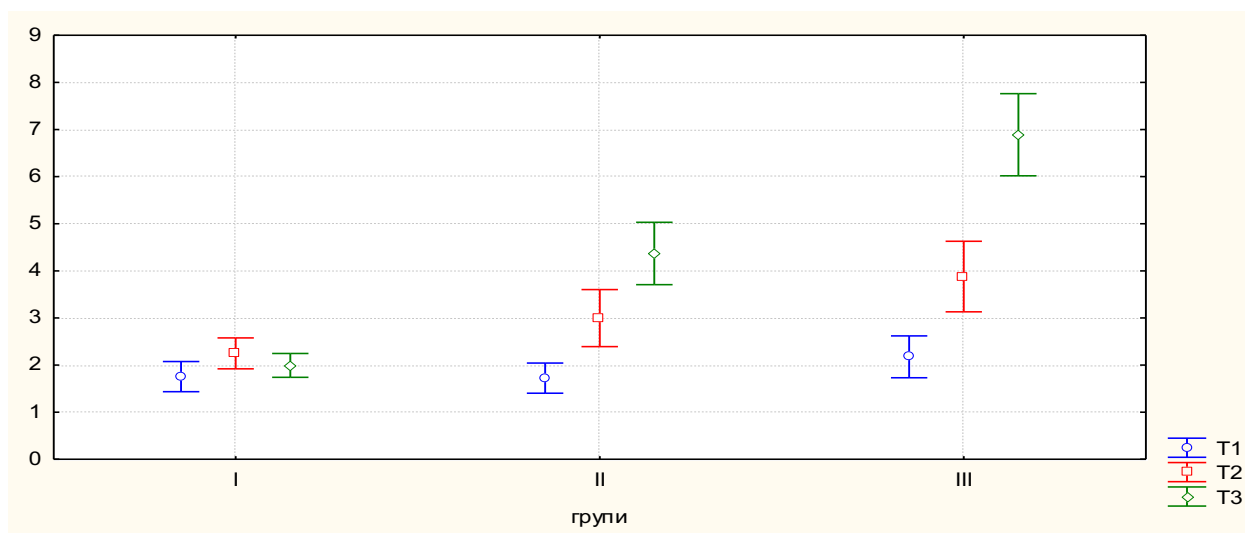
Кај постоперативните просечни вредности на инсулинската резистенција во првата група се регистрираше пад (споредено со T2) до 2.0U додека во втората (4.4U) и третата(6.9U) група се регистрираше пораст. Разликата помеѓу просечните вредности

на инсулинска резистенција помеѓу сите три групи во T3 е статистички сигнификантна (Analysis of Variance  $p=0.00000$ ) (таб.35).

Табела бр.34. Приказ на просечните вредности на инсулинска резистенција во трите групи

Група/T1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	1.8	30	0.857528	0.45	3.92
II	1.7	30	0.857688	0.62	3.69
III	2.2	12	0.699382	0.89	3.07
Група/T2					
I	2.2	30	0.881052	0.87	4.03
II	3.0	30	1.620843	1.19	6.41
III	3.9	12	1.178577	1.70	5.38
Група/T3					
I	2.0	30	0.677294	0.64	3.36
II	4.4	30	1.773154	1.93	7.69
III	6.9	12	1.371492	4.39	8.7

Графикон бр.34. Приказ на просечните вредности на инсулинска резистенција на трите групи



Табела бр.35. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
T 1	1.9191	2	0.9595	48.0390	69	0.696218	1.37822	0.258877
T 2	24.1871	2	12.0935	113.9776	69	1.651850	7.32121	0.001308
T 3	222.1248	2	111.0624	125.1722	69	1.814089	61.22212	0.000000

Табела бр.36. Приказ на Tukey HSD тест

а.Т2

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.069136	0.001273
II {2}	0.069136		0.117814
III{3}	0.001273	0.117814	

б.Т3

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.000112	0.000112
II {2}	0.000112		0.000113
III{3}	0.000112	0.000113	

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата е сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу првата и третата група во време T2 (таб.36).

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата е сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу првата верзус втората група, прва верзус третата и втора верзус трета група во време T3 (таб.36).

Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните вредности на инсулинска резистенција во првата група во трите времиња е статистички сигнификантна за  $p = 0.00324$ , во втората група за  $p = 0.00000$  и во третата група за  $p = 0.00001$  (таб.37).



Табела бр. 37. Приказ на Friedman ANOVA тест

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ,ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 11,46667

$p = 0,00324$ , Coeff. of Concordance = 0,19111 Aver. rank r = 0,16322

I група	AverageRaank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
<b>T 1</b>	1,600000	48,00000	1,756333	0,857528
<b>T 2</b>	2,466667	74,00000	2,248667	0,881052
<b>T 3</b>	1,933333	58,00000	1,993667	0,677294

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ,ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 37,26667

$p = 0,00000$ , Coeff. of Concordance = 0,62111 Aver. rank r = 0,60805

II група				
<b>T 1</b>	1,266667	38,00000	1,723000	0,857688
<b>T 2</b>	1,900000	57,00000	2,997333	1,620843
<b>T 3</b>	2,833333	85,00000	4,369333	1,773154

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ,ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) = 24,00000

$p = 0,00001$ , Coeff. of Concordance = 1,0000 Aver. rank r = 1,0000

III група				
<b>T 1</b>	1,000000	12,00000	2,175833	0,699382
<b>T 2</b>	2,000000	24,00000	3,879167	1,178577
<b>T 3</b>	3,000000	36,00000	6,889167	1,371492

### 3.11. Приказ на пациентите кои имале инсулинска резистенција (ИР) над 2.5 U во сите групи

Во првата група во T1, кај 5 пациенти (16.7%) се регистрираше вредност на инсулинска резистенција >2.5 U, за да во T3 времето (постоперативно ) тој број се зголеми на 7 ( 23.3%) пациенти. Вредност на инсулинска резистенција >2.5 U се зголемува за 6.6% помеѓу T1 и T3 во оваа група (таб 38).

Вредност на инсулинска резистенција >2.5 U во втората група во времето T1 се регистрираше кај 7 (23.3%) пациенти, за да во T3 времето се регистрира кај 25 пациенти ( 83.3%). Вредноста на инсулинска резистенција >2.5 U се зголемува за 60.0% помеѓу T1 и T3 во оваа група. (таб 38).

Постоперативно (T3) кај сите пациенти од третата група се регистрираше вредност на инсулинската резистенција над 2.5 U.

Табела бр. 38. Приказ на пациентите од трите групи низ времињата чии вредности на инсулинска резистенција се >2.5 U

Група/време	T1/број	T2/број	T3/број
I	5	8	7
II	7	16	25
III	4	10	12

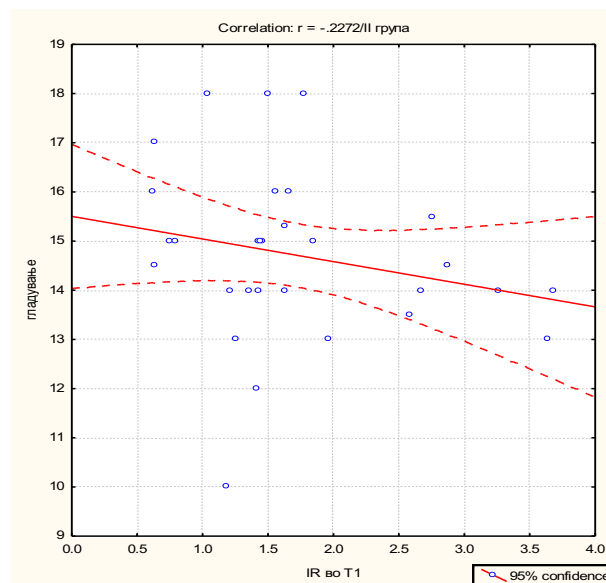
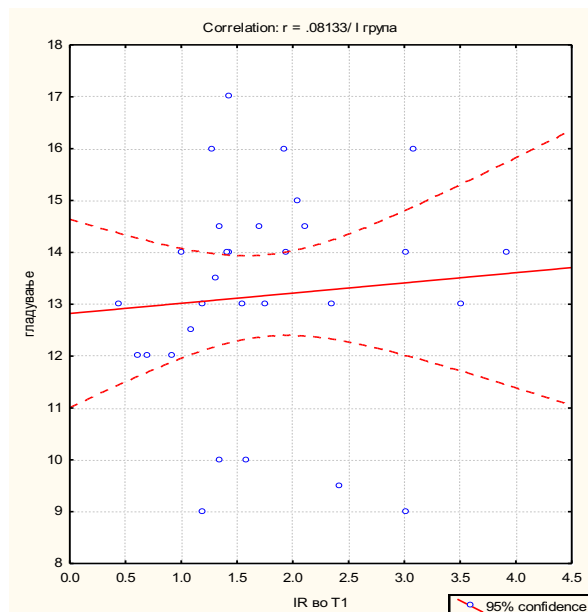
### 3.12. Приказ на корелации за инсулинската резистенција (ИР)

Во дисертацијата се испитуваа и корелациите помеѓу инсулинската резистенција, гликемијата и предоперативното гладување за испитуваната и контролната група. Помеѓу гладувањето и инсулинската резистенција предоперативно не се регистрира статистички сигнификантна корелација

Табела бр.39. Приказ на корелација помеѓу инсулинската резистенција и гладувањето на двете групи

I група	<b>Гладување</b>
<b>ИР</b>	r=0.0813
	p=0.669
II група	<b>Гладување</b>
<b>ИР</b>	r=0.2272
	p=0.227

Графикон бр 39. Приказ на корелација помеѓу инсулинската резистенција и гладувањето на двете групи



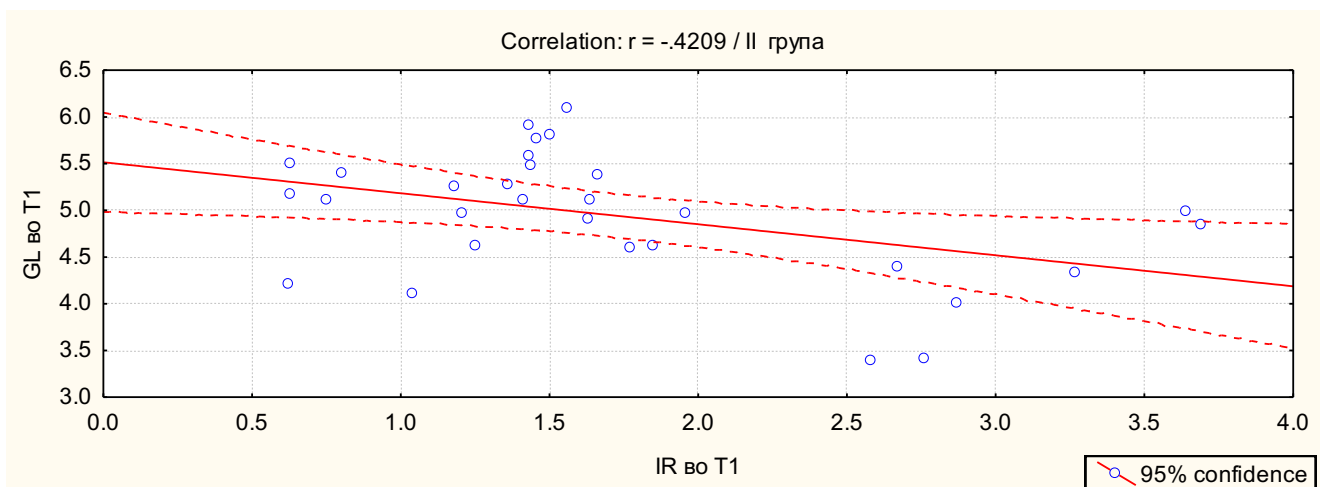
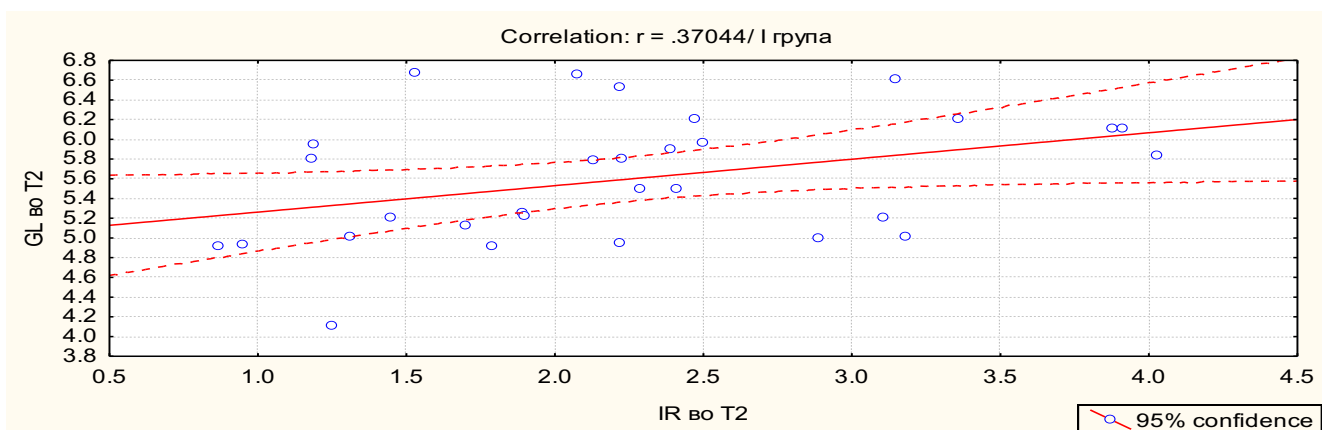
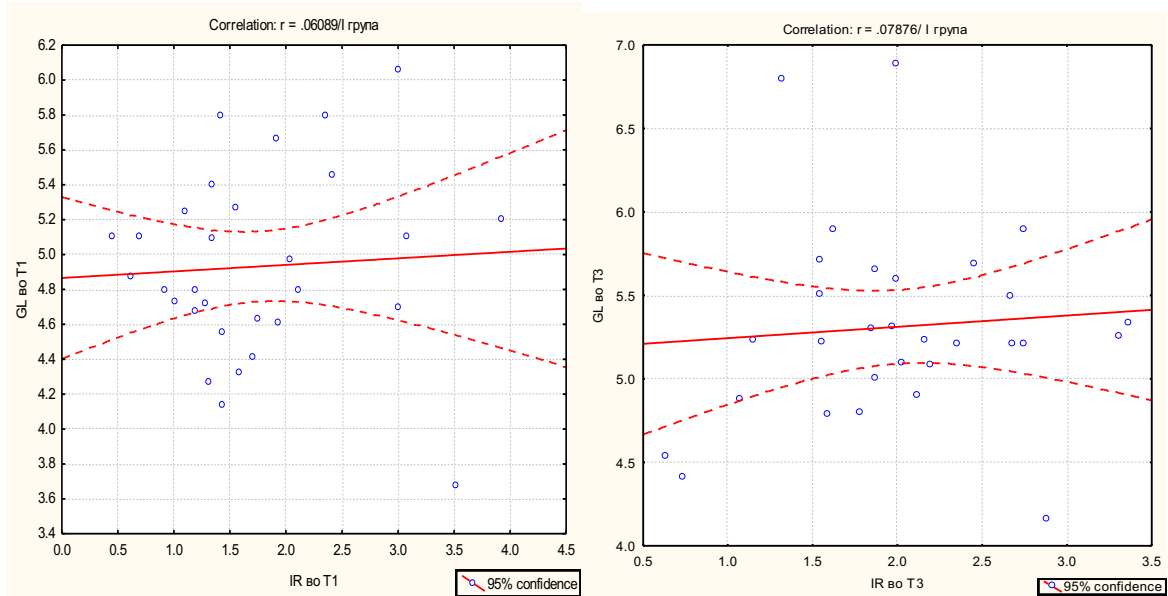
Непостоењето на статистички сигнификантна разлика помеѓу предоперативното гладување и инсулинската резистенција во T1 говори дека предоперативното гладување не е во врска со предоперативните вредности на инсулинската резистенција.

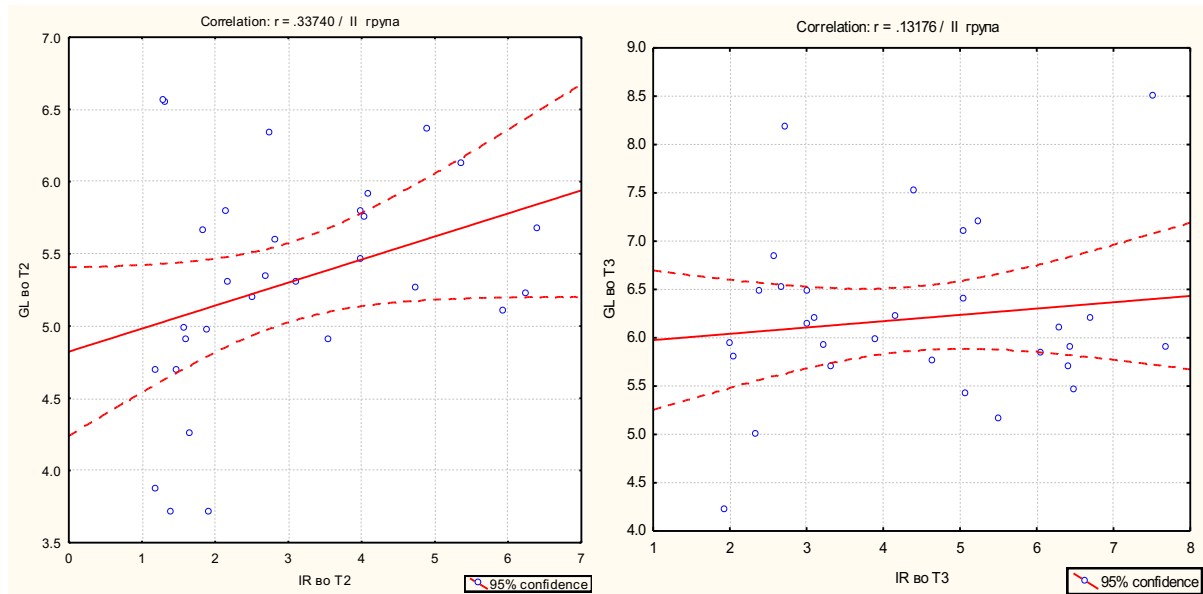
Табела бр.40. Приказ на корелација помеѓу инсулинската резистенција и гликемијата на двете групи

I група	<b>Гликемија(ГЛ) во T1</b>
<b>ИР во T1</b>	0.0609
	p=0.749
II група	<b>Гликемија во T1</b>
<b>ИР во T1</b>	-0.4209
	<b>p=0.021</b>
I група	<b>ГЛ во T2</b>
<b>ИР во T2</b>	0.3704
	<b>p=0.044</b>
II група	<b>ГЛ во T2</b>
<b>ИР во T2</b>	0.3374
	p=0.068

I група	<b>ГЛ во T3</b>
<b>ИР во T3</b>	0.0788
	p=0.679
II група	<b>ГЛ во T3</b>
<b>ИР во T3</b>	0.1318
	p=0.488

Графикон.бр.40. Приказ на корелација помеѓу инсулинската резистенција и гликемијата на двете групи





Се регистрира статистички сигнификантна умерено негативна корелација помеѓу инсулинската резистенција и гликемијата во времето T1 во втората група ( $p=0.021$ ). Се регистрира статистички сигнификантна умерено позитивна корелација помеѓу инсулинската резистенција и гликемијата во времето T2 во првата група ( $p=0.044$ ).

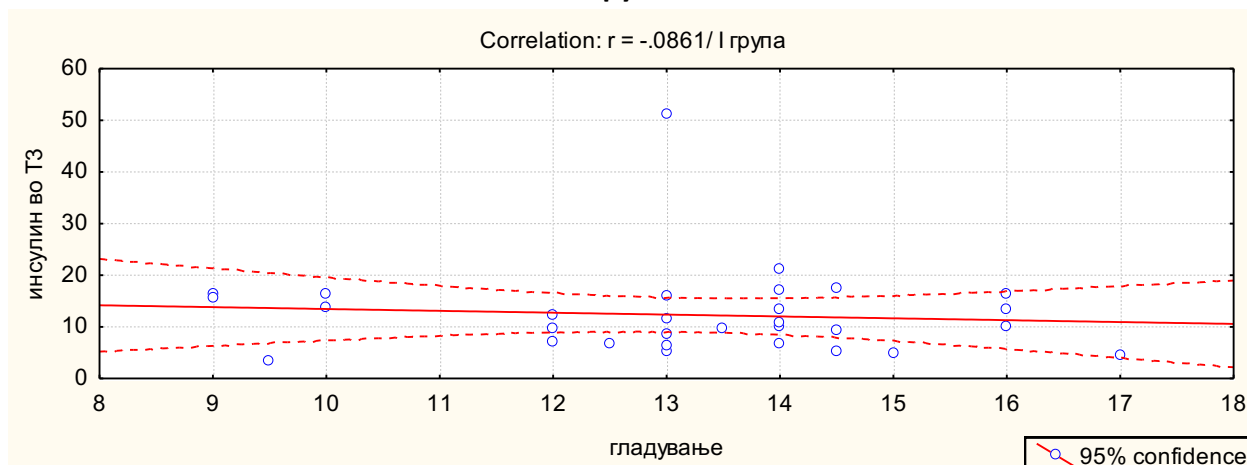
### 3.13. Приказ на корелации со инсулин

Во десертацијата се регистрираше и постоењето на корелација помеѓу предоперативното гладување и вредноста на инсулинот постоперативно кај првата и втората група како и корелацијата помеѓу инсулинската резистенција и нивото на инсулин.

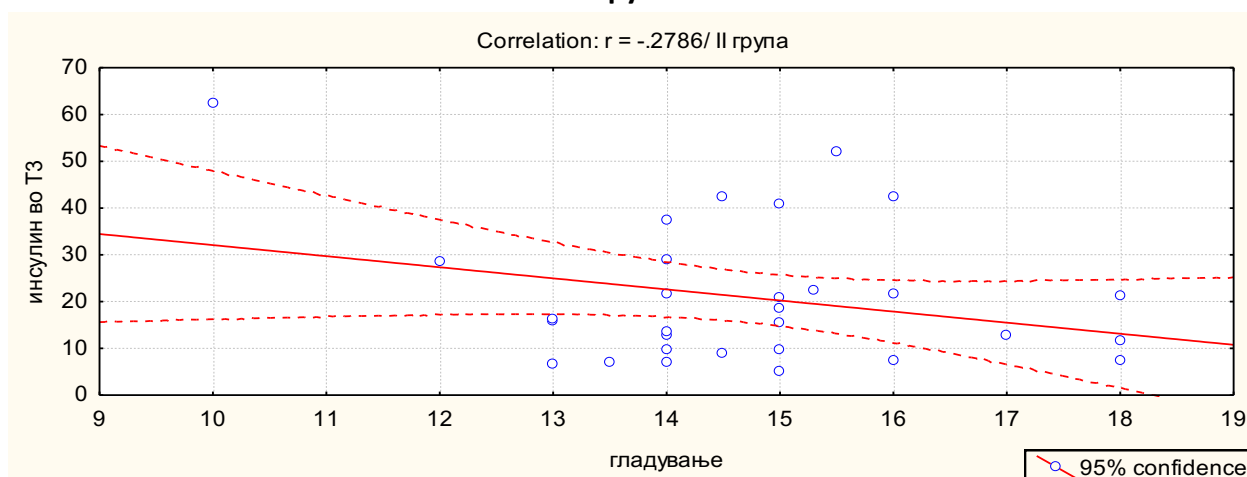
Табела бр. 41. Приказ на корелацијата помеѓу гладувањето и инсулинот во T3

I група	II група
$r=-0.0861$	$r=-0.2786$
$p=0.651$	$p=0.136$

Графикон бр. 41. Приказ на корелацијата помеѓу гладувањето и инсулинот во Т3 време  
**а. I група**



**б. II група**

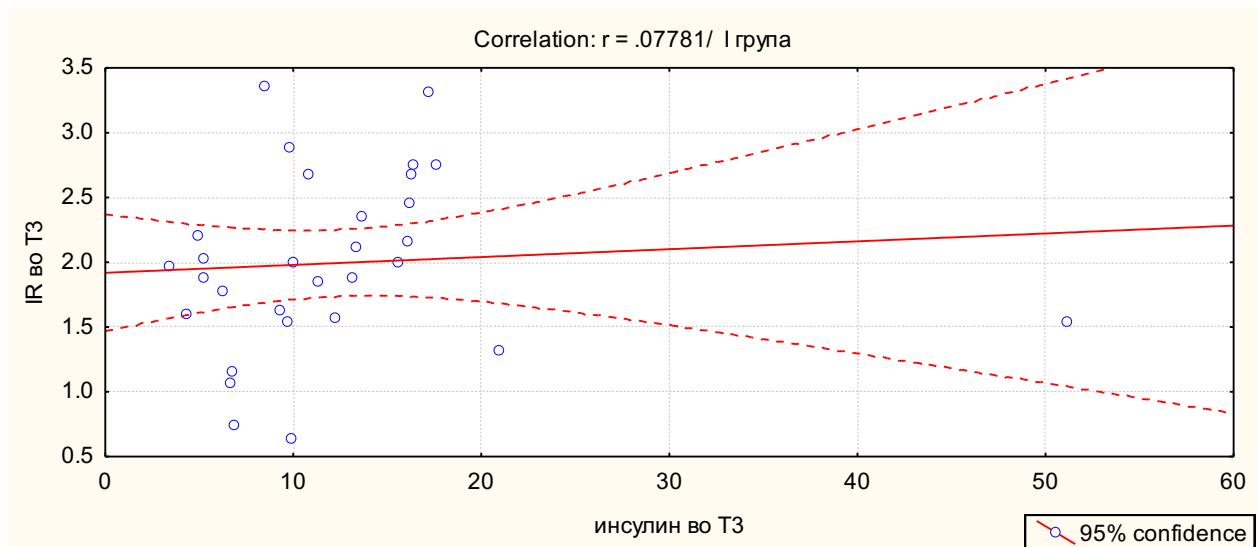


Табела бр. 42. Приказ на корелацијата помеѓу инсулинската резистенција и инсулинот во Т3 време

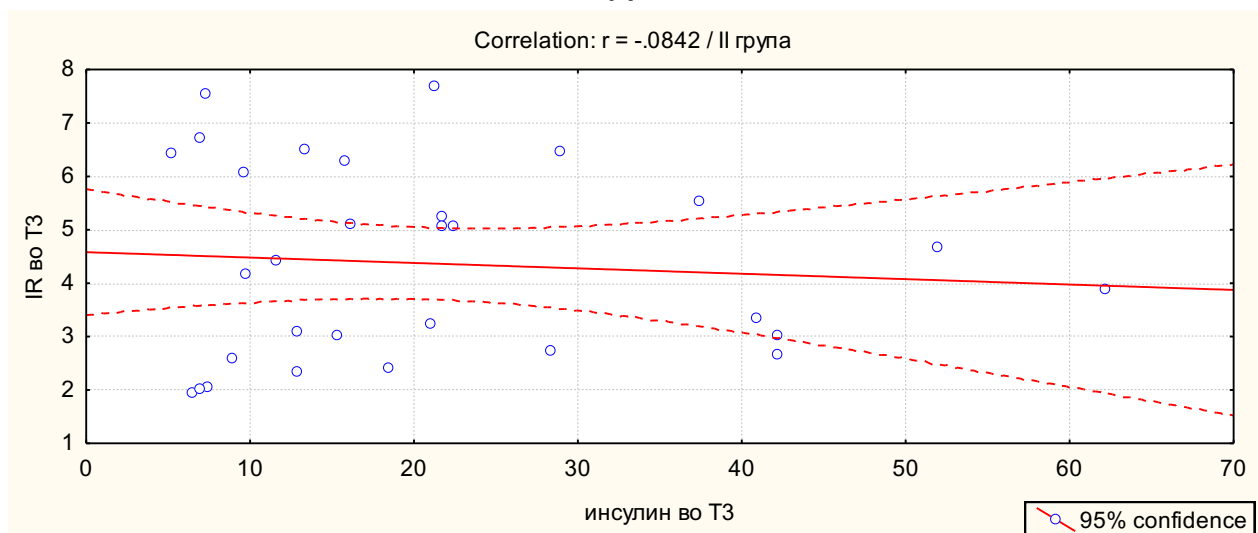
I група	II група
$r=0.0778$	$r=-0.0842$
$p=.683$	$p=0.658$

Графикон бр. 42. Приказ на корелацијата помеѓу инсулинската резистенција и инсулинот во T3 време

**а. I група**



**б. II група**



Не се регистрира статистички сигнификантна корелација помеѓу инсулинската резистенција и инсулинот во T3 време во првата и втората група.

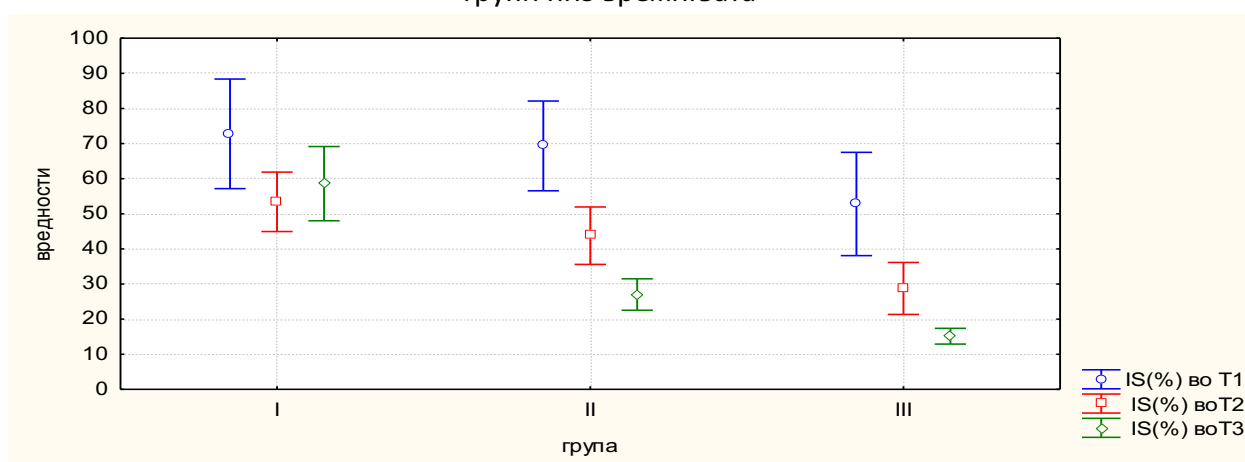
### 3.14. Приказ на вредностите на инсулинската сензитивност (пресметано со НОМА 2)

Во студијата со математичкиот модел НОМА 2 се пресметуваше и нивото на сензитивноста на ткивата за инсулин (инсулинска сензитивност). Кај здрави возрасни личности (во нормални физиолошки услови) кои немаат заболување на панкреасот сензитивноста на ткивата кон инсулинот е 100%. Во услови на стрес секоја вредност која е над 50% е прифатлива. За пресметување на инсулинската сензитивност во НОМА 2 се користеа вредностите на Ц-пептид.

Табела бр.43. Приказ на просечните вредности на инсулинска сензитивност во трите групи низ времињата

Група/Т1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	72.8	30	41.80255	25.5	220.0
II	69.4	30	34.22580	27.1	169.8
III	52.8	12	23.14867	32.6	112.5
Група /Т2					
I	53.4	30	22.67056	24.8	114.3
II	43.8	30	21.91133	15.6	84.2
III	28.8	12	11.64079	18.6	58.7
Група /Т3					
I	58.6	30	28.31849	29.8	155.6
II	27.0	30	11.99690	13.0	51.7
III	15.2	12	3.51762	11.5	22.8

Графикон бр.43. Приказ на просечните вредности на инсулинска сензитивност на трите групи низ времињата





Табела бр.44. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
T 1	3508.58	2	1754.29	90541.38	69	1312.194	1.33691	0.269372
T 2	5327.31	2	2663.65	30318.35	69	439.396	6.06208	0.003755
T 3	22595.00	2	11297.50	27566.13	69	399.509	28.27846	0.000000

Табела бр.45. Приказ на Tukey HSD тест

а.Т2

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.184189	0.002873
II {2}	0.184189		0.097662
III{3}	0.002873	0.097662	

б.Т3

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.000112	0.000112
II {2}	0.000112		0.198452
III{3}	0.000112	0.198452	

Просечната вредност на инсулинска сензитивност во првата група во Т1 изнесува 72.8%, во втората група изнесува 69,4% и во третата група 52.8%.

Во Т2, просечната вредност на инсулинска сензитивност во сите три групи се намалува во однос на Т1, во првата група изнесува 53.4%, во втората група изнесува 43.8% и во третата група 28.8%.

Просечната вредност на инсулинска сензитивност во првата група во Т3 изнесува 58.6% и се покачува во однос на Т2, додека во втората група изнесува 27% и во третата група 15.2%. Во втората и третата група сензитивноста на ткивата за инсулин продолжува да опаѓа (таб 43. и граф.43). Просечната вредност е прифатлива само за првата група, додека за втората и третата група е многу под прифатливата граница 50%.

Разликата помеѓу просечната вредност на инсулинска сензитивност помеѓу сите три групи во T1 е статистички несигнификантна, во време T2 и T3 разликата е статистички сигнификантна според Analysis of Variance тестот за  $p=0.003755$  и  $p=0.00000$  (таб.45).

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата помеѓу првата и третата група во време T2 е статистички сигнификантна. Според Post hoc Tukey HSD тест, во T3 разликата е сигнификантна помеѓу првата и втората група, како и помеѓу прва и третата група (таб.45).

Табела бр.46. Приказ на Friedman ANOVA тест

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 10.46667

$p = 0.00534$ , Coeff. of Concordance = .17444 Aver. rank r = 0.14598

I група	AverageRank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
<b>T 1</b>	2.400000	72.00000	72.77667	41.80255
<b>T 2</b>	1.566667	47.00000	53.41333	22.67056
<b>T 3</b>	2.033333	61.00000	58.58667	28.31849

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 37.26667

$p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = 0.62111 Aver. rank r = 0.60805

II група				
<b>T 1</b>	2.733333	82.00000	69.35000	34.22580
<b>T 2</b>	2.100000	63.00000	43.78333	21.91133
<b>T 3</b>	1.166667	35.00000	27.01833	11.99690

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance ,ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) = 24.00000

$p = 0.00001$ ,

Coeff. of Concordance = 1.0000 Aver. rank r = 1.0000

III група				
<b>T 1</b>	3.000000	36.00000	52.80833	23.14867
<b>T 2</b>	2.000000	24.00000	28.75833	11.64079
<b>T 3</b>	1.000000	12.00000	15.15000	3.51762

Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните вредности на инсулинска сензитивност во првата, втората и третата група во трите времиња е статистички сигнификантна за  $p=0.00534$ ,  $p=0.00000$  и  $p=0.00001$ (таб.46).

### 3.15. Коефициент на варијации за инсулинска резистенција и инсулинска сензитивност

Како надолнување на коефициентот на варијации на гликемијата во десертацијата беа пресметувани и коефициентите на варијации за инсулинската резистенција (НОМА 2)и инсулинската сензитивност (НОМА 2)во сите групи.

Според коефициентот на варијација вредностите на инсулинската резистенција и инсулинската сензитивност во првата група најмногу варираат во T1 (50% и 57.4%). Според коефициентот на варијација вредностите на инсулинската резистенција и инсулинската сензитивност во втората група најмногу варираат во T2 времето (53.3% и 50%).

### 3.16. Приказ на корелации на сензитивната функционалност на бета клетките (НОМА 1)

Функционалност на  $\beta$  клетките, која според математичките модел( НОМА 1) одговара на инсулинската сензитивност и е во врска со нивото на гликемијата.

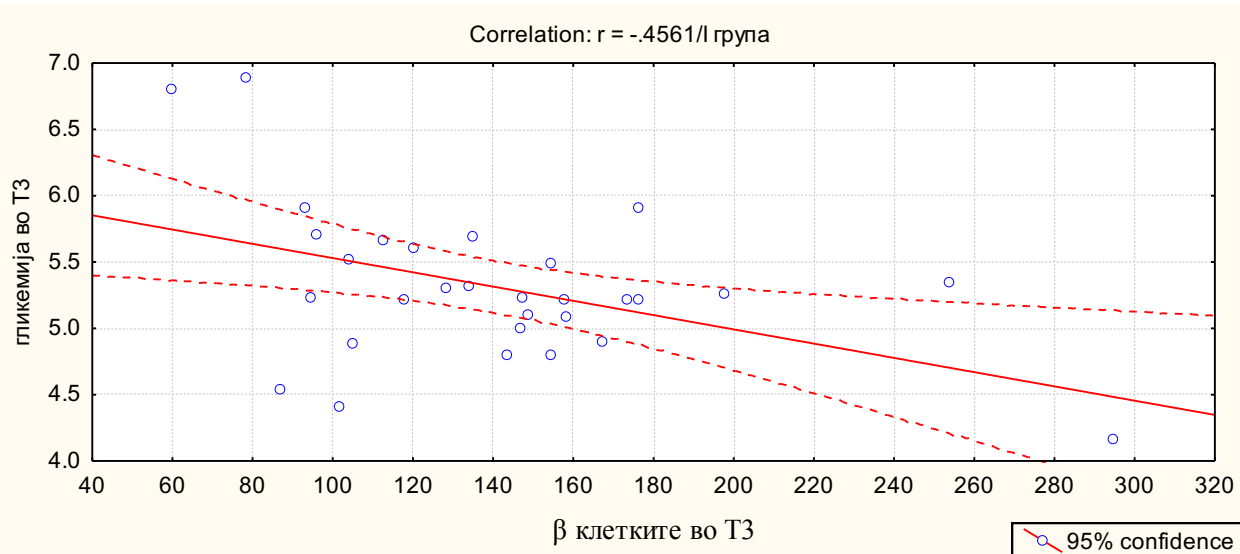
Се регистрира статистички сигнификантна умерено негативна корелација помеѓу гликемијата и вредности на функционалност на  $\beta$  клетките во T3 време во првата група. Се регистрира статистички сигнификантна умерено негативна корелација помеѓу гликемијата и вредностите на функционалност на  $\beta$  клетките во T3 време во втората група (таб и граф 47).

Табела бр. 47. Приказ на корелацијата помеѓу гликемија и вредности на функционалност на  $\beta$  клетките во T3

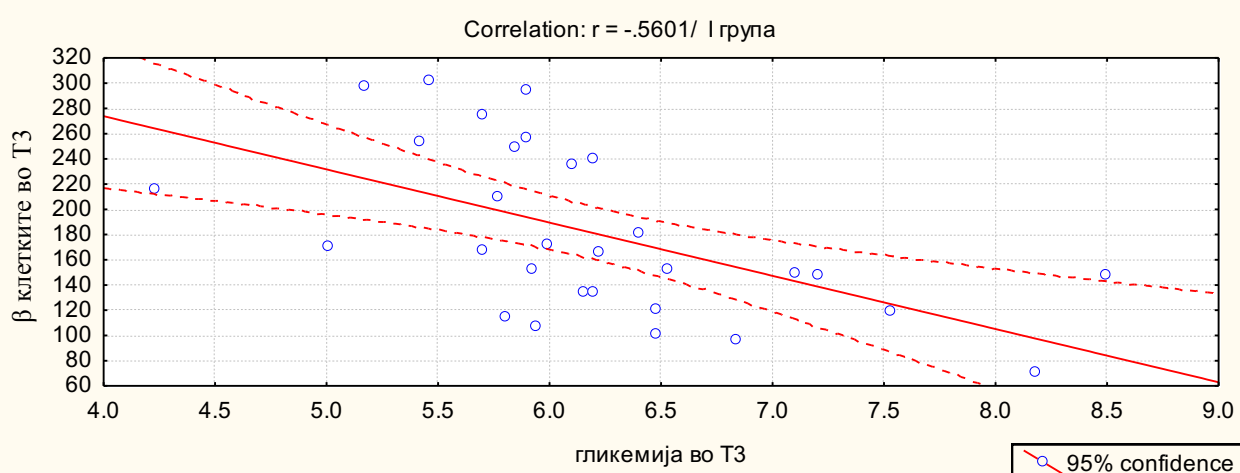
I група	II група
$r= - 0.4561$	$r=0.5601$
$p=0.011$	$p=0.001$

Графикон бр. 47. Приказ на корелацијата помеѓу гликемија и вредности на функционалноста на  $\beta$  клетките во T3 време

**а. I група**



**б. II група**



Според коефициентот на варијација кај вредности на функционалноста на  $\beta$  клетките во првата група најголем процент на варијации се регистрира во T1 времето (48.3%). Според коефициентот на варијација кај вредности на функционалноста на  $\beta$  клетките во втората група најголем процент на варијации се регистрира во T1 времето (61.4%).

### 3.17. Приказ на вредностите за инсулинска резистенција пресметано со математичкиот модел НОМА1

Просечната вредност на инсулинската резистенција, во првата група во Т1 изнесува 1.2U, во втората група изнесува 1.2U и во третата група 1.7U. Просечната вредност на инсулинската резистенција во првата група во Т2 изнесува 3.8U, во втората група изнесува 2.1U, и во третата група изнесува 5.8U.

Просечната вредност на инсулинската резистенција во првата група во Т3 изнесува 3.0U, во втората група изнесува 5.8U и во третата група 11.9 U кога ја достигнува и највисоката вредност.

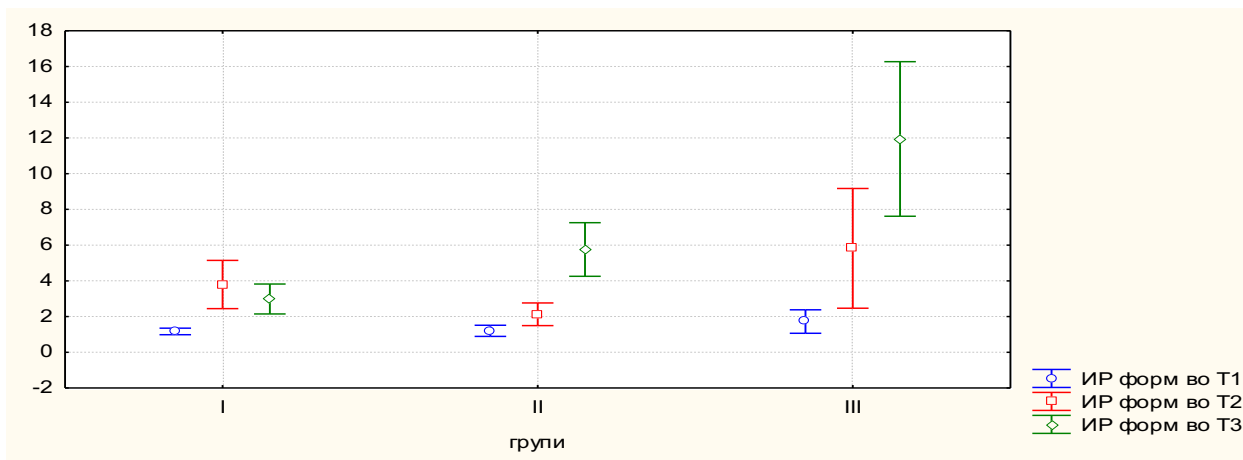
Табела бр.48. Приказ на просечните вредности на инсулинската резистенција(НОМА 1) во групите низ времињата

Група/Т1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	1.2	30	0.494412	0.505600	2.438578
II	1.2	30	0.830284	0.523733	4.148000
III	1.7	12	1.032540	0.468889	3.872000
Група /Т2					
I	3.8	30	3.623338	0.667449	14.51985
II	2.1	30	1.703715	0.591156	9.03436
III	5.8	12	5.275305	1.114267	16.17511
Група /Т3					
I	3.0	30	2.245035	0.807120	12.53831
II	5.8	30	4.018364	1.222000	16.55902
III	11.9	12	6.813408	6.925333	26.44978

Табела бр.49. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	Df	MS	SS	df	MS	F	p
T 1	2.9280	2	1.4640	38.808	69	0.56244	2.60297	0.081313
T 2	123.3158	2	61.6579	771.023	69	11.17424	5.51786	0.005984
T 3	688.8589	2	344.4295	1125.083	69	16.30556	21.12344	0.000000

Графикон бр.48. Приказ на просечните вредности на инсулинската резистенција(НОМА 1) во групите низ времиња



Табела бр.50. Приказ на Tukey HSD тест

а.Т2

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.138469	0.185522
II {2}	0.138469		<b>0.005368</b>
III {3}	0.185522	<b>0.005368</b>	

б.Т3

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		<b>0.026183</b>	<b>0.000112</b>
II {2}	<b>0.026183</b>		<b>0.000187</b>
III {3}	<b>0.000112</b>	<b>0.000187</b>	

Разликата помеѓу просечната вредност на инсулинската резистенција помеѓу сите три групи во времињата T2 и T3 е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  (Analysis of Variance тест  $p = 0.081313$ ,  $p = 0.005984$ ,  $p = 0.00000$ ) (таб.50).

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата во T2 е сигнификантна за  $p < 0.05$  помеѓу втората и третата група, во T3 разликата е сигнификантна помеѓу првата и втората група, првата и третата група како и помеѓу втората и третата група.

Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните вредности на ИП во првата група е статистички сигнификантна за  $p=0.00000$ , во втората група за  $p=0.000000$  и во третата група за  $p=0.00010$ .

Табела бр.51. Приказ на Friedman ANOVA тест

I група	AverageRaank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
<b>T 1</b>	1.233333	37.00000	1.166029	0.494412
<b>T 2</b>	2.400000	72.00000	3.794717	3.623338
<b>T 3</b>	2.366667	71.00000	2.985441	2.245035

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2)=26.46667  
 $p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = .44111 Aver. rank r = .42184

II група	AverageRaank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
<b>T 1</b>	1.333333	40.00000	1.201422	0.830284
<b>T 2</b>	1.800000	54.00000	2.130216	1.703715
<b>T 3</b>	2.866667	86.00000	5.756768	4.018364

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2)=37.06667  
 $p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = 0.61778 Aver. rank r = 0.60460

III група	AverageRaank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
<b>T 1</b>	1.166667	14.00000	1.72310	1.032540
<b>T 2</b>	1.916667	23.00000	5.82179	5.275305
<b>T 3</b>	2.916667	35.00000	11.94511	6.813408

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) = 18.50000  
 $p = 0.00010$ , Coeff. of Concordance = 0.77083 Aver. rank r = 0.75000

\*Сумиран приказ на вредностите за инсулинската резистенција и инсулинската сензитивност се прикажани во Прилог бр.4.

#### 4. Влијанието на гликометаболните параметри врз нутритивниот, инфламаторниот и хормонскиот статус

Во десертацијата за сите пациенти во сите времиња се анализираа и вредностите на тоталните протеини, албумини и глобулини, ЦРП(Ц- реактивен протеин).

##### 4.1. Приказ на вредностите за тотални протеини

Пред истекување на инфузиите (Т1) просечните вредности на тотални протеини во сите групи беа во граница на референтните (63-68 g/l) односно кај ниту еден пациент не беше регистрирана хипопротинемија.

После истекување на инфузиите (Т2) просечните вредности на тотални протеини во сите групи се намалија до 62.4 g/l, 60.1 g/l и 58.7 g/l.

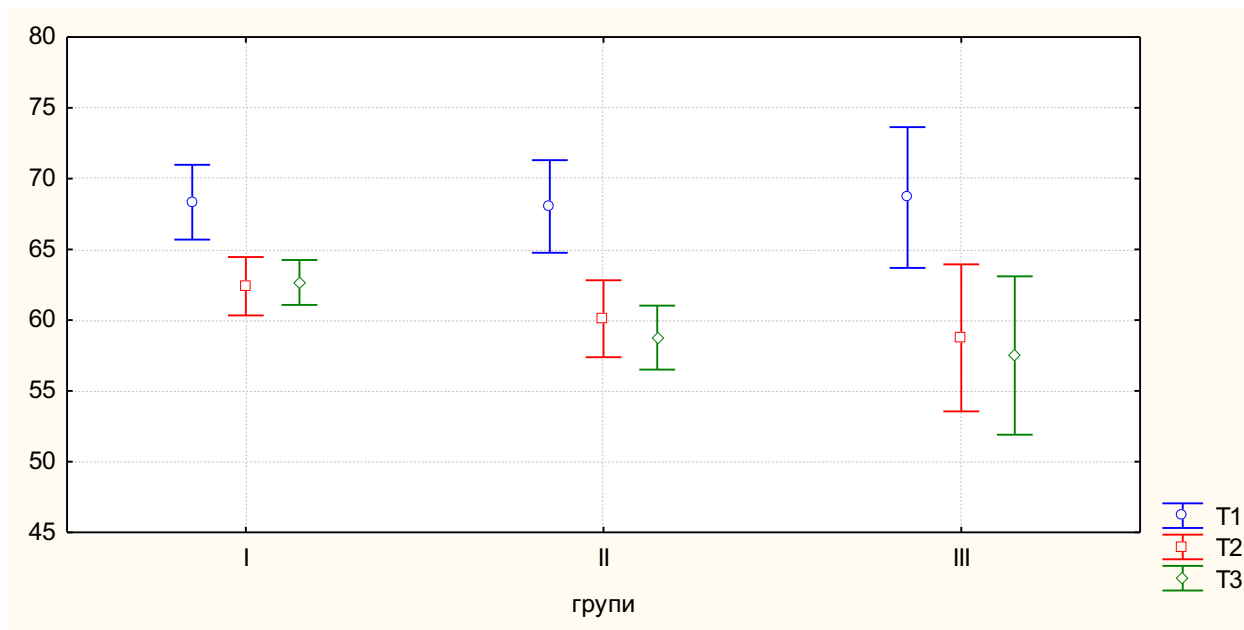
Постоперативно најниски вредности на тоталните протеини (од сите мерења) беа регистрирани во втората (58.8 g/l) и третата група(57.5 g/l), додека во првата група се регистрираше пораст на вредностите на протеините (споредено со Т2).

Табела бр.52. Приказ на просечните вредности на тоталните протеини во групите низ времињата

Група/Т1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	68.3	30	7.077567	45.0	81.0
II	68.0	30	8.755228	42.0	85.0
III	68.7	12	7.831560	57.0	85.0
Група /Т2					
I	62.4	30	5.524865	52.0	76.0
II	60.1	30	7.274661	41.0	72.0
III	58.7	12	8.181187	42.0	67.0
Група /Т3					
I	62.7	30	4.261563	54.0	70.0
II	58.8	30	6.066774	41.0	67.0
III	57.5	12	8.805990	42.0	70.0



Графикон бр.52. Приказ на просечните вредности на тоталните протеини во групите низ времињата



Табела бр.53. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
<b>T1</b>	3.6861	2	1.8431	4350.300	69	63.04783	0.029233	0.971203
<b>T2</b>	141.8500	2	70.9250	3156.150	69	45.74130	1.550568	0.219427
<b>T3</b>	331.6194	2	165.8097	2447.033	69	35.46425	4.675405	<b>0.012468</b>

Табела бр.54. Приказ на Tukey HSD тест

а.Т3

група	{1}	{2}	{3}
<b>I {1}</b>		<b>0.035584</b>	<b>0.035263</b>
<b>II {2}</b>	<b>0.035584</b>		0.808272
<b>III {3}</b>	<b>0.035263</b>	0.808272	

Разликата помеѓу просечната вредност на тоталните протеини помеѓу сите три групи во времето T3 е статистички сигнификантна за  $p=0.012468$  (Analysis of Variance) (таб.53). Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата е сигнификантна за  $p=0.03$  помеѓу првата и втората група, како и за  $p=0.03$  помеѓу првата и третата група (таб.54).

Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните вредности на тоталните протеини внатре во првата, втората и третата група е статистички сигнификантна (таб.55).

Табела бр.55. Приказ на Friedman ANOVA тест

I група	AverageRaank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
T 1	2.816667	84.50000	68.33333	7.077567
T 2	1.650000	49.50000	62.40000	5.524865
T 3	1.533333	46.00000	62.66667	4.261563

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance,ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 1.25862  
 $p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = 0.52098 Aver. rank r = 0.50446

II група	AverageRaank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
T 1	2.983333	89.50000	68.03333	8.755228
T 2	1.666667	50.00000	60.10000	7.274661
T 3	1.350000	40.50000	58.76667	6.066774

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance,ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) = 46.97391  
 $p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = 0.78290 Aver. rank r = 0.77541

III група	AverageRaank	Sum ofRanks	просек	Стд.Дев
T 1	2.916667	35.00000	68.66667	7.831560
T 2	1.500000	18.00000	58.75000	8.181187
T 3	1.583333	19.00000	57.50000	8.805990

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance,ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) = 16.54545  
 $p = 0.00026$ , Coeff. of Concordance = 0.68939 Aver. rank r = 0.66116

#### 4.2. Приказ на коефициентот на варијации за вредностите на тотални протеини

Според коефициентот на варијација најголем процент на варијации на вредности на тоталните протеини во првата група се регистрира во T1 (10.4%) додека најголем процент на варијации на вредностите на тоталните протеини (12.9%) во втората група се регистрираа во T2. Во третата група најголем процент на варијации на вредностите на протеините се регистрираше во T3 (15.3%).

### 4.3. Приказ на вредностите на албумини

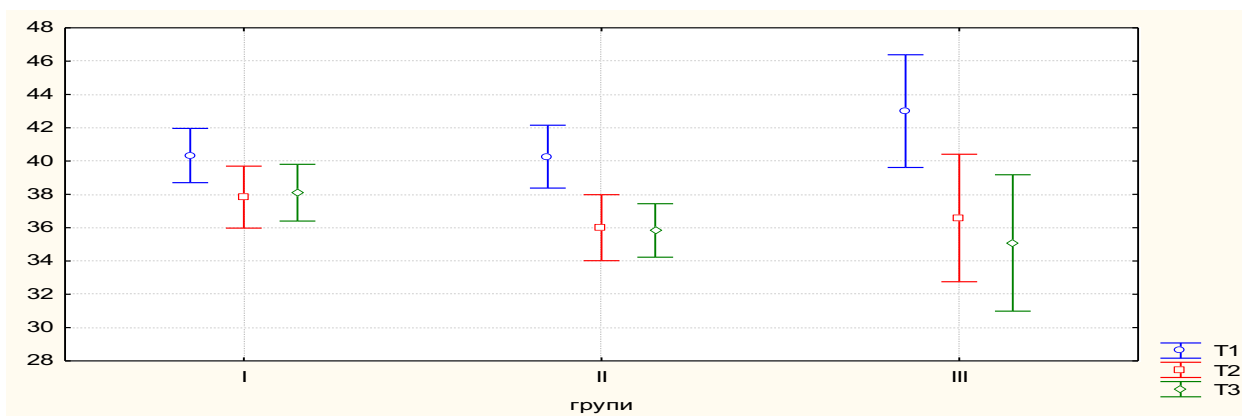
Просечната вредност на албумините во првата и втората група во T1 изнесува 40.3 g/l, и во третата група изнесува 43.0 g/l. Просечните вредности на албумините кај сите три групи се во границите на референтни вредности 35-50 g/l. Просечната вредност на албумините во T2 беше пониска (споредено со T1) кај сите групи и изнесува 37.8 g/l, 36.1 g/l и 36.6 g/l.

Просечната вредност на албумините во првата група во времето T3 изнесува 38.1 g/l (се регистрира пораст), додека во втората ( 35.8 g/l) и третата група( 35 g/l) се регистрира пад. (таб. и граф.56).

Табела бр.56. Приказ на просечните вредности на албумините во групите низ времињата

Група/T1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	40.3	30	4.365486	28.0	47.0
II	40.3	30	5.057827	24.0	46.0
III	43.0	12	5.325752	34.0	51.0
<b>Група /T2</b>					
I	37.8	30	4.983305	29.0	48.0
II	36.0	30	5.311017	24.0	43.0
III	36.6	12	6.022055	26.0	50.0
<b>Група /T3</b>					
I	38.1	30	4.558811	30.0	47.0
II	35.8	30	4.307838	26.0	43.0
III	35.1	12	6.444989	22.0	42.0

Графикон бр.56. Приказ на просечните вредности на албумините во групите низ времињата



Табела бр.57. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
<b>T1</b>	72.9667	2	36.48333	1606.533	69	23.28309	1.566945	0.216016
<b>T2</b>	51.5278	2	25.76389	1937.083	69	28.07367	0.917724	0.404247
<b>T3</b>	112.5361	2	56.26806	1597.783	69	23.15628	2.429926	0.095544

Разликата помеѓу просечната вредност на албумините помеѓу сите три групи во трите времиња T1, T2, T3 е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

Табела бр.58. Приказ на Friedman ANOVA тест

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2)  
=19.16814

$p = 0.00007$ , Coeff. of Concordance = 0.31947 Aver. rank r = 0.29600

I група	Average Rank	Sum of Ranks	просек	Стд.Дев
<b>T1</b>	2.633333	79.00000	40.33333	4.365486
<b>T2</b>	1.683333	50.50000	37.83333	4.983305
<b>T3</b>	1.683333	50.50000	38.10000	4.558811

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2)  
=40.67241

$p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = 0.67787 Aver. rank r = 0.66677

II група				
<b>T1</b>	2.916667	87.50000	40.26667	5.057827
<b>T2</b>	1.700000	51.00000	36.00000	5.311017
<b>T3</b>	1.383333	41.50000	35.83333	4.307838

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) =  
18.16667

$p = 0.00011$ , Coeff. of Concordance = 0.75694 Aver. rank r = 0.73485

III група				
<b>T1</b>	3.000000	36.00000	43.00000	5.325752
<b>T2</b>	1.583333	19.00000	36.58333	6.022055
<b>T3</b>	1.416667	17.00000	35.08333	6.444989

Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните вредности на албумините внатре во првата, втората и третата група е статистички сигнификантна за  $p = 0.00007$ ;  $p = 0.00000$ ;  $p = 0.00011$ ).

#### 4.4. Приказ на глобулини

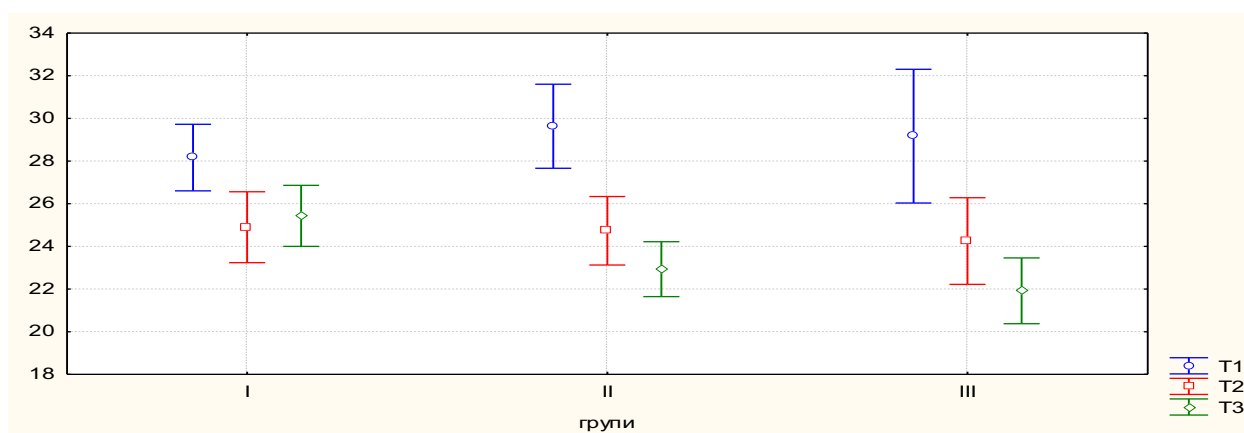
Просечната вредност на глобулини во првата група во T1 изнесува 28.2 g/L, во втората група изнесува 29.6 g/L и во третата група 29.2 g/L. Просечната вредност на глобулини во првата група во T2 изнесува 24.9 g/L, во втората група изнесува 24.7 g/L, и во третата група изнесува 24.3 g/L. Вредностите на глобулините во сите групи се пониски споредено со вредностите во T1.

Просечната вредност на глобулини во првата група во времето T3 изнесува 25.4 g/L, а во втората група изнесува 22.9 g/L и во третата група изнесува 21.9 g/L .

Табела бр.59. Приказ на просечните вредности на глобулини во групите низ времињата

Група/T1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	28.2	30	4.177801	17.0	37.0
II	29.6	30	5.281610	20.0	41.0
III	29.2	12	4.932883	23.0	39.0
Група /T2					
I	24.9	30	4.451656	19.0	40.0
II	24.7	30	4.298623	19.0	35.0
III	24.3	12	3.194455	20.0	30.0
Група /T3					
I	25.4	30	3.829858	18.0	32.0
II	22.9	30	3.443468	19.0	31.0
III	21.9	12	2.429303	19.0	26.0

Графикон бр.59. Приказ на просечните вредности на глобулини во групите низ времињата



Табела бр.60. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
<b>T 1</b>	32.9778	2	16.48889	1582.800	69	22.93913	0.718811	0.490944
<b>T 2</b>	3.6278	2	1.81389	1222.817	69	17.72198	0.102352	0.902848
<b>T 3</b>	145.1278	2	72.56389	834.150	69	12.08913	6.002408	<b>0.003951</b>

Разликата помеѓу просечната вредност на глобулините помеѓу сите три групи во T3 времето е статистички сигнификантна (таб.60).

Табела бр.61. Приказ на Friedman ANOVA тест

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2)  
=17.90741

**p = 0.00013**, Coeff. of Concordance = 0.29846 Aver. rank r = 0.27427

I група	Average Rank	Sum of Ranks	просек	Стд.Дев
<b>T 1</b>	2.566667	77.00000	28.16667	4.177801
<b>T 2</b>	1.550000	46.50000	24.90000	4.451656
<b>T 3</b>	1.883333	56.50000	25.43333	3.829858

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2)  
=48.36522

p = 0.00000, Coeff. of Concordance = 0.80609 Aver. rank r = 0.79940

II група				
<b>T 1</b>	3.000000	90.00000	29.63333	5.281610
<b>T 2</b>	1.650000	49.50000	24.73333	4.298623
<b>T 3</b>	1.350000	40.50000	22.93333	3.443468

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) =  
20.18182

**p = 0.00004**, Coeff. of Concordance = .84091 Aver. rank r = .82645

III група				
<b>T 1</b>	2.916667	35.00000	29.16667	4.932883
<b>T 2</b>	1.916667	23.00000	24.25000	3.194455
<b>T 3</b>	1.166667	14.00000	21.91667	2.429303

Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните вредности на албумините внатре во секоја група е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.00013$ ;  $p < 0p = 0.00000$ ;  $p = 0.000041$ ) (таб.61).

#### 4.5. Приказ на вредностите за ЦРП (Ц-реактивен протеин)

Просечната вредност на ЦРП во првата група во Т1 изнесува 1.8 mg/L, во втората група изнесува 1.6 mg/L и во третата група 3.3 mg/L. Просечните вредности на ЦРП кај сите три групи во Т1 се во границите на референтни вредности 0-6 mg/L.

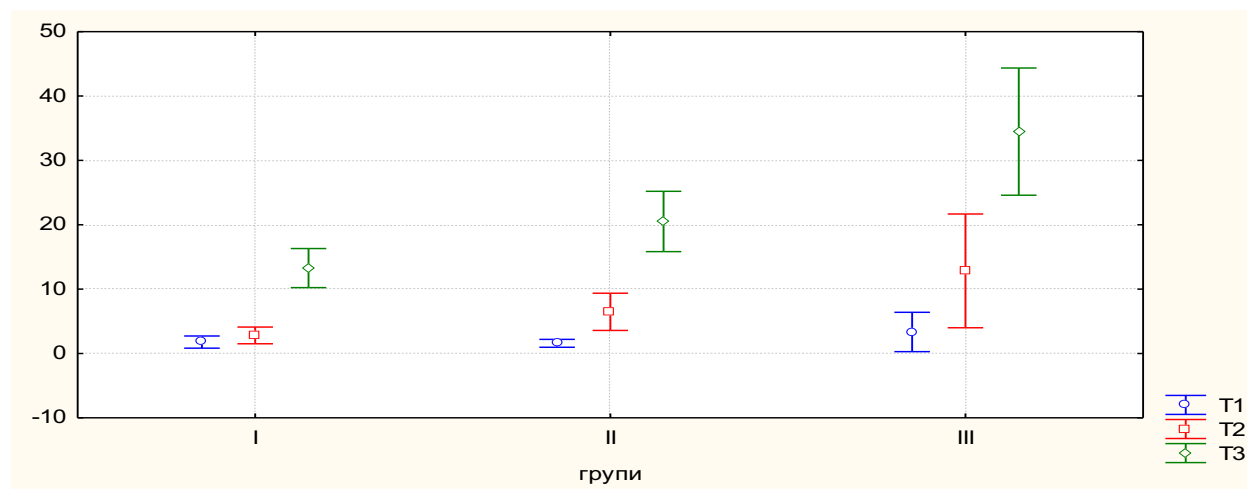
Просечната вредност на ЦРП во првата група во Т2 расте до 2.8 mg/L, во втората група до 6.5 mg/L, и во третата група до 12.8 mg/L.

Просечната вредност на ЦРП во сите групи постоперативно е повисока споредена со Т1 ( 13.3 mg/L, 20.5 mg/L и 34.5 mg/L). Просечните вредности на ЦРП кај сите три групи во Т3 се повисоки од референтни вредности 27-35 g/L. (таб и граф.62).

Табела бр.62. Приказ на просечните вредности на ЦРП во групите низ времињата

Група/Т1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	1.8	30	2.525320	0.07	12.8
II	1.6	30	1.637299	0.2	9.0
III	3.3	12	4.812948	0.2	17.2
Група /Т2					
I	2.8	30	3.48137	0.2	12.8
II	6.5	30	7.73676	0.4	29.3
III	12.8	12	13.92410	0.3	40.7
Група /Т3					
I	13.3	30	8.13749	2.6	38.4
II	20.5	30	12.53521	1.9	49.6
III	34.5	12	15.55285	12.90	64.1

Графикон бр.62.Приказ на просечните вредности на ЦРП во групите низ времињата



Табела бр.63. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
<b>T1</b>	28.219	2	14.110	517.491	69	7.4999	1.88132	0.160123
<b>T2</b>	872.787	2	436.394	4220.032	69	61.1599	7.13529	<b>0.001525</b>
<b>T3</b>	3878.531	2	1939.266	9137.958	69	132.4342	14.64324	<b>0.000005</b>

Табела бр.64. Приказ на Tukey HSD тест

а.Т2

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.173137	<b>0.001133</b>
II {2}	0.173137		0.051503
III{3}	<b>0.001133</b>	0.051503	

б.Т3

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		<b>0.045432</b>	<b>0.000114</b>
II {2}	<b>0.045432</b>		<b>0.002069</b>
III{3}	<b>0.000114</b>	<b>0.002069</b>	

Разликата помеѓу просечната вредност на ЦРП помеѓу сите три групи во Т2 и Т3 е статистички сигнификантна за  $p=0.001525$  и  $p=0.000005$ (таб.63).

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата е сигнификантна помеѓу првата и третата група во Т2, како и помеѓу првата верзус втората, првата верзус третата и втората верзус третата група во Т3 (таб. 64 и 65).

Табела бр. 65. Приказ на пациентите од трите групи со вредности на ЦРП над 20 mg/L

Група/време	Т2/број	Т3/број
I	0	7
II	2(6.7%)	25
III	4(33.3%)	12

Во Т1 не се регистрираат вредности на ЦРП над 20 mg/L кај ниту еден пациент од испитувањето.



Постоперативно, вредности над 20 mg/L во првата група се регистрираат кај 23.3% од пациентите, во втората група кај 83.3% од пациентите во третата група кај сите 12 пациенти - 100.0%

Табела бр.66. Приказ на Friedman ANOVA тест

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2)  
=45.76271

$p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = .76271 Aver. rank r = .75453

I група	Average Rank	Sum of Ranks	просек	Стд.Дев
<b>T 1</b>	1.500000	45.00000	1.77233	2.525320
<b>T 2</b>	1.500000	45.00000	2.80667	3.481372
<b>T 3</b>	3.000000	90.00000	13.27000	8.137489

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2)  
=50.53782

$p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = .84230 Aver. rank r = .83686

II група				
<b>T 1</b>	1.150000	34.50000	1.58333	1.63730
<b>T 2</b>	1.883333	56.50000	6.46667	7.73676
<b>T 3</b>	2.966667	89.00000	20.50867	12.53521

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) =  
19.70213

$p = 0.00005$ , Coeff. of Concordance = .82092 Aver. rank r = .80464

III група				
<b>T 1</b>	1.125000	13.50000	3.34167	4.81295
<b>T 2</b>	1.958333	23.50000	12.83333	13.92410
<b>T 3</b>	2.916667	35.00000	34.47500	15.55285

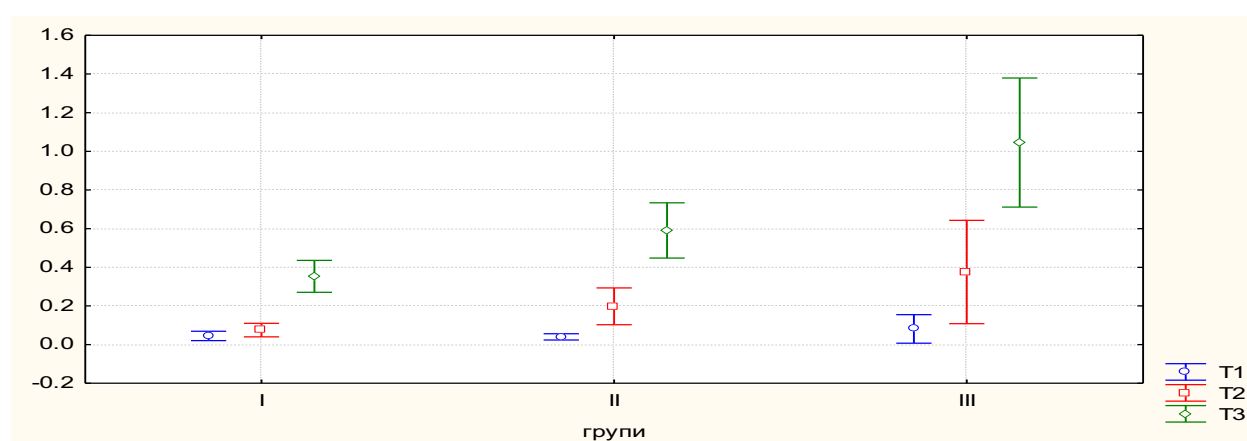
Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните вредности на ЦРП внатре во првата, втората и третата група во трите времиња е статистички сигнификантна за  $p < 0.05$  ( $p = 0.00000$ ).

#### 4.6. Приказ на односот ЦРП/албумин

Во десертацијата односот ЦРП/албумин беше поединечно разработен. Просечната вредност на односот ЦРП/албумини во првата група во T1 изнесува 0.04, во втората група изнесува 0.04 и во третата група 0.08. Просечните вредности на односот ЦРП/албумини кај сите три групи во T1 времето се во границите на вредности еднакви или помали од 0.04. Во T2 (0.08;0.2;0.4;) и T3(0.4;0.6;1), вредностите на овој однос се зголемуваа во сите групи споредено со T1. Во T3 кај сите групи овој однос е поголем од 0.04 и е сигнификантно поголем кај третата група споредено со другите две. Табела бр.67. Приказ на просечните вредности на ЦРП /албумин во групите

Група/T1	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	0.04	30	0.064534	0.001667	0.328205
II	0.04	30	0.042940	0.004651	0.236842
III	0.08	12	0.116220	0.004255	0.409524
<b>Група /T2</b>					
I	0.08	30	0.094167	0.004167	0.343333
II	0.2	30	0.254691	0.009756	0.976667
III	0.4	12	0.420768	0.007895	1.233333
<b>Група /T3</b>					
I	0.4	30	0.221150	0.069767	1.097143
II	0.6	30	0.382604	0.057576	1.429032
III	1.0	12	0.525416	0.309524	1.780556

Графикон бр.67.Приказ на просечните вредности на ЦРП/албумин во групите



Табела бр.68. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	P
<b>T1</b>	0.015196	2	0.007598	0.322821	69	0.004679	1.62396	0.204559
<b>T2</b>	0.796563	2	0.398281	4.085815	69	0.059215	6.72606	<b>0.002145</b>
<b>T3</b>	4.134312	2	2.067156	8.700197	69	0.126090	16.39431	<b>0.000001</b>

Табела бр.69. Приказ на Tukey HSD тест

а.Т2

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		0.131819	<b>0.001732</b>
II {2}	0.131819		0.090168
III {3}	<b>0.001732</b>	0.090168	

б.Т3

група	{1}	{2}	{3}
I {1}		<b>0.031200</b>	<b>0.000112</b>
II {2}	<b>0.031200</b>		<b>0.001145</b>
III {3}	<b>0.000112</b>	<b>0.001145</b>	

Разликата помеѓу просечната вредност на односот ЦРП/албумини помеѓу сите три групи во времињата T2 и T3 е статистички сигнификантна за  $p=0.002145$ ,  $p=0.000001$ ).

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата е сигнификантна за  $p<0.05$  помеѓу првата верзус третата група T2 и помеѓу првата верзус втората група, првата верзус третата група и втората верзус третата група T3.

Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните вредности на овој однос внатре во сите групи е статистички сигнификантна за  $p<0.05$ . (таб.70).

Табела бр.70. Приказ на Friedman ANOVA тест

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2)  
=45.39496

$p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = .75658 Aver. rank r = .74819

I група	Average Rank	Sum of Ranks	просек	Стд.Дев
<b>T 1</b>	1.483333	44.50000	0.044903	0.064534
<b>T 2</b>	1.516667	45.50000	0.075182	0.094167
<b>T 3</b>	3.000000	90.00000	0.353366	0.221150

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2)  
=48.80000

$p = 0.00000$ , Coeff. of Concordance = .81333 Aver. rank r = .80690

II група				
<b>T 1</b>	1.133333	34.00000	0.039938	0.042940
<b>T 2</b>	1.933333	58.00000	0.197905	0.254691
<b>T 3</b>	2.933333	88.00000	0.590746	0.382604

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) =  
22.16667

$p = 0.00002$ , Coeff. of Concordance = .92361 Aver. rank r = .91667

III група				
<b>T 1</b>	1.083333	13.00000	0.080925	0.116220
<b>T 2</b>	1.916667	23.00000	0.375426	0.420768
<b>T 3</b>	3.000000	36.00000	1.045560	0.525416

#### 4.7. Приказ на вредностите на кортизол

Просечната вредност на кортизолот во првата група во T1 изнесува 292.7 nmol/l, во втората група 281.2 nmol/l и во третата група 250.8 nmol/l.

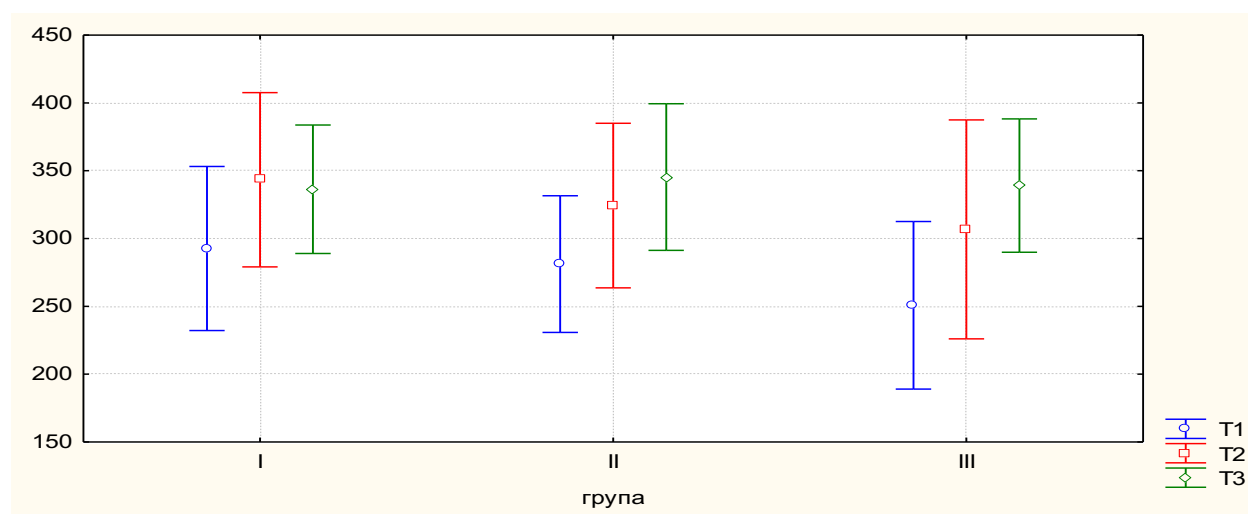
Просечната вредност на кортизолот расте во T2 споредено со вредностите од T1 до 343.3, nmol/l, 324.3 nmol/l и 306.8 nmol/l во сите групи.

Просечната вредност на кортизолот во сите три групи продолжува да се зголемува во однос на T1 и T2 и ги достигнува највисоките поединечни и групни вредности во T3 (336.4 nmol/l, 345.3 nmol/l и 339.1 nmol/l).

Табела бр.79. Приказ на просечните вредности на кортизол во групите низ времиња

Група/T1	просек	Број	Стд.Дев.	минимум	максимум
I	292.7	30	161.9854	40.8	601.0
II	281.2	30	134.9255	57.6	621.0
III	250.8	12	97.2295	95.7	450.0
Група/T2					
I	343.4	30	172.1008	77.0	754.0
II	324.3	30	162.5585	101.0	758.0
III	306.8	12	127.0305	128.0	490.0
Група/T3					
I	336.4	30	126.8179	162.6	622.0
II	345.3	30	144.7485	46.4	759.0
III	339.1	12	77.4085	200.00	430.0

Графикон бр.79.Приказ на просечните вредности на кортизол



Табела бр.80. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
T 1	15054.39	2	7527.193	1392869	69	20186.51	0.372882	0.690126
T 2	12780.92	2	6390.462	1802779	69	26127.23	0.244590	0.783701
T 3	1240.82	2	620.409	1139925	69	16520.66	0.037554	0.963163

Разликата помеѓу просечната вредност на кортизол помеѓу сите три групи во три времиња (T1, T2, T3) е статистички несигнификантна.

Според Friedman ANOVA тест разликата помеѓу просечните концентрации на кортизол во сите групи во трите времиња е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ . (таб.81)

Табела бр 81. Приказ на Friedman ANOVA тест

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 5.000000

$p = 0.08209$ , Coeff. of Concordance = 0.08333 Aver. rank  $r = 0.05172$

I група	Average Rank	Sum of Ranks	просек	Стд.Дев
T 1	1.666667	50.00000	292.6867	161.9854
T 2	2.166667	65.00000	343.3700	172.1008
T 3	2.166667	65.00000	336.3600	126.8179

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 30, df = 2) = 3.266667

$p = 0.19528$ , Coeff. of Concordance = 0.05444 Aver. rank  $r = 0.02184$

II група				
T 1	1.766667	53.00000	281.1867	134.9255
T 2	2.000000	60.00000	324.3333	162.5585
T 3	2.233333	67.00000	345.3400	144.7485

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance, ANOVA Chi Sqr. (N = 12, df = 2) = 8.166667

$p = 0.01685$ , Coeff. of Concordance = 0.34028 Aver. rank  $r = 0.28030$

III група				
T 1	1.416667	17.00000	250.7833	97.2295
T 2	2.000000	24.00000	306.7500	127.0305
T 3	2.583333	31.00000	339.0833	77.4085

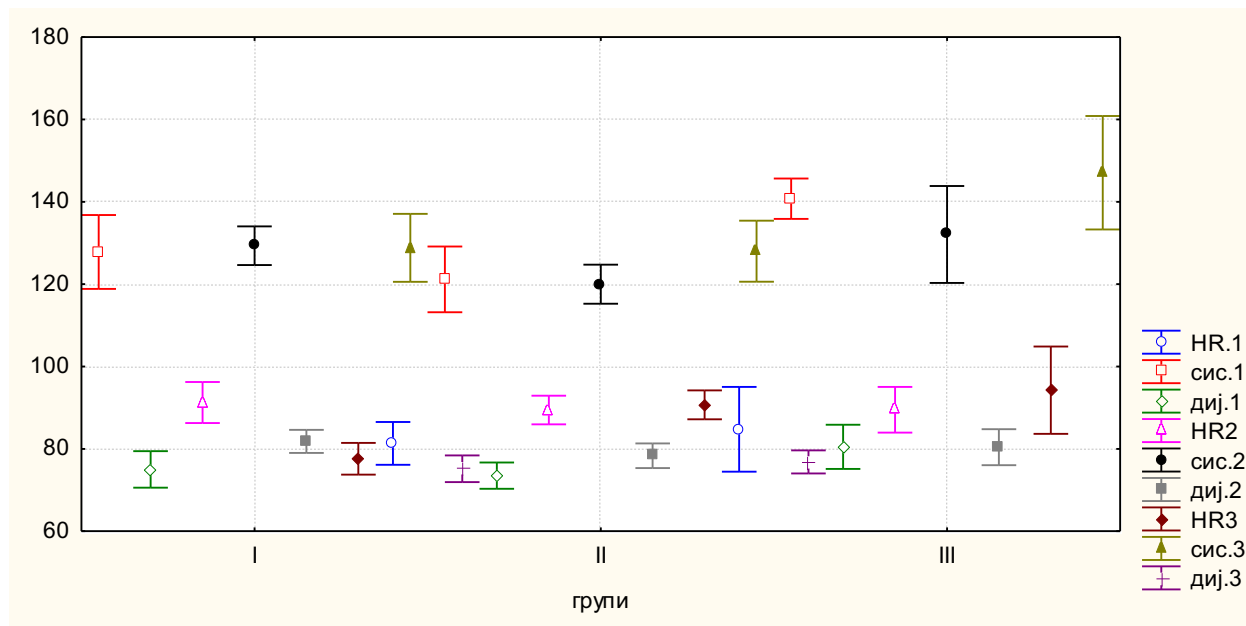
## 5. Приказ на хемодинамските параметри

Хемодинамските параметри во студијата беа следени континуирано но посебно се анализираа вредностите на систолниот (СКП), дијастолниот крвен притисок(ДКП) и срцевата фреквенција( HR ) во зададените мерни времиња како и другите параметри.

Табела бр 73. Приказ на просечните вредности на крвниот притисок (mmHg) и HR (bpm) во групите низ времињата

Група I	број	просек	минимум	максимум	Стд.Дев.
HR во T1	30	82.8	57.00	112.0	15.93608
СКП. во T1	30	127.8	80.00	160.0	24.02166
ДКП во T1	30	75.0	50.0	90.0	11.89030
HR во T2	30	91.3	59.0	120.00	13.35699
СКПво T2	30	129.3	100.00	160.0	12.57620
ДКП. во T2	30	81.8	70.0	95.0	7.48370
HR во T3	30	77.6	58.0	103.0	10.28759
СКП. во T3	30	128.8	80.0	160.00	22.11581
ДКП. во T3	30	75.2	60.0	90.0	8.65859
<b>Група II</b>					
HR во T1	30	81.3	60.0	120.0	13.94406
СКП во T1	30	121.2	90.0	160.0	21.36236
ДКП.. во T1	30	73.5	60.0	90.0	8.52481
HR во T2	30	89.4	75.0	110.0	9.31326
СКП. во T2	30	120.0	100.0	150.0	12.73063
ДКП. во T2	30	78.3	60.0	95.0	8.02296
HR во T3	30	90.7	60.0	108.00	9.39607
СКП. во T3	30	128.0	90.0	160.0	19.85291
ДКП. во T3	30	76.8	60.0	95.0	7.48370
<b>Група III</b>					
HR во T1	12	84.8	66.0	113.0	16.21517
СКП во T1	12	140.8	130.0	150.0	7.71215
ДКП. во T1	12	80.5	70.0	100.0	8.43693
HR во T2	12	89.5	69.0	99.0	8.74383
СКПво T2	12	132.1	90.0	160.0	18.52005
ДКП во T2	12	80.4	70.0	90.0	6.89477
HR во T3	12	94.3	69.0	123.0	16.67946
СКП во T3	12	147.1	90.0	170.0	21.68560
ДКП во T3	12	77.9	70.0	90.0	6.89477

Графикон бр.73. Приказ на просечните вредности на крвниот притисок (mmHg) и HR (bpm) во групите низ времињата



Табела бр 74. Приказ на Analysis of Variance тест

	SS	d	MS	SS	df	MS	F	p
		f						
<b>HR1</b>	104.269	2	52.135	15895.72	69	230.3727	0.22631	0.798064
<b>СКП1</b>	3307.292	2	1653.646	30622.58	69	443.8056	3.72606	0.029064
<b>ДКП1</b>	424.375	2	212.188	6990.50	69	101.3116	2.09440	0.130904
<b>HR2</b>	57.642	2	28.821	8530.23	69	123.6266	0.23313	0.792673
<b>СКП2</b>	1856.736	2	928.368	13059.58	69	189.2693	4.90501	0.010191
<b>ДКП2</b>	184.861	2	92.431	4013.75	69	58.1703	1.58897	0.211515
<b>HR3</b>	3594.250	2	1797.125	8689.75	69	125.9384	14.26987	0.000007
<b>СКП3</b>	3494.861	2	1747.431	30787.08	69	446.1896	3.91634	0.024488
<b>ДКП3</b>	78.403	2	39.201	4321.25	69	62.6268	0.62595	0.537761

Табела бр.75. Приказ на Tukey HSD тест

а. Систолен притисок во T1

група	{1}	{2}	{3}
<b>I {1}</b>		0.442328	0.178883
<b>II {2}</b>	0.442328		0.022221
<b>III {3}</b>	0.178883	0.022221	



б. Систолен притисок во Т2

<i>група</i>	{1}	{2}	{3}
<b>I {1}</b>		0.028316	0.828549
<b>II {2}</b>	0.028316		0.032614
<b>III{3}</b>	0.828549	0.032614	

в.Систолен притисок во Т3

<i>група</i>	{1}	{2}	{3}
<b>I {1}</b>		0.987301	0.036197
<b>II {2}</b>	0.987301		0.027075
<b>III{3}</b>	0.036197	0.027075	

г. HR во Т3

<i>група</i>	{1}	{2}	{3}
<b>I {1}</b>		0.000178	0.000240
<b>II {2}</b>	0.000178		0.625805
<b>III{3}</b>	0.000240	0.625805	

Пациентите во првата и вторта група во Т1 имаа просечна вредност на СКП од 127.8 mmHg и 121.2 mmHg додека пациентите во третата група имаа сигнификантно повисока вредност (140.8 mmHg )во однос на двете групи. Вакво однесување на просечните вредности на СКП беше регистрирано и во Т2 (132.1 mmHg vs.120 mmHg vs.129.3 mmHg) како и во Т3 (147.1 mmHg vs.128.8 mmHg vs.128 mmHg). Разликата е статистички сигнификантна помеѓу систолниот притисок помеѓу сите три групи во трите времињата (Analysis of Variance тест  $p=0.029064$ ,  $p=0.010191$ ,  $p=0.024488$ ).

Просечните вредностите на пациентите за ДКП помеѓу трите групи не покажаа статистички сигнификантна разлика ниту во Т1(75 mmHg, 73.5 mmHg, 80.5 mmHg) ниту во Т2 (81.3 mmHg, 78.3 mmHg, 80.4 mmHg) ниту во Т3 ( 75.2 mmHg, 76.8 mmHg, 77.9 mmHg).

Просечната вредност на HR во првата група се движи од 82.8 (bpm) во Т1, 91.3 (bpm) во Т2 и 77.3 (bpm) во Т3.Просечната вредност на HR во втората група се движи од 81.3 (bpm)во Т1, 89.4(bpm) во Т2 и 90.4(bpm) во Т3.Просечната вредност на HR во третата група се движи од 84.8(bpm) во Т1, 89.5(bpm) во Т2 и 94.3(bpm) во Т3. Разликата е статистички сигнификантна помеѓу HR помеѓу сите три групи во Т3 за  $p=0.000007$ .

## 6. Приказ на просечната вредност на кислородна сатурација

Табела бр 76. Приказ на просечната сатурација во трите групи во трите времиња

време	Група/SAT%	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
T1	I	97.9	30	24.73355	96.0	100.0
	II	97.4	30	1.45468	96.0	100.0
	III	97.8	12	1.60255	96.0	100.0
T2	I	98.2	30	1.019917	96.0	100.0
	II	98.2	30	1.315251	96.0	100.0
	III	98.1	12	1.505042	96.0	100.0
T3	I	98.7	30	0.994236	97.0	100.0
	II	98.6	30	1.069966	96.0	100.0
	III	98.6	12	1.311372	96.0	100.0

Табела бр 77. Приказ на Analysis of Variance

	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
Sat% во T1	768.6694	2	384.3347	17830.32	69	258.4104	1.487304	0.233135
Sat% во T2	0.0694	2	0.0347	105.25	69	1.5254	0.022763	0.977501
Sat% во T3	0.0917	2	0.0458	80.78	69	1.1708	0.039148	0.961630

Просечните вредности на сатурацијата во трите групи во просек се движи во T1 во првата група 97.9%, во II-97.4%, во III-97.8%. Просечните вредности на сатурацијата во трите групи во просек се движи во T2 во I и II група-98.2%, во III-98.1%. Просечните вредности на сатурацијата во трите групи во просек се движи во T3 во првата група 98.7%, во II и III-98.6.8%. (таб 82).

Разликата која се регистрира е статистички несигнификантна за  $p > 0.05$ .

## 7. Приказ на просечните вредности според ВАС ( Визуелна Аналогна Скала) за трите групи (во T1 и T2)

Пациентите од трите групи пополнија 10 см -ВАС прашалник за да се одреди субјективното чувство на анксиозност, болка, глад, жед, умор и гадење во времето пред истекување на инфузијата(T1) и после истекување на инфузијата (T2). Скоринг системот се состоеше од хоризонтална градирана линија почнувајќи од 0 до 10. При што непостоење на појавата е(0), умерено постоење е (1,2,3), средно изразено е (4,5,6) и изразено постоење (7,8,9,10).

**Табела бр.78. Приказ на ВАС скалата за трите групи (во T1 и T2)**

Време/група	VAS	просек	број	Стд.Дев.	минимум	максимум
T1/I	Анксиозност	6.3	30	1.700575	2.0	9.0
T1/II	Анксиозност	6.5	30	1.525266	3.0	9.0
T1/III	Анксиозност	7.7	12	0.866025	6.0	9.0
T1/I	глад	2.4	30	1.222866	0.0	5.0
T1/II	глад	2.3	30	1.347625	0.0	5.0
T1/III	глад	3.0	12	1.348400	0.0	4.0
T1/I	жед	5.0	30	1.203443	3.0	8.0
T1/II	жед	4.80	30	1.689726	2.0	8.0
T1/III	жед	6.3	12	0.778499	5.0	7.0
T1/I	умор	2.8	30	1.176885	1.0	6.0
T1/II	умор	2.8	30	1.288767	1.0	5.0
T1/III	умор	3.7	12	1.602555	1.0	6.0
T1/I	болка	0.3	30	0.466092	0.0	1.0
T1/II	болка	0.33	30	0.479463	0.0	1.0
T1/III	болка	0.3	12	0.492366	0.0	1.0
T1/I	гадење	1.33	30	0.958927	0.0	3.0
T1/II	гадење	1.2	30	0.924755	0.0	3.0
T1/III	гадење	3.3	12	1.073087	2.0	5.0
T2/I	Анксиозност	4.5	30	1.166585	2.0	6.0
T2/II	Анксиозност	4.4	30	1.033352	2.0	6.0
T2/III	Анксиозност	4.5	12	1.000000	3.0	6.0
T2/I	глад	2.2	30	0.714384	1.0	4.0
T2/II	глад	2.53	30	0.730297	1.0	4.0
T2/III	глад	2.3	12	0.778499	1.0	3.0
T2/I	жед	2.6	30	0.971431	1.0	5.0
T2/II	жед	2.9	30	1.696514	1.0	7.0
T2/III	жед	6.2	12	0.834847	5.0	7.0
T2/I	умор	2.4	30	1.188547	1.0	5.0

T2/II	умор	3.1	30	1.604949	1.0	6.0
T2/III	умор	4.4	12	1.240112	3.0	7.0
T2/I	болка	0.2	30	0.379049	0.0	1.0
T2/II	болка	0.3	30	0.449776	0.0	1.0
T2/III	болка	0.3	12	0.492366	0.0	1.0
T2/I	гадење	1.7	30	0.749713	0.0	3.0
T2/II	гадење	1.5	30	0.730297	1.0	3.0
T2/III	гадење	1.7	12	0.651339	1.0	3.0

Според ВАС, пациентите во првата група пред истекување на инфузиите (Т1) имале средно изразена анксиозност (6.3мм), умерно чувство на глад (2.4 мм), умор (2.8 мм) и гадење (1.33 мм) додека жедта била средно изразена (5) и нечувствувале болка (0.3мм).

Пациентите од втората група во однос на анксиозноста (6.5 мм), гладот (2.3 мм), уморот (2.8 мм), гадењето (1.2 мм), жедта (4.8 мм) и болката (0.3 мм) пријавиле слични субјективни скорови.

За разлика од овие две групи, пациентите од третата група имале изразено чувство на анксиозност (7.7 мм), средно изразено чувство на жед (6.3 мм), умерено чувство на глад (3 мм), умор (3.7 мм), гадење (1.3 мм) и не чувствувале болка (0.3 мм).

После истекување на инфузиите (Т2), анксиозноста ( 4.5 мм; 4.4 мм; 4.5 мм), кај пациентите во сите групи била средно изразена. Пациентите од третата група во ова време субјективно се чувствувале најжедни (6.2 мм vs. 2.9 мм vs.2.6 мм) и најуморни (4.4 мм vs.3.1 мм vs.2.4мм). (таб 78.)

## **Х. ДИСКУСИЈА**

Оваа студија се изведуваше на Клиниката за анестезија, реанимација и интензивно лекување од Скопје, во соработка со Универзитетската клиника за торакална хирургија, Скопје во период од јануари 2015 година до јануари 2016 година.

Во студијата, гликорегулацијата беше следена преку нивото на гликемија, инсулин, Ц-пептид, но поради комплексноста и сложеноста на гликометаболниот одговор предвид беа земени и улогата на панкреасот, хепарот и мускулатурата. За таа цел беа следени инсулинската резистенција (ИР), инсулинската сензитивност (ИС)- како показател за функционалноста на бета клетките и сензитивноста на ткивата на инсулин. Гликометаболните промени и нивната интеракција со хормонскиот статус и инфламацијата беа следени преку: нивото на кортизол, нивото на Ц –реактивен протеин (ЦРП) и нивото на албумини.

### **1. Анализа на пациентите според демографски и клинички карактеристики**

Во студијата учествуваа жени со докажан карцином на дојка. Карциномот на дојка и карциномот на кожа се најчести карциноми кај женската популација (96). Во последните неколку години во Централна и Источна Европа, бројот на заболени од ова заболување секојдневно расте (97). Во светот, секоја осма жена има потенцијален ризик во текот на својот животен век да добие карцином на дојка.

Интернационалната агенција за истражување на карцином, (International Agency for Research of Cancer, IARC) при СЗО (Светската здравствена организација), во 2012 година објави податоци дека инциденцата на карцином на дојка во Р.Македонија изнесува 1152 заболени, на популација од 100.000 жители (98). Според смртноста, од ова заболување Р.Македонија се наоѓа на 16 место во свет со просечна рата на морталитет од 2.1% (98). Според податоците од евидентните книги на Универзитетската клиниката за торакална хирургија од Скопје, во 2015 година (од 1 јануари до 31 декември), вкупно 405 жени се оперирани од карцином на дојка на возраст од 19-82 години.

Во оваа студија, пациентите во испитуваната група I и контролната група II имаа просечна возраст од 47 години, додека во контролната група III, просечната возраст на пациентите беше 49 години (табела и графикон 1).

Обезитноста, доста автори ја сметаат за ризик фактор во развојот на карцином на дојка(99). Поврзаноста на БМИ и појавата на карцином на дојка во литературата се реферира со контрадикторности. Неколку скорешни епидемиолошки студии

докажуваат дека висок БМИ е фактор за развој на карцином на дојка само кај жени после менопауза (100). Од друга страна пак Al Saeed EF.(101) и Chun-Han Chen MD.(102) тврдат дека жените со понизок БМИ почесто јавуваат локорегионални метастази од надхранетите и обезитните пациентки.

Во нашата студија најголем дел од пациенти според БМИ припаѓаа во групата од 25-30  $m^2$ . Просечната вредност на БМИ во I-та и II –та група беше 25.7  $m^2$  додека во III-та група беше 27.7  $m^2$ . (табела и графикон.бр.2)

Хируршкото лекување на карциномот на дојка вклучува одстранување на целата града. Во нашата институција, мастектомијата се извршува по метод на Madden (радикална мастектомија со системска аксиларна лимфаденектомија). Во оваа студија, кај поголем број од пациентките во I-та и III-та група се одстри левата града, додека кај поголем дел од пациентките од II-та група се одстри десната града. (табела и графикон бр.10).

Предоперативните лабораториски наоди за вредностите на бројот на еритроцити (RBC), леукоцити (WBC), хемоглобин (Hb), уреа, креатин, како и на гликемијата (табела.бр. 4), во сите групи беа во граница на референтните и споредливи меѓу себе. Демографските и клиничките карактеристики сумирано се претставени во Прилог бр.2

## **2. Анализа на гликорегулацијата според нивото на гликемија**

Она со кое се занимава модерната медицина и голем број истражувачи и клиничари е променетата гликемија кај хируршките пациенти. Оперативната траума како комбинација на повеќе фактори (кои вклучуваат ткивно оштетување, гладување, хипотермија, крвозагуба и ефект од различни лекови) доведуваа до појава на стрес одговор. При тоа, ендокриниот и метаболниот профил резултираат со покачено ниво на анти-инсулогени хормони, зголемена неогликогенеза и последователна хипергликемија.

Врската на гликемијата со нивото на кортизол и другите анти-инсулогени хормони е невозможно да се разгледува изолирано, поради низа дополнителни фактори кои ја потенцираат нивната интеракција. Се повеќе истражувачи како иницијална каписла на стрес одговорот (како и дисгликемијата) кај хируршки пациенти, го сметаат предоперативното гладување, а не нивото на анти-инсулогени хормони (31, 34 ,36). Во тој контекст во оваа студија дискусијата за дисгликемијата како функција од кортизолот е оставена за подоцна.

На денот на операција просечната вредност на гликемијата во првата и втората група изнесуваше 4.9mmol/l, додека во третата групата изнесуваше 5.5mmol/l. (табела и графикон бр. 14). Вредностите на гликемијата во T1 (предоперативно ) беа сигнификантно различни (според Turkey HSD) помеѓу првата и третата ( $p=0.02$ ) и втората и третата група ( $p=0.03$ ) (табелабр.15). Овие разлики веројатно се поради тоа што пациентите од третата група имаа просечна вредност на HbA1c ( $>5.7\%$ ), која е над одредената референтна вредност и веројатно говори за постоење на преддијабетес. За одбележување е што пациентите од оваа група не дадоа податоци за дијабетес. Smith SE. (12) и соработниците, објавуваат слични предоперативни вредности за гликемијата кај кардиохируршки пациенти со и без потврден дијабетес.

Во времето после истекување на инфузиите(T2), просечните вредности на гликемијата кај трите групи на пациенти се покачи на вредности до 5.6 mmol/ ( за првата група), 5.3mmol/l (за втората група) и 6.3 mmol/l ( за третата група). (табела бр.14)

Eduardo de Aguiar J.(40) и Svenfelldt M.(37) во две методолошки различни студии тврдат дека порастот на гликемијата кај пациентите кои примаат калориски "вредни" инфузии е очекуван и нормален, но е зачудувачки за пациентите кои примаат инфузии без калориска вредност. Сосема е јасно од наодите од нашата студија и од наодите во литературата дека аминокиселиниските и шеќерните раствори дадени пред и пероперативно се дополнителен извор на егзогена гликоза (28, 70, 103,104,105) која резултира со покачување на вредностите на гликемија.

Во литературата повеќе автори се занимавале со проблемот на гликорегулација при давање на различни терапевски течности. Maitra S. (103) го испитувал влијанието кое го имаат 0,9% NaCl, 5% декстоза или Рингер Лакатат врз гликемијата кај пациенти (без дијабетес) при оперативни интервенции на горен абдомен. Во нивната студија, пораст на гликемијата бил забележан првиот, вториот и третиот час од вклучување на било која инфузија. За разлика од нив, Billiodeaux S.(104) и соработниците, не успеале да докажат пораст на гликемијата ниту кај пациенти со дијабетес тип 1, кои примиле Рингер Лакатат. Во две изолирани рандомизирани клинички студии, кај деца и жени (закажани за мала хируршка интервенција), вкупно 12% (105) т.е 36 % (106) од пациентите кои примиле Рингер Лакатат, имале сигнификантен пад на вредностите на гликемијата во однос на вредностите пред да се вклучи инфузијата.

Од горе-наведено е јасно дека различни терапевски течности различно влијаат на гликемијата, а сето тоа може да е и во врска со времето кога се аплицираат, видот на терапевската течност, физичката состојба на пациентите, како и големината на оперативната траума. Јасно е дека оперативната траума влијае врз гликемијата

посебно кај пациенти со дијабетес, но литературата сè уште не дава цврсти докази како може да се влијае на тие промени (8).

Потребно е да се нагласи и да не се заборава дека гликемијата во погоре цитираните студии (103-109) била определувана во тек на оперативна интервенција. Во оваа наша студија избраното време T2 е после истекување на инфузиите, што значи дека беше исклучено влијанието на оперативна траума. Исклучување на оперативната траума при одредувањето на гликемијата во ова време (T2), ги прави поверодостојни резултатите за можното влијание на самите терапевски течности врз нивото на гликемија. *Според ова може да се каже дека гликемијата се покачува после истекувањето на аминокиселински раствори, како и после истекување на Рингер Лактат, а во отсуство на оперативна траума.*

Van Loon LJ (70) во инспиративна ендокринолошка студија дискутира за важноста на протеинскиот оброк како регулатор на гликемијата кај пациентите со дијабетес тип 2. Она што може да се истакне од неговата студија е сознанието дека пациентите со дијабетес кога се провоцирани со егзоген гликозен раствор, влегуваат во хипергликемија која не може да ја контролираат ендогено (не лачат "квалитетен" инсулин). За разлика од тоа, после давање на аминокиселини гликемијата кај овие пациенти се нормализира и е стабилна во наредните 24-36 часа.

Овие наоди за пролонгирана (24 часовна) адекватна гликорегулација, ги потврдивме и во оваа студија кај пациентите кои предоперативно добија аминокиселини. Имено, просечните постоперативните вредности (T3) на гликемијата во контролните групи (II, III) беа сигнификантно поголеми од просечните вредности на гликемијата во испитуваната група (7.7mmol/l за (III-та) vs 6.2 mmol/l за (II-та) и vs 5.3mmol/l за (I-вата). (табела бр. 14,15,16)

Walline M.(18) и соработниците, кај жени закажани за хистеректомија го испитувале и споредувале влијанието на различен режим на аминокиселински раствори врз нивото на инсулин и инсулинската резистенција. Во својата студија, пациентите ги поделиле според начинот на кој биле давани аминокиселините и тоа: пациенти кои примале предоперативно, пациенти кај кои предоперативната инфузија течела и за време на интервенцијата, пациенти каде инфузијата била вклучувана во текот на интервенцијата, а контролна група биле пациенти кои предоперативно примале Рингер Лактат. Резултатите кои ги добиле за вредностите на гликемијата се во контекст и слични на нашите резултати. Пациентите кои примиле Рингер Лактат, развивале изразен пораст на гликемијата постоперативно, првиот ден и таа прогресивно растела, достигнувајќи го својот максимум на третиот постоперативен ден. Пациентите од сите останати групи кои примале аминокиселини, имале помалку изразено



покачување на гликемијата во текот на првиот ден, а во наредните денови покажале тенденција за нејзино нормализирње. Она што е интересно во оваа студија е графичкиот приказ за однесувањето на гликемијата во групата која само интраоперативно примила аминокиселини. Вредностите на гликемијата кај оваа група имале крива на однесување како кај пациентите кои примиле Рингер Лактат, со таа разлика што вредностите во ниеден момент не биле надвор од референтните.

Од ова се чини дека предоперативното аплицирање на аминокиселини е пофизиолошко и кај хируршките пациенти дава најпозитивен тренд на гликемијата. Она што е јасно и се согледува од нашата и од студиите на Срцева М. (110) и Zong J. (111) е дека предоперативната нутриција со аминокиселини во силна мера влијае позитивно врз вредностите на гликемијата.

Многу е тешко да се дискутира врската на постоперативната гликемија со нешто што се случувало предоперативно. Најголем број автори кои го истражувале ова поле, гликемијата ја разработувале како изолирана појава, а не како дел од мозаикот кој вклучува ниво на инсулин и негово искористување од ткивата. Она што е предност на оваа студија во однос на другите е фактот дека во неа посебно се разгледуваат и разработуваат сите делови од гликорегулацијата со што и објаснувањето е полесно.

Во 1986 година Keane PW. И Murray PF.(112) предоперативниот внес на течности кај хируршките пациенти го поврзуваат со пократок болнички престој и помалку компликации. Терапијата со течности е алтернативен начин на надоместување на волуменскиот дефицит (настанат од предоперативното гладување), но не е адекватен начин за надоместување на калорискиот дефицит. Калорискиот дефицит кој настанува при гладување е главен промотор на промената на односот глукагон со инсулин. Доколку не се интервенира со нутритивни и не се направи промена на оваа состојба (од гладна во нахранета), отпочнува брза гликогенолиза и гликонеогенеза што го потенцира стресот и хипергликемијата (26).

Во оваа студија пациентите во сите групи примија сличен волумен на течности (табела бр.72). Трите групи на пациенти, инфузиите ги примаа со иста брзина, имаа слични демографски карактеристики, подлежеа на ист вид оперативна траума и примија стандардизирана анестезија. Сето ова веројатно посочува дека разликите во резултатите за вредностите на гликемијата може да се должат на енергетската вредност на инфузиите. Пациентите во испитуваната група, единствено добија просечна енергија од 613 KJ (табела и графикон бр.71). Иако оваа енергија одговара на скроман оброк, веројатно е доволна за да влијае врз гликорегулацијата.

Дополнителна предност на предоперативното давање раствори со нутритиенти наспроти стандардните кристалоидни раствори е во тоа што тие ја забрзуваат инсулинската секреција (што се гледа во нашите резултати). Ова претставува силен механизам кој се спротиставува на развојот на хипергликемијата.

American College of Endocrinology (ACE), American Association of clinical endocrinology (AACE) и American Diabetes Assotiation (ADA), препорачуваат оптималните вредности на гликемија кај хоспитализирани болни да се движат од 4.4 - 5.6 mmol/l(17). За секоја вредност на гликемијата надвор од овие граници, силно се препорачува тераписко интервенирање. Levetan C.(83) и Umpierrez GE. (84) даваат податок дека кај сите хоспитализирани пациенти со исклучен дијабетес, хипергликемија ќе се јави барем еднаш во текот на било кое лекување.

Во нашата студија хипергликемија ( $> 6.1$  mmol/l) се јави постоперативно, и тоа кај 2 (6.6%) пациенти од испитуваната група, кај 15 пациенти (50%) од втората групата и кај 12 пациенти од (100%) третата група (табела бр.19). Ова дополнително зборува дека пациентите кои предоперативно примиле Рингер Лакатат постоперативно се преплавени со глукоза која е најверојатно од ендогено потекло.

*Во физиологијата на инсулинската секреција, хипергликемијата значи дека на телото му треба повеќе инсулин. Од ова се чини дека пациентите кои немаат дијабетес подобро ја регулираат гликемијата во услови на стрес (различни од физиолошките) кога предоперативно примаат аминокиселини.*

### **3. Анализа на вредностите за инсулин, Ц-пептид и нивна врска со гликемијата**

Инсулилот е клучен анаболен хормон. Неговото лачење кај хируршки болни зависи од повеќе фактори (нутритивниот статус, должината на предоперативно гладување, енергетската вредност на инфузиите, како и од нивото на анти-инсулиногени хормони). Наодите од неколку студии потврдуваат дека функционалноста на бета клетките на панкреасот кај хируршки пациенти е de novo променета, па со самото тоа и присуството на "квалитетен" ендоген инсулин. Поради тоа, последните декади истражувачите сè почесто го поставуваат прашањето - како кај сите хируршки болни (со и без дијабетес) да се стимулира инсулинска секреција која би требало да овозможи добро регулирана гликемија?

Инсулилот се синтетизира како пре-проинсулин и се претвора во преинсулин. Од преинсулилот при повторно конвертирање се добиваат Ц-пептид и инсулин. Тие се депонираат во секреторните гранули, каде чекаат на сигнал за свое ослободување. Ц-

пептидот се лачи во еквимоларни количини со инсулинот, па најголем број студии го обработувале нивото на инсулин или Ц-пептид изолирано (93). Симултаното мерење на гликемијата, инсулинот и Ц-пептидот даваат валидна слика за функцијата на панкреасната секреција на инсулин, како и неговото искористување.

Предоперативните просечни вредности (T1) за инсулинот во трите групи беа во граница на референтните вредности (5.3 uIU/ml vs 5.4 uIU/ml vs 6.9 uIU/ml) (табела бр.25). Слично на ова и просечните вредности на Ц-пептидот во сите три групи за T1 (2.5 ng/ml vs 2.4 ng/ml vs 2.6 ng/ml) беа во граници на референтните вредности (табела бр.21). Разликите на просечните вредности за инсулин и Ц-пептид во T1 според ANOVA во трите групи беа несигнификантни ( $p=0.2$ ,  $p=0.4$ ) (табела бр.23, 27).

Пациентите од третата група имаат просечна вредност на HbA1c од 6.0 % која е сигнификантно различна и поголема споредено со другите две групи (5.3% и 5.2%) (табела бр.6). Самото зголемување на овој маркер е веројатно и во врска со променетата физиолошка секреција на инсулинот, па затоа дискусијата за вредностите на инсулинот кај оваа група пациенти треба да биде внимателна и издвоена.

Иако гликемијата беше погоре обработена, повторно мора да се напомене дека резултатите од оваа студија покажаа пораст на гликемијата (табела бр.14) кај пациентите во трите групи после истекување на различни терапевтски течности. Доколку постои нормално функционирање на повратната спрега гликемија-инсулин би било за очекување во истото време (T2) да се појави и пораст на вредностите за инсулин.

Во времето (T2), просечните вредности на инсулин во првата група покажаа пораст од 5.3 uIU/ml на 14.7 uIU/ml, додека во втората група покажаа пораст од 5.4 uIU/ml до 9.2 uIU/ml (табела бр.25). Иако разликите на просечните вредности на инсулинот не покажаа статистички сигнификантна разлика помеѓу овие групи ( $p=0.2$ , таб.бр.25), може да се забележи повисока просечна вредност за инсулинот во групата која предоперативно примила аминокиселини.

Во две инспиративни ендокринолошки студии Van Loon JC. докажал силен инсулинотропен ефект на различни видови аминокиселини (леуцин, фенилаланин, аргинин и глутамин) кај пациенти со и без дијабетес (70,74). Во студијата каде следел пациенти без дијабетес (74), после вклучување на аминокиселински раствори потврдил најдрастично зголемување на гликемија помеѓу 30 -та и 120- та минута од нејзиното аплицирање. Различно од тоа, нивото на инсулин кај овие пациенти почнувало да се зголемува само после 10 минути од вклучувањето на аминокиселинските раствори, достигнувајќи го својот максимум во вториот час. Кај сите пациенти од нашата студија примероците на крв за T2 се земаа после истекување

на инфузиите односно после 120 минути. Овој период, како и наодите за однесувањето на вредностите на гликемијата и инсулинот кај испитуваната група за (T2) се идентични во споредба со погоре цитираниот автор.

Во студијата на Van Loon JC (74), испитувањето се спроведувало после 12 часовно гладување на испитаниците. Просечното предоперативно гладување кај пациентите во нашата студија беше 13.2 часа за првата група и 14.7 часа за втората група (табела бр.11). Ова дополнително потврдува дека после повеќе часовно гладување кај пациенти без дијабетес, со давање на аминокиселински раствори се менува односот инсулин/глукагон во корист на инсулин.

Слично на ова, Floyd JC. (79) во 1960 година, го испитувал влијанието кое го имаат аминокиселините врз вредностите на инсулин и гликемија кај здрави доброволци. Тој докажал дека зголемувањето на гликемија е пратено со зголемена синтеза на инсулин при покачено ниво на слободни аминокиселини во плазмата. Токму покаченото ниво на слободни аминокиселини се реферира како можен механизам кој учествува во зголемената синтеза на инсулин и контрола на гликемијата при ингестија на аминокиселини.

Историски гледано, за голем број истражувачи третманот на пациентите со дијабетес и наоѓањето на идеалниот нутритиент кој во различни услови би бил најадекватен инсулотроп бил предизвик. Поради тоа во испитувањата, истражувачите често се користат со комбинации на повеќе различни видови нутритиенти (најчесто шеќери и протеини).

Gunnerud U. (113) со соработниците го испитувале однесување на инсулинот и гликемијата кај здрави доброволци кои изеле ист оброк (сендвич). Сакајќи да видат дали постпрандијалното однесување на овие параметри може да се измени со додавање на одреден тип нутритиенти, пациентите ги поделиле во неколку групи. Првата група на испитаници, пет минути пред оброкот испила 250 мл вода, втората група на испитаници пет минути пред оброкот испила гликоза, третата група на испитаници пред оброкот испила 250 мл протеински микс (кој содржел прочистени протеини од соја и сурутка) и четвртата група на испитаници пет минути пред оброкот испила 250 мл раствор од аминокиселини (изолеуцин, леуцин, лизин, триптофан и валин). Постпрандијалните резултатите, покажале покачени вредности на инсулин кај сите групи на испитаници, но сигнификантно зголемување на вредностите на инсулин било забележано само кај групата која пред оброк испила аминокиселински раствор. Кај истата група покачувањето на инсулин било проследено со највисоки вредности за glucagon-like peptide 1 (GLP-1) и GLP-2, како и сигнификантно пониски вредности за гликемијата. Резултатите од студијата на Gunnerud U. се во прилог на сознанието дека

одредени аминокиселини имаат супериорно влијание на нивото на инсулин споредено со други нутритивни извори.

Разликите за вредностите на инсулинот, кои се јавуваат помеѓу авторите Gunnerud U (113), Floyd LC (79), Van Loon LC (74) и оваа наша студија може да се резултат на неколку фактори. Прво, цитираните автори своите докази ги добиваат работејќи со здрави индивидуи при нормални физиолошки услови и надвор од болничка средина. Второ, концентрациите на одредени аминокиселини (леуцин, изолеуцин, аланин, фенилаланин и валин) кои тие ги аплицирале во своите студии се повисоки од концентрациите на истите во раствориите кои ние ги користевме во оваа студија и трето, внесувањето на оброк (а не инфузија) ја стимулира гастричната слезница при што се лачат огромни количини на GLP-1 GLP-2. Овие пептиди имаат докажано позитивно влијание врз инсулинската синтеза и секреција (114).

Она што може да се посочи како предност на оваа студија, а кое е различно од горе цитираните студии, е динамиката на мерење на параметрите. Додека во студиите на Van Loon LC (74) и Gunnerud U. (113) е опфатен само временски интервал од 60-120 минути, во оваа студија параметрите се мерени на интервал од 24 часа, со што освен следењето на инсулинската секреција, веројатно го наметнува и прашањето за неговото искористување во пероперативниот и ран постоперативен период.

Sing M(6) тврди дека инсулинот при оперативна траума се лачи во две фази. Во текот на само неколку минути после инцизијата, панкреатичните клетки се „збунуваат“, и тешко се адаптираат на новонастанатите услови. Нивната способност да лачат инсулин е намалена со што се појавува некаков инсулински дефицит (10). По завршување на оперативната интервенција се појавува зголемено лачење на инсулин кое води до хиперинсулинемија во присуство на хипергликемија.

Ваквите наоди од патофизиологијата на инсулинска секреција при оперативниот стрес кај пациенти без дијабетес, во оваа студија се потврди во втората група на пациенти. Имено, постоперативните (Т3) просечни вредности на инсулинот (20.9 uIU/ml) во втората група беа сигнификантно повисоки од просечните вредности на инсулин (12.3 uIU/ml) во првата група за  $p=0.03$  (табела бр. 26, 27). Овој резултат сугерира дека однесувањето на инсулинот е различно кај пациенти без дијабетес кои предоперативно имале калориски внес во споредба со оние кои останале "гладни". Пониските вредности на инсулинот во испитуваната група веројатно зборуваат за подобро искористување на инсулинот и последователно пониски вредности на гликемијата.

Walline M. (18) и соработниците (дискутирани во врска со гликемијата), слично на нас, потврдуваат пониски вредности на инсулин и гликемија кај пациентите кои пред и пероперативно примиле аминокиселини споредено со вредностите на пациентите кои предоперативно примиле Рингер Лактат. Овие свои наоди тие ги поврзуваат со анаболниот капацитет IGF-1 (insulin growth factor) кој при гладување е намален. Кај пациентите кои добиле аминокиселини, во нивното истражување, се јавил пораст на IGF-1 и неговото ниво останало покачено до вториот постоперативен ден. IGF-1 преку анаболната врска со соматотропниот хормон (СТН) не само што ја покачува синтезата на инсулин, туку и ја подобрува инсулинската сензитивност во мускулите и хепарот.

Студиите кои го испитувале влијанието на аминокиселините на нивото на Ц-пептидот кај пациенти без дијабетес се многу ретки. Со негова помош, кај пациентите со дијабетес тип 1 може да се пресмета дозата на потребниот инсулин.

Вредностите на Ц-пептидот во оваа студија имаат ист тренд како и вредностите на инсулиноот. Во првата група, просечната вредност за Ц-пептид се зголеми по истекување на инфузијата (Т2) до 3.2 ng/ml, за постоперативно (Т3) да се вратат на просечна вредност од 2.6 ng/ml.

Во втората група за времето Т2 се регистрираше пораст на просечната вредност за Ц-пептид до 3.9 ng/ml споредено со вредностите од Т1, и тој тренд на раст се задржа и постоперативно во времето Т3 и кај оваа група пациенти беше регистрирана просечна вредност од 8.4 ng/ml. Просечната вредност на Ц-пептидот беше сигнификантно различна помеѓу двете групи во Т3. (таб.21,22,23).

Срцева М. (110) и соработниците се занимавале со слична проблематика, но работејќи по различен метод. Нивната студија вклучувала 12 хируршки пациенти без дијабетес, закажани за мала оперативна интервенција, поделени во две групи. Испитуваната група предоперативно примила 500мл аминокиселини, додека контролната група добила 500мл Рингер Лактат. Вредностите на Ц-пептид биле одредувани пред да се вклучат инфузиите и 24 часа постоперативно. Во нивната студија постоперативните просечните вредности за Ц-пептид биле сигнификантно повисоки кај испитуваната група (со аминокиселини), споредено со групата која примила Рингер Лактат.

Прикажаните наоди се спротивни на наодите од оваа студија, а разликите може да се должат на малиот број испитаници, различниот волумен на течности кој е аплициран во двете студији, како и различната концентрација на аминокиселини кои се употребувани во цитираната студија (114).

Она што е посебно интересно во оваа студија, а се однесува на вредностите на инсулинот, е однесувањето на третата (контролна) група. Имено, кај оваа група се регистрираат најголеми просечни вредности за инсулин како за T2 (20.9 uIU/ml), така и за T3 (34.1 uIU/ml ) (табела бр.26,27,28). Слично на вредностите за инсулин, во оваа група се регистрирани и највисоките просечни вредности за Ц-пептид, во T2 (5.8ng/ml) и T3 (8.4ng/ml). Високо ниво на инсулин во било која варијанта има негативно влијание по здравјето. Високото ниво на инсулин дури и при нормални вредности на гликемијата укажуваат дека панкреасот работи посилно за да ја нормализира гликемијата. SmithCE. (12) и Smilley DD (13) тврдат дека наодот на хиперинсулинемија и хипергликемија е типичен за хируршки болни кои имаат дијабетес.

Горната референтна граница за инсулин е 17.7 uIU/ml. Ако за хиперинсулинемија се смета секоја вредност над референтната, тогаш во оваа студија, постоперативно хиперинсулинемија се јави кај 10% (3) од пациентите во првата група, кај 46,6% (14) од пациентите во втората група и кај 100% од пациентите во третата група (табела бр.30).

Она што е детерминирано од физиологијата е наодот дека во нормални услови за одвивање на нормален глукозен метаболизам (без присуство на хипергликемија) доволно е количество на инсулин од 5uIU/ml (8).

Согледувајќи ги досега елаборираните резултати лесно се наметнува заклучок дека пациентите кои предоперативно примиле аминокиселини, постоперативно имаат нормогликемија (5.4 mmol/l) и просечна вредност од 12 uIU/ml за инсулин, што веројатно значи дека гликорегулацијата кај овие пациенти се одвива речиси како во услови без стрес.

Од друга страна, она што е интригантно во оваа анализа е однесувањето на втората група пациенти која иако немаат преддијабетес се однесува слично како и пациентите кои се со суспектен преддијабетес (според вредностите на HbA1c).

*Во нормални услови мало количество на инсулин е потребно за да се метаболизира одредено ниво на гликоза. Доколку количеството на инсулин не може да ја заврши работата панкреасот почнува да лачи повеќе и повеќе инсулин, а гликемијата останува нерегулирана. Ваквото однесување на вредностите за гликемија и инсулинемија кај втората и третата група пациенти веројатно укажуваат на нефункционирање на повратната спрега меѓу гликемијата, инсулинот и ендогено создавање на глукоза, а сето тоа во врска со инсулинската резистенција (114,115).*

#### **4.Анализа на гликорегулација и гликометаболизам преку инсулинска резистенција и инсулинска сензитивност**

Гликорегулацијата е директно поврзана со лачењето и искористувањето на инсулинот, но притоа појавата на хиперинсулинемија и инсулинска резистенција се клучни проблеми кои истовремено ја променуваат и гликорегулацијата и метаболизмот на гликозата.

Инсулинската резистенција се создава како резултат на повреда врз интегритетот на организмот и се отчитува во зголемено ниво на гликоза од ендогено - хепатално потекло, намалено искористување од периферните ткива (мускулно и масно), како и зголемена загуба на азот преку бубрегот.

Во минатото како и денес инсулинската резистенција заедно со хипергликемијата се сметаа за физиолошки одговор на стрес и од таа гледна точка ваквиот физиолошки одговор може да даде бенефит кај акутни и акцидентални витално загрозувачки состојби и крвавења (34). Имено, со настанатата состојба на хипергликемија, гликозата се однесува како голема осмолална молекула која врзува течности и враќајќи ги во циркулацијата помага во одржување на циркулаторниот волумен. Додека во истото време инсулинската резистенција за сметка на мускулатурата обезбедува сè повеќе глукоза за да има доволно енергија за виталните органи со што истите ги заштитува.

Актуелноста на инсулинската резистенција сè повеќе добива на значење во глобалната медицинска датотека како појава, која силно се поврзува со метаболниот синдром (синдром X), кардиоваскуларните, карциномските заболувања и со глобален дизбаланс на човековиот организам. Во таа насока веројатноста дека хируршките пациенти се почесто доаѓаат за операција со веќе присутна предоперативна инсулинска резистенција е сè поголема.

Механизмот на настанување на инсулинска резистенција кај хируршки пациенти де пово е многу комплексен процес. Механизмот, вклучува комплексна мрежа на интеракции меѓу гликозата, протеините, мастите и сето тоа заедно со инфламаторната каскада.

Во секојдневната клиничка пракса мерењето на инсулинската сензитивност и резистенција преку т.н. хиперинсулинемиска-еугликемиска “clamp” техника сè почесто се избегнува. За таа цел се користат сурогат маркерите (116) како инсулотропен индекс, НОМА 1 и 2, QUICKI, Matsuda индекс, Stumvoll index, Avignon index итн.) .

НОМА 1 моделот, се базира на нормална функција на повратната спрега меѓу хепарот, бета клетките на панкреасот и гликемијата (93). Според таа позитивна спрега, нивото на инсулин е директно зависно од влијанието на гликемијата врз бета клетките на панкреасот, што се чини дека е едноставен механизам. Меѓутоа во одржување на



хомеостазата на гликемијата освен панкреасот битна улога има и хепарот, каде што се одвива инсулин-подпомогната и инсулин-зависна продукција на глюкоза.

Поради тоа, дефицит на функционалноста на бета клетките ќе се рефлектира со намален одговор на бета клетките при стимулација со глюкоза (93,95,116), а инсулинска резистенција ќе биде показател за супримиран ефект на инсулинот на ниво на хепаталната продукција на глюкоза, како и намалено искористување од ткивата.

НОМА 2 методот е компјутерски усовршен НОМА 1 метод со низа нелинеарни формули. Се смета дека е супериорен (иако не е докажано) поради тоа што при пресметка дополнително се вклучени варијациите и на периферната и на хепатална резистенција. Освен намалувањето на периферното искористување на глюкозата во моделот е вклучена и реналната загуба на глюкозата.

За одредување на инсулинската резистенција во оваа студија беа користени и НОМА 1 и НОМА 2, но поради тоа што однесувањето на вредностите со двата модели беа идентични во понатамошната дискусија ќе се употребаат вредностите од НОМА 2 методот. Исто така, дискусијата го исклучува Т2 времето, од причина што инсулинската резистенција се пресметува само на гладно што значи и без било каква интервенција со нутритивни или електролитни раствори (поради можното влијание на  $K^+$  врз калиум зависните сигнални канали за глюкоза).

Просечната вредност на инсулинската резистенција кај сите три групи пациенти растеше од Т1 до Т3 и тоа за групата I (1.8U → 2.0U), за групата II (1.7U → 4.4U) и за групата III (2.2U → 6.9U). Сигнификантно повисоки вредности за инсулинската резистенција (според ANOVA и Turkey HSD) се добија постоперативно и тоа кај втората и третата група во однос на првата група (табела бр.34, 35, 36).

Според предходно изнесеното, хипергликемијата која се јавува во тек на интервенција е одраз на оперативниот стрес, но постоперативната хипергликемија е одраз на инсулинска резистенција. Исто така, постоперативната инсулинска резистенција е правопропоционално поврзана уште и со големината на оперативната траума. Sato H. et al (117) во импресивната студија на 273 пациенти при елективни кардиохируршки интервенции ја потврил појавата на инсулинска резистенција како кај пациентите со дијабетес, така и кај пациентите без дијабетес.

Оценувајќи и споредувајќи ги овие резултати со резултатите од нашата студија, постоперативната инсулинска резистенција не е резервирана само за пациентите со голема оперативна траума. Ова е дополнителен придонес кон сознанието дека и средно голма хируршка траума (како мастектомијата) тригерира појава на постоперативна инсулинска резистенција кај пациенти без дијабетес.

Определувањето на граничната вредност за инсулинската резистенција е обработувано во многу епидемиолошки студии, а најголемиот проблем при нејзино детерминирање се варијациите кои се јавуваат кај различни етнички популации. Во Р.

Македонија вредноста за инсулинска резистенција според официјални податоци сè уште не е детерминирана. Вредностите што ние ги земавме за гранични во оваа студија ( $>2.5U$ ) беа реферирани и од Aydin E. (118).

Според овие гранични вредности ( $>2.5 U$ ), инсулинска резистенција се јави постоперативно кај 6.6% од пациентите во првата група, кај 83.3% од пациентите во втората група и кај 100% од пациентите во третата група (табела бр.38). Сличностите во процентуалната застапеност на инсулинската резистенција кај пациентите од втората и третата група укажува и потврдува дека пациентите без дијабетес, кои предоперативно се "гладни", развиваат постоперативна инсулинска резистенција слично како и пациентите со преддијабетес.

Sato et al. (117) презентира резултати кои ја покажуваат можната предиктивна вредност на HbA1c во однос на појавата на постоперативна инсулинска резистенција кај пациентите во кардиохирургија. Ademі CE. (119) и соработниците вредноста на HbA1c  $>6.5$  (со помош на користени алгоритми од биоимпенданца) ја корелирале со резултати добиени за инсулинската резистенција со HOMA2 методот и ја потврдиле предиктивната важност на овој маркер за препознавање на инсулинската резистенција и метаболниот синдром. Кај пациентите од нашата студија просечните вредности (на HbA1c) за првата и втората група беа 5.3% vs 5.2% додека во третата група беа 6.0%.

Просечните вредностите за БМИ како маркер за метаболен синдром во првите две групи беа скоро идентични  $25.4 m^2$  и  $25.7 m^2$  додека во третата група беа  $27.5 m^2$  (табела бр.2). Тие податоци со сигурност говорат дека дури и пониски предоперативни вредности на HbA1c и БМИ може да се предикторни за инсулинската резистенција кај пациенти со преддијабетес, а веројатно и за пациентите со дијабетес. Може само да се додаде дека сите научни сознанија потврдуваат дека HbA1c е потенциен маркер кој е во врска со процесот на конверзија на препроинсулинот во проинсулин. Веројатноста да предоперативното кондиционирање со различни тераписки течности влијае на врската и конверзијата на преинсулин и инсулин се потврдува во наодите од првата и втората група во оваа студија. За пациентите од втората група овој маркер може да имаат предиктивно значење како показател за состојбата дека тие не биле подготвени нутритивно за органскиот стрес на оперативната траума.

Постоперативната инсулинска резистенција во главно се поврзува со стрес одговорот и зголеменото ниво на стрес хормони (кортизол и катехоламини). Но, Thorell A. (27), Ljungqvist O. (34), Nygren N. (36) потврдуваат дека инсулинската резистенција е маркер на стрес одговорот и во отсуство на покачено ниво на кортизол и катехоламини.

Наодите на нашата студија покажаа дека инсулинската резистенција не се појавува само кај пациентите кои предоперативно примаа нутриција со аминокиселини иако и тие имаа покачено ниво на кортизол. Тоа го наметнува прашањето дали и

гладувањето, освен кортизолот може да биде поголем или пак иницијален тригер за стрес со последователна инсулинска резистенција, а инсулинската резистенција во тој контекст да биде маркер за стрес.

Од друга страна, стрес хормоните исто така се поврзуваат со болката и типот на анестезија. Во 2013 година е публикувана студија (120) која имала за цел да го види ефектот на две различни дози на ремифентанил (високи и ниски) врз постоперативната инсулинска резистенција и мускулниот катаболизам (преку 3 метидин-хистидин/креатинин) кај пациенти после гастректомија. Авторите докажале помала инсулинска резистенција кај групата пациенти кои примиле високи дози на ремифентанил и имале намалено ниво на стрес хормоните, а ратата на мускулен катаболизам кај двете групи била покачена и еднаква. Во однос на првиот и вториот резултат (инсулинската резистенција и нивото на катехоламини и кортизол) од оваа студија треба критички да се анализира. Прво, пациентите во цитираната студија се на просечна возраст од 59.7 и 62.6 години и со применетите високи дози на ремифентанил за одржување на хемодинамска стабилност со ремифентанил, веројатно имале потреба од додавање на вазоконстриктори. Второ, дозите на ремифентанилот се пресметувани според потрошениот волумен на растворот и така се рандомизирани пациентите. Трето, во таа студија никаде не е напоменато дали пациентите имале анамнеза за дијабетес иако како инклузионен критериум е користено нивото на HbA1c понизок од 6.5% (а ниво на HbA1c под 6.5 % може да постои и кај индивидуи и со добро контролиран дијабетес). И четврто, иако е назначено дека при хемодинамска нестабилност ќе се даваат 8 mg ефедрин или 0.1 mg фенилефрин, никаде не е прикажана дистрибуцијата на пациентите според потрошувачката на овие лекови. Во однос на мускулниот катаболизам тие резултати веројатно се потврдени и точни. Иако пациентите од цитираната студија, два часа предоперативно примале орални раствори за рехидратација кои во состав имале 2.5% шеќери, секако добро е познато дека мускулната синтеза во отсуство на аминокиселини е намалена, што го потврдуваат и резултатите на зголемен протеински катаболизам.

Кај сите пациенти во нашата студија, интраоперативната и постоперативната аналгезија беше определена според килограм телесна тежина и со исти лекови. Постоперативно, степенот на болка (пред земање на примероците крв) беше регистриран со визуелната аналогна скала (ВАС) со бодувања од 0-10 (при што 0- означува - без болка, 1-3 означува- блага болка, 4-6 означува- умерена болка и 7-10 означува- силна болка). Кај сите пациенти просечната постоперативна болка беше до 3 - што одговара на блага болка, што веројатно ни дава за право да ја исклучиме болката како тригер кој ја потенцира инсулинска резистенција во ова време. (табела бр.78).

Исклучувајќи ги еден по еден факторите (како БМИ, HbA1c, анестезија, болка и ниво на кортизол), кои сами и независно може да влијаат на појавата на постоперативна

инсулинска резистенција, единствено во што се разликуваат пациентите од првата и втората група е предоперативната подготовка.

Во таа насока говорат и резултатите од неколку рандомизирани студии кои потврдиле подобрена гликорегулацијата и намалена инсулинска резистенција кај пациентите кои предоперативно биле подготвени со различни видови на нутритиенти споредено со стандардна предоперативна подготовка со кристалоидни раствори (8-13,16-18).

Peronne F.(82) и соработниците (3 часа) предоперативно вклучувале глукоза во комбинација со протеини кај пациенти закажани за холецистектомија и херниопластика во ОЕТА. Во својата студија тие, слично како и ние, забележале намалена инсулинска резистенција кај пациентите кои предоперативно не биле гладни.

Авторите Nygren A. (36), Thoreell A (27), Ljungqvist O. (67) публикуваат резултати кои потврдуваат дека скратеното предоперативно гладување, сигнификантно ја намалува инсулинската резистенција кај хируршките пациенти, дури и при голема оперативна траума. Со самата промена на односот инсулин/глукагон се намалува процесот на глуконеогенеза, а создавањето на ендогената глукоза е стопирано. Некои автори настапуваат доста амбициозно во одбраната на ставот дека предоперативното гладување кое е подолго од 6 часа е единствениот промотор на појавата на постоперативна инсулинска резистенција. Ова веројатно е точно и се однесува на големи абдоминални интервенции каде заради природата на хирургијата, пациентите предоперативно подолго време се на диета која е оскудна со нутритиенти.

Во оваа студија пациентите од втората група предоперативно, статистички сигнификантно беа подолго време гладни ( за  $p=0.005$  според Tukey HSD test) споредено со испитуваната група (табела бр.11, 12, 13). Овој резултат секако потврдува дека времето на гладување кај испитуваната група е многу пократко во однос на контролната група и притоа инсулинската резистенција кај оваа група е препознатлива. Тоа посочува дека недостатокот на нутритиенти секако е можниот промотор за инсулинска резистенција.

За одбележување е дека должината на гладувањето за двете групи (I-вата и II-та) и постоперативните вредности (второто време) на гликемијата ( $r=0.2045$ ;  $p=0.278$  и  $r=0.101$ ;  $p=0.5$ ), инсулинот ( $r=0.861$ ;  $p=0.651$  и  $r=0.278$ ;  $p=0.136$ ) и на инсулинската резистенција ( $r=0.0813$ ;  $p=0.66$ ; и  $r=0.2272$ ;  $p=0.227$ ) не покажаа статистички сигнификантна корелација (таб и грф.бр 38,39,49,41). Од друга страна статистички сигнификантна корелацијата се најде меѓу инсулинската резистенција и гликемијата кај првата група, ( $r=0.3704$ ;  $p=0.04$ ), после примање на 613 KJ од аминокиселини. Оваа корелација со сигурност потврдува дека предоперативниот енергетскиот внес предизвикува пораст на гликемија, но и пораст на енергетските сигнали во услови на расположива енергија. Што може да значи дека организмот ја скока алката на

ендогено создавање на глукоза и затоа кај оваа предоперативно „нахранета„ група постоперативно не се јавува инсулинска резистенција ниту хиперинсулинемија. Инсулинот кој се лачи при стимулација со аминокиселини е сосема “квалитетен” и на долг рок (постоперативно) овозможува подобра контрола на гликометаболната функција.

Главните чинители и учесници во инсулинската резистенција секако се инсулинот и гликемијата, кои во нашата клиничка студија беа следени како биохемиски параметри и инсулинската резистенција се докажа, но за жал процесите на ниво на клетките не беа опфатени.

Thorell A.(121) во 1999 година покажал како при оперативна траума, постоперативната инсулинска резистенција е во врска со појава на интраклеточен дефект на гликозниот метаболизам и гликозниот транспортен систем. Според наодите од нивната студија можно е добиените резултати кај втората група (контролна) од нашата студија да се последица на појавата на дефект на глутаминскиот носач GLUT-4. Овој носач е важен транспортен протеин, регулиран од инсулинот, чија функција е подобро искористување на глукозата од скелетната мускулатура. Неговата концентрација после стрес се намалува и не може да се врати на нормали дури ни при давање на егзоген инсулин, поради што веројатно може да се третира и со нутритивни(122).

Wallin M. (18) го испитувал влијанието (погоре цитиран) на предоперативно дадените аминокиселини (кај 24 жени) врз развојот на инсулинската резистенција. Она што тој го докажал е дека аминокиселинските инфузии предизвикуваат подигнување на нивото на IGF-1 и на тој начин ја подобруваат анаболната функција. Споредувајќи ги резултатите од двете студии (нашата и Wallin), се наметнува и размислувањето дека нашите пациенти кои постоперативно имаат покачена инсулинска резистенција најверојатно имаат и намалено ниво на IGF-1 поради недостаток на аминокиселини во предоперативната подготовка.

Предноста на предоперативното давање раствори со аминокиселински нутритивни наспроти стандардните кристалоидни раствори е во тоа што тие ја забрзуваат инсулинската секреција преку зголемување на протеинскиот анаболизам (69). Во исто време тие ја зголемуваат и синтезата на гликоген од мускулите (70,71). Во врска со аминокиселинската нутриција се поставува прашањето како аминокиселините подпомагаат при катаболизам кога протеините се последни кои се вклучуваат во создавање на достапни шеќери.

Одговорот на ова прашање го дале Sadiq F et al. (123) во својата *in vitro* студија. Тие претпоставувале дека со давањето на глукоза и аминокиселински раствори ќе се намали реалната загуба на азот и мускулната деградација кај гладни испитаници. Тие ја докажале доминантната улога на аминокиселините во супресијата на катаболниот процес. Своите докази ги објасниле преку врската на катаболизмот со убиквитин 26S

систем. Тоа е протеозомски систем кој игра улога во деградацијата на скелетната мускулатура. Сработувајќи ја својата студија цитираните истражувачи не очекувале дека ќе најдат на резултат кој сугерира дека и гладување пократко од 12 часа е доволно да доведе до намалување на убиквитин 26S протезимскиот систем и појава на миофибрилна деградација.

Од друга страна при едно сосема различно истражување, каде е користена панкреатична глюкозна-амино киселинска клема, авторите докажале постпрандијално зголемување на нивото на инсулин и нивото на аминокиселини. Овие два фактора (гликоза и аминокиселини), независно ја стимулирале синтезата на протеини дури и кај новородени. Donnatelli F. (125) и соработниците, работејќи со изотопи покажале тесна врска на исхраната богата со протеини и протеинскиот метаболизам, како и нивна директна врска во намалување на инсулинската резистенција. Тоа значи дека доколку во услови на стрес нема достапни количини на аминокиселини, мускулната деградација брзо одпочнува, што секако не е од помош во справување со инсулинската резистенција. Дополнување на ова е сознанието дека аминокиселините се единствени нутриенти што валидно го обезбедуваат функционирањето на инсулинските сигнални протеински носачи. Токму овие носачи имаат улога на сигнални патишта кои влијаат како врз хепарот, така и врз периферните ткива. Нивната улога врз овие органи е исклучително во врска со нео продукцијата на глюкоза (20). Се претпоставува дека ова е најадекватниот механизам за борба со инсулинската резистенција.

Исто така, тие сигнални патишта ја определуваат инсулинската сензитивност. Инсулинската сензитивност и инсулинската резистенција се две „сестри“, облечени во различно руво. Никогаш не смее да се дискутира инсулинската резистенција без таа да се спореди со инсулинската сензитивност. При толкување на математичките модели за инсулинската сензитивност се употребуваат проценти, повисокиот процент покажува поголема сензитивност на пациентот кон инсулин (т.е. колку е помала инсулинската сензитивност, толку повеќе инсулин му е потребен на организмот за да ја регулира гликемијата).

Постоперативно, инсулинската сензитивност кај испитуваната група се намали од 72.8% до 58.6% додека кај втората група, инсулинската сензитивност се намали од 69.4% до 27%. Кај групата III, инсулинската сензитивност очекувано предоперативно (T1), имаше најниски вредности од 52.8% за да постоперативно (T3) достигне вредност од само 15.2% (табела бр. 43,44,45).

Thorella. (121) докажал дека инсулинската сензитивност постоперативно е намалена за 50% кај сите пациенти после голема абдоминална хирургија. За разлика од него, во нашата студија кај пациентите кои примаа предоперативно калориска инфузија, постоперативните вредности на инсулинската резистенција не беа драстично променети и беа блиски до предоперативните вредности за истата. Во контролната

група, пациентите имаат многу ниска постоперативна сензитивност за инсулин што значи дека кај овие пациенти во услови на зголемено ниво на гликемија и инсулин периферните ткива се комплетно резистентни како на инсулин, така и на гликоза. Оваа резистенција кон инсулинот и гликозата побарува и ја зголемува продукцијата на хепатална гликоза и сè повеќе и повеќе го затвара магичниот круг на дисгликорегулација. Ваков наод реферираат и NYgren A. и соработниците (36).

Постојат докази дека кај пациенти со дијабетес, недостаток на аргинин на клеточно ниво е фактор кој ја намалува сензитивноста на клетките кон инсулин (80). Аргининот се смета за прекурсор на азотниот оксид, кој пак е транспортна супстанца и има директно влијание на инсулинската сензитивност. Спротивно на ова доколку постои зголемено ниво на аланин, метионин или глутамин во клетките, протеинската синтеза е покачена во услови на висока инсулинска сензитивност (81). Се чини дека не само хируршките пациенти без дијабетес, туку најверојатно и пациентите со дијабетес, можат најмногу да имаат корист од предоперативен внес на аминокиселини.

Мноштво студии го обработуваат односот гликемија/ инсулин како сурогат маркер на инсулинската резистенција (34,116). Ова може и да е точно доколку се земе предвид дека и самото однесување на инсулинот е парцијален маркер на инсулинската резистенција. Идеално “на гладно”, односот гликемија/инсулин треба да изнесува и да е поголем од 1 (кај пациенти без дијабетес). Во нашата студија промените на однесувањето на односот гликемија/инсулин за трите групи во секое време одговараа на однесувањето на инсулинската резистенција (табела бр.31,32,33,34). Поточно, како се зголемува нивото на гликемија и инсулин кај контролните групи се јавува обратно пропорционално намалување на овој однос. Во нашата студија однесувањето на овој однос корелира со појавата на инсулинска резистенција пресметана преку математичките модели. Повеќе автори не се сложуваат со вакви постулати и на односот гликемија/ инсулин гледаат критички поради неговата неможност да даде точен одраз на физиолошките аспекти кои се однесуваат на инсулинската сензитивност (89). Legro et al.(126) различно од ова, докажал силна корелација на математички пресметаната инсулинската сензитивност со физиолошките маркери на овој однос.

Наодите од нашата студија, во споредба со наодите од низа слични студии посочуваат дека во услови на оперативна траума пациентите кои предоперативно не примаа калориски вредна инфузија, имаа зголемен ризик од постоперативна хипергликемија, хиперинсулинемија, како и инсулинска резистенција(31), а притоа молекуларните механизми за настанување на овие појави може да се толкуваат на различен начин.

*Во секој случај инсулинската резистенција (пресметана преку математички или физиолошки модели), значи дефект на интраклеточниот гликозен метаболизам и влијае различно на различни инсулински –сигнални патишта кај различни клетки, доведувајќи до намалено клеточно искористување и оксидација на глюкозата во присуство на зголемено ниво на инсулин и гликоза (31). Гладувањето најверојатно*

*предизвикува промени на оксидативната и неоксидативната рата на гликозното ослободување, а кон сето ова се надоврзува и катаболизмот, кој доведува до деградација на протеини и масти (124,125).*

*За разлика од оваа состојба на глад, кај пациентите кои предоперативно добиваа аминокиселини се најде очекувано покачување на гликемијата и инсулинемијата, но истото беше проследено со помала инсулинска резистенција и подобра инсулинска сензитивност. Тие се потребни и очекувани реакции кои треба да овозможат супресија на хепаталната продукција на гликоза и да го стимулираат искористување на гликозата од висцералните и периферните ткива (123,124,125). Во вакви услови гликозата се транспортира до клетката, се оксидира до јаглероден диоксид и вода или се конвертира во гликоген (кој се складира во хепарот или скелетните мускули)(124).*

*Издвојување на дискусијата за гликорегулацијата, само преку гликемијата, а без инсулиноот и инсулинската резистенција и сензитивност е можно, но не и адекватно, поради низата фактори кои се вклучени во нејзиното детерминирање.*

*Иако бројките добиени од математичкиот модел (НОМА), се груб сурогат на гликометаболниот одговор, а нивната интерпретација тешко може да биде изолирана, она што јасно се забележува од добиените резултати во оваа студија е дека пациентите кои предоперативно не добиваат калориски внес од аминокиселини постоперативно се однесуваат исто како и пациентите со преддијабетес. Ова може да значи дека пациентите во контролните групи, се „преплавени“, со ендогена гликоза во присуство на покачено ниво на инсулин, а нејзиното искористување од периферните ткива е намалено. Ова сосема го оправдува и дозволува надополнувањето на терминот оперативна траума во секојдневниот речник со терминот дијабетесна траума на стресот.*

*Низа современи студии ја обработуваат појавата на хипергликемија и инсулинска резистенција и посочуваат дека тие се предиктори и детерминанти за зголемен морбидитет и морталитет кај хируршките болни без дијабетес (84,89,90).*

*Сознанијата за инсулинската резистенција во секојдневната хируршка пракса најчесто се занемаруваат и маргинизираат, особено поради употребата на инсулиноот како моќно оружје во борбата со хипергликемијата. За жал, додавањето на егзоген инсулин не е докажан моќен борец со инсулинската резистенција. Најголем број од клиничарите сметаат дека инсулинската резистенција покажува дека на организмот му недостасува инсулин, што според наодите од нашата студија не е баш така.*

*Инсулинската резистенција е секако состојба во која се потребни абнормални нивоа на инсулин, но секогаш е отворено прашањето, зошто. Во предвидените клинички*



*постапки постои парадокс на хиперинсулинемија да се додава инсулин, а притоа не се мисли на инсулинската резистенција.*

#### **4. Анализа на нивото на кортизол во врска со инсулинска резистенција**

Серумското ниво на кортизол, како маркер на хируршкиот стрес е обработуван во многу студии, но за варијациите на неговите вредности пероперативно сè уште не постојат конзистентни студии. Литературата објавува особено контрадикторни наоди во врска со кривата на неговото лачење кај хируршки пациенти со карциномски заболувања (99).

При оперативна траума зголемување на нивото на кортизол е очекувано и е последица од активација на хипоталамо-хипофизната оска (4,6). Болката се смета за силен промотор на кортизолска секреција.

При одредување на нивото на кортизолот кај пациентки закажани за радикална мастектомија (во комбинирана анестезија) се занимавале Mohamed AA. (127) и соработниците. Тие во својата студија споредувајќи го нивото на болката кај пациенти со различен вид анестетик даден епидурално, докажале дека во првиот и шестиот час после инцизијата, нивото на кортизол се намалува само и единствено кај пациентите кои добиваат дексметомидин (епидурално). Кај сите други пациенти кај кои се користеле само општа анестезија (инхалациона) или комбинирана со епидурална (но се давани трамадол или неостигмин), кортизолската секреција се зголемувала после инцизијата и е најизразена постоперативно. Тие во својата студија немаат разработено изолирана група на пациенти кои се водени со интравенска општа анестезија, што ја прави споредбата со нашата студија тешка.

За разлика од нив N.Aggo et al. (128) докажале дека епидуралната анестезија е доминантна во супримирање на нивото на кортизол во однос на инхалациска анестезија. Работата на Шољакова М. (49) и Нанчева Ј. (129) во голема мера се сложуваат со фактот од литературата дека регионалните техники на анестезија, како и епидуралното додавање на морфиумски препарати во мешавината на анестетици го подобрува локалниот метаболизам и ја намалува стресната реакција.

Во оваа студија, која се изведуваше во интравенска ОЕТА, просечните вредности на кортизолот кај сите групи покажаа пораст споредено со предоперативните вредности (за првата група 292.7 nmol/l(T1) → 343.4 nmol/l(T2) → 336.4 nmol/l(T3); за втората група 281.2 nmol/l(T1) → 324.3 nmol/l(T2) → 345.1 → nmol/l(T3); и за третата група 250.8 nmol/l (T1) → 306.8 nmol/l(T2) → 339.1 nmol/l(T3) (табела бр.79). Ваквото однесување е

очекувано, особено земајќи ги предвид првото и третото време на земање на примероците.

Зголемувањето на вредностите на кортизол во второто време (после истекување на инфузиите) иако е несигнификантно во однос на првото, е веројатно резултат на анксиозноста и стравот на приближување на операцијата, како и од фактот дека кај пациентите се направени релативно инвазивни процедури (боцкање вена и менување на инфузии). Веројатно предоперативната премедикација со 5мг диазепам не може во голема мера да го супримира лачењето на кортизол кај овие хируршки пациенти, кое е спротивно на тврдењето на Ranjbar A., Mohseni G., и Rezaei M.(30).

Не смееме да забораваме дека во нашата студија се работи за пациенти кои имаат докажана карциномска болест, дополнително пациентките се соочуваат со зголемен стрес и анксиозност поради самата хируршка интервенција која неминовно ги води до инвалидитет и дека самата болест носи зголемено ниво на стрес хормони (29).

Adami HO et all. (130) во својата студија го споредува серумското ниво на тотален кортизол и пролактин кај жени во постменопауза закажани за мастектомија (n=14) и холецистектомија (n=11) во ОЕТА. Кај сите пациентки највисоки просечни вредности за нивото на кортизол биле регистрирани првиот постоперативен ден. Ова е во согласност со нашата студија каде најголемите како просечни, така и поединечни вредности за кортизолот се добија во Т3 (постоперативно).

Со ова сознание не се сложуваат Dimoroulou I.(131) и соработниците. Тие повикувајќи се на методологијата од студијата на Le Roux CW et all (132), докажале дека постоперативното ниво на кортизол се враќа на базалните вредности во првите 24 часа. Токму поради ваквите резултати, истражувачите од двете студии (131,132) заклучиле дека нивото на тоталниот кортизол е слаб показател за стресот што не е така ако се работи за нивото на слободниот серумски кортизол.

Литературата е оскудна со истражувања кои ја разработиле врска помеѓу променетиот гликометаболизам и нивото на кортизол кај хируршки болни. Од нашата студија гледајќи ги однесувањето на постоперативните вредности за инсулинската резистенција (најизразена кај групата III) и нивото на кортизол (највисоко кај групата III) се наметнува и прашањето зошто третата група пациенти се единствени кои покажуваат сигнификантна промена на просечните вредности на кортизолот за  $p=0.01$  помеѓу Т1 и Т3 (таб.87).

Веројатноста да постои врска меѓу инсулинската резистенција и овој наод е голема. Brown AD.(25) ја посочил врска која постои помеѓу кортизолот и инсулинската

резистенција. Тој смета дека високо ниво на кортизол може да е промотор на инсулинската резистенција во одредени услови.

Имено, екстремно високото ниво на кортизол може комплетно да го блокира проинсулинот во понатамошното конвертирање во инсулин (25). Во нашата студија хиперкортизолинемија не се регистрираше кај ниту еден пациент, што веројатно говори дека умереното ниво на кортизол не е промоторот за инсулинска резистенција кај пациентите од нашата студија.

Студијата на Fernandez-Real JM. (133) иако е ендокрилошка, е една од ретките која се занимава со проблемот на кортизол кај инсулин резистенти индивидуи. Во неговата студија се тврди дека обезитни пациенти доколку внесат гликозен раствор ќе јават подобрена инсулинската сензитивност и ќе се намали нивото на кортизол.

По претпоставка дека третата група се дијабетичари и имаат надхранетост (кај 91.7% од пациентите vs 60% за првата и 63.4% за втората група) и немаат калориски внес сосема е очекувано ваквото однесување за нивото на кортизол кај оваа група на пациенти. Зголеменото ниво на висцерална масленост која се очекува кај надхранети пациенти е место каде гликокортикоидните рецептори може да го менуваат метаболизмот на кортизолот. Секако зголеменото ниво на гликемија кај третата група во третото време (7.7mmol/l vs 6.3mmol/l во втората група) не смее да не биде нотирана.

*Во услови на стрес, кортизолот го снабдува телото со гликоза со прикравување од протеинските резерви кои се создаваат како резултат на глуконеогенезата во црниот дроб. Теоретски овој механизам може да се поврзе и со појава на инсулинска резистенција бидејќи основна функција на кортизолот е да контрира на инсулинот. Во вакви услови панкреасот се бори со продукција на повеќе инсулин и поголемо ниво на гликемија. Од овде може лесно да се заклучи дека пациентите кои имаат ризик од развој на инсулинска резистенција или се инсулин резистентни може да имаат бенефит од калориски внес предоперативно како во насока на инсулинската резистенција, така и во насока на кортизолот.*

## **6. ЦРП, Албумини и ЦРП/албумин однос во врска со инсулинска резистенција**

### **ЦРП**

Во поново време, клиничарите сè почесто говорат дека определувањето на нивото на инсулин или Ц-пептидот не се единствените показатели за инсулинската резистенција, туку кон нив се додаваат и некои неспецифични инфламаторни показатели.

Од сите можни показатели кои се посочени во литературата (како CD36 -макрофагна молекуларна структура, ЦРП, феритин, адипонектин, резистин, С3 комплемент) најмногу внимание се обрнува на ЦРП, албумините и нивниот однос (116, 118). За разлика од инсулинот или Ц -пептидот, дел од овие параметри се во рутинска употреба, а имаат и економска оправданост за употреба.

Во литературата ретко се среќаваат студии кои се занимаваат со врската на ЦРП и инсулинската резистенција кај хируршките пациенти. Нашата студија немаше за цел да ја докажува врската на инсулинската резистенција со нивото на ЦРП, туку имаше за цел да покаже какво е однесувањето на овој параметар кај пациенти кои пероперативно развиваат гликометаболни промени, а сето тоа во врска со предоперативната подготовка со различни видови терапевтски течности.

Најголем број студии кои се занимаваат со проблемот на зголемената системска инфламација се епидемиолошки и се однесуваат на врската помеѓу ЦРП и одреден број антропометриски карактеристики кои веројатно се во врска и со инсулинската резистенција. Rappacioulli N. (134) и соработниците публикуваат резултати кои потврдуваат покачено ниво на ЦРП кај пациентки (n=200) кои имаат централна акумулација на масно ткиво. Во истата студија независно од статусот на масното ткиво, потврдено е и покачено ниво на ЦРП кај пациенти кои имаат инсулинска резистенција.

При истражувањето кај обезитни пациенти кое траело неколку години, на McLaughlin T и соработниците, докажале намалена системска инфламација кај оние индивидуи кои ослабнале повеќе од 10 кг (135). Хроничната системска инфламација Galaye B. (136) и соработниците ја докажале како причина за појава на инсулинска резистенција и дијабетес кај 1525 индивидуи во Перу. The insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), која вклучува 1625 испитаника ја потенцира предиктивната моќ на овој параметар (ЦРП) кон развојот на кардиоваскуларни заболувања кај пациенти кои се инсулин резистентни (137).

Во оваа студија, предоперативните просечни вредности за ЦРП кај сите три групи изнесуваа 1.8mg/l vs 1.6mg/l vs 3.3mg/l. Некои автори тврдат дека ниско ниво на системска инфламација (>0,2-6 mg/l) се очекува кај пациенти со карциномски заболувања, поради митотичниот ефект кој го имаат карциномските клетки врз здравото ткиво. Предоперативните вредности за ЦРП кај сите три групи на пациенти во оваа студија го потврдуваат присуството на низок степен на инфламација кај пациенти со карцином на дојка.

Во голема кохорта студија, предоперативното покачено ниво на ЦРП (повисоко од 20 mg/l) кај пациентките со карцином на дојка се покажало како детерминанта и лош прогностички знак во однос на инвазивноста и напредокот на оваа болест (138). Кај пациентките од оваа студија предоперативно ниво на ЦРП > 20 mg/l не беше регистрирано кај ниту една пациентка.

Кај хируршки пациенти, ЦРП се смета за позитивен протеин на акутната фаза и сосема е очекувано, постоперативно неговата вредност да расте, како одговор на ткивна траума. Ова го потврдуваат и постоперативните вредности за ЦРП од оваа студија. Просечните постоперативни вредности за ЦРП, покажаа пораст и сигнификантна разлика споредено со предоперативните просечни вредности (според Fridman ANOVA) во самите групи (13.3 mg/l ( $p=0.0000$ ) vs 20.5 mg/l ( $p=0.0000$ ) vs 34.5 mg/l ( $p=0.0005$ )). Помеѓу групите (според Analysis of variance и Tucky HSD) сигнификантни разлики беа најдени помеѓу првата и втората група ( $p=0.000$ ), првата и третата група ( $p=0.000$ ), како и втората и третата група ( $p=0.000$ ).

Ваквото однесување на постоперативните вредности за ЦРП во втората и третата група (ако се игнорира фактот за нивото на HbA1c) е идентично како и однесувањето на гликемијата и инсулинот во овие групи, што веројатно говори за можна врска меѓу сите три параметри.

Xiu F. (139) го разработува детално влијанието на хипергликемијата и инсулинот како фактори кои ги тригерира имунолошките реакции. Хипергликемија го менува создавањето на моноцитите, ја менува пролиферацијата на макрофагите и индуцира неутрофилна дисфункција. Тоа значи дека во присуство на хипергликемија се очекува покачен инфламаторен одговор, но тој е релативно инсуфициентен. Покаченото ниво на инсулин, тригерира дополнително имунолошка реакција врзувајќи се за инсулинските рецептори кои пак се доминантно активатори на макрофагите, неутрофилите и моноцитите. Поради ова најчесто хипергликемијата и инсулинската резистенција се поврзуваат со зголемени постоперативни компликации првенствено мислејќи на инфекции. (117)

Кога се разгледува на молекуларно ниво, хипергликемијата резултира со митохондријална повреда и ендотелна дисфункција. Клетките во нејзино присуство ја менуваат нормалната функционалност, со што се зголемува нивото на слободни радикали кои понатаму се кумулираат и го инхибираат создавањето на NO. Хипергликемијата е тригер за стрес на ендоплазматскиот ретикулум. Токму ендоплазматскиот ретикулум (со своите енергетски потреби) веројатно има централна улога во врската која се јавува меѓу гликемијата, инсулинската резистенција и системската инфламација (139).

Дополнителна врска која може теоретски да ги поврзе инсулинот, гликемијата, инсулинската резистенција и ЦРП е хепарот. На ниво на хепар, кога е присутна хипергликемија и инсулинска резистенција, настанува деградација на гликоген, а во исто време поради покаченото ниво на проинфламаторни цитокини ( IL-6 и TNF) настанува создавање на ЦРП. Ова веројатно и го објаснува покачено ниво на ЦРП (кај втората и третата група на пациенти од оваа студија) кое е во врска со покаченото ниво на гликемија, инсулин и инсулинска резистенција (139).

Од друга страна на огледалото на оваа студија е однесувањето на ЦРП параметарот кај пациентите кои предоперативно добиваа аминокиселини. Пониското ниво на инфламација кое се регистрира кај испитуваната група може има две објаснувања.

Едното свое влијание, кое го остваруваат предоперативно дадените аминокиселини го остваруваат преку регулирањето на гликемијата и инсулинот (кое го докажавме во оваа студија). Второто веројатно е во врска со типот на аминокиселини како докажани имуномодулатори (141,142). Иако нивото на аминокиселини кои се сметаат за имуномодулатори е ниско во составот на аплицираните аминокиселински раствори во оваа студија, сепак е доволна да влијае на инфламаторниот одговор.

Од тука употреба на различни аминокиселини во единиците за интензивно лекување, како и при елективна хирургија, е редовна и рутинска клиничка пракса (140).

*Од оваа студија, споредувајќи ги резултатите, се наметнува размислување кое покажува како предоперативното давање на аминокиселини регулирајќи ја гликемијата и инсулиномијата дава и нус ефект на подобрување на инфламаторниот одговор (оценето според ЦРП). Ова секако треба да се потврди во студии со различен дизајн и методологија.*

Изолирана дискусија за ЦРП и инсулинската резистенција гледано критички може да има два аспекти. Неговото основно значење како маркер на инфламација е преголемо за да биде само во врска со инсулинската резистенција од една страна, но пак генериката на неговото создавање на молекуларно ниво (кое е во врска со хепарот и сигналните патишта за инсулинските рецептори) веројатно може да му даде улога на неспецифичен показател на инсулинска резистенција кај хируршки болни.

## **Албумин**

Албуминот е најраспространетиот протеин, кој се употребува во проценката на нутритивниот статус на пациентите. Во последната декада, истржувачите ја

потенцираат неговата улога како составен дел од прогностичко инфламаторни индекси кај пациентите со карциномски заболувања и пациенти од интензивно лекување.

Во само неколку минути од започнување на стрес, се променува албуминската хомеостаза што значи се јавува промена во односот синтеза-дистрибуција – деградација. Кај хируршките пациенти раната- постоперативно хипоалбуминемија секогаш е во врска со променетата дистрибуција на овие протеини поврзана со големината и типот на оперативна интервенција.

Во 2016 година Hubner M. (143) и соработниците објавија амбициозна студија во која учествувале 70 хируршки пациенти (закажани за различен тип интервенции). Во нивната студија тие докажуваат дека постоперативниот пад на нивото на албуминот е поголемо кај поекстензивни операции.

Од друга страна, намалено ниво на албумин постоперативно е очекувано поради присуството на проинфламаторни цитокини. Тие своето директно влијание го имаат на хепарот (што го докажува и покаченото ниво на ЦРП) и со самото тоа не останува доволно енергија ниту материјал за синтеза на нови албумини.

Во нашата студија постоперативните просечни вредности за албуминот покажаа несигнификантен пад за првата група (40.3g/l→38.1g/l), за втората група (40.3g/l→35.1g/l) и за третата група на пациенти (43g/l→35.1g/l) споредено со предоперативните вредности и ваквиот наод е во контекст на горе цитираните автори.

*Постоперативно најмал пад на нивото на албумини се регистрира кај пациентите кои предоперативно примаат аминокиселини кое критички гледано на ниво на хепар значи дека енергетските ресурси се подостапни кај овие пациенти од една страна, додека од друга страна значи дека овие пациенти гликогенот наместо да го разградуваат ќе го синтетизираат. Логички се наметнува и заклучок дека во колку гликогенот се синтетизира, нивото на гликемија ќе биде нормално и инсулинската резистенција како последица на ендогена глукоза ќе се избегне.*

### **ЦРП/Албумин-однос**

Во поново време комбинирање на еден позитивниот протеин на акутната фаза –ЦРП со еден негативниот протеин - албуминот сè почесто се употребуваат во различни домени во клиничката пракса. Овој однос во колку е со вредност поголема од 0.04 се смета за лош прогностички знак кај карциномските заболувања и пациентите од ЕИЛ (144,145).

Она што ги поврзува пациентите од интензивно лекување и пациентите со карциномски заболувања е лошиот нутритивен статус. Вклучувањето на овој параметар во оваа студија беше само заради можната врска на предоперативното гладување како рутинска постапка кој може да доведе до релативен нутритивен дизбаланс.

Сé уште не постои студија која овој однос го испитува и анализира на ниво на инсулинска резистенција, но сосема е јасно дека се што влијае на вредноста на ЦРП влијае и на неговиот однос со албуминот како маркер за прогноза на карциномските болести.

Студијата на Рехе-Machado AP. (146), иако мала, го разработува овој проблем во врска со предоперативното гладување. Авторите на студијата тврдат дека скратувањето на предоперативното гладување и предоперативното конзумирање на малтодекстрин и протеин хидролизат влијаат позитивно на односот ЦРП/албумин, ја намалуваат инсулинската резистенција (мерено вториот постоперативен ден) и ја скратуваат должината на болничкото лекување кај пациенти со гастроинтестинален карцином.

Во нивната студија почетните вредности на ЦРП/албумин се многу повисоки кај сите пациенти (1.9 и 1.2) споредено со пациентите од нашата студија (0.04 за првата и втората и 0.08 за третата група). Разликите на овие вредности е очекувана заради различната природа на заболувањата кај испитуваните пациенти. Постоперативните вредности за ЦРП/албумин, во нашата студија се зголемија на 0.4 (I-вата група), 0.6 (II-та група) и 1 (III-та група). Статистички сигнификантна разлика за просечните вредности на ЦРП/албумин се регистрираа меѓу првата и втората група ( $p=0.03$ ), првата и третата група ( $p=0.0001$ ) и втората и третата група ( $p=0.01$ ).

Ако се сумираат резултатите од оваа студија и резултатите од горенаведените студии може да се заклучи дека предоперативното гладување може да е во врска со постоперативното однесување на овој параметар. Секоја промена која ќе доведе до намалување на нивото на ЦРП или зголемување на нивото на албуминот ќе делува на овој параметар.

Промената на состојбата од "гладна" кон "нахранета" со аминокиселини резултира со помал инфламаторен одговор. Тоа може да е поврзано со имуномодулаторниот ефект кој извесен број аминокиселини (леуцин, валин и аланин) го поседуваат и/или директно зголемување на аминокиселинските базени кои при состојба на стрес се користат за синтеза наместо за деградација на истите. Од друга страна, не смее да се заборави и позитивното влијание на аминокиселините врз гликемијата и инсулинската резистенција кое се потврди во оваа студија.



Веројатно доколку не се одредува нивото на инсулин, однесувањето на ЦРП и односот ЦРП/албумин индиректно може да не насочи кон инсулинска резистенција. Сепак овој параметар во врска со инсулинската резистенција не е потврден од големи рандомизирани студии.

Прашањето за рутинска употреба на ЦРП, албумин и ЦРП/албумин, кај хируршки пациенти во детеминирање на инсулинската резистенција останува отворено за иднината.

**Врз основа на искуствата од другите автори од литературата и сопственото истражување би ги дала следниве препораки:**

→ Променетата гликорегулацијата во периоперативниот период кај хируршките пациенти не е резервирана само за пациентите со дијабетес. Одржувањето на гликемиските вредности во референтни граници во периоперативниот период, влијаат на подобрена искористеност на глюкозата од ткивата во услови на стрес .

→ Во секојдневната пракса иако одредувањето на инсулин не е рутина, секогаш кога постои наод за хипергликемија треба да се помисли и на хиперинсулинемија.

→ Инсулинската резистенција е феномен кој се јавува кај сите хируршки пациенти. Таа се јавува дури и кога нивото на гликемија е во граница на референтните вредности. Клиничарите во секојдневната пракса се среќаваат со нејзините реперкусији, но за жал најчесто на неа помислуваат кога се работи за пациенти со дијабетес. Време е да почне да се размислува за нејзина присутност кај секој поединечен пациент, без оглед на неговата предоперативната кондиција, како и на големината на оперативна траума.

→ Предоперативното гладување како превенција од аспирација на желудочна содржина, во голема мера влијае на гликометаболната дисфункција кај хируршките пациенти. Дебатата за должината на предоперативното гладување е сè поактуелна и продолжува. Прекондиционирање на организмот со различни нутритивни предоперативно станува веќе секојдневна пракса во светот.

→ Предоперативната вредност за HbA1c (иако не е рутински лабораториски наод) може да помогне во детерминирање на пероперативната гликометаболна состојба на пациентите, а со самото тоа и да помогне во предвидување на гликорегулацијата. Со актуелноста на МЕТАБОЛНИОТ СИНДРОМ, овој параметар веројатно сè почесто ќе се користи во предоперативната проценка на хируршките пациенти.

## ЗАКЛУЧОК

1. Кај хируршки пациенти без дијабетес, во периоперативниот период се јавува пораст на гликемијата. Пациентите кои предоперативно примаат терапија со аминокиселини, покажуваат подобра гликорегулација во однос на пациентите кои предоперативно примаат терапија со Рингер Лактат.
2. Пероперативниот пораст на гликемијата кај хируршките пациенти е секогаш пратен со правопропоционален пораст на нивото на инсулин и Ц-пептид. Пациентите кои предоперативно примаат терапија со аминокиселини во периоперативниот период поретко развиваат хиперинсулинемија и хипергликемија.
3. Како резултат на хипергликемија и хиперинсулинемија пациентите кои предоперативно примаат Рингер Лактат ( спротивно од пациентите кои предоперативно примаат аминокиселини) постоперативно имаат намалена инсулинска сензитивност и консекунтивно развиваат инсулинска резистенција.
4. Хируршките пациентите кои се без дијабетес во колку предоперативно примаат Рингер Лактат се однесуваат исто како пациентите кои имаат суспектен преддијабетес.
5. Покачено ниво на кортизол се јавува кај сите хируршки пациенти без оглед на која тераписка течност ја примаат предоперативно.
6. Пациентите кои развиваат инсулинска резистенција постоперативно имаат повисоко ниво на ЦРП.

## Литература

1. Desborough JP. The stress response to surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109–17
2. Blebuyck JJ. The Metabolic Response to stress. An overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73:308-27
3. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery: *Critical Care & Pain* 2004; 14: 144-147
4. Desborough JP, Hall GM. Endocrine response to surgery. In Kaufman L *Anesthesia review*, Vol 10 Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993; 131-48
5. Cutbertson DP. Observation on disturbance of metabolism produced by injury to the limbs. *Q J Med* 1932; 1:233-46
6. Sing M. Stress response and anesthesia. *Indian J Anesth* 2003;47(6):423-34
7. Bogardus C, Lillioja S, Howard L et al. Relationships between insulin secretion, insulin action and fasting plasma glucose concentration in non-diabetic and non-insulin dependent diabetic subjects. *J. Clin. Invest.*1984; 74:1238-1246
8. Chen YD, Chii-Y, Reaven M et al. Relationship Between Plasma Glucose and Insulin Concentration, Glucose Production, and Glucose Disposal in Normal Subjects and Patients with Non-Insulin-dependent Diabetes. *The Journ of Clinic Invest* 1988; 82: 21-59
9. Ghosh C, Chowdhury S. Insulin in Special Situations-Surgery. *Supplement of JAPI* 2007; 55: 51-5
10. Preissig CM, Hansen I, Roerig P et al. A protocolized approach to identify and manage hyperglycemia in a pediatric critical care. *Pediatr Crit Care Med.*2008; 9: 582-8.
11. Kuntcher FR, Galletti PM, Arnulf JJ et al. Alteration of insulin and glucose metabolism during cardio-pulmonary bypass under normothermia. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1985;89: 97-106.
12. Smith CE, Styn NR, Kalhan S, et al. Intraoperative glucose control in diabetic and nondiabetic patients during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(2):201-8
13. Smiley DD, Umiperrez GE. Perioperative glucose control in diabetic or non diabetic patients. *South Med Journal* 2006; 99:580-9.
14. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamic of insulin secretion and the clinical implication for obesity and diabetes. *The Journal of Clinic Investigation* 2011; 112(6):2118-125.
15. Lipshutz AKM, Gropper MA. Perioperative glycemic control: an evidenced based review. *Anesthesiology.*2009;110(2):408-421.6.
16. Kittelson K. Glycemic Control: A Literature Review with Implications for Perioperative Nursing Practice. *AORN JOURNAL.* 2009; (90): 714-730
17. Moghissi ES, Korytkowski MT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists And American Diabetes Association CONSENSUS STATEMENT ON INPATIENT GLYCEMIC CONTROL. *Endocr Pract.* 2009;15:1-17
18. Wallin M, Selldén E, Eksborg S et al. Amino acid infusion during anesthesia attenuates the surgery induced decline in IGF-1 and diminishes the "diabetes of injury". *Nutrition & Metabolism* 2007; 4:86-97.
19. Benedict CR, Grahame-Smith DG: Plasma noradrenaline and adrenaline concentrations and dopamine beta hydroxylase activity in patients with shock due to septicemia, trauma and haemorrhage. *J Med* 1978;185:1-20
20. Halter JB, Pfl ug AE: Relationship of impaired insulin secretion during surgical stress to anesthesia and catecholamine release. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:1093-1098

21. Meguid MM, Aun F, Soeldner JS: The effect of severe trauma on urine loss of insulin. *Surgery* 1976; 79:177-81
22. Black PR, Brooks DC, Beasey PQ et al. Mechanisms of insulin resistance following injury. *Ann Surg* 1984; 196:420-435
23. Keller V, Schnell H, Girrard J et al. Effect of physiological elevation of plasma growth hormone in healthy man. *Diabetes* 1984; 33:19-25
24. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE: Effects of growth hormone on insulin action in man. *Diabetes* 1986; 31:5-77
25. Brown AD, Wallace P, Brechtel G: In vivo regulation of non insulin mediated and insulin mediated glucose uptake by cortisol. *Diabetes* 1986; 36:1230-1237.
26. Unger RH: Glucagon and insulin ratio in diabetes and other catabolic illnesses. *Diabetes* 1971; 20:834-8.12
27. Thorell A, Ljungqvist O, Efendic S, et al. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J Surg* 1993; 159: 593-599
28. Faria MS, de Aguilar-Nascimento JE, et al. Preoperative fasting of 2 hours minimizes insulin resistance and organic responses to trauma after video-cholecystectomy: randomized, controlled, clinical trial. *World J Surg* 2009; 33:1158-1164
29. Nyakas C, Van Oortmerssen GA, Prins AJA et al. Neuroendocrine states and behavioral and physiological stress responses. *Prog Brain Res* 1987; 72:57-70
30. Ranjbar A, Mohseni G, Rezaei M: Oral Diazepam effect on surgical patient's postoperative blood sugar. *Annals of Biological Research* 2012; 3 (9):4382-4385
31. Ljunqvist O. To fast or not to fast? Metabolic preparation for elective surgery *Scandinavian Journal of Nutrition* 2004; 48(2): 77-82
32. Anonimus: Fatal applications of chloroform. *Section on Legal Medicine. Edinburgh Medical and Surgical Journal* 1848; 69.
33. Bialkowski J, Ruby J, Valino JM et al. Glucose metabolism in children undergoing extracorporeal circulation: its correlation with weight and degree of hypothermia. *Rev Esp Cardiol.* 1997; 50(11):783-9
34. Ljunqvist O, Jansson E, Ware J: Effect of food deprivation on survival after acute haemorrhage in rat. *Circulatory Shock* 1987; 22(3):251-260
35. Bang P, Nygren J, Carlsson-Skwirut C, et al. Postoperative induction of insulin-like growth factor binding protein-3 proteolytic activity: relation to insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2509-15
36. Nygren JO, Thorell A, Soop M, et al. Perioperative insulin and glucose infusion maintains normal insulin sensitivity after surgery. *Am J Physiol* 1998; 275:140-8.
37. Svanfeldt M, Thorell A, Hausel J, Soop M, Nygren J, Ljungqvist O: Effect of "preoperative" oral carbohydrate treatment on insulin action--a randomised cross-over unblinded study in healthy subjects. *Clin Nutr* 2005; 24: 815-821
38. Eduardo Aguilar-Nascimento JE, Bicudo-Salomão A, Caporossi C, Silva RM, Santos TP. Enhancing surgical recovery in Central- West Brazil: The ACERTO protocol results. *Eur J Clin Nutr Metab* 2008; 3: e78-e83
39. Laxmaiah Manchikanti, MD, Yogesh Malla, MD, Bradley W. Wargo: Preoperative Fasting Before Interventional Techniques: Is It Necessary or Evidence-Based? *Pain Physician* 2011; 14:459-467

40. José Eduardo de Aguilar-Nascimento, Diana Borges Dock-Nascimento Reducing preoperative fasting time: A trend based on evidence *World J Gastrointest Surg* 2010 March 27; 2(3): 57-60
41. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 1999; 90:896-905
42. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M, Hiesmayr JM, Horbach T, Kuse ER, Vestweber KH. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25: 224-244
43. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery *Clin Nutr* 2009; 28: 378-386
44. Bromage RP, Shibeta HR, Willoughby HW: Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operation upon the upper part of abdomen and thorax. *Surg of Gynec and Obstet* 1971; 132:1051-58
45. Le Blanc-Louvry I, Coquerel A, et al. Operative stress response is reduced after laparoscopic compared to open cholecystectomy: the relationship with postoperative pain and ileus. *Dig Dis Sci.* 2000 ;45(9):1703-13.
46. Kuzmanovska B, Jankulovski N, Isjanovska R, et al. Improvement of cerebral oxygenation during laparoscopy using intermittent sequential compression of legs. *Prilozi.* 2011; 32(2):247-57.
47. Moore RA, Allan MC, Wood PJ et al. Perioperative endocrine effect of etomidate. *Anesthesia* 1985; 40:124-30
48. Ishibashi S, Takeuchi H, Fujii K, et al. Length of laparotomy incision and surgical stress assessed by serum IL-6 level *Injury* 2006; 37:247-51
49. Шољакова М. во Ефектот на епидурално аплициран морфин врз метаболизмот на ногата при оперативни интервенции во општа и регионална анестезија. *Suppl* 34; 1984
50. Gottlieb JD, Sweet R. Blood glucose level during anesthesia. *Canad Anesth Soc Jour* 1964; 11:7-12
51. Farrokhnia F, Lebaschi AH, Andalib A: A randomized clinical trial for the effects of halothane and isoflurane anesthesia on blood glucose levels in the diabetic patients 1989; 29-32
52. Tanaka T, Nabatame H, Tanifuji Y. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner. *J Anesth.* 2005;19:277-81
53. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia.* 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p. 317-78.
54. Brandt M, Korshin J, Hansen A et al. Influence of morphine anesthesia on the endocrine metabolic response to open heart surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1978; 22:400-412
55. Bent JM, Paterson JL, Mashiter K. Effects of high dose fentanyl anesthesia on the established metabolic and endocrine response to surgery. *Anesthesia* 1978;29:19-23
56. Kartalov A, Trajkov D, Spiroski M et al. The effect of small dose of ketamine on postoperative analgesia and cytokine changes after laparoscopic cholecystectomy. *Contributions, Sec. Biol. Med. Sci* 2012;33: 217-229
57. Boris Vojdanovski-Beng, Jordan Nojkov vo Spinalna Anestezija, Biblioteka Medicinska kniga Skopje: Kultura 2004.p 35-73
58. Enquist A, Brandt MR, fernandes A et al. The blocking effect of epidural anesthesia on the adrenocortical and hyperglycemic response to surgery. *Acta Anesth Skan* 1977;21:330-35

59. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, McEvoy MD. Patient-Monitoring. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p. 17-78
60. Ozaki M, Kurz A, Sessler DL et al. Thermoregulatory thresholds during spinal and epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 81: 282-8
61. Glosten B, Sessler DL, Faure EAM, et al. Central temperature changes are not perceived during epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 77: 10-6
62. Kurz A, Sessler DL, Schroeder M et al. Thermoregulatory response thresholds during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 721-6
63. Андонов В. Периферната температура и соодносот со централната температура како единствен клинички параметар во проценувањето на перфузијата на ткивата во сосотојба на шок ,*Supl, Skopje*,27,1972
64. Ipei Y, Masako D, Mitsuo N, et al. Intravenous administration of amino acids during anesthesia stimulates muscle protein synthesis and heat accumulation in the body. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:882–888.
65. Yasufumi N, Akira T, Takashi D, et al. The Effect of an Amino Acid Infusion on Central Thermoregulatory Control in Humans, *Anesthesiology*. 2004; 100(3): 634–639
66. Biazoto CA, Brundniewski M, Schmidt AP et al. Perioperative hypothermia. *Rev Brasileria de Anestesiologia* 2006; 55:96-103
67. Ljungqvist O. Preoperative carbohydrates to prepare metabolism for surgery. *Acta Anesthesiologica Belgica* .2004 suppl. 55
68. Lorenzo DG, Abelardo MD Carlos OL, et al. Parenteral administration of different amounts of branch –chain amino acid in septic patients: Clinical and metabolic Aspects. *Crit Care Med* 1997; 25:418-24.
69. Gelfand RA, Barrett EJ: Effect of physiologic, hyperinsulinemia on skeletal muscle protein synthesis and breakdown in man. *J Clin Invest* 1987; 80:1–6
70. Van Loon LJ et al. Amino acid ingestion strongly enhances insulin secretion in patients with long-term type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 625-30
71. Peter J, Garlick I: Amino acid infusion increases the sensitivity of muscle protein synthesis in vivo to insulin. *Biochem J* 1988; 254: 579-584
72. Kinney JM, Elwyn DH. Protein metabolism and injury .*Annu Rev Nut* 1983;3:430-433
73. Planas M, Schwartz S, Garsia E et al. The influence of sepsis on liver protein syntesis. *Nutr Hosp* 1993;8:567-73.
74. Van Loon, Luc J.C. Leucin as a Pharmaconutrient in health and disease. *Carrent Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2012; (15): 71-77
75. John Brasnan. Protein. *Amino Acid Metabolism and Therapy* in. 2012 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
76. Garlick PJ, McNurlan MA, Ballmer MA. Influence of protein intake in whole-body turnover in humans. *Diabetes Care* 1991; 14:1189-1198.
77. Xia X, Wang X, Li Q et al. Essential Amino Acid enriched high protein enteral nutrition modulates Insulin-like growth factor -1system function in a rat model of trauma-hemorrhagic shock. *Plos-one* 2013; 8(10). [www.ploseone.org](http://www.ploseone.org)
78. Hissa MN, de Vasconcelos CR, Guimaraes BS et al. Perioperative glutamine infusion improves glycemia in heart surgery. *Acta Cirurg Brasileira* 2011; 26:77-81.
79. Floyd JC Jr, Fajans SS, Conn JW et al. Stimulation of insulin secretion

- by amino acids. *J Clin Invest.* 1966; 45:1487–1502
80. Pallotta JA, Kennedy PJ. Response of plasma insulin and growth hormone to carbohydrate and protein feeding. *Metabolism.* 1968; 17:901–908.
81. Lu J, Xie G, Jia W, Jia W. Insulin resistance and the metabolism of branched-chain amino. *Front Med.* 2013; 7(1):53-59.
82. Perrone F, da-Silva-Filho AC, Adôrno IF, et al. Effects of preoperative feeding with a whey protein plus carbohydrate drink on the acute phase response and insulin resistance. A randomized trial. *Nutrition journal* 2011;10:2-68
83. Levetan C, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care.* 1998; 21(2):246-249.
84. 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;87:978-982.
85. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures. The Portland diabetic project. *Endocr Pract* 2004;10 Suppl 2:21–33
86. Pomposelli JJ, Baxter JK III, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998; 22:77-81.
87. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001;32:2426-2432.
88. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA.* 2003;290: 2041-2047.
89. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:1392-1399
90. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications.* 2005;19:178-18
91. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care.* 2007;30:2181-2186.
92. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449-461.
93. Wallace MT, Levy JC, Mathews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004; 27(6):1487-495.
94. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31:359–66
95. Kehlet H. Glucose, C-peptide and cortisol response to surgery under general anesthesia *Journal of BSA.* 2007;20 :3-8
96. Howlander N, Noone AM, Krapcho M et al eds, SEER Cancer Statistics Review, National Cancer Institute; 1975-2008



97. Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 2008; 19:1187-94
98. Ferlay J, Foucher E, Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
99. Carmichael A, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast* 2004; (13) 85–92.
100. Suzuki, R, Rylander-Rudqvist T, Ye W A. Body weight and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status among Swedish women: A prospective cohort study. *Int J Cancer* 2006; 119: 1683–1689
101. Al Saeed EF, Ghabbban AJ, Tunio MA. Impact of BMI on Locoregional Control among Saudi Patients with Breast Cancer after Breast Conserving Surgery and Modified Radical Mastectomy. *Gulf J Oncolog*. 2015;1(17):7-14.
102. Chun-Han Chen, Yong-Feng Lo, et al. Low Body Mass Index is An Independent Risk Factor of Locoregional Recurrence in Women with Breast Cancer Undergoing Breast Conserving Therapy. *Chang Gung Med J*. 2009; 32 (5):53-562.
103. Maitra S, Kirtania J, Pal S et al. Intraoperative blood glucose levels in nondiabetic patients undergoing elective major surgery under general anaesthesia receiving different crystalloid solutions for maintenance fluid: *Anesth. Essays. Res.* 2013; 7(2):183-188.
104. Billiodeauxl S T, Samuelson GD, Willett O et al. Intraoperative and Postoperative Blood Glucose Concentrations in Diabetic Surgical Patients Receiving Lactated Ringer's Versus Normal Saline: A Retrospective Review of Medical Records. *MD, Ochsner J*. 2014; 14(2): 175–178.
105. Keane PW. Murray PF. Intravenous fluids in minor surgery. Their effect on recovery from anaesthesia. *Anaesthesia* 1986; 41: 635-637
106. Doze VA. White PF. Effects of fluid therapy on serum glucose levels in fasted outpatients. *Anesthesiology* 1987; 66: 223-227
107. Ljunqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2003; 23:401-409.
108. Perrone F, da-Silva-Filho AC, Adôrno IF, et al. Effects of preoperative feeding with a whey protein plus carbohydrate drink on the acute phase response and insulin resistance. A randomized trial. *Nutrition journal* 2011; 10:2-68
109. Hissa MN, de Vasconcelos CR, Guimaraes BS et al. Perioperative glutamine infusion improves glycemia in heart surgery. *Acta Cirurg Brasileira* 2011; 26:77-81.
110. Srceva M et al. Effects of preoperatively given amino acid infusion on blood glucose and C-peptide levels in surgical patients. *Physioacta*. 2015; 9(1):131-141
111. Zhong J. Effects of intraoperative amino acid infusion on blood glucose under general anesthesia combined with epidural block. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61:1-6.
112. Keane PW. Murray PF. Intravenous fluids in minor surgery. Their effect on recovery from anaesthesia. *Anaesthesia* 1986; 41: 635-637
113. Gunnerud UJ, Heinzle C, Jens J, Holst O, Elin M, Inger M, E. Bjo E. Effects of Pre-Meal Drinks with Protein and Amino Acids on Glycemic and Metabolic Responses at a Subsequent Composite Meal *PLOS ONE* | www.plosone.org 8 September 2012 | Volume 7 | Issue 9 | e44731
114. Salehi A, Gunnereud U, Muhhamed JS, et al. *Nutrition and Methabolism* 2012; 9-48

115. Bashandy GMN et al. Effects of a single preoperative dose of N(2)-L-alanyl-L-glutamine on insulin resistance and plasma glutathione levels in the early postoperative period. *Egyptian Journal of Anesthesia*. 2013;(29):319-24
116. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance. *World Journal of Diabetes* 2010;(15):36-47
117. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R et al. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4338-44.
118. Aydin E, Ozokokeli M. Does HOMA of insulin resistance have predictive values for post coronary artery bypass grafting surgery outcome. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29:360-6
119. Ademi CE, Gobato RC, Gestic MA et al. Correlations of HOMA2-IR and HbA1c with algorithms derived from bioimpedance and spectrophotometric devices. *Obses Surg*. 2012. 22(12):1803-9.
120. Hideki Taniguchi H, Sasaki T. The Effect of Intraoperative Use of High-Dose Remifentanyl on Postoperative Insulin Resistance and Muscle Protein Catabolism: A Randomized Controlled Study. *Int J Med Sci*. 2013; 10(9): 1099–1107.
121. Thorell A, Nygren J, Hirshman M et al. Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1999;276(4):E754-61.
122. Simpson F, Whitehead JP, James DE. GLUT4 - at the cross roads between membrane trafficking and signal transduction. *Traffic* 2001;2(1):2-11.
123. Sadiq F, Crompton LA, Scaife R, Lomax M. Effect of prolonged intravenous glucose and essential amino acid infusion on nitrogen balance, muscle protein degradation and ubiquitin-conjugating enzyme gene expression in calves. *Nutrition & Metabolism* 2008;5:5-24.
124. Awad S, Stephenson MC, Placidi E, Marciani L, Constantin-Teodosiu D, Gowland PA et al. The effects of fasting and refeeding with a 'metabolic preconditioning' drink on substrate reserves and mononuclear cell mitochondrial function. *Clin Nutr* 2010; 29: 538–544
125. Donatelli F, Corbella D, Di Nicola M, Carli F, Lorini L, Fumagalli R, Biolo G. Preoperative insulin resistance and the impact of feeding on postoperative protein balance: a stable isotope study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):E1789-97. doi: 10.1210/jc.2011-0549. Epub 2011 Aug 31.
126. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2694–2698. doi: 10.1210/jc.83.8.2694.
127. Mohamed AA, Mohamed HH et al. Epidural dexmedetomidine, tramadol or neostigmin for postoperative pain after major breast surgeries. *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*; 2015;(08):370-376).
128. Aggo AT, Fyneyface-Ogan S, Mato CN. The differential impact of two anesthetic techniques on cortisol levels in Nigerian surgical patients. *Niger J Clin Pract* 2012;15:68-74
129. Нанчева J. Евалуација на ефектот на хируршката траума врз ендокриниот и метаболниот стрес – одговор кај деца при спинална анестезија. 2004 Докторска дисертација, Медицински Факултет, Скопје
130. Adami HC et al. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulphate, estrone and prolactin after surgical trauma in postmenopausal women. *Uppsala J med Sci*. 1982; 87:201-213
131. Dimopoulou I, Tzanela M, Vasiliadi D et al. Pituitary-adrenal responses following major surgery. *Hormone* 2008;7(3):237-242).

132. Le Roux CW et al .Free cortisol index in determining hypothalamus pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery.2003.J Clin Endocrinol Metab;88:2045-2048.
133. Fernández-Real JM, Ricart W. Lower cortisol levels after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity. Clin Endocrinol (Oxf). 1997 Nov;47(5):583-8
134. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, et al. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women.Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 Oct;25(10):1416-20
135. McLaughlin T., Lamendola C., Liu A.et al. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011;96:1756–60.
136. Bizu G, Luis R,Tania L , Association between insulin resistance and c-reactive protein among Peruvian adults. Diabetol Metab Syndr. 2010; 2: 30. Published online 2010 May 8. doi: 10.1186/1758-5996-2-30
137. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M et al. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS) objectives, design, and recruitment results. Ann Epidemiol. 1995 Nov;5(6):464-72
138. Guinan EM, Connolly EM, Kennedy MJ, Hussey J.The presentation of metabolic dysfunction and the relationship with energy output in breast cancer survivors: a cross-sectional study. Nutr J. 2013 Jul 15;12:99. doi: 10.1186/1475-2891-12-99
139. Fangming Xiu, Mile Stanojcic, Li Diao. Stress Hyperglycemia, Insulin Treatment, and Innate Immune Cells International Journal of Endocrinology. Volume 2014 (2014), Article ID 486403, on <http://dx.doi.org/10.1155/2014/486403>
140. Hasselgren PO, James JH, Warner BW, et al. Protein synthesis and degradation in skeletal muscle from septic rats; response to leucine and alpha-ketoisocaproic acid. Arch Surg 1988;123:640–644.
141. Wang XY, Li N, Gu J, et al. The effects of the formula of amino acids enriched BCAA on nutritional support in traumatic patients. World J Gastroenterol 2003;9:599–602.
142. Holecek M. Relation between glutamine, branched chain amino acids, and protein metabolism. Nutrition 2002;18: 130–133.
143. Hübner M, Mantziari H, Nicolas D. Postoperative Albumin Drop Is a Marker for Surgical Stress and a Predictor for Clinical Outcome: A Pilot Study. Gastroenterology Research and Practice Volume 2016 (2016), Article ID 8743187, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8743187>
144. Vehe KL, Brown RO, Kuhl DA et al. The prognostic inflammatory and nutritional index in traumatized patients receiving enteral nutrition support.
145. Kristine H A, Børge GN, Henrik F et al. Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study. Breast Cancer Research 2011, 13:R:55 <http://breast-cancer-research.com/content/13/3/R55>
146. Pexe-Machado, PA et al .Shrinking preoperative fast time with maltodextrin and protein hydrolysate in gastrointestinal resections due to cancer.Nutrition. 2013;(29): 1054–1059

## АБСТРАКТ

**ВОВЕД:** Анестезијата и оперативната траума се стресогени фактори кои доведуваат до дисфункција на гликорегулаторниот одговор. Ова е најчесто пратено со промена на гликемијата, инсулинемијата и инсулинското искористување. Кај хируршки пациенти токму промените на гликорегулацијата се докажани како тригер за зголемен инфламаторен одговор со промена на вредностите на протеините од акутната фаза (ЦРП и албумин). Во услови без стрес, исхраната богата со протеини го покачува нивото на инсулин во крвта и ја подобрува гликорегулацијата. Токму овој заклучок го отвара прашањето дали предоперативната инфузија од аминокиселини влијае на нивото на инсулин и гликемија во крвта кај хируршките пациенти и дали ова стабилизирање на гликорегулацијата влијае на протеините на акутната фаза.

**ЦЕЛИ** на оваа десертација беа да се оцени какво е однесувањето на нивото на гликемија и инсулин, после истекување на различни терапевски течности (амино киселини и Рингер Лактат) и да се оцени дали предоперативната инфузија со аминокиселини влијае на вредностите на инсулин, гликемија и на појавата на постоперативната инсулинска резистенција. Како секундарна цел се наметна и анализата на влијанието на аминокиселините на нивото на ЦРП и албумин.

**МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД:** Во проспективна контролирана клиничка студија беа испитувани 72 пациенти поделени во три групи. Пациентите со лична и фамилијарна историја за дијабет, како и оние со БМИ >30, тешко срцево и белодробно страдање се исклучени од студијата. Првите две групи, Групата I (n=30) и групата II (n=30) вклучуваа пациентите со HbA1c <5.7%, додека групата III (n=12) вклучуваше пациенти со HbA1c >5.7%. Пациентите во испитуваната група (I), два часа пред интервенција примаа 8% -тен раствор од аминокиселини (со 1.2 ml/kg/2h) додека контролните групи (II и III) примаа Рингер Лактат со ист волумен (1.2 ml/kg/2h). Кај сите пациенти рутински беа мониторирани хемодинамските параметри додека гликемијата, инсулинот и C пептидот, нивото на кортизол, нивото на тоталните протеини, албумини, ЦРП, беа следени во три времиња: на денот на операцијата, пред вклучување на инфузиите (T1), веднаш по истекување на инфузиите (T2) и првиот постоперативен ден (T3). Од добиените вредности за гликемија и инсулин беа пресметувани инсулинската осетливост и резистенција според НОМА методот.

**РЕЗУЛТАТИ:** Кај сите групи на пациенти, во времето после истекување на инфузиите (T2) и постоперативно (T3), се регистрираше пораст на просечните вредности на гликемијата, споредено со пред-оперативните вредности (T1), и тоа за првата група (4.9 mmol/l → 5.6 mmol/l → 5.3 mmol/l), за втората група (4.9 mmol/l → 5.3 mmol/l → 6.2 mmol/l) и за третата група (5.5 mmol/l → 6.3 mmol/l → 7.7 mmol/l). Статистички

сигнификантна разлика за просечни вредности на гликемијата се регистрираше помеѓу трите групи во времето Т2( $p=0.002$ ) и времето Т3( $p=0.000$ ). Просечните вредности на инсулин покажаа пораст во самите групи, споредено со почетните и тоа: (5.3 uIU/ml → 14.7 uIU/ml → 12.3 uIU/ml ) за првата група, (5.4 uIU/ml → 9.2 uIU/ml → 20.9 uIU/ml) за втората група и (6.9 uIU/ml → 20.7 uIU/ml → 34.1 uIU/ml) за третата група.

Хипергликемија и хиперинсулинемија се регистрираше кај сигнификантно поголем број на пациенти од втората и третата група споредено со првата група. Просечните вредности за инсулинска резистенција беа сигнификантно поголеми за втората (3.9U) и третата група (6.9U) споредено со првата (2.2U) група. Просечните постоперативни вредности за нивото на кортизол беа повисоки споредено со предоперативните вредности, но меѓу групите не се регистрираше сигнификантна разлика( $p=0.9$ ).

Процентуалните промени меѓу групите беа сигнификантно различни ( $p<0.05$ ) за инсулинска резистенција, инсулинска сензитивност, гликемијата и инсулинемијата.

Протеините на акутната фаза (ЦРП и албумин ) кај групите кои имаа инсулинска резистенција ( третата и втората група), покажуваа активиран инфламаторен одговор.

**ЗАКЛУЧОК:** Хируршките пациенти кои пред-оперативно примаат инфузии од аминокиселини постоперативно имаат пониски вредности на гликемијата, имаат постабилно однесување на инсулинот и намалена инсулинска резистенција во присуство на покачено ниво на кортизол како и постабилно однесување протеините од акутната фаза.

**Клучни зборови:** аминокиселини, инсулин, гликемија, инсулинска резистенција, хируршки пациенти.

## ABSTRACT

**Background and objectives:** Surgical stress response incorporates wide range of hormonal and metabolic disturbances. Glycoregulatory physiology is changed and mainly variations of glycemia, insulinemia, utilization and glucose uptake in the tissues are disturbed. During this glycometabolic disturbances, body goes to emphasized inflammatory response with disturbance of acute protein levels. In no stress condition, when the body has high protein concentrations available glycemia and insulin levels are positively correlated to normal glucose uptake and utilization even in diabetic patients. This fact, opens the question whether preoperative amino acid infusions could influence the levels of glycemia and insulinemia, and as result of this does it influence inflammatory acute protein response.

The aim of this study was to analyze the levels of postoperative glycemia, insulinemia, insulin resistance (glucose uptake) in patients who preoperatively received different type of fluid therapy and to analyze this changes in correlation to acute phase proteins (albumin and CRP).

**Material and method:** The study included 72 female patients scheduled for mastectomy, aged 30–60 years, without known diabetes, BMI < 30 m<sup>2</sup>, ASA I,II, divided into three groups. Group A (n=30) included patients (with levels of HbA1c < 5.7 %), who preoperatively received amino acid infusions with regime of 1.2ml/kg/120min, group B (n=30) included patients (with HbA1c < 5.7%) who preoperatively with the same regime received Ringer Lactat (control group). Group C (n=12) where patients in whom, HbA1c was >5.7%–6.5% and received preoperatively Ringer lactat (second control group). All patients underwent standardized anesthesia and surgery protocol. In all groups, glucose, C-peptide, insulin, cortisol, CRP and albumin levels were determined preoperatively (T1), after the infusion ended (T2) and 24 hour postoperatively (T3). From the obtained C-peptide, insulin and glucose values, with the help of computer and mathematical models (HOMA 1 and HOMA2), the insulin resistance (IR) and Insulin sensitivity were calculated. Occurrence of insulin resistance was registered for any value above 2.5U.

**Results:** After the ending of the infusion (T2) and postoperatively (T3) rise of the values of glycemia was registered, when compared to values in T1. In the first group glycemia rose 4.9mmol/l → 5.6 mmol/l → 5.3 mmol/l, in the second group 4.9 mmol/l → 5.3 mmol/l → 6.2 mmol/l and in the third group 5.5mmol/l → 6.3 mmol/l → 7.7mmol/l. Statistically significant difference in glycemia values was found in T2 (p=0.00) and T3 (p=0.000). Average insulin levels in the first group were 5.3 uIU/ml → 14.7 uIU/ml → 12.3 uIU/ml, in the second group 5.4 uIU/ml → 9.2 uIU/ml → 20.9 uIU/ml and in the third group 6.9 uIU/ml → 20.7 uIU/ml → 34.1 uIU/ml. Statistically larger number of patients had postoperative hyperglycemia and hyperinsulinemia in the group B and group C compared to group A. Average values of IR

were significantly higher in the second (3.9U) and third group (6.9U) compared to the first group (2.2). Postoperative cortisol levels were higher than the preoperative for all groups but no statistical difference was found between the groups. Postoperative values of inflammatory marker CRP were higher and albumin levels were lower in the groups with higher insulin resistance.

**Conclusion:** Surgical patients who preoperatively receive amino acid infusions postoperatively have better regulated glycemia, lower insulin and C-peptide levels, lower IR in the presence of high cortisol levels. Acute phase proteins (CRP and albumin) in these patients show lower inflammatory response to trauma.

**Key words:** amino acid, insulin, glycemia, insulin resistance, surgical patients





**ПРИЛОГ 2- Табела на сумирани демографски и клинички карактеристики**

	<b>Група I (n=30)</b>	<b>Група II (n=30)</b>	<b>Група III (n=12)</b>
<b>Возраст</b>	47.7+8.8СД	47.0+8.6 СД	49+6.4СД
<b>ASA</b>			
I	12(40%)	12(40%)	
II	18(60%)	18(60%)	12(100%)
<b>Мастектомија</b>			
Десна	14(46.7%)	16(53.3%)	2(16.7%)
Лева	16(53.3%)	14(46.7%)	10(83.3%)
<b>БМИ</b>			
<18 м <sup>2</sup>	1(3.3%)	1(3.3%)	
18.5-25 м <sup>2</sup>	11(36.7%)	10(33.3%)	1(8.3%)
25-30 м <sup>2</sup>	18(60%)	19(63.4%)	11(91.7%)
<b>Предоперативно гладување(часови) (mean±СД)</b>	13.2±2.03СД	14.7±1.73СД*	12.7±1.55СД
<b>Лабараториски вредности (mean±СД )</b>			
Гликемија	5.2±0.5СД	5.2±0.4СД	5.5±0.5СД
RBC	4.5±0.4СД	4.3±0.5СД	4.4±2.03СД
WBC	7.4±1.9СД	7.0±2.1СД	6.1±1.3СД
Hb	12.6±1.2СД	12.8±1.3СД	12.6±1.2СД
PLT	232.6±61.0СД	231.1±53.7СД	247.2±58.4СД
Уреа	4.7±1.4СД	4.6±1.4СД	4.5±1.8СД
Креатинин	63.1±10.9СД	67.5±8.0СД	69.7±10.6СД
<b>Вкупен примен волумен на предоперативни течности(мл)</b>	821.6±125СД	837.2±96.5	867.0±94.3
<b>Вкупно енергија внесена со предоперативни течности(KJ)</b>	631.1	/	/
<b>HbA1C(%)</b>	5.3±0.2	5.2±0.3	6.0±0.2*

**\*p<0.05**

**ПРИЛОГ 3- Табела на сумиран приказ на просечните вредности за гликемија, инсули и Ц-пептид**

	ГРУПА I			ГРУПА II			ГРУПА III		
време	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
	(Mean + sd)			(Mean + sd)			(Mean + sd)		
<b>ГЛИКЕМИЈА</b>	4.9±0.5	5.6±0.6	5.3±0.5	4.9±0.6	5.3±0.7	6.3±0.5	5.5±0.5	6.3±0.3	7.7±0.8
<b>Friedman ANOVA test</b>	<p align="center"><b>p=0.00006</b> Coeff.of concordance=0.3244, Aver.rank r=0.30115</p>			<p align="center"><b>p=0.00000</b> Coeff.of concordance=0.55444, Aver.rank r=0.53908</p>			<p align="center"><b>p=0.00002</b> Coeff.of concordance=0.92361, Aver.rank r=0.91667</p>		
<b>ИНСУЛИН</b>	5.3±2.2	14.7±12.9	12.3±8.6	5.4±3.2	9.2±7.5	20.9±14.7	6.9±3.6	20.7±18.7	34.1±16.2
<b>Friedman ANOVA test</b>	<p align="center"><b>p=0.00000</b> Coeff.of concordance=0.4620, Aver.rank r=0.46207</p>			<p align="center"><b>p=0.00000</b> Coeff.of concordance=0.48778, Aver.rank r=0.4701</p>			<p align="center"><b>p=0.00019</b> Coeff.of concordance=0.71528, Aver.rank r=0.68939</p>		
<b>Ц-ПЕПТИД</b>	2.5±1.1	3.2±1.1	2.6±0.9	2.4±1.2	3.9±1.8	5.8±2.5	2.9±0.9	4.7±1.5	8.4±1.8
<b>Friedman ANOVA test</b>	<p align="center"><b>p=0.00072</b> Coeff.of concordance=0.24111, Aver.rank r=0.21494</p>			<p align="center"><b>p=0.00000</b> Coeff.of concordance=.57000, Aver.rank r=.55517</p>			<p align="center"><b>p=0.00001</b> Coeff.of concordance=1.0000, Aver.rank r= 1.0000</p>		

**Табела на сумиран приказ на разликите помеѓу групите за гликемија, инсулин и Ц-пептид според Analysis of Variance test**

	ГРУПА I/ ГРУПА II/ ГРУПА III		
	T1	T2	T3
<b>ГЛИКЕМИЈА</b>	p=0.02	p=0.000	p=0.0000
<b>ИНСУЛИН</b>	p=0.26	p=0.02	p=0.0000
<b>Ц-ПЕПТИД</b>	p=0.4	p=0.01	p=0.0000

**ПРИОЛОГ 4- Табела на сумиран приказ на инсулинска резистенција( НОМА 1 и 2), однос гликемија/ инсулин и инсулинската сензитивност**

	ГРУПА I			ГРУПА II			ГРУПА III		
време	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
	(Mean ± sd)			(Mean ± sd)			(Mean ± sd)		
<b>Инсулин/глик емија</b>	1.1±0.4	0.8±0.4	0.6±0.3	1.2±0.9	0.9±0.5	0.5±0.2	1.1±0.6	0.6±0.2	0.3±0.08
	Analysis of Variance тест за T3 времето во трите групи е SS за p<0.05 Време T3: Post hoc Tukey HSD тест: SS за p<0.05 I vs III група								
<b>IP( НОМА 2)</b>	1.8±0.8	2.2±0.8	2.0±0.6	1.7±0.8	3.0±1.6	4.4±1.7	2.2±0.6	3.9±1.1	6.9±1.3
	Analysis of Variance тест: Време T2; T3 во сите три групи: SS p<0.05 Време T3: Post hoc Tukey HSD тест: SS за p<0.05 I vs II; I vs III и II vs III група								
<b>IP( НОМА 1)</b>	1.2±0.4	3.8±3.6	3.0±2.2	1.2±0.8	2.1±1.7	5.8±4.0	1.7±1.0	5.8±5.2	11.9±6.8
	Analysis of Variance тест /пomeѓу сите три групи во T1, T2 и T3 време/ SS p<0.05 Време T2: Post hoc Tukey HSD тест: SS за p<0.05 II vs III група Време T3: Post hoc Tukey HSD тест: SS за p<0.05 I vs II; I vs III и II vs III група								
<b>IC( НОМА 2)</b>	72.8±41.1	53.4±22.6	58.6±28.3	69.4±34.2	43.8±21.9	27±11.9	52.8±23.1	28.8±11.6	15.2±3.5
	Разликата помеѓу просечната вредност на инсулинска сензитивност помеѓу сите три групи во време T1 е NS (p>0.05), додека разликата е сигнификантна во време T2 и T3 помеѓу трите групи (Analysis of Variance test p=0.00000 p<0.05). Време T2: Post hoc Tukey HSD тест: SS за p<0.05 I vs III група Време T3: Post hoc Tukey HSD тест: SS за p<0.05 I vs III и I vs III група								

**ПРИЛОГ 5- Табела на сумирани вредности за кортизол, ЦРП, албумини, протеини и глобулини**

Параметар	Група / T1			Група / T2			Група / T3		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Тотални протеини	68,3	68,0	68,7	62,4	60,1	58,7	62,7	58,8	57,5
Analysis Variance тест: време T3 во сите три групи SS за $p < 0.05$									
Албумини	40.3	40.3	43.0	37.8	36.0	36.6	38.1	35.8	35.1
Friedman ANOVA тестот: SS за $p < 0.05$ помеѓу трите групи во трите времиња									
Глобулини	28,2	29,6	29,2	24,9	24,7	24,3	25,4	22,9	21,9
Analysis Variance тест: време T3 во сите три групи SS за $p < 0.05$									
CRP	1.8	1.6	3.3	2.8	6.5	12.8	13.3	20.5	34.5
Analysis Variance тест: време T2 и T3 во сите три групи SS за $p < 0.05$									
Време T2: Post hoc Tukey HSD тест: SS за $p < 0.05$ I vs III група									
Време T3: Post hoc Tukey HSD тест: SS за $p < 0.05$ I vs II; I vs III група и II vs III									
Кортизол	292.7	281.2	250.8	343.4	324.3	306.8	336.4	345.3	339.1
Friedman ANOVA test NS за $p < 0.05$							Friedman ANOVA test SS за $p < 0.05$		

## ПРИЛОГ 6- АНКЕТЕН ЛИСТ

Протокол лист бр.1

Иницијали на пациентот : \_\_\_\_\_ Рандомизација # \_\_\_\_\_ Датум:

### Предоперативен Формулар – Анестезиолошка амбуланта

#### 1. Демографски карактеристики:

Потврдена идентификација од \_\_\_\_\_ Датум на раѓање :

Рандомизација # \_\_\_\_\_ возраст \_\_\_\_\_ Пол М Ж

Висина \_\_\_\_\_ cm Тежина \_\_\_\_\_ kg

#### 2. Медицинска анамнеза

Минати и сегашни заболувања

Заболувања по системи	да	не
1. кардиоваскуларни заболувања		
Хипертензија		
Степен 1		
2. Респираторен систем		
_____		
Пушење		
3. Ендокринолошки заболувања		
Фамилијарна анамнеза		
4. Заболување на ЦНС		
5. Бубрежни заболувања		
6. Заболување на ГИТ		
7. Хематолошки заболувања		
8. Останато		
_____		
_____		

#### 3. Анестезиолошка анамнеза

Претходни операции			Вид на анестезија	Компликации

**4. Вредности и податоци од анестезиолошката амбуланта**

Датум:

Артериски крвен притисок \_\_\_\_\_ mmHg    Срцева рата \_\_\_\_\_

**5. Лабораториски вредности предоперативно**

Анализа	Вредност	Анализа	Вредност
Er/Hb/Hct			
Le/Gr/ly			
Urea/kreatinin		Гликемија	

ЗАБЕЛЕШКИ: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Анкентен лист бр.2

Иницијали на пациентот: \_\_\_\_\_ Рандомизација # \_\_\_\_\_ Датум:

**Формулар на денот на операција**

ПРЕД ОПЕРАЦИЈА

Датум \_\_\_\_\_ Час \_\_\_\_\_

Dg. \_\_\_\_\_

Артериски крвен притисок \_\_\_\_\_ mmHg Срцева рата \_\_\_\_\_

Степен на болка VAS: Степен на анксиозност VAS: Степен на жед VAS:

Степен на глад VAS: Степан на умор VAS: Степен на гадење VAS:

**Во колку часот последен пат е :**

Внесена храна : Ч

**1.БАЗАЛНИ ВРЕДНОСТИ**

**1.1. Лабораториски вредности**

Анализа	Вредност		Вредност
Тотал.Прот.		ЦРП	
Албумини			
Глобулини		HbA1C	
Кортизол			

**1.2. Гликемиски вредности**

Анализа	Вредност
Инсулин	
Ц-пептид	
Гликемија	

**2.ПРЕДОПЕРАТИВНА ПОДГОТОВКА со инфузии**

	Инфузионен Раствор	t	СКП/ДКП	HR
Вклучен во	Часот			
Завршен во	часот			
Вкупно мл		/	////	///

ЗАБЕЛЕШКИ: \_\_\_\_\_

**3.ВТОРО ВРЕМЕ (после истечена инфузија)**

**3.1. Гликемиски вредности**

Анализа	Вредност
Инсулин	

Ц-пептид	
Гликемија	

ЗАБЕЛЕШКИ: \_\_\_\_\_

### 3.2 Биохемиски анализи

Анализа	Вредност	ЦРП	Вредност
Тотал.Прот.			
Албумини			
Глобулини			
Кортизол			

### 4.Операција

#### 4.1. Анестезија

Анестетик: \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_:

Почеток на анестезија \_\_\_\_\_ ч.

Дополнителни лекови            да            не

Доколку е да : Кои : \_\_\_\_\_

Doz \_\_\_\_\_

#### 4.2. Следени клинички параметри

	Почеток	30min	60min	120min
NBPmmhg				
HR bpm				
SpO2				
EtCO2				
t				
Течност/мл				
Урина/мл				
Ентропија				

ЗАБЕЛЕШКИ: \_\_\_\_\_



## 5. Операција

Dg \_\_\_\_\_

Вид на операција/strana \_\_\_\_\_

Почеток(инцизија) \_\_\_\_\_ крај(последен шав на кожа) \_\_\_\_\_.

Хируршка техника \_\_\_\_\_

### 5.1. Интраоперативни компликации

Кои

\_\_\_\_\_

ЗАБЕЛЕШКИ: \_\_\_\_\_

### 5.2. Препишана терапија:

ЗАБЕЛЕШКИ: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Анкентен лист бр.3

Иницијали на пациентот: \_\_\_\_\_ Рандомизација # \_\_\_\_\_ Датум

\_\_\_\_\_

**Формулар за прв постоперативен ден.**

Датум \_\_\_\_\_ Час \_\_\_\_\_

Dg. \_\_\_\_\_

Артериски крвен притисок \_\_\_\_\_ mmHg Срцева рата \_\_\_\_\_

Степен на болка VAS: Степен на анксиозност VAS: Степен на жед VAS:

Степен на глад VAS: Степан на умор VAS: степен на гадење VAS:

**ТРЕТО ВРЕМЕ**

**Лабораториски вредности**

Анализа	Вредност		Вредност
TP		CRP	
AL		kortizol	
Glob			

**Гликемиски вредности**

Анализа	Вредност
Инсулин	
С-пептид	
Гликемија	

ЗАБЕЛЕШКИ: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## ДОКУМЕНТ ЗА ИНФОРМИРАНА СОГЛАСНОСТ

Овој документ е наменет за полнолетни пациенти кои ќе дојдат да се оперираат на Универзитетските Хируршки Клиники во Скопје и се поканети да учествуваат во истражување на два модела подготовка со инфузии пред операција.

Пред да се сложите да учествувате во оваа студија, важно е да ја прочитате и разберете содржината на овој документ. Овој документ ги содржи сите информации кои треба да ги знаете за да можете да одлучите дали сакате да учествувате во студијата. Не треба да го потпишете овој документ во колку не сте сигурни дека сте го разбрале секој дел од неговата содржина. Во колку сакате, можете да се консултирате со вашето семејство, пријател или семеен доктор. Потребно е да сте комплетно искрени со докторот од оваа студија за вашата здравствена состојба и лековите кои ги пиете.

### Наслов

“Варијации на исулинемијата и гликемијата кај пациенти кои предоперативно примаат инфузија со аминокиселини“.

### Лице кое ја спроведува студијата

Др Марија Јовановски-Срцева м-р, с-ци

Клиника за Анестезија Реанимација и Интензивно Лекување

Тел: 072-65 24 75; 02 3086900

### Цел на студијата

Телото при операција реагира како при голема повреда. Тоа создава различни супстанции (хормони) кои му помагаат да се брани од повредата. Еден од тие хормони е инсулинот. Тој има улога да го регулира нивото на шеќер во крв. При операција, неговата способност да го регулира шеќерот во крв е намалена. Поради ова пациентите при операција и после операција имаат покачен шеќер во крвта. Целта на оваа студија е да одреди дали инфузијата богата со аминокиселини (белковини), дадена пред да почне операцијата наместо инфузија богата електролити (минерали), ќе помогне во одржување на способноста на инсулинот да го регулира нивото на шеќер во крв. Двата вида на инфузии се користат секојдневно кај хируршките пациенти.

### Методи на собирање на податоци

Во студијата ќе бидат вклучени здрави пациенти, кои покрај хируршкото заболување немаат друго големо системско заболување. Во колку се одлучите да учествувате во оваа студија, информациите ќе се собираат од вашата болничка листа. За да Ви се одреди која инфузија ќе ја примите ќе се прави рандомизација (метод на одредување

од типот на ждребка, сличен како " фрлање на паричка"). Ова ви дава подеднаква шанса да бидете во било која група. Во колку се случи да имате одтапување на некои лабораториски вредности, тогаш ќе бидете третирани со секојдневниот протокол на клиниката.

### **Што ќе се испитува**

Вообичаено како и сите пациенти, вечерта пред операција последен пат смеете да јадете полесна цврста храна во 22 часот и последен пат да пиете вода во 24 часот. После овој период до операцијата несмеете ништо да јадете и пиете. Утрото, два часа пред операција ќе Ви се постави вена од која ќе се извади крв колку едно мало кафено лажиче (5мл) и после тоа ќе Ви се вклучат инфузиите. Ке примите или инфузија богата со аминокиселини (белковини) или со електролити (минерали), зависно од тоа во која група сте се паднале по случаен избор (погоре опишно). Колку инфузија ќе примите ќе Ви се одредува според вашата телесна тежина. По истекувањето на инфузиите повторно ќе се земе крв (5мл) за лабораториско испитување. После ова одите на операција.

По завршувањето на операцијата до наредниот ден ќе примате инфузии како и сите други пациенти. Наредниот ден после операцијата, пред доручек, како кај сите пациенти и кај Вас ќе се земе повторно крв (5мл) колку едно мало лажиче. Вкупно ќе се извадат (15мл) колку три мали кафени лажичи крв, за да се одреди колку имате инсулин (хормон кој го регулира шеќерот), како и колку ви е шеќерот. Анализите ќе се прават во нашата лабораторија а таа услуга е вклучена во цената на болничкото лекување. Примероците крв ќе се користат исклучиво само за оваа намена. Нема да бидат користени за никакви други биохемиски или генетски испитувања.

Уништување на медицинскиот биолошки материјал ќе биде според законите на Република Македонија.

### **Несакани реакции и ризици**

Несакани реакции и повреди заради изведување на испитувањето само по себе нема. Тие се вообичаени и поврзани со поставувањето на венска линија (убод, непријатно чувство, модрица, пецкање). Овие реакции се привремени и се губат многу брзо.

### **Жени како учеснички**

Како жена, во студијата можете да учествувате само ако сте сигурни дека не сте бремени. Бременоста сама за себе е следена со промени на шеќерот во крвта а тоа влијае на лабораториските резултати.

### **Доброволно учество**

Во колку не сакате, не морате да учествувате во ова истражување. Учесството во ова истражување е доброволно и тоа е исклучиво Ваш личен избор. Вашата одлука да учествувате или неучествувате во истражувањето нема да влијае на грижата од страна лекарите и целиот медицински персонал. Дури и ако на почетокот сте се согласиле да учествувате, можете во било кој дел од болничкиот престој да го смените мислењето и да го прекинете учеството.

Во колку сакате пред да одлучите дали ќе учествувате или нема, можете да го прашате лекарот кој ја спроведува студијата било кое прашање, кое се однесува на

студијата и овој формулар. Во колку одлучите да учествувате можете во било кој дел од испитувањето да го прашате нешто што не ви е јасно .

#### **Доверливост на податоците**

Информациите кои ќе ги добиеме со ова истражување ќе бидат доверливи. Учесниците ќе бидат означени со броеви, а не со имиња. Податоците ќе бидат заштитени и достапни единствено за истражувачите. Податоците ќе се чуваат во архивата на клиниката. Кога резултатите од истражувањето ќе бидат објавувани во медицинските списанија или на научни собири, имињата на учесниците нема да се откриваат.

#### **Право да се одбие учество или да се повлечете во текот на истражувањето**

Учеството во истражувањето е доброволно и го вклучува Вашето право да се премислите во кој било момент и од било која причина. Ако не сакате да учествувате во ова истражување, тоа на ниту еден начин нема да влијае врз третманот што ќе го добивате во болницата.

И потаму ќе ја добивате сета грижа и сите услуги кои Ви следуваат.

#### **Информации за контакт**

Ако имате било какво прашање во било кој момент од истражувањето или пред да се вклучите во него, јавете се на д-р. Марија Јовановски-Срцева, на тел. 072/652475. Електронската адреса која можете да ја користите во секое време е [mimirsce@yahoo.com](mailto:mimirsce@yahoo.com).

Можете да ме прашате сè што Ве интересира во врска со истражувањето и сега и подоцна

Ова истражување е разгледано и одобрено од Етичкиот Комитет на Клиниката за Анестезија Реанимација и Интензивно Лекување, чија задача е да ги штити учесниците во истражувањата. Во колку Имате прашање упатено до нив можете да ги добиете на тел:

02 3147039.

## **ИЗЈАВА ЗА СОГЛАСНОСТ**

Внимателно ги прочитав, разбрав и ми беа објаснети сите горенаведени информации. Ја разбираам целта на истражувањето на кое овој документ се однесува. Имав можност да поставувам прашања и на сите прашања што ги поставив добив задоволителни одговори. Бев информиран за алтернативите за учество во ова истражување, вклучувајќи го правото да не учествувам и правото да го прекинам моето учество без тоа да влијае на квалитетот на медицинската грижа. Немаше никаков притисок или влијание на одлуката од страна на медицинскиот персонал на болницата. Доброволно се согласувам да учествувам во ова истражување.

**Цело име и презиме на учесникот/та**

---

**Потпис на учесникот/та** \_\_\_\_\_

**Дата** \_\_\_\_\_

**Изјава од истражувачот/личноста која ја зема согласноста**

Потврдувам дека целосно и соодветно го прочитав и објаснив информативниот документ на потенцијалниот учесник во истражувањето. Се потрудив тој/таа точно да ги разбере дадените информации. Потврдувам дека пациентите имаат можност да поставува прашања за истражувањето и на сите прашања одговорив најдобро што можев. Потврдувам дека не извршив никаков притисок за потпишување на согласноста. Согласноста е дадена слободно и доброволно.

**Цело име и презиме на истражувачот/лицето кое ја зема согласноста**

---

**Потпис на истражувачот/лицето кое ја зема согласноста**

---

**Дата** \_\_\_\_\_

**Ден/месец/година**