



## INSULIN RESISTANCE AND SURGICAL STRESS

*INSULINSKA REZISTENCIJA I HIRURŠKI STRES*Dušan Micić<sup>1</sup>, Nebojša Lalić<sup>2,3</sup>, Vladimir Đukić<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Clinic for Emergency Surgery, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia;<sup>2</sup> Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia<sup>3</sup> University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia.**Correspondence:** ducamicic@yahoo.com**ABSTRACT**

Surgical procedures are associated with stress reaction, that leads to inflammation and insulin resistance. Insulin resistance is protective mechanism developed in postoperative period, in order to protect sources of carbohydrate for glucose-dependent organs, such as brain. Surgery, and other types of tissue traumatization, increase metabolism, oxidative processes and catabolic reactions as degradation of glycogen, fats and proteins. Insulin resistance occurs in extra hepatic tissue, especially in skeletal muscles. The degree of insulin resistance and its duration, depends of tissue damage. Less invasive surgical interventions induce weaker inflammatory response, shorter decrease in insulin sensitivity, less number of postoperative complications (infections and cardiovascular complications), followed by shorter postoperative hospitalization. Interleukin 6 (IL-6) and Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) are increased in postoperative period, as well as C-reactive protein (CRP), marker of inflammation. Preoperative glucose infusion with insulin leads to less catabolic effect, and has positive effect on insulin sensitivity.

The level of insulin resistance, irrespective of type of surgery, has direct influence on duration of hospital stay and postoperative complications. Postoperative surgical stress and postoperative insulin resistance could be lowered by minimal invasive surgery.

**Key words:**Insulin resistance,  
surgical stress,  
inflammation parameters,  
IL-6,  
CRP

## SAŽETAK

Hirurška intervencija uzrokuje stresnu reakciju u organizmu, dovodeći do pojave inflamacije i insulinske rezistencije. Insulinska rezistencija u postoperativnom periodu zaštitni je mehanizam koji omogućava da se organizmu osiguraju zalihe ugljenih hidrata koje koriste tkiva zavisna od glukoze (mozak). Operacija i drugi vidovi trauma ubrzavaju metabolizam, oksidativne procese i kataboličke reakcije kao što su razgradnja glikogena, masti i proteina. Insulinska rezistencija se postoperativno javlja u ekstrahepatičnom tkivu, prevashodno u skeletnim mišićima. Step en insulinske rezistencije i dužina njenog trajanja zavise od stepena traumatizacije tkiva. Minimalne hirurške intervencije uzrokuju slabiji inflamatorni odgovor i kratkotrajniji pad insulinske senzitivnosti, dovodeći do manjeg broja postoperativnih komplikacija (infekcija i kardiološke komplikacije) i kraćeg postoperativnog oporavka. Citokini čiji se nivo povećava u postoperativnom periodu su interleukin 6 (IL-6) i faktor nekroze tumora alfa (TNF-alfa), a zabeleženo je i povećanje reaktanta akutne faze, C-reaktivnog proteina (CRP). Preoperativna primena infuzija glukoze sa insulinom smanjuje kataboličke procese uzrokovane stresom i povoljno deluje na insulinsku senzitivnost.

### Ključne reči:

Insulinska rezistencija, hirurški stres, parametri inflamacije, IL-6, CRP

Step en postoperativne insulinske rezistencije, odnosno smanjenje insulinske senzitivnosti direktno utiče na dužinu boravka u bolnici i pojavu komplikacija u postoperativnom periodu, nezavisno od vrste hirurške intervencije koja se primenjuje. Minimalnom invazivnom hirurģijom smanjuju se postoperativni hirurģski stres i postoperativna insulinska rezistencija.

## UVOD

Hirurška intervencija predstavlja izuzetno veliko opterećenje za ljudski organizam, dovodeći do pojave inflamacije i insulinske rezistencije. Postoji nekoliko definicija insulinske rezistencije. Prema jednoj definiciji, radi se o stanju u kome normalna količina insulina dovodi do subnormalnog biološkog odgovora<sup>1</sup>. Prema drugoj definiciji, insulinska rezistencija je kliničko stanje u kome normalne ili povišene koncentracije insulina dovode do atenuiranog biološkog odgovora<sup>2</sup>. Prema definiciji zasnovanoj na kliničkom iskustvu, insulinska rezistencija je stanje u kome postoji potreba za primenom 200 ili više jedinica insulina dnevno da bi se postigla kontrola glikemije i prevenirala ketoza. Insulinska rezistencija se razvija nekoliko sati nakon početka operacije, a najizraženija je odmah po njenom završetku.

## MEHANIZAM RAZVOJA INSULINSKE REZISTENCIJE TOKOM OPERACIJE

Metabolički odgovor na operaciju ili druge vidove traume podrazumeva ubrzanje metabolizma do stanja hipermetabolizma, što podrazumeva povećanje oksidativnih procesa i ubrzanje kataboličkih reakcija, rezultirajući povećanom razgradnjom glikogena, masti i proteina. U perioperativnom periodu nivo insulina u plazmi često je povišen, a povećava se i nivo glukoze u krvi, dok se odnos insulin/glukoza smanjuje. Rezultat toga je povećanje glukoneogeneze. Ulogu u smanjenju odnosa glukoza/insulin ima i oslobađanje stresnih hormona (kateholamini, kortizol i glukagon), kao i oslobađanje citokina od strane povređenih tkiva<sup>3</sup>.

Insulin stimuliše apsorpciju glukoze u tkivima

osetljivim na insulin i time smanjuje oslobađanje glukoze iz jetre. Osim jetre, na insulin su osetljiva i druga dva glavna tkiva - skeletni mišići i masno tkivo. Kao odgovor na operaciju, u oba tkiva se javlja insulinska rezistencija. Postoperativna insulinska rezistencija javlja se u ekstrahepatičkom tkivu, pre svega u skeletnim mišićima.

Insulinska rezistencija se najčešće određuje uz pomoć homeostaznog matematičkog modela, HOMA-IR, a insulinska senzitivnost pomoću hiperinsulinemijskog euglikemijskog klampa. Korišćenjem ovih metoda određuje se biološki efekat insulina na kontrolu homeostaze glukoze u organizmu. Insulinska rezistencija nije ograničena samo na metabolizam glukoze u posteoperativnom periodu. Vulfson (Woolfson) i saradnici<sup>4</sup> su još pre 30 godina pokazali da postoperativno davanje glukoze nema nikakav uticaj na korekciju azotnih materija, dok davanje iste količine glukoze sa insulinom za normalizaciju nivoa glukoze dovodi do normalizacije nivoa uree kod traumatizovanih pacijenata. Ovi podaci ukazuju na to da insulinska rezistencija ima ključnu ulogu u metabolizmu u postoperativnom toku i da prevazilaženje rezistencije na insulin može da ima korisne metaboličke efekte<sup>5</sup>. Poremećaj homeostaze glukoze, izazvan razvojem stresa, prvi je opisao Klod Bernar (Claude Bernard)<sup>6</sup>, opisavši pojavu hiperglikemije udružene sa hemoragijom. U periodu nakon ovog inicijalnog saopštenja, postalo je očigledno da je hiperglikemija prisutna u mnogim stresnim situacijama, uprkos tome što je koncentracija insulina povišena. Te činjenice su dovele do shvatanja da je hiperglikemija verovatno najbolji znak prisustva insulinske rezistencije. Današnja saznanja o razvoju hiperglikemije udružene sa hemoragijom govore u prilog oslobađanju glukoze u cirkulaciju iz rezerve glikogena u jetri, što predstavlja svrsishodnu reakciju organizma kojom se povećava osmolarnost seruma i na taj način vrši preraspodela tečnosti iz ćelijskog u ekstraćelijski pro-

stor. Ovaj proces ima odlučujuću ulogu u ishodu oboljenja<sup>7</sup>. U poslednje vreme se diskutuje o tome da li je razvoj insulinske rezistencije posle hirurške procedure koristan ili štetan po ishod cele intervencije i da li ga treba otkloniti ili lečiti<sup>8</sup>. Kao odgovor na oštećenje izazvano hirurškom procedurom, unutar nekoliko minuta dolazi do aktivacije neuroendokrinog i pojave inflamatornog odgovora. Krajnji rezultat je uvođenje organizma u stanje metaboličkog stresa<sup>9</sup>. Taj sistemski odgovor zaustavlja sve anaboličke procese, mobilizujući sve dostupne supstrate kao gorivo za stvaranje proteina akutne faze ili za zarastanje tkiva. U toj velikoj promeni metabolizma centralnu pojavu predstavlja razvoj insulinske rezistencije. Kod hirurških bolesnika stepen razvoja insulinske rezistencije u direktnoj je korelaciji sa veličinom operativnog zahvata<sup>10</sup>.

U studiji koju su uradili Vitasp (Witasp) i saradnici pokazano je da se ekspresija gena u masnom tkivu nakon elektivne hirurške intervencije odlikuje povećanjem transkripcije gena za inflamatorni odgovor i smanjenjem transkripcije signala za insulinski gen, što ukazuje na to da masno tkivo može da bude poprište za integraciju upalnih i metaboličkih puteva, kao i metaboličkih poremećaja povezanih sa operacijom<sup>11</sup>.

U ispitivanju insulinske senzitivnosti pre i posle elektivnih hirurških procedura merena je insulinska senzitivnost preoperativno i prvog postoperativnog dana. Pokazano je da se insulinska rezistencija razvija čak i posle manjih elektivnih operacija, kao što je korekcija ingvinalne hernije, dok je stepen pogoršanja insulinske rezistencije bio veći nakon otvorene holecistektomije. U studiji koja je poredila metabolički odgovor na holecistektomiju evaluirana je insulinska rezistencija u otvorenoj holecistektomiji u poređenju sa laparoskopskom operacijom, pri čemu je insulinska senzitivnost merena pre i dan posle operacije, uz merenje koncentracije interleukina 6 (IL-6). Autori su pokazali značajnije sniženje insulinske senzitivnosti posle laparoskopске holecistektomije u odnosu na otvorenu holecistektomiju, pri čemu nije bilo razlike u vrednostima IL-6. Zaključeno je da manje sniženje insulinske senzitivnosti može da bude faktor koji doprinosi bržem postoperativnom oporavku<sup>12</sup>. U studiji koja je pratila hipoglikemije uzrokovane insulinom nakon elektivne otvorene holecistektomije, opisan je za trećinu manji broj hipoglikemija u ranom postoperativnom periodu, što je navelo na zaključak da hirurška trauma indukuje brzu i primetnu insulinsku rezistenciju koja nije rezultat postoperativne nutritivne restrikcije i koja uključuje smanjenje postreceptorskog transporta glukoze<sup>13</sup>. U evaluaciji efekta preoperativnog gladovanja na insulinsku rezistenciju nakon laparoskopске holecistektomije, pokazano je da je HOMA-IR indeks bio viši kod bolesnika koji su gladovali u odnosu na bolesnike koji su imali unos tečnosti obogaćene ugljenim hidratima dva sata pre hirurške intervencije. Iz toga je zaključeno da skraćivanje perioda preoperativnog gladovanja i unos tečnosti obogaćene ugljenim hidratima pred operativni zahvat snižavaju postoperativnu insulinsku rezistenciju i organski odgovor na traumu<sup>14</sup>.

Dosadašnja iskustva su pokazala da insulinska senzitivnost može da bude pogoršana i do 90% i da te promene mogu trajati do 7 dana, čak i posle umerenog hirurškog stresa. Nedavno urađene studije su pokazale da bolesnici koji tokom perioperativnog perioda razviju veći stepen insulinske rezistencije i inflamacije imaju teže i ozbiljnije komplikacije i zahtevaju duži oporavak. Još uvek nisu dovoljno razjašnjeni mehanizmi koji kontrolišu razvoj insulinske rezistencije i inflamacije posle hirurškog zahvata, kao ni razlozi zašto neki bolesnici postanu rezistentniji na insulin u odnosu na druge, iako su i jedni i drugi podvrgnuti istoj vrsti hirurške intervencije. U prethodno urađenim studijama insulinske senzitivnosti tokom hirurških intervencija pokazano je da se insulinska rezistencija razvija kao reakcija na operativni zahvat i da stepen njene promene zavisi od stepena oštećenja<sup>10</sup>. Razvoj insulinske rezistencije i simultana pojava hiperglikemije u cirkulaciji operisanih bolesnika mogu da dovedu do pojave postoperativnih komplikacija u vidu razvoja infekcije i kardioloških komplikacija<sup>15</sup>. Pokazano je da pad insulinske senzitivnosti za 50% nakon hirurške intervencije povećava rizik za razvoj glavnih komplikacija za 5 do 6 puta, a rizik za razvoj teške infekcije čak 10 puta. Navedene činjenice naglašavaju značaj promena insulinske senzitivnosti za postoperativni ishod, tim pre što je pokazano da za nekomplikovane otvorene hirurške zahvate u gornjem delu abdomena insulinska senzitivnost pada za 50%, povećavajući tako i rizik za razvoj glavnih komplikacija i razvoj infekcije<sup>16</sup>. Studija u kojoj je korišćena obeležena glukoza pokazala je da se 85-90% razvijene insulinske rezistencije tokom hirurških procedura odnosi na razvoj pogoršanja preuzimanja glukoze od strane perifernih organa (mišića i masnog tkiva), a da se preostalih 10-15% odnosi na glukoneogenezu. Značajan uticaj metaboličke kontrole tokom hirurških intervencija pokazan je u studijama koje su imale za cilj da postoperativnu insulinsku rezistenciju redukuju primenom epiduralne anestezije<sup>17</sup>, preoperativnim opterećenjem ugljenim hidratima<sup>18</sup> ili korišćenjem minimalno invazivnih hirurških procedura<sup>12</sup>. Svrishodnost ovih istraživanja leži upravo u činjenici da se razjašnjenjem mehanizma privremenog pogoršanja insulinske senzitivnosti, odnosno razvoja insulinske rezistencije tokom operativnih intervencija, pronađe i mogućnost za prevenciju istih, na primer ordiniranjem tečnosti obogaćene ugljenim hidratima u preoperativnom periodu. Adekvatna prevencija navedenog poremećaja omogućila bi, s jedne strane, odgovarajuću pripremu bolesnika pred operativni zahvat, a s druge strane, poboljšanje ishoda same hirurške intervencije kroz redukciju komplikacija i ubrzanje postoperativnog oporavka u vidu skraćivanja dužine hospitalizacije nakon hirurške intervencije. Iz navedenog proističe da je metabolički stres u hirurgiji neželjen fenomen i da treba sve preduzeti da se on izbegne ili da se njegovi efekti minimiziraju. U cilju daljeg poboljšanja savremene hirurške prakse, jedno od ključnih polja za istraživanje jeste ispitivanje razvoja insulinske rezistencije tokom hirurških intervencija.

## HIRURŠKI STRES

Akutni odgovor na hirurški stres izaziva promene u osetljivosti na insulin, ali posredovanje i modulacija ovog odgovora nisu u potpunosti objašnjeni<sup>19</sup>. Iako je organizam sposoban da indukuje metaboličke promene izazvane stresom, klasični stresni hormoni verovatno nisu jedini posrednici. U nekoliko sprovednih studija, pre i nakon elektivne hirurške procedure, hormonski odgovor je bio nezadovoljavajuć i nije pronađena veza između nastanka insulinske rezistencije i promena u koncentraciji stresnih hormona<sup>20</sup>. U poslednje vreme je prepoznato nekoliko citokina kao osetljivih, ranih markera akutnog odgovora na različite vrste stresa, uključujući i elektivne hirurške procedure<sup>21</sup>. Povezanost između citokina i metaboličkog odgovora na traumu, posebno na razvoj insulinske rezistencije, nije dovoljno istražena. Snižena insulinska senzitivnost je otkrivena kod stresa izazvanog ishemijskim moždanim udarom<sup>22,23</sup>.

Hormoni stresa, kao što su kateholamini, kortizol, glukagon i hormon rasta, izazivaju insulinsku rezistenciju kad se putem infuzije daju zdravim dobrovoljcima. Epiduralna blokada oslobađanja kateholamina smanjuje stepen postoperativne insulinske rezistencije. Zabeležene su manje promene u postoperativnim koncentracijama stresnih hormona u plazmi, nezavisno od veličine hirurškog zahvata i traumatizacije tkiva, što ukazuje na to da ovi hormoni nisu jedini uzrok metaboličkih promena nakon hirurške intervencije, kao i da promena njihove koncentracije nije dovoljna za održavanje insulinske rezistencije tokom prvih 24 sata posle operacije<sup>21</sup>.

## INFLAMACIJA U HIRURŠKOM STRESU

Eksperimentalna i klinička ispitivanja su pokazala da je u razvoj insulinske rezistencije uključen faktor nekroze tumora alfa (TNF-alfa). Osim toga, stepen postoperativne insulinske rezistencije nakon elektivnih hirurških procedura u direktnoj je korelaciji sa vrednošću IL-6. Vremenski period za oslobađanje tih medijatora i njihov maksimalan efekat na metabolizam se razlikuju, što pokazuje da i drugi, gore navedeni faktori imaju uticaj na razvoj postoperativne insulinske rezistencije<sup>5</sup>. Iako su citokoni priznati kao imunomodulatori, odavno vlada veliko interesovanje za njihovu ulogu medijatora u odgovoru na stres. U vezi sa hirurškom traumom, većina studija se fokusirala na povećanje vrednosti IL-6 u plazmi koje je srazmerno veličini hirurške traume. Povećane koncentracije IL-6 u plazmi dostizale su svoj maksimum u periodu od 3 do 24 sata posle operacije i opadale 24-48h nakon učinjene hirurške intervencije, što ukazuje na to da je njihova uloga kao modulatora stresa najizraženija u ranom postoperativnom toku. U nekim slučajevima povećane vrednosti IL-6 traju nekoliko dana. Značajno povećanje nivoa IL-6 pokazuje da je on osetljiv marker traume tkiva. Na modulaciju inflamatornog odgovora utiče i povećanje nivoa C-reaktivnog proteina (CRP) i drugih reaktanata akutne faze.

Dokazano je da su stresni odgovor i stepen postoperativne insulinske rezistencije u vezi sa obimom hirurške intervencije, a da do normalizacije insulinske senzitivnosti dolazi 2-4 nedelje posle jednostavnih abdominalnih operacija, što odgovara prosečnom vremenu za oporavak pacijenta.

## GLADOVANJE U HIRURŠKOM STRESU

U modulaciji katabolizma nakon hirurške traume od značaja mogu da budu i drugi faktori, kao što su imobilizacija i pothranjenost<sup>21</sup>. Insulinska rezistencija može da se javi preoperativno, kao odgovor organizma na gladovanje. Naime, u situacijama kada je smanjen unos hrane insulinska rezistencija se razvija kako bi osigurala ograničene zalihe ugljenih hidrata koje se koriste u tkivima koja zavise od glukoze, kao što je mozak. Usled toga, tkiva osetljiva na insulin kao izvor energije koriste masti umesto glukoze. Pacijenti koji se pripremaju za neku od abdominalnih operacija često imaju ograničenja u unosu hrane, uzrokovana bolovima u trbuhu, tumorom ili nekim vidom upale, čime se povećavaju energetske potrebe organizma, a sam period pripreme za operaciju zahteva redukciju unosa hrane. Većina hirurških klinika i danas primenjuje pripremu creva pre kolorektalnih operacija, što dovodi do dehidracije i preoperativnog katabolizma. Uprkos dokazima iz mnogih studija, veliki broj pacijenata postoperativno ima ograničenja u uzimanju hrane i tečnosti. Kada im je i dozvoljeno da jedu, unos hrane je nedovoljan zbog nedostatka apetita, mučnine ili abdominalnih bolova<sup>3</sup>. Pokazano je da primena insulina u postoperativnom/traumatskom periodu dovodi do normalizacije metaboličkih procesa, uključujući metabolizam masti i proteina. Korišćenje insulina kod pacijenata sa opekotinama dovelo je do bržeg zarastanja rana i smanjenja katabolizma proteina. Klinički efekti korišćenja insulina nakon operacije povezani su sa kontrolom nivoa glukoze, sprečavanjem toksičnih efekata glukoze na imuni sistem i povećanja oksidativnog stresa usled povećanog priliva glukoze u ćelije. Kontrola glukoze, poboljšana intenzivnim tretmanom insulinom u kritično obolelih, povezana je sa smanjenjem inflamatornog odgovora i normalnom mitohondrijalnom strukturom, nasuprot oštećenju mitohondrija kod pacijenata sa hiperglikemijom. U velikoj randomizovanoj studiji ustanovljeno je da su pacijenti na odeljenju intenzivne nege, kojima je primenom insulina u infuziji smanjena glikemija na manje od 6,1 mmol/l, imali znatno smanjenu stopu smrtnosti i broj komplikacija, u poređenju sa pacijentima kod kojih je bio dozvoljen porast koncentracije glukoze preko 12 mmol/l<sup>3</sup>.

## ZAKLJUČAK

Elektivne hirurške procedure dovode do pogoršanja insulinske senzitivnosti. Stepem postoperativne insulinske rezistencije, odnosno smanjenje insulinske senzitivnosti, direktno utiče na dužinu boravka u bolnici i pojavu komplikacija u postoperativnom periodu, nezavisno od



vrste hirurške operacije koja se primenjuje. Minimalnom invazivnom hirurgijom smanjuju se postoperativni hirurški stres i postoperativna insulinska rezistencija.

## LITERATURA

1. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*. 1978 Dec;27:1893-1902.
2. Cefalau WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med*. 2001 Jan; 226: 13-26.
3. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006 Sep;20(3):429-438.
4. Woolfon AMJ, Heatley RW, Allison FP, Lloyd J. Insulin to inhibit protein catabolism after injury. *N Engl J Med*. 1979 Jan; 300:7-14.
5. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell O. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery*. 2000 Nov; 128(5):757-760.
6. Bernard C. Lecons sur la Diabete et la Glycogenese Animale. Paris, Baillere (1877); p210.
7. Ljungqvist O, Jansson E, Ware J. Effect of food deprivation on survival after hemorrhage in the rat. *Circ Shock*. 1987; 22(3): 251-60.
8. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Modulation of post-operative insulin resistance by pre-operative carbohydrate loading. *Proc Nutr Soc*. 2002 Aug; 61(3): 329-36.
9. Ljungqvist O. Insulin Resistance and Outcomes in Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(9):4217-9.
10. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999 Jan; 2(1): 69-78.
11. Witasp A, Nordfords L, Schalling M, Nygren J, Ljungqvist O, Thorell A. Expression of inflammatory and insulin signaling genes in adipose tissue in response to elective surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul; 95(7):3460-9.
12. Thorell A, Nygren j, Essen P, Gutniak M, Loftenius A, Andersson B, Ljungqvist O. The metabolic response to cholecystectomy: insulin resistance after open compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg*. 1996 Mar;162(3):187-91.
13. Nordenstrom J, Sonnenfeld T, Arner P. Characterization of insulin resistance after surgery. *Surgery*. 1989 Jan; 105(1):28-35.
14. Ljungqvist O. To fast or not to fast? Metabolic preparation for elective surgery. *Scandinavian Journal of Nutrition*. 2004;48(2):77-82.
15. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schricker T. The association of preoperative glycaemic control, intraoperative insulin sensitivity and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep; 95(9): 4338-44.
16. Varhan KK, Neal KR, Dejong CHC, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2010; 29: 434-440.
17. Uchida I, Asoh T, Shirasaka, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg*. 1988 Jun; 75(6): 557-62.
18. Ljungqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009 Dec; 23(4): 401-9.
19. Thorell A, Ljungqvist O, Effendic S, Gutniak M, Haggmark T. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg*. 1994 Jan; 81(1):56-63.
20. Thorell A, Ljungqvist O, Efendic S, Gutniak m, Haggmark T. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J Surg*. 1993 Nov-Dec; 159(11-12): 593-9.
21. Thorell A, Loftenius A, Andersson B, Ljungqvist O. Postoperative insulin resistance and circulating concentrations of stress hormones and cytokines. *Clin Nutr*. 1996; 15(2):75-9.
22. Jotic A, Covickovic Sternic N, Kostic V, Lalic K, Milicic T, Mijajlovic M et al. Type 2 Diabetic Patients with Ischemic Stroke: Decreased Insulin Sensitivity and Decreases in Antioxidant Enzyme Activity Are Related to Different Stroke Subtypes. *Int J Endocrinol*. 2013: 401609. doi.org/10.1155/2013/401609.
23. Jotic A, Milicic T, Covickovic Sternic N, Kostic V, Lalic K, Mijajlovic M et al. Decreased Insulin Sensitivity and Impaired Fibrinolytic Activity in Type 2 Diabetes Patients and Nondiabetics with Ischemic Stroke. *Int J Endocrinol*. 2015;2015: 934791. doi.org/10.1155/2015/934791.