

DOI: 10.26693/jmbs03.07.117

УДК 616-089.5:577.17-721.6

Лизогуб М. В.

ДИНАМІКА КОРТИЗОЛ-ІНСУЛІНОВОГО КОЕФІЦІЄНТУ ТА ІНДЕКСУ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ПІД ЧАС ОПЕРАТИВНИХ ВТРУЧАНЬ НА ПОПЕРЕКОВОМУ ВІДДІЛІ ХРЕБТА

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України, Харків

d.moroz.vet@gmail.com

У статті розглянуто питання динаміки інсулін-кортизолового коефіцієнту та індексу інсулінорезистентності у пацієнтів під час оперативних втручань на поперековому відділі хребта. До дослідження включено 23 пацієнта віком 18–65 років, ASA I–II з дегенеративними захворюваннями хребта, яким виконувались планові оперативні втручання з транспедикулярною стабілізацією 1–2 сегментів. Пацієнтам групи СА (n = 11) виконували спінальну анестезію гіпербаричним 0,5% розчином бупівакаїну (4 мл) у положенні сидячі, далі – на спині протягом 5 хвилин з наступним поворотом на живіт. Пацієнтам групи ЗА (n = 12) виконували загальну внутрішньовенну анестезію з штучною вентиляцією легень (пропофол, фентаніл, атракуріум). Інтубація трахеї виконувалась на спині з подальшим поворотом пацієнта на живіт. Забір крові здійснювали перед початком анестезії (Т1), через 30 хвилин (Т2) та 3 години (Т3) після розрізу та через 24 години (Т4) після операції, в крові визначали вміст кортизолу, інсуліну та глюкози. Розраховували кортизол-інсуліновий коефіцієнт (К/І) та індекс інсулінорезистентності (НОМА – Homeostasis Model Assessment). К/І у групі пацієнтів ЗА мав більш високі цифрові значення на найбільш травматичному етапі операції, проте статистично вірогідно не відрізнявся від групи СА. НОМА був нижче через 30 хвилин після початку операції у хворих, яким проводили загальну анестезію, порівняно з пацієнтами, яким виконували спінальну анестезію; через 3 та 24 години після початку операції індекс НОМА був підвищеним порівняно з референтною нормою у здорових людей, що потребує подальшого контролю даного показника у ранньому післяопераційному періоді.

Ключові слова: кортизол, інсулін, захворювання хребта, спінальна анестезія, кортизол-інсуліновий коефіцієнт, індекс інсулінорезистентності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи за 2016–2018 рр.

«Дослідити структурно-метаболичні порушення у м'язовій та сполучній тканинах у хворих на дегенеративні захворювання поперекового відділу хребта та вплив на них коморбідної патології», № держ. реєстрації 0116U001085.

Вступ. Проблема контролю інсулінорезистентності є однією із найбільш актуальних у сучасній медицині. Це пов'язано із постійним зростанням кількості хворих на цукровий діабет II типу, розвитком серцево-судинних захворювань та атеросклерозу [1, 2]. Це потребує розуміння та клінічного обґрунтування адекватної анестезії та інтраопераційного контролю глікемії у пацієнтів та експериментальних тварин, що віддзеркалюється у наукових працях зарубіжних вчених [3–5]. Для контролю інсулінорезистентності під час оперативних втручань запропоновано значну кількість методів, серед яких індекс НОМА (Homeostasis Model Assessment) та кількісний індекс перевірки чутливості до інсуліну (QUICKI), проте дані щодо використання їх в клінічній практиці є досить неоднозначними [6–8]. Відомо, що у хворих на рак шлунку величина співвідношення кортизолу і інсуліну є додатковим критерієм для оцінки ефективності оперованих хворих [9], а також важливим показником інсулінорезистентності у новонароджених [10]. Оцінка метаболічних порушень у пацієнтів із захворюваннями хребта, які часто потребують оперативного лікування, зазвичай проводиться з метою встановлення ступеня запального процесу та змін обміну протеогліканів [11]. Таким чином, можна вважати актуальним дослідження щодо визначення діагностичної значущості кортизол-інсулінового коефіцієнту та індексу інсулінорезистентності у пацієнтів під час оперативних втручань на поперековому відділі хребта залежно від виду анестезії.

Мета дослідження – встановити діагностичну значущість кортизол-інсулінового коефіцієнту та індексу інсулінорезистентності в динаміці у пацієнтів під час оперативних втручань на поперековому відділі хребта залежно від виду анестезії.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено у ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» у 2016–2017 рр. До дослідження включено 23 пацієнта віком 18–65 років, ASA I-II з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта, яким виконувались планові оперативні втручання з транспедикулярною стабілізацією 1–2 сегментів. У жодного з пацієнтів в анамнезі не було виявлено цукрового діабету. Усі досліджувані пацієнти були заплановані в першу операційну чергу (о 8 годині ранку). Пацієнтам групи СА (n = 11) виконували спінальну анестезію гіпербаричним 0,5% розчином бупівакаїну (4 мл) у положенні сидячі. В подальшому пацієнти знаходились у положенні на спині протягом 5 хвилин з наступним поворотом на живіт. Пацієнтам групи ЗА (n = 12) виконували загальну внутрішньовенну анестезію з штучною вентиляцією легень (пропофол, фентаніл, атракуріум у загальноприйнятій дозі). Інтубація трахеї виконувалась на спині з подальшим поворотом пацієнта на живіт. За демографічними показниками та об'ємом оперативного втручання пацієнти досліджуваних груп між собою не відрізнялися (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Демографічна характеристика пацієнтів обстежуваних груп (M ± σ)

Показник	Вік, років	Стать	ІМТ, кг/м ²	Тривалість операції, хв
Група СА, n = 11	51,0 ± ± 12,0	Ж – 6, Ч – 5	27,0 ± ± 2,90	110,0 ± ± 17,0
Група ЗА, n = 12	45,0 ± ± 16,0	Ж – 5, Ч – 7	28,0 ± ± 5,50	114,0 ± ± 20,0

Розподіл пацієнтів за групами виконувався рандомізовано. Контрольну групу складали 11 практично здорових людей. Забір крові здійснювали у такі часові проміжки: Т1 – перед початком анестезії, Т2 – через 30 хвилин після розрізу, Т3 – через 3 години після розрізу, Т4 – через 24 години після операції. Визначення концентрації кортизолу та інсуліну виконували на мікропланшетному аналізаторі ERBA Lisa Scan EM (Czech Republic) методом твердофазного ІФА (сендвіч-варіант) за допомогою стандартних наборів реагентів, вміст глюкози – ферментативним методом [12]. Результати дослідження кортизолу, інсуліну і глюкози було викладено в попередній публікації [13]. Кортизол-інсуліновий коефіцієнт визначали за формулою: $K/I = ((K \text{ на етапі дослідження} \times 100\%) / (K \text{ до операції})) / ((I \text{ та етапі дослідження} \times 100\%) / (I \text{ до операції}))$, де К – кортизол, І – інсулін [14]. Індекс інсулінорезистентності (НОМА – Homeostasis Model Assessment) визначали за формулою: $\text{НОМА} = (\text{глікемія натщесерце (ммоль/л)} \times \text{інсулін натщесерце (мкОд/л)}) / 22,5$ [15].

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Для статистичних обробки демографічних характеристик пацієнтів використовували непараметричний критерій Вілкоксона із визначенням медіани (Me) та процентилів (25%–75%) [16]. Розрахунки статистичних показників виконували за допомогою програми Statistica v. 10.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Кортизол-інсуліновий коефіцієнт у групі пацієнтів СА був кількісно нижче порівняно з групою ЗА, проте статистично вірогідної різниці між групами не виявлено. Спираючись на дані М. Б. Пушкара та М. А. Георгіянци [14], розрахований за відповідною формулою кортизол-інсуліновий коефіцієнт є найбільш об'єктивним критерієм активності компенсаторних процесів, які розвиваються в організмі у відповідь на стрес. Чим вищий цей коефіцієнт, тим менший резерв компенсаторних можливостей організму і тим більш загрозливий з точки зору прогнозу компенсації функцій стан напруження функціональних систем організму.

Крім того, на думку А. І. Годлевського та С. І. Саволюка [17], розрахований коефіцієнт співвідношення кортизол/інсулін – об'єктивний критерій, що дає змогу оцінювати важкість перебігу патологічного процесу, резерв компенсаторних можливостей організму та прогнозувати наслідки перебігу патології та результати лікування. Оскільки характер ендокринної реакції організму під час оперативного втручання може змінюватися, тому важкість стану напруження компенсаторних систем повинна оцінюватися не за абсолютним вмістом глюкокортикоїдів (кортизол) та інсуліну, а за величиною коефіцієнта їхнього співвідношення у динаміці (**табл. 2**).

Індекс інсулінорезистентності (НОМА) був знижений у групі хворих ЗА через 30 хвилин після операційного розрізу на 46,4% порівняно з показником Т1 в тій самій групі, а також на 25,0% порівняно з показником на Т2 у групі СА. На термінах Т3 та Т4 у хворих обох груп рівень індексу НОМА був вищим за існуючу референтну норму, що свідчить про збільшення інсулінорезистентності у хворих в першу добу після операції.

Відомо, що перевищення показника індексу

НОМА більше 2,27 може бути розцінено як показник інсулінорезистентності, і може бути використане в оцінці стану ортопедичних пацієнтів. Наприклад, за даними досліджень А. В. Куряти та А. В. Черкасової [18], при остеоартрозі та супутньому ожирінні перевищення референтної норми індексу НОМА прирівнювалось до наявності інсулінорезистентності у пацієнтів із остеоартрозом та супутнім ожирінням і становило $3,80 \pm 0,36$. При цьому наявність інсулінорезистентності нерідко корелювало з підвищенням глюкози у венозній крові, що було зафіксовано у 57,1% випадків інсулінорезистентності. Повторне визначення рівня інсуліну з розрахунком індексу НОМА не виявило вірогідної динаміки даних показників. В нашому ж дослідженні зміна показника НОМА відбувалось лише через 30 хвилин після початку операції.

Висновки

1. Кортизол-інсуліновий коефіцієнт у групі пацієнтів ЗА мав більш високі цифрові значення на найбільш травматичному етапі операції, проте статистично вірогідно не відрізнявся від групи СА.
2. Індекс інсулінорезистентності (НОМА) був нижче через 30 хвилин після початку операції у хворих, яким проводили загальну анестезію, порівняно з

Таблиця 2 – Динаміка кортизол-інсулінового коефіцієнту та індексу інсулінорезистентності в сироватці крові пацієнтів (Ме, 25% – 75%)

Групи пацієнтів	Час дослідження				Норма
	T1	T2	T3	T4	
Кортизол-інсуліновий коефіцієнт					
Група СА, n = 11	–	1,83 0,85 – 3,84	1,02 0,76 – 1,40	0,66 0,56 – 1,06	1,00 ± ± 0,10 [14]
Група ЗА, n = 12	–	2,36 1,73 – 3,22	1,52 1,02 – 1,66	0,76 0,63 – 0,98	
Індекс інсулінорезистентності					
Група СА, n=11	2,80 1,80 – 4,20	2,00 1,70 – 2,70	4,50 3,70 – 5,30	4,60 4,40 – 4,90	До 3,00 [15]
Група ЗА, n=12	2,80 2,30 – 3,30	1,50* \diamond 1,40 – 1,60	4,50 3,30 – 5,00	4,20 4,10 – 4,80	

Примітки: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з групою СА, $p < 0,05$; \diamond – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з показником T1 в групі ЗА, $p < 0,05$.

пацієнтами, яким виконували спінальну анестезію; через 3 та 24 години після початку операції індекс НОМА був підвищеним порівняно з референтною нормою у здорових людей, що потребує подальшого контролю даного показника у ранньому післяопераційному періоді.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розробка алгоритму передопераційного діагностичного обстеження та інтраопераційного моніторингу пацієнтів із патологією поперекового відділу хребта.

References

1. Chyzhova VP. Vozrastnye osobennosti razvityya predyabetycheskykh narusheniy uglevodnogo obmena u ykh svyaz s funktsionalnym sostoyaniem endotelyya sosudov mykrotsyrkulyatornogo rusla u pokazatelyamy lypynogo spektra krovy. *Sertse i sudyny*. 2012; 4: 75–82. [Russian]
2. Orlovskyy VF, Gordina MA. Vzayemozv'yazok gipovitaminozu D ta insulinorezistentnosti u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya v poyednanni z metabolichnym syndromom. *Zaporizkyy medychnyy zhurnal*. 2013; 4(79): 102–5. [Ukrainian]
3. Tran S, Wolever TM, Errett LE, Ahn H, Mazer CD, Keith M. Preoperative carbohydrate loading in patients undergoing coronary artery bypass or spinal surgery. *Anesth Analg*. 2013 Aug; 117(2): 305–13. PMID: 23757474. doi: 10.1213/ANE.0b013e318295e8d1
4. Gjessing PF, Hagve M, Fuskevåg OM, Revhaug A, Irtun Ø. Single-dose carbohydrate treatment in the immediate preoperative phase diminishes development of postoperative peripheral insulin resistance. *Clin Nutr*. 2015 Feb; 34(1): 156–64. PMID: 24656290. Doi: 10.1016/j.clnu.2014.02.010
5. Gjessing PF, Constantin-Teodosiu D, Hagve M, Lobo DN, Revhaug A, Irtun Ø. Preoperative carbohydrate supplementation attenuates post-surgery insulin resistance via reduced inflammatory inhibition of the insulin-mediated restraint on muscle pyruvate dehydrogenase kinase 4 expression. *Clin Nutr*. 2015 Dec; 34(6): 1177–83. PMID: 25534879. Doi: 10.1016/j.clnu.2014.12.004
6. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Nov 23; 11: 158. PMID: 22112229. PMCID: PMC3258205. Doi: 10.1186/1471-2288-11-158
7. Ljunggren S, Nyström T, Hahn RG. Accuracy and precision of commonly used methods for quantifying surgery-induced insulin resistance: Prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014 Feb; 31(2): 110–6. PMID: 24257458. Doi: 10.1097/EJA.000000000000017
8. Holzinger U, Kitzberger R, Fuhrmann V, Funk GC, Madl C, Ratheiser K. Correlation of calculated indices of insulin resistance (QUICKI and HOMA) with the euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique for evaluating insulin resistance in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2007 Nov; 24(11): 966–70. PMID: 17655809. DOI: 10.1017/S0265021507001111

9. Laktyonova AY, Knyrov GG, Frolov VV, Makarenko VD, Raev AY, Osypov YuS. Sootnoshenye ynsulyna y kortyzola posle vosstanovytelnogo lechenyya operirovannykh bolnykh rakom zheludka. *Vestnyk RONTs ym NN Blokhyna RAMN*. 1990; 1990: 36–7. [Russian]
10. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Insulin resistance markers in term, normoweight neonates. The Mérida cohort. *Eur J Pediatr*. 2009 Mar; 168(3): 281–8. PMID: 18597116. Doi: 10.1007/s00431-008-0750-x
11. Skidanov AG, Radchenko VO, Morozenko DV. Biokhimichni ta imunologichni markery syrovatky krovi patsiyentiv im spondylolistezom ta nestabilnistyu khrebtovykh segmentiv poperekovogo viddilu khrebt. *Ukrayinskyy zhurnal medyt-syny, biologiyi ta sportu*. 2018; 3(5/14): 171–5. [Russian] DOI: 10.26693/jmbs03.05.171
12. Goryachkovskyy AM. *Klynicheskaya byokhymyya v laboratornoy dyagnostyke*. Odessa: Ekologyya; 2005. 616 s. [Russian]
13. Lyzogub MV, Leontyeva FS, Lyzogub KI. Dynamika biokhimichnykh markeriv operatsiyonogo stresu v krovi patsiyentiv pid chas operatyvnykh vtruchan na poperekovomu viddili khrebt. *Ukrayinskyy zhurnal medyt-syny, biologiyi ta sportu*. 2018; 3(5/14): 105–9. <https://doi.org/10.26693/jmbs03.05.105> [Ukrainian]
14. Pushkar MB, Georgiyants MA. Markery stresu ta stan regulatorynykh systemy pry adenotomiyi u ditey. *Medyt-syna neotlozhnykh sostoyanyu*. 2015; 5(68): 144–7. [Ukrainian]
15. *Laboratorynyy spravochnyk SYNEVO*. Ed by OV Nebyltsova. K: OOO «Doktor Medya»; 2011. 420 s. [Russian]
16. Glants S. *Medyko-byologicheskaya statystyka*. Per s angl. M: Praktyka; 1998. 459 s. [Russian]
17. Godlevskyy AI, Savosyuk SI. *Dyagnostyka ta monitoryng endotoksykozu u khirurgichnykh khvorykh: monografiya*. Vinnytsya: Nova Knyga; 2015. 232 s. [Ukrainian]
18. Kuryata AV, Cherkasova AV. Ynsulynorezystentnost y systemnoe vospalenyie u patsyentov s osteoartrozom v sochetanyy s ozhyrenyem. *Travma*. 2016; 17(1): 47–54. [Russian]

УДК 616-089.5: 577.17-721.6

ДИНАМИКА КОРТИЗОЛ-ИНСУЛИНОВОГО КОЭФФИЦИЕНТА И ИНДЕКСА ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

Лизогуб Н. В.

Резюме. В статье рассмотрены вопросы динамики инсулин-кортизолового коэффициента и индекса инсулинорезистентности у пациентов во время оперативных вмешательств на поясничном отделе позвоночника. К исследованию включено 23 пациента в возрасте 18–65 лет, ASA I–II с дегенеративными заболеваниями позвоночника, которым выполнялись плановые оперативные вмешательства с транспедикулярной стабилизацией 1–2 сегментов. Пациентам группы СА (n = 11) выполняли спинальную анестезию гипербарической 0,5% раствором бупивакаина (4 мл) в положении сидя, далее – на спине в течение 5 минут с последующим поворотом на живот. Пациентам группы ОА (n = 12) выполняли общую внутривенную анестезию с искусственной вентиляцией легких (пропофол, фентанил, атракуриум). Интубация трахеи выполнялась на спине с последующим поворотом пациента на живот. Забор крови осуществляли перед началом анестезии (Т1), через 30 минут (Т2) и 3 часа (Т3) после разреза, и через 24 часа (Т4) после операции, в крови определяли содержание кортизола, инсулина и глюкозы. Рассчитывали кортизол-инсулиновый коэффициент (К/И) и индекс инсулинорезистентности (НОМА – Homeostasis Model Assessment). К/И в группе пациентов ОА имел более высокие цифровые значения на наиболее травматичном этапе операции, однако статистически достоверно не отличался от группы СА. НОМА был ниже через 30 минут после начала операции у больных, которым проводили общую анестезию, по сравнению с пациентами, которым выполняли спинальную анестезию; через 3 и 24 часа после начала операции индекс НОМА был повышенным по сравнению с референтной нормой у здоровых людей, что требует дальнейшего контроля данного показателя в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: кортизол, инсулин, заболевания позвоночника, спинальная анестезия, кортизол-инсулиновый коэффициент, индекс инсулинорезистентности.

UDC 616-089.5: 577.17-721.6

Dynamics of Cortisol-Insulin Index and Individual Insulin Resistance in Patients after Surgery on the Lumbar Spine

Lyzohub M. V.

Abstract. The article deals with the dynamics of the insulin-cortisol coefficient and the index of insulin resistance in patients during surgical interventions on the lumbar spine.

Material and methods. The study included 23 patients aged 18–65, ASA I-II with degenerative-dystrophic spinal diseases, undergoing planned surgical interventions with transpedicular stabilization of 1–2 segments.

None of the patients had a history of diabetes mellitus. All of the patients under study were scheduled to be in the first operational phase (at 8 o'clock in the morning). Patients in the SA (spinal anesthesia) group (n = 11) were performed spinal anesthesia with a hyperbaric 0.5% solution of bupivacaine (4 ml) in sedentary position. Subsequently, the patients were in the back position for 5 minutes followed by turning to the abdomen. Patients in the TA (total anesthesia) group (n = 12) were performed general intravenous anesthesia with artificial ventilation of lungs (propofol, fentanyl, atracurium in common doses).

The intubation of the trachea was performed on the back with subsequent rotation of the patient on the stomach. Distribution of patients by groups was performed randomly. The control group consisted of 11 practically healthy people. Blood collection was carried out at the following time intervals: T1 – before the start of anesthesia, T2 – 30 minutes after the incision, T3 – 3 hours after the incision, T4 – 24 hours after surgery. Patients in the serum of blood determined the content of cortisol and insulin performed by the method of ELISA, the content of glucose – enzymatic method. The cortisol-insulin ratio was determined by the formula: $K/I = ((K \text{ at the study stage} \times 100 \%) / (K \text{ before surgery}) / ((I \text{ and stage of the study} \times 100 \%) / (I \text{ before surgery}))$, where K – cortisol, and I – Insulin. The Index of Insulin Resistance (NOMA – Homeostasis Model Assessment) was determined by the formula: $NOMA = (\text{glycaemia on empty stomach (mmol/l)} \times \text{insulin on an empty stomach } (\mu\text{U/l})) / 22.5$.

Results and discussion. The cortisol-insulin ratio in the SA group was significantly lower than the AR group, but no statistically significant difference was found between the groups. The index of insulin resistance (NOMA) was lowered in the group of patients with TA within 30 minutes after surgery by 46.4 % compared to the T1 in the same group as well as by 25.0 % compared to the T2 in the SA group. In terms of T3 and T4 in patients of both groups, the level of the NOMA index was higher than the current referent norm, indicating an increase in insulin resistance in patients in the first day after surgery.

Conclusions. Thus, the cortisol-insulin ratio in the TA group had higher digital values at the most traumatic stage of the operation; however, it was not statistically significantly different from the SA group. The Insulin Resistance Index (NOMA) was lower 30 minutes after the start of surgery in patients who underwent general anesthesia compared with those who performed spinal anesthesia. After 3 and 24 hours after the operation, the NOMA index was elevated compared to the reference standard in healthy people, requiring further control of this index in the early postoperative period.

Keywords: cortisol, insulin, spine diseases, spinal anesthesia, cortisol-insulin ratio, insulin resistance index.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 25.08.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування